

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-505981

(P2004-505981A)

(43) 公表日 平成16年2月26日(2004.2.26)

(51) Int.Cl.⁷C07D 491/147
// C07D 317/60
C07D 405/06

F I

C O 7 D 491/147
C O 7 D 317/60
C O 7 D 405/06

テーマコード (参考)

4 C O 2 2
4 C O 5 0
4 C O 6 3

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 46 頁)

(21) 出願番号 特願2002-518222 (P2002-518222)
 (86) (22) 出願日 平成13年7月26日 (2001.7.26)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年2月10日 (2003.2.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2001/008661
 (87) 国際公開番号 W02002/012247
 (87) 国際公開日 平成14年2月14日 (2002.2.14)
 (31) 優先権主張番号 100 41 671.3
 (32) 優先日 平成12年8月10日 (2000.8.10)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 300049958
 シエーリング アクチエンゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国 デー-1 3 3 5 3 ベ
 ルリン ミューラーシュトラッセ 1 7 8
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100092624
 弁理士 鶴田 準一
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100082898
 弁理士 西山 雅也
 (74) 代理人 100081330
 弁理士 樋口 外治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イミダゾ [1, 2-c] [2, 3] ベンゾジアゼピンおよびそれらの製造における中間製品の製造のための方法

(57) 【要約】

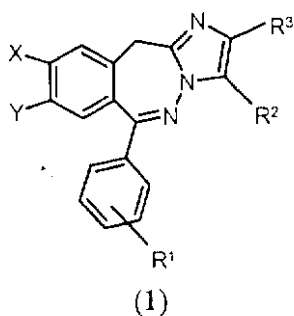
本発明は式 (1) で表される化合物の調製のための方法に関する。本発明は、さらに、式 (1) で表されるベンゾジアゼピンの製造における中間体として式 (5 および 6) で表されるこれまで知られていない化合物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 (1) :

【化 1】



10

(式中、

R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル、ニトロ、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $-CF_3$ 、ヒドロキシまたは $C_1 \sim C_6$ - アルカノイルオキシ基であり；

20

R^2 および R^3 は同じであるかまたは異なり、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ - アルカノイル、 $C_2 \sim C_6$ - アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ - アルケニル基；場合によりハロゲン、ヒドロキシまたは $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ基によって置換されていることのある $C_1 \sim C_6$ - アルキルまたは $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基；あるいは場合によりハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシまたは $C_1 \sim C_4$ - アルキル基によって置換されていることのあるアリールまたはヘタリール基を意味し；

X は水素またはハロゲンであり；

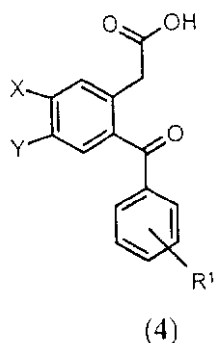
Y は $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ基であり；あるいは

X と Y は一緒になって、n が 1、2 または 3 である $-O-(CH_2)_n-O-$ を意味する

30

で表されるイミダゾ [1 , 2 - c] [2 , 3] ベンゾジアゼピンの製造方法において、下記一般式 (4) :

【化 2】



40

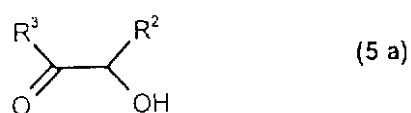
(式中、X、Y および R^1 は上述の意味を有する)

で表されるフェニル酢酸を、

(a) 下記式 5 a :

50

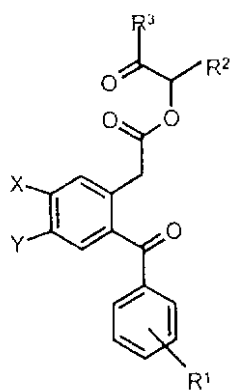
【化 3】



で表されるアルコールによりエステル化して、下記一般式 (5) :

10

【化 4】



(5)

20

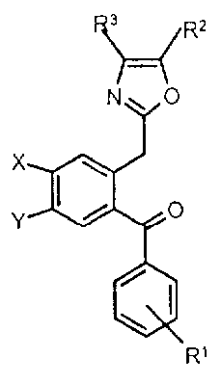
(式中、X、Y、 R¹、R² および R³ は上述の意味を有する)

30

で表される酢酸フェニルエチルを形成せしめ、そして

(b) アンモニアまたはアンモニア供与体と縮合せしめることにより下記一般式 (6) :

【化 5】



(6)

40

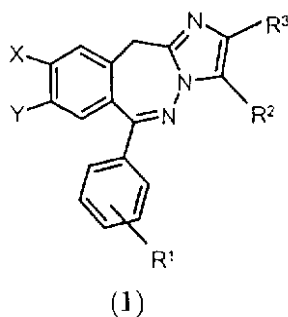
(式中、X、Y、 R¹、R² および R³ は上述の意味を有する)

で表されるオキサゾールを形成せしめ、そして次に、ヒドラジン分解により下記一般式 (50

50

1) :

【化 6】



10

(式中、X、Y、 R^1 、 R^2 および R^3 は上述の意味を有する)

で表される化合物を生成せしめる；

ことを特徴とする方法。

【請求項 2】

一般式 (5) で表される化合物を、0 ~ 150 において、溶媒または溶媒混合物中で、
酢酸アンモニウム、アンモニアまたはアンモニア供与体の存在下で、単一ポット反応を用
いて反応せしめ、次に、場合によっては一般式 (1) で表される化合物がその中で反応す
るオートクレープ中で、0 ~ 200 においてヒドラジンと反応せしめる、請求項 1 に
記載の方法。

20

【請求項 3】

2, 3 - ジメチル - 6 - フェニル - (12H) - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - h] イ
ミダゾ [1, 2 - c] [2, 3] ベンゾジアゼピン、
2, 3 - ジメチル - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - (12H) - [1, 3] ジオキソロ
[4, 5 - h] イミダゾ [1, 2 - c] [2, 3] ベンゾジアゼピン、
2, 3 - ジメチル - 6 - (4 - ニトロ - フェニル) - (12H) - [1, 3] ジオキソロ
[4, 5 - h] イミダゾ [1, 2 - c] [2, 3] ベンゾジアゼピン、
2, 3 - ジメチル - 6 - (4 - メトキシ - フェニル) - (12H) - [1, 3] ジオキソ
ロ [4, 5 - h] イミダゾ [1, 2 - c] [2, 3] ベンゾジアゼピン、
2, 3 - ジエチル - 6 - フェニル - (12H) - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - h] イ
ミダゾ [1, 2 - c] [2, 3] ベンゾジアゼピン、
2, 3 - ジフェニル - 6 - フェニル - (12H) - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - h]
イミダゾ [1, 2 - c] [2, 3] ベンゾジアゼピン、
の製造のための、請求項 1 または 2 に記載の方法。

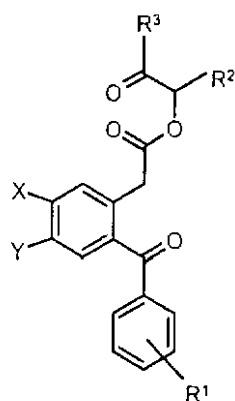
30

【請求項 4】

下記一般式 (5) :

40

【化 7】



5

10

(式中、

R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル、ニトロ、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $-CF_3$ 、ヒドロキシまたは $C_1 \sim C_6$ - アルカノイルオキシ基であり； 20

R^2 および R^3 は同じであるかまたは異なり、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ - アルカノイル、 $C_2 \sim C_6$ - アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ - アルケニル基；場合によりハロゲン、ヒドロキシまたは $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ基によって置換されていることのある $C_1 \sim C_6$ - アルキルまたは $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基；あるいは場合によりハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシまたは $C_1 \sim C_4$ - アルキル基によって置換されていることのあるアリールまたはヘタリール基を意味し；

X は水素またはハロゲンであり；

Y は $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ基であり；あるいは

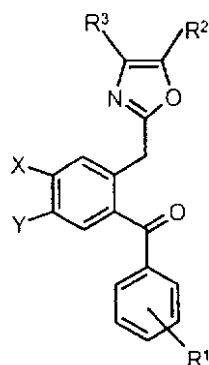
X と Y は一緒になって、n が 1、2 または 3 である $-O-(CH_2)_n-O-$ を意味する 30

で表されるフェニル酢酸エステル。

【請求項 5】

下記一般式 (6)：

【化 8】



6

40

50

(式中、

R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル、ニトロ、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $-CF_3$ 、ヒドロキシまたは $C_1 \sim C_6$ - アルカノイルオキシ基であり；

R^2 および R^3 は同じであるかまたは異なり、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ - アルカノイル、 $C_2 \sim C_6$ - アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ - アルケニル基；場合によりハロゲン、ヒドロキシまたは $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ基によって置換されていることのある $C_1 \sim C_6$ - アルキルまたは $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基；あるいは場合によりハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシまたは $C_1 \sim C_4$ - アルキル基によって置換されていることのあるアリールまたはヘタリール基を意味し；

X は水素またはハロゲンであり；

Y は $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ基であり；あるいは

X と Y は一緒になって、n が 1、2 または 3 である $-O-(CH_2)_n-O-$ を意味する

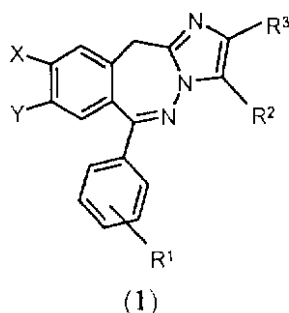
で表されるオキサゾール誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、一般式 (1)：

【化9】



【0002】

(式中、

R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル、ニトロ、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $-CF_3$ 、ヒドロキシまたは $C_1 \sim C_6$ - アルカノイルオキシ基であり；

