



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt



(10) DE 603 19 812 T2 2009.04.23

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 490 344 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 603 19 812.0

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US03/09587

(96) Europäisches Aktenzeichen: 03 723 846.6

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2003/082832

(86) PCT-Anmeldetag: 28.03.2003

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 09.10.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 29.12.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 19.03.2008

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 23.04.2009

(51) Int Cl.⁸: C07D 243/14 (2006.01)

C07D 243/18 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 495/14 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

368408 P 28.03.2002 US

(73) Patentinhaber:

Wisys Technology Foundation, Inc., Madison,
Wis., US

(74) Vertreter:

Dr. Volker Vossius, Corinna Vossius, Tilman
Vossius, Dr. Georg Schnappauf, 81679 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR

(72) Erfinder:

COOK, James M., Whitefish Bay, WI 53217, US;
HUANG, Qi, Moorpark, CA 93021, US; HE, Xiaohui,
San Diego, CA 92129, US; LI, Xioayan, Milwaukee,
WI 53211, US; YU, Jianming, Plainsboro NJ 08536,
US; HAN, Dongmei, Milwaukee, WI 53211, US;
LELAS, Snjezana, Middletown, CT 06457, US;
MCELROY, John F., Wilmington, DE 19810, US

(54) Bezeichnung: ANGSTLÖSENDE WIRKSTOFFE MIT VERMINDETEN BERUHIGENDEN UND ATAKTISCHEN NE-BENWIRKUNGEN

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 eingeleitet, 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] Diese Anmeldung beansprucht den Vorteil der US-Provisional-Patentanmeldung Nr. 60/368,408, die am 28. März 2002 eingereicht worden ist.

ERKLÄRUNG HINSICHTLICH STAATLICH GEFÖRDERTER FORSCHUNG ODER ENTWICKLUNG

[0002] Diese Erfindung wurde mit Regierungsunterstützung unter NIMH-Bewilligungsnummer MH46851 gemacht. Die Regierung besitzt gewisse Rechte an dieser Erfindung.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0003] Die Erfindung betrifft eine Klasse von Benzodiazepinderivaten, die eine angstlösende Aktivität bei verminderten sedativen, einschläfernden und ataktischen Nebenwirkungen besitzen.

[0004] Die am häufigsten verschriebenen Medikamente zur Behandlung von Angststörungen (wie Phobien, Zwangsstörungen) und krampfartigen Störungen sind Benzodiazepine wie Diazepam (Valium), Triazolam (Halcion), Midazolam (Versed), Lorazepam (Ativan), Chlordiazepoxid (Librium), Alprazolam (Xanax) und andere Medikamente auf der Basis von Benzodiazepin. Diese Medikamente auf der Basis von Benzodiazepin besitzen jedoch Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Sedierung, Bewegungsinkoordination, Gedächtnisstörung, Potenzierung der Effekte von Alkohol, Toleranz und Abhängigkeit und Missbrauchspotential. Buspiron, Tandospiron und andere serotonerge Mittel sind als Anxiolytika mit einem möglicherweise verminderteren Profil von Nebenwirkungen entwickelt worden. Obwohl jedoch diese Medikamente ein verminderteres Profil an Nebenwirkungen aufweisen, weisen sie andere Eigenschaften auf, die sie alles andere als ideal zur Behandlung von Angststörungen machen. In einigen Fällen lösen diese Mittel Angstzustände aus, bevor eine therapeutische Dosis erreicht werden kann, oder erfordern ein Dosieren des Arzneimittels für mehrere Tage bevor eine therapeutische Wirkung eintritt. Eine Entwicklung von Anxiolytika mit noch weniger Nebenwirkungen ist gewünscht.

[0005] Rezeptoren für den bedeutendsten inhibierenden Neurotransmitter, Gamma-Aminobuttersäure (GABA), sind in drei Hauptklassen unterteilt: (1) GABA_A-Rezeptoren, die Mitglieder der Liganden-gesteuerten Ionenkanal-Oberfamilie sind; (2) GABA_B-Rezeptoren, die Mitglieder der G-Protein-gekoppelten Rezeptor-Oberfamilie sein können; und (3) GABA_C-Rezeptoren, die ebenfalls Mitglieder der Liganden-gesteuerten Ionenkanal-Oberfamilie sind, aber deren Verbreitung auf die Netzhaut begrenzt ist. Benzodiazepin-Rezeptorliganden binden nicht an GABA_B- und GABA_C-Rezeptoren. Seitdem die ersten cDNAs, die für einzelne GABA_A-Rezeptoruntereinheiten kodieren, kloniert wurden, ist die Anzahl der bekannten Mitglieder der Säugetierzufamilie auf 21 angewachsen, einschließlich α-, β- und γ-Untereinheiten (6α, 4β, 4γ, 1δ, 1ε, 1π, 1θ und 3ρ).

[0006] Unterartenanordnungen, die eine α1-Untereinheit enthalten, (α1β2γ2), liegen in den meisten Bereichen des Gehirns vor und sollen 40–50% der GABA_A-Rezeptoren in der Ratte ausmachen. Unterartenanordnungen, die α2- bzw. α3-Untereinheiten enthalten, sollen etwa 25% und 17% der GABA_A-Rezeptoren in der Ratte ausmachen. Unterartenanordnungen, die eine α5-Untereinheit enthalten, (α5β3γ2), sind überwiegend im Hippocampus und in der Hirnrinde exprimiert und sollen etwa 4% der GABA_A-Rezeptoren in der Ratte ausmachen.

[0007] Eine charakteristische Eigenschaft aller bekannter GABA_A-Rezeptoren ist das Vorliegen einer Reihe von Modulatorstellen, wobei eine davon die Benzodiazepinbindungsstelle ist. Die Benzodiazepinbindungsstelle ist die am meisten untersuchte GABA_A-Rezeptormodulatorstelle und ist die Stelle, durch die Anxiolytika auf der Basis von Benzodiazepin ihre Wirkung entfalten. Vor dem Klonieren der GABA_A-Rezeptorgengfamilie war die Benzodiazepinbindungsstelle historisch in zwei Unterarten, BENZODIAZEPIN1 und BENZODIAZEPIN2, basierend auf Radioligandenbindungsuntersuchungen an synaptosomalen Rattenmembranen unterteilt. Es ist gezeigt worden, dass die BENZODIAZEPIN1-Unterart mit einem GABA_A-Rezeptor, der die α1-Untereinheit in Kombination mit einer β-Untereinheit und γ2 umfasst, pharmakologisch äquivalent ist. Diese ist die am weitesten verbreitete GABA_A-Rezeptoruntereinheit und soll, wie angegeben, nahezu die Hälfte aller GABA_A-Rezeptoren im Gehirn ausmachen.

[0008] Zwei andere bedeutende Populationen sind die α2β2/3γ2- und α3β2/3γ2/3-Unterarten. Zusammen machen diese ungefähr weitere 35% der gesamten GABA_A-Rezeptorpopulation aus. Pharmakologisch erscheint diese Kombination äquivalent zu der BENZODIAZEPIN2-Unterart zu sein, wie zuvor durch Radioligandenbindung definiert, obwohl die BENZODIAZEPIN2-Unterart auch bestimmte α5-enthaltende Unterartenanordnungen beinhaltet kann. Die physiologische Rolle dieser Unterarten war bislang unklar, da keine genügend selektiven Agonisten oder Antagonisten bekannt waren.

[0009] Nun nimmt man an, dass Mittel, die als Benzodiazepinagonisten an GABA_A/α2-, GABA_A/α3- und/oder GABA_A/α5-Rezeptoren wirken, gewünschte angstlösende Eigenschaften besitzen werden. Verbindungen, die Modulatoren der Benzodiazepinbindungsstelle des GABA_A-Rezeptors sind, indem sie als Benzodiazepinagonisten wirken, werden nachstehend als "GABA_A-Rezeptoragonisten" bezeichnet. Die GABA_A/α1-selektiven (α1β2γ2) Agonisten Alpidem und Zolpidem werden klinisch als schlaffördernde Mittel verschrieben, was darauf hindeutet, dass zumindest ein Teil der Sedierung, die mit bekannten Anxiolytika, die an der BENZODIAZEPIN1-Bindungsstelle wirken, verbunden ist, durch GABA_A-Rezeptoren, die die α1-Untereinheit enthalten, vermittelt wird. Dementsprechend wird in Betracht gezogen, dass eher GABA_A/α2-, GABA_A/α3- und/oder GABA_A/α5-Rezeptoragonisten als GABA_A/α1-Rezeptoren in der Behandlung von Angststörungen mit einer reduzierten Neigung, Sedierung zu verursachen, wirksam sein werden. Beispielsweise bindet QH-ii-066 mit hoher Affinität an GABA_A/α5-Rezeptoren ($K_i < 10 \text{ nM}$), mit mittlerer Affinität an GABA_A/α2 und GABA_A/α3 ($K_i < 50 \text{ nM}$) und mit niedrigerer Affinität an GABA_A/α1-Rezeptoren ($K_i > 70 \text{ nM}$), im Gegensatz zu Diazepam, das mit hoher Affinität an alle vier Diazepam-sensitiven GABA_A-Rezeptoren ($K_i < 25 \text{ nM}$) bindet, wie in Huang, et al., J. Med. Chem. 2000, 43, 71–95 offenbart. Auch könnten Mittel, die Antagonisten oder inverse Agonisten von α1-Rezeptoren sind, eingesetzt werden, um die durch α1-Agonisten verursachte Sedierung oder Schläfrigkeit aufzuheben.

[0010] Da die erfindungsgemäßen Verbindungen eine erhöhte Agonistwirksamkeit an nur einigen GABA_A-Rezeptorarten und/oder eine selektive Wirksamkeit an einem oder mehreren Innenkanälen aufweisen und gezeigt wurde, dass sie in Tiermodellen von Angststörung und Krämpfen bei verminderter Schwere und/oder verminderter Vorkommen von Nebenwirkungen wirksam sind, sind sie zur Behandlung und/oder Prävention einer Vielzahl von Störungen des zentralen Nervensystems verwendbar. Solche Störungen beinhalten Angststörungen, wie eine Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, Agoraphobie ohne Panikstörung in der Vorgeschichte, Tier- und andere Phobien, einschließlich sozialer Phobien, Zwangsstörung, allgemeine Angststörung, Aufmerksamkeitsdefizitstörungen, Belastungsstörungen, einschließlich posttraumatischer und akuter Belastungsstörung und generalisierter oder Substanz-induzierter Angststörung, Neurosen, Konvulsionen, Migräne, depressive oder bipolare Störungen, wie z. B. Einzelepisod- oder rezidivierende schwere depressive Erkrankung, Dysthymie, bipolare I- und bipolare II-manische Störungen und Zyklothymie, psychotische Störungen, einschließlich Schizophrenie.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0011] In Anbetracht dieser Situation ist das zu lösende erfindungsgemäße Problem, ein Medikament bereitzustellen, das zur Behandlung von Angstneurose, allgemeiner Angststörung, Panikstörung, Phobien, Zwangsstörungen, Schizophrenie, postkardiotraumatischen Belastungsstörungen, Depressionen, psychosomatischen Störungen und anderen psychoneurotischen Störungen, Essstörungen, klimakterischen Störungen, frühkindlichem Autismus und anderen Störungen und auch Erbrechen mit weniger Nebenwirkungen verwendet werden kann.

[0012] Die Erfinder betrieben wiederholte, umfassende Untersuchungen, um ein überlegenes Medikament frei von den vorstehenden Problemen zu entwickeln. Sie fanden heraus, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen, sprich die neuen Benzodiazepinderivate und ihre Salze, vorteilhafte pharmakologische Wirkungen und Verhaltenswirkungen aufweisen, sprich die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen angstlösende und antikonvulsive Aktivität bei stark verminderten oder keinen sedierenden/schlaffördernden/muskelrelaxierenden/ataktischen Nebenwirkungen auf.

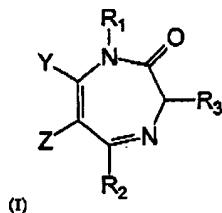
[0013] Die in der Erfindung beschriebenen Verbindungen wurden basierend auf einer modifizierten Version des Computer Modellings synthetisiert, das in Cook, et al., J. Med. Chem., 1996, 39, 1928–1934 offenbart ist. Diese Verbindungen, die durch Modifizieren der hierin beschriebenen Bestandteile der bekannten Benzodiazepinmittel erhalten wurden, weisen eine erhöhte Bindungsselektivität für die vorstehend beschriebenen GABA_A/α2-, GABA_A/α3- und/oder GABA_A/α5-Rezeptoren und/oder eine veränderte Wirksamkeit an einem oder mehreren vorstehend beschriebenen GABA_A-Rezeptoren und/oder veränderte Selektivität an einem oder mehreren Innenkanälen auf. Diese Verbindungen, die in Tiermodellen einer Angststörung an Ratten und von Krämpfen an Mäusen und Nebenwirkungsmodellen an Ratten getestet wurden, erwiesen sich als oral aktiv und haben angstlösende und antikonvulsive Aktivität bei verminderter Ausprägung und/oder verminderter Vorkommen von Nebenwirkungen.

[0014] Eine erfindungsgemäße Aufgabe ist es, Medikamente zu identifizieren, die diese Benzodiazepinderivate oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze als wesentliche Bestandteile beinhalten, die für die Behandlung von Angstneurose, Phobien, Zwangsstörungen, Panikstörung, generalisierter Angststörung, Schizo-

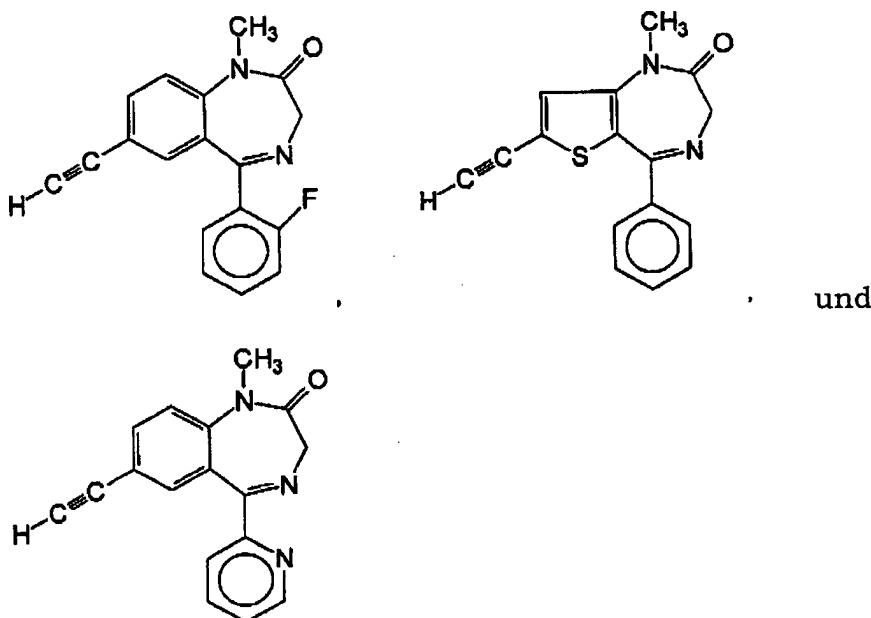
phrenie, postkardiotraumatischen Belastungsstörungen, Depressionen, psychosomatischen Störungen und anderen psychoneurotischen Störungen, Essstörungen, klimakterischen Störungen, frühkindlichem Autismus und anderen Störungen verwendbar sind.

[0015] Die Erfindung beschreibt eine Klasse von Benzodiazepinderivaten, die wünschenswerte verbesserte Agonistwirksamkeit an verschiedenen GABA_A-Rezeptoren und ein wünschenswertes Verhaltensprofil bezüglich angstlösender und antikonvulsiver Wirksamkeit und verminderte Nebenwirkungswirksamkeit besitzt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen eine Agonistwirksamkeit an den GABA_A/α2-, GABA_A/α3- und GABA_A/α5-Rezeptoren auf. Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen angstlösende und antikonvulsive Wirkungen bei verminderter sedativer-schlaffördernder Aktivität auf.

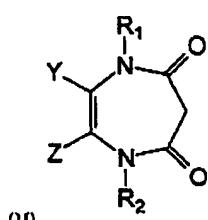
[0016] Benzodiazepinderivate beinhalten eine Verbindung der Formel I oder ein Salz oder Propharmakon davon,



worin Y und Z mit den beiden dazwischen liegenden Kohlenstoffatomen zusammengenommen werden, um einen Ring zu bilden, der aus Phenyl und Thienyl ausgewählt ist, wobei der Ring an der Position C(7) mit zumindest dem Substituenten -C≡C-R substituiert ist, wobei R gleich H, Si(CH₃)₃, t-Butyl, Isopropyl, Methyl oder Cyclopropyl ist; R₁ eines von H, CH₃, C₂H₄N(C₂H₅)₂, CH₂CF₃, CH₂C≡CH oder ein Alkylcyclopropyl ist; R₂ ein substituierter oder unsubstituierter zumindest teilweise ungesättigter cyclischer oder heterocyclischer Ring mit 5 oder 6 Gliedern ist, wobei, falls substituiert, der Substituent eines oder mehrere von F, Cl, Br oder NO₂ an der Position 2' ist; und R₃ eines von H, OH, OCON(CH₃)₂, COOCH₃ oder COOC₂H₅ ist. Verbindungen gemäß Formel I beinhalten:

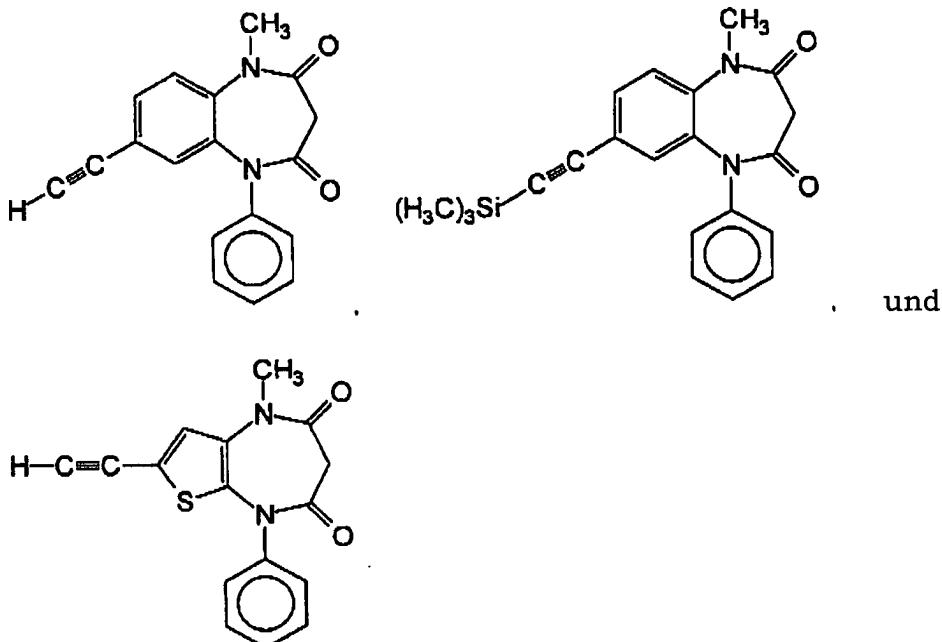


[0017] Benzodiazepinderivate beinhalten auch eine Verbindung der Formel II oder ein Salz oder ein Propharmakon davon,

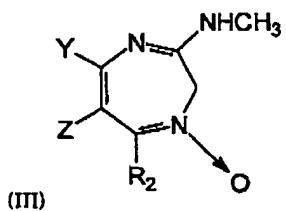


worin Y und Z mit den beiden dazwischen liegenden Kohlenstoffatomen zusammengenommen werden, um

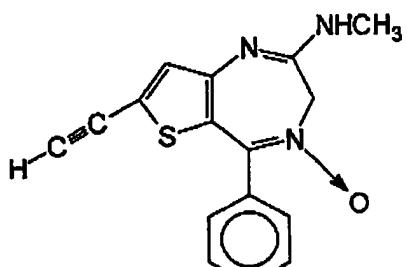
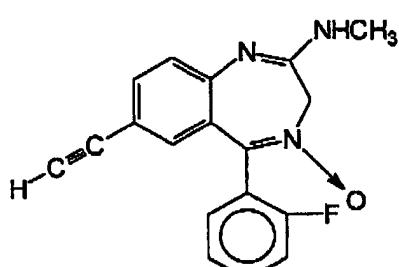
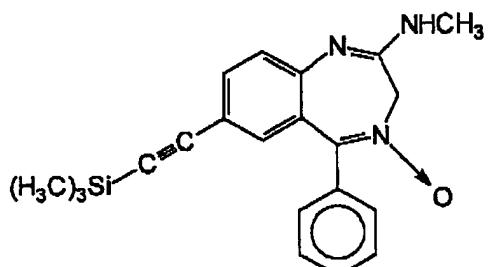
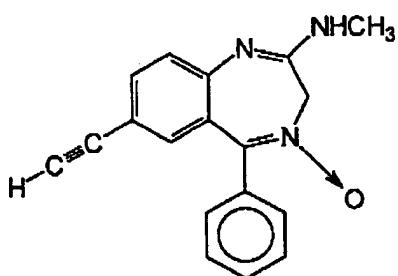
einen Ring zu bilden, der aus Phenyl und Thienyl ausgewählt ist, wobei der Ring an der Position C(7) mit zumindest dem Substituenten $-C\equiv C-R$ substituiert ist, wobei R gleich H, $Si(CH_3)_3$, t-Butyl, Isopropyl, Methyl oder Cyclopropyl ist; R₁ eines von H, CH₃, C₂H₄N(C₂H₅)₂, CH₂CF₃, CH₂C≡CH oder ein Alkylcyclopropyl ist; und R₂ ein substituierter oder unsubstituierter zumindest teilweise ungesättigter cyclischer oder heterocyclischer Ring mit 5 oder 6 Gliedern ist, wobei, falls substituiert, der Substituent eines oder mehrere von F, Cl, Br oder NO₂ an der Position 2' ist. Verbindungen gemäß Formel II beinhalten:



[0018] Ein weiteres Benzodiazepinderivat ist eine Verbindung der Formel III oder ein Salz oder Propharmakon davon,

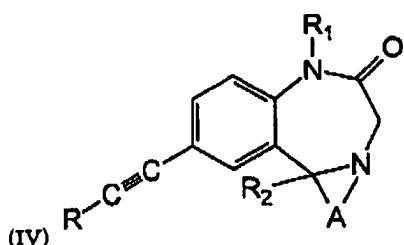


worin Y und Z mit den beiden dazwischen liegenden Kohlenstoffatomen zusammengenommen werden, um einen Ring zu bilden, der aus Phenyl und Thienyl ausgewählt ist, wobei der Ring an der Position C(7) mit zumindest dem Substituenten $-C\equiv C-R$ substituiert ist, wobei R gleich H, $Si(CH_3)_3$, t-Butyl, Isopropyl, Methyl oder Cyclopropyl ist; und R₂ ein substituierter oder unsubstituierter zumindest teilweise ungesättigter cyclischer oder heterocyclischer Ring mit 5 oder 6 Gliedern ist, wobei, falls substituiert, der Substituent eines oder mehrere von F, Cl, Br oder NO₂ an der Position 2' ist. Verbindungen gemäß Formel III beinhalten:

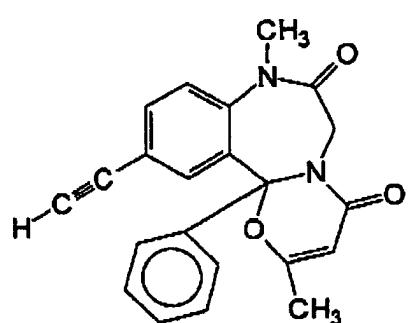
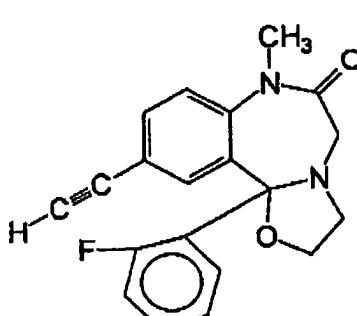


. und

[0019] Benzodiazepinderivate beinhalten eine Verbindung der Formel IV oder ein Salz oder Propharmakon davon,

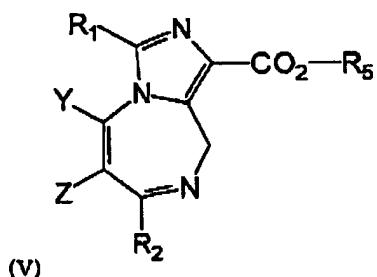


worin R gleich H, Si(CH₃)₃, t-Butyl, Isopropyl, Methyl oder Cyclopropyl ist; R₁ eines von H, CH₃, C₂H₄N(C₂H₅)₂, CH₂CF₃, CH₂C≡CH oder ein Alkylcyclopropyl ist; R₂ ein substituierter oder unsubstituierter zumindest teilweise ungesättigter cyclischer oder heterocyclischer Ring mit 5 oder 6 Gliedern ist, wobei, falls substituiert, der Substituent eines oder mehrere von F, Cl, Br oder NO₂ an der Position 2' ist; und A ein Ethoxid oder ein Propoxid ist. Verbindungen gemäß der Formel IV beinhalten:

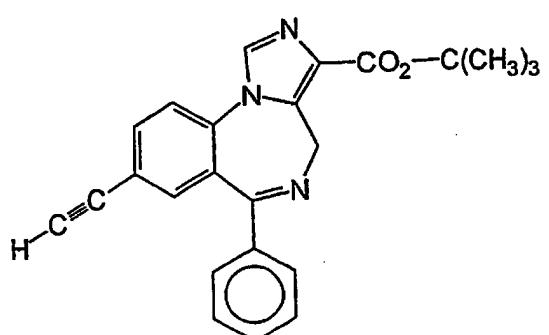
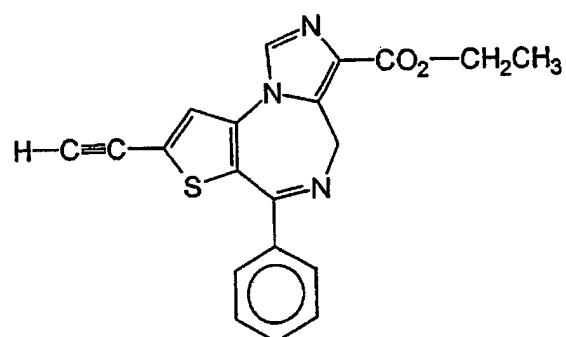
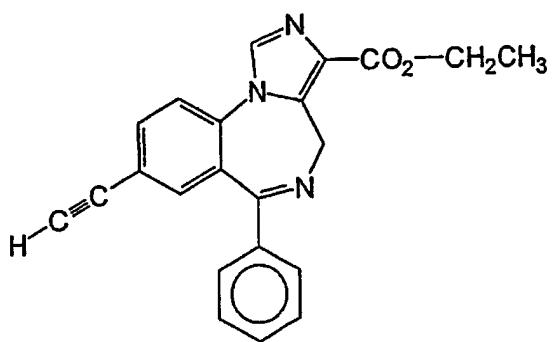


. und

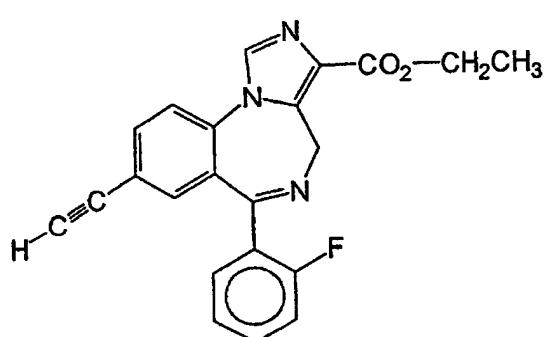
[0020] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel V oder ein Salz oder Propharmakon davon bereit,



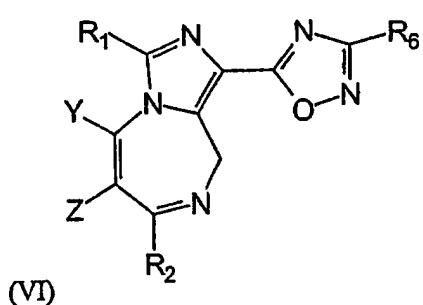
worin Y und Z mit den beiden dazwischen liegenden Kohlenstoffatomen zusammengenommen werden, um einen Ring zu bilden, der aus Phenyl und Thienyl ausgewählt ist, wobei der Ring an der Position C(8) mit zumindest dem Substituenten $-C\equiv C-R$ substituiert ist, wobei R gleich H, $Si(CH_3)_3$, t-Butyl, Isopropyl, Methyl oder Cyclopropyl ist; R₁ eines von H, CH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂C≡CH, ein Alkyl oder Cyclopropyl ist; R₂ ein substituierter oder unsubstituierter zumindest teilweise ungesättigter cyclischer oder heterocyclischer Ring mit 5 oder 6 Gliedern ist, wobei, falls substituiert, der Substituent eines oder mehrere von F, Cl, Br oder NO₂ an der Position 2' ist; und R₅ ein verzweigtes oder geradkettiges C₁ bis C₄, halogeniertes oder nicht halogeniertes Alkyl oder ein Methylcyclopropyl ist. Bevorzugte Verbindungen gemäß Formel V beinhalten:



, und



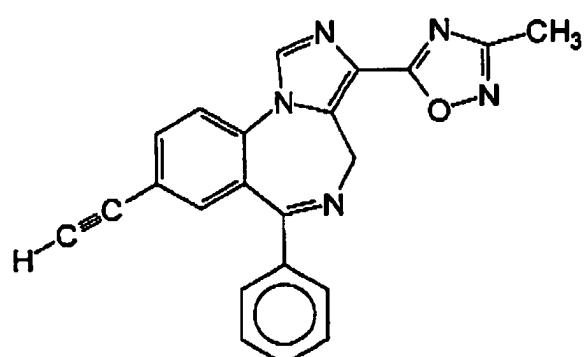
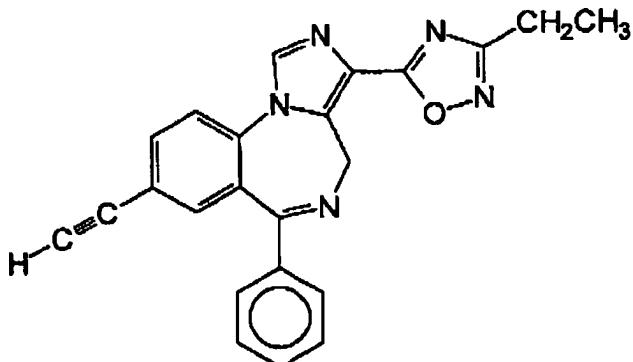
[0021] In noch einem weiteren Aspekt wird erfindungsgemäß eine Verbindung der Formel VI oder ein Salz oder Propharmakon davon bereitgestellt,



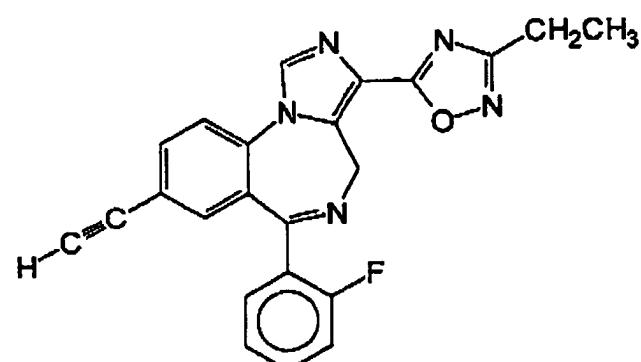
(VI)

worin Y und Z mit den beiden dazwischen liegenden Kohlenstoffatomen zusammengenommen werden, um

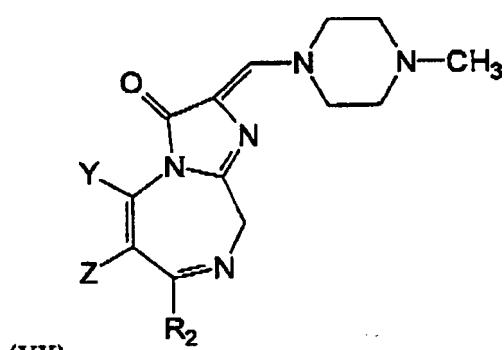
einen Ring zu bilden, der aus Phenyl und Thienyl ausgewählt ist, wobei der Ring an der Position C(8) mit zumindest dem Substituenten $-C\equiv C-R$ substituiert ist, wobei R gleich H, Si(CH₃)₃, t-Butyl, Isopropyl, Methyl oder Cyclopropyl ist; R₁ eines von H, CH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, oder ein Cyclopropyl ist; R₂ ein substituierter oder unsubstituierter zumindest teilweise ungesättigter cyclischer oder heterocyclischer Ring mit 5 oder 6 Gliedern ist, wobei, falls substituiert, der Substituent eines oder mehrere von F, Cl, Br oder NO₂ an der Position 2' ist; und R₆ ein verzweigtes oder geradkettiges C₁ bis C₄-Alkyl oder ein Methylcyclopropyl ist. Bevorzugte Verbindungen gemäß Formel VI beinhalten:



und



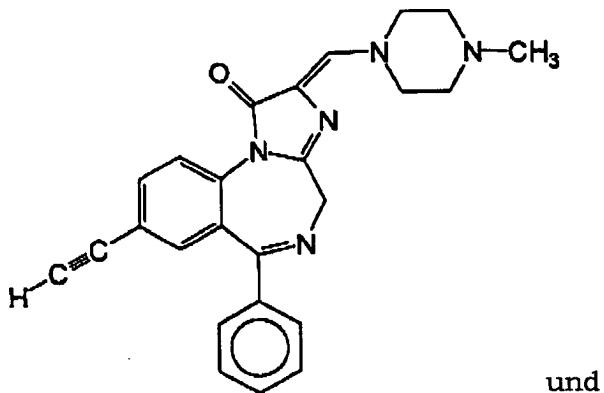
[0022] Benzodiazepinderivate beinhalten auch eine Verbindung der Formel VII oder ein Salz oder Propharmakon davon,



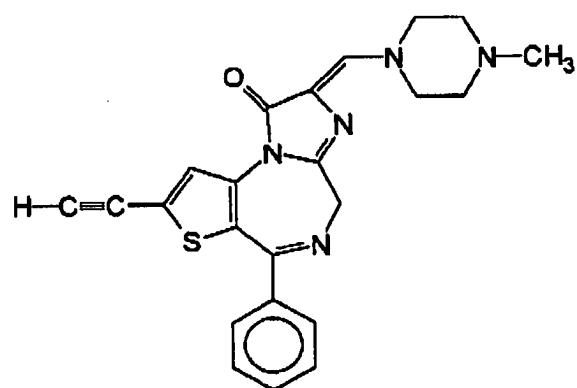
(VII)

worin Y und Z mit den beiden dazwischen liegenden Kohlenstoffatomen zusammengenommen werden, um

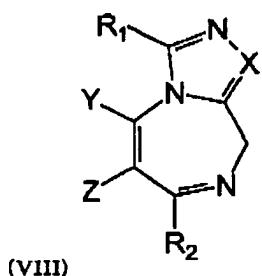
einen Ring zu bilden, der aus Phenyl und Thienyl ausgewählt ist, wobei der Ring an der Position C(8) mit zumindest dem Substituenten $-C\equiv C-R$ substituiert ist, wobei R gleich H, $Si(CH_3)_3$, t-Butyl, Isopropyl, Methyl oder Cyclopropyl ist; und R_2 ein substituierter oder unsubstituierter zumindest teilweise ungesättigter cyclischer oder heterocyclischer Ring mit 5 oder 6 Gliedern ist, wobei, falls substituiert, der Substituent eines oder mehrere von F, Cl, Br oder NO_2 an der Position 2' ist. Verbindungen gemäß Formel VII beinhalten:



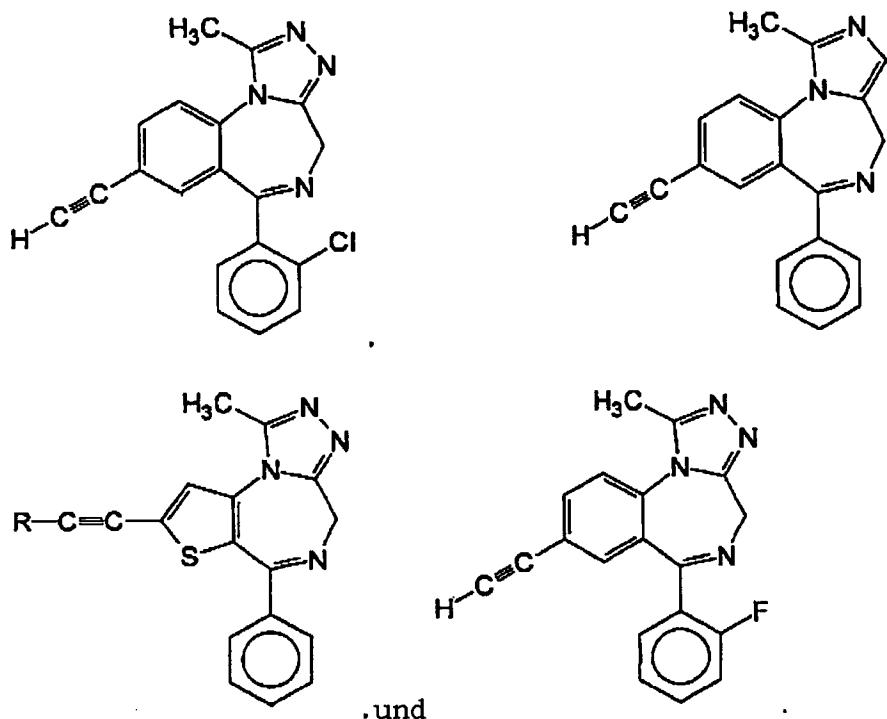
und



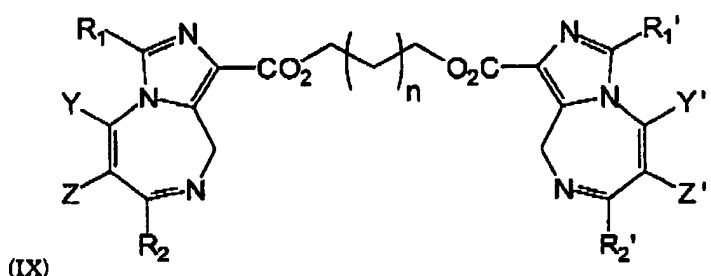
[0023] Weitere Benzodiazepinderivate beinhalten eine Verbindung der Formel VIII oder ein Salz oder Propharmakon davon,



