



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 07 324 T2 2004.10.21**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 202 977 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 07 324.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP00/04033**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 929 501.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/69835**

(86) PCT-Anmeldetag: **05.05.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **23.11.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.05.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **17.12.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **21.10.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 243/14**
C07D 487/04

(30) Unionspriorität:
99109514 12.05.1999 EP

(73) Patentinhaber:
F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, CH

(74) Vertreter:
Lederer & Keller, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:
**HOFFMANN-EMERY, Fabienne, CH-4127
Birsfelden, CH**

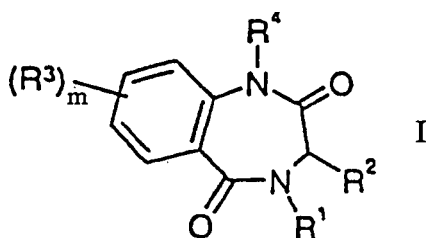
(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON DIAZEPINDERIVATEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

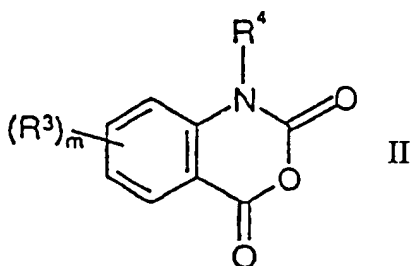
[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Diazepinderivaten mit der allgemeinen Formel I



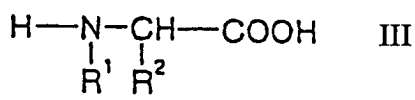
worin R¹ CH₃ und R² Wasserstoff ist oder R¹ und R² zusammen -(CH₂)_n sind und n 2 oder 3 ist; R³ Halogen, CH₃ oder OCH₃ ist und m 0, 1 oder 2 ist; R⁴ Wasserstoff oder CH₃ ist.

[0002] Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind für die Herstellung von Imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-Derivaten, wie zum Beispiel 7-Chlor-3-(5-dimethylaminomethyl[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-5-methyl-4,5-dihydroimidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-on, wertvolle Zwischenprodukte, wobei diese Diazepin-Derivate hervorragende psychopharmakologische Eigenschaften als Agonisten der zentralen Benzodiazepinrezeptoren zeigen.

[0003] Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden durch das bekannte Verfahren, das aus der Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



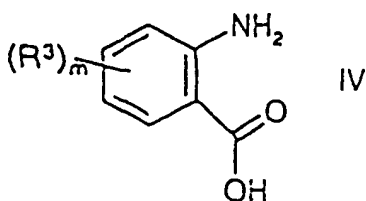
worin R³, R⁴ und m die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R¹ und R² die oben angegebenen Bedeutungen haben, besteht, erhalten. Dieser Reaktionsschritt findet in einem polaren Lösungsmittel wie zum Beispiel DMF unter atmosphärischem Druck und bei einer Temperatur zwischen 110°C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches statt.

[0004] Das bekannte Verfahren, das in einem polaren Lösungsmittel durchgeführt wird, wird in EP-A-59386 und in EP-A-59390 beschrieben. Das bekannte Verfahren, das in Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt wird, wird in EP-A-59386 beschrieben.

[0005] Die Verbindungen der Formel II können andererseits durch die Umsetzung einer Verbindung der Formel

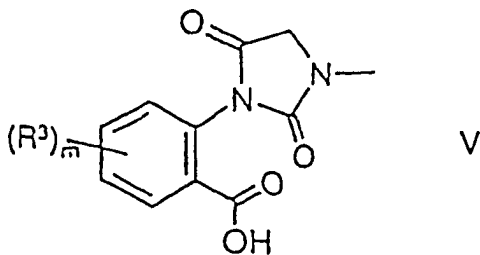


worin R³ und m die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit

- Phosgen und Salzsäure in THF; oder
- Ethylhalogenformiat, zum Beispiel Ethylchlorformiat in Dioxan und anschließender Behandlung mit Acetylchlorid, erhalten werden.