R^2 および R^3 は同じであるかまたは異なり、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ - アルカノイル、 $C_2 \sim C_6$ - アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ - アルケニル基；場合によりハロゲン、ヒドロキシまたは $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ基によって置換されていることのある $C_1 \sim C_6$ - アルキルまたは $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基；あるいは場合によりハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシまたは $C_1 \sim C_4$ - アルキル基によって置換されていることのあるアリールまたはヘタリール基を意味し；

【0003】

X は水素またはハロゲンであり；

Y は $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ基であり；あるいは

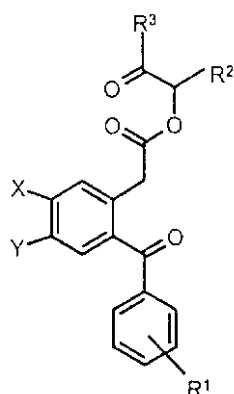
X と Y は一緒になって、n が 1、2 または 3 である $-O-(CH_2)_n-O-$ を意味する

で表されるイミダゾ[1,2-c][2,3]ベンゾジアゼピンの新規な製造方法に関する。

【0004】

本発明は、また、薬理活性化化合物を製造するための新規な中間体としての、下記一般式(5)：

【化10】



5

10

【0005】

20

(式中、

R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ニトロ、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $-CF_3$ 、ヒドロキシまたは $C_1 \sim C_6$ -アルカノイルオキシ基であり；

R^2 および R^3 は同じであるかまたは異なり、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルカノイル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル基；場合によりハロゲン、ヒドロキシまたは $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ基によって置換されていることのある $C_1 \sim C_6$ -アルキルまたは $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基；あるいは場合によりハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシまたは $C_1 \sim C_4$ -アルキル基によって置換されていることのあるアリールまたはヘタリール基を意味し；

【0006】

30

Xは水素またはハロゲンであり；

Yは $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ基であり；あるいは

XとYは一緒になって、nが1、2または3である $-O-(CH_2)_n-O-$ を意味する

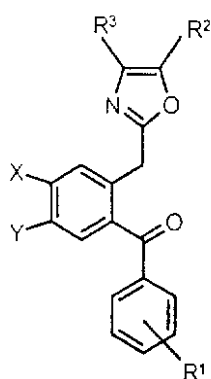
で表されるフェニル酢酸誘導体；

並びに

【0007】

下記一般式(6)：

【化11】



6

10

【0008】

(式中、

R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル、ニトロ、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $-CF_3$ 、ヒドロキシまたは $C_1 \sim C_6$ - アルカノイルオキシ基であり； 20

R^2 および R^3 は同じであるかまたは異なり、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ - アルカノイル、 $C_2 \sim C_6$ - アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ - アルケニル基；場合によりハロゲン、ヒドロキシまたは $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ基によって置換されていることのある $C_1 \sim C_6$ - アルキルまたは $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基；あるいは場合によりハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシまたは $C_1 \sim C_4$ - アルキル基によって置換されていることのあるアリールまたはヘタリール基を意味し；

【0009】

X は水素またはハロゲンであり；

Y は $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ基であり；あるいは 30

X と Y は一緒になって、n が 1、2 または 3 である $-O-(CH_2)_n-O-$ を意味する

で表されるオキサゾール誘導体；

をも含む。

【0010】

一般式における基は以下の意味を有する：

$C_1 \sim C_6$ - アルキル基は、それぞれの場合に、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、ペンチル、イソペンチルまたはヘキシル基などの直鎖または分岐鎖アルキル基として定義される。

$C_2 \sim C_6$ - アルケニル基の意味における R^2 および R^3 は、それぞれの場合に、例えば、ビニル、プロペニル、ブテン-1-イル、イソブテニル、ペンテン-1-イル、2,2-ジメチル-ブテン-1-イル、3-メチルブテン-1-イル、またはヘキセン-1-イル基などの少なくとも一つの二重結合を含む基である。 40

【0011】

R^2 および R^3 が $C_1 \sim C_6$ - アルキニル基を意味する場合、例えば、エチニル、プロピニル、ブチン-1-イル、ブチン-2-イル、ペンチン-1-イル、ペンチン-2-イル、3-メチルブチン-1-イル、またはヘキシニル基などの少なくとも一つの三重結合を有する基である。上述のアルケニルまたはアルキニル基は、また、場合によりハロゲン原子によって置換されていることがあり得る。ハロゲン化されたアルキル基が存在する場合、後者は1箇所以上でハロゲン化することができるが、しかし、 $-CF_3$ 基のよ 50

うに過ハロゲン化することもできる。

【 0 0 1 2 】

上述の基の中で、ハロゲンはそれぞれフッ素、塩素、臭素およびヨウ素として定義される。

アリールおよびヘタリール基の意味における R^2 および R^3 は、場合によりハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ -、または $C_1 \sim C_4$ - アルキル基によって 1、2 または 3 箇所で置換されていることがあり得；あらゆる置換が可能である。

【 0 0 1 3 】

アリールおよびヘタリール基は、単環式または 2 環式化合物として存在し、5 ~ 12 個の環原子を有し、好ましくは、5 ~ 9 個の環原子を有し、例えばアリール基としてのフェニル、10
 ビフェニル、ナフチル、またはインデニル基、および例えば、硫黄、酸素、および / または窒素などの 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有するヘタリール基としてのチエニル、フリル、ピラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチオアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル、キノリル、イソキノリル、ベンゾ [1] チエニル、またはベンゾフラニル基などが挙げられる。好ましい基として、2 - チエニル、3 - チエニル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イルおよびフェニル基を挙げることができる。

【 0 0 1 4 】

$C_3 \sim C_8$ - シクロアルキルの意味における R^2 および R^3 とは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル基を指す。
 $C_1 \sim C_6$ - アルカノイル基として、それぞれの場合において、例えば、ホルミル、アセチル、プロピノイル、ブタノイル、イソプロピルカルボニル、カプロイル、バレロイルまたはトリメチルアセチルなどの直鎖または分岐鎖脂肪族カルボン酸基が適する。

【 0 0 1 5 】

R^1 は、好ましくは、水素、塩素、ニトロ、メトキシ基を意味し； R^2 および R^3 は、好ましくは、水素、または $C_1 \sim C_4$ - アルキルまたはフェニル基を意味し；X と Y は一緒になって好ましくは - O - CH_2 - O - を意味する。

一般式 1 で表される化合物の製造のための方法は WO 97 / 28163 に記載されている。

【 0 0 1 6 】

本発明の対象は、一般式 (1) で表される化合物の合成のための新規な方法である。本発明の主題は、また、合成の枠組み内で処理され、それ自体で用いるかまたは他の標的分子合成用の出発材料として誘導することができる、新規なこれまでに知られていない中間体である。

この目的は請求の範囲の教示により達成される。

本発明の方法によって、従来技術からの公知の合成における段階数よりも少ない中間段階数で処理され、精製工程の数は有意に低く、全体収率は上がる。本発明の方法は、工業規模での式 (1) で表される化合物の製造を可能とする。

【 0 0 1 7 】

従って、本発明は、一般式 (1) (式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 並びに X 及び Y は前記の意味を有する) で表されるイミダゾ [1, 2 - c] [2, 3] ベンゾジアゼピンの製造方法において、

下記一般式 (4) :

【 0 0 1 8 】

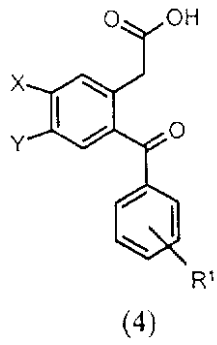
【 化 1 2 】

10

20

30

40



10

【 0 0 1 9 】

(式中、X、Yおよび R¹ は上述の意味を有する)

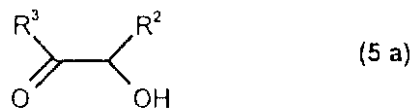
で表されるフェニル酢酸を、

(a) 下記式 5 a :

【 0 0 2 0 】

【 化 1 3 】

20

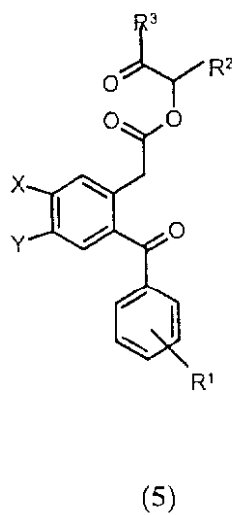


で表されるアルコールによりエステル化して、下記一般式 (5) :

【 0 0 2 1 】

【 化 1 4 】

30



40

【 0 0 2 2 】

(式中、X、Y、 R¹、R²および R³ は上述の意味を有する)

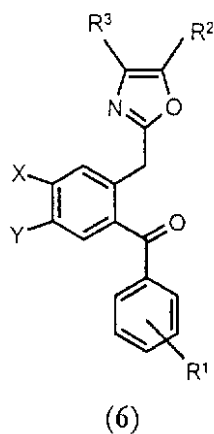
50

で表される酢酸フェニルエチルを形成せしめ、そして

(b) アンモニアまたはアンモニア供与体と縮合せしめることにより下記一般式(6)：

【0023】

【化15】



10

20

【0024】

(式中、X、Y、 R^1 、 R^2 および R^3 は上述の意味を有する)

で表されるオキサゾールを形成せしめ、そして次に、ヒドラジン分解により一般式(1)
(式中、X、Y、 R^2 および R^3 は上述の意味を有する)で表される化合物を生成せしめる；