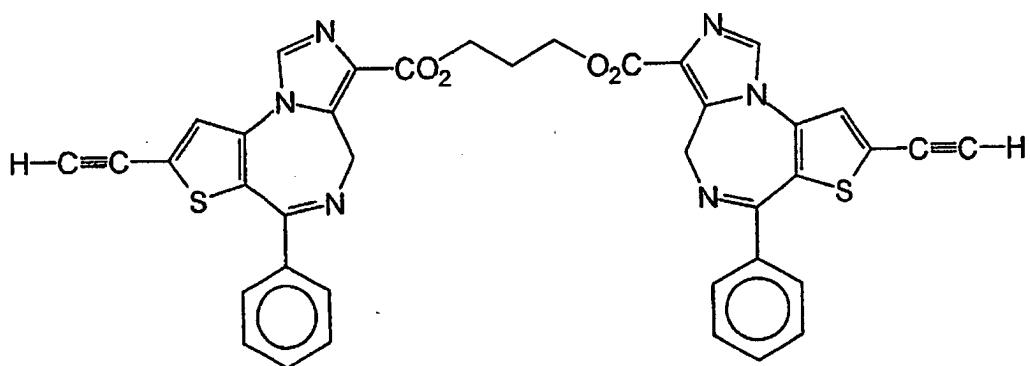
worin Y und Z mit den beiden dazwischen liegenden Kohlenstoffatomen zusammengenommen werden, um einen Ring zu bilden, der aus Phenyl und Thienyl ausgewählt ist, wobei der Ring an der Position C(8) mit zumindest dem Substituenten $-C\equiv C-R$ substituiert ist, wobei X gleich N oder CH ist, wobei R gleich H, $Si(CH_3)_3$, t-Butyl, Isopropyl, Methyl oder Cyclopropyl ist; R_1 gleich H, CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , oder ein Cyclopropyl ist; R_2 ein substituierter oder unsubstituierter zumindest teilweise ungesättigter cyclischer oder heterocyclischer Ring mit 5 oder 6 Gliedern ist, wobei, falls substituiert, der Substituent eines oder mehrere von F, Cl, Br oder NO_2 an der Position 2' ist. Verbindungen gemäß Formel VIII beinhalten:



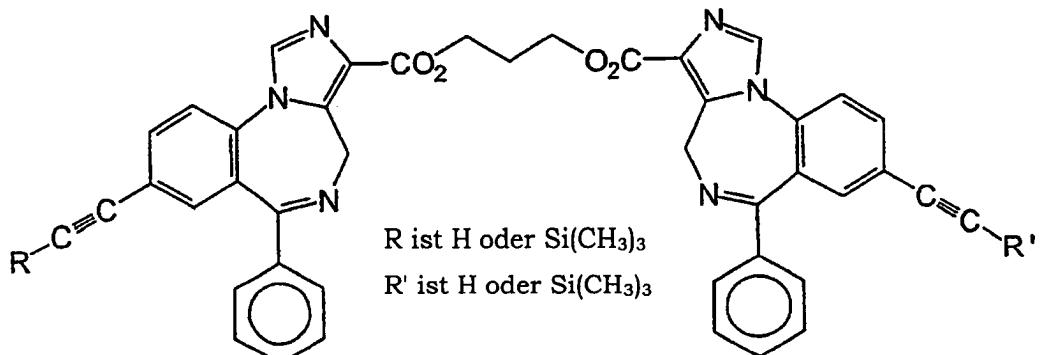
[0024] Ein weiterer erfindungsgemäßer Aspekt stellt eine Verbindung der Formel IX oder ein Salz oder Propharmakon davon bereit,



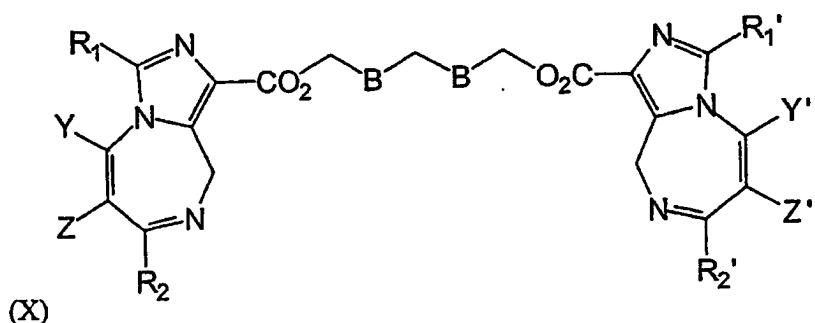
worin n gleich 0 bis 4 ist; Y und Z mit den beiden dazwischen liegenden Kohlenstoffatomen zusammengenommen werden, um einen Ring zu bilden, der aus Phenyl und Thienyl ausgewählt ist, wobei der Ring an der Position C(8) mit zumindest dem Substituenten $-C\equiv C-R$ substituiert ist, wobei R gleich H, $Si(CH_3)_3$, t-Butyl, Isopropyl, Methyl oder Cyclopropyl ist; Y' und Z' mit den beiden dazwischen liegenden Kohlenstoffatomen zusammengenommen werden, um einen Ring zu bilden, der aus Phenyl und Thienyl ausgewählt ist, wobei der Ring an der Position C(8)' mit zumindest dem Substituenten $-C\equiv C-R'$ substituiert ist, wobei R' gleich H, $Si(CH_3)_3$, t-Butyl, Isopropyl, Methyl oder Cyclopropyl ist; R_1 und R_1' unabhängig voneinander eines von H, CH_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CH_3 oder Cyclopropyl sind; und R_2 und R_2' unabhängig voneinander ein substituierter oder unsubstituierter zumindest teilweise ungesättigter cyclischer oder heterocyclischer Ring mit 5 oder 6 Gliedern sind, wobei, falls substituiert, der Substituent eines oder mehrere von F, Cl, Br oder NO_2 an der Position 2' ist. Bevorzugte Verbindungen gemäß Formel IX beinhalten:



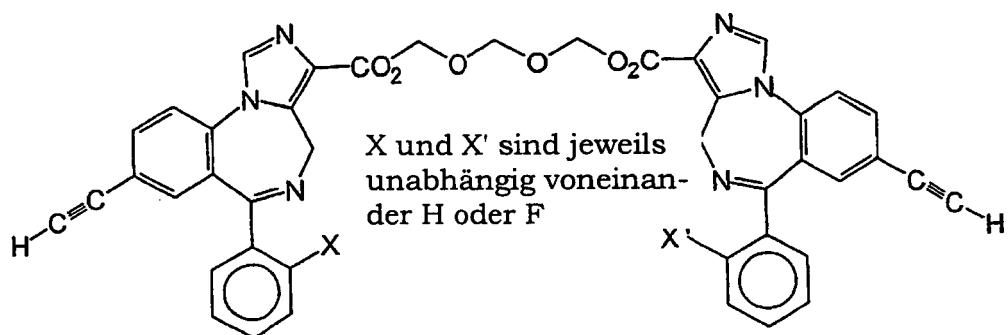
und



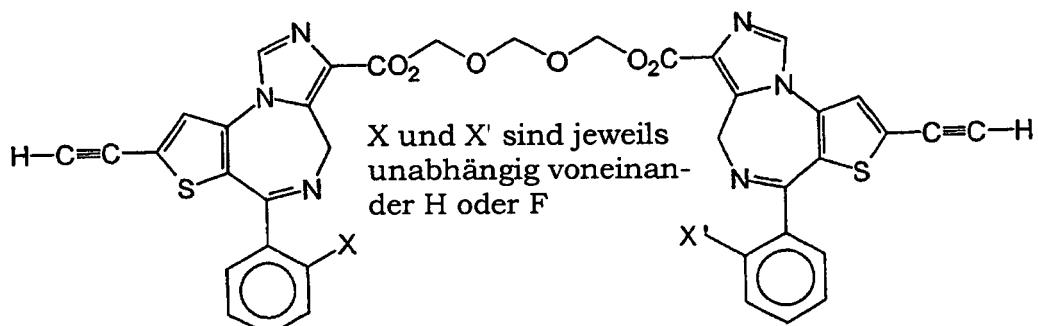
[0025] Ein weiterer erfindungsgemäßer Aspekt stellt eine Verbindung der Formel X oder ein Salz oder Propharmakon davon bereit,



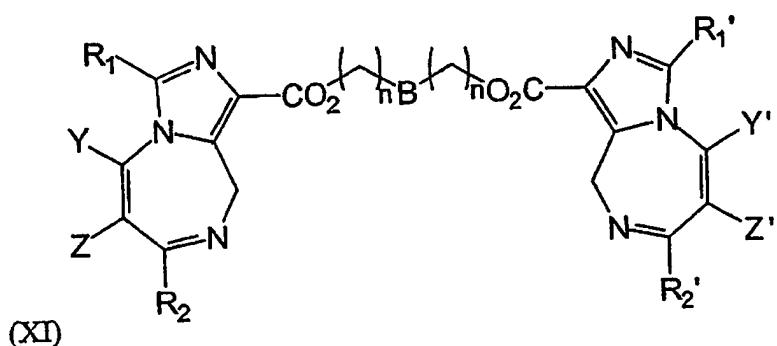
worin Y und Z mit den beiden dazwischen liegenden Kohlenstoffatomen zusammengenommen werden, um einen Ring zu bilden, der aus Phenyl und Thienyl ausgewählt ist, wobei der Ring an der Position C(8) mit zumindest dem Substituenten -C≡C-R substituiert ist, wobei R gleich H, Si(CH₃)₃, t-Butyl, Isopropyl, Methyl oder Cyclopropyl ist; Y und Z' mit den beiden dazwischen liegenden Kohlenstoffatomen zusammengenommen werden, um einen Ring zu bilden, der aus Phenyl und Thienyl ausgewählt ist, wobei der Ring an der Position C(8)' mit zumindest dem Substituenten -C≡C-R' substituiert ist, wobei R' gleich H, Si(CH₃)₃, t-Butyl, Isopropyl, Methyl oder Cyclopropyl ist; R₁ und R₁' unabhängig voneinander eines von H, CH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃ oder Cyclopropyl sind; R₂ und R₂' unabhängig voneinander ein substituierter oder unsubstituierter zumindest teilweise ungesättigter cyclischer oder heterocyclischer Ring mit 5 oder 6 Gliedern sind, wobei, falls substituiert, der Substituent eines oder mehrere von F, Cl, Br oder NO₂ an der Position 2' ist; und B gleich O oder NH ist, und worin -BCH₂B- gegebenenfalls durch -N(R₇)-N(R₇)- ersetzt ist, worin R₇ eines von H, CH₃, Alkyl oder Cycloalkyl ist. Bevorzugt Verbindungen gemäß Formel X beinhalten:



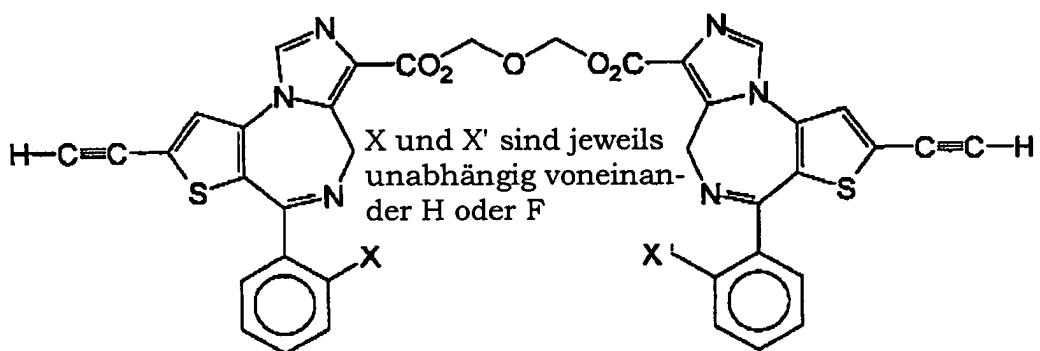
und



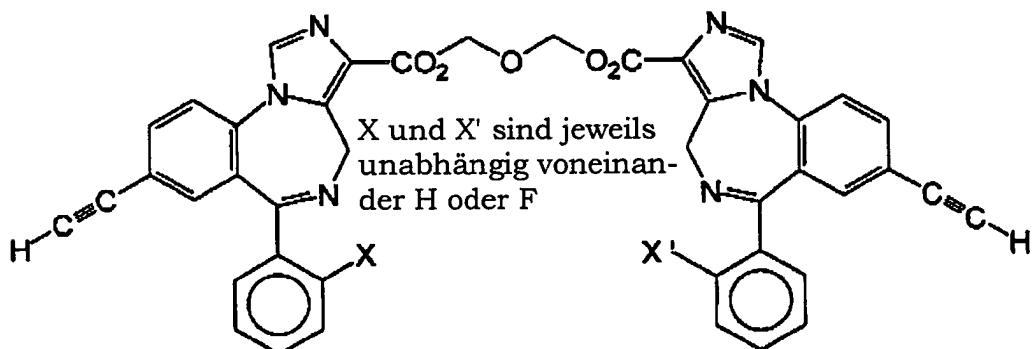
[0026] Die Erfindung stellt ferner eine Verbindung der Formel XI oder ein Salz oder Propharmakon davon bereit,



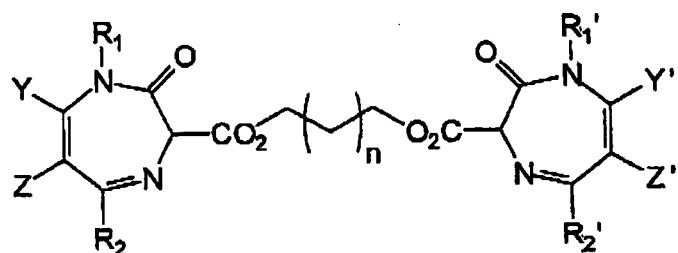
worin n gleich 1 oder 2 ist; Y und Z mit den beiden dazwischen liegenden Kohlenstoffatomen zusammenge- nommen werden, um einen Ring zu bilden, der aus Phenyl und Thienyl ausgewählt ist, wobei der Ring an der Position C(8) mit zumindest dem Substituenten $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ substituiert ist, wobei R gleich H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, t-Butyl, Iso- propyl, Methyl oder Cyclopropyl ist; Y und Z' mit den beiden dazwischen liegenden Kohlenstoffatomen zusam- mengenommen werden, um einen Ring zu bilden, der aus Phenyl und Thienyl ausgewählt ist, wobei der Ring an der Position C(8)' mit zumindest dem Substituenten $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}'$ substituiert ist, wobei R' gleich H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, t-Butyl, Isopropyl, Methyl oder Cyclopropyl ist; R₁ und R₁' unabhängig voneinander eines von H, CH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃ oder Cyclopropyl sind; R₂ und R₂' unabhängig voneinander ein substituierter oder unsubsti- tuierter zumindest teilweise ungesättigter cyclischer oder heterocyclischer Ring mit 5 oder 6 Gliedern sind, wo- bei, falls substituiert, der Substituent eines oder mehrere von F, Cl, Br oder NO₂ an der Position 2' ist; und B gleich O, NH oder $-\text{N}(\text{R}_7)-\text{N}(\text{R}_7)-$ ist, wobei R₇ eines von H, CH₃, Alkyl oder Cycloalkyl ist. Bevorzugte Verbin- dungen gemäß Formel XI beinhalten:



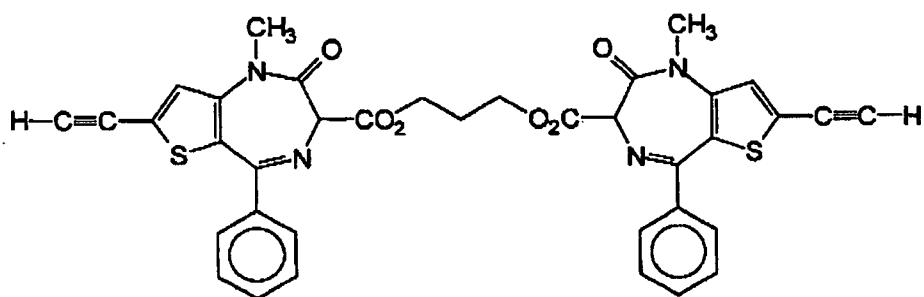
und



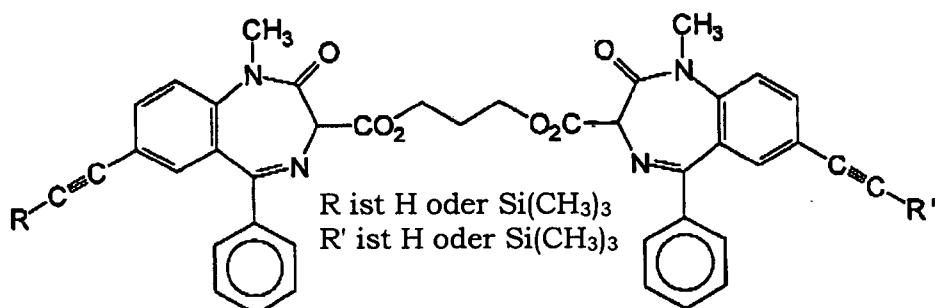
[0027] Benzodiazepinderivate beinhalten auch eine Verbindung der Formel XII oder ein Salz oder Propharmakon davon,



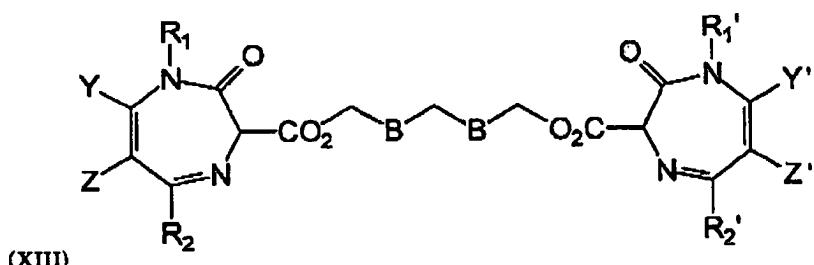
worin n gleich 0 bis 4 ist; Y und Z mit den beiden dazwischen liegenden Kohlenstoffatomen zusammengenommen werden, um einen Ring zu bilden, der aus Phenyl und Thienyl ausgewählt ist, wobei der Ring an der Position C(7) mit zumindest dem Substituenten $-C\equiv C-R$ substituiert ist, wobei R gleich H, $Si(CH_3)_3$, t-Butyl, Isopropyl, Methyl oder Cyclopropyl ist; Y' und Z' mit den beiden dazwischen liegenden Kohlenstoffatomen zusammengenommen werden, um einen Ring zu bilden, der aus Phenyl und Thienyl ausgewählt ist, wobei der Ring an der Position C(7)' mit zumindest dem Substituenten $-C\equiv C-R'$ substituiert ist, wobei R' gleich H, $Si(CH_3)_3$, t-Butyl, Isopropyl, Methyl oder Cyclopropyl ist; R_1 und R_1' unabhängig voneinander eines von H, CH_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CH_3 oder Cyclopropyl sind; und R_2 und R_2' unabhängig voneinander ein substituierter oder unsubstituierter zumindest teilweise ungesättigter cyclischer oder heterocyclischer Ring mit 5 oder 6 Gliedern sind, wobei, falls substituiert, der Substituent eines oder mehrere von F, Cl, Br oder NO_2 an der Position 2' ist. Verbindungen gemäß Formel XII beinhalten:



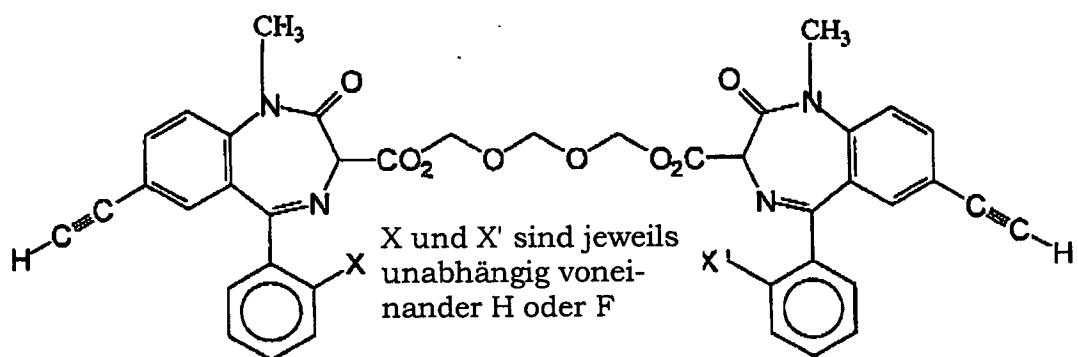
und



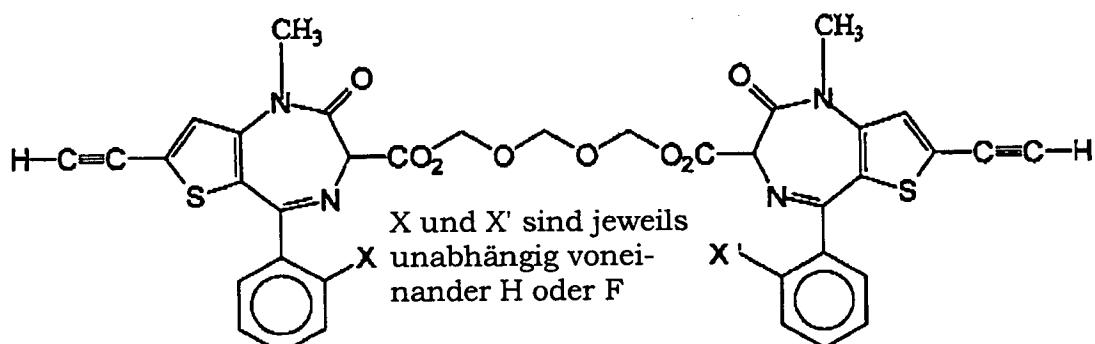
[0028] Weitere Benzodiazepinderivate beinhalten eine Verbindung der Formel XIII oder ein Salz oder Propharmakon davon,



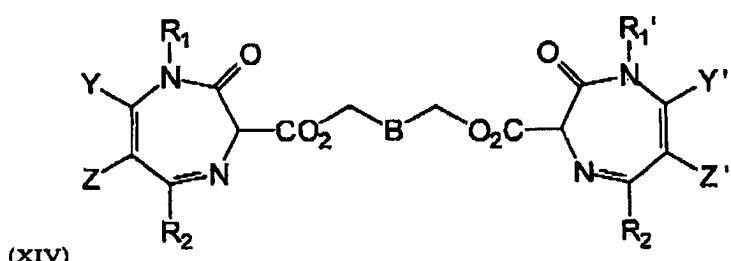
worin Y und Z mit den beiden dazwischen liegenden Kohlenstoffatomen zusammengenommen werden, um einen Ring zu bilden, der aus Phenyl und Thienyl ausgewählt ist, wobei der Ring an der Position C(7) mit zumindest dem Substituenten $-C\equiv C-R$ substituiert ist, wobei R gleich H, $Si(CH_3)_3$, t-Butyl, Isopropyl, Methyl oder Cyclopropyl ist; Y und Z' mit den beiden dazwischen liegenden Kohlenstoffatomen zusammengenommen werden, um einen Ring zu bilden, der aus Phenyl und Thienyl ausgewählt ist, wobei der Ring an der Position C(7)' mit zumindest dem Substituenten $-C\equiv C-R'$ substituiert ist, wobei R' gleich H, $Si(CH_3)_3$, t-Butyl, Isopropyl, Methyl oder Cyclopropyl ist; R_1 und R_1' unabhängig voneinander eines von H, CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 oder Cyclopropyl sind; R_2 und R_2' unabhängig voneinander ein substituierter oder unsubstituierter zumindest teilweise ungesättigter cyclischer oder heterocyclischer Ring mit 5 oder 6 Gliedern sind, wobei, falls substituiert, der Substituent eines oder mehrere von F, Cl, Br oder NO_2 an der Position 2' ist; und B gleich O oder NH ist, und worin $-BCH_2B-$ gegebenenfalls durch $-N(R_7)-N(R_7)-$ ersetzt ist, worin R_7 eines von H, CH_3 , Alkyl oder Cycloalkyl ist. Verbindungen gemäß Formel XIII beinhalten:



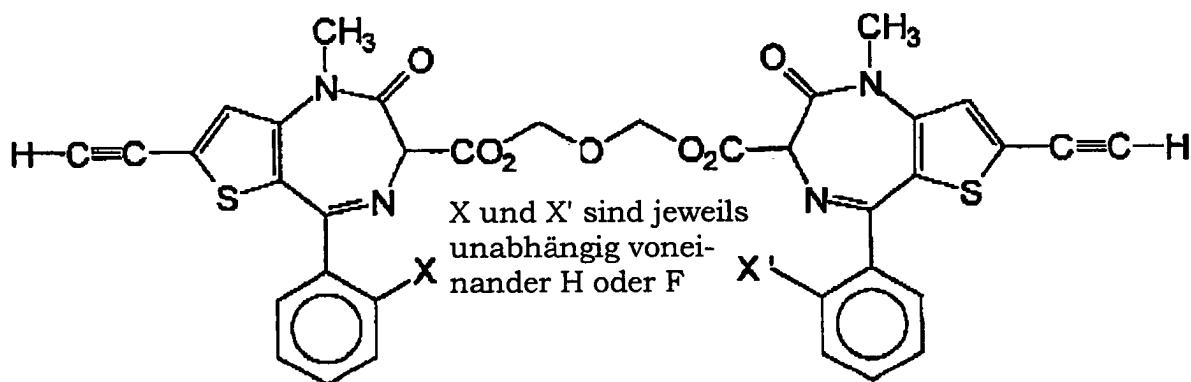
und



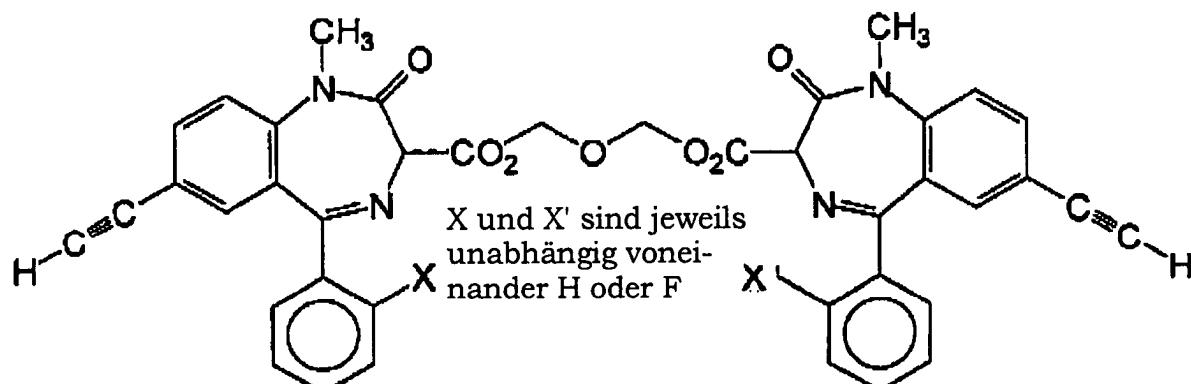
[0029] Andere Benzodiazepinderivate beinhalten eine Verbindung der Formel XIV oder ein Salz oder Propharmakon davon,



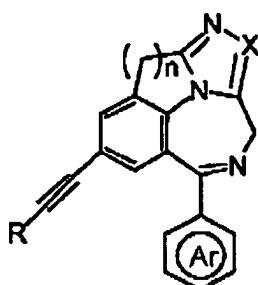
worin Y und Z mit den beiden dazwischen liegenden Kohlenstoffatomen zusammengenommen werden, um einen Ring zu bilden, der aus Phenyl und Thienyl ausgewählt ist, wobei der Ring an der Position C(7) mit zumindest dem Substituenten -C≡C-R substituiert ist, wobei R gleich H, Si(CH₃)₃, t-Butyl, Isopropyl, Methyl oder Cyclopropyl ist; Y' und Z' mit den beiden dazwischen liegenden Kohlenstoffatomen zusammengenommen werden, um einen Ring zu bilden, der aus Phenyl und Thienyl ausgewählt ist, wobei der Ring an der Position C(7)' mit zumindest dem Substituenten -C≡C-R' substituiert ist, wobei R' gleich H, Si(CH₃)₃, t-Butyl, Isopropyl, Methyl oder Cyclopropyl ist; R₁ und R₁' unabhängig voneinander eines von H, CH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃ oder Cyclopropyl sind; R₂ und R₂' unabhängig voneinander ein substituierter oder unsubstituierter zumindest teilweise ungesättigter cyclischer oder heterocyclischer Ring mit 5 oder 6 Gliedern sind, wobei, falls substituiert, der Substituent eines oder mehrere von F, Cl, Br oder NO₂ an der Position 2' ist; und B gleich O, NH oder -N(R₇)-N(R₇)- ist, wobei R₇ eines von H, CH₃, Alkyl oder Cycloalkyl ist. Verbindungen gemäß Formel XIV beinhalten:



und

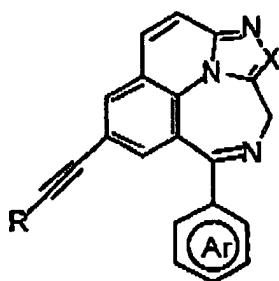


[0030] Eine weitere Benzodiazepinderivatverbindung (XV) ist



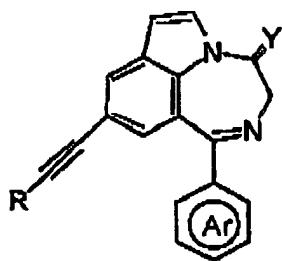
n = 1, n = 2, R = H, SiMe₃, tBu, CH₃, ▲; Ar = Phenyl, 2'-Fluorphenyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Pyridyl, 2-Pyridyl N-O; X = N oder CH.

[0031] Noch eine weitere Benzodiazepinderivatverbindung (XVI) ist:



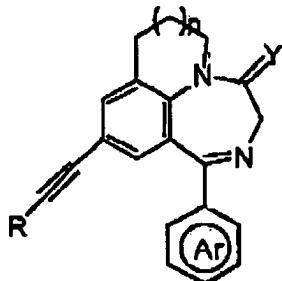
R = H, SiMe₃, tBu, CH₃, ▲; Ar = Phenyl, 2'-Fluorphenyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Pyridyl, 2-Pyridyl N-O; X = N oder CH.

[0032] Noch eine weitere Benzodiazepinderivatverbindung (XVII) ist:



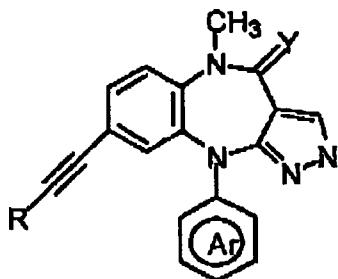
$R = H, SiMe_3, tBu, CH_3, \Delta; Ar = Phenyl, 2\text{-Fluorophenyl}, 2\text{-Thienyl}, 3\text{-Thienyl}, 2\text{-Pyridyl}, 2\text{-Pyridyl N-O}; Y = O, S, NHCH_3.$

[0033] Eine weitere Benzodiazepinderivatverbindung (XVIII) ist:



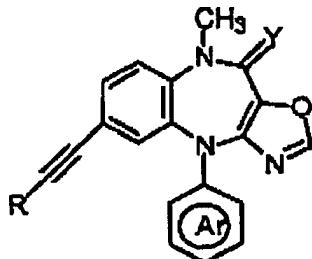
$n = 0, n = 1; R = H, SiMe_3, tBu, CH_3, \Delta; Ar = Phenyl, 2\text{-Fluorophenyl}, 2\text{-Thienyl}, 3\text{-Thienyl}, 2\text{-Pyridyl}, 2\text{-Pyridyl N-O}; Y = O, S, NHCH_3.$

[0034] Noch eine weitere Benzodiazepinderivatverbindung (XIX) ist:



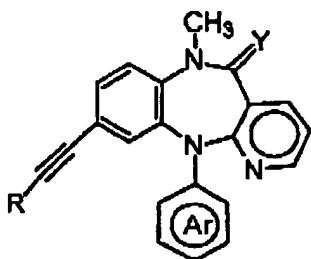
$R = H, SiMe_3, tBu, CH_3, \Delta; Ar = Phenyl, 2\text{-Fluorophenyl}, 2\text{-Thienyl}, 3\text{-Thienyl}, 2\text{-Pyridyl}, 2\text{-Pyridyl N-O}; Y = O, S, NHCH_3.$

[0035] Und noch eine weitere Benzodiazepinderivatverbindung (XX) ist:



$R = H, SiMe_3, tBu, CH_3, \Delta; Ar = Phenyl, 2\text{-Fluorophenyl}, 2\text{-Thienyl}, 3\text{-Thienyl}, 2\text{-Pyridyl}, 2\text{-Pyridyl N-O}; Y = O, S, NHCH_3.$

[0036] Eine weitere Benzodiazepinderivatverbindung (XXI) ist:



R = H, SiMe₃, tBu, CH₃, —, Ar = Phenyl, 2'-Fluorophenyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Pyridyl, 2-Pyridyl N-O; Y = O, S, NHCH₃.

[0037] Die vorstehenden Verbindungen (XV) bis (XXI) können auch R als CF₃, CCl₃ oder CBr₃ aufweisen.

[0038] Ein weiterer erfindungsgemäßer Aspekt stellt Zusammensetzungen bereit, die Verbindungen der vorstehenden Art in einem pharmazeutisch verträglichen Träger umfassen. Solche pharmazeutisch verträglichen Träger sind im Stand der Technik bekannt.

[0039] Ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von Angststörungen umfasst das Verabreichen einer effektiven Menge einer Verbindung der vorstehenden Arten oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon oder eines Propharmakons davon an einen Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf.

[0040] In den vorstehenden Ausführungsformen meinen wir mit "Alkyl" eine geradkettige oder verzweigte, halogenierte oder nicht halogenierte Alkylgruppe, die 1-6 Kohlenstoffatome aufweist. Mit "Cycloalkyl" meinen wir eine Gruppe, die 3-7 Kohlenstoffatome enthält. Ferner bevorzugen wir in den vorstehenden Ausführungsformen für "cyclisch" eine Phenylgruppe und für "heterocyclisch" bevorzugen wir eine 2-Pyridin- oder eine 2- oder 3-Thiophengruppe.

[0041] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind GABA_A-Rezeptorliganden, die aufgrund einer erhöhten Agonistwirksamkeit an GABA_A/α2-, GABA_A/α3- und/oder GABA_A/α5-Rezeptoren eine angstlösende Aktivität aufweisen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können eine wenigstens 2-fache, geeigneterweise eine wenigstens 5-fache und vorteilhafterweise eine wenigstens 10-fache selektive Wirksamkeit für die GABA_A/α2-, GABA_A/α3- und/oder GABA_A/α5-Rezeptoren relativ zu den GABA_A/α1-Rezeptoren aufweisen. Jedoch sind Verbindungen, die nicht selektiv hinsichtlich ihrer Agonistwirksamkeit für die GABA_A/α2-, GABA_A/α3- und/oder GABA_A/α5-Rezeptoren sind, ebenso im Umfang der Erfindung eingeschlossen. Solche Verbindungen werden wünschenswerterweise eine funktionale Selektivität aufweisen, indem sie eine angstlösende Aktivität bei verminderter sedierender/schlaffördernder/muskelrelaxierender/ataktischer Aktivität aufgrund der verminderten Wirksamkeit an GABA_A/α1-Rezeptoren aufweisen.

[0042] Zur medizinischen Verwendung werden die Salze der Verbindungen der Formeln (I)-(XXI) pharmazeutisch verträgliche Salze sein. Andere Salze können jedoch in der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren pharmazeutisch verträglicher Salze verwendbar sein. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen beinhalten Säureadditionssalze, die beispielsweise durch Mischen einer Lösung der erfindungsgemäßen Verbindung mit einer Lösung einer pharmazeutisch verträglichen Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Essigsäure, Benzoësäure, Oxasäure, Zitronensäure, Weinsäure, Kohlensäure oder Phosphorsäure gebildet werden können. Des Weiteren können, wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Säuregruppe tragen, geeignete pharmazeutisch verträgliche Salze davon Alkalimetallsalze, z. B. Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze, z. B. Calcium- oder Magnesiumsalze, und Salze, die mit geeigneten organischen Liganden gebildet werden, z. B. quaternäre Ammoniumsalze, beinhalten.

[0043] Die Propharmaka der Verbindungen der vorstehenden Formeln (I)-(XXI) werden funktionelle Derivate der Verbindungen der Formeln (I)-(XXI) sein, die leicht in vivo in die erforderliche Verbindung der Formeln (I)-(XXI) umwandelbar sind. Herkömmliche Verfahren zur Auswahl und Herstellung von geeigneten Propharmakon-Derivaten sind beispielsweise beschrieben in Design of Prodrugs, Hrsg. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

[0044] Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen wenigstens ein asymmetrisches Zentrum besitzen, können sie entsprechend als Enantiomere existieren. Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen zwei oder mehrere asymmetrische Zentren besitzen, können sie darüber hinaus als Diastereomere existieren. Es ist zu verstehen, dass alle solche Isomere und Gemische davon in beliebigen Proportionen vom Umfang der vorlie-

genden Erfindung umfasst sind.

[0045] Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen eine angstlösende Aktivität auf, wie an Ratten durch eine positive Reaktion in einem präklinischen Test für eine Antiangstwirksamkeit (z. B. Situationsangst oder defensives Rückzugsverhalten) gezeigt werden kann. Außerdem sind die erfindungsgemäßen Verbindungen im Wesentlichen nicht sedierend und nicht ataktisch, wie durch ein entsprechendes Ergebnis, das durch den lokomotorischen Aktivitätstest bzw. das Rotorodparadigma erhalten wird, bestätigt werden kann.

[0046] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ebenso antikonvulsive Aktivität aufweisen. Dies kann durch die Fähigkeit, Pentylenetetrazol-induzierte Krampfanfälle in Nagetieren zu blocken, gezeigt werden.