[0006] Beide Schritte finden in einem Batch-System unter atmosphärischem Druck und bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches statt (siehe zum Beispiel G. M. Coppola, "The Chemistry of Isatoic Anhydride", Synthesis, Georg Thieme Verlag, (1980), Seiten 505 – 535).

[0007] Der letzte Schritt des erwähnten Herstellungsweges ist durch niedrige Ausbeuten charakterisiert. Dies liegt hauptsächlich an der schlechten Umwandlung der Reaktanten und in bestimmten Fällen auch an einer niedrigen Selektivität gegenüber dem erwünschten Produkt aufgrund der Bildung eines Nebenproduktes mit der allgemeinen Formel



[0008] Diese niedrige Ausbeute und Selektivität verursachen höhere Kosten im Hinblick auf die Herstellung der Verbindungen der Formel I und führen zu wichtigen Entsorgungsproblemen, da die Verbindungen der Formel V nicht für andere Zwecke verwendet werden können und daher zerstört oder recycelt werden müssen.

[0009] Das Hauptproblem der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I bereitzustellen, das die oben genannten Nachteile überwindet.

[0010] Das Problem wird gemäß der vorliegenden Erfindung durch ein Verfahren zur Herstellung von Diazepin-Derivaten der allgemeinen Formel I gelöst, umfassend den Schritt der Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der allgemeinen Formel II und die Verbindung der allgemeinen Formel III einer chemischen Reaktion in Gegenwart eines polaren Lösungsmittels, ausgewählt aus Xylenen, Mesitylen, Ethylbenzen und Isopropylbenzen, unterliegen. Es ist überraschend herausgefunden worden, daß sich die Umwandlung, und in speziellen Fällen auch die Selektivität, im Hinblick auf die Verbindung der Formel I stark erhöht, wenn die Reaktionskomponenten (das heißt, die Verbindungen der Formel II und III) in dem Reaktionsgemisch nicht solvatisiert werden. Diese Situation kann nur stattfinden, wenn kein Lösungsmittel zu dem Reaktionsgemisch zugegeben wird, oder wenn die Reaktanten und/oder die Produkte in einem gegebenen Lösungsmittel nicht löslich sind. Sind die vorliegenden Verbindungen polar, können apolare Lösungsmittel in dem Verfahren der Erfindung verwendet werden, um das gewünschte Ergebnis zu erreichen.

[0011] Vorzugsweise werden p-Xylen oder ein Gemisch aus Xylenen als Lösungsmittel für die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens verwendet.

[0012] Die Reaktionstemperatur wird vorzugsweise auf 0 bis 30°C unter der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches eingestellt.

[0013] Das Verfahren der vorliegenden Erfindung ist besonders für die Herstellung von 6-Chlor-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion geeignet.

[0014] Nunmehr werden anhand von Beispielen bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung beschreiben. Es wurden Vergleichstests gemacht, in denen die Verbindungen der Formeln II und III einer Reaktion der herkömmlichen Art unterlagen, das heißt unter Verwendung von DMF als (polares) Lösungsmittel.

[0015] Die Ausbeuten der Verbindung I (Y(CI)), die in Tabelle 1 veranschaulicht werden, wurden an dem gereinigten Produkt gemessen. Die Verhältnisse der Verbindungen I und V, die in Tabelle 2 veranschaulicht werden, (R(CI) und R(CV)), wurden direkt aus den HPLC-Messungen (HP1050), Säule CC70/4 Nucleosil 100-SC18HD erhalten, und beziehen sich auf den Molprozentsatz an CI und CV in dem Rohprodukt der Reaktion. $Y(CI) = 100 \cdot [\text{mol CI/mol CII}]$ CI, CII, CV = Verbindung der allgemeinen Formel I, II, V

Beispiel 1

6-Chlor-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion.