ことを特徴とする方法を含む。

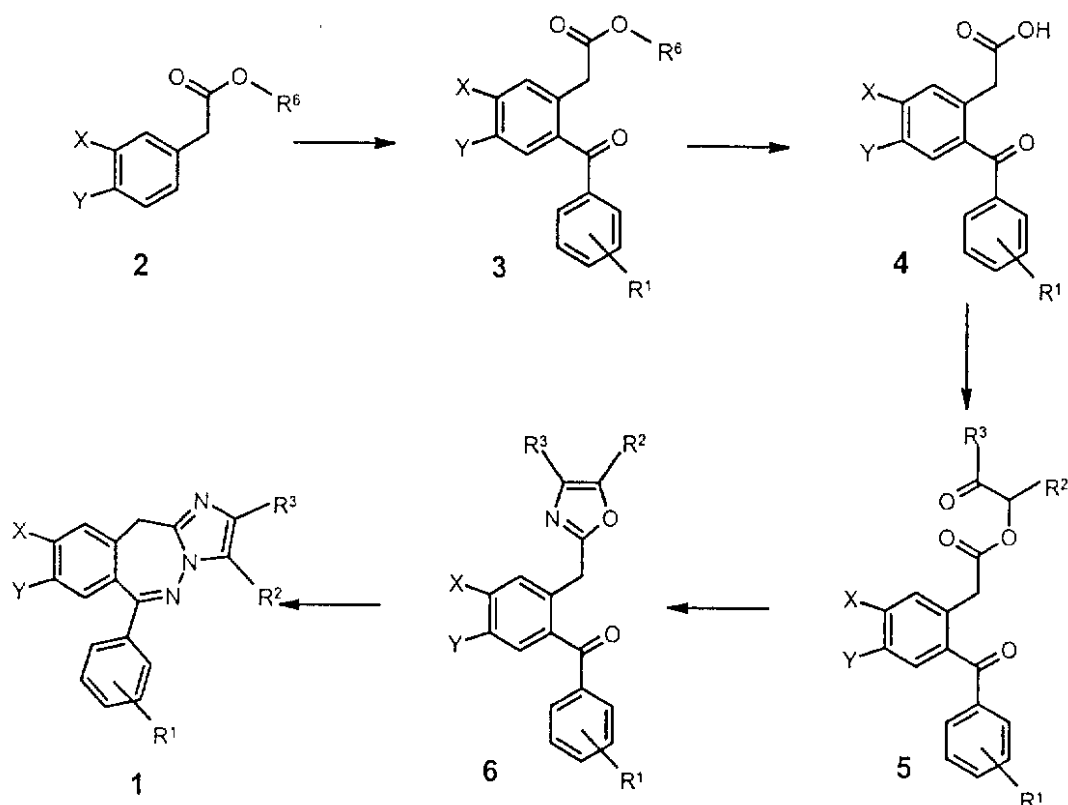
【0025】

一般式1で表されるイミダゾ[1,2-c][2,3]ベンゾジアゼピンはダイアグラム1に従って合成される。

【化16】

30

ダイアグラム 1



10

20

【 0 0 2 6 】

一般式 (2) で表される化合物から一般式 (3) で表される化合物を形成する反応は、フリーデル・クラフツ反応の技術上公知の方法 (例えば、J . Chem . Soc . , Perkin Trans . 1 1991 , 169 ~ 173) により行われる。例えば、一般式 (2) で表される化合物は、例えば、四塩化錫、三塩化アルミニウム、四塩化チタンなどのルイス酸、および例えば、塩化ベンゾイル、安息香酸無水物または別の活性化カルボン酸誘導体などのアシル化剤の存在下で反応する。有意な収率増加は、追加の N , N - ジメチルアセトアミドが反応混合物に添加される場合に達成される。溶媒として、例えば、塩化メチレンまたは塩化エチレンおよびそれらの混合物などのハロゲン化炭化水素を用いることができる。反応は - 30 ~ 50 の温度範囲、しかし好ましくは 0 ~ 25 の温度範囲において行われる。

30

【 0 0 2 7 】

一般式 (3) で表される化合物から一般式 (4) で表される化合物を形成する反応は、技術上公知である酸化反応法により行われる。例えば、一般式 3 で表される化合物は、低級の好ましくは第一級アルコールまたは水またはそれらの混合物などの溶媒中の、水酸化アルカリ、しかし好ましくは水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下で加熱される。反応は 25 ~ 150 の温度範囲、しかし好ましくは 70 ~ 110 の温度範囲において行われる。

40

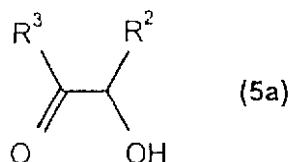
【 0 0 2 8 】

一般式 (4) で表される化合物から一般式 (5) で表される化合物を形成する反応は、技術上公知であるエステル化法により行われる。例えば、一般式 4 で表される化合物は、例えば、カルボニルジイミダゾール、および 3 - ヒドロキシ - 2 - ブタノンなどの式 (5 a) で表されるアルコールなどの活性化剤の存在下で反応する。

50

【 0 0 2 9 】

【 化 1 7 】



10

【 0 0 3 0 】

溶剤として、例えば、塩カメチレン塩化エチレンなどのハロゲン化炭化水素およびTHFならびにそれらの混合物を用いることができる。反応は - 20 ~ 100 の温度範囲、しかし好ましくは 0 ~ 25 の温度範囲において行われる。

【 0 0 3 1 】

R² および R³ は標準法により一般式(5)で表される化合物の中で変更できることは、当業者によく知られている。これはエステル化段階における他のアルコールの使用により、のみならず、既に存在しているエステルの再エステル化により起こすことができる。従って、R² および R³ は、水素、ハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アルカノイル、場合により置換されていることのあるアルキニル、場合により置換されていることのあるアルケニル基；場合によりハロゲン、ヒドロキシまたはアルコキシ基によって置換されていることのあるアルキルまたはシクロアルキル基；または場合により置換されていることのあるアリールまたはヘタリール基の意味を有する。

20

【 0 0 3 2 】

一般式(5)で表される化合物から一般式(6)で表される化合物を形成する反応は、二つのカルボニル基のアンモニアとの縮合によるオキサゾール製造のための、技術上公知の方法により行われる。例えば、一般式(5)で表される化合物は、酢酸アンモニウム、アンモニア、アンモニア溶液または例えば、酢酸の存在下でのアセトアミドまたはホルムアミドなどの別のアンモニア供与体の存在下で反応する。溶媒として、例えば、塩化メチレンまたは塩化エチレンなどのハロゲン化炭化水素；例えば、蟻酸または酢酸などの有機酸、およびメタノールまたはエタノールなどの低級アルコール、のみならずエチレン・グリコールおよびそれらの混合物を用いることができる。反応は 0 ~ 150 の温度範囲、しかし好ましくは 50 ~ 100 の温度範囲において行われる。

30

【 0 0 3 3 】

一般式(6)で表される化合物から一般式(1)で表される化合物を形成する反応は、ヒドラジン分解またはヒドラゾン形成による技術上公知の方法によって行われる。例えば、一般式(6)で表される化合物は、ヒドラジンまたはヒドラジン・水和物の存在下で反応する。溶媒として、例えば、塩化メチレンまたは塩化エチレンなどのハロゲン化炭化水素、例えば、蟻酸または酢酸などの有機酸、およびメタノールまたはエタノールなどの低級アルコール、のみならずエチレン・グリコールおよびそれらの混合物を用いる。反応は 0 ~ 200 の温度範囲、しかし好ましくは 80 ~ 120 の温度範囲において行われる。オートクレーブ中での反応機構は可能である。

40

【 0 0 3 4 】

一般式(5)で表される化合物から式(1)で表される化合物を形成する反応は、また、単一ポット反応において行われる。例えば、式(5)で表される化合物は、酢酸アンモニウム、アンモニア、アンモニア溶液または例えば、酢酸存在下でのアセトアミドまたはホルムアミドなどの別のアンモニア供与体の存在下で反応する。

【 0 0 3 5 】

溶媒として、例えば、塩化メチレンまたは塩化エチレンなどのハロゲン化炭化水素；例えば、蟻酸または酢酸などの有機酸、および例えば、メタノールまたはエタノールなどの低

50

級アルコール；のみならずエチレン・グリコールおよびそれらの混合物を用いることができる。反応は0 ~ 150 の温度範囲、しかし好ましくは50 ~ 100 の温度範囲において行われる。反応が完結した後、ヒドラジンまたはヒドラジン・水和物を反応混合物に添加する。反応は0 ~ 200 の温度範囲、しかし好ましくは80 ~ 120 の温度範囲において行われる。オートクレーブ中での反応機構は可能である。

【0036】

出発化合物の製造が記載されていない場合、後者は公知であるか、または公知の方法または本明細書において記載されている方法に対して類似に製造することができる。本発明による方法を、実施例を通して以下に示す。

【0037】

実施例．

2 - ベンゾイル - 4 , 5 - (メチレンジオキシ) - フェニル酢酸メチルエステル (化合物 (3))

塩化メチレン270 ml 中の四塩化錫79 ml およびN, N' - ジメチルアセトアミド25 ml を室温で塩化ベンゾイル39 ml と混合した。4, 5 - (メチレンジオキシ) - フェニル酢酸メチルエステル (化合物 (2)) 44 g を0 でこの混合物に滴状に添加し、溶液を室温で12時間にわたり攪拌する。仕上げる目的のために、-15 で水660 ml を添加し、続いて水相を塩化メチレンで抽出する。収集した有機留分を6 N NaOH 水溶液で洗浄し、回転式蒸発器中での蒸発により完全に濃縮する。粗製品3 (74 g) をエタノールから結晶化する。

【0038】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 3.61 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 2H, ベンジル・CH₂), 6.03 (s, 2H, OCH₂O), 6.84 および 6.88 (2s ~ 1H, 3 - および 6 - H アリール), 7.43 ~ 7.80 (m, 5H, PhCOO) .