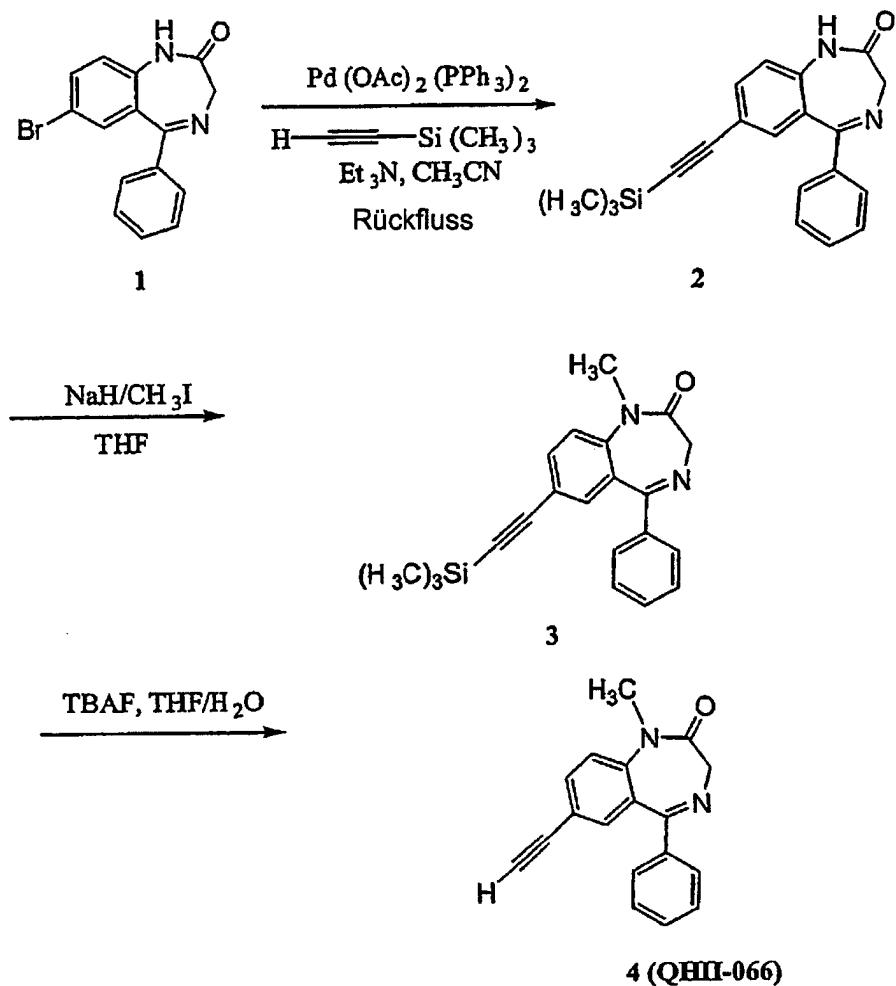
[0047] Die Erfindung stellt auch pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen in Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger umfassen. Vorgezugsweise liegen diese Zusammensetzungen in Einheitsdosisformen, wie z. B. Tabletten, Pillen, Kapseln, Pulvern, Granulaten, sterilen parenteralen Lösungen oder Suspensionen, dosierten Aerosol- oder Flüssigsprays, Tropfen, Ampullen, Autoinjektionsvorrichtungen oder Zäpfchen, zur oralen, parenteralen, intranasalen, sublingualen oder rektalen Verabreichung oder zur Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation vor. Es ist auch vorgesehen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in Transdermalpflaster eingebracht werden können, die so konstruiert sind, dass die passende Menge des Arzneimittels in einer kontinuierlichen Art und Weise abgegeben wird. Zur Herstellung fester Zusammensetzungen wie Tabletten wird der Hauptwirkstoff mit einem pharmazeutischen Träger, z. B. herkömmlichen Tablettierungsbestandteilen wie Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbit, Talkum, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder Gummis, und anderen pharmazeutischen Verdünnungsmitteln, z. B. Wasser, zu einer festen Vorformulierungszusammensetzung vermischt, die ein homogenes Gemisch für eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon enthält. Wenn diese Vorformulierungszusammensetzungen als homogen bezeichnet werden, bedeutet dies, dass der Wirkstoff gleichmäßig in der Zusammensetzung dispergiert ist, so dass die Zusammensetzung leicht in gleich wirksame Einheitsdosisformen wie Tabletten, Pillen und Kapseln unterteilt werden kann. Diese feste Vorformulierungszusammensetzung wird dann in Einheitsdosisformen des vorstehend beschriebenen Typs unterteilt, wobei diese 0,1 bis etwa 500 mg des erfindungsgemäßen Wirkstoffes enthalten. Typische Einheitsdosisformen enthalten 1 bis 100 mg, z. B. 1, 2, 5, 10, 25, 50 oder 100 mg, des Wirkstoffes. Die Tabletten oder Pillen der neuen Zusammensetzung können überzogen oder auf andere Weise vermengt werden, um eine Dosierungsform zu ergeben, die den Vorteil einer verlängerten Wirkung besitzt. Zum Beispiel kann die Tablette oder Pille eine innere Dosierungs- und eine äußere Dosierungskomponente umfassen, wobei letztere in Form einer Hülle über der ersten liegt. Die zwei Komponenten können durch eine Magensaft-resistente Schicht getrennt sein, die die Auflösung im Magen verhindert und die es der inneren Komponente ermöglicht, intakt in den Zwölffingerdarm zu gelangen oder deren Freisetzung zu verzögern. Verschiedene Materialien können für solche Magensaft-resistente Schichten oder Überzüge verwendet werden, wobei solche Materialien eine Reihe von polymerischen Säuren und Gemischen von polymerischen Säuren mit Materialien wie Schellack, Cetylalkohol und Celluloseacetat einschließen.

[0048] Die flüssigen Formen, in welche die neuen erfindungsgemäßen Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung oder Verabreichung durch Injektion eingebracht werden können, beinhalten wässrige Lösungen, geeignet aromatisierte Sirupe, wässrige oder Öl-Suspensionen und aromatisierte Emulsionen mit essbaren Ölen wie Baumwollsamenöl, Sesamöl, Kokosnussöl oder Erdnussöl, wie auch Elixiere und ähnliche pharmazeutische Vehikel. Geeignete Dispersions- oder Suspensionsmittel für wässrige Suspensionen beinhalten synthetische und natürliche Gummis wie Tragantgummi, Gummi arabicum, Alginat, Dextran, Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Polyvinylpyrrolidon oder Gelatine.

[0049] Bei der Behandlung von Angststörungen beträgt eine geeignete Dosismenge etwa 0,01 bis 250 mg/kg pro Tag, vorzugsweise etwa 0,05 bis 100 mg/kg pro Tag und insbesondere etwa 0,05 bis 5 mg/kg pro Tag. Die Verbindungen können in einem Schema von ein- bis viermal pro Tag oder auf einer kontinuierlichen Basis durch beispielsweise die Verwendung eines Transdermalpflasters verabreicht werden.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Schema 1 (QHII-066)



[0050] Das gemäß Literaturhinweis¹ erhältliche Bromid 1 wurde in der Gegenwart eines Palladiumkatalysators mit Trimethylsilylacetylen umgesetzt, um das Trimethylsilylanalogon 2 zu ergeben.^{4,5,6} Dieses Produkt wurde mit Methyliodid/Natriumhydrid methyliert, um das N-Methylbenzodiazepin 3 zu ergeben. Dies wurde einer Fluorid-vermittelten Desilylierung unterworfen, um 4 (QHII-066) zu liefern.

Verfahren für QHII-066

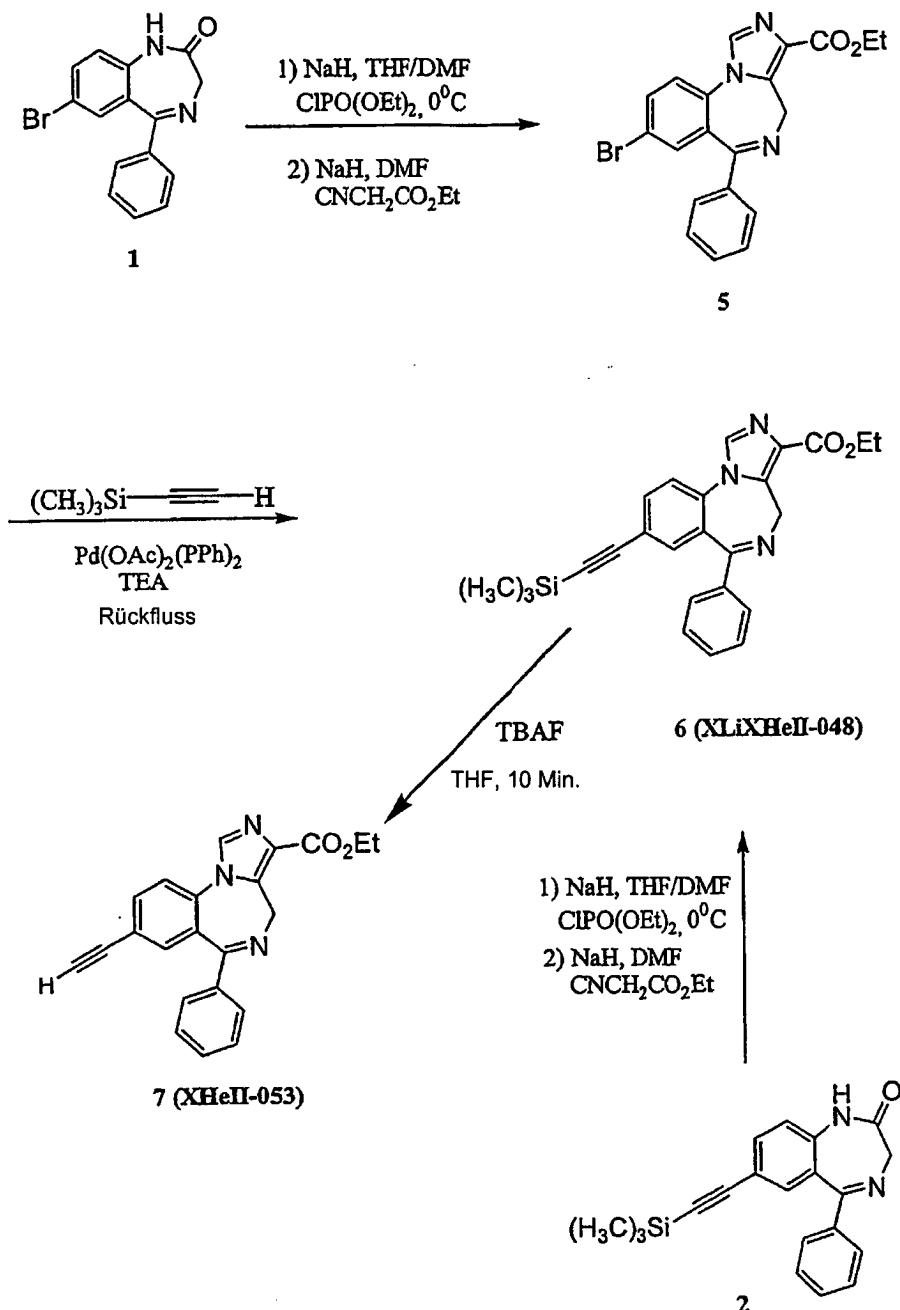
[0051] 7-Trimethylsilylacetylen-5-phenyl-1,3-dihydrobenzo[e]-1,4-diazepin-2-on 2.^{4,5,8} Ein Gemisch aus 1¹ (1 g, 3,17 mmol, erhältlich gemäß Literaturhinweis 1) in Triethylamin (30 ml) und CH₃CN (20 ml) mit Trimethylsilylacetylen (622,7 mg, 6,34 mmol) und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)acetat (118 mg, 0,16 mmol) wurde unter Stickstoff bis Rückfluss erhitzt. Nach 12 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde in vacuo eingeengt und der Rückstand wurde mit einer gesättigten wässrigen Lösung von NaHCO₃ (30 ml) behandelt und mit CH₂Cl₂ (3 × 50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Nach Entfernung des Lösungsmittels unter verminderterem Druck wurde der Rückstand mittels Flashchromatographie gereinigt (Kieselgel, EtOAc/Hexane: 1/1), um 3 als ein gelbes Pulver zu ergeben (791 mg, 75%): Smp.: 190–191,5°C; IR (KBr) 3011, 2281, 1686, 1610, 1486, 1325, 1249, 839, 700 cm⁻¹; 1H NMR (CDCl₃) δ 0,21 (s, 9H), 4,31 (s, 2H), 7,09 (d, 1H, J = 8,25 Hz), 7,21–7,61 (br, 7H), 10,17 (s, 1H); MS (CI) m/e (relative Intensität) 333 (M⁺1, 100). Dieses Material wurde in dem nächsten Schritt verwendet.

[0052] 1-Methyl-7-trimethylsilylacetylen-5-phenyl-1,3-dihydrobenzo[e]-1,4-diazepin-2-on 3.⁷ Ein Gemisch mit 2 (485 mg, 1,46 mmol) wurde in trockenem THF (20 ml) bei 0°C gelöst und NaH (60% in Mineralöl, 70 mg, 1,75 mmol) wurde in einer Portion zu der Lösung gegeben. Die Aufschlammung wurde dann 20 Minuten bei 0°C gerührt und CH₃I (311 mg, 2,19 mmol) wurde zu dem Gemisch gegeben und es wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Nachdem das Gemisch drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde das THF dann unter

verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie [Hexane/EtOAc (1:4)] gereinigt, um die Titelverbindung 3 (303 mg, 60%) als einen weißen Feststoff zu ergeben: Smp.: 177–178°C; IR (KBr) 2954, 2147, 1687, 1612, 1491, 1382, 1115, 1075, 839, 700 cm⁻¹; 1H NMR (CDCl_3) δ (ppm), 3,18 (s, 3H), 3,54 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 4,60 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 7,05 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, $J = 8,58$ Hz), 7,20–7,27 (m, 3H), 7,37–7,42 (m, 3H); MS (EI) m/e 346 (M^+ , 90), 318 (100), 303 (19), 165 (22), 151 (20). Analyse ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OSi}$: C, 72,79; H, 6,40; N, 8,08; Gef.: C, 72,50; H, 6,68; N, 8,04.

[0053] 1-Methyl-7-acetylen-5-phenyl-1,3-dihydiobenzo[e]-1,4-diazepin-2-on 4 (QHII-066).⁷ Eine Lösung von 3 (100 mg) in THF (30 ml) wurde mit Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF) behandelt. Das Gemisch wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor Wasser (30 ml) hinzugefügt wurde. Das Gemisch wurde dann mit EtOAc (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt und der resultierende Rückstand wurde über eine Waschsäule (Kieselgel, EtOAc/Hexane: 4/1) geschickt, um 4 (QHII-066) als hellgelbe Kristalle (71 mg, 90%) zu ergeben: Smp.: 163–165°C ; IR (KBr) 2965, 1680, 1605, 1387, 1121, 833, 747 cm⁻¹; 1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 3,38 (s, 3H), 3,75 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 4,80 (d, 1H, $J = 10,9$ Hz), 5,28 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,35–7,45 (m, 4H), 7,55–7,59 (m, 2H), 7,62 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, 2,0 Hz); MS (EI) m/e (relative Intensität) 274 (M^+ , 100), 259 (12), 246 (100), 189 (12), 122 (19), 105 (42). Analyse ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} \cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$, Ber.: C, 75,51; H, 4,89; N, 9,78. Gef.: C, 75,59; H, 5,17; N, 9,62.

Schema 2 (XHeII-053)



[0054] Das Bromid 1 wurde in Gegenwart von Natriumhydrid mit Diethylchlorphosphat umgesetzt, gefolgt von der Zugabe von Ethylisocyanoacetat, um den Ester 5 zu ergeben. Dieser wurde unter Standardbedingungen (Pd-vermittelte, Heck-artige Kopplung) in die Trimethylsilylacetylenverbindung 6 (XLiXHeII-048) umgewandelt.⁸ Eine Behandlung von 6 mit Fluorid ergab die Titelverbindung 7 (XHeII-053).

Verfahren für XHe-II-053

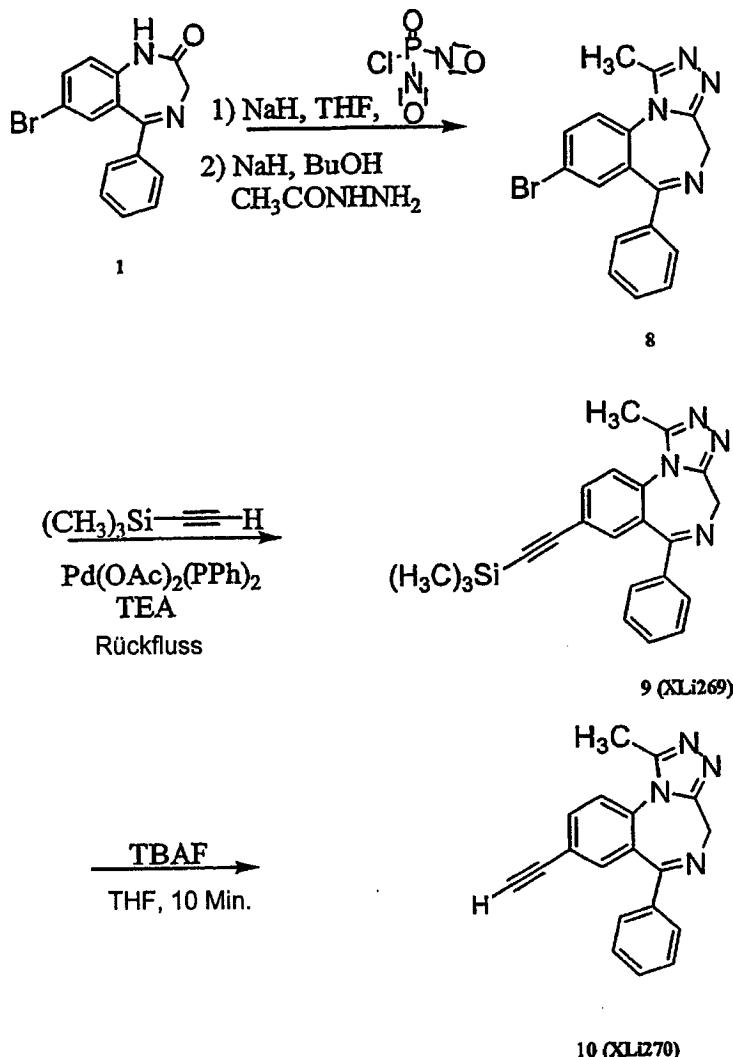
[0055] Ethyl-8-brom-6-phenyl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxylat 5. Dieses Benzodiazepin 5 wurde in 45%iger Ausbeute ausgehend von 1¹ analog zu dem Literaturverfahren² als ein weißer Feststoff erhalten. 2: Smp.: 174–175°C; IR (KBr) 2978, 1712, 1609, 1491 cm^{-1} ; ¹H NMR (CDCl_3) δ 1,44 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 4,09 (d, 1H, $J = 12,1$ Hz), 4,38–4,49 (m, 2H), 6,08 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz), 7,40–7,53 (m, 6H), 7,60 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,82 (dd, 1H, $J = 8,6$ Hz und 2,2 Hz), 7,95 (s, 1H); MS (EI) m/e (relative Intensität) 411 (34), 410 (M^+ , 8), 409 (34), 365 (61), 363 (61), 337 (100), 335 (100), 285 (21), 232 (17). Analyse ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2$: C, 58,55; H, 3,93; N, 10,24. Gef.: C, 58,30, H, 3,91; N, 9,90.

[0056] Ethyl-8-trimethylsilylacetylenyl-6-phenyl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxylat 6 (XLiX-

Hell-048).^{4,5,8} Ein Gemisch aus Bromid 5 (0,3 g, 0,73 mmol), Trimethylsilylacetylen (0,143 g, 1,46 mmol) und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)acetat (55 mg, 0,073 mmol) in einem gemischten Lösungsmittelsystem aus Toluol (20 ml) und wasserfreiem TEA (50 ml) wurde unter Argon auf Rückfluss erhitzt. Nach 12 Stunden Rühren unter Rückfluss wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und der sich bildende Niederschlag wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand mit einer gesättigten wässrigen Lösung von NaHCO₃ (20 ml) behandelt und mit CHCl₃ (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Nach der Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand durch Flashchromatographie (Kieselgel, EtOAc) gereinigt, um 6 (XLiXHell-048) als einen weißen Feststoff (0,29 g, 93%) zu erhalten. Dieses Benzodiazepin kann auch ausgehend von 2 in 45%iger Ausbeute erhalten werden, indem das gleiche Verfahren befolgt wird. 6 (XLiXHell-048): Smp.: 170–172°C; IR (KBr) 2958, 2152, 1718 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,23 (s, 9H), 1,42 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 4,04 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 4,41 (m, 2H, J = 7,2 Hz), 6,23 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,35–7,55 (m, 7H), 7,73 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, J = 1,9 Hz), 7,93 (s, 1H); MS (EI) m/e (relative Intensität) 427 (M⁺, 76), 412 (5), 381 (55), 353 (100), 303 (10), 287 (7). Analyse ber. für C₂₅H₂₅N₃O₂Si·1/3EtOAc: C, 69,22; H, 6,01; N, 9,20. Gef.: C, 68,87; H, 5,81; N, 9,37.

[0057] Ethyl-8-acetylenyl-6-phenyl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxylat 7 (XHell-053).⁷ Eine Lösung von 6 (XLiXHell-048) (0,17 g, 0,41 mmol) in THF (15 ml) wurde mit Bu₄NF·H₂O (0,16 g, 0,62 mmol) behandelt. Man ließ das resultierende Gemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur röhren, wonach das Gemisch zu H₂O (10 ml) gegeben wurde und mit EtOAc (3 × 25 ml) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung (25 ml) gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand durch eine Waschsäule (Kieselgel, EtOAc) gereinigt, um 7 (XHell-053) (0,12 g, 85%) als einen weißen Feststoff zu liefern. Smp.: 237–239°C; IR (KBr) 3159, 3107, 2092, 1721, 1606 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,44 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 3,20 (s, 1H), 4,13 (d, 1H, J = 10,22 Hz), 4,41–4,48 (m, 2H), 6,11 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,42–7,63 (m, 7H), 7,81 (dd, 1H, J = 8,3 Hz und 1,8 Hz), 8,03 (s, 1H); MS (EI) m/e (relative Intensität) 355 (M⁺, 83), 309 (70), 281 (100), 253 (12), 231 (18), 178 (20). Analyse ber. für C₂₂H₁₇N₃O₂·3/4H₂O: C, 71,63; H, 5,05; N, 11,39. Gef.: C, 71,27; H, 4,71; N, 11,03.

Schema 3 (XLi270)



[0058] Das Bromid 1, erhältlich gemäß Literaturhinweis 1, wurde mit dem Di-4-morpholinophosphinchlorid gebruhrt, gefolgt von einer Zugabe von Acetylhydrazid, um Triazolobenzodiazepin 8 zu ergeben. Dieses Material 8 wurde einer Heck-artigen Kopplungsreaktion ($\text{TMS-C}\equiv\text{CH}$, Pd-vermittelt)^{4,7,8} unterworfen, um Ligand 9 zu ergeben. Dieses Analogon wurde durch Ruhren mit Fluoridanion in 10 (XLi270) umgewandelt, wie in Schema 3 gezeigt.

Verfahren für XLi 270

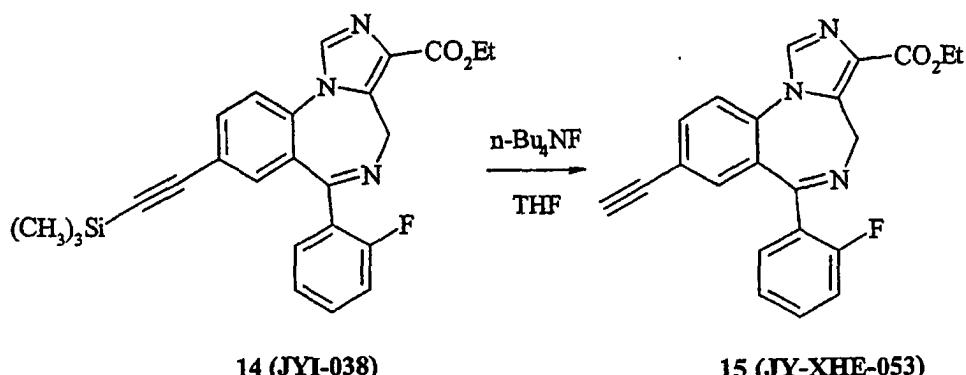
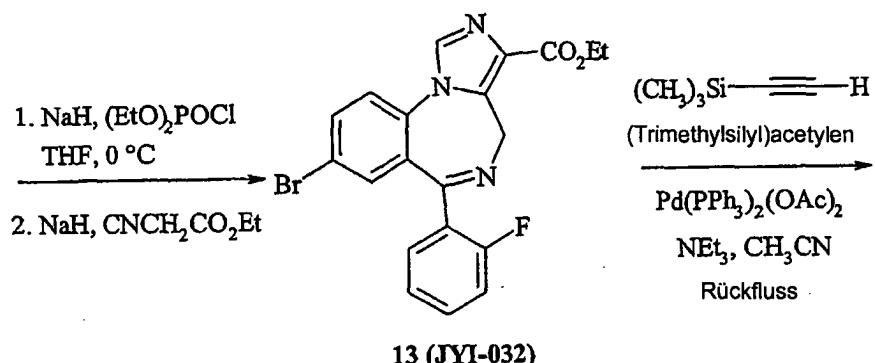
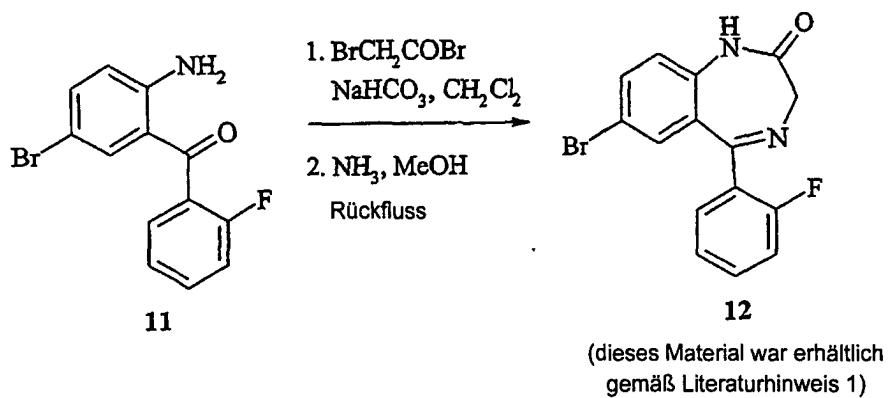
[0059] 8-Brom-1-methyl-6-phenyl-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin 8.³ Eine Lösung von 1¹ (1 g, 3,07 mmol) von 7-Brom-5-phenyl-1,4-benzodiazepin-2-on) in trockenem THF (20 ml) wurde in einem Eisswasserbad gekühlt und eine 60%ige Dispersion von Natriumhydrid (152,2 mg) wurde in einer Portion hinzugefügt. Nach 20 Minuten wurde bei 0°C Di-4-morpholinylphosphinchlorid³ (943,9 mg, 4,76 mmol) hinzugefügt und dies wurde 30 Minuten gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Das Gemisch wurde 1,5 Stunden gerührt. Zu diesem Gemisch wurde dann eine Lösung von Acetylhydrazid (521,9 mg, 7,14 mmol) in trockenem Butanol (5 ml) hinzugefügt und das Röhren wurde bei Raumtemperatur 10 Minuten fortgesetzt. Die Lösungsmittel wurden verdampft und der Rückstand wurde in Butanol (10 ml) gelöst und 5 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Butanol wurde unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand wurde zwischen CH₂Cl₂ (50 ml) und Wasser (50 ml) partitioniert. Die Wasserphase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie (Kieselgel) gereinigt, um das reine 8 [539,5 mg (40% Ausbeute)] als einen weißen Feststoff bereitzustellen: Smp.: 268,5–270°C; IR (KBr) 2358, 1607, 1538, 1484, 1311, 1000, 801, 697 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,82 (s, 3H), 4,11 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 5,49 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 7,21–7,68 (m, 7H), 7,75 (dd, 1H, J = 0,58 Hz, J = 1,5 Hz); MS (EI) m/e (relative Intensität) 354 (34), (M⁺, 16), 352 (34), 325 (33), 323 (34), 273 (63), 245 (31), 232 (19), 204 (100), 183 (23),

177 (36), 151 (24). Analyse ber. für $C_{17}H_{13}BrN_4$: C, 57,81; H, 3,71; N, 15,86. Gef.: C, 57,57; H, 3,64; N, 15,70.

[0060] 8-Trimethylsilylacetylenyl-1-methyl-6-phenyl-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin 9.^{4,5,8} (XLi269). Ein Gemisch von 8 (8-Brom-1-methyl-6-phenyl-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin, 300 mg, 0,85 mmol), Trimethylsilylacetylen (208,5 mg, 2,12 mmol) und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)acetat in einem gemischten Lösungsmittelsystem von EtN_3 (5 ml) und CH_3CN (8 ml) wurde unter Stickstoff auf Rückfluss erhitzt. Nach Rühren für 6 Stunden unter Rückfluss wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Gemisch wurde unter vermindertem Druck eingeengt und H_2O (30 ml) wurde hinzugefügt. Das Gemisch wurde mit CH_2Cl_2 (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand durch Flash-chromatographie (Kieselgel, EtOH/EtOAc) gereinigt, um Benzodiazepin 9 (185 mg, 60% Ausbeute) als einen weißen Feststoff zu erhalten: Smp.: 229–233°C; IR (KBr) 2957, 2156, 1609, 1537, 1491, 1424, 1315, 1249, 881, 844, 750 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,23 (s, 9H), 2,68 (s, 3H), 4,11 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 5,49 (d, 1H, J = 13,0 Hz), 7,21–7,68 (m, 7H), 7,75 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 1,5 Hz); MS (EI) m/e (relative Intensität) 370 (M^+ , 80), 355 (44), 341 (60), 286 (34), 177 (51), 163 (52), 143 (100), 129 (19), 115 (28). Analyse ber. für $C_{22}H_{22}N_4Si$: C, 71,31; H, 5,98; N, 15,12. Gef.: C, 70,90; H, 5,93; N, 15,08.

[0061] 8-Acetylenyl-1-methyl-6-phenyl-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin 10 (XLi-270).⁷ Eine Lösung von 9 [Trimethylsilylacetylenyl-1-methyl-6-phenyl-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (106,4 mg, 0,288 mmol)] in trockenem THF (20 ml) wurde mit Bu_4NF (1,0 M in THF, 112,8 mg, 0,431 mmol) behandelt. Das resultierende Gemisch ließ man 5 Minuten bei Raumtemperatur röhren, wonach das Gemisch zu H_2O (10 ml) gegeben wurde und mit CH_2Cl_2 (3 × 25 ml) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung (25 ml) gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand von EtOAc kristallisiert, um Benzodiazepin 10 (XLi270) (66,8 mg, 80% Ausbeute) als einen weißen Feststoff bereitzustellen: Smp.: > 250°C (dec); IR (KBr) 3198, 2158, 1609, 1538, 1491, 1425, 1317, 1002, 838, 748, 695 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 2,78 (s, 3H), 3,15 (s, 1H), 4,11 (d, 2H, J = 12,8 Hz), 5,91 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 7,35–7,85 (m, 8H); MS (EI) (relative Intensität) 298 (M^+ , 100), 269 (78), 230 (48), 228 (65), 201 (20), 127 (65), 115 (42), 101 (54). Analyse ber. für $C_{19}H_{14}N_4 \cdot 1/2CH_3OH$: C, 74,50; H, 5,13; N, 17,82. Gef.: C, 74,33; H, 4,83; N, 17,77.

Schema 4



[0062] Das 7-Brom-2'-fluorbenzodiazepin 12 (erhältlich gemäß Literaturhinweis 1) wurde mit Natriumhydrid und Diethylchlorphosphat umgesetzt und dies wurde von einer Zugabe von Ethylisocyanoacetat gefolgt, um Benzimidazo-Intermediat 13 (JYI-032) zu ergeben², wie in Schema 4 gezeigt. Dieses Material wurde in einer Heck-artigen Kopplungsreaktion⁸ mit Trimethylsilylacetylen erhitzt, um das Trimethylsilylanalogon 14 (JYI-038) zu ergeben. Die Silylgruppe wurde von 14 durch Behandlung mit Fluoridanion entfernt, um in hervorragender Ausbeute 15, ein 2'-Fluoranalogen von XHeI-053, zu ergeben.

Verfahren:

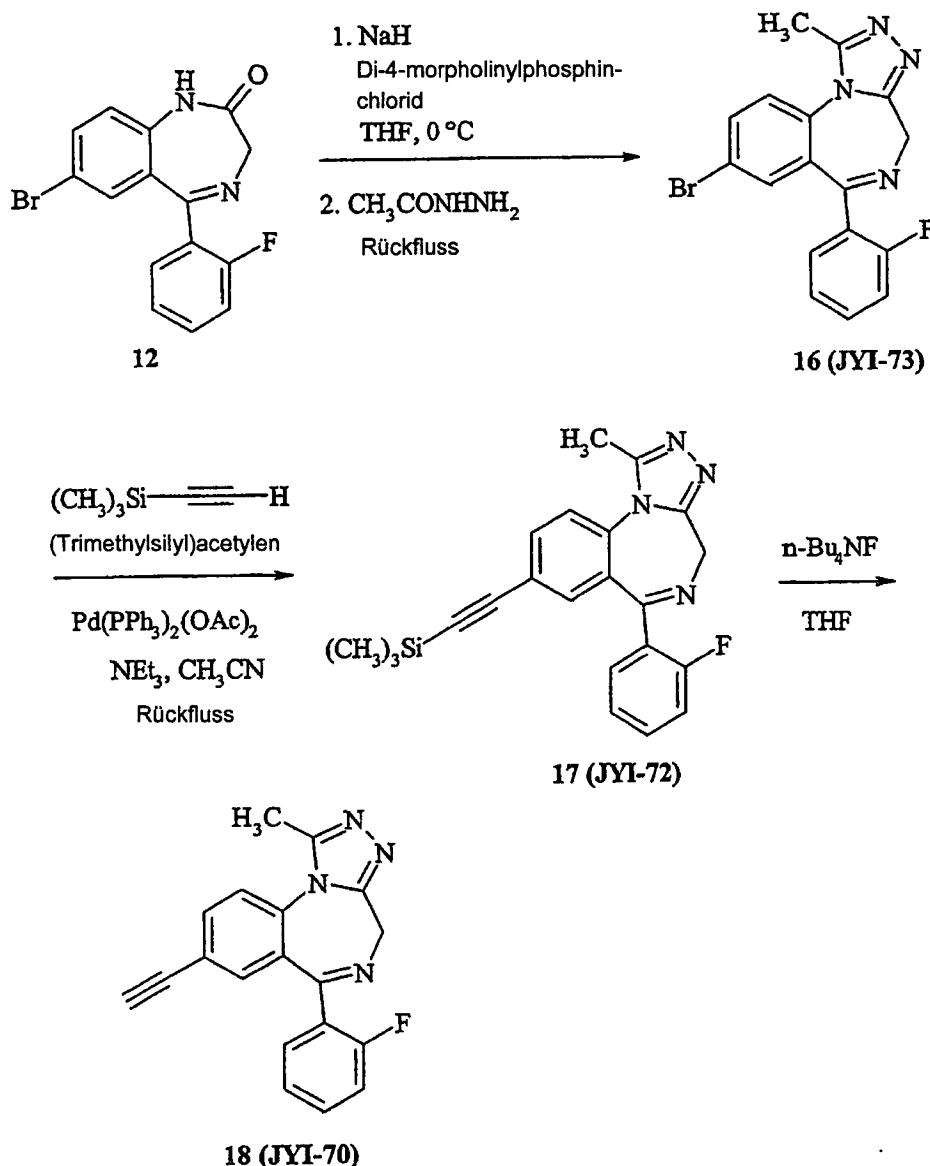
[0063] Ethyl-8-brom-6-(2'-fluorophenyl)-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxylat 13 (JYI-032). Eine Lösung von 12¹ (7,0 g, 21,0 mmol) in THF (50 ml) wurde in Eiswasser gekühlt und Natriumhydrid (1,0 g, 25,2 mmol) wurde in einer Portion hinzugefügt. Nach 30 Minuten wurde Diethylchlorphosphat (5,62 g, 31,5 mmol) tropfenweise zugegeben und die resultierende Lösung wurde kontinuierlich 30 Minuten bei einer Kühlung durch ein Eisbad gerührt. Eine Lösung von Ethylisocyanoacetat (4,22 g, 25,2 mmol) und Natriumhydrid (1,17 g, 29,4 mmol) in THF (10 ml), die 30 Minuten bei Eisbadkühlung gerührt hat, wurde langsam mittels einer Kanüle zugegeben. Nach weiteren 30 Minuten Rühren unter Kühlung ließ man das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur röhren. Das Gemisch wurde dann zu H_2O (10 ml) gegeben und mit EtOAc (3×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung (2×50 ml) gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck verdampft und der Rückstand wurde

durch Flashchromatographie (Kieselgel, Hexane/EtOAc: 2/1) gereinigt, um 13 (JYI-032, 5,2 g, 58%) als einen weißen Feststoff zu ergeben: Smp.: 200–201,5°C; IR (KBr) 2977, 1718, 1610, 1491, 1450 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,30 (t, 3H, J = 4,2 Hz), 4,28 (bs, 1H), 4,30 (q, 2H, J = 4,2 Hz), 5,75 (bs, 1H), 7,20 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,30 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,85 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,96 (dd, 1H, J = 5,2 Hz und 1,3 Hz), 8,44 (s, 1H); MS (EI) m/e (relative Intensität) 428 (7), 381 (58), 355 (100), 303 (37), 274 (36), 247 (35), 234 (52), 154 (71), 127 (62). Analyse ber. für C₂₀H₁₅N₃O₂FBr: C, 56,09; H, 3,53; N, 9,81. Gef.: C, 56,02; H, 3,51; N, 9,58.

[0064] Ethyl-8-trimethylsilylacetylenyl-6-(2'-fluorophenyl)-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxylat 14 (JYI-038). Ein Gemisch von Bromid 13 (JYI-032, 1,40 g, 3,3 mmol), Trimethylsilylacetylen (0,65 g, 6,6 mmol) und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)acetat (0,25 g, 0,33 mmol) in einem gemischten Lösemittelsystem aus CH₃CN (80 ml) und wasserfreiem Triethylamin (50 ml) wurde unter Argon auf Rückfluss erhitzt. Nach zwei Stunden Röhren unter Rückfluss wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und der sich bildende Niederschlag wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde unter verminderterem Druck eingeengt und der Rückstand mit einer gesättigten wässrigen Lösung von NaHCO₃ (40 ml) behandelt und mit CHCl₃ (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung (2 × 20 ml) gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Nach Entfernung des Lösungsmittels unter verminderterem Druck wurde der Rückstand durch Flashchromatographie (Kieselgel, Hexane/EtOAc: 3/1) gereinigt, um 14 (JYI-038, 1,2 g, 82%) als einen weißen Feststoff zu ergeben: Smp.: 196–197,5°C; IR (KBr) 2959, 2157, 1709, 1613, 1494, 1451, 1252 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,20 (s, 9H), 1,32 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 4,18 (bs, 1H), 4,32 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 5,78 (bs, 1H), 7,25 (t, 1H, J = 11,5 Hz), 7,30–7,35 (m, 4H), 7,81 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,49 (s, 1H); MS (EI) m/e (relative Intensität) 445 (37), 399 (51), 371 (100), 235 (71), 192 (66), 178 (75). Analyse ber. für C₂₅H₂₄N₃O₂FSi: C, 67,39; H, 5,42; N, 9,43. Gef.: C, 66,98; H, 5,46; N, 9,19.