[0016] 25,0 g (126 mmol) 5-Chlor-1H-benzo[d][1,3]xazin-2,4-dion und 12,4 g (139 mmol) Sarkosin wurden in 100 ml p-Xylen suspendiert und unter Rückfluß (Ölbadtemperatur (T_{ext}) < 150 °C) für 2 Stunden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur (RT) wurde die Suspension eine weitere Stunde gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit 25 ml p-Xylen gewaschen und bei 50 °C unter Vakuum getrocknet. Der erhaltene Feststoff wurde in 75 ml Wasser eine Stunde bei 0 °C ausgelaugt, abfiltriert, mit 25 ml Wasser gewaschen und unter Vakuum für 18 Stunden bei 80 °C getrocknet, was 25,2 g (88 mol %) 6-Chlor-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion mit einem Schmelzpunkt = 230 bis 232 °C ergab.
MS (EI): 224 (M^+ , 52); 153 (68); 44 (100)

Beispiel 2

6-Methyl-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion.

[0017] 1,0 g (5,6 mmol) 5-Methyl-1H-benzo[d][1,3]xazin-2,4-dion und 0,57 g (6,4 mmol) Sarkosin wurden in 4 ml p-Xylen suspendiert und unter Rückfluß (T_{ext} < 150 °C) für 5,5 Stunden erhitzt. Das p-Xylen wurde unter vermindertem Druck entfernt und der feste Rückstand wurde in 5,0 ml Wasser eine Stunde bei 0 °C ausgelaugt, abfiltriert und unter Vakuum für 18 Stunden bei 80 °C getrocknet, was 0,93 g (81 mol%) 6-Methyl-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion mit einem Schmelzpunkt = 203,5 bis 205 °C ergab.
MS (EI): 204 (M^+ , 94); 175 (38); 133 (100); 44 (100)

Beispiel 3

7-Fluor-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion.

[0018] 1,0 g (5,5 mmol) 6-Fluor-1H-benzo[d][1,3]xazin-2,4-dion und 0,54 g (6,1 mmol) Sarkosin wurden in 4,0 ml p-Xylen suspendiert und 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Suspension wurde auf RT abgekühlt und der Niederschlag wurde abfiltriert. Der erhaltene Feststoff wurde in 5 ml deionisiertem Wasser 30 min bei 0 °C ausgelaugt, abfiltriert und unter Vakuum für 16 Stunden bei 60 °C getrocknet, was 0,92 g (80 mol-%) 7-Fluor-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion mit einem Schmelzpunkt von > 250 °C ergab.
MS (EI): 208 (M^+ , 94); 179 (100); 137 (92)

Beispiel 4

7-Chlor-6-fluor-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion.

[0019] 1,0 g (4,6 mmol) 5-Chlor-6-fluor-1H-benzo[d][1,3]xazin-2,4-dion und 0,45 g (5,0 mmol) Sarkosin wurden in 4,0 ml p-Xylen suspendiert und unter Rückfluß (T_{ext} = 145 °C) für 7 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in 2,0 ml deionisiertem Wasser eine Stunde bei RT ausgelaugt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und aus 10 ml Methanol und 10 ml Diethylether kristallisiert, was 0,63 g (56 mol-%) 7-Chlor-6-fluor-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion mit einem Schmelzpunkt von > 250 °C ergab.

[0020] Die Konzentration der Mutterlaugen und die Kristallisation aus 3 ml Methanol und 9 ml Diethylether ergaben zusätzliche 0,13 g (11%) 7-Chlor-6-fluor-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion mit einem Schmelzpunkt von > 250 °C.
MS (EI): 242 (M^+ , 56); 213 (58); 171 (76); 44 (100)

Beispiel 5

(S)-6-Chlor-1,2,3,11a-tetrahydro-5H-pyrolo-[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-5,11(10H)-dion.