融点 : 74 ~ 76 、 燃 焼 分 析 : 計 算 値 : C 68.45 H 4.73

測定値 : C 68.53 H 4.59

【0039】

同様にして、下記の化合物が製造される：

2 - (4 - クロロ - ベンゾイル) - 4 , 5 - (メチレンジオキシ) - フェニル酢酸メチルエステル、

2 - (4 - ニトロ - ベンゾイル) - 4 , 5 - (メチレンジオキシ) - フェニル酢酸メチルエステル、

2 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - 4 , 5 - (メチレンジオキシ) - フェニル酢酸メチルエステル、

2 - (4 - メチル - ベンゾイル) - 4 , 5 - (メチレンジオキシ) - フェニル酢酸メチルエステル、

2 - (4 - シアノ - ベンゾイル) - 4 , 5 - (メチレンジオキシ) - フェニル酢酸メチルエステル。

【0040】

2 - ベンゾイル - 4 , 5 - (メチレンジオキシ) - フェニル酢酸 (化合物 (4))

1 N NaOH 水溶液50 ml 中の化合物 (2) の10 g 懸濁液を2時間にわたり還流する。次に、1 N 硫酸水溶液10 ml を添加し、沈殿固形物を濾過分離し、水で再洗浄する。製品4 (8.3 g) を真空で乾燥し、さらなる精製なしで次の段階において用いる。

【0041】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) : δ = 3.68 (s, 2H, ベンジル・CH₂), 6.12 (s, 2H, OCH₂O), 6.86 および 7.03 (2s ~ 1H, 3 - および 6 - H アリール), 7.50 ~ 7.73 (m, 5H, PhCOO), 12.18 (br. s, 1H, COOH) .

融点 : 185 ~ 189 、 燃 焼 分 析 : 計 算 値 : C 67.60 H 4.25

測定値：C 67.66 H 4.20

【0042】

同様にして、下記の化合物が製造される：

2 - (4 - クロロ - ベンゾイル) - 4, 5 - (メチレンジオキシ) - フェニル酢酸、
 2 - (4 - ニトロ - ベンゾイル) - 4, 5 - (メチレンジオキシ) - フェニル酢酸、
 2 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - 4, 5 - (メチレンジオキシ) - フェニル酢酸、
 2 - (4 - メチル - ベンゾイル) - 4, 5 - (メチレンジオキシ) - フェニル酢酸、
 2 - (4 - シアノ - ベンゾイル) - 4, 5 - (メチレンジオキシ) - フェニル酢酸。

【0043】

2 - ベンゾイル - 4, 5 - (メチレンジオキシ) - フェニル酢酸 - (3 - オキソ - ブチ - 10
 2 - イルエステル) (化合物 (5))

50 g の化合物 (4)、3 - ヒドロキシ - 2 - ブタノン 19 g および N, N' - カルボニルジイミダゾール 32 g を室温で塩化メチレン 500 ml 中に溶解し、3 日間にわたり攪拌する。仕上げるために、それを V E - 水 200 ml と混合し、次に、塩化メチレンで抽出する。収集した有機留分を回転式蒸発器中での蒸発により濃縮する。粗製品をメタノールから結晶化し (2 x)、45 g の化合物 (5) を得る。

【0044】

¹H - NMR (CDCl₃) : δ = 1.32 (d, 3H, J = 6.9, CH₃ C - O), 2.11 (s, 3H, CH₃ C = O), 3.88 (s, 2H, ベンジル - CH₂), 5.03 (q, 1H, J = 6.9, CH - O), 6.04 (s, 2H, OCH₂O), 6.87 および 6.90 (2s ~ 1H, 3 - および 6 - H アリール), 7.42 ~ 7.74 (m, 5H, PhCO). 20

融点：81 ~ 83、燃焼分析：計算値：C 67.79 H 5.12

測定値：C 67.83 H 5.04

【0045】

同様にして、下記の化合物が製造される：

2 - (4 - クロロ - ベンゾイル) - 4, 5 - (メチレンジオキシ) - フェニル酢酸 - (3 - オキソ - ブチ - 2 - イルエステル)、
 2 - (4 - ニトロ - ベンゾイル) - 4, 5 - (メチレンジオキシ) - フェニル酢酸 - (3 - オキソ - ブチ - 2 - イルエステル)、
 2 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - 4, 5 - (メチレンジオキシ) - フェニル酢酸 - (3 - オキソ - ブチ - 2 - イルエステル)、
 2 - ベンゾイル - 4, 5 - (メチレンジオキシ) - フェニル酢酸 - (4 - オキソ - ヘキシ - 3 - イルエステル)、
 2 - ベンゾイル - 4, 5 - (メチレンジオキシ) - フェニル酢酸 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジフェニル - エチ - 1 - イルエステル)。 30

【0046】

2 - ベンゾイル - 4, 5 - (メチレンジオキシ) - ベンジル - 4, 5 - ジメチル - オキサゾール (化合物 (6))

濃縮酢酸 14 ml を 1, 2 - ジクロロエタン 200 ml 中の 10 g の化合物 (5) および酢酸アンモニウム 19 g に添加し、混合物を 6 時間にわたり還流する。次に、1 N NaOH 水溶液 100 ml を添加し、それを塩化メチレンで抽出する。混合有機抽出物を回転式蒸発器中での蒸発により濃縮し、粗製品をシリカ・ゲル上 (ヘキサン：酢酸エチル 9 : 1 → 8 : 2) で濾過する。純粋な 6 の 6.9 g を得る (粘性油)。 40

【0047】

¹H - NMR (CDCl₃) : δ = 1.94 および 2.03 (2s ~ 3H, 2CH₃), 4.13 (s, 2H, ベンジル, CH₂), 6.01 (s, 2H, OCH₂O), 6.83 および 6.86 (2s ~ 1H, 3 - および 6 - H アリール), 7.41 ~ 7.80 (m, 5H, PhCO).

燃焼分析：計算値：C 71.63 H 5.11 N 4.18

測定値：C 71 . 47 H 5 . 04 N 3 . 97

【0048】

同様にして、下記の化合物が製造される：

2 - (4 - クロロ - ベンゾイル) - 4 , 5 - (メチレンジオキシ) - ベンジル - 4 , 5 - ジメチル - オキサゾール、

2 - (4 - ニトロ - ベンゾイル) - 4 , 5 - (メチレンジオキシ) - ベンジル - 4 , 5 - ジメチル - オキサゾール、

2 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - 4 , 5 - (メチレンジオキシ) - ベンジル - 4 , 5 - ジメチル - オキサゾール、

2 - ベンゾイル - 4 , 5 - (メチレンジオキシ) - ベンジル - 4 , 5 - ジメチル - オキサゾール、

2 - ベンゾイル - 4 , 5 - (メチレンジオキシ) - ベンジル - 4 , 5 - ジメチル - オキサゾール。

【0049】

2 , 3 - ジメチル - 6 - フェニル - (1 2 H) - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - h] イミダゾ [1 , 2 - c] [2 , 3] ベンゾジアゼピン (化合物 (1))

オートクレープ中で、ヒドラジン水和物 0 . 5 m l を、エチレン・グリコール 1 8 m l および濃縮酢酸 2 m l 中に溶解した 2 g の化合物 (6) に添加する。それを 1 2 時間にわたり 1 2 0 に加熱し、次に、反応混合物を 2 N N a O H 水溶液により室温で混合する。それを酢酸エチルにより数回抽出し、混合有機相を回転式蒸発器中での蒸発により完全に濃縮する。粗製品をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 9 : 1 → 8 : 2) により精製し、純粋な 1 の収量は 1 . 2 g である。

【0050】

¹ H - NMR (DMSO) : δ = 2 . 0 1 および 2 . 2 0 (2 S - 3 H , 2 C H ₃) , 3 . 8 2 (b r . s , 2 H , ベンジル , C H ₂) , 6 . 0 8 (s , 2 H , O C H ₂ O) , 6 . 5 5 および 7 . 1 5 (2 s ~ 1 H , 2 アリール - H) , 7 . 4 8 ~ 7 . 7 2 (m , 5 H , P h C O) .

融点：177、燃焼分析：計算値：C 72 . 49 H 5 . 18 N 12 . 88

測定値：C 72 . 33 H 5 . 31 N 12 . 46

【0051】

同様にして、下記の化合物が製造される：

2 , 3 - ジメチル - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - (1 2 H) - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - h] イミダゾ [1 , 2 - c] [2 , 3] ベンゾジアゼピン、

2 , 3 - ジメチル - 6 - (4 - ニトロ - フェニル) - (1 2 H) - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - h] イミダゾ [1 , 2 - c] [2 , 3] ベンゾジアゼピン、

2 , 3 - ジメチル - 6 - (4 - メトキシ - フェニル) - (1 2 H) - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - h] イミダゾ [1 , 2 - c] [2 , 3] ベンゾジアゼピン

2 , 3 - ジエチル - 6 - フェニル - (1 2 H) - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - h] イミダゾ [1 , 2 - c] [2 , 3] ベンゾジアゼピン、

2 , 3 - ジフェニル - 6 - フェニル - (1 2 H) - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - h] イミダゾ [1 , 2 - c] [2 , 3] ベンゾジアゼピン。

【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Februar 2002 (14.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/12247 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 491/14,
487/04, 263/30, 317/48, 413/10, C07C 69/614 // (C07D
491/14, 317:00, 243:00, 255:00) (C07D 487/04, 243:00,
255:00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/08661

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Juli 2001 (26.07.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 41 671.3 10. August 2000 (10.08.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE], Corporate Patents, Müllerstrasse 178, 13353
Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WINTER, Eric
[DE/DE], Dahlbenweg 1, 38108 Braunschweig (DE).
SCHNEIDER, Matthias [DE/DE], Osnabrücker Strasse
30, 10589 Berlin (DE). TILSTAM, Ulf [SE/DE], Fis-
schhauser Weg 8, 13359 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, VN, YU, ZA,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen
— insgesamt in elektronischer Form (mit Ausnahme des Kopf-
bogens); auf Antrag vom Internationalen Büro erhältlich

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

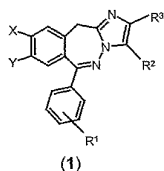
WO 02/12247 A1
(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF IMIDAZO-(1,2-C)-BENZODIAZEPINES AND INTERMEDIATES IN
THE PRODUCTION THEREOF
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON IMIDAZO[1,2-C][2,3]BENZODIAZEPINEN UND ZWISCHEN-
PRODUKTE BEI DEREN HERSTELLUNG
(57) Abstract: The invention relates to a method for the preparation of compound of formula (1). The invention further relates to
the previously unknown compounds of formulas (5 and 6) as intermediates in the production of benzodiazepines of formula (1).
(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Darstellung der Verbindungen mit der allge-
meinen Formel (1). Darüber hinaus sind die bisher nicht bekannten Verbindungen der allgemeinen Formeln (5 und 6) als Zwischen-
produkte zur Herstellung von Benzodiazepinen der allgemeinen Formel (1) ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung.