[0065] 8-Acetylen-6-(2'-fluorophenyl)-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxylat 15 (JY-XHE-053). Eine Lösung von 14 (JYI-038, 80 mg, 0,18 mmol) in THF (5 ml) wurde mit Bu₄NF (0,5 ml, 1,0 M Lösung in THF) behandelt. Man ließ das resultierende Gemisch 5 Minuten bei Raumtemperatur röhren, wonach das Gemisch zu H₂O (5 ml) gegeben wurde und mit EtOAc (3 × 10 ml) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung (2 × 10 ml) gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Das Lösungsmittel wurde unter verminderterem Druck entfernt und der Rückstand wurde durch Flashchromatographie (Kieselgel, EtOAc) gereinigt, um 15 (JY-XHE-053, 67 mg, 80%) als einen weißen Feststoff zu ergeben: Smp.: 223,5–224,5°C; IR (KBr) 3288, 2979, 1712, 1621, 1491, 1255, 1190 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,34 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 4,27 (bs, 1H), 4,36 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 4,47 (s, 1H), 5,80 (bs, 1H), 7,22 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,30–7,60 (m, 4H), 7,85 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,83 (s, 1H); MS (EI) m/e (relative Intensität) 373 (28), 327 (47), 299 (100), 249 (22), 178 (50). Analyse ber. für C₂₂H₁₆N₃O₂F·½H₂O: C, 69,10; H, 4,48; N, 10,99. Gef.: C, 69,19; H, 4,39; N, 10,68.

Schema 5



[0066] Das 7-Brom-2'-fluorbenzodiazepin 12 wurde mit Natriumhydrid und Di-4-morpholinylphosphinchlorid gerührt, gefolgt von einer Zugabe von Essigsäurehydrazid gemäß dem veröffentlichten Verfahren³, um Triazolbenzodiazepin 16 (JYI-73) zu ergeben, wie in Schema 5 gezeigt. Diese Verbindung 16 unterließ die Palladium-vermittelte Heck-artige Kopplungsreaktion⁸ mit Trimethylsilylacetylen, um das 8-Trimethylsilyl-substituierte Analogon 17 (JYI-72) zu ergeben. Entfernung der Silylgruppe von 17 ergab das 8-Acetyltriazolbenzodiazepin 18 (JYI-70).

Verfahren:

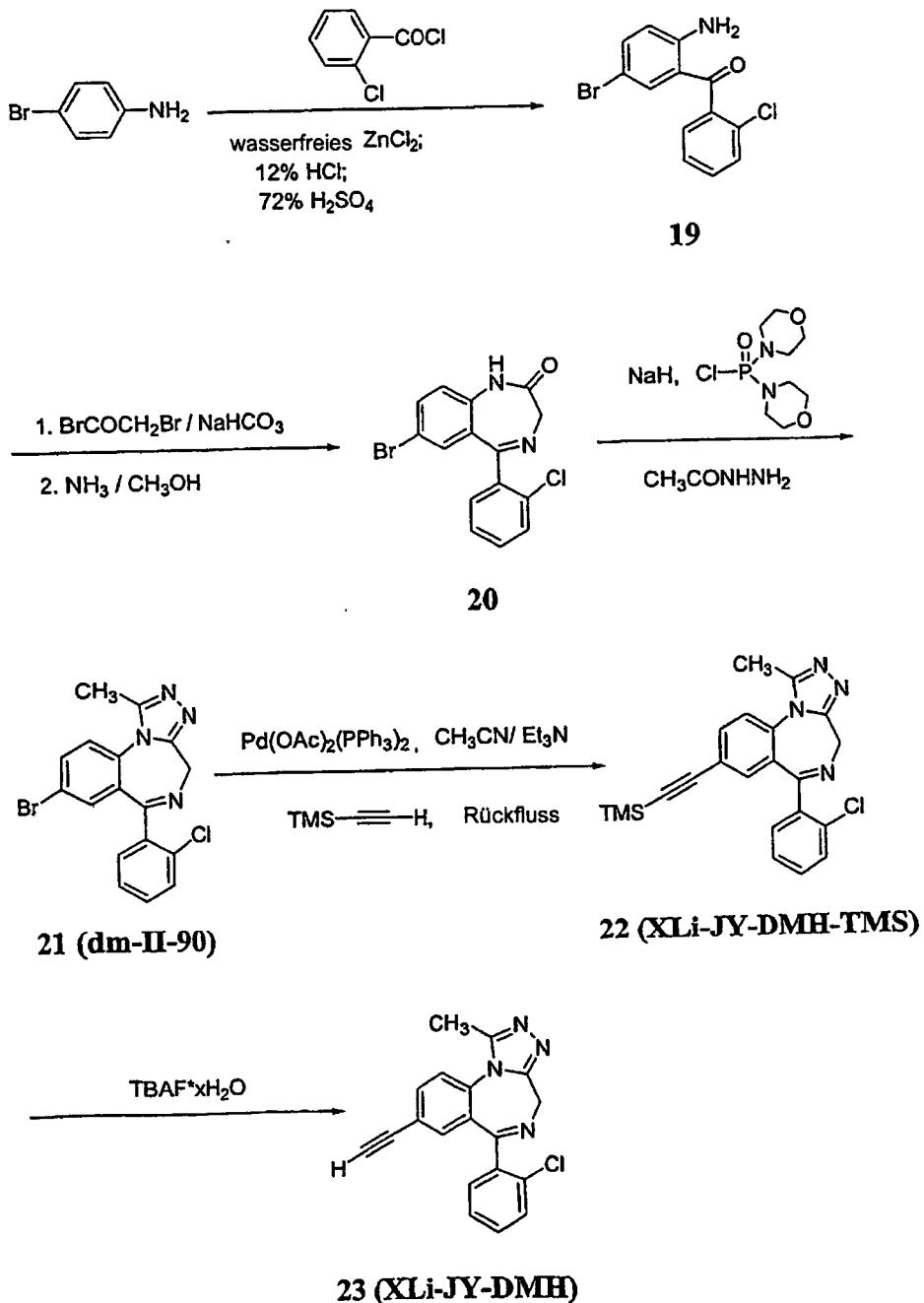
[0067] 8-Brom-1-methyl-6-(2'-fluorphenyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin 16 (JYI-73). Eine Lösung von 12 (JYI-032, 7,0 g, 21,0 mmol) in THF (50 ml) wurde in Eiswasser gekühlt und Natriumhydrid (0,72 g, 18 mmol) wurde in einer Portion zugegeben. Nach einer Stunde wurde Di-4-morpholinylphosphinchlorid (4,84 g, 22,5 mmol) hinzugegeben und die resultierende Lösung wurde kontinuierlich 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zu diesem Gemisch wurde dann eine Lösung von Essigsäurehydrazid (2,47 g, 30 mmol) in n-BuOH (20 ml) gegeben und das Rühren wurde bei Raumtemperatur 15 Minuten fortgesetzt. Die Lösungsmittel wurden verdampft und der Rückstand wurde in n-BuOH (25 ml) gelöst und unter Rückfluss 2 Stunden erhitzt. n-Butanol wurde verdampft und der Rückstand wurde zwischen CH₂Cl₂ und Kochsalzlösung partitioniert. Die CH₂Cl₂-Phase wurde getrocknet und unter verminderter Druck entfernt, wonach der Rückstand durch Flash-chromatographie (Kieselgel, EtOAc) gereinigt wurde, um 16 (JYI-73, 2,2 g, 40%) als einen weißen Feststoff zu ergeben: Smp.: 213–214°C; IR (KBr) 1610, 1484, 1426, 1314 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,56 (s, 3H), 4,28 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 5,26 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 7,24 (t, 1H, J = 8,3 Hz), 7,29 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,35 (s, 1H),

7,43-7,60 (m, 2H), 7,83 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,98 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz und 2,3 Hz); MS (EI) m/e (relative Intensität) 371 (5), 341 (34), 222 (100), 195 (19), 181 (28), 111 (72). Analyse ber. für $C_{17}H_{12}N_4FBr$: C, 55,01; H, 3,26; N, 15,09. Gef.: C, 54,76; H, 3,29; N, 14,74.

[0068] 8-Trimethylsilylacetylenyl-1-methyl-6-(2'-fluorophenyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin 17 (JYI-72). Ein Gemisch von Bromid 16 (JYI-73, 1,40 g, 3,8 mmol), Trimethylsilylacetylen (0,65 g, 6,6 mmol) und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)acetat (0,25 g, 0,33 mmol) in einem gemischten Lösemittelsystem von CH_3CN (80 ml) und wasserfreiem Triethylamin (50 ml) wurde unter Argon auf Rückfluss erhitzt. Nach zwei Stunden Röhren unter Rückfluss wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und der sich bildende Niederschlag wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand wurde mit einer gesättigten wässrigen Lösung von $NaHCO_3$ (40 ml) behandelt und mit $CHCl_3$ (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung (2 × 10 ml) gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand durch Flashchromatographie (Kieselgel, EtOAc) gereinigt, um 17 (JYI-72, 1,15 g, 77%) als einen grauen Feststoff zu ergeben: Smp.: 218–219°C; IR (KBr) 2958, 2157, 1612, 1537, 1493, 1452, 1317, 1249 cm^{-1} ; 1H NMR (DMSO-d₆) δ 0,21 (s, 9H), 2,56 (s, 3H), 4,23 (s, 1H, $J = 12,9$ Hz), 7,26 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,29-7,83 (m, 6H); MS (EI) m/e (relative Intensität) 388 (65), 373 (14), 359 (77), 304 (44), 152 (100). Analyse ber. für $C_{22}H_{21}N_4SiF\cdot 0,7H_2O$: C, 65,87; H, 5,62; N, 13,94. Gef.: C, 65,88; H, 5,34; N, 13,94.

[0069] 8-Acetylen-1-methyl-6-(2'-fluorophenyl)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin 18 (JYI-70). Eine Lösung von 17 (JYI-72, 2,0 g, 5 mmol) in THF (20 ml) wurde mit Bu_4NF (4 ml, 1,0 M Lösung in THF) behandelt. Man ließ das resultierende Gemisch 5 Minuten bei Raumtemperatur röhren, wonach das Gemisch zu H_2O (20 ml) gegeben wurde und mit CH_2Cl_2 (3 × 50 ml) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung (2 × 15 ml) gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand durch Flashchromatographie (Kieselgel, EtOAc/MeOH: 100/1) gereinigt, um 18 (JYI-70, 1,1 g, 70%) als einen blassgelben Feststoff zu ergeben: Smp.: > 250°C (dec); IR (KBr) 3205, 1612, 1493, 1426, 1317 cm^{-1} ; 1H NMR (DMSO-d₆) δ 2,54 (s, 3H), 4,22 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz), 4,39 (s, 1H), 5,26 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz), 7,22 (t, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,32-7,55 (m, 4H), 7,97 (m, 2H); MS (EI) m/e (relative Intensität) 316 (72), 287 (100), 246 (69), 153 (16), 127 (62). Analyse ber. für $C_{19}H_{13}N_4F\cdot 0,6CH_3OH$: C, 70,16; H, 4,37; N, 16,55. Gef.: C, 69,98; H, 4,31; N, 16,70.

Schema 6



[0070] 2-Amino-5-bromo-2'-chlorobenzophenon 19 wurde ausgehend von einfachen Startmaterialien, 4-Bromanilin und 2-Chlorbenzoylchlorid, gemäß den verbesserten Bedingungen in der Literatur erhalten.⁹ Das Benzodiazepin 20, erhältlich gemäß Literaturhinweis 1, wurde mit Natriumhydrid und Di-4-morpholinophosphinchlorid geführt, gefolgt von einer Zugabe von Acetylhydrazid, um Triazolbenzodiazepin 21 (dm-II-90) zu ergeben.³ Der Ligand 22 (XLi-JY-DMH-TMS) wurde durch eine Heck-Kopplungsreaktion von 21 (dm-II-90) mit Trimethylsilylacetylen erhalten.^{4,7,8} Diese Verbindung wurde durch Röhren mit Fluoridanion in Acetylen 23 (XLi-JY-DMH)⁷ umgewandelt, wie in Schema 6 gezeigt.

2-Ammino-5-bromo-2'-chlorobenzophenon 19.⁹

[0071] 2-Chlorbenzoylchlorid (177 ml, 1,4 mol) wurde in einem 2-L-Kolben, der mit einem Kübler und einem Thermometer ausgestattet war, mit einem Eiswasserbad auf 0°C gekühlt und 4-Bromanilin (100 g, 0,58 mol) wurde zu der gekühlten Lösung gegeben. Das Gemisch wurde auf 120°C erhitzt und eine Stunde bei dieser Temperatur gelassen, bis eine TLC-Analyse anzeigen, dass 4-Bromanilin verbraucht worden war (EtOAc:Hexan, 1:4). Die Lösung wurde auf 160°C erhitzt und wasserfreies $ZnCl_2$ (95 g, 0,70 mol, flammengetrocknet) wurde in einer Portion zugegeben. Die Temperatur wurde auf 195°C erhöht und das Röhren wurde drei Stun-

den bei dieser Temperatur fortgesetzt, bis keine Bläschen mehr gebildet wurden. Das Gemisch wurde auf 120°C abgekühlt und aq. HCl (12%, 350 ml) wurde langsam tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wurde 20 Minuten unter Rückfluss gehalten, wonach die aq. Phase abgegossen wurde. Dieses Verfahren mit aq. HCl wurde viermal wiederholt. Dann wurde Wasser (350 ml) zugegeben und das Gemisch wurde 20 Minuten unter Rückfluss gehalten und dann wurde das Wasser abgegossen. Dies wurde einige Male wiederholt, bis der Feststoff kein Block mehr war. Dann wurde H_2SO_4 (72%, 700 ml) zu dem Rückstand gegeben und das Gemisch wurde ungefähr eine Stunde auf Rückfluss erhitzt, bis das Reaktionsgemisch eine homogene dunkel gefärbte Lösung wurde. Die heiße saure Lösung wurde unter Röhren in ein Gemisch aus Eis und Wasser gegossen. Der resultierende Niederschlag wurde filtriert und mit einer großen Menge kaltem Wasser gewaschen, bis der pH-Wert des Feststoffes ungefähr 6 betrug. Der Feststoff wurde dann in Eiswasser suspendiert und aq. NaOH (40%, 290 ml) wurde vorsichtig zugegeben. Das resultierende Gemisch wurde zwei Stunden gerührt. Der Feststoff wurde filtriert und mit Eiswasser gewaschen. Die Suspension des Feststoffes in Eiswasser wurde vorsichtig tropfenweise mit aq. H_2SO_4 (40%) auf ungefähr pH 3 eingestellt. Der verbleibende Feststoff wurde filtriert und mit Wasser neutral gewaschen. Der gelbe Feststoff 19 (66,1 g, 37,0%) wurde getrocknet und ohne weitere Reinigung direkt in dem nächsten Schritt verwendet. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,49 (s, br, 2H), 6,65 (d, 1H, J = 8,82 Hz), 7,26-7,8 (m, 6H).

8-Brom-5-(2'-chlorphenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo[4,3-a]-1,4-benzodiazepin 21 (dm-II-90).³

[0072] Eine Lösung von Benzodiazepin 20 (20 g, 57 mmol, erhältlich gemäß Literaturhinweis 1) in trockenem THF (250 ml) wurde auf -5°C gekühlt und eine 60%ige Dispersion von Natriumhydrid (3,66 g, 92 mmol) wurde in einer Portion hinzugegeben. Man ließ das Gemisch unter Röhren auf RT erwärmen und das Röhren wurde bei RT fortgesetzt, bis keine Bläschen mehr gebildet wurden. Die Suspension wurde auf -5°C abgekühlt, wonach Di-4-morpholinylphosphinchlorid (21,8 g, 86 mmol) zugegeben wurde, und dieses Gemisch wurde 30 Minuten gerührt und man ließ es auf RT erwärmen. Das Gemisch wurde weitere 1,5 h gerührt. Zu dem Gemisch wurde dann eine Lösung von Acetylhydrazid (9,42 g, 114 mmol) in Butanol (60 ml) gegeben und das Röhren bei Raumtemperatur wurde 10 Minuten fortgesetzt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand wurde in Butanol (100 ml) aufgenommen und zwei Stunden unter Rückfluss gehalten. Butanol wurde unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand wurde zwischen CH_2Cl_2 (200 ml) und H_2O (100 ml) partitioniert. Die aq. Phase wurde viermal extrahiert und die organischen Phasen vereint. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Nachdem das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt worden war, wurde der Rückstand von EtOAc-Et₂O kristallisiert, um das reine Triazolbenzodiazepin 21 (dm-II-90, 14 g, 63,2%) als einen gelben Feststoff zu ergeben: Smp.: 265–267°C [Lit 274–275°C]⁽¹⁰⁾; IR (KBr) 3120 (br.), 1686, 1479, 1386, 1014, 827, 747 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,42 (s, 1H), 4,18 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 5,56 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 7,36 (m, 3H), 7,43 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, 8,7 Hz); MS (EI) m/e (rel. Intensität) 386 (M^+ , 45), 357 (100); Analyse ber. für $C_{17}H_{12}N_4BrCl \cdot 0,5H_2O$: C, 51,65; H, 3,32; N, 14,18; Gef.: C, 51,95; H, 2,97; N, 13,91.

8-Trimethylsilylacetylenyl-5-(2'-chlorphenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo[4,3-a]-1,4-benzodiazepin 22 (XLi-JY-DMH-TMS).^{4,7,8}

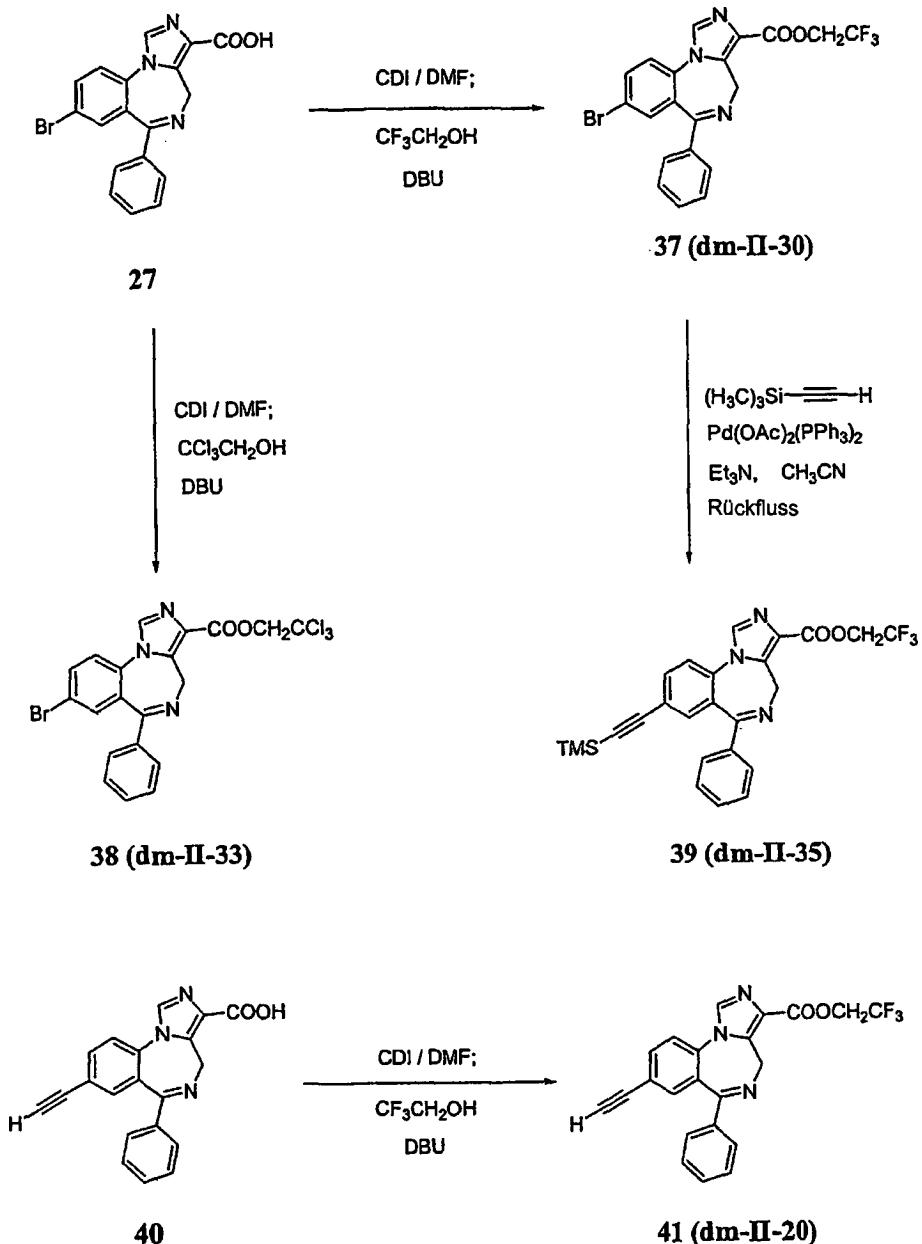
[0073] Ein Gemisch von 21 (7,75 g, 20 mmol), Acetonitril (600 ml), Triethylamin (500 ml) und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)acetat (1,2 g, 1,6 mmol) wurde entgast. Trimethylsilylacetylen (5,65 ml, 40 mmol) wurde dann zugegeben und die Lösung wurde erneut entgast. Die Lösung wurde dann vier Stunden auf Rückfluss erhitzt, bis eine TLC-Analyse anzeigen, dass das Startmaterial verschwunden war. Das Gemisch wurde auf RT abgekühlt und unter verminderter Druck eingeengt. Der Rückstand wurde zwischen H_2O (50 ml) und EtOAc (2 × 200 ml) partitioniert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie auf Kieselgel ($CHCl_3$) gereinigt, um das Trimethylsilylanalogon 22 (XLi-JY-DMH-TMS, 3 g, 37,0%) als weißen Feststoff zu ergeben: Smp.: 265–267°C; IR (KBr) 2930, 1618, 1554, 1497, 1429, 1316, 885, 847 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,24 (s, 9H), 2,65 (s, 3H), 4,15 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 5,52 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 7,35-7,45 (m, 5H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, 8,4 Hz); MS (EI) m/e (rel. Intensität) 404 (M^+ , 90), 375 (100); Analyse ber. für $C_{22}H_{21}NaSiCl$: C, 65,33; H, 5,24; N, 13,86. Gef.: C, 64,99; H, 4,98; N, 13,79.

8-Acetylen-5-(2'-chlorphenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo[4,3-a]-1,4-benzodiazepin 23 (XLi-JY-DMH).⁷

[0074] Eine Lösung von Benzodiazepin 22 (1,25 g, 31 mmol) in THF (250 ml) wurde auf -30°C gekühlt und mit $Bu_4NF \times xH_2O$ (0,97 g, 37 mmol) behandelt. Nachdem das Gemisch 5 Minuten gerührt wurde, zeigte eine TLC-Analyse (Kieselgel; EtOAc:EtOH 4:1) an, dass das Startmaterial verschwunden war. Dann wurde Wasser (70 ml) zugegeben und man ließ das Gemisch auf RT erwärmen. Das Gemisch wurde dann mit EtOAc (2 ×

200 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Nach Entfernung des Lösungsmittels unter verminderterem Druck wurde der Rückstand sukzessiv mit Ethylether, Ethylacetat und Chloroform gewaschen. Nach dem Trocknen wurde die Titelverbindung 23 (XLi-JY-DMH) als ein weißer Feststoff erhalten (1,0 g, 97,3%): Smp.: > 250°C (dec); IR (KBr) 3185, 1623, 1543, 1497, 1429, 756 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,65 (s, 3H), 3,17 (s, 1H), 4,18 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz), 5,54 (d, 1H, 12,9 Hz), 7,34 (m, 2H), 7,41-7,45 (m, 3H), 7,6 (m, 1H), 7,75 (dd, 1H, $J = 1,8$ Hz, 8,4 Hz); MS (EI) m/e (rel. Intensität) 332 (M^+ , 78), 303 (100).

Schema 7



[0075] Ester 37 (dm-II-30), 38 (dm-II-33) und 41 (dm-II-20) wurden gemäß dem in Abschnitt [0076] beschriebenen allgemeinen Verfahren aus den Startsäuren bzw. verschiedenen Alkoholen hergestellt. Das Bromid 37 wurde unter Standardbedingungen (Pd-vermittelte, Heck-artige Kopplung)^{4,7,8} in die Trimethylacetylenylverbindung 39 (dm-II-35) umgewandelt (Schema 7).

Allgemeines Verfahren zur Herstellung der Ester.

[0076] Die Säure wurde in DMF gelöst (10 ml/mmol S.M.) und CDI (1,2 eq) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, gefolgt von einer Zugabe des Alkohols (10 eq) und DBU (1 eq). Das Röhren wurde bis zu dem Verschwinden des gesamten Startmaterials wie bestimmt

durch TLC (EtOAc:EtOH 4:1) fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann durch Zugabe von Wasser gequencht. Der ausgefällte Feststoff wurde filtriert und mit Ethylether gewaschen. Er wurde durch Flashchromatographie (EtOAc) auf Kieselgel oder neutralem Aluminiumoxid zum Ester 38 gereinigt.

Trifluorethyl-8-brom-6-phenyl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxylat 37 (dm-II-30).

Ein weißer Feststoff (69,1%) aus Säure 27 und 2,2,2-Trifluorethanol: Smp.: 202–204°C; IR (KBr) 3114, 1711, 1608, 1495, 1368, 1288, 1158 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,10 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 4,68 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 6,02 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,41–7,54 (m, 6H), 7,62 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, 8,4 Hz), 7,97 (s, 1H); MS (EI) m/e (rel. Intensität) 463 (M⁺, 14), 465 (14).

Trichlorethyl-8-brom-6-phenyl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxylat 38 (dm-II-33).

Ein weißer Feststoff (90,9%) aus Säure 27 und 2,2,2-Trichlorethanol: Smp.: 113–116°C; IR (KBr) 3434, 1728, 1610, 1493, 1270, 1146, 1128 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,11 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 4,91 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,19 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 6,12 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,41–7,54 (m, 6H), 7,61 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, 8,4 Hz); MS (EI) m/e (rel. Intensität) 511 (M⁺, 45).

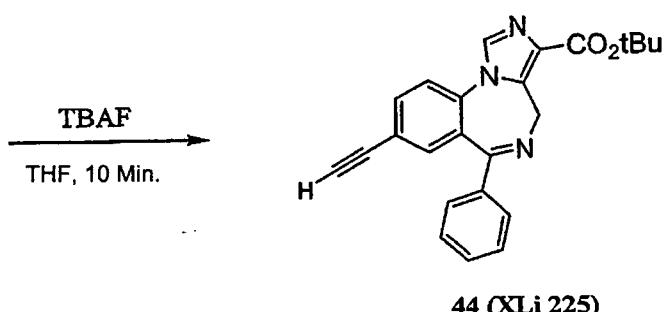
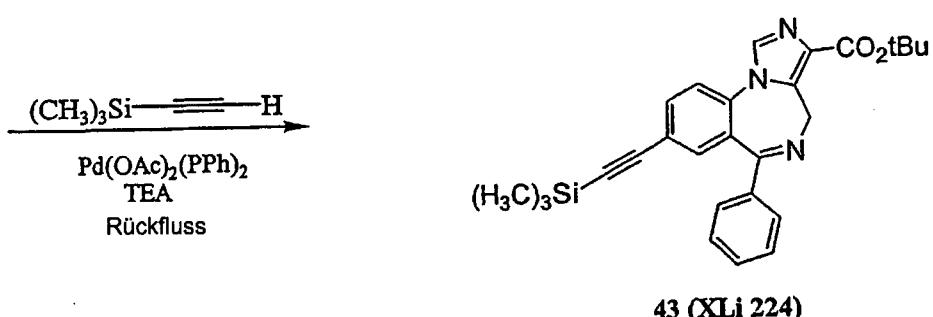
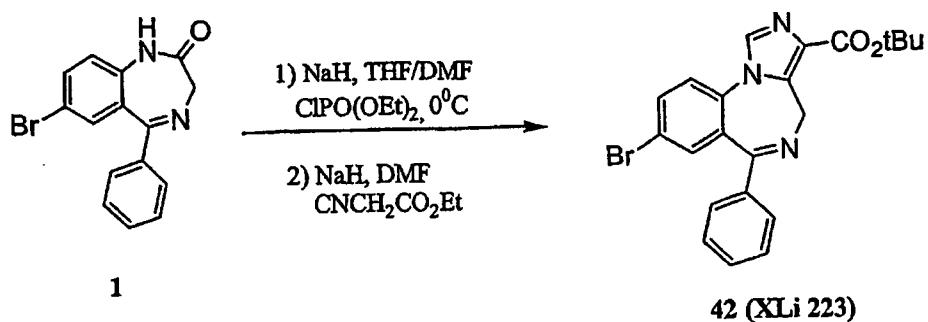
Trifluorethyl-8-trimethylsilylacetylenyl-6-phenyl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxylat 39 (dm-II-35).

Ein weißer Feststoff (49,8%): Smp.: 107–110°C; IR (KBr) 2961, 1734, 1611, 1560, 1497, 1251, 1159, 1120, 846 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,25 (s, 9H), 4,08 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 4,69 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 5,98 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,39–7,57 (m, 7H), 7,76 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, 8,4 Hz); MS (EI) m/e (rel. Intensität) 481 (M⁺, 100).

Trifluorethyl-8-acetylenyl-6-phenyl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxylat 41 (dm-II-20).

Ein weißer Feststoff (36,9%) aus Säure 40 und 2,2,2-Trifluorethanol: Smp.: 188–190°C; IR (KBr) 3443, 3277, 1710, 1600, 1492, 1366, 1280, 1156 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3,18 (s, 1H), 4,08 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 4,67 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 5,98 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 7,37–7,40 (m, 2H), 7,44–7,51 (m, 3H), 7,56–7,59 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H, J = 1,5 Hz, 8,5 Hz); MS (EI) m/e (rel. Intensität) 409 (M⁺, 28). Analyse ber. für C₂₂H₁₄N₃O₂F₃·0,25H₂O: C, 63,82; H, 3,72; N, 10,16. Gef.: C, 63,89; H, 3,37; N, 9,94.

Schema 8:



[0077] Das Bromid 1 wurde in Gegenwart von Natriumhydrid mit Diethylchlorphosphat umgesetzt, gefolgt von einer Zugabe von t-Butylisocyanoacetat, um den Ester 42 zu ergeben. Dieser wurde unter Standardbedingungen (Pd-vermittelte, Heckartige Kopplung) in die Trimethylsilylacetylenverbindung 43 umgewandelt.⁸ Eine Behandlung von 43 mit Fluorid ergab die Titelverbindung 44.

Verfahren für XLi225

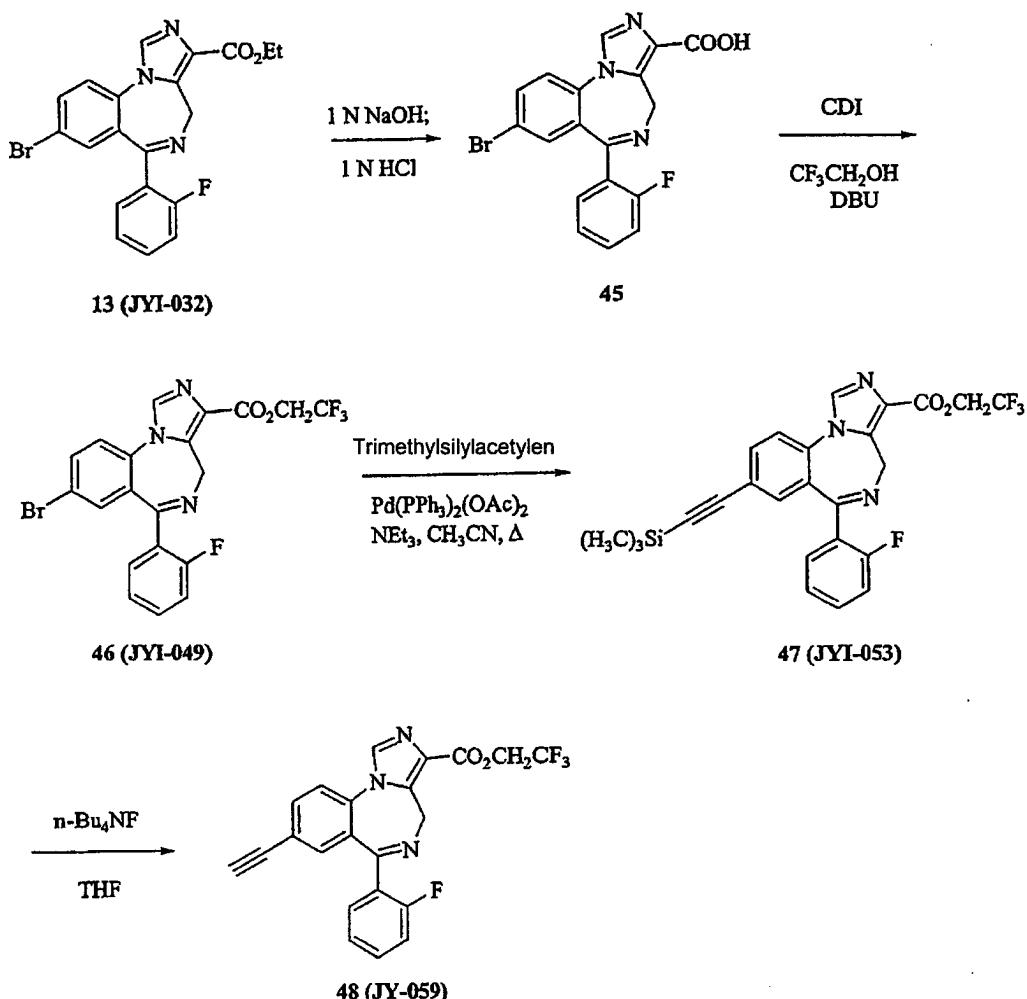
[0078] t-Butyl-8-brom-6-phenyl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxylat 42. Dieses Benzodiazepin 42 wurde in 40%iger Ausbeute von 1¹ analog zu dem Literaturverfahren² als ein weißer Feststoff erhalten. 42 (XLi223): Smp.: 222–223°C; IR (KBr) 2975, 2358, 1717, 1608, 1557, 1277, 1073, 908, 696, 652 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,60 (s, 9H), 4,03 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 6,08 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 7,35–7,52 (m, 7H), 7,58 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 2,22 Hz und 8,55 Hz), 7,93 (s, 1H).

[0079] t-Butyl-8-trimethylsilylacetylenyl-6-phenyl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxylat 43 (XLi 224).^{4,5,8} Ein Gemisch aus Bromid 42 (1 g, 2,28 mmol), Trimethylsilylacetylen (559 mg, 5,69 mmol) und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)acetat (55 mg, 0,073 mmol) in einem gemischten Lösungsmittelsystem von CH₃CN (15 ml) und wasserfreiem TEA (25 ml) wurde unter Argon auf Rückfluss erhitzt. Nach 6 Stunden Rühren unter Rückfluss wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und der sich bildende Niederschlag wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde unter verminderter Druck eingeengt und der Rückstand wurde mit einer gesättigten wässrigen Lösung von NaHCO₃ (20 ml) behandelt und mit CHCl₃ (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Nach Entfernung

des Lösungsmittels unter verminderter Druck wurde der Rückstand durch Flashchromatographie (Kieselgel, EtOAc) gereinigt, um 43 (XLi224) als einen weißen Feststoff (710 mg, 68,9%) zu erhalten. Smp.: 234–236°C; IR (KBr) 2973, 2357, 2154, 1719, 1611, 1493, 1366, 1250, 1152, 1075, 946, 880 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,23 (s, 9H), 1,64 (s, 9H), 4,05 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 6,06 (d, 1H, J = 12,4), 7,37–7,53 (m, 7H), 7,73 (dd, 1H, J = 1,95 und 8,25 Hz), 7,92 (s, 1H), MS (EI) m/e (relative Intensität) 427 (M⁺, 76), 412 (5), 381 (55), 353 (100), 303 (10), 287 (7).

[0080] t-Butyl-8-acetylenyl-6-phenyl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxylat 44 (XLi 225).⁷ Eine Lösung von 43 (128 mg, 0,281 mmol) in THF (15 ml) wurde mit Bu₄NF·H₂O (100,04 mg, 0,38 mmol) behandelt. Man ließ das resultierende Gemisch 5 Minuten bei Raumtemperatur röhren, wonach das Gemisch zu H₂O (10 ml) gegeben wurde und mit EtOAc (3 × 15 ml) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung (15 ml) gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Nach Entfernung des Lösungsmittels unter verminderter Druck wurde der Rückstand in einer Waschsäule (Kieselgel, EtOAc) gereinigt, um 44 (XLi225) (92 mg, 85,4%) als einen weißen Feststoff zu erhalten: Smp.: 221–223°C; IR (KBr) 3159, 3107, 2092, 1721, 1606 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,62 (s, 9H), 3,21 (s, 1H), 4,12 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 6,07 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 7,35–7,53 (m, 7H), 7,73 (dd, 1H, J = 1,8 Hz und 8,3 Hz), 7,92 (s, 1H).

Schema 9



[0081] 7-Brom-2'-fluorbenzodiazepin 13 wurde mit aq. 2 N Natriumhydroxid in EtOH hydrolysiert und durch Zugabe von 1 N HCl auf pH 4 angesäuert, um die Säure 45 zu erhalten. Die Säure, erhalten von dem Ester 13, wurde mit CDI in DMF gerührt, gefolgt von Röhren mit Trifluorethanol und DBU, um den Ester 46 (JYI-049) zu erhalten. Dieses Material 46 wurde mit Trimethylsilylalogenon 47 (JYI-053) zu erhalten. Die Silylgruppe wurde von 47 durch Behandlung mit Tetrabutylammoniumfluorid entfernt, um 48 (JYI-059) in 70%iger Ausbeute zu erhalten.