[0021] 0,50 g (2,5 mmol) 5-Chlor-1H-benzo[d][1,3]xazin-2,4-dion und 0,32 g (2,8 mmol) L-Prolin wurden in 4,0 ml p-Xylen suspendiert und unter Rückfluß (T_{ext} < 150 °C) für 2,5 Stunden erhitzt (was eine gelbe Lösung ergab). Beim Abkühlen auf RT bildete sich ein Niederschlag, der abfiltriert und bei 60 °C unter Vakuum getrocknet wurde. Der erhaltene Feststoff wurde in 1,5 ml Wasser eine Stunde bei 0 °C ausgelaugt, abfiltriert, mit 1,0 ml Wasser gewaschen und unter Vakuum für 16 Stunden bei 60 °C getrocknet, was 0,49 g (78 mol%)

(S)-6-Chlor-1,2,3,11a-tetrahydro-5H-pyrrolo-[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-5,11(10H)-dion mit einem Schmelzpunkt von > 250°C ergab.

MS (EI): 250 (M⁺, 40); 221 (30); 70 (100)

Beispiel 6

(S)-1,10a-5-Chlor-2H-azeto[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-4,10(9H)-dion

[0022] 1,0 g(5,1 mmol) 5-Chlor-1H-benzo[d][1,3]xazin-2,4-dion und 0,56 g (5,6 mmol) (S)-Azetidin-2-carbonsäure wurden in 6,0 ml p-Xylen suspendiert und unter Rückfluß 24 Stunden erhitzt. Das p-Xylen wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in Dichlormethan und Wasser geteilt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene braune Feststoff wurde in 5 ml tert-Butyl-methylether 16 Stunden bei RT ausgelaugt, filtriert, und unter vermindertem Druck getrocknet, was 0,99 g (82 mol%) (S)-1,10a-5-Chlor-2H-azeto[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-4,10(9H)-dion als beigefarbenes Pulver mit einem Schmelzpunkt = 180 bis 198°C ergab.

MS (EI): 236 (M⁺, 44); 180 (24); 153 (62); 56 (100)

Beispiel 7

(S)-1-Methyl-1,2,3,11 a-tetrahydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-5,11(10H)-dion

[0023] 0,5 g(2,82 mmol) N-Methyl-1H-benzo[d][1,3]xazin-2,4-dion und 0,36 g (3,1 mmol) L-Prolin wurden in 1,0 ml p-Xylen suspendiert und unter Rückfluß 1 Stunde erhitzt (verwandelt sich bei Erhitzen zu einer Lösung). Nach dem Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch mit 10 ml Dichlormethan und 5 ml deionisiertem Wasser verdünnt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit 8 ml Dichlormethan zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄) und verdampft. Der Rückstand wurde in 2 ml tert-Butylmethylether 2 Stunden bei RT ausgelaugt, was 0,53 g (81,5 mol-%) (S)-1-Methyl-1,2,3,11a-tetrahydro-5H-pyrrolo-[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-5,11(10H)-dion als beige Kristalle mit einem Schmelzpunkt = 117 bis 118,5°C ergab.

MS (EI): 230 (M⁺, 56); 161 (99); 133 (90); 105 (88); 70 (100)

Beispiel 8

6-Chlor-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion

[0024] 1,0 g(5,0 mmol) 5-Chlor-1H-benzo[d][1,3]xazin-2,4-dion und 0,50 g (5,56 mmol) Sarkosin wurden in 4,0 ml aus einem Gemisch aus Xylenen suspendiert und unter Rückfluß (T_{ext} < 150°C) für 4 Stunden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Suspension eine weitere Stunde gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit 1,5 ml Hexan gewaschen und bei 60°C unter Vakuum getrocknet. Der erhaltene Feststoff wurde in 3,0 ml Wasser eine Stunde bei 0°C ausgelaugt, abfiltriert, mit 2,0 ml Wasser gewaschen und unter Vakuum für 4 Stunden bei 60°C getrocknet, was 0,86 g (74 mol%) 6-Chlor-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion mit einem Schmelzpunkt = 235 bis 237°C ergab.