WO 02/12247

PCT/EP01/08661

**Verfahren zur Herstellung von Imidazo[1,2-c][2,3]benzodiazepinen und
Zwischenprodukte bei deren Herstellung**

- 5 Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Imidazo-
[1,2-c][2,3]benzodiazepinen der allgemeinen Formel (1) sowie neuer
Zwischenprodukte im Verfahren,



10

worin

R¹ = Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Nitro, Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, -CF₃,
Hydroxy oder C₁-C₆-Alkanoyloxy,

15

R² und R³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-
Alkoxy, Hydroxy, Cyano, C₁-C₆-Alkanoyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₂-C₆-Alkenyl,
gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes C₁-C₆-
Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls mit Halogen, C₁-C₄-Alkoxy oder
C₁-C₄-Alkyl substituierten Aryl- oder Hetarylrest,

20

X = Wasserstoff oder Halogen,

Y = C₁-C₆-Alkoxy oder

25

X und Y gemeinsam -O-(CH₂)_n-O- mit

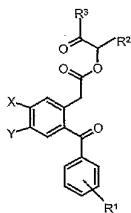
n = 1, 2 oder 3 bedeuten.

WO 02/12247

PCT/EP01/08661

-2-

Die Erfindung beinhaltet auch als neue Zwischenprodukte zur Herstellung pharmakologisch wirksamer Verbindungen Phenyllessigsäurederivate der allgemeinen Formel 5,



5

5 worin

R¹ = Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Nitro, Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, -CF₃, Hydroxy oder C₁-C₆-Alkanoyloxy,

10 R² und R³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, C₁-C₆-Alkanoyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₂-C₆-Alkenyl, gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy oder C₁-6-Alkoxy substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls mit Halogen, C₁-4-Alkoxy oder C₁-4-Alkyl substituierten Aryl- oder Hetarylrest,

15

X = Wasserstoff oder Halogen,

Y = C₁-C₆-Alkoxy oder

20 X und Y gemeinsam -O-(CH₂)ₙ-O- mit

n = 1, 2 oder 3 bedeuten

und

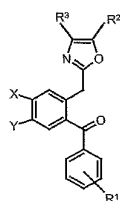
25

WO 02/12247

PCT/EP01/08661

-3-

Oxazol-Derivate der allgemeinen Formel 6,



6

worin

- 5 R¹ = Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Nitro, Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, -CF₃, Hydroxy oder C₁-C₆-Alkanoyloxy,

- R² und R³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, C₁-C₆-Alkanoyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₂-C₆-Alkenyl, gegebenfalls durch Halogen, Hydroxy oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl oder einen gegebenfalls mit Halogen, C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Alkyl substituierten Aryl- oder Hetarylrest,

X = Wasserstoff oder Halogen,

- 15 Y = C₁-C₆-Alkoxy oder

X und Y gemeinsam -O-(CH₂)_n-O- mit

- 20 n = 1, 2 oder 3 bedeuten.

Die Reste innerhalb der allgemeinen Formeln haben folgende Bedeutungen:

- 25 Unter C₁-C₆-Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl zu verstehen.

WO 02/12247

PCT/EP01/08661

-4-

R² und R³ in der Bedeutung C₂-C₆-Alkenyl enthalten jeweils mindestens eine Doppelbindung, wie beispielsweise Vinyl, Propenyl, Buten-1-yl, Isobutenyl, Penten-1-yl, 2,2-Dimethyl-buten-1-yl, 3-Methylbuten-1-yl, Hexen-1-yl.

- 5 Bedeuten R² und R³ C₁-C₆-Alkynyl, so ist mindestens eine Dreifachbindung vorhanden, wie beispielsweise Ethynyl, Propynyl, Butyn-1-yl, Butyn-2-yl, Pentyl-1-yl, Pentyl-2-yl, 3-Methylbutyn-1-yl, Hexyn-1-yl. Die vorstehend beschriebenen Alkenyl- oder Alkynylreste können gegebenenfalls auch mit Halogenatomen substituiert sein. Liegt ein halogener Alkylrest vor, so kann dieser ein- oder
10 mehrfach halogeniert, aber auch perhalogeniert sein, wie beispielsweise -CF₃.

Unter Halogen innerhalb der vorstehenden Resten ist jeweils Fluor, Chlor, Brom und Jod zu verstehen.

- 15 R² und R³ in der Bedeutung Aryl- und Hetarylrest können gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach mit Halogen, C₁₋₄-Alkoxy-, oder C₁₋₄-Alkylresten substituiert sein; beliebige Permutationen sind möglich.

- Der Aryl- und Hetarylrest kann als Mono- oder Bicyclus vorliegen und 5 - 12
20 Ringatome, vorzugsweise 5 - 9 Ringatome enthalten, wie beispielsweise Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, Indenyl als Arylrest und Thienyl, Furyl, Pyranyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Oxazolyl, Iso-oxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, 1,3,4-Oxadiazol-2-yl, 1,2,4-Oxadiazol-5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3-yl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzo[1]thienyl, Benzofuranyl als Hetarylrest, enthaltend
25 1-3 Heteroatomen wie beispielsweise Schwefel, Sauerstoff, und/oder Stickstoff. Als bevorzugte Reste sind 2-Thienyl, 3-Thienyl, Pyridin-2-yl, Pyridin-3-yl, Pyridin-4-yl und Phenyl genannt.

- Mit R² und R³ in der Bedeutung C₃-C₈-Cycloalkyl sind beispielsweise der
30 Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und Cycloheptylrest gemeint.

- Als C₁-C₆-Alkanoylreste sind jeweils geradkettige oder verzweigte aliphatische Carbonsäurereste wie beispielsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, Butanoyl,
35 Isopropylcarbonyl, Caproyl, Valeroyl oder Trimethylacetyl geeignet.

Bevorzugt bedeuten R¹ Wasserstoff, Chlor, Nitro, Methoxy; R² und R³ Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl oder Phenyl; X und Y gemeinsam -O-CH₂-O-.

WO 02/12247

PCT/EP01/08661

-5-

Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 werden innerhalb der WO 97/28163 beschrieben.

- 5 Aufgabe dieser Erfindung ist ein neues Verfahren zur Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel 1. Ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung sind neue, bisher nicht bekannte Zwischenprodukte der allgemeinen Formeln 5 und 6, die im Rahmen der Synthese durchlaufen werden und per se oder derivatisiert als Ausgangsmaterialien für die Synthese anderer
- 10 Zielmoleküle verwendet werden können.

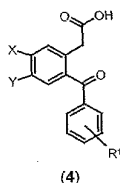
Gelöst wird diese Aufgabe durch die Lehre der Patentansprüche.

- Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden weniger Zwischenstufen
- 15 durchlaufen als in der bekannten Synthese aus dem Stand der Technik, die Anzahl der Reinigungsschritte ist deutlich niedriger und die Gesamtausbeute wird erhöht. Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht die Herstellung der Verbindungen der Formel I in technischem Maßstab.

- 20 Die Erfindung beinhaltet also ein Verfahren zur Herstellung von Imidazo[1,2-c][2,3]benzodiazepinen der allgemeinen Formel 1

worin R¹, R² und R³ sowie X und Y die vorstehende Bedeutung haben ,

- 25 aus Phenylelessigsäuren der allgemeinen Formel 4,



(4)

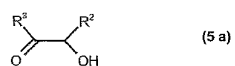
worin X, Y und R¹ die oben genannte Bedeutung haben,

WO 02/12247

PCT/EP01/08661

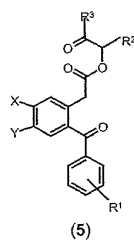
-6-

a) durch Veresterung mit einem Alkohol der Formel 5 a



5

zum Phenylessigester der allgemeinen Formel 5,



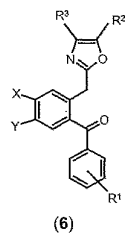
10

worin

X, Y, R¹, R² und R³ die oben genannte Bedeutung haben,

b) durch Kondensation mit Ammoniak oder einem Ammoniak-Donor zu dem Oxazol der allgemeinen Formel 6,

15



worin

WO 02/12247

PCT/EP01/08661

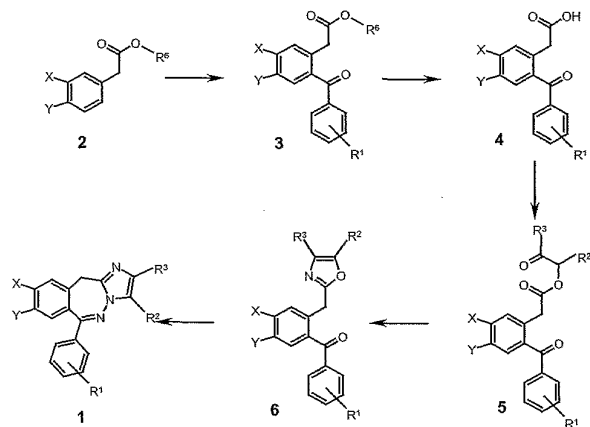
-7-

X, Y, R¹, R² und R³ die oben genannte Bedeutung haben und anschließender

Hydrazinolyse zu den Verbindungen der allgemeinen Formel 1.

- 5 Imidazo[1,2-c][2,3]benzodiazepine der allgemeinen Formel 1 werden gemäß Schema 1 synthetisiert.