Verfahren:

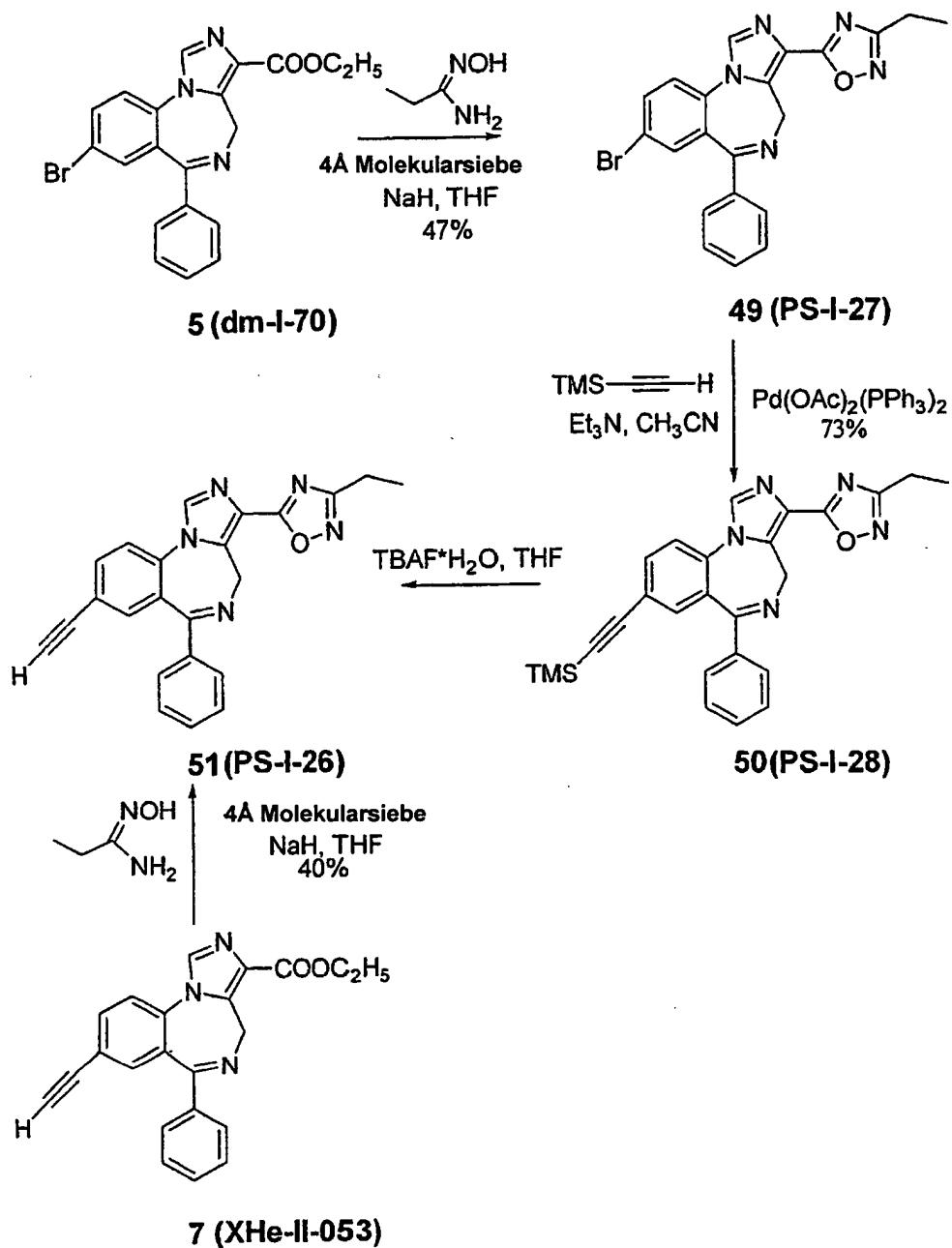
[0082] 8-Brom-6-(2'-fluorophenyl)-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carbonsäure 45. Der Ester 13 (1,0 g, 2,36 mmol) wurde in EtOH (80 ml) gelöst und 2 N aq. NaOH (8 ml) wurde zu der Lösung gegeben. Das Gemisch wurde bei RT vier Stunden gerührt. Nachdem das EtOH unter verminderterem Druck entfernt worden war, ließ man die Lösung abkühlen. Der pH-Wert wurde durch tropfenweises Zugeben von 1 N HCl auf pH 4 eingestellt. Das Gemisch wurde filtriert und der Feststoff wurde mit kaltem Wasser und Ethylether gewaschen. Der Feststoff wurde getrocknet, um 45 (0,96 g, 97%) als einen weißen Feststoff zu erhalten: Smp.: 280°C (dec); IR (KBr) 3419, 1740, 1611, 1491 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 4,11 (bs, 1H), 5,99 (bs, 1H), 7,20 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 7,32 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,55 (m, 2H), 7,84 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,95 (dd, 1H, J = 8,6, 1,9 Hz), 8,35 (s, 1H). MS (EI) m/e (relative Intensität) 400 (72), 399 (85), 381 (100), 355 (82).

[0083] Trifluorethyl-8-brom-6-(2'-fluorophenyl)-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxylat 46 (JYI-049). Die Carbonsäure 45 (0,89 g, 2,23 mmol) wurde in trockenem DMF (20 ml) gelöst, wonach CDI (0,72 g, 4,45 mmol) bei RT zugegeben wurde und das Gemisch wurde 12 Stunden gerührt. Das Trifluorethanol (0,49 ml, 6,68 mmol) in DMF (1 ml) und DBU (0,37 ml, 2,45 mmol) in DMF (1 ml) wurden dann zu dem Gemisch gegeben und das Rühren über Nacht fortgesetzt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderterem Druck verdampft und der Rückstand wurde durch Flashchromatographie (Kieselgel, Hexane/EtOAc: 3/1) gereinigt, um 46 (JYI-049, 0,81 g, 76%) als einen weißen Feststoff zu erhalten: Smp.: 223–224°C; IR (CHCl₃) 3063, 1732, 1611, 1492 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 4,16 (bs, 1H), 4,80 (bs, 2H), 6,07 (bs, 1H), 7,06 (dt, 1H, J = 8,3, 0,9 Hz), 7,30 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,68 (dt, 1H, J = 7,6, 1,8 Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 8,6, 2,1 Hz), 8,11 (s, 1H). MS (EI) m/e (relative Intensität) 483 (38), 383 (64), 355 (100). Analyse ber. für C₂₀H₁₂N₃O₂F₄Br: C, 49,81; H, 2,51; N, 8,71. Gef.: C, 49,97; H, 2,44; N, 8,68.

[0084] Trifluorethyl-8-trimethylsilylacetylenyl-6-(2'-fluorophenyl)-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxylat 47 (JYI-053). Ein Gemisch aus Bromid 46 (JYI-049, 482 mg, 1,0 mmol), Trimethylsilylacetylen (0,28 ml, 2,0 mmol) und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)acetat (75 mg, 0,1 mmol) in einem gemischten Lösemittelsystem von CH₃CN (25 ml) und wasserfreiem Triethylamin (25 ml) wurde unter Argon auf Rückfluss erhitzt. Nach 12 Stunden Rühren unter Rückfluss wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und der sich bildende Niederschlag wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde unter verminderterem Druck eingeengt und der Rückstand wurde mit einer gesättigten aq. Lösung von NaHCO₃ (40 ml) behandelt und mit CHCl₃ (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung (2 × 50 ml) gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Nach Entfernung des Lösungsmittels unter verminderterem Druck wurde der Rückstand durch Flashchromatographie (Kieselgel, Hexane/EtOAc: 3/1) gereinigt, um 47 (JYI-053, 360 mg, 76%) als einen grauen Feststoff zu erhalten: Smp.: 220–221°C; IR (CHCl₃) 2960, 1741, 1612, 1496 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,25 (s, 9H), 4,12 (bs, 1H), 4,82 (bs, 2H), 6,10 (bs, 1H), 7,06 (t, 1H, J = 8,3 Hz), 7,30 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,56 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,67 (m, 1H), 7,73 (dd, 1H, J = 8,3, 1,8 Hz), 8,02 (s, 1H); MS (EI) m/e (relative Intensität) 499 (52), 399 (45), 371 (100), 235 (21), 178 (36). Analyse ber. für C₂₅H₂₁N₃O₂F₄Si: C, 60,11; H, 4,24; N, 8,41. Gef.: C, 60,27; H, 4,22; N, 8,33.

[0085] Trifluorethyl-8-acetylen-6-(2'-fluorophenyl)-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxylat 48 (JYI-059). Eine Lösung aus 47 (JYI-053, 475 mg, 1,0 mmol) in THF (15 ml) wurde mit Bu₄NF (2 ml, 1,0 M Lösung in THF) behandelt. Man ließ das resultierende Gemisch fünf Minuten bei Raumtemperatur röhren, woraufhin das Gemisch zu H₂O (5 ml) gegeben wurde und mit EtOAc (3 × 10 ml) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung (2 × 10 ml) gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Das Lösungsmittel wurde unter verminderterem Druck entfernt und der Rückstand wurde aus Ethylacetat/Hexanen rekristallisiert, um 48 (JYI-059, 299 mg, 70%) als einen blassgelben Feststoff zu erhalten: Smp.: 192–193°C; IR (CHCl₃) 3295, 3052, 1741, 1612, 1494, 1277, 1159 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,14 (s, 1H), 4,17 (bs, 1H), 4,78 (bs, 2H), 4,47 (s, 1H), 6,05 (bs, 1H), 7,05 (dt, 1H, J = 8,3, 0,8 Hz), 7,30 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,60 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,68 (dt, 1H, J = 7,6, 1,8 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 10,1, 1,8 Hz), 8,02 (s, 1H); MS (EI) m/e (relative Intensität) 427 (37), 327 (26), 299 (100), 178 (50). Analyse ber. für C₂₂H₁₃N₃O₂F₄: C, 61,83; H, 3,07; N, 9,83. Gef.: C, 61,94; H, 3,03; N, 9,68.

Schema 10



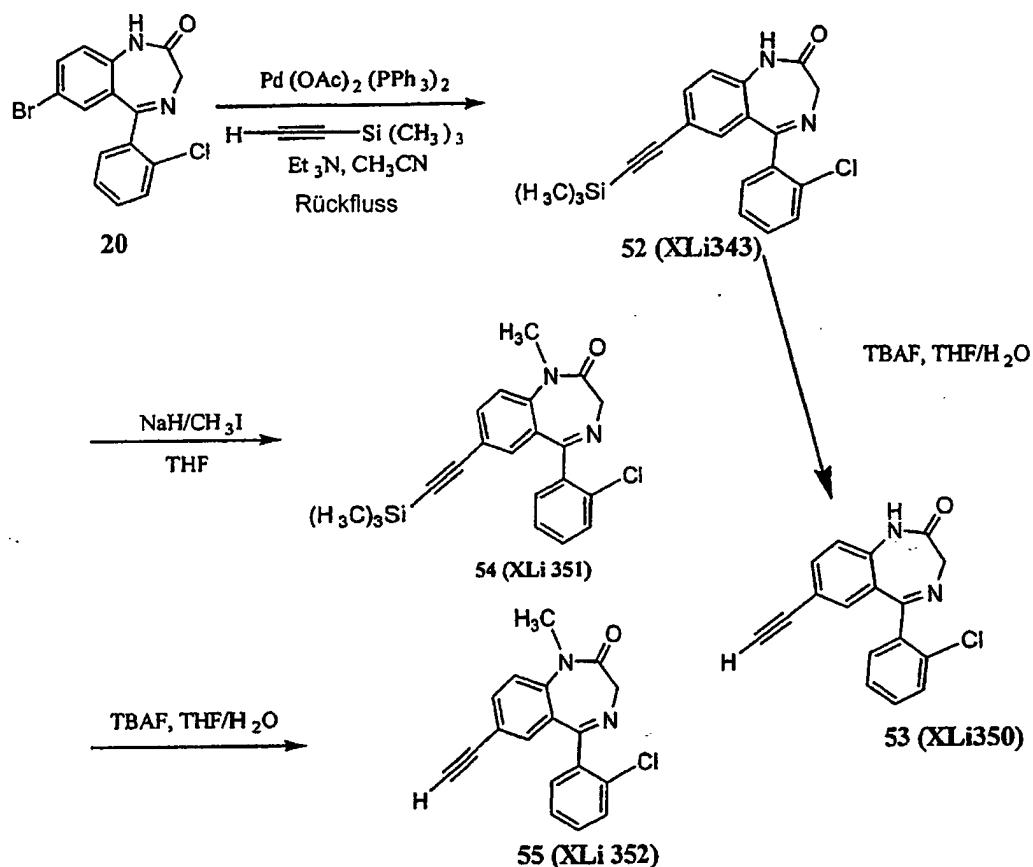
[0086] Ethylamidoxim (59,5 mg, 0,676 mmol) wurde unter Stickstoff zu einer gerührten Suspension von pulvverisierten 4Å-Molekularsieben (75 mg) in wasserfreiem THF (15 ml) gegeben. Nachdem das Gemisch bei RT 10 Minuten gerührt worden war, wurde NaH (27 mg von 60% in Mineralöl, 0,676 mmol) zu dem Gemisch gegeben. Nachdem das Gemisch weitere 30 Minuten gerührt hatte, wurde eine Lösung des vorstehenden Esters 7 (XHeII-053, 120 mg, 0,338 mmol) in THF (20 ml) zugegeben. Das resultierende Gemisch wurde 8 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Es wurde auf RT abgekühlt, wonach Essigsäure (40,6 mg, 0,676 mmol) zugegeben wurde. Nachdem die Lösung 10 Minuten gerührt worden war, wurde das Gemisch durch Cellite filtriert. Das Filtrat wurde mit CH₂Cl₂ (50 ml) verdünnt und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (K₂CO₃). Verdampfen des Lösungsmittels unter verminderter Druck ergab einen blassgelben Feststoff, der durch Flashesäulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/Hexan, 2:3) gereinigt wurde, um 51 als einen weißen Feststoff (PS-I-26, 52 mg, 40%) zu ergeben. Smp.: 221–222°C; IR (KBr) 3297, 3105, 1631, 1570, 1495, 1310, 938 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 1,8 Hz), 7,64–7,60 (m, 2H), 7,53–7,37 (m, 5H), 6,12 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 4,21 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 3,20 (s, 1H), 2,88 und 2,83 (ABq, 2H, J = 7,6 Hz), 1,41 (t, 3H, J = 7,6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 171,8, 170,6, 168,8, 139,1, 136,6, 135,8, 135,4 (2C), 135,1, 130,7, 129,3 (2C), 128,3 (2C), 128,1, 124,7, 122,7, 121,6, 81,2, 80,0, 44,7, 19,7, 11,5; MS (m/z) 379 (100).

[0087] Diese Verbindung 49 (PS-I-27) wurde in 47%iger Ausbeute aus 5 (dm-I-70) analog zu dem in [0090]

angewandten Verfahren als ein weißer Feststoff erhalten. Smp.: 210°C; IR (KBr) 3106, 1631, 1563, 1493, 1147, 931, 698 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, J = 2,25 Hz), 7,63-7,38 (m, 7H), 6,13 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 4,21 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 3,20 (s, 1H), 2,88 und 2,83 (ABq, 2H, J = 7,6 Hz), 1,41 (t, 3H, J = 7,6 Hz); MS (m/z) 435 (100).

[0088] Zu der Suspension der Verbindung 49 (PS-I-27, 0,5 g, 1,15 mmol) in Acetonitril (30 ml) und Triethylamin (80 ml) wurde Bis(triphenylphosphin)palladium(II)acetat (0,086 g, 0,115 mmol) gegeben. Die Lösung wurde entgast und Trimethylsilylacetylen (0,33 ml, 2,3 mmol) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde auf Rückfluss erhitzt und über Nacht gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in CH₂Cl₂ gelöst und mit einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und in vacuo eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie (EtOAc:Hexan 2:3) gereinigt, um das Trimethylsilylanalogon 50 (PS-I-28, 380 mg, 73%) als einen blassgelben Feststoff zu erhalten: Smp.: 193–194°C; IR (KBr) 3106, 2960, 2149, 1630, 1567, 1493, 938, 851, 701 cm⁻¹; ¹H NMR (300 Hz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H, J = 1,86, 8,34 Hz), 7,61-7,38 (m, 7H), 6,11 (d, J = 12,78 Hz), 4,19 (d, J = 12,78 Hz), 2,88 und 2,83 (ABq, 2H, J = 7,56 Hz), 1,41 (t, 3H, J = 7,56 Hz), 0,25 (s, 9H).

Schema 11



[0089] Das gemäß Literaturhinweisen 9 und 10 erhältliche Bromid 20 wurde in der Gegenwart eines Palladiumkatalysators mit Trimethylsilylacetylen umgesetzt, um das Trimethylsilylanalogon 52 zu ergeben. Dieses Produkt wurde mit Methyljodid/Natriumhydrid methyliert, um das N-Methylbenzodiazepin 54 (XLi 351) zu ergeben. Dieses wurde einer Fluorid-vermittelten Desilylierung unterworfen, um 53 (XLi 350) und 55 (XLi 352) zu liefern.

Verfahren für XLi 350 und XLi 352

[0090] 7-Trimethylsilylacylen-5-phenyl-(2'-chlorophenyl)-1,3-dihydrobenzo[e]-1,4-diazepin-2-on 52 (XLi 343).^{4,5,8} Ein Gemisch aus 20¹ (500 mg, 1,43 mmol), erhältlich gemäß Literaturhinweisen 9 und 10, in Triethylamin (10 ml) und CH₃CN (16 ml) mit Trimethylsilylacetylen (126 mg, 1,28 mmol) und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)acetat (64,3 mg, 0,086 mmol) wurde unter Stickstoff auf Rückfluss erhitzt. Nach 6 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde in vacuo eingeengt und der

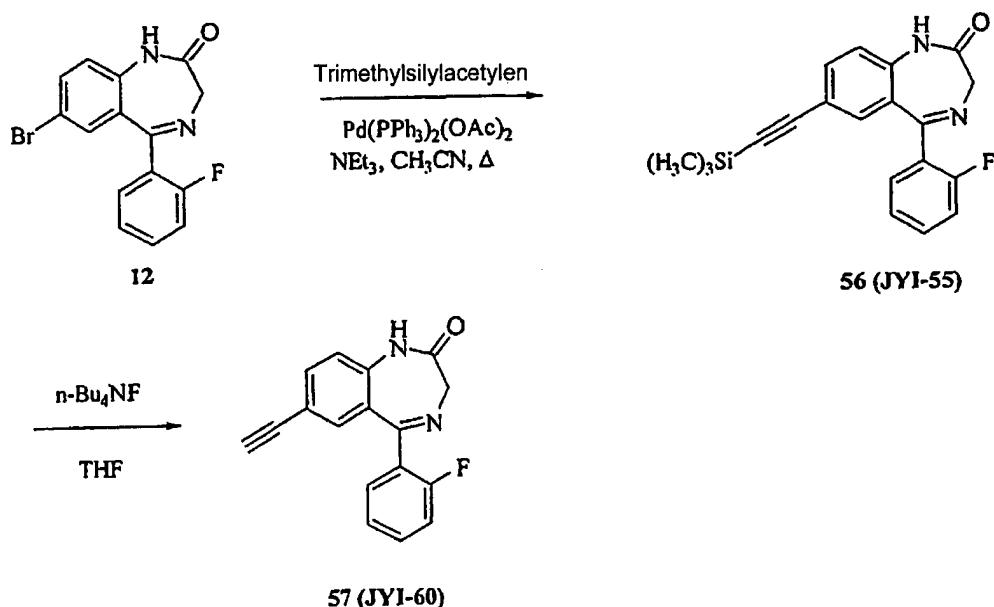
Rückstand wurde mit einer gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lösung (15 ml) behandelt und mit CH_2Cl_2 (3×20 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert und mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Nach Entfernung des Lösungsmittels unter verminderterem Druck wurde der Rückstand durch Flashchromatographie (Kieselgel, EtOAc/Hexane: 1/1) gereinigt, um 52 als ein gelbes Pulver (310 mg, 59%) zu liefern: Smp.: 225,8–228,2°C; IR (KBr) 2953, 2358, 1685, 1616, 1490, 1328, 1248, 1058, 1011, 841, 746 cm^{-1} , ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,21 (s, 9H), 4,38 (s, 2H), 7,41 (d, 1H, $J = 8,37$ Hz), 7,19–7,52 (br, 7H), 8,11 (s, 1H); MS (EI) m/e (relative Intensität) 366 (M^+ , 100), 331 (59), 229 (18), 161 (26).

[0091] 7-Acetylen-5-phenyl-(2'-chlorphenyl)-1,3-dihydrobenzo[e]-1,4-diazepin-2-on 53 (XLi 350):⁷ Eine Lösung von 52 (150 mg, 0,408 mol) in THF (30 ml) wurde mit Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF) behandelt. Das Gemisch wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor Wasser (30 ml) zugegeben wurde. Das Gemisch wurde dann mit EtOAc (3×30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt und der resultierende Rückstand wurde durch eine Waschsäule (Kieselgel, EtOAc/Hexane: 4/1) geleitet, um 55 als hellgelbe Kristalle (110 mg, 95,2%) zu geben: Smp.: 215°C; IR (KBr) 3290, 1685, 1615, 1491, 1328, 731 cm^{-1} , ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,06 (s, 1H), 4,40 (s, 3H), 7,03–7,61 (m, 7H), 7,58–7,86 (m, 2H), 7,99 (s, 1H); MS (EI) m/e (relative Intensität) 294 (M^+ , 100), 266 (75), 265 (87), 259 (83), 231 (40), 201 (24), 176 (23).

[0092] 1-Methyl-7-trimethylsilylacetylen-5-phenyl-(2'-chlorphenyl)-1,3-dihydrobenzo[e]-1,4-diazepin-2-on 54 (XLi 351).⁷ Ein Gemisch aus 52 (300 mg, 0,82 mmol) wurde in trockenem THF (40 ml) bei 0°C gelöst und NaH (60% in Mineralöl, 50 mg, 1,25 mmol) wurde in einer Portion zu der Lösung gegeben. Die Aufschämmung wurde dann 20 Minuten bei 0°C gerührt und CH_3I (139 mg, 0,98 mmol) wurde zu dem Gemisch gegeben und es wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Nachdem das Gemisch drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde das THF dann unter verminderterem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie [Hexane/EtOAc (1:4)] gereinigt, um die Titelverbindung 54 (260 mg, 83%) als einen weißen Feststoff zu ergeben: Smp.: 196,9–198°C; IR (KBr) 2953, 1676, 1611, 1489, 1346, 1125, 1078, 913, 742 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 0,21 (s, 9H) 3,46 (s, 3H), 3,54 (d, 1H, $J = 10,9$ Hz), 4,60 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 7,20–7,43 (m, 5H), 7,58–7,65 (m, 3H). MS (EI) m/e (relative Intensität) 380 (M^+ , 8), 366 (10), 308 (100), 280 (88), 273 (97), 245 (61).

[0093] 1-Methyl-7-acetylen-5-phenyl-(2'-chlorphenyl)-1,3-dihydrobenzo[e]-1,4-diazepin-2-on 55 (XLi 352):⁷ Eine Lösung von 54 (100 mg, 0,262) in THF (30 ml) wurde mit Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF) behandelt. Das Gemisch wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor Wasser (30 ml) zugegeben wurde. Das Gemisch wurde dann mit EtOAc (3×30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt und der resultierende Rückstand wurde durch eine Waschsäule (Kieselgel, EtOAc/Hexane: 4/1) geleitet, um 55 als hellgelbe Kristalle (71 mg, 90%) zu ergeben: Smp.: 95,6–98,1°C; IR (KBr) 2953, 1677, 1489, 1346, 1091, 791, 749 cm^{-1} , ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 3,05 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,83 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 4,87 (d, 1H, $J = 9,33$ Hz), 5,28 (s, 1H), 7,20–7,43 (m, 5H), 7,58–7,86 (m, 2H); MS (EI) m/e (relative Intensität) 308 (M^+ , 100), 294 (19), 280 (82), 273 (99), 249 (28), 245 (61), 229 (29), 201 (32), 189 (43).

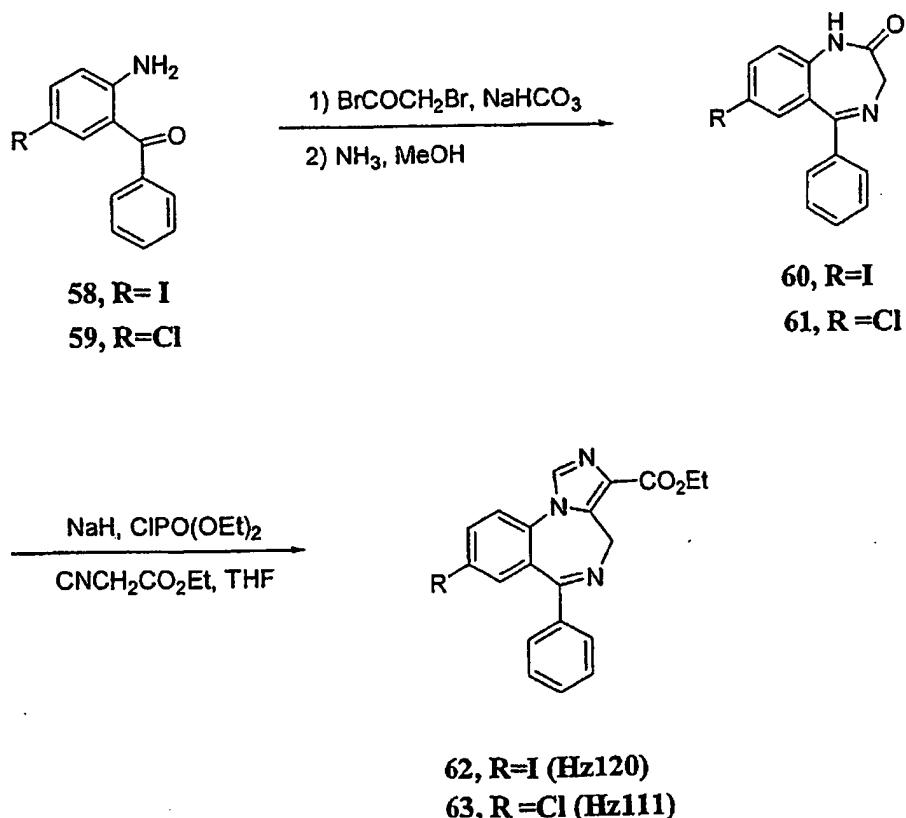
Schema 12



[0094] 7-Trimethylsilylacetylen-5-(2'-fluorophenyl)-1,3-dihydrobenzo[e]-1,4-diazepin-2-on 56 (JYI-55). Ein Gemisch aus Bromid 12 (1,6 g, 5,0 mmol), Trimethylsilylacetylen (3,0 ml, 21,0 mmol) und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)acetat (375 mg, 0,5 mmol) in einem gemischten Lösungsmittelsystem von CH_3CN (60 ml) und wasserfreiem Triethylamin (40 ml) wurde unter Stickstoff auf Rückfluss erhitzt. Nach drei Stunden Röhren unter Rückfluss wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und der sich bildende Niederschlag wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde unter verminderterem Druck eingeengt und der Rückstand wurde mit einer gesättigten aq. Lösung von $NaHCO_3$ (100 ml) behandelt und mit $CHCl_3$ (3×200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung (2×100 ml) gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Nach Entfernung des Lösungsmittels unter verminderterem Druck wurde der Rückstand durch Flashchromatographie (Kieselgel, Hexane/EtOAc: 2/1) gereinigt, um 56 (JYI-55, 794 mg, 47%) als einen grauen Feststoff zu ergeben: Smp.: 168,5–169,5°C; IR ($CHCl_3$) 3202, 3113, 2955, 1686, 1612, 1490 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,22 (s, 9H), 4,38 (s, 2H), 7,04–7,33 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,45–7,53 (m, 1H), 7,56–7,62 (m, 2H), 8,73 (bs, 1H). MS (EI) m/e (relative Intensität) 350 (94), 322 (100), 167 (41), 153 (37). Analyse ber. für $C_{20}H_{19}N_2OFSi$: C, 68,54; H, 5,46; N, 7,99. Gef.: C, 68,23; H, 5,40; N, 8,34.

[0095] 7-Acetylen-5-(2'-fluorophenyl)-1,3-dihydrobenzo[e]-1,4-diazepin-2-on 57 (JYI-60). Eine Lösung von 56 (JYI-55, 700 mg, 2,0 mmol) in THF (200 ml) wurde mit Bu_4NF (2 ml, 1,0 M Lösung in THF) behandelt. Man ließ das resultierende Gemisch 5 Minuten bei Raumtemperatur röhren, wonach das Gemisch zu H_2O (5 ml) gegeben wurde und mit EtOAc (3×10 ml) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung (2×10 ml) gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Nachdem das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt worden war, wurde der Rückstand durch Flashchromatographie (Kieselgel, Hexane/EtOAc: 2/1) gereinigt, um 57 (JYI-60, 400 mg, 72%) als einen blassgelben Feststoff zu erhalten: Smp.: 208–209,5°C; IR ($CHCl_3$) 3290, 3110, 2930, 1685, 1612, 1489 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3,04 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 7,06–7,28 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,44–7,51 (m, 1H), 7,59–7,62 (m, 2H), 9,43 (bs, 1H). MS (EI) m/e (relative Intensität) 278 (80), 250 (100). Analyse ber. für $C_{17}H_{11}N_2OF$: C, 73,37; H, 3,98; N, 10,07. Gef.: C, 73,64; H, 3,92; N, 9,78.

Schema 13

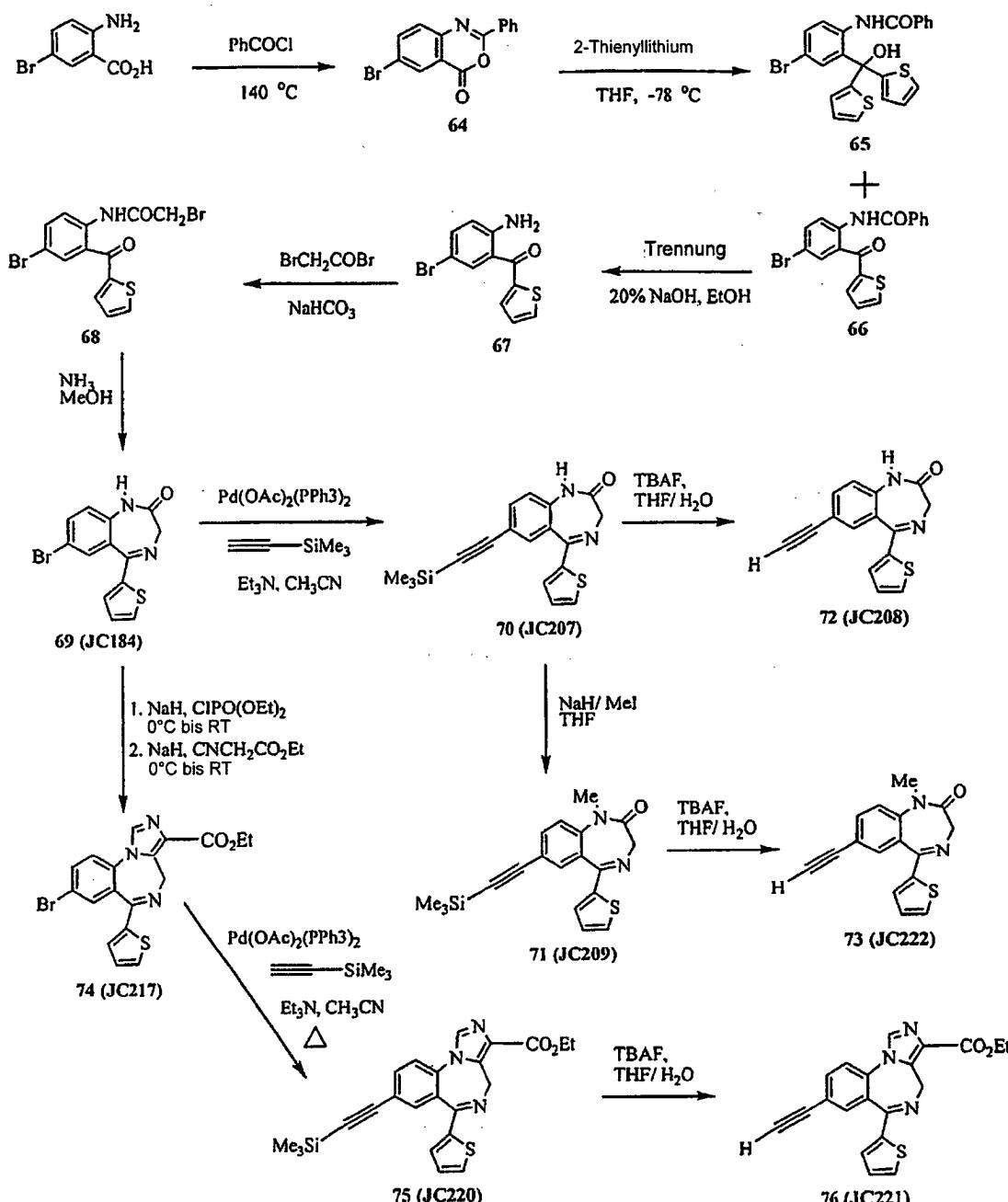


[0096] 2-Amino-5-iodbenzophenon wurde ausgehend von p-Iodnitrobenzol und Phenylacetonitril gemäß der Literatur hergestellt.¹¹ 2-Amino-5-chlorbenzophenon war von Acros käuflich erhältlich. Das Benzodiazepin 60 wurde in der Gegenwart von Natriumhydrid mit Diethylchlorphosphat umgesetzt, gefolgt von der Zugabe von Ethylisocyanoacetat, um den Ester 62 (Hz120) zu ergeben, wie in Schema 13 gezeigt.

[0097] Ethyl-8-iod-6-phenyl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxylat 62. Eine Lösung von Benzodiazepin 60 (3 g, 8,3 mmol) in trockenem THF (36 ml) wurde auf 0°C abgekühlt und eine 60%ige Dispersion von Natriumhydrid (0,70 g, 17,4 mmol) wurde in einer Portion zugegeben. Man ließ das Gemisch auf RT unter Rühren aufwärmen und das Rühren wurde bei RT fortgesetzt, bis keine Bläschen mehr gebildet wurden. Die Suspension wurde auf 0°C abgekühlt, wonach Diethylchlorphosphat (2,29 g, 13,3 mmol) zugegeben wurde, und das Gemisch wurde 30 Minuten gerührt und man ließ es auf RT erwärmen. Das Gemisch wurde zusätzlich 1,5 Stunden gerührt. In einem anderen Kolben wurde eine 60%ige Dispersion von Natriumhydrid (0,70 g, 17,4 mmol) in Mineralöl in trockenes THF (36 ml) gegeben und auf 0°C abgekühlt. Ethylisocyanoacetat (1,13 g, 9,94 mmol) wurde zugegeben und das Rühren wurde fortgesetzt, bis keine Bläschen mehr gebildet wurden. Dieses Gemisch wurde zu dem vorstehenden Gemisch bei 0°C transferiert. Das Gemisch wurde dann 6 Stunden bei RT gerührt und mit HOAc (3,2 ml) quenched. Das Gemisch wurde zwischen EtOAc (200 ml) und H₂O (50 ml) partitioniert. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Nachdem das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt worden war, wurde der Rückstand durch Flaschchromatographie (Kieselgel, Gradientenelution, EtOAc:Hexan 1:4, 1:1, 4:1) gereinigt, um den Ester 62 (Hz120) in 43%iger Ausbeute als einen hellbraunen Feststoff zu ergeben. Smp.: 221–222°C; IR (KBr) 2977, 1717, 1608, 1489 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,31 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 4,10 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 4,29 (q, 2H, J = 6,7 Hz), 5,75 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 7,40–7,50 (m, 5H), 7,63 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,13 (dd, 1H, J = 1,9, 8,5 Hz), 8,36 (s, 1H); MS (EI) m/e (relative Intensität) 458 (23), 457 (M⁺, 100), 411 (62), 384 (29), 383 (100), 257 (29). Analyse ber. für C₂₀H₁₆IN₃O₂: C, 52,53; H, 3,53; N, 9,19. Gef.: C, 52,57, H, 3,73; N, 8,64.

[0098] Ethyl-8-chlor-6-phenyl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxylat 63. Dieser Ester 63 wurde in 52%iger Ausbeute ausgehend von 61 analog zu dem in [0097] angewandten Verfahren als ein weißer Feststoff erhalten. Smp.: 174–175°C (Lit.¹² 174–175°C); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,32 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 4,13 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 4,32 (q, 2H, J = 6,7 Hz), 5,76 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,37–7,50 (m, 6H), 7,86–8,38 (m, 2H), 8,74 (s, 1H).

Schema 14



[0099] 6-Brom-2-phenyl-4H-benzo[2,3-d]-1,3-oxazin-4-on 64. Die 2-Amino-5-brombenzoesäure (5 g, 23,1 mmol) wurde drei Stunden bei 140°C mit Benzoylchlorid (237 ml, 2,04 mol) behandelt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt war, wurden die sich gebildeten Kristalle durch Filtration gesammelt und mit Hexanen gewaschen, um 64 als hellbraune Nadeln (6,8 g, 97%) zu ergeben: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,51-7,2 (m, 4H), 7,9 (dd, 1H, J = 2,3, 8,6 Hz), 8,30-8,33 (m, 2H), 8,8 (d, 1H, J = 2,2 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 158,19, 157,35, 145,75, 139,58, 132,82, 130,97, 129,77, 128,82, 128,73, 128,29, 121,37, 118,27; MS (EI) m/e (relative Intensität) 303 (M⁺, 36), 301 (M⁺, 36), 259 (14), 257 (14), 226 (6), 224 (6), 178 (9), 170 (9), 168 (9), 151 (4), 105 (100).

[0100] 4-Brom-2-(2'-thienylcarbonyl)-N-benzoylanilin 66 und Bis(2'-thienyl)-[5-bromo-2-(N-benzoyl)amino]phenylmethanol 65. Das Benzoazinon 64 (5,0 g, 16,6 mmol) wurde in trockenem THF (250 ml) gelöst und 45 Minuten auf -78°C abgekühlt. Das 2-Thienyllithium (18,21 ml einer 1 M Lösung in THF) wurde über 35 Minuten tropfenweise zugegeben und die Reaktion wurde 1,2 h bei -78°C gerührt. Dann wurden eine gesättigte aq. NH₄Cl-Lösung (25 ml) und Et₂O (30 ml) zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand wurde via Flashchromatographie (Kieselgel, Hexane/EtOAc: 1:0, 49:1, 20:1, 11:1, 5:1) ge-

reinigt, um 66 als gelbe Kristalle und den Alkohol 65 zu ergeben. 66: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,23 (dd, 1H), 7,52-7,56 (m, 3H), 7,66 (dd, 1H, J = 0,99, 3,8 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,99-8,02 (m, 3H), 7,75 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 11,2 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 188,82, 165,45, 143,24, 138,79, 136,57, 135,90, 135,51, 134,25, 134,03, 132,17, 128,81, 128,31, 127,26, 125,65, 123,45, 114,95; MS (EI) m/e (relative Intensität) 387 (M^+ , 12), 385 (M^+ , 12), 276 (18), 274 (18), 201 (7), 172 (7), 105 (100). 65: ^1H NMR (CDCl_3) δ 4,20 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,96-7,01 (m, 3H), 7,33-7,38 (m, 7H), 7,65 (d, 2H, J = 7,23 Hz), 8,43 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 9,92 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 165,04, 148,94, 136,44, 135,49, 134,49, 132,34, 131,59, 131,40, 128,40, 127,20, 126,89, 126,58, 124,18, 116,00, 79,35, 76,92, 76,50; MS (EI) m/e (relative Intensität) 471 (M^+ , 54), 469 (M^+ , 51), 453 (100), 451 (93), 348 (98), 346 (92), 316 (54), 314 (58), 282 (20), 280 (19), 267 (88), 235 (12), 234 (12), 223 (15), 222 (17), 201 (56), 173 (20), 172 (12), 158 (10), 129 (10).