MS (EI): 224 (M⁺, 48); 195 (34); 153 (60); 126 (36); 44 (100)

Beispiel 9

7-Chlor-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion

[0025] 1,0 g(5,06 mmol) 6-Chlor-1H-benzo[d][1,3]xazin-2,4-dion und 0,67 g (7,59 mmol) Sarkosin wurden kräftig gemischt und für 2 Stunden auf 140°C und dann für 20 Stunden auf 150°C erhitzt. Das erhaltene braune Pulver wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in 4,0 ml Wasser bei 0°C für eine Stunde ausgelaugt, filtriert und mit 1,0 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen unter Vakuum wurden 1,0 g(88 mol-%)7-Chlor-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion als ein beigefarbenes Pulver mit einem Schmelzpunkt von > 250°C erhalten.

MS (EI): 224 (M⁺, 78); 195 (86); 153 (80); 44 (100)

Beispiel 10

(S)-6-Chlor-1,2,3,11-a-tetrahydro-5H-pyrrolo-[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-5,11(10H)-dion.

[0026] 0,50 g (2,5 mmol) 5-Chlor-1H-benzo[d][1,3]xazin-2,4-dion und 0,43 g (3,75 mmol) L-Prolin wurden fein miteinander vermahlen und für 18 Stunden auf 150°C erhitzt. Das erhaltene braune Pulver wurde in 2,0 ml Wasser bei 0 °C für eine Stunde ausgelaugt, abfiltriert und mit 2,0 ml kaltem Wasser gewaschen, was nach dem Trocknen unter Vakuum 0,57 g (91 mol %) (S)-6-Chlor-1,2,3,11a-tetrahydro-5H-pyrrolo-[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-5,11(10H)-dion als ein beigefarbenes Pulver mit einem Schmelzpunkt von > 250°C ergab. MS (EI): 250 (M⁺, 36); 221 (28); 194 (28); 153 (32); 126 (30); 70 (100)

Tabelle 1
Reaktionsausbeuten nach der Reinigung

Bsp. Nr.	Verfahren der Erfindung	Vergleichsbeispiele
	Y(CI)	Y(CI)
1	88,0	65,0
2	81,0	58,0
3	80,0	74,5
4	67,0	40,0
5	78,0	71,0
6	82,0	10,0
7	81,5	nicht gemessen
8	74,0	65,0
9	88,0	69,0
10	91,0	71,0

Tabelle 2
Verhältnisse von CI und CV in dem Rohprodukt

Bsp. Nr.	Verfahren der Erfindung		Vergleichsbeispiele	
	R(CI)	R(CV)	R(CI)	R(CV)
1	96,7	2,7	76,0	20,0
3	97,7	-	86,0	12,0

[0027] Wie in den obigen Tabellen gezeigt, führt das erfindungsgemäße Verfahren zu Ausbeuten in dem gewünschten Produkt, die viel höher sind, als die, die mit herkömmlichen Verfahren erhältlich sind. Daher ermöglicht das erfindungsgemäße Verfahren eine Erhöhung der Produktivität, wobei die Kosten und die Entsorgungsprobleme verringert werden.

[0028] Wie oben angegeben, können die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Produkte zur Herstellung von Imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-Derivaten mit hervorragenden psychopharmakologischen Eigenschaften verwendet werden. Beispiel 11 veranschaulicht ein mögliches Verfahren zur Herstellung eines dieser Diazepin-Derivate.

Beispiel 11

7-Chlor-3-(5-dimethylaminomethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-5-methyl-4,5-dihydroimidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-on

Ethyl-7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)[1,4]benzodiazepin-3-carboxylat

[0029] 25,0 g 6-Chlor-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion wurden unter Rühren und unter Argonatmosphäre in 200 ml Toluol und 32,1 ml N,N-Dimethyl-p-toluidin suspendiert. Die Suspension wurde auf 100°C erhitzt und 11,2 ml Phosphoroxychlorid wurden über 30 min zugegeben und das Rühren wurde zweieinhalb Stunden bei 100 °C fortgeführt. Die dunkelorange Lösung wurde auf 40°C abgekühlt und das Toluol wurde unter vermindertem Druck entfernt, was 82 g eines dunkelorange Öls ergab.