Schema 1



10

Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel 2 zu einer Verbindung der allgemeinen Formel 3 erfolgt nach einem an sich bekannten Verfahren (z. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 169 - 173) einer Friedel-Crafts-Reaktion. Beispielsweise werden Verbindungen der allgemeinen Formel 2 in Gegenwart von Lewisäuren wie etwa Zinntetrachlorid, Aluminiumtrichlorid, Titan-tetrachlorid und einem Acylierungsmittel wie etwa Benzoylchlorid, Benzoesäureanhydrid oder einem anderen aktivierten Carbonsäurederivat umgesetzt. Eine wesentliche Ausbeuteerhöhung wird erzielt, wenn zusätzlich *N,N*-Dimethylacetamid zum Reaktionsgemisch hinzugefügt wird. Als Lösemittel können halogenierte Kohlenwasserstoffe wie z. B. Methylchlorid oder Ethylchlorid und deren Gemische dienen. Die Reaktion wird in einem

15

20

WO 02/12247

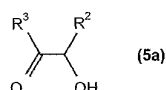
PCT/EP01/08661

-8-

Temperaturbereich von -30° bis 50°C durchgeführt, bevorzugt jedoch im Temperaturbereich von 0° bis 25°C .

- Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel 3 zu einer Verbindung der allgemeinen Formel 4 erfolgt nach einem an sich bekannten Verfahren einer Verseifungsreaktion. Beispielsweise wird eine Verbindung der allgemeinen Formel 3 in Gegenwart einer Base wie Alkalihydroxid, bevorzugt aber Natriumhydroxid, in einem Lösemittel wie einem niederen, bevorzugt primären Alkohol oder Wasser oder deren Gemische erhitzt. Die Reaktion wird in einem Temperaturbereich von 25° bis 150°C durchgeführt, bevorzugt jedoch im Temperaturbereich von 70° bis 110°C .

- Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel 4 zu einer Verbindung der Formel 5 erfolgt nach einem an sich bekannten Verfahren einer Veresterung. Beispielsweise wird eine Verbindung der allgemeinen Formel 4 in Gegenwart eines Aktivierungsreagenzes wie z. B. Carbonyldiimidazol und einem Alkohol der Formel



- wie 3-Hydroxy-2-butanon umgesetzt. Als Lösemittel können halogenierte Kohlenwasserstoffe wie z. B. Methylenchlorid oder Ethylenchlorid sowie THF und deren Gemische dienen. Die Reaktion wird in einem Temperaturbereich von -20° bis 100°C durchgeführt, bevorzugt jedoch im Temperaturbereich von 0° bis 25°C .

- Dem Fachmann ist geläufig, dass R^2 und R^3 in Verbindungen der allgemeinen Formel 5 nach Standardmethoden variiert werden können. Dies kann durch Verwendung anderer Alkohole im Veresterungsschritt geschehen, aber auch durch Umesterung eines schon vorhandenen Esters. R^2 und R^3 kann also die Bedeutung von Wasserstoff, Halogen, Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Alkanoyl, gegebenenfalls substituiertes Alkynyl, gegebenenfalls substituiertes Alkenyl, gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, Alkoxy, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Hetarylrest besitzen.

WO 02/12247

PCT/EP01/08661

-9-

Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel 5 zu einer Verbindung der allgemeinen Formel 6 erfolgt nach einem an sich bekannten Verfahren zur Herstellung von Oxazolen durch Kondensation zweier Carbonyl-Gruppen mit Ammoniak. Beispielsweise wird eine Verbindung der allgemeinen Formel 5 in Gegenwart von Ammoniumacetat, Ammoniak, einer Ammoniak-Lösung oder einem anderen Ammoniak-Donor wie z. B. Acetamid oder Formamid in Gegenwart von Essigsäure umgesetzt. Als Lösemittel können halogenierte Kohlenwasserstoffe wie z. B. Methylenchlorid oder Ethylenchlorid, organische Säuren wie z. B. Ameisensäure oder Essigsäure sowie niederen Alkoholen wie z. B. Methanol oder Ethanol, aber auch Ethylenglykol und deren Gemische dienen. Die Reaktion wird in einem Temperaturbereich von 0 ° bis 150 °C durchgeführt, bevorzugt jedoch im Temperaturbereich von 50 ° bis 100 °C.

Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel 6 zu einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 erfolgt nach einem an sich bekannten Verfahren durch Hydrazinolyse bzw. Hydrazonbildung. Beispielsweise wird eine Verbindung der allgemeinen Formel 6 in Gegenwart von Hydrazin oder Hydrazin-Hydrat umgesetzt. Als Lösemittel können halogenierte Kohlenwasserstoffe wie z. B. Methylenchlorid oder Ethylenchlorid, organische Säuren wie z. B. Ameisensäure oder Essigsäure sowie niederen Alkoholen wie z. B. Methanol oder Ethanol, aber auch Ethylenglykol und deren Gemische dienen. Die Reaktion wird in einem Temperaturbereich von 0 ° bis 200 °C durchgeführt, bevorzugt jedoch im Temperaturbereich von 80 ° bis 120 °C. Eine Reaktionsführung in einem Autoklaven ist möglich.

Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel 5 zu einer Verbindung der Formel 1 erfolgt auch in einer Eintopfreaktion. Beispielsweise wird eine Verbindung der Formel 5 in Gegenwart von Ammoniumacetat, Ammoniak, einer Ammoniak-Lösung oder einem anderen Ammoniak-Donor wie z. B. Acetamid oder Formamid in Gegenwart von Essigsäure umgesetzt. Als Lösemittel können halogenierte Kohlenwasserstoffe wie z. B. Methylenchlorid oder Ethylenchlorid, organische Säuren wie z. B. Ameisensäure oder Essigsäure sowie niederen Alkoholen wie z. B. Methanol oder Ethanol, aber auch Ethylenglykol und deren Gemische dienen. Die Reaktion wird in einem Temperaturbereich von 0 ° bis 150 °C durchgeführt, bevorzugt jedoch im Temperaturbereich von 50 ° bis 100 °C. Nach erfolgter Reaktion werden zum Reaktionsgemisch Hydrazin oder Hydrazin-Hydrat zugesetzt. Die Reaktion wird in einem Temperaturbereich von

WO 02/12247

PCT/EP01/08661

-10-

0° bis 200 °C durchgeführt, bevorzugt jedoch im Temperaturbereich von 80 ° bis 120 °C. Eine Reaktionsführung in einem Autoklaven ist möglich.

5

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar. Nachfolgend wird das erfindungsgemäße Verfahren beispielsweise dargestellt.

10

WO 02/12247

PCT/EP01/08661

-11-

Beispiele:**2-Benzoyl-4,5-(methylenedioxy)-phenyllessigsäuremethylester (3)**

5 79 ml Zinntrichlorid und 25 ml N,N'-Dimethylacetamid in 270 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemp. mit 39 ml Benzoylchlorid versetzt. Zu diesem Gemisch werden bei 0°C 44 g 4,5-(Methylenedioxy)-phenyllessigsäuremethylester (2) getropft und die Lösung wird 12 h bei Raumtemp. gerührt. Zwecks Aufarbeitung folgt die Zugabe von 660 ml Wasser bei -15°C sowie eine Extraktion der wäßrigen Phase mit Methylenchlorid. Die gesammelten organischen Fraktionen werden mit 6 N wäßr. NaOH gewaschen und vollständig am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt 3 (74 g) wird aus Ethanol kristallisiert.

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.61 (s, 3 H, OMe), 3.80 (s, 2 H, benzyl. CH₂), 6.03 (s, 2 H, OCH₂O), 6.84 und 6.88 (2 s à 1 H, 3- und 6-H Aryl), 7.43-7.80 (m, 5 H, PhCO).

Smp.: 74-76°C, Verbrennungsanalyse: Ber. C 68.45 H 4.73
Gef. C 68.53 H 4.59

20

In analoger Weise werden hergestellt:

2-(4-Chlor-benzoyl)-4,5-(methylenedioxy)-phenyllessigsäuremethylester

2-(4-Nitro-benzoyl)-4,5-(methylenedioxy)-phenyllessigsäuremethylester

2-(4-Methoxy-benzoyl)-4,5-(methylenedioxy)-phenyllessigsäuremethylester

25 2-(4-Methyl-benzoyl)-4,5-(methylenedioxy)-phenyllessigsäuremethylester

2-(4-Cyano-benzoyl)-4,5-(methylenedioxy)-phenyllessigsäuremethylester

2-Benzoyl-4,5-(methylenedioxy)-phenyllessigsäure (4)

30 Eine Suspension von 10 g 2 in 50 ml 1 N wäßr. NaOH wird 2 h unter Rückfluß erhitzt. Dann werden 10 ml 1 N wäßr. Schwefelsäure zugegeben, der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Das Produkt 4 (8.3 g) wird i. V. getrocknet und ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

35

¹H-NMR (DMSO): δ = 3.68 (s, 2 H, benzyl. CH₂), 6.12 (s, 2 H, OCH₂O), 6.86 und 7.03 (2 s à 1 H, 3- und 6-H Aryl), 7.50-7.73 (m, 5 H, PhCO), 12.18 (br. s, 1 H, COOH).