[0101] 5-Brom-2-(2'-thienylcarbonyl)anilin 67. Das Amid 66 (2 g, 635 mmol) wurde in EtOH (150 ml) gelöst und eine 20%ige NaOH-Lösung (30 ml) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde 5 Stunden auf Rückfluss erhitzt und das EtOH wurde unter verminderterem Druck entfernt. Das Gemisch wurde mit EtOAc extrahiert und die organischen Phasen wurden kombiniert, mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wurde unter verminderterem Druck entfernt und der Rückstand wurde durch eine Waschsäule (Kieselgel, Hexane/EtOAc: 11:1 bis 4:1) gereinigt, um 67 als einen hellgelben Feststoff zu erhalten: ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 6,28 (br s, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H, J = 3,8, 5,0 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 2,4, 8,9 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 1,1, 3,8 Hz), 7,69 (dd, 1H, J = 2,4 Hz), 8,04 (dd, 1H, J = 1,1, 5,0 Hz); ^{13}C NMR (DMSO) δ 187,42, 150,09, 143,87, 136,46, 134,75, 134,41, 133,93, 128,78, 119,36, 119,17, 104,95; MS (EI) m/e (relative Intensität) 283 (M^+ , 59), 282 (M^+ , 87), 281 (M^+ , 59), 280 (M^+ , 79), 250 (23), 248 (23), 201 (13), 199 (49), 197 (48), 172 (25), 170 (23), 145 (13), 140 (1), 111 (100), 101 (33).

[0102] 4-Brom-2-(2'-thienylcarbonyl)-N-bromacetylanilin 68. Das Thienylanilin 67 (3,3 g, 11,7 mmol) und NaHCO_3 (2,9 g, 34,5 mmol) wurden in trockenem CHCl_3 (180 ml) suspendiert und auf 0°C abgekühlt. Eine Lösung von Bromacetyl bromid (1,12 ml, 12,9 mmol) in trockenem CHCl_3 (30 ml) wurde bei 0°C über 20 Minuten tropfenweise zugegeben und das Gemisch wurde drei Stunden bei RT gerührt. Die CHCl_3 -Lösung wurde dann mit aq. NaHCO_3 (5%) gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Das CHCl_3 wurde unter verminderterem Druck entfernt und Et_2O wurde zu dem Kolben gegeben. Die Lösung wurde sonifiziert und filtriert, um 68 als einen hellen Feststoff zu ergeben: Smp.: 144,0–146,5°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 4,01 (s, 2H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 10,85 (br s, 1H); MS (EI) m/e (relative Intensität) 405 (M^+ , 69), 404 (40), 403 (M^+ , 100), 401 (M^+ , 66), 324 (39), 322 (38), 310 (33), 308 (33), 292 (32), 283 (65), 282 (72), 281 (65), 280 (67), 266 (10), 264 (10), 250 (34), 248 (35), 226 (55), 224 (55), 201 (43), 199 (27), 197 (27), 173 (32), 111 (73).

[0103] 7-Brom-5-(2'-thienyl)-1,3-dihydrobenzo[e][1,4]diazepin 69 (JC184). Das Bromacetylamid 68 (0,236 g, 0,586 mmol) wurde in einer gesättigten Lösung von wasserfreiem Ammoniak in MeOH (50 ml) gelöst und das Gemisch wurde 6 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Nachdem das MeOH unter verminderterem Druck entfernt worden war, wurde EtOAc zu dem Rückstand gegeben. Die Lösung wurde sonifiziert und dann filtriert, um 69 (JC184) als einen hellen Feststoff zu ergeben: MS (EI) m/e (relative Intensität) 322 (M^+ , 54), 320 (M^+ , 53), 294 (100), 292 (98), 211 (24), 185 (31), 140 (21). Das Material wurde direkt in dem nächsten Schritt verwendet.

[0104] 7-Trimethylsilylacetylenyl-5-(2'-thienyl)-1,3-dihydrobenzo[e][1,4]diazepin 70 (JC207). Ein Gemisch von 69 (1 g, 3,12 mmol) in CH_3CN (20 ml) und Et_3N (30 ml) wurde entgast und unter Stickstoff auf Rückfluss erhitzt. Bis(triphenylphosphin)palladium(II)acetat (0,26 g, 0,347 mmol) wurde dann schnell zugegeben, gefolgt von der Zugabe von TMS-Acetylen (0,76 g, 7,78 mmol). Das Gemisch wurde 4 Stunden unter Rückfluss gerührt und das Lösungsmittel wurde unter verminderterem Druck entfernt. Wasser (25 ml) und EtOAc (25 ml) wurden zu dem Rückstand gegeben und das Gemisch wurde durch Celite filtriert, um die organometallischen Spezies zu entfernen. Das Filtrat wurde dann mit EtOAc extrahiert und die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wurde unter verminderterem Druck entfernt und der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie (Kieselgel, Hexane/EtOAc: 11:1, 5:1) gereinigt, um 70 (JC207) als einen hellgelben Feststoff zu erhalten. Smp.: 198,5–201°C; MS (EI) m/e (relative Intensität) 338 (M^+ , 68), 337 (M^+ , 28), 310 (100), 295 (13), 161 (13), 147 (33), 105 (17). Das Material wurde direkt in dem nächsten Schritt verwendet.

[0105] 7-Acetylenyl-5-(2'-thienyl)-1,3-dihydrobenzo[e][1,4]diazepin 72 (JC208). Eine Lösung von 70 (150 mg, 0,457 mmol) in THF (30 ml) wurde 5 Minuten bei 0°C mit Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF) behandelt. Danach wurde Wasser (20 ml) zugegeben, um die Reaktion zu quenchieren, und das THF wurde unter verminderterem Druck entfernt. Die verbliebene aq. Lösung wurde dann mit EtOAc extrahiert und die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Nach Entfernung des Lö-

sungsmittels wurde Et₂O zu dem Rückstand gegeben, der sonifiziert und dann filtriert wurde, um die Titelverbindung 72 (JC208, 111 mg, 91%) als einen elfenbeinfarbenen Feststoff zu ergeben: Smp.: 214–216°C; MS (EI) m/e (relative Intensität) 266 (M⁺, 61), 265 (M⁺, 30), 238 (100), 237 (49), 210 (13), 209 (10), 164 (6), 153 (7), 139 (7). Dieses Material wurde in dem nächsten Schritt verwendet.

[0106] 1-N-Methyl-7-trimethylsilylacetylenyl-5-(2'-thienyl)-1,3-dihydrobenzo[e][1,4]diazepin 71 (JC209). Thiomph 70 (500 g, 1,52 mmol) wurde in trockenem THF (25 ml) bei 0°C gelöst und NaH (60% in Mineralöl, 76 mg, 1,50 mmol) wurde in einer Portion zu der Lösung gegeben. Nachdem das Gemisch 30 Minuten bei 0°C gerührt worden war, wurde MeI (0,14 ml, 2,25 mmol) zugegeben und man ließ das Eisbad auf RT erwärmen. Man ließ das Gemisch drei Stunden röhren und das THF wurde dann unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie (Kieselgel, Hexane/EtOAc 8:1, 4:1) gereinigt, um die Titelverbindung 71 (JC209) als einen weißen Feststoff zu ergeben: Smp.: 171,3–173,6°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,26 (br s, 9H), 3,38 (s, 3H), 4,71 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H, J = 3,7, 5,0 Hz), 7,17 (dd, 1H, J = 1,1, 3,7 Hz), 7,30 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H, J = 1,1, 5,0 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 2,0, 8,5 Hz), 7,75 (d, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (CDCl₃) δ 170,12, 163,22, 143,65, 143,14, 134,69, 133,12, 131,38, 130,14, 127,77, 127,47, 121,01, 119,10, 103,01, 95,66, 56,38, 34,67; MS (EI) m/e (relative Intensität) 352 (M⁺, 71), 351 (M⁺, 60), 337 (10), 324 (100), 309 (24), 168 (28), 154 (38).

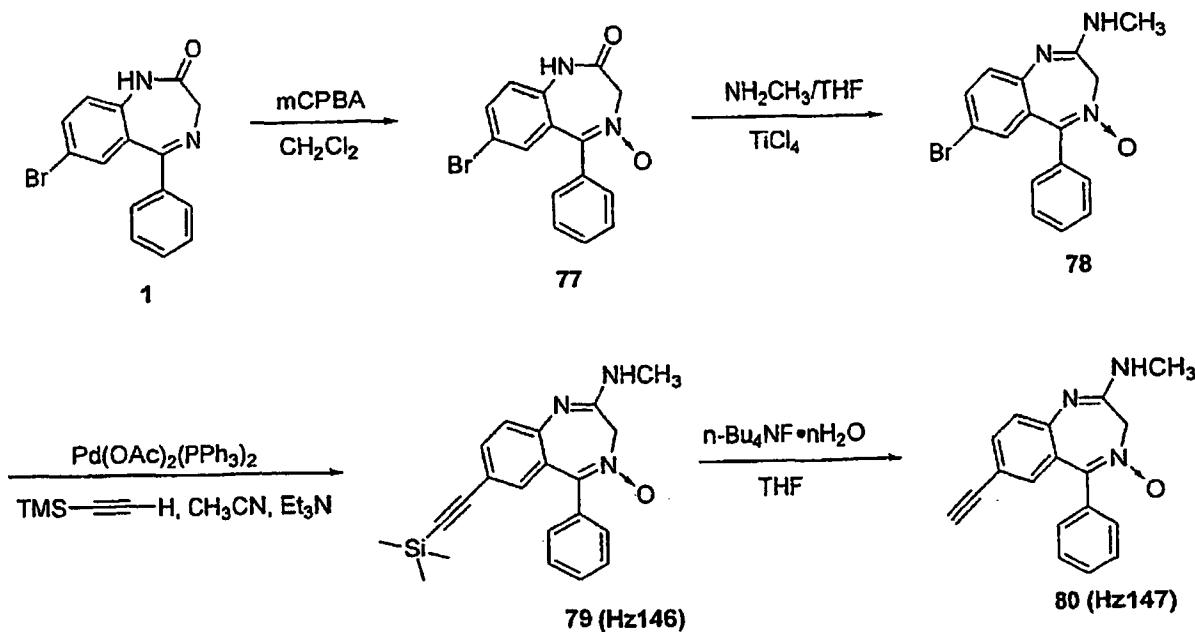
[0107] 1-N-Methyl-7-acetylen-5-(2'-thienyl)-1,3-dihydrobenzo[e][1,4]diazepin 73 (JC222). Das gleiche Verfahren zur Herstellung von 72 (JC208) wurde für 73 (JC222) angewandt und es ergab sich ein sehr hellbrauner Feststoff: Smp.: 218,3–220,4°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,16 (s, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,78 (d, 1H, J = 11,07 Hz), 4,72 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 7,08 (dd, 1H, J = 3,8, 5,0 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 1,0, 5,0 Hz), 7,67 (dd, 1H, J = 2,0, 8,5 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 1,9 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 171,04, 170,07, 163,12, 143,49, 134,79, 133,50, 131,34, 130,25, 127,85, 127,46, 121,16, 117,99, 81,83, 78,30, 56,34, 34,69. MS (EI) m/e (relative Intensität) 281 (13), 280 (M⁺, 60), 279 (51), 253 (19), 252 (100), 251 (2), 235 (11), 209 (10).

[0108] Ethyl-8-brom-6-(2'-thienyl)-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxylat 74 (JC217). Trockenes THF (30 ml) wurde zu einem Kolben gegeben, der das Benzodiazepin 69 (1,27 g, 3,96 mmol) enthielt und man ließ die Lösung auf 0°C abkühlen und NaH (60% in Mineralöl, 0,191 g, 4,76 mmol) wurde schnell zugegeben. Das Gemisch wurde 30 Minuten bei 0°C gerührt und dann von einem Eisbad entfernt, um weitere 1 Stunde bei RT zu röhren. Vor dem Zugeben von ClPO(OEt)₂ (1,06 g, 6,35 mmol) wurde das Gemisch erneut auf 0°C vorgekühlt. Die Lösung wurde weitere drei Stunden gerührt, während das Eisbad auf RT erwärmte. Unterdessen wurde trockenes THF (10 ml) zu einem zweiten Kolben, der NaH (60% in Mineralöl, 0,229 g, 5,72 mmol) enthielt, gegeben. Nachdem das zweite Gemisch auf 0°C abgekühlt worden war, wurde CNCH₂CO₂Et tropfenweise zugegeben und die Lösung rührte weiter 30 Minuten bei 0°C. Nachdem beide Reaktionsgemische wieder auf 0°C vorgekühlt worden waren, wurden die zwei Lösungen unter Argon mittels einer Kanüle kombiniert und die Lösung rührte bei RT über Nacht. Die Reaktion wurde mit Eiswasser gequencht und mit EtOAc aufgearbeitet und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (Kieselgel, Hexane:EtOAc 4:1, 1:1, 1:3) gereinigt, um die Titelverbindung 74 (JC217) als einen elfenbeinfarbenen Feststoff (500 mg, 30% Ausbeute) zu ergeben: Smp.: 204,0–205,3°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,45 (t, 3H, J = 7,1, 14,3 Hz), 4,07 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,44 (dd, 2H, J = 3,8, 4,7 Hz), 5,98 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 7,07 (s, 1H), 7,46–7,49 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H, J = 2,2, 8,5 Hz), 7,91 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 2,2 Hz); MS (EI) m/e (relative Intensität) 418 (M⁺, 15), 417 (M⁺, 68), 416 (M⁺, 15), 415 (M⁺, 64), 407 (22), 344 (26), 343 (100), 342 (30), 341 (93), 293 (15), 291 (21), 262 (18), 235 (15), 211 (12), 154 (10), 127 (11).

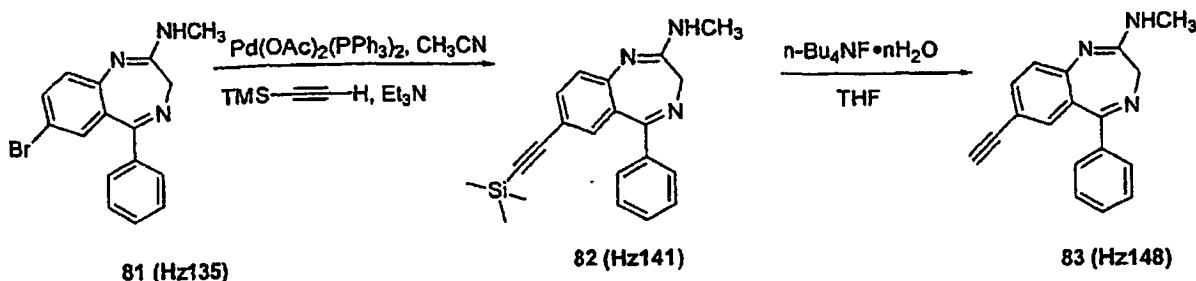
[0109] Ethyl-8-trimethylsilylacetylenyl-6-(2-thienyl)-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxylat 75 (JC220). Das gleiche Verfahren zur Herstellung von 70 (JC207) wurde für 75 (JC220) angewandt und es ergab sich ein elfenbeinfarbener Feststoff: ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,29 (s, 9H), 1,45 (t, 3H, J = 7,1, 14,3 Hz), 4,0 (d, 1H, J = 18,1 Hz), 4,45 (dd, 2H, J = 7,2, 8,5 Hz), 5,97 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 7,06–7,11 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H, J = 1,2, 5,0 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 1,9, 8,3 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,93 (s, 1H). MS (EI) m/e (relative Intensität) 433 (M⁺, 74), 387 (49), 359 (100), 277 (28), 262 (19), 235 (24), 172 (19), 129 (17).

[0110] Ethyl-8-acetylen-6-(2'-thienyl)-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxylat 76 (JC221). Das gleiche Verfahren zur Herstellung von 72 (JC208) wurde für 76 (JC221) angewandt und es ergab sich ein elfenbeinfarbener Feststoff: Smp.: > 198°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,43 (t, 3H, J = 4,3, 11,4 Hz), 3,25 (s, 1H), 4,10 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 4,40–4,49 (m, 2H), 5,99 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 1,8, 8,3 Hz), 7,95 (s, 1H); MS (EI) m/e (relative Intensität) 361 (M⁺, 24), 315 (35), 287 (100), 237 (26), 178 (30), 153 (21), 126 (18). MS (EI) m/e (relative Intensität) 361 (M⁺, 29), 315 (41), 287 (100), 237 (31), 178 (40), 153 (26), 126 (21).

Schema 15



Schema 16



[0111] Das Benzodiazepin 1 wurde mit 3-Chlorperoxybenzoësäure (mCPBA) oxidiert, um 77 zu bilden, gefolgt von der Zugabe von Methylamin, um Amidin 78 zu ergeben. N-Oxid 78 wurde in der Gegenwart eines Palladiumkatalysators mit Trimethylsilylacetylen umgesetzt, um das Trimethylsilylanalogon 79 (Hz146) zu ergeben, das einer Fluorid-vermittelten Desilylierung unterworfen wurde, um 80 (Hz147) zu ergeben, wie in Schema 15 gezeigt. Auf einem ähnlichen Weg wurde Bromid 81 in das Trimethylsilylacetylen 82 (Hz141) umgewandelt. Dieses Analogon wurde dann mit mCPBA in die Zielverbindung 79 (Hz146) oder durch Behandlung mit Fluorid in die Schlüsselzielverbindung (Hz148) umgewandelt (Schema 16).

[0112] 7-Brom-4-oxy-5-phenyl-1,3-dihydrobenzo[e][1,4]diazepin-2-on 77. Bromid 1 (1,88 g, 5,95 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (50 ml) gelöst und mCPBA (77% max.) (1,76 g) wurden bei RT zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit CH₂Cl₂ (80 ml) verdünnt und mit einer gesättigten Lösung von NaHCO₃ (50 ml), Wasser (50 ml) und Kochsalzlösung (40 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie (Kieselgel, EtOAc) gereinigt, um Verbindung 77 in 90%iger Ausbeute als einen weißen Feststoff zu ergeben. Smp.: 230–231°C (Lit.¹³ 230–231°C); ¹H NMR (CDCl₃) δ 4,69 (s, 2H), 7,16 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,45 (m, 3H), 7,54 (dd, 1H, J = 8,6, 2,2 Hz), 7,64 (dd, 2H, J = 7,3, 3,6 Hz), 10,02 (s, 1H).

[0113] (7-Brom-4-oxy-5-phenyl-3H-benzo[e][1,4]diazepin-2-yl)methylamin 78. Methylamin (50 ml, 2 M in THF) wurde in einem 100 ml-Rundkolben zu 77 (1,9 g, 5,7 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde auf 0°C gekühlt, wonach TiCl₄ (0,54 g, 2,86 mmol) tropfenweise zugegeben wurde. Man ließ das Reaktionsgemisch auf RT erwärmen und es rührte 4 Stunden. Das Gemisch wurde mit Wasser (5 ml) quenched, mit EtOAc (100 ml) verdünnt und mit verdünnter NH₄OH gewaschen. Die organische Phase wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt worden war, wurde der Rückstand durch Flashchromatographie (Kieselgel, Gradientenelution, EtOAc, EtOAc:MeOH 10:1) gereinigt, um 78 in 86%iger Ausbeute als einen weißen Feststoff zu ergeben. Smp.: 236–237°C (Lit.¹⁴ 242–243°C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,21 (s, 9H), 2,91 (s, 3H), 4,17 (s, 1H), 4,85 (s,

1H), 7,13-7,66 (m, 9H).

[0114] (7-Trimethylsilylacetylenyl-4-oxy-5-phenyl-3H-benzo[e][1,4]diazepin-2-yl)methylamine 79 (Hz146). Trimethylsilylacetylenylanalogon 79 (Hz146) wurde ausgehend von 78 in 58%iger Ausbeute analog zu dem in [0056] angewandten Verfahren als ein hellgrauer Feststoff erhalten. Smp.: 239–240°C; IR (KBr) 3229, 3060, 2952, 2149, 1616, 1593, 1462, 1238, 868 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,89 (d, 3H, J = 4,4 Hz), 4,14 (d, 1H, J = 10,6 Hz), 4,78 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,66 (m, 2H); MS (EI) m/e (relative Intensität) 361 (M⁺, 48), 344 (100), 303 (31), 165 (33).

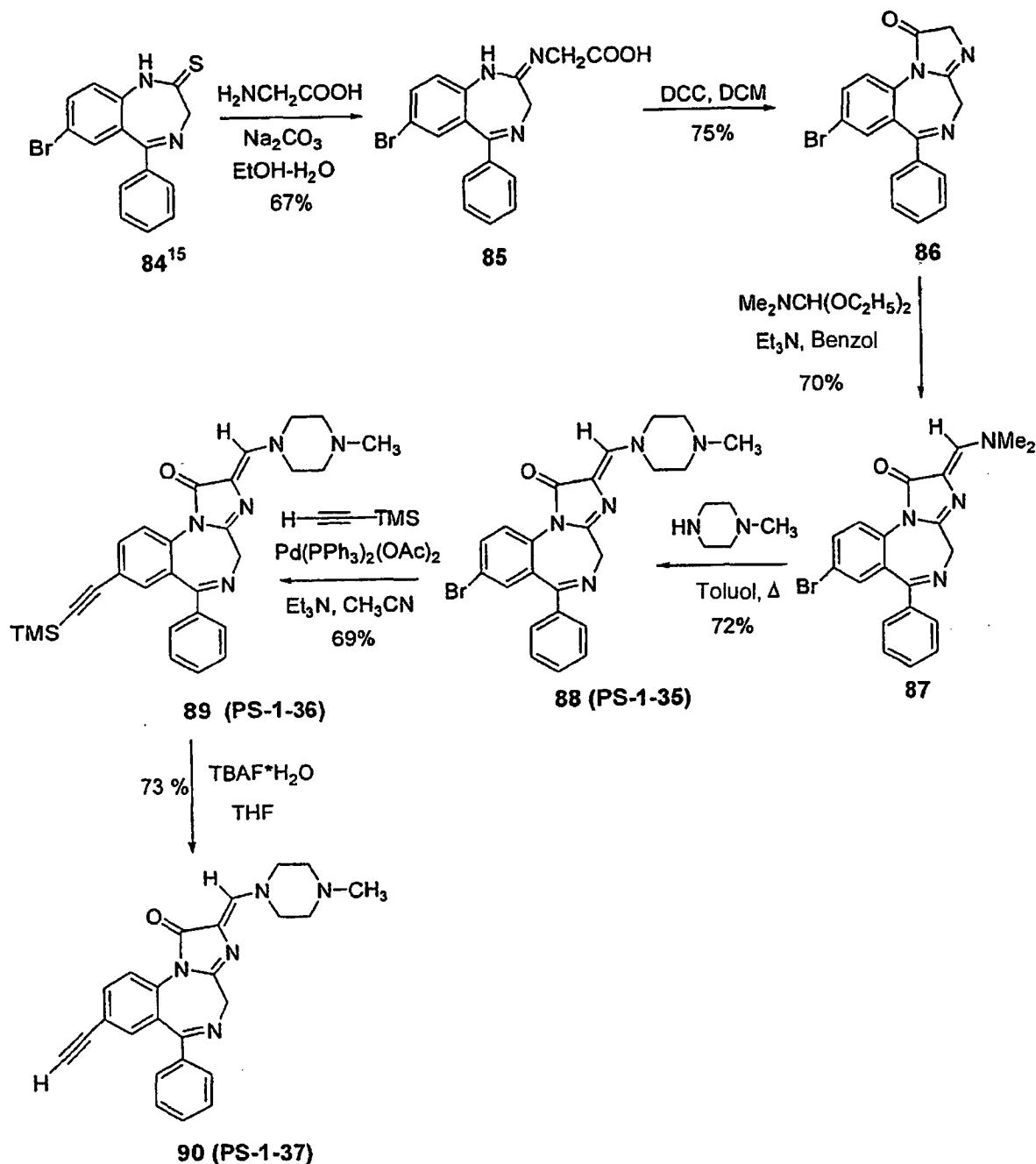
[0115] (7-Acetylenyl-4-oxy-5-phenyl-3A-benzo[e][1,4]diazepin-2-yl)methylamin 80 (Hz147). Die 7-Acetylenzielverbindung 80 wurde ausgehend von 79 in 90%iger Ausbeute analog zu dem in [0057] angewandten Verfahren als ein hellgelber Feststofferhalten. Smp.: 213–214°C; IR (KBr) 3242, 3068, 2977, 1619, 1589, 1460, 1414 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,89 (d, 2H, J = 3,7 Hz), 2,98 (s, 1H), 4,13 (bs, 1H), 4,78 (bs, 1H), 7,18-7,71 (m, 9H); MS (EI) m/e (relative Intensität) 289 (M⁺, 47), 272 (100), 231 (42).

[0116] (7-Brom-5-phenyl-3H-benzo[e][1,4]diazepin-2-yl)methylamin 81 (Hz135). Bromid 81 wurde ausgehend von 1 in 70%iger Ausbeute analog zu dem in [0111] angewandten Verfahren als ein weißer Feststoff erhalten. Smp.: 234–235°C; IR (KBr) 3253, 3076, 1609, 1571, 1415, 1326, 1230 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,62 (s, 3H), 3,56 (bs, 1H), 4,68 (bs, 1H), 6,34 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,36-7,81 (m, 7H); MS (EI) m/e (relative Intensität) 329 (80), 328 (M⁺, 100), 327 (82), 326 (92), 220 (38), 219 (48), 218 (46), 205 (38).

[0117] (7-Trimethylsilylacetylenyl-5-phenyl-3H-benzo[e][1,4]diazepin-2-yl)methylamin 82 (Hz141). Trimethylsilylacetylenylanalogon 82 (Hz141) wurde ausgehend von 81 in 73%iger Ausbeute analog zu dem in [0056] angewandten Verfahren als ein hellgelber Feststoff erhalten. Smp.: 210–211°C; IR (KBr) 3257, 3079, 2956, 2150, 1619, 1610, 1580, 1416, 1237, 880, 843 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,22 (s, 9H), 2,59 (d, 3H, J = 3,5 Hz), 3,56 (bs, 1H), 4,66 (bs, 1H), 6,39 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,39-7,65 (m, 7H); MS (EI) m/e (relative Intensität) 345 (M⁺, 100), 344 (98), 164 (50).

[0118] (7-Acetylenyl-4-oxy-5-phenyl-3H-benzo[e][1,4]diazepin-2-yl)methylamin 83 (Hz148). Das 7-Acetylenanalogen 83 (Hz148) wurde ausgehend von 82 in 92%iger Ausbeute analog zu dem in [0057] angewandten Verfahren als ein weißer Feststoff erhalten. Smp.: 226–227°C; IR (KBr) 3275, 3245, 3075, 2102, 1618, 1599, 1580, 1467, 1416, 1333, 1235 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,65 (d, 3H, J = 4,4 Hz), 2,97 (s, 1H), 3,57 (bs, 1H), 4,65 (bs, 1H), 6,20 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,42-7,58 (m, 7H). MS (EI) m/e (relative Intensität) 273 (M⁺, 100), 272 (98).

Schema 17



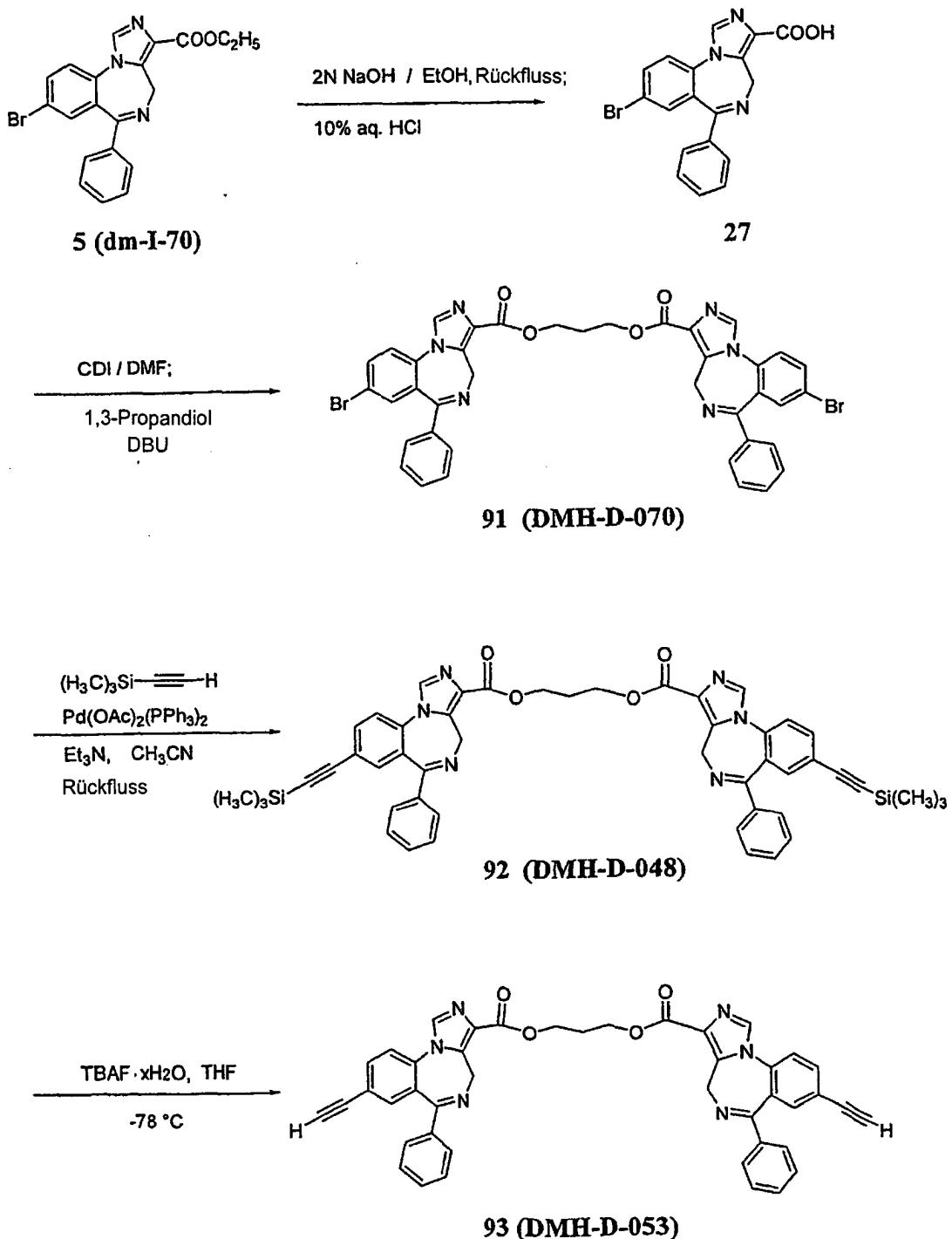
[0119] Eine Suspension von 7-Brom-1,3-dihydro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-thion 84¹⁵ (1,6 g, 4,83 mmol), Glycin (1,81 g, 24,2 mmol) und Na_2CO_3 (1,84 g, 17,4 mmol) in EtOH (38 ml) – H_2O (16 ml) wurde 5 Stunden unter Rückfluss gerührt, in Wasser (100 ml) gegossen und dann filtriert, um eine kleine Menge von 7-Brom-1,3-dihydro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on zu entfernen, welche übrig blieb. Das Filtrat wurde mit CHCl_3 extrahiert. Der CHCl_3 -Extrakt wurde verworfen; die wässrige Phase wurde mit 2 N HCl auf pH 4 eingestellt und dann mit CHCl_3 (3 × 25 ml) extrahiert. Verdampfen der CHCl_3 -Lösung ergab die reine Säure 85 (1,2 g, 67%) als einen gelben Feststoff. Säure 85 (350 mg, 0,941 mmol) wurde in trockenem CH_2Cl_2 (10 ml) suspendiert und DCC (223 mg, 1,08 mmol) wurde zugegeben. Die resultierende Suspension wurde 2 Stunden bei 40°C gerührt und dann auf 0°C abgekühlt. Sie wurde filtriert und das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um 8-Brom-2,4-dihydro-6-phenyl-1H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1-on 3 als ein braunes Öl zu ergeben. Das cyclisierte Produkt 86 (ca. 250 mg) wurde in trockenem Benzol (6 ml) gelöst, Dimethylformamiddiethylester (130 mg, 0,883 mmol) und Triethylamin (89 mg, 0,883 mmol) wurden zugegeben. Die resultierende Lösung wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt. Der Rückstand wurde dann aus EtOAc-MeOH kristallisiert, um 87 (200 mg, 70%) zu ergeben. Eine Lösung von 87 (180 mg, 0,440 mmol) in trockenem Toluol (5 ml) wurde mit 1-Methylpiperazin (1 ml) behandelt und 5 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, um ein Gummi zu ergeben, der aus

CH_2Cl_2 - Et_2O kristallisierte, um 88 (PS-I-35, 146 mg, 72%) zu ergeben. Smp.: > 250°C; IR (KBr) 3324, 2932, 2787, 1692, 1624, 1475, 1402, 1297, 1137, 933 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,95 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 2,3 Hz, J = 8,8 Hz), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,49-7,37 (m, 4H), 7,17 (s, 1H), 5,01 (d, 1H, J = 12 Hz), 4,50-4,60 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 1H), 4,16 (d, 1H, J = 12 Hz), 3,50-3,58 (m, 2H), 2,40-2,60 (m, 4H), 2,34 (s, 3H); MS (m/z) 465 (100).

[0120] Zu der Suspension der Verbindung 88 (PS-I-35, 140 mg, 0,302 mmol) in Acetonitril (4 ml) und Triethylamin (3 ml) wurde Bis(triphenylphosphin)palladium(II)acetat (22,6 mg, 0,03 mmol) gegeben. Die Lösung wurde entgast und Trimethylsilylacetylen (0,1 ml, 0,7 mmol) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde auf Rückfluss erhitzt und über Nacht gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels in vacuo wurde der Rückstand in CH_2Cl_2 gelöst und mit einer gesättigten wässrigen Lösung von NaHCO_3 und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2CO_3), filtriert und in vacuo eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-säulenchromatographie (EtOAc:MeOH 9:1) gereinigt, um das Trimethylsilylanalogon 89 (PS-I-36, 100 mg, 69%) als einen blassgelben Feststoff zu erhalten. Smp.: > 250°C; IR (KBr) 3436, 2936, 2794, 2154, 1682, 1625, 1489, 1136, 847 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,0 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,68 (dd, 1H, J = 1,9 Hz, J = 8,5 Hz), 7,55-7,59 (m, 2H), 7,37-7,49 (m, 4H), 7,16 (s, 1H), 4,99 (d, 1H, J = 12 Hz), 4,50-4,60 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 1H), 4,13 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 3,48-3,58 (m, 2H), 2,4-2,6 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 0,23 (s, 9H); MS (m/z) 482 (100).

[0121] Eine Lösung des Trimethylsilylanalogons 89 (PS-I-36, 65 mg, 0,135 mmol) in THF (15 ml) wurde mit Tetrabutylammoniumfluoridhydrat (45 mg, 0,175 mmol) 5 Minuten bei -5°C gerührt. Danach wurde H_2O (5 ml) zu der Lösung gegeben, um die Reaktion zu quenchen, und das Rühren wurde für eine halbe Stunde bei niedriger Temperatur fortgesetzt. Die Lösung wurde mit EtOAc (3 × 40 ml) extrahiert und die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter verminderter Druck wurde Ethylether zu dem Rückstand gegeben, um einen Feststoff auszufüllen. Das Gemisch wurde filtriert und der Feststoff wurde mit CHCl_3 - Et_2O (ca. 1:15) gewaschen, um die Acetylzielverbindung 90 (PS-I-37, 40 mg, 73%) zu ergeben. Smp.: 223–224°C; IR (KBr) 3298, 2935, 2786, 1695, 1628, 1364, 1136, 1002, 778 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,04 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,71 (dd, 1H, J = 1,9 Hz, J = 8,5 Hz), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,36-7,48 (m, 4H), 7,17 (s, 1H), 5,0 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 4,5-4,6 (m, 1H), 4,2-4,3 (m, 1H), 4,16 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 3,5-3,6 (m, 2H), 3,08 (s, 1H), 2,4-2,6 (m, 4H), 2,35 (s, 3H); MS (m/z) (100).

Schema 18



[0122] Die Säure 27, erhalten aus dem Ester 5 (dm-I-70), wurde mit CDI in DMF gerührt, gefolgt von Röhren mit 1,3-Propandiol und DBU, um 91 (DMH-D-070, das Dimer von dm-I-70) zu ergeben. Dieses wurde unter Standardbedingungen (Palladium-vermittelte, Heck-artige Kopplung) in die Trimethylsilylacetylenylverbindung 92 (DMH-D-048, das Dimer von XLiXHe048) umgewandelt.^{4,7,8} Das Bisacetylen 93 (DMH-D-053, das Dimer von XHeII-053) wurde einfach durch Behandlung der Trimethylsilylverbindung 92 mit Fluoridanion erhalten, wie in Schema 18 gezeigt.⁷

[0123] 8-Brom-6-phenyl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carbonsäure 27. Der Ester 5 (2 g) wurde in EtOH (50 ml) gelöst und aq. Natriumhydroxid (10 ml, 2 N) wurde zu der Lösung gegeben. Das Gemisch wurde eine halbe Stunde auf Rückfluss erhitzt. Nachdem das EtOH unter verminderterem Druck entfernt worden war, ließ man die Lösung abkühlen. Der pH-Wert wurde durch tropfenweises Zugeben von 10% aq. HCl auf pH 4 eingestellt. Das Gemisch wurde filtriert und der Feststoff wurde mit Wasser und Ethylether gewaschen. Der Feststoff wurde getrocknet, um 27 (1,8 g, 96,6%) zu ergeben: Sm.: > 250°C; IR (KBr) 3450 (b), 2844, 1707,

1615, 1493, 1166, 700 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,14 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 5,79 (d, 1H, 12,6 Hz), 7,41-7,54 (m, 6H), 7,88 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,03 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,1 Hz), 8,47 (s, 1H); MS (EI) m/e (relative Intensität) 381 (M⁺, 20), 383 (19).