[0030] In der Zwischenzeit wurden 81,2 ml Hexamethyldisilazan und 265 ml Tetrahydrofuran gemischt und auf -35°C abgekühlt. 229,5 ml Butyllithium wurden über 45 Minuten zugegeben und nach 30 min Rühren bei -35°C wurde eine Lösung aus 35,2 g Ethyl(dimethylaminomethylamino)acetat in 70,4 ml Tetrahydrofuran über 30 Minuten zugegeben. Die erhaltene orange Lösung wurde eine weitere Stunden bei -35°C gerührt und eine Lösung aus dem rohen Iminochlorid in 100 ml Tetrahydrofuran wurde über eine Stunden bei -15°C zugegeben. Die dunkelrote Lösung wurde eine Stunde bei -15°C, dann 18 Stunden bei Raumtemperatur (RT), gerührt. In 10 Minuten wurden 75 ml Essigsäure, dann 75 ml deionisiertes Wasser in einem Teil zugegeben und die orange Suspension wurde zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Tetrahydrofuran wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in 200 ml Dichlormethan und 100 ml deionisiertes Wasser geteilt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit 100 ml wässriger HCl 1N zweimal und mit 100 ml deionisiertem Wasser gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden zweimal mit 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄) und verdampft. Der Rückstand wurde in 200 ml n-Heptan 30 Minuten bei RT ausgelaugt und abfiltriert. Die erhaltenen klebrigen Kristalle wurden bei Rückfluß für 30 Minuten in 213,5 ml Ethanol ausgelaugt, dann 3 Stunden bei Raumtemperatur und 2 Stunden bei -20°C gerührt. Der Niederschlag (Ethyl-7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxylat) wurde abfiltriert, dreimal mit 20 ml Ethanol gewaschen und unter vermindertem Druck 16 Stunden bei 60°C getrocknet. Rohprodukt: 23,4 g als ein beigefarbenes Pulver, Schmelzpunkt 225,5 bis 226,5°C.

7-Chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)[1,4]benzodiazepin-3-carboxamid

[0031] 22,8 g Ethyl-7-Chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-3-carboxylat wurden unter Rühren und unter Argonatmosphäre in 91,2 ml 1,4-Dioxan suspendiert. Es wurden 14,1 ml Formamid und 13,9 ml Natriummethanolat nacheinander zugegeben, um eine klare hellorange Lösung zu erhalten, die sich nach 10 min in eine weiße Suspension verwandelte. Diese Suspension wurde zwei Stunden bei 30°C gerührt. 200 ml deionisiertes Wasser wurden in einem Teil zugegeben und das 1,4-Dioxan wurde bei 40°C unter vermindertem Druck abdestilliert. Die verbleibende weiße Suspension wurde zwei Stunden bei 0°C gerührt und filtriert. Der Niederschlag (7-Chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamid) wurde dreimal mit 50 ml deionisiertem Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck 18 Stunden bei 80°C getrocknet. Rohprodukt: 19,43 g als ein weißes Pulver, Schmelzpunkt > 250°C.

7-Chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonitril

[0032] 19,0 g 7-Chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-3-carboxamid wurden unter Rühren und unter Argonatmosphäre in 95 ml 1,4-Dioxan suspendiert und 6,58 ml Phosphoroxychlorid wurden in einem Teil zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluß eine Stunde erhitzt, was eine gelbe Lösung ergab, die bei 50 °C unter vermindertem Druck konzentriert wurde. Der Rückstand wurde in 100 ml deionisiertem Wasser zwei Stunden bei RT ausgelaugt. Der Niederschlag (7-Chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonitril) wurde abfiltriert, dreimal mit 30 ml deionisiertem Wasser gewaschen und unter Vakuum 18 Stunden bei 80°C getrocknet. Rohprodukt: 17,3 g als ein hellgelbes Pulver, Schmelzpunkt 238,5 bis 239,5°C.