WO 02/12247

PCT/EP01/08661

-12-

Smp.: 185-189°C, Verbrennungsanalyse: Ber. C 67.60 H 4.25
 Gef. C 67.66 H 4.20

In analoger Weise werden hergestellt:

- 5 2-(4-Chlor-benzoyl)-4,5-(methylenedioxy)-phenylelessigsäure
 2-(4-Nitro-benzoyl)-4,5-(methylenedioxy)-phenylelessigsäure
 2-(4-Methoxy-benzoyl)-4,5-(methylenedioxy)-phenylelessigsäure
 2-(4-Methyl-benzoyl)-4,5-(methylenedioxy)-phenylelessigsäure
 2-(4-Cyano-benzoyl)-4,5-(methylenedioxy)-phenylelessigsäure

10

2-Benzoyl-4,5-(methylenedioxy)-phenylelessigsäure-(3-oxo-but-2-ylester) (5)

- 15 50 g **4**, 19 g 3-Hydroxy-2-butanon und 32 g N,N'-Carbonyldiimidazol werden bei Raumtemp. in 500 ml Methylenchlorid gelöst und 3 d gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 200 ml VE-Wasser versetzt und anschließend mit Methylenchlorid extrahiert. Die gesammelten organischen Fraktionen werden am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wird aus Methanol (2fach)
- 20 kristallisiert, es werden 45 g **5** erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.32 (d, 3 H, J = 6.9, CH₃C=O), 2.11 (s, 3 H, CH₃C=O), 3.88 (s, 2 H, benzyl. CH₂), 5.03 (q, 1 H, J = 6.9, CH-O), 6.04 (s, 2 H, OCH₂O), 6.87 und 6.90 (2 s à 1 H, 3- und 6-H Aryl), 7.42-7.74 (m, 5 H, PhCO).

- 25 Smp.: 81-83°C, Verbrennungsanalyse: Ber. C 67.79 H 5.12
 Gef. C 67.83 H 5.04

In analoger Weise werden hergestellt:

- 2-(4-Chlor-benzoyl)-4,5-(methylenedioxy)-phenylelessigsäure-(3-oxo-but-2-ylester)
 30 2-(4-Nitro-benzoyl)-4,5-(methylenedioxy)-phenylelessigsäure-(3-oxo-but-2-ylester)
 2-(4-Methoxy-benzoyl)-4,5-(methylenedioxy)-phenylelessigsäure-(3-oxo-but-2-ylester)
 2-Benzoyl-4,5-(methylenedioxy)-phenylelessigsäure-(4-oxo-hex-3-ylester)
 2-Benzoyl-4,5-(methylenedioxy)-phenylelessigsäure-(2-oxo-1,2-diphenyl-eth-1-ylester)
 35

WO 02/12247

PCT/EP01/08661

-13-

2-Benzoyl-4,5-(methylenedioxy)-benzyl-4,5-dimethyl-oxazol (6)

Zu 10 g **5** und 19 g Ammoniumacetat in 200 ml 1,2-Dichlorethan werden 14 ml konz. Essigsäure gegeben und das Gemisch wird 6 h unter Rückfluß erhitzt. Dann werden 100 ml einer 1 N wäßr. NaOH hinzugefügt und es wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden am Rotationsverdampfer eingedampft und das Rohprodukt über Kieselgel filtriert (Hexan:Essigester 9:1 → 8:2). Es werden 6.9 g reines **6** erhalten (viskoses Öl).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.94 und 2.03 (2 s à 3 H, 2 CH₃), 4.13 (s, 2 H, benzyl. CH₂), 6.01 (s, 2 H, OCH₂O), 6.83 und 6.86 (2 s à 1 H, 3- und 6-H Aryl), 7.41-7.80 (m, 5 H, PhCO).

Verbrennungsanalyse:	Ber.	C 71.63	H 5.11	N 4.18
	Gef.	C 71.47	H 5.04	N 3.97

15

In analoger Weise werden hergestellt:

2-(4-Chlor-benzoyl)-4,5-(methylenedioxy)-benzyl-4,5-dimethyl-oxazol

2-(4-Nitro-benzoyl)-4,5-(methylenedioxy)-benzyl-4,5-dimethyl-oxazol

2-(4-Methoxy-benzoyl)-4,5-(methylenedioxy)-benzyl-4,5-dimethyl-oxazol

20

2-Benzoyl-4,5-(methylenedioxy)-benzyl-4,5-diethyl-oxazol

2-Benzoyl-4,5-(methylenedioxy)-benzyl-4,5-diphenyl-oxazol

2,3-Dimethyl-6-phenyl-(12H)-[1,3]dioxolo[4,5-h]imidazo[1,2-c][2,3]benzodiazepin (1)

25

In einem Autoklaven werden zu 2 g **6**, gelöst in 18 ml Ethylenglykol und 2 ml konz. Essigsäure, 0.5 ml Hydrazin-Hydrat gegeben. Es wird 12 h auf 120°C erhitzt und anschließend das Reaktionsgemisch bei Raumtemp. mit 2 N wäßr. NaOH versetzt. Es wird mehrfach mit Essigester extrahiert und die vereinten organischen Phasen vollständig am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Hexan:Essigester 9:1 → 8:2), die Ausbeute an reinem **1** beträgt 1.2 g.

30

¹H-NMR (DMSO): δ = 2.01 und 2.20 (2 s à 3 H, 2 CH₃), 3.82 (br. s, 2 H, benzyl. CH₂), 6.08 (s, 2 H, OCH₂O), 6.55 und 7.15 (2 s à 1 H, 2 Aryl-H), 7.48-7.72 (m, 5 H, PhCO).

35

Smp.: 177°C, Verbrennungsanalyse:	Ber.	C 72.49	H 5.18	N 12.88
	Gef.	C 72.33	H 5.31	N 12.46

WO 02/12247

PCT/EP01/08661

-14-

Analog werden hergestellt:

2,3-Dimethyl-6-(4-chlor-phenyl)-(12*H*)-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]imidazo[1,2-*c*][2,3]
benzodiazepin

2,3-Dimethyl-6-(4-nitro-phenyl)- (12*H*)-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]imidazo[1,2-*c*][2,3]
benzodiazepin

5 2,3-Dimethyl-6-(4-methoxy-phenyl)- (12*H*)-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]imidazo[1,2-*c*][2,3]
benzodiazepin

2,3-Diethyl-6-phenyl-(12*H*)-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]imidazo[1,2-*c*][2,3]benzodiazepin

2,3-Diphenyl-6-phenyl-(12*H*)-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]imidazo[1,2-*c*][2,3]benzodiazepin

10

15

20

25

30

35

WO 02/12247

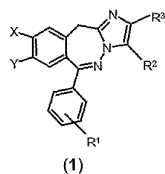
PCT/EP01/08661

-15-

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Imidazo[1,2-c][2,3]benzodiazepinen der allgemeinen Formel 1

5



worin

- 10 R^1 = Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Nitro, Halogen, Cyano, C_1 - C_4 -Alkoxy, $-CF_3$, Hydroxy oder C_1 - C_6 -Alkanoyloxy,

- 15 R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxy, Cyano, C_1 - C_6 -Alkanoyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy oder C_{1-6} -Alkoxy substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls mit Halogen, C_{1-4} -Alkoxy oder C_{1-4} -Alkyl substituierten Aryl- oder Hetarylrest,

- 20 X = Wasserstoff oder Halogen,

Y = C_1 - C_6 -Alkoxy oder

X und Y gemeinsam $-O-(CH_2)_n-O-$ mit

- 25 n = 1, 2 oder 3 bedeuten,

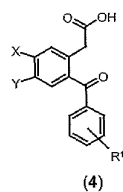
30

WO 02/12247

PCT/EP01/08661

-16-

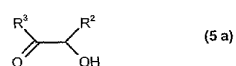
aus Phenyllessigsäuren der allgemeinen Formel 4,



5 worin

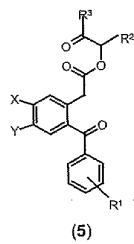
X, Y und R¹ die oben genannte Bedeutung haben,

10 a) durch Veresterung mit einem Alkohol der Formel 5a



zum Phenyllessigester der allgemeinen Formel 5,

15



worin

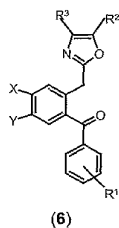
20 X, Y, R¹, R² und R³ die oben genannte Bedeutung haben,

WO 02/12247

PCT/EP01/08661

-17-

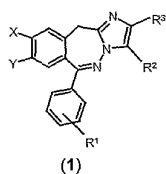
- b) durch Kondensation mit Ammoniak oder einem Ammoniak-Donor zu dem Oxazol der allgemeinen Formel 6,



5 worin

X, Y, R¹, R² und R³ die oben genannte Bedeutung haben und
anschließender Hydrazinolyse zu den Verbindungen der allgemeinen
Formel 1

10



worin

X, Y, R¹, R² und R³ die oben genannte Bedeutung haben.

15

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel 5
mittels Eintopfreaktion durch Umsetzung in Gegenwart von
Ammoniumacetat und Ammoniak oder einem Ammoniak-Donor bei 0 – 150
°C im Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemischen und anschließend mit
Hydrazin bei 0 – 200 °C, gegebenenfalls im Autoklaven, in die
Verbindungen der allgemeinen Formel 1 umgesetzt werden.
- 20

WO 02/12247

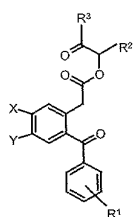
PCT/EP01/08661

-18-

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung von 2,3-Dimethyl-6-phenyl-(12*H*)-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]imidazo[1,2-*c*][2,3]benzodiazepin
 5 2,3-Dimethyl-6-(4-chlor-phenyl)-(12*H*)-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]imidazo[1,2-*c*][2,3]benzodiazepin
 2,3-Dimethyl-6-(4-nitro-phenyl)-(12*H*)-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]imidazo[1,2-*c*][2,3]benzodiazepin
 2,3-Dimethyl-6-(4-methoxy-phenyl)-(12*H*)-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]imidazo[1,2-*c*][2,3]benzodiazepin
 10 2,3-Diethyl-6-phenyl-(12*H*)-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]imidazo[1,2-*c*][2,3]benzodiazepin
 2,3-Diphenyl-6-phenyl-(12*H*)-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]imidazo[1,2-*c*][2,3]benzodiazepin

15

4. Phenyllessigsäureester der allgemeinen Formel 5,



5

worin

- 20 R¹ = Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Nitro, Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, -CF₃, Hydroxy oder C₁-C₆-Alkanoyloxy,

- R² und R³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, C₁-C₆-Alkanoyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₂-C₆-Alkenyl, gegebenfalls durch Halogen, Hydroxy oder C₁-C₆-Alkoxy substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls mit Halogen, C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Alkyl substituierten Aryl- oder Hetarylrest,

25

WO 02/12247

PCT/EP01/08661

-19-

X = Wasserstoff oder Halogen,

Y = C₁-C₆-Alkoxy oder

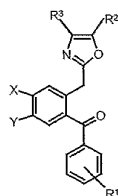
5

X und Y gemeinsam -O-(CH₂)_n-O- mit

n = 1, 2 oder 3 bedeuten.