[0124] 1,3-Bis(8-brom-6-phenyl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxy)propyldiester 91 (DMH-D-070). Die Carbonsäure 27 (2 g, 5,2 mmol) wurde in DMF (20 ml) gelöst, wonach CDI (1,02 g, 6,3 mmol) bei RT zugegeben wurde, und das Gemisch wurde 2 Stunden gerührt. Dann wurden 1,3-Propandiol (0,19 ml, 2,6 mmol) und DBU (0,78 ml, 5,2 mmol) zu dem Gemisch gegeben und das Röhren wurde über Nacht fortgesetzt. Die Reaktionslösung wurde dann mit einem Eisswasserbad abgekühlt, wonach Wasser zugegeben wurde, um einen Feststoff auszufällen. Dieses Material wurde weiter durch Flashchromatographie auf Kieselgel (Gradientenelution, EtOAc:EtOH 20:1, 15:1, 10:1) gereinigt, um das Bisbromid 91 (DMH-D-070) als einen weißen Feststoff (1,3 g, 61,9%) zu ergeben: Smp.: 187,5–189°C; IR (KBr) 3112, 2968, 1708, 1610, 1559, 1491, 1269, 1160, 1123, 1073 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,35 (m, 2H), 4,08 (d, 2H, J = 12,6 Hz), 4,55 (m, 4H), 6,05 (d, 2H, J = 12,6 Hz), 7,37-7,53 (m, 12H), 7,6 (d, 2H, J = 2,1 Hz), 7,81 (dd, 2H, J = 2,1 Hz, 8,6 Hz), 7,93 (s, 2H); ¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃) δ 28,2, 44,9, 61,4, 120,7, 124,2, 128,3, 129,0, 129,3, 129,6, 130,6, 134,1, 134,4, 134,7, 135,0, 138,9, 138,9, 162,6, 167,9; MS (FAB, NBA) m/e (relative Intensität) 803 (M⁺+1, 15); Analyse ber. für C₃₉H₂₈N₆O₄Br₂: C, 58,23; H, 3,51; N, 10,45. Gef.: C, 57,92; H, 3,43; N, 10,29.

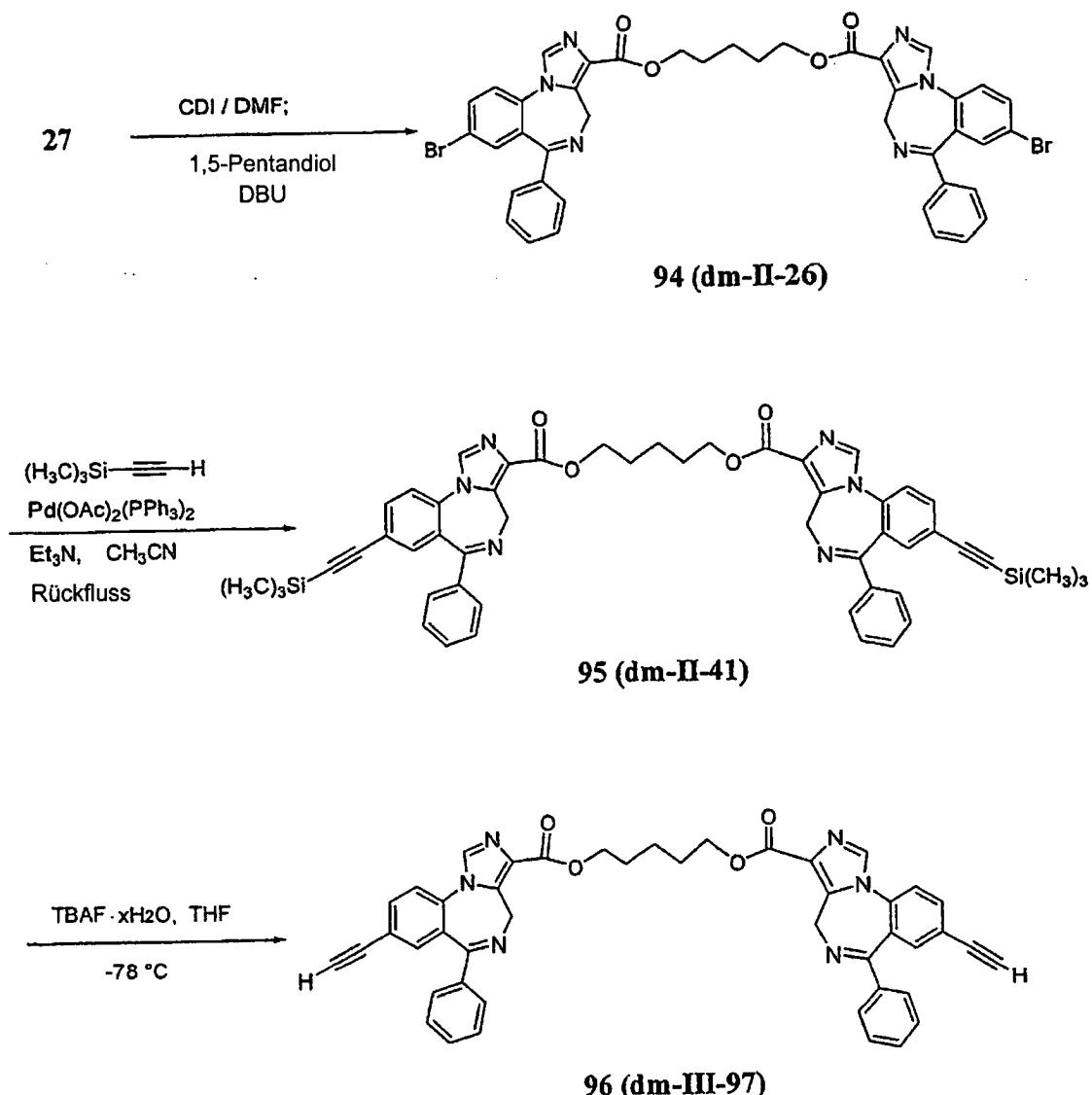
1,3-Bis(8-trimethylsilylacetylenyl-6-phenyl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carbony)propyldiester 92 (DMH-D-048).^{4,7,8}

[0125] Zu einer Suspension von Bisbromid 91 (1,005 g, 1,25 mmol) in Acetonitril (50 ml) und Triethylamin (65 ml) wurde Bis(triphenylphosphin)palladium(II)acetat (0,15 g, 0,2 mmol) gegeben. Die Lösung wurde entgast und Trimethylsilylacetylen (0,7 ml, 5 mmol) wurde zugegeben, wonach sie wieder entgast wurde. Das Gemisch wurde auf Rückfluss erhitzt und das Röhren über Nacht fortgesetzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter verminderter Druck wurde der Rückstand in CH₂Cl₂ gelöst und mit Wasser gewaschen. 3-Mecaptopropyl-funktionalisiertes Kieselgel (0,6 g) wurde zu der organischen Phase gegeben und das Röhren wurde eine Stunde fortgesetzt. Der Kieselgel/Pd-Komplex wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat wurde unter verminderter Druck eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Kieselgel (Gradientenelution, EtOAc:EtOH 20:1, 15:1, 10:1) gereinigt, um den Bistrimethylsilyldimer 92 (DMH-D-048, 680 mg, 60,8%) als einen weißen Feststoff zu ergeben: Smp.: 169–172°C; IR (KBr) 3449, 2950, 1725, 1720, 1715, 1496, 1250, 1160, 1080, 847 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,25 (s, 18H), 2,35 (m, 2H), 4,05 (d, 2H, J = 12,6 Hz), 4,55 (m, 4H), 6,02 (d, 2H, J = 12,6 Hz), 7,37-7,55 (m, 14H), 7,75 (dd, 2H, J = 1,8 Hz, 8,4 Hz), 7,94 (s, 2H); ¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃) δ -0,3, 28,3, 44,9, 61,4, 97,4, 102,3, 122,4, 122,6, 128,0, 128,3, 129,0, 129,4, 130,5, 134,1, 134,9, 135,1, 139,0, 139,2, 139,2, 162,6, 168,5; MS (FAB, NBA) m/e (relative Intensität) 839 (M⁺+1, 100); Analyse ber. für C₄₉H₄₆N₆O₄Si₂: C, 70,14; H, 5,53; N, 10,02. Gef.: C, 69,97; H, 5,35; N, 9,77.

1,3-Bis(8-acetylenyl-6-phenyl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxy)propyldiester 93 (DMH-D-053).⁷

[0126] Eine Lösung des Bistrimethylsilyldimers 92 (330 mg, 0,4 mmol) in THF (70 ml) wurde 5 Minuten bei -78°C mit Tetrabutylammoniumfluoridhydrat (250 mg, 0,96 mmol) gerührt. Danach wurde H₂O (35 ml) zu der Lösung gegeben, um die Reaktion zu quenchieren, und das Röhren wurde eine halbe Stund bei niedriger Temperatur fortgesetzt. Die Lösung wurde mit EtOAc (3 × 100 ml) extrahiert und die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter verminderter Druck wurde Ethylether zu dem Rückstand gegeben, um einen Feststoff auszufällen. Das Gemisch wurde filtriert und der Feststoff wurde mit CHCl₃-Et₂O (ca. 1:15) gewaschen, das Bisacetylenyldimer 93 (DMH-D-053, 220 mg, 80%) wurde als ein gelber Feststoff erhalten: Smp.: 172–175°C; IR (KBr) 3450, 3280, 2950, 1720, 1715, 1495, 1250, 1120, 1050 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,35 (m, 2H), 3,18 (s, 2H), 4,08 (d, 2H, J = 12,3 Hz), 4,56 (m, 4H), 6,04 (d, 2H, J = 12,6 Hz), 7,36-7,59 (m, 14H), 7,78 (dd, 2H, J = 8,4 Hz, 1,7 Hz), 7,95 (s, 2H); ¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃) δ 28,8, 45,4, 61,9, 80,2, 81,3, 121,4, 122,7, 128,1, 128,3, 129,0, 129,3, 130,5, 134,2, 135,2, 135,3, 135,6, 138,9, 139,2, 162,6, 168,5; MS (FAB, NBA) m/e (relative Intensität) 695 (M⁺+1, 100).

Schema 19



[0127] Das 5-Kohlenstofflinkerbisbromid 94 (dm-II-26), das Bistrimethylsilylacetylenylidimer 95 (dm-II-41) und das Bisacetylendimer 96 (dm-III-97), die Analoga der Dimere DMH-D-070, DMH-D-048 bzw. DMH-D-053 sind, wurden ausgehend von Säure 27 unter denselben Bedingungen hergestellt, die zur Herstellung der Dimere 91 (DMH-D-070), 92 (DMH-D-048) bzw. 93 (DMH-D-053) eingesetzt wurden, wobei 1,5-Pentandiol anstelle von 1,3-Propandiol verwendet wurde (Schema 19).

1,5-Bis(8-brom-6-phenyl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxy)pentyldiester 94 (dm-II-26).

Ein gelbes Pulver (63,2%): Smp.: 172–175°C; IR (KBr) 3112, 2970, 1721, 1609, 1490, 1267, 1158, 1075, 754, 697 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,62 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 4,07 (d, 2H, $J = 12,6$ Hz), 4,39 (m, 4H), 6,05 (d, 2H, $J = 12,6$ Hz), 7,37–7,53 (m, 12H), 7,58 (d, 2H, $J = 2,1$ Hz), 7,78 (dd, 2H, $J = 2,1$ Hz, 8,6 Hz), 7,92 (s, 2H); ^{13}C NMR (75,5 MHz, CDCl_3) δ 22,5, 28,4, 44,9, 64,5, 120,7, 124,2, 128,3, 129,2, 129,3, 129,6, 130,6, 134,0, 134,5, 134,6, 135,0, 138,8, 138,9, 162,8, 167,9; MS (FAB, NBA) m/e (relative Intensität) 831 ($M^+ + 1$, 5). Analyse ber. für $\text{C}_{41}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4\text{Br}_2 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C, 58,95; H, 3,89; N, 10,07. Gef.: C, 58,69; H, 3,74; N, 9,70.

1,5-Bis(8-trimethylsilylacetylenyl-6-phenyl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxy)pentyldiester 95 (dm-II-41).

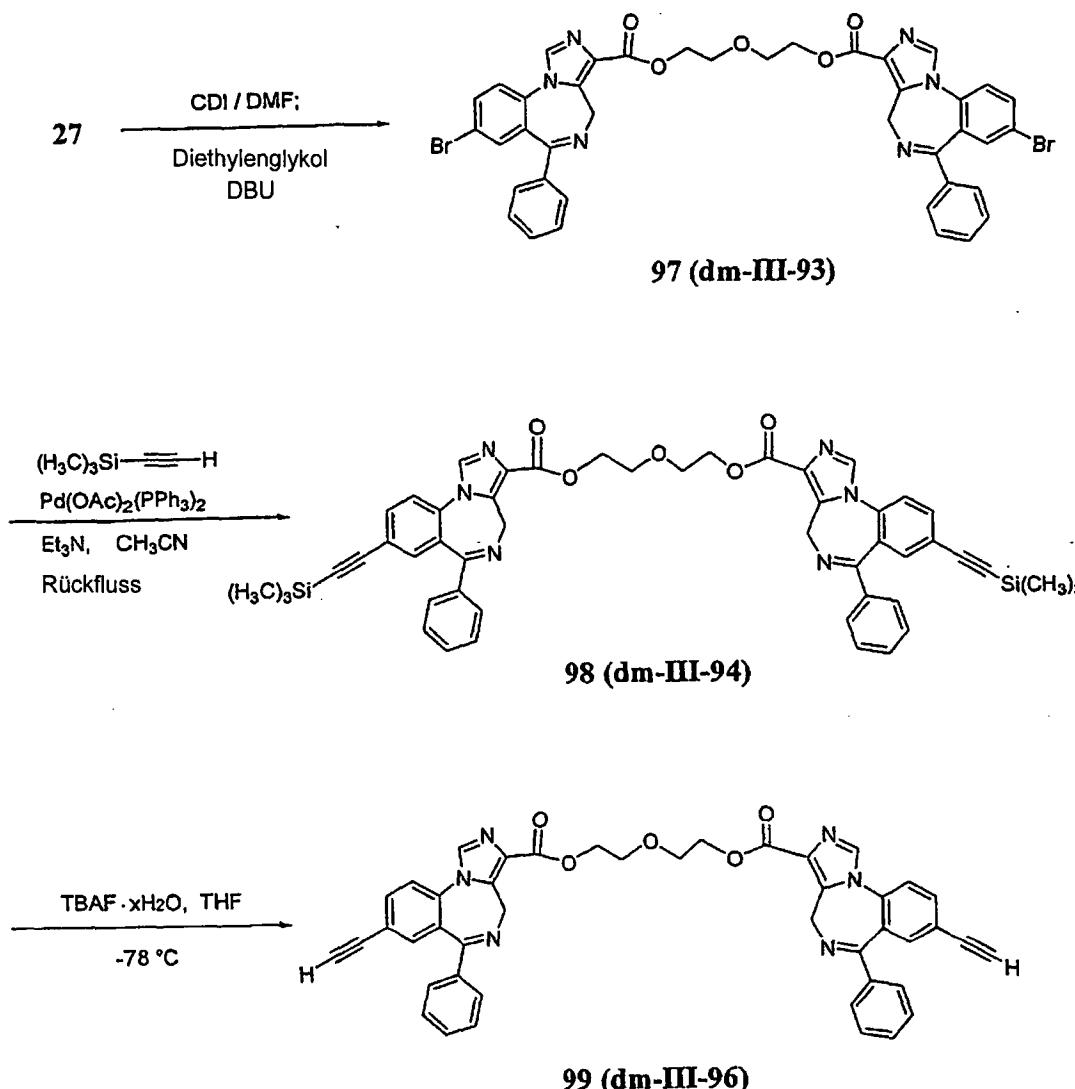
Ein gelber Feststoff (58,1%): Smp.: 154–156°C; IR (KBr) 3426, 2955, 1727, 1720, 1612, 1495, 1251, 1174, 1076, 846 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,25 (s, 18H), 1,63 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 4,05 (d, 2H, $J = 12,6$ Hz), 4,39 (m, 4H), 6,03 (d, 2H, $J = 12,6$ Hz), 7,40–7,54 (m, 14H), 7,75 (dd, 2H, $J = 1,8$ Hz, 8,4 Hz), 7,93 (s, 2H); ^{13}C NMR (75,5 MHz, CDCl_3) δ δ –0,3, 22,5, 28,4, 44,9, 64,5, 97,4, 102,3, 122,4, 122,6, 128,0, 128,3, 129,2,

129,4, 130,5, 134,1, 135,0, 135,1, 135,1, 138,9, 139,3, 162,8, 168,5; MS (FAB, NBA) m/e (relative Intensität) 867 ($M^+ + 1$, 100).

1,5-Bis(8-acetylenyl-6-phenyl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxy)pentyldiester 96 (dm-III-97).

Ein gelber Feststoff: Smp.: 150–153°C; IR (KBr) 3290, 2953, 1718, 1611, 1493, 1253, 1172, 1120, 1076 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,62 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 3,18 (s, 2H), 4,07 (d, 2H, J = 12,3 Hz), 4,38 (m, 4H), 6,04 (d, 2H, J = 12,3 Hz), 7,36–7,58 (m, 14H), 7,77 (dd, 2H, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz), 7,94 (s, 2H); ¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃) δ 22,5, 28,4, 44,9, 64,5, 79,8, 81,3, 121,3, 122,7, 128,1, 128,3, 129,2, 129,3, 130,5, 134,1, 135,2, 135,3, 135,6, 138,8, 139,2, 162,8, 168,5; MS (FAB, NBA) m/e (relative Intensität) 723 ($M^+ + 1$, 13).

Schema 20



[0128] Um die Wasserlöslichkeit der Dimere zu verbessern, wurden die sauerstoffhaltigen über 5 Atome verbundenen Dimere 97 (dm-m-93), 98 (dm-II-94) und 99 (dm-III-96) entworfen und ausgehend von Säure 27 unter denselben Bedingungen hergestellt, die zur Herstellung der Dimere DMH-D-070, DMH-D-048 bzw. DMH-D-053 eingesetzt wurden, wobei 1,3-Propandiol durch Diethylenglykol ersetzt wurde (Schema 20).

Bis(8-brom-6-phenyl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxy)diethylenglykoldiester 97 (dm-III-93).

Ein gelber Feststoff (93,7%): Smp.: 165–168°C; IR (KBr) 3060, 2956, 1725, 1610, 1558, 1491, 1267, 1161, 1123, 1074 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,93 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 4,06 (d, 2H, J = 12,6 Hz), 4,54 (m, 4H), 6,05 (d, 2H, J = 12,6 Hz), 7,39–7,50 (m, 12H), 7,57 (d, 2H, J = 2,7 Hz), 7,80 (dd, 2H, J = 2,1 Hz, 8,4 Hz), 7,90 (s, 2H); ¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃) δ 44,9, 63,6, 69,0, 120,7, 124,2, 128,3, 129,0, 129,3, 129,6, 130,6, 134,1, 134,4, 134,6, 135,0, 138,9, 139,0, 162,5, 167,9; MS (FAB, NBA) m/e (relative Intensität) 833 ($M^+ + 1$, 5).

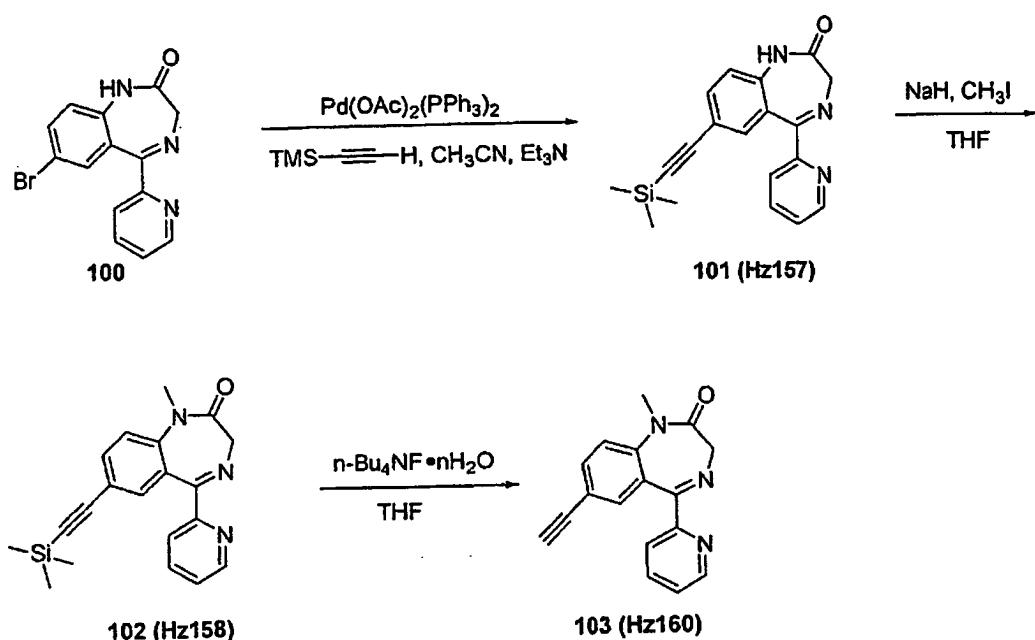
Bis(8-trimethylsilylacetylenyl-6-phenyl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxy)diethylenglykoldiester 98 (dm-III-94).

Ein gelber Feststoff (49,5%): Smp.: 205–208°C; IR (KBr) 3433, 2960, 1730, 1700, 1612, 1493, 1255, 1169, 1120, 1071, 847 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,25 (s, 18H), 3,93 (t, 4H, J = 5,4 Hz), 4,04 (d, 2H, J = 12,6 Hz), 4,55 (m, 4H), 6,04 (d, 2H, J = 12,6 Hz), 7,37–7,53 (m, 14H), 7,74 (dd, 2H, J = 1,2 Hz, 8,4 Hz), 7,91 (s, 2H); ¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃) δ -0,3, 45,0, 63,6, 69,0, 97,5, 102,4, 122,5, 122,7, 128,1, 128,3, 129,0, 129,4, 130,5, 134,2, 135,0, 135,1, 135,2, 139,1, 139,3, 162,7, 168,6; MS (FAB, NBA) m/e (relative Intensität) 869 (M⁺+1, 100).

Bis(8-acetylenyl-6-phenyl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carboxy)diethylenglykoldiester 98 (dm-III-96).

Ein gelber Feststoff (81,6%): Smp.: 173–177°C; IR (KBr) 3432, 3280, 1720, 1715, 1496, 1254, 1175, 1120, 1074 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,12 (s, 2H), 3,93 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 4,06 (d, 2H, J = 12,6 Hz), 4,55 (m, 4H), 6,05 (d, 2H, J = 12,6 Hz), 7,38–7,56 (m, 14H), 7,75 (dd, 2H, J = 8,4 Hz, 1,8 Hz), 7,91 (s, 2H); ¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃) δ 45,0, 63,6, 69,0, 79,8, 81,3, 121,3, 122,7, 128,1, 128,3, 129,0, 129,3, 130,5, 134,2, 135,2, 135,3, 135,6, 139,0, 139,1, 162,6, 168,4; MS (FAB, NBA) m/e (relative Intensität) 725 (M⁺+1, 63).

Schema 21



[0129] Das Benzodiazepin 100 (Bromazepam)^{16,17} wurde in der Gegenwart eines Palladiumkatalysators mit Trimethylsilylacetylen umgesetzt, um Trimethylsilylanalogon 101 (Hz157) zu ergeben, das mit Methyliodid/Natriumhydrid methyliert wurde, um Analogon 102 (Hz158) zu ergeben. Dieses wurde einer Fluorid-vermittelten Desilylierung unterworfen, um Analogon 103 (Hz160) zu erhalten.

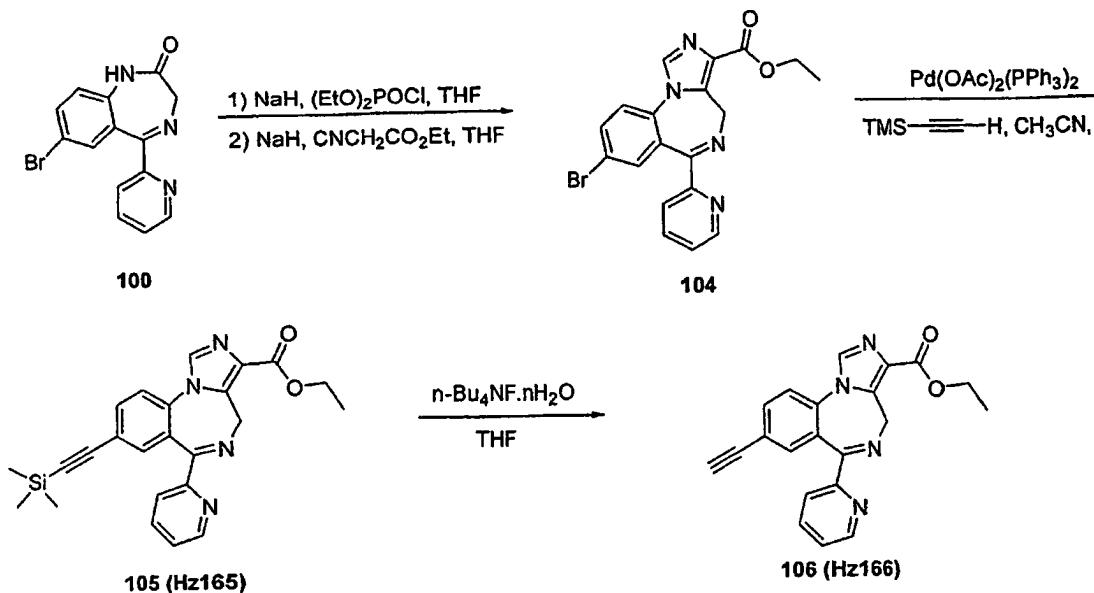
[0130] 7-Trimethylsilylacetylenyl-5-pyridin-2-yl-1,3-dihydrobenzo[e][1,4]diazepin-2-on (Hz157). Trimethylsilylacetylenylanalogon 101 (Hz157) wurde ausgehend von 100 in 76%iger Ausbeute analog zu dem in [0056] eingesetzten Verfahren als ein hellgrauer Feststoff erhalten. Smp.: 242–243°C; IR (KBr) 2956, 2155, 1690, 1616, 1492, 1332, 1248, 1018, 842, 754 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,23 (s, 9H), 4,39 (s, 2H), 7,06 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,41 (ddd, 1H, J = 7,5, 4,8, 1,2 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 8,4, 1,9 Hz), 7,83 (td, 1H, J = 7,7, 1,7 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,41 (bs, 1H), 8,68 (d, 1H, J = 4,2 Hz); MS (EI) m/e (relative Intensität) 334 (35), 333 (M⁺, 100), 332 (57), 318 (21), 304 (31).

[0131] 7-Trimethylsilylacetylenyl-1-methyl-5-pyridin-2-yl-1,3-dihydrobenzo[e][1,4]diazepin-2-on (Hz158). Trimethylsilylacetylenylanalogon 102 (Hz158) wurde ausgehend von 101 in 74%iger Ausbeute analog zu dem in [0057] eingesetzten Verfahren als ein hellgrauer Feststoff erhalten. Smp.: 194–195°C; IR (KBr) 2956, 2154, 1682, 1614, 1491, 1335, 1249, 881, 844, 747 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,24 (s, 9H), 3,42 (s, 3H), 3,84 (d, 1H, J = 10,6 Hz), 4,89 (d, 1H, J = 10,6 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,40 (m, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 8,5, 1,9 Hz), 7,84 (td, 1H, J = 7,7, 1,7 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,68 (d, 1H, J = 4,3 Hz);

MS (EI) m/e (relative Intensität) 348 (28), 347 (M^+ , 100), 346 (44), 318 (34), 291 (23).

[0132] 7-Acetylenyl-1-methyl-5-pyridin-2-yl-1,3-dihydrobenzo[e][1,4]diazepin-2-an (Hz160). Das 7-Acetylenanalogen 103 (Hz160) wurde ausgehend von 102 in 63%iger Ausbeute analog zu dem in [0057] eingesetzten Verfahren als ein weißer Feststoff erhalten. Smp.: 190–191°C; IR (KBr) 3286, 3233, 1678, 1614, 1491, 1344, 1126, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,07 (s, 1H), 3,86 (d, 1H, J = 10,6 Hz), 4,93 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,39 (m, 1H), 7,51 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 8,5, 1,9 Hz), 7,83 (td, 1H, J = 7,7, 1,7 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,65 (d, 1H, J = 4,7 Hz); MS (EI) m/e (relative Intensität) 275 (M^+ , 100), 274 (35), 246 (43), 219 (30).

Schema 22



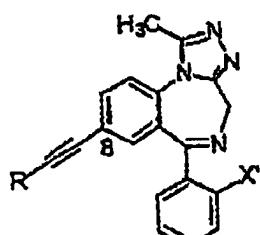
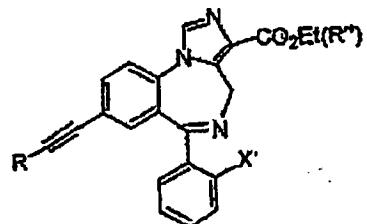
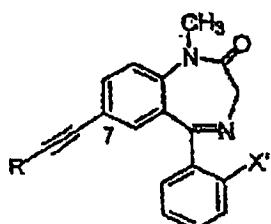
[0133] Das Benzodiazepin 100 (Bromazepam) wurde mit Diethylchlorphosphat umgesetzt, gefolgt von der Zugabe von Ethylisocyanoacetat, um den Ester 104 zu ergeben. Dieser wurde dann in der Gegenwart eines Palladiumkatalysators mit Trimethylsilylacetylen umgesetzt, um Trimethylsilylanalogon 105 (Hz165) zu ergeben, das einer Fluorid-vermittelten Desilylierung unterworfen wurde, um Analogon 106 (Hz166) zu liefern.

8-Trimethylsilylacetylenyl-6-pyridin-2-yl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carbonsäureethylester 105 (Hz 165).

[0134] Trimethylsilylacetylenylanalogon 105 (Hz165) wurde ausgehend von 104 in 73%iger Ausbeute analog zu dem in [0056] eingesetzten Verfahren als ein weißer Feststoff erhalten. Smp.: 205–206°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,25 (s, 9H), 1,44 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 4,14 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 4,44 (m, 2H), 6,11 (d, 1H, J = 10,9 Hz), 7,38 (ddd, 1H, J = 7,5, 4,8, 1,1 Hz), 7,51 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,83 (td, 1H, J = 7,7, 1,7 Hz), 7,93 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,61 (m, 1H).

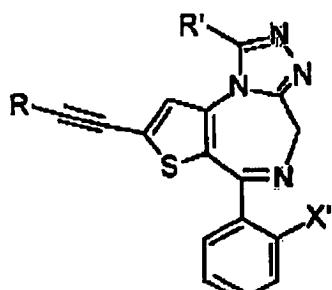
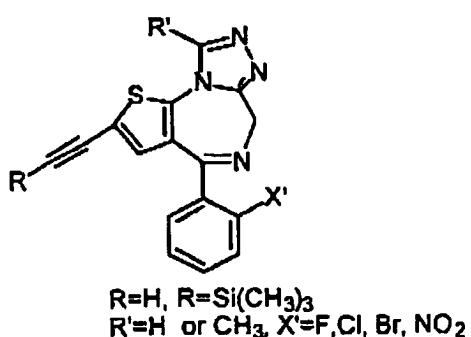
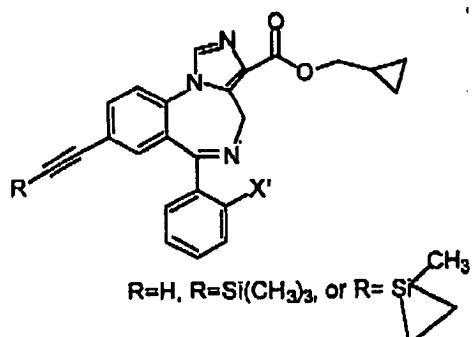
[0135] 8-Acetylenyl-6-pyridin-2-yl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-carbonsäureethylester 106 (Hz166). Das 7-Acetylenanalogen 106 (Hz166) wurde ausgehend von 105 in 98%iger Ausbeute analog zu dem in [0057] eingesetzten Verfahren als ein weißer Feststoff erhalten. Smp.: 243–244°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 3,17 (s, 1H), 4,17 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 4,45 (m, 2H), 6,13 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 7,38 (ddd, 1H, J = 7,5, 4,8, 1,1 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H, J = 8,6, 1,8 Hz), 7,83 (td, 1H, J = 7,7, 1,8 Hz), 7,93 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,59 (m, 1H).

[0136] Benzodiazepinderivate beinhalten ein jegliches 1,4-Benzodiazepin mit einem 5-Phenyl-artigen Substituenten, bei dem die C(7)-Position mit einem Acetylensubstituenten oder einem Trimethylsilylacetylen-substituenten ersetzt worden ist, oder ein jegliches Triazolbenzodiazepin, das einen entsprechenden Substituenten an der C(8)-Position mit einer 6-Phenylgruppe aufweist (Alprazolamzählensystem), zum Beispiel ein jegliches Benzodiazepin, das strukturell verwandt ist mit Analoga (und anderen verwandten Verbindungen) von Diazepam, Alprazolam, Medazolam und Triazolam, bei denen der C(7)- oder C(8)-Substituent mit einem Acetylen- oder Trimethylsilylacetylen-Substituenten ersetzt worden ist.

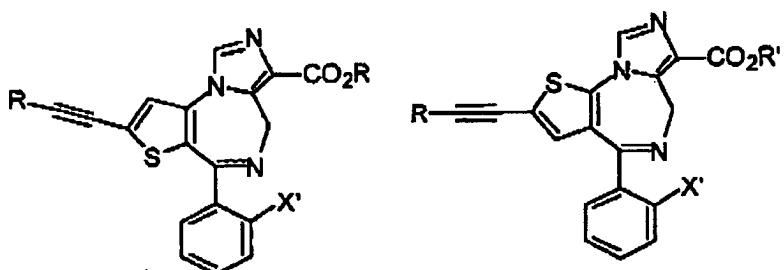


10. R=H, X'=H(XLI-270)
9. R=Si(CH₃)₃, X'=H(XL269)
18. R=H, X'=F(JYI-70)
17. R=Si(CH₃)₃, X'=F(JYI-72)
23. R=H, X'=Cl(XLI-JY-DMH-TMS)
22. R=Si(CH₃)₃, X'=Cl(XLI-JY-DMH)

[0137] Im Allgemeinen beinhalten Benzodiazepinderivate alle Analoga der vorstehenden 1–4 mit X' = F, Cl, Br, NO₂ und/oder R'' = CH₃, Isopropyl, t-Butyl, Isoxazole. Auch alle Analoga von R-C≡C- mit R = t-Butyl, Isopropyl, Cyclopropyl. Wir glauben, dass ein Ersatz des Halogenatoms in 1,4-Benzodiazepinen oder den verwandten Triazol-1,4-benzodiazepinen an C(7) oder C(8) im Allgemeinen zu einer angstlösenden Aktivität mit stark verminderter sedierender/einschläfernder/muskelrelaxierender Aktivität oder in einigen Fällen keiner sedierenden/einschläfernden Aktivität verglichen mit bekannten Mitteln führt.