7-Chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamidoxim

[0033] 16,8 g 7-Chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-3-carbonitril wurden unter Rühren und unter Argonatmosphäre in 101 ml N,N-Dimethylformamid suspendiert und 13,48 ml Hydroxylaminhydrochlorid wurden in einem Teil zugegeben. Dann wurden 34,2 ml Natriummethanolat über 60 min

zu der gelben Suspension zugegeben, die sich in eine farblose Suspension verwandelte. Diese wurde eine weitere Stunde bei RT gerührt, dann auf 0 bis 2°C abgekühlt und 202 ml deionisiertes Wasser wurden über 30 min zugegeben. Nach dem Rühren für eine weitere Stunde bei 0°C wurde der Niederschlag (7-Chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamidoxim (VIII)) abfiltriert, zweimal mit 40 ml deionisiertem Wasser gewaschen und unter Vakuum 18 Stunden bei 70°C getrocknet. Rohprodukt: 17,84 g als ein weißes Pulver, Schmelzpunkt > 250°C.

7-Chlor-(5-chlormethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-5-methyl-4,5-dihydro-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-on

[0034] 8,0 g 7-Chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamidoxim und 1,0 g Magnesiumoxid wurden unter Rühren und unter Argonatmosphäre in 160 ml 1,4-Dioxan suspendiert. 2,7 ml Chloracetylchlorid wurden in einem Teil zugegeben und das erhaltene dicke weiße Gel wurde 4 Stunden bei RT und 17 Stunden unter Rückfluß gerührt, was eine hellorange flüssige Suspension ergab. 100 ml Dioxan wurden abdestilliert und das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. 180 ml deionisiertes Wasser wurden innerhalb von 15 Minuten zugegeben und die Suspension wurde eine Stunde bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit 50 ml deionisiertem Wasser gewaschen und unter Vakuum bei 80 °C 18 Stunden getrocknet. Rohprodukt: 8,3 g als ein hellpinkes Pulver. Dieses Rohprodukt wurde in 120 ml Tetrahydrofuran unter Rückfluß gelöst und 0,83 g Aktivkohle, Darco G 60, wurden zugegeben. Das System wurde eine Stunde unter Rückfluß erhitzt, dann auf einer 25 g Dicalit-Speedex filtriert und der Filterkuchen wurde mit drei Teilen von 50 ml warmem Tetrahydrofuran gewaschen. Das Filtrat wurde bei 40 °C unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde in 80 ml Ethanol eine Stunde unter Rückfluß ausgelaugt, dann 16 Stunden bei Raumtemperatur und schließlich 2 Stunden bei 2°C gerührt. Der Niederschlag (7-Chlor-3-(5-chlormethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-5-methyl-4,5-dihydro-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-on (IX)) wurde abfiltriert, mit zwei Teilen aus 25 ml kaltem tert-Butylmethylether gewaschen und unter Vakuum 5 Stunden bei 80°C getrocknet. Rohprodukt: 7,6 g als ein hellbeigefarbenes Pulver, Schmelzpunkt 234 bis 238°C.

7-Chlor-3-(5-dimethylaminomethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-5-methyl-4,5-dihydroimidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-on

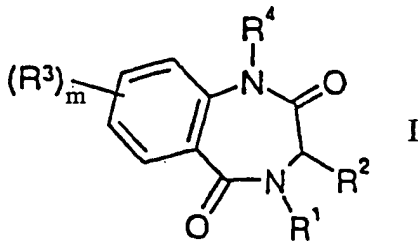
[0035] 7,0 g 7-Chlor-3-(5-chlormethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-5-methyl-4,5-dihydroimidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-on wurden unter Rühren und unter Argonatmosphäre in 70 ml 1,4-Dioxan suspendiert und 25,7 ml Demthylamin (33% in Ethanol) wurden über 60 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei 35 °C entfernt. Der Rückstand wurde in 50 ml Dichlormethan und 20 ml deionisiertes Wasser geteilt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde zweimal mit 20 ml deionisiertem Wasser gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden separat zweimal mit demselben Teil an 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Rohprodukt: 8,0 g als ein hellgelber Schaum.