10

5. Oxazol-Derivate der allgemeinen Formel 6,



6

worin

15 R¹ = Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Nitro, Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, -CF₃, Hydroxy oder C₁-C₆-Alkanoyloxy,

20 R² und R³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, C₁-C₆-Alkanoyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₂-C₆-Alkenyl, gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy oder C₁₋₆-Alkoxy substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls mit Halogen, C₁₋₄-Alkoxy oder C₁₋₄-Alkyl substituierten Aryl- oder Hetarylrest,

25 X = Wasserstoff oder Halogen,

Y = C₁-C₆-Alkoxy oder

X und Y gemeinsam -O-(CH₂)_n-O- mit

WO 02/12247

PCT/EP01/08661

-20-

n = 1, 2 oder 3 bedeuten.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inten- tional Application No. PCT/EP 01/08661
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D491/14 C07D487/04 C07D263/39 C07D317/48 C07D413/10 C07C69/614 //(C07D491/14,317:00,243:00,235:00),(C07D487/04, 243:00,235:00) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D C07C Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	F GATTA ET AL: "Derivatives of 2,3-Benzodiazepine" IL FARMACO - ED. SC, vol. 40, 1985, pages 942-955, XP002902060 abstract	1-5
Y	H H WASSERMAN ET AL: "Oxazoles as masked activated carboxylates. Synthesis of (+)-di-o-methyl-culvularin" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 22, no. 48, 1981, pages 4849-4852, XP002902061 abstract	1-5
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
12 November 2001		15.01.2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-6246, Tx. 31 861 apo nl, Fax: (+31-70) 340-3616		Authorized officer Gerd Strandel

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In Application No.
PCT/EP 01/08661

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	H H WASSERMAN ET AL: "Activated carboxylates from the photooxygenation of oxazoles" TETRAHEDRON, vol. 37, no. 23, 1981, pages 4059-4067, XP002902062 abstract	1-5
Y	ANGELA DE SARRO ET AL: "Synthesis and anticonvulsant activity of new 2,3-benzodiazepines as AMPA receptor antagonists" IL FARMACO, vol. 54, no. 3, 1999, pages 178-187, XP002902063 abstract	1-5
Y	YAN WANG ET AL: "Synthesis of 7,8-(methylenedioxy)-1-phenyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-ones as novel and potent noncompetitive AMPA receptor antagonists" J. MED. CHEM., vol. 41, no. 14, 1998, pages 2621-2625, XP002902064 abstract	1-5
Y	ANGELA DE SARRO ET AL: "7,8-methylenedioxy-4H-2,3-benzodiazepin-4-ones as novel AMPA receptor antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 8, no. 8, 1998, pages 971-976, XP002902065 page 971 -page 972	1-5
Y	WO 97 28163 A (SCHERING AG) 7 August 1997 (1997-08-07) abstract	1-5
Y	WO 99 06408 A (GYOGYSZERKUTATO INTEZET KFT.) 11 February 1999 (1999-02-11) abstract	1-5
Y	GIZELLA ABRAHAM ET AL: "New non competitive AMPA antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 8, no. 8, 2000, pages 2127-2143, XP002902066 abstract	1-5

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/EP 01/08661
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	☐	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	☐	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	☐	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
SEE ADDITIONAL SHEET		
1.	☐	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	☒	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	☐	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	☐	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest		
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.		
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/EP 01/08661

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9728163	A	07-08-1997	DE	19604919 A1	07-08-1997
			AU	724956 B2	05-10-2000
			AU	2502997 A	22-08-1997
			BG	102658 A	30-06-1999
			BR	9707335 A	20-07-1999
			CA	2245539 A1	07-08-1997
			CN	1210538 A	10-03-1999
			CZ	9802427 A3	13-01-1999
			WO	9728163 A1	07-08-1997
			EE	9800225 A	15-12-1998
			EP	0888356 A1	07-01-1999
			HU	9901417 A2	30-08-1999
			JP	2000503997 T	04-04-2000
			NO	983510 A	30-09-1998
			PL	326224 A1	18-01-1999
			SK	103398 A3	11-01-1999
			TR	9801485 T2	21-10-1998
			TW	438801 B	07-06-2001
			US	6323197 B1	27-11-2001
WO 9906408	A	11-02-1999	HU	9701325 A1	28-08-2000
			AU	8554098 A	22-02-1999
			EP	1001956 A1	24-05-2000
			WO	9906408 A1	11-02-1999
			JP	2001512124 T	21-08-2001

Form PCTISA/zto (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/08661
A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D491/14 C07D487/04 C07D263/30 C07D317/48 C07D413/10 C07C69/614 //(C07D491/14,317:00,243:00,235:00), (C07D487/04, 243:00,235:00) Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindeststoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D C07C Recherchierte aber nicht zum Mindeststoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	F GATTA ET AL: "Derivatives of 2,3-Benzodiazepine" IL FARMACO - ED. SC, Bd. 40, 1985, Seiten 942-955, XP002902060 Zusammenfassung	1-5
Y	H H WASSERMAN ET AL: "Oxazoles as masked activated carboxylates. Synthesis of (+)-di-o-methyl-culvularin" TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 22, Nr. 48, 1981, Seiten 4849-4852, XP002902061 Zusammenfassung	1-5
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst an oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die gegenteilig ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "I" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipie oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "a" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Abschlußdatum des internationalen Recherchenberichts
12. November 2001		15.01.2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.O. Box 5518 Patentamt 2 NL - 2280 LV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx: 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-2016		Bevollmächtigter Beauftragter Gerd Strandel

Formblatt PCT/ISA210 (Beit 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int.inales Aktenzeichen
PCT/EP 01/08661

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	H H WASSERMAN ET AL: "Activated carboxylates from the photooxygenation of oxazoles" TETRAHEDRON, Bd. 37, Nr. 23, 1981, Seiten 4059-4067, XP002902062 Zusammenfassung	1-5
Y	ANGELA DE SARRO ET AL: "Synthesis and anticonvulsant activity of new 2,3-benzodiazepines as AMPA receptor antagonists" IL FARMACO, Bd. 54, Nr. 3, 1999, Seiten 178-187, XP002902063 Zusammenfassung	1-5
Y	YAN WANG ET AL: "Synthesis of 7,8-(methylenedioxy)-1-phenyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-ones as novel and potent noncompetitive AMPA receptor antagonists" J. MED. CHEM., Bd. 41, Nr. 14, 1998, Seiten 2621-2625, XP002902064 Zusammenfassung	1-5
Y	ANGELA DE SARRO ET AL: "7,8-methylenedioxy-4H-2,3-benzodiazepin-4-ones as novel AMPA receptor antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, Bd. 8, Nr. 8, 1998, Seiten 971-976, XP002902065 Seite 971 -Seite 972	1-5
Y	WO 97 28163 A (SCHERING AG) 7. August 1997 (1997-08-07) Zusammenfassung	1-5
Y	WO 99 06408 A (GYOVSZERKUTATO INTEZET KFT.) 11. Februar 1999 (1999-02-11) Zusammenfassung	1-5
Y	GIZELLA ABRAHAM ET AL: "New non competitive AMPA antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 8, Nr. 8, 2000, Seiten 2127-2143, XP002902066 Zusammenfassung	1-5

6

Formblatt PCT/ISA210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT	Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/08661
Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)	
Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt: 1. ☐ Ansprüche Nr. _____, weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich _____ 2. ☐ Ansprüche Nr. _____, weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich _____ 3. ☐ Ansprüche Nr. _____, weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.	
Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitslichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)	
Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält: siehe Zusatzblatt 1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche. 2. ☒ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert. 3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____. 4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen enthalten: _____. Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs: ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt. ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intr. des Aktenzeichens
PCT/EP 01/08661

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglieder der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9728163 A	07-08-1997	DE 19604919 A1	07-08-1997
		AU 724956 B2	05-10-2000
		AU 2502997 A	22-08-1997
		BG 102658 A	30-06-1999
		BR 9707335 A	20-07-1999
		CA 2245539 A1	07-08-1997
		CN 1210538 A	10-03-1999
		CZ 9802427 A3	13-01-1999
		WO 9728163 A1	07-08-1997
		EE 9800225 A	15-12-1998
		EP 0888356 A1	07-01-1999
		HU 9901417 A2	30-08-1999
		JP 2000503997 T	04-04-2000
		NO 983510 A	30-09-1998
		PL 328224 A1	18-01-1999
		SK 103398 A3	11-01-1999
		TR 9801485 T2	21-10-1998
		TW 438801 B	07-06-2001
		US 6323197 B1	27-11-2001
WO 9906408 A	11-02-1999	HU 9701325 A1	28-08-2000
		AU 8554098 A	22-02-1999
		EP 1001956 A1	24-05-2000
		WO 9906408 A1	11-02-1999
		JP 2001512124 T	21-08-2001

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ビンター, エリク

ドイツ連邦共和国, 3 8 1 0 8 ブラウンシュバイク, ダーリーンベーク 1

(72)発明者 シュナイダー, マティアス

ドイツ連邦共和国, 1 0 5 8 9 ベルリン, オスナブリュッカー シュトラッセ 3 0

(72)発明者 ツィルスタム, ウルフ

ベルギー国, ベー - 1 9 7 0 ベゼムピーク オッペム, デ グルンネラール 4 0

Fターム(参考) 4C022 DA01

4C050 AA01 AA08 BB05 CC11 DD07 EE03 FF02 GG01 HH01

4C063 AA01 BB03 CC81 DD52 EE05