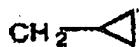


- | | |
|---------------------------------|--|
| R=H, R'=CH ₃ , X'=H | R=Si(CH ₃) ₃ , R'=CH ₃ , X'=H |
| R=H, R'=H, X'=H | R=Si(CH ₃) ₃ , R'=H, X'=H |
| R=H, R'=CH ₃ , X'=Cl | R=Si(CH ₃) ₃ , R'=CH ₃ , X'=Cl |
| R=H, R'=CH ₃ , X'=F | R=Si(CH ₃) ₃ , R'=CH ₃ , X'=F |

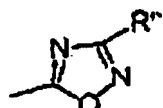


$R=H, R'=Et, X'=H$ $R=Si(CH_3)_3, R'=Et, X'=H$
 $R=H, R'=Et, X'=Br$ $R=Si(CH_3)_3, R'=Et, X'=Br$
 $R=H, R'=Et, X'=Cl$ $R=Si(CH_3)_3, R'=Et, X'=Cl$
 $R=H, R'=Et, X'=F$ $R=Si(CH_3)_3, R'=Et, X'=F$

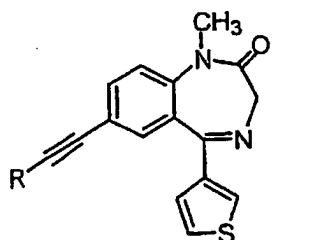
[0138] Alle der vorstehenden auch mit $R' = t\text{-Butyl}$, Isopropyl , Isoxazol ,



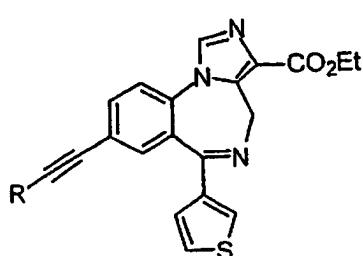
[0139] Alle der vorstehenden mit dieser nachstehenden Struktureinheit CO_2R' ersetzt durch



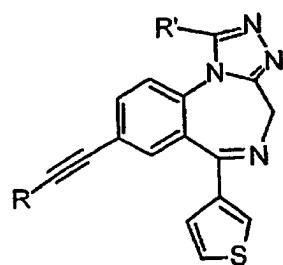
$R'' = CH_3, CH_2CH_3, iPr.$



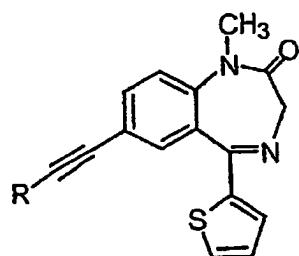
$R=H$
 $R=Si(CH_3)_3$



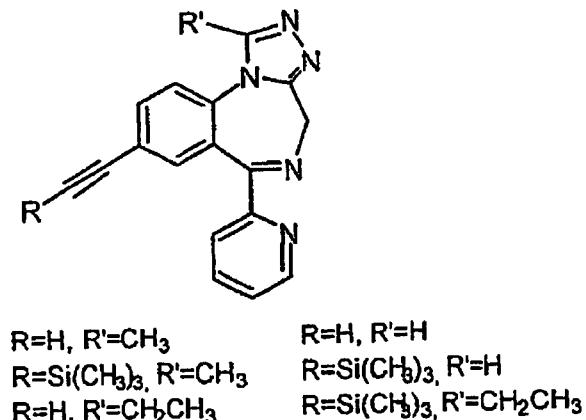
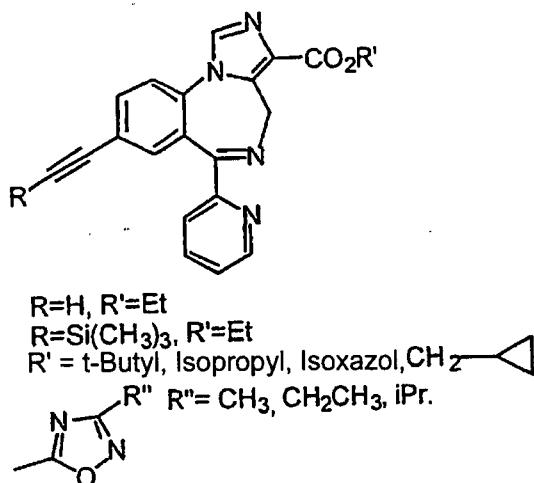
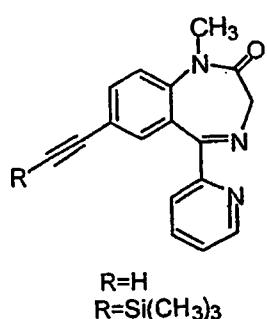
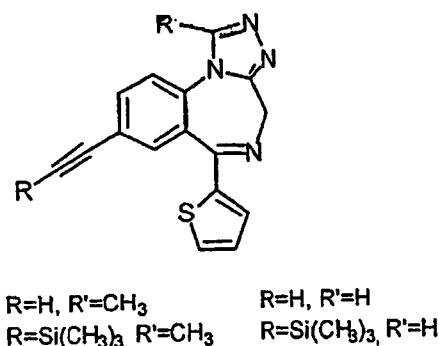
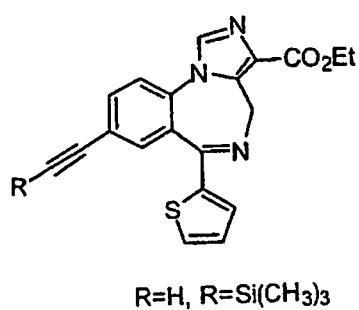
$R=H, R=Si(CH_3)_3$

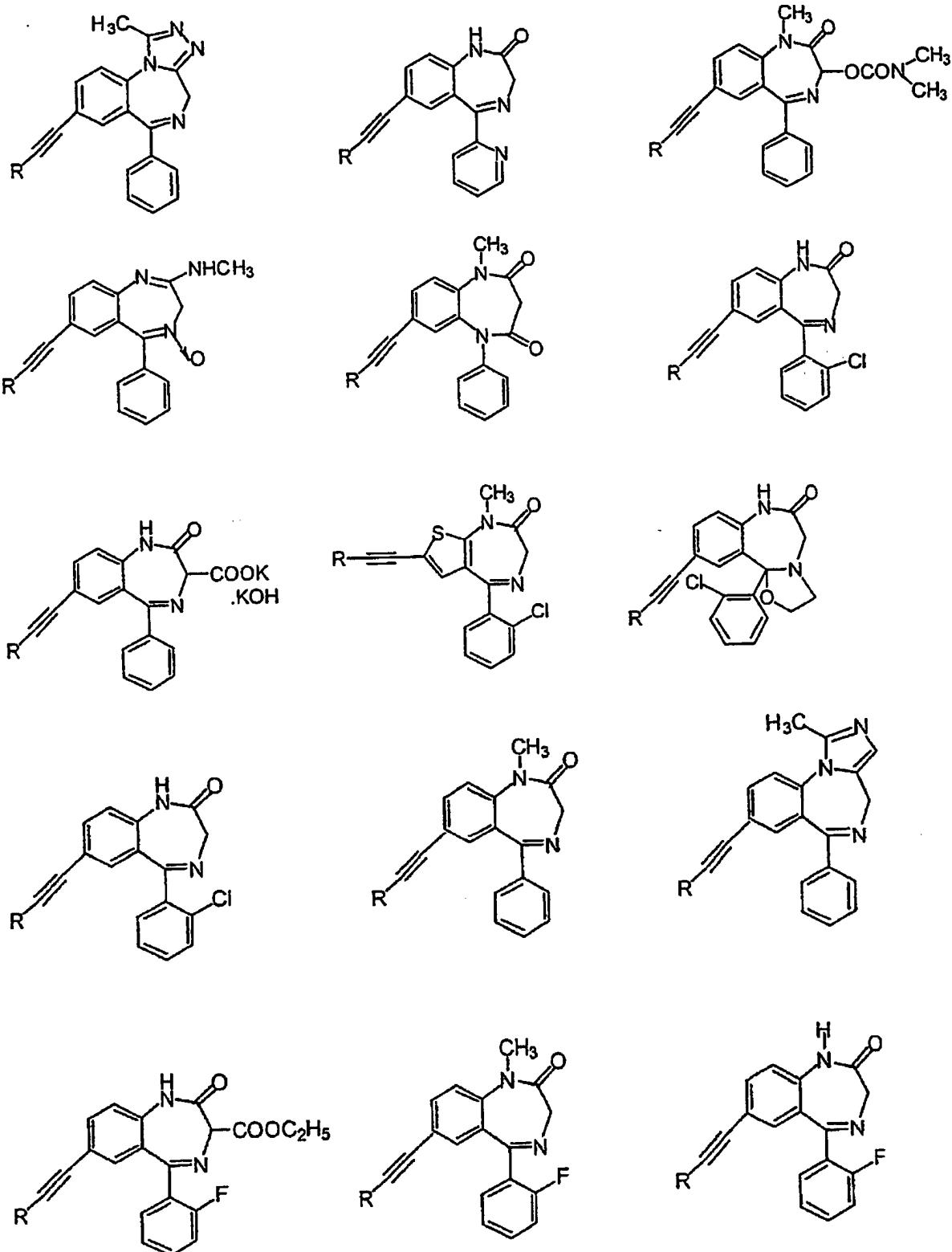


$R=H, R'=CH_3$
 $R=Si(CH_3)_3, R'=CH_3$

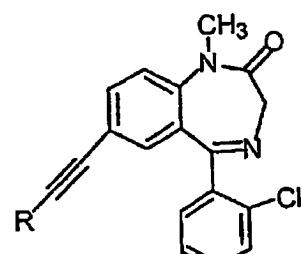
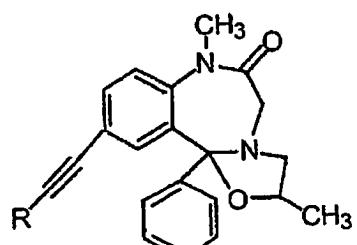
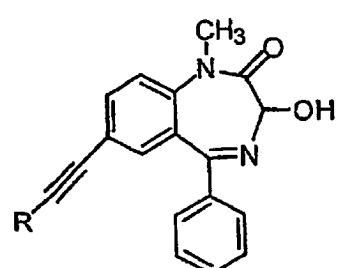
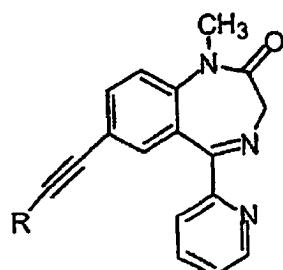
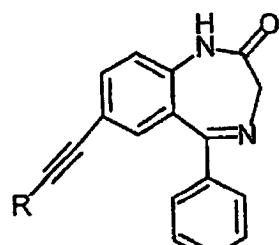
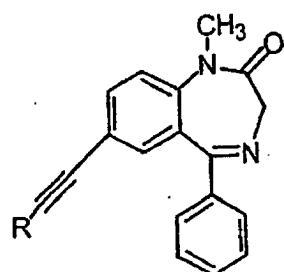
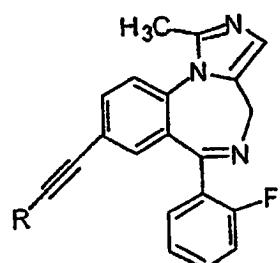
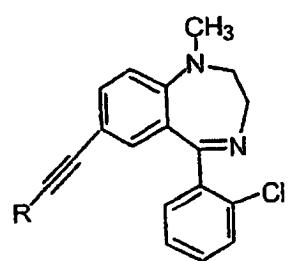
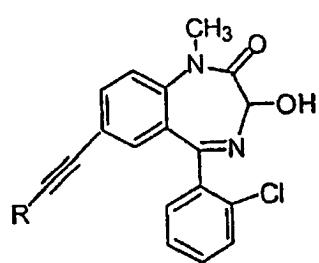
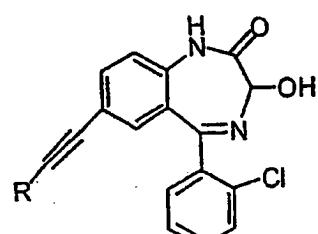
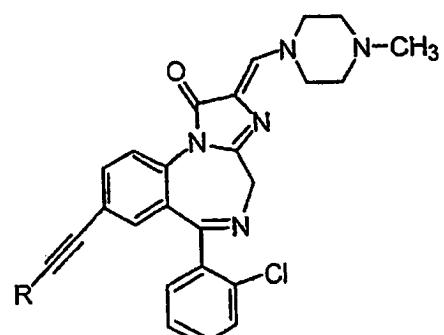
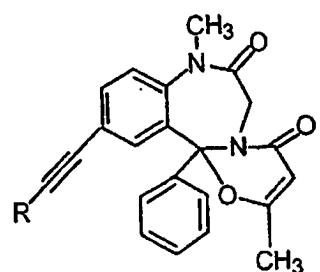
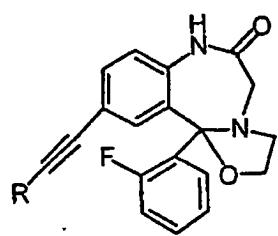
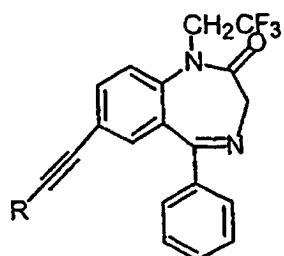
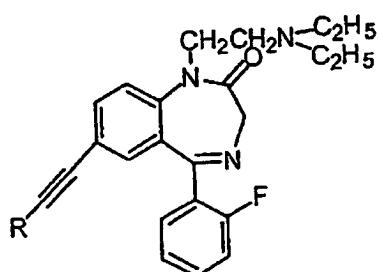


$R=H$
 $R=Si(CH_3)_3$

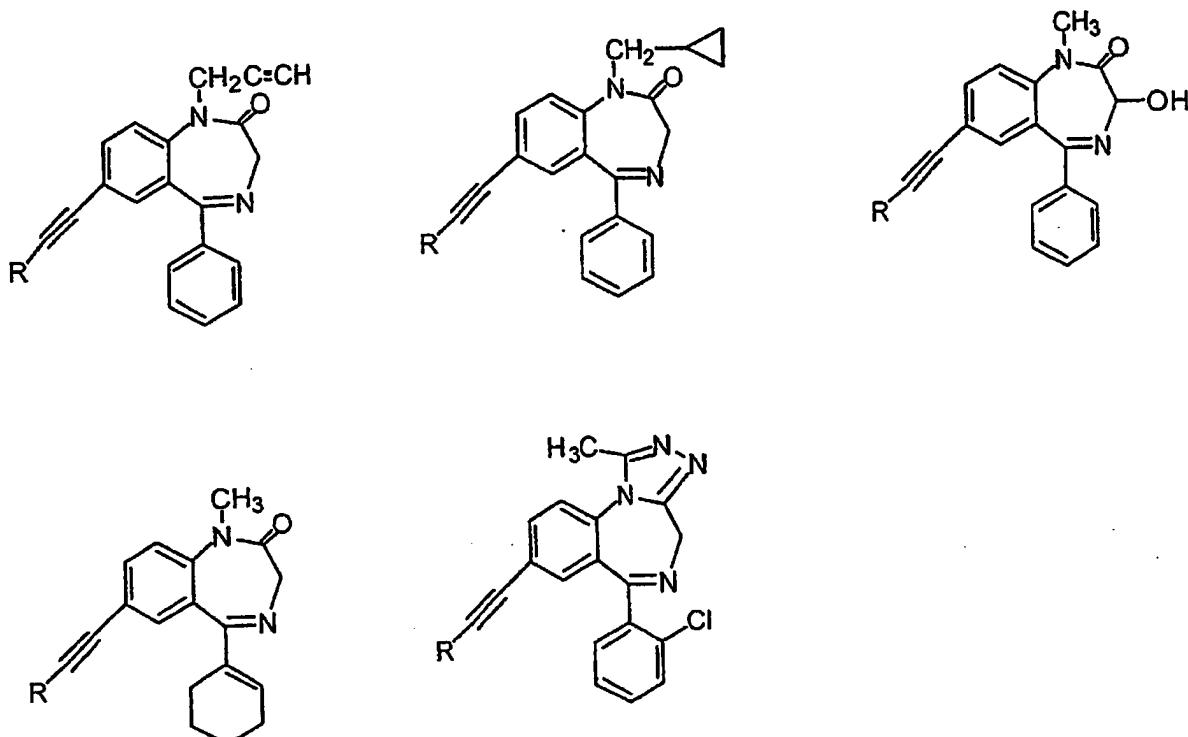




R = H oder R = (CH₃)₃Si



R = H oder R = (CH₃)₃Si



Versuchsmethoden

Situationsangstmodell der Ratten

[0140] Männliche Sprague-Dawley-Ratten, die 180–200 g wogen, wurden von Charles River Laboratories (Wilmington, MA) gekauft. Die Ratten wurden einzeln in abgehängte Drahtkäfige in einem Kolonieraum untergebracht, der bei konstanter Temperatur (21 ± 2°C) und Luftfeuchtigkeit (50 ± 10%) gehalten wurde. Der Raum wurde 12 Stunden pro Tag beleuchtet (Lichter an um 06:00 Uhr). Die Ratten hatten während der ganzen Studie nach Belieben Zugang zu Futter und Wasser. Verhaltensuntersuchungen wurden zwischen 06:00 und 13:00 Uhr durchgeführt. Versuch: Es wurde eine Abwandlung des "Defensive Withdrawal"-Verfahrens wie ursprünglich durch Takahashi et al. (1989) beschrieben angewandt. Die Versuchsapparatur bestand aus einem opaken Plexiglas-Offenfeld (106 cm Länge × 92 cm Breite × 5 cm Höhe), das eine zylindrische galvanisierte Kammer (14 cm Länge, 10 cm Durchmesser) enthielt, die der Länge nach an einer Wand mit dem offenen Ende 40 cm von der Ecke aufgestellt war. Das Offenfeld wurde durch eine 60 Watt-Glühbirne beleuchtet und die Beleuchtung wurde durch einen Powerstat-Transformator auf einem 23 Lux-Wert an dem Eingang zu dem Zylinder eingestellt. Ratten wurden an die Handhabung gewöhnt, indem ihre Rückseite ungefähr eine Minute täglich an 5–6 aufeinander folgenden Tagen vor dem Versuch sanft gestreichelt wurde. Um einen Explorationsverhaltensversuch in dieser unbekannten Umgebung zu starten, wurde jede Ratte in den Zylinder platziert, der dann an dem Boden befestigt wurde. Das Verhalten wurde 15 Minuten lang durch einen ausgebildeten Beobachter (in Unkenntnis der Behandlungszuordnung) über einen Videobildschirm in einem benachbarten Raum bewertet. Die Latenz, aus dem Zylinder hervorzukommen, definiert durch das Setzen aller vier Pfoten in das Offenfeld, wurde für jede Ratte aufgezeichnet. Nach dem Testen jeder Ratte wurden die Plexiglaskammer und der Zylinder mit 1,0% Eisessig gereinigt, um zu verhindern, dass olfaktorische Hinweise das Verhalten von nachfolgend getesteten Ratten beeinflussen. Verabreichung des Arzneimittels: Alle Arzneimittel wurden 20–60 Minuten vor dem Verhaltensversuch p.o. verabreicht. Datenanalyse: Ergebnisse wurden als der Mittelwert ± 1 SEM dargestellt. Alle Daten wurden einer Varianzanalyse (ANOVA) unterworfen, gegebenenfalls gefolgt von einzelnen Mittelwertvergleichen unter Verwendung des Fisher Tests des geringsten signifikanten Unterschieds (Kirk, 1968). Das Signifikanzniveau wurde auf p < 0,05 festgesetzt.

Schutz vor Pentylenetetrazol-induzierten Krampfanfällen

[0141] Männliche CF1-Mäuse, die zum Zeitpunkt des Experiments 20–22 g wogen, wurden von Charles River Laboratories (Wilmington, MA) gekauft. Pentylenetetrazol (Sigma Chemical Co.) wurde bei 125 mg/kg s.c. ver-

abreicht. Die Anzahl der überlebenden Tiere wurde 30 Minuten und 60 Minuten nach der Verabreichung von Pentylenetetrazol aufgezeichnet. Verabreichung des Arzneimittels: Alle Arzneimittel wurden 60 Minuten vor Verabreichung von Pentylenetetrazol p.o. verabreicht. Datenanalyse: Die Daten sind als die Prozentzahl der Tiere dargestellt, die vor dem Tod geschützt wurden. Die Daten wurden durch Chi-Quadrat-Statistiken analysiert. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgesetzt.

Schutz vor Elektroschock-induzierten Krampfanfällen

[0142] Männliche CF1-Mäuse, die zum Zeitpunkt des Experiments 20–22 g wogen, wurden von Charles River Laboratories (Wilmington, MA) gekauft. Ein Elektroschock wurde unter Verwendung eines Ugo Basile ECT, Unit 7801-Krampfapparates (Ugo Basile, Italien) und Hornhautelektroden, die in 0,9% Kochsalzlösung getränkt worden waren, verabreicht. Mäuse erhielten für 0,3 Sekunden einen Schock von 30 mA. Verabreichung des Arzneimittels: Alle Versuchsverbindungen wurden 60 Minuten vor der Verabreichung des Elektroschocks p.o. verabreicht. Datenanalyse: Die Daten sind als die Prozentzahl der Tiere dargestellt, die vor dem Hinterbeinextensorbestandteil des Krampfes geschützt waren. Die Daten wurden durch Chi-Quadrat-Statistiken analysiert. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgesetzt.

Offenfeld-lokomotorische Aktivität bei Ratten

[0143] Männliche Sprague-Dawley-Ratten, die zu Beginn des Experiments 250–290 g wogen, wurden von Charles River Laboratories (Wilmington, MA) gekauft. Die Tiere waren in Vierergruppen in einem Kolonieraum untergebracht, der bei konstanter Temperatur ($21 \pm 2^\circ\text{C}$) und Luftfeuchtigkeit ($50 \pm 10\%$) gehalten wurde. Der Raum wurde 12 Stunden pro Tag beleuchtet (Lichter an um 06:00 Uhr). Die Ratten hatten nach Belieben Zugang zu Futter und Wasser. Die Versuchsausrüstung bestand aus Plexigaskammern ($42 \times 42 \times 30$ cm), die mit Digiscan-Aktivitätsüberwachungsgeräten (Omnitech Electronics, Columbus, OH) ausgestattet waren, die Unterbrechungen der 16 Lichtschranken, die 2,5 cm voneinander und 2,5 cm über dem Boden angebracht waren, detektierten. Horizontale Aktivität wurde 60 Minuten lang beobachtet. Verabreichung des Arzneimittels: Alle Arzneimittel wurden 20–60 Minuten vor dem Verhaltensversuch p.o. verabreicht. Datenanalyse: Ergebnisse wurden als der Mittelwert ± 1 SEM dargestellt. Alle Daten wurden einer Varianzanalyse (ANOVA) unterworfen, gegebenenfalls gefolgt von einzelnen Mittelwertsvergleichen unter Verwendung des Fisher Tests des geringssten signifikanten Unterschieds (Kirk, 1968). Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgesetzt.

Rotorodverhalten bei Ratten

[0144] Männliche Sprague-Dawley-Ratten, die 180–200 g zu Beginn des Experiments wogen, wurden von Charles River Laboratories (Wilmington, MA) gekauft. Die Tiere waren in Vierergruppen in einem Kolonieraum untergebracht, der bei einer konstanten Temperatur ($21 \pm 2^\circ\text{C}$) und Luftfeuchtigkeit ($50 \pm 10\%$) gehalten wurde. Der Raum wurde 12 Stunden pro Tag beleuchtet (Lichter an um 06:00 Uhr). Die Ratten hatten nach Belieben Zugang zu Futter und Wasser. Der Grad der Muskelkoordination oder des Gleichgewichts (d. h. Ataxie) wurde unter Verwendung einer Standardbeschleunigungs-Rotorod-Tretmühle (Ugo Basile, Comerio-Varese, Italien oder Columbus Instruments, Columbus, OH) bestimmt, die einen Durchmesser von 6 cm hatte, 24 cm oberhalb des Bodens lag und mit einer Anfangsgeschwindigkeit von 2 rpm bis zu einer maximalen Geschwindigkeit von 20 rpm lief. Die Zeit, die jedes Tier auf dem Drehstab verblieb, wurde automatisch bis zu einem Maximum von 5 Minuten aufgezeichnet. Jede Ratte hatte drei Gewöhnungsversuche vor dem Versuch und die Latenz des dritten Durchgangs wurde verwendet, um die Ratten für einen nachfolgenden Arzneimittelversuch auszugleichen. Verabreichung des Arzneimittels: Alle Arzneimittel wurden 20–60 Minuten vor dem Verhaltensversuch p.o. verabreicht. Datenanalyse: Ergebnisse wurden als der Mittelwert ± 1 SEM dargestellt. Alle Daten wurden einer Varianzanalyse (ANOVA) unterworfen, gegebenenfalls gefolgt von einzelnen Mittelwertsvergleichen unter Verwendung des Fisher Tests des geringsten signifikanten Unterschieds (Kirk, 1968). Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgesetzt.

Diskriminative Reizwirkungen von Chlordiazepoxid bei Ratten

[0145] Männliche Sprague-Dawley-Ratten, die 240–300 g zu Beginn des Experiments wogen, wurden von Charles River Laboratories (Wilmington, MA) gekauft. Die Tiere waren einzeln in hängenden Drahtkäfigen in einem Raum untergebracht, der bei konstanter Temperatur (21 – 23°C) und Luftfeuchtigkeit ($50 \pm 10\%$) gehalten wurde und 12 Stunden pro Tag beleuchtet wurde (Lichter an um 06:00 Uhr). Während der gesamten Studie waren die Ratten auf 12 g Labornagetierfutterpellets (Bio-Serv, Frenchtown, NJ) pro Tag beschränkt, während der Zugang zu Wasser unbeschränkt war. Jedes Training und jeder Versuch wurde jede Woche Montag bis Freitag durchgeführt.

[0146] Zwölf Modell E10-10 Coulbourn operante Kammern ($28 \times 26 \times 31$ cm) wurden in dichten, schallgeschützten und Ventilator-belüfteten Kammern untergebracht. Jede operante Kammer war mit zwei nicht einziehbaren Hebeln ausgestattet, die eine abwärtsgerichtete Kraft äquivalent zu 15 g (0,15 N) erforderten und die 3 cm von der Seitenwand, 3 cm über dem Metallgitterboden und 5 cm von einem zentral platzierten Ausgabeschacht, der ein 45 mg Futterpellet (Dustless Precision Pellets, Bio-Serv, Frenchtown, NJ) lieferte, montiert waren. Die Versuchskammern waren unter Verwendung eines LAB LINC-Interfaces an einen Micro PDP11/73-Computer angeschlossen. Ein SKED-11-Betriebssystem (State System, Kalamazoo, MI) wurde verwendet, um das Verhalten aufzuzeichnen und zu steuern. Diskriminationstraining: Nach Gewöhnung an die operante Kammer wurden Ratten nach einem fixierten Quotenverstärkungsplan 1 (FR 1) trainiert, täglich zwischen Reaktionshebeln zu wechseln. Wenn das Hebeldrücken etabliert war, wurde die Verstärkungskontinenz schrittweise auf einen FR-10 Plan angehoben, während die Hebelwechselfolge aufrecht erhalten wurde. Als nächstes wurden Ratten darin trainiert, zwischen Arzneimittel (5,0 mg/kg, IP, Chlordiazepoxid) und Arzneimittelvehikel (0,9% Kochsalzlösung) zu unterscheiden. Der Hälfte der Ratten wurde zufällig der linke Hebel als "Arzneimittel-korrekt" und der rechte Hebel als "Kochsalzlösung-korrekt" zugeteilt. Die Hebelzuteilungen wurden für die verbliebenen Tiere umgedreht. Jede zehnte Reaktion auf den Arzneimittel-korrekt Hebel wurde an Tagen verstärkt, an denen die Ratten mit einem Arzneimittel vorbehandelt worden waren, wohingegen jede zehnte Reaktion auf den entgegengesetzten Hebel nach Kochsalzlösungsinjektionen verstärkt wurde. In jeder Zwei-Wochen-Periode gab es 5 Arzneimitteltage und 5 Kochsalzlösungstage, mit der Einschränkung, dass es nicht mehr als 3 aufeinander folgende Arzneimittel- oder Vehikel-Tage gab. Diskriminationssitzungen wurden fortgeführt, bis jede Ratte das Kriterium von nicht mehr als drei falsche Reaktionen vor der ersten Futterübergabe in 9 von 10 aufeinander folgenden Sitzungen erreichte. Versuchssitzungen: Wenn das Kriterium für Untersuchung erfüllt war, wurden Stimulus-Substitutions-Versuche am Freitag jeder Woche durchgeführt. Versuchssitzungen dauerten 10 Minuten. Während den Versuchssitzungen ergab der Hebel, auf den die Ratte zuerst zehnmal reagierte, eine Verstärkung und anschließende FR10-Verstärkung wurde abhängig gemacht vom Drücken dieses "ausgewählten" Hebels. Der Hebel, auf den die Ratte zuerst zehn Reaktionen zeigte (der ausgewählte Hebel), und die Gesamtanzahl der Reaktionen in der Sitzung wurden aufgezeichnet. Jede Woche Montag bis Donnerstag wurden Trainingssitzungen durchgeführt, um sicherzustellen, dass das Kriterium für den Versuch erreicht wurde. Falls eine Ratte das Versuchskriterium verfehlte, wurde der Versuch mit diesem Tier aufgeschoben und das Diskriminationstraining fortgesetzt, bis das Verhaltenskriterium erreicht war. Datenanalyse: Arzneimitteldiskriminationsergebnisse sind als die Prozentzahl der Tiere ausgedrückt, die den Chlordiazepoxidkorrekten Hebel auswählten.

Literaturhinweise

Kirk RE (1968) Experimental Design: Procedures for the Behavioral Sciences. Brooks/Cole, Belmont, Calif.
Takahashi LK, Kalin NH, Vanden Burgt JA, Sherman JE (1989) Corticotropin-releasing factor modulates defensive-withdrawal and exploratory behavior in rats. Behav Neurosci 103: 648–654

Versuchsergebnisse

[0147] Tabelle 1 (nachstehend) zeigt die Verhältnisse von niedrigsten wirksamen angstlösenden Dosen des Situationsangst (SA)-Versuchs in Vergleich mit den niedrigsten wirksamen Dosen, die Nebenwirkungen in drei verschiedenen Modellen hervorriefen: lokomotorische Aktivität (LMA), Rotorod (RR) und Chlordiazepoxid-ähnliche subjektive Wirkungen, wie durch die Arzneimitteldiskriminationsmethode (DD) ermittelt.

[0148] Tabelle 2 (nachstehend) zeigt wirksame Dosen in einem Epilepsiemodell (Pentylenetetrazol-induzierte Krampfanfälle) in Mäusen (mg/kg, p.o.) für QH-ii-066, Xli-JY-DMH und XHe-ii-053 in Vergleich mit Diazepam, Triazolam und DM-i-070.

Beispiel 1 – Situationsangst bei Ratten

[0149] Ratten wurden täglich für mindestens 5–6 Tage gehandhabt. Sie wurden dann in einem dunklen Zylinder in ein beleuchtetes Offenfeld gesetzt. Dann wurde die Zeit gemessen, bis die Ratten den dunklen Zylinder verließen. Mit einem Vehikel behandelte Tiere verblieben in dem dunklen Zylinder für 10–15 Minuten (Gesamtversuchsdauer betrug 15 Minuten). Diese hohe Latenz, die dunkle Kammer zu verlassen, ist ein Index für einen erhöhten Angstzustand. Verbindungen mit angstlösender Wirksamkeit vermindern die Latenz, die Dunkelkammer zu verlassen. Tabelle 1 zeigt, dass QH-ii-066, Xli-JY-DMH und XHe-ii-053 angstlösende Wirkungen in dem Situationsangstversuch bei Dosen > 100-fach niedriger als Dosen, die sedierende und ataktische Wirkungen hervorrufen (vgl. Beispiele 2 und 3), aufweisen.

Beispiel 2 – Lokomotorische Aktivität bei Ratten

[0150] Ratten wurden in ein Offenfeld gesetzt und die Gesamtstrecke, die von der Ratte zurückgelegt wurde, wurde gemessen. Die Versuchsdauer betrug 60 Minuten. Verbindungen, die sedierende Wirkungen hervorrufen, verringern die zurückgelegte Strecke. Tabelle 1 zeigt, dass QH-ii-066, XLi-JY-DMH und XHe-ii-053 weniger wirksam bei der Erzeugung von sedierenden oder einschläfernden Wirkungen sind als Diazepam oder Triazolam.

Beispiel 3 – Rotorodverhalten bei Ratten

[0151] Ratten wurden auf eine sich langsam drehende Stange gesetzt und die Rotationsgeschwindigkeit wurde schrittweise erhöht. Die Zeit auf der Stange wurde für jede Ratte aufgezeichnet. Verbindungen, die Ataxie (Bewegungsinkoordination) hervorrufen, verringern die Zeit, die auf der Stange verbracht wird, verglichen mit Vehikel-behandelten Tieren. Tabelle 1 zeigt, dass QH-ii-066, XLi-JY-DMH und XHe-ii-053 weniger wirksam in der Erzeugung von Ataxie sind als Diazepam oder Triazolam. Folglich werden sie voraussichtlich bessere klinische Arzneimittel sein, da sie vermindernde Nebenwirkungen aufweisen [verminderter Sedierung (Beispiel 2) und Ataxie (Beispiel 3)].

Beispiel 4 – Arzneimitteldiskrimination bei Ratten

[0152] Tieren wurde beigebracht, eine Reaktion zu zeigen, falls sie gerade ein Arzneimittel erhalten haben und eine andere Reaktion, wenn sie gerade Kochsalzlösung erhalten haben. Die Tiere lernen zwischen einem "Arzneimittel-Zustand" und einem "kein Arzneimittel-Zustand" zu unterscheiden. Die Ratten wurden darin trainiert, zwischen einem durch ein typisches Benzodiazepinchloridazepoxid induzierten Zustand (CDP; "Arzneimittel-Zustand") und einem Vehikel-induzierten Zustand (Methocel: "kein Arzneimittel-Zustand") zu unterscheiden. Tabelle 1 zeigt, dass QH-ii-066, XLi-JY-DMH und XHe-ii-053 weniger wirksam in der Erzeugung von CDP-ähnlichen Wirkungen sind als Diazepam oder Triazolam und daher ein verminderter Missbrauchspotential verglichen mit CDP haben könnten.

Beispiel 5 – Krampfanfallschutz bei Mäusen

[0153] Mäuse, die mit bestimmten erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt worden waren, wurden Pentylentetrazol (PTZ) bei 125 mg/kg unterworfen, um Krampfanfälle zu induzieren. Die Prozentzahl der Tiere, die innerhalb einer Stunde nach PTZ-Zugabe vor dem Tod geschützt wurden, wurde gemessen. Tabelle 2 zeigt, dass QH-ii-066 und XLi-JY-DMH antikonvulsive Wirkungen gegen PTZ-induzierte Krampfanfälle bei Dosen, die vergleichbar zu denen von Diazepam und Triazolam sind, aufweisen. Tabelle 2 zeigt auch, dass XHe-ii-053 wirksam gegen PTZ-induzierte Krampfanfälle ist.

Tabelle 1

	Anti-Angst/Sedierung	Anti-Angst/Ataxie	Anti-Angst/Missbrauchs-anfälligkeit
Diazepam QH-ii-066	10 100	100 > 100	5 30
Triazolam XLi-JY-DMH	300 10000	100 10000	30 1000
DM-i-070 XHe-ii-053	> 100 > 300	> 100 > 300	10 > 300

Tabelle 2

	PTZ-Krampfanfälle (mg/kg, p.o.)
Diazepam	< 10
QH-ii-066	< 30
Triazolam	< 1.0
XLi-JY-DMH	< 1.0
DM-i-070	< 100
XHe-ii-053	≤ 100

Gewerbliche Anwendbarkeit

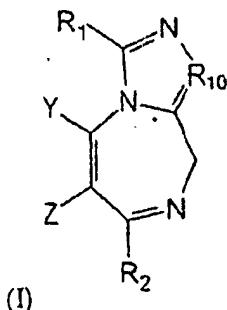
[0154] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und Zusammensetzungen sind zur Behandlung von Patienten, die unter anderem an Angststörungen leiden, verwendbar.

Literaturhinweise:

1. Sternbach, L. H.; Fryer, R. I.; Metlesics, W.; Reeder, E.; Sach, G.; Saucy, G.; Stempel, A. J. Org. Chem. 1962, 27, 3788–3796.
2. Gu, Q.; Wang, G.; Dominguez, C.; Costa, B. R.; Rice, K. C.; Skolnick, P. J. Med. Chem. 1993, 36, 1001–1006.
3. Ning, R. Y.; Fryer, R. I.; Madan, P. B.; Sluboski, B. C. J. Org. Chem. 1976, 41, 2724–2727.
4. Liu, R.; Zhang, P.; Skolnick, P.; McKernan, R.; Cook, J. M. J. Med. Chem. 1996, 39, 1928–1934.
5. Austin, W. B.; Bilow, N.; Kelleghan, W. J.; Lau, K. S. Y. J. Org. Chem. 1981, 46, 2280–2286.
6. Sternbach, L. H.; Reeder, E.; Archer, G. A. J. Org. Chem. 1963, 28, 2456–2459.
7. He, X. Ph. D. Thesis, UW-Milwaukee, 2000.
8. Heck, R. F. Palladium Reagents in Organic Synthesis; Academic Press, Orlando, Florida: Academic Press, 1985.
9. Bogatskii, A. V.; Andronati, S. A.; Vikhlyaev, Vu. I.; Voronina, T. A.; Yakubovskaya, L. N.; Ben'ko, A. V., Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.) 1977, 11, 1520–1525.
10. Vejdelek, Zdenek; Protiva, Miroslav. Collect. Czech. Chem. Commun. 1983, 48, 1477–1482.
11. Hester, J. B.; Ludens, J. H.; Emmert, D. E.; West, B. E. J. Med. Chem. 1989, 32, 1157–1163.
12. Fryer, R. I.; Kudzma, L. K.; Gu, Z.; Lin, K. J. Org. Chem. 1991, 56, 3715–3719.
13. Patent, Hoffmann-LaRoche, 1963, DE 1145625.
14. Patent, Hoffmann-LaRoche, 1958, US 2893992.
15. G. A. Archer und L. H. Sternbach, J. Org. Chem., 29, 231 (1964).
16. Fryer, R. I.; Zhang, P.; Rios, R. Synth. Commun. 1993, 23, 985–992.
17. US Pat. 3886141, 1975.

Patentansprüche

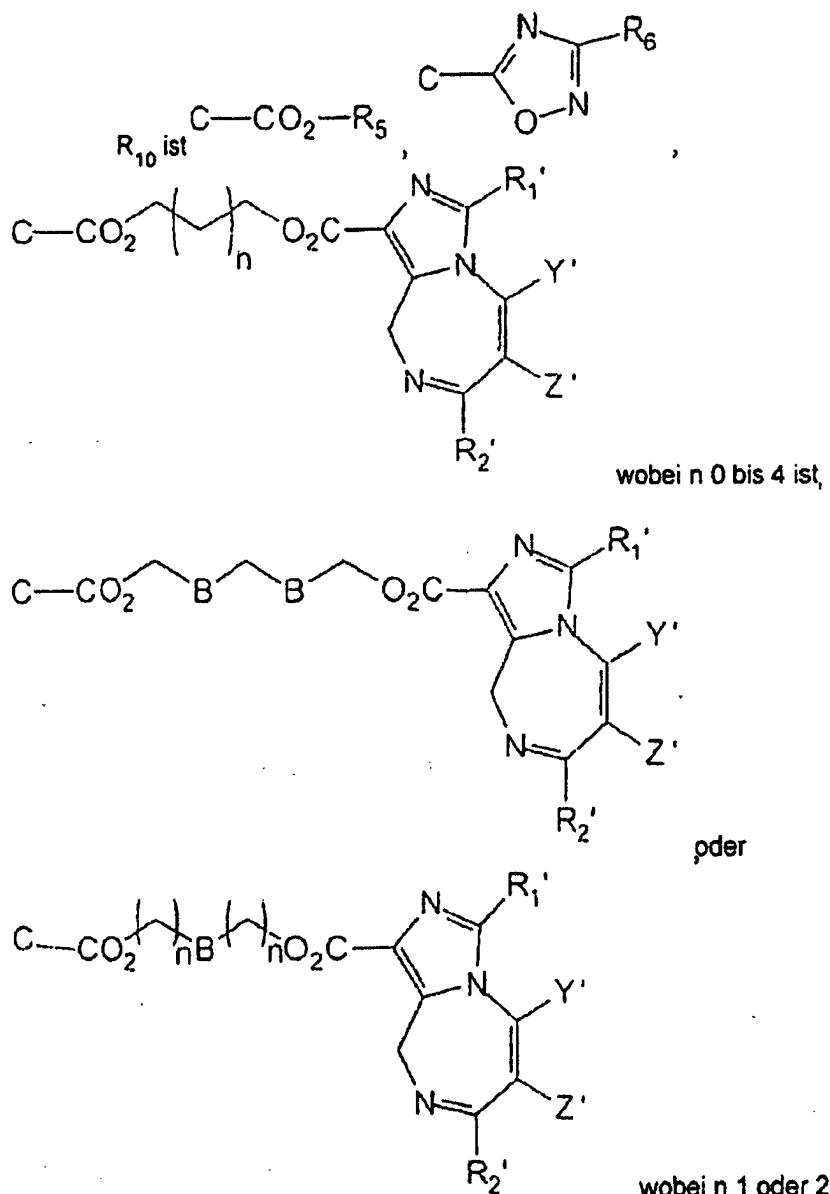
1. Verbindung der Formel I oder ein Salz oder ein Prodrug davon,



wobei:

Y und Z mit den beiden dazwischen tretenden Kohlenstoffatomen zusammengenommen sind, um einen Ring zu