Reinigung

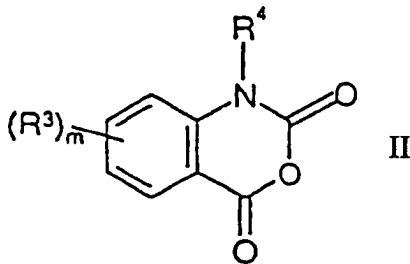
[0036] Das Rohprodukt wurde in 40 ml Ethanol unter Rückfluß gelöst und 400 mg Aktivkohle, Darco G 60, wurden zugegeben. Das System wurde eine Stunde unter Rückfluß erhitzt, dann auf einem heißen Kissen von Dicalit Speedex filtriert, das mit zwei Teilen aus 40 ml heißem Ethanol gewaschen wurde. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck auf 14 g konzentriert, unter Rückfluß erhitzt und bei dieser Temperatur wurden 40 ml tert-Butyl-methylether über 5 Minuten zugegeben. Die Suspension wurde langsam auf Raumtemperatur abgekühlt, 16 Stunden gerührt, weiter auf 2 °C abgekühlt. Nach einstündigem Rühren bei 2 °C wurde der Niederschlag abfiltriert, mit 20 ml tert-Butyl-methylether gewaschen und eine Stunde bei 60 °C unter Vakuum getrocknet. Das so erhaltene Pulver wurde unter Rückfluß in 26 ml Ethylacetat gelöst. 6,5 ml Ethylacetat wurden dann abdestilliert und die erhaltene trübe Lösung wurde langsam auf Raumtemperatur, dann auf 0°C, abgekühlt. Nach einstündigem Rühren bei 0°C wurde der Niederschlag abfiltriert, mit 10 ml kaltem tert-Butylmethylether gewaschen und unter Vakuum bei 60°C 16 Stunden getrocknet. Das so erhaltene Pulver (7-Chlor-3-(5-dimethylaminoethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-5-methyl-4,5-dihydroimidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-on (I)) wurde ein zweites Mal in 24,3 ml Ethylacetat gemäß dem oben beschriebenen Verfahren kristallisiert. Produkt: 5,5 g als ein weißes Pulver, Schmelzpunkt 151,5 bis 153°C.

Patentansprüche

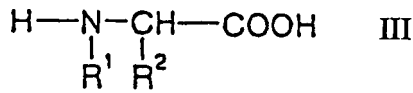
1. Verfahren zur Herstellung von Diazepinderivaten mit der allgemeinen Formel I



worin R^1 CH_3 und R^2 Wasserstoff ist oder R^1 und R^2 zusammen $-(\text{CH}_2)_n$ sind und n 2 oder 3 ist; R^3 Halogen, CH_3 oder OCH_3 ist und m 0, 1 oder 2 ist; R^4 Wasserstoff oder CH_3 ist, umfassend den Schritt Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung der allgemeinen Formel II und die Verbindung der allgemeinen Formel III einer chemischen Reaktion in Gegenwart eines apolaren Lösungsmittels, ausgewählt aus Xylenen, Mesitylen, Ethylbenzen und Isopropylbenzen, unterliegen.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Lösungsmittel p-Xylen ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Lösungsmittel ein Gemisch aus Xylenen ist.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Verbindung der Formel I 6-Chlor-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion ist.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Reaktionstemperatur von 0 bis 30°C unter der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches liegt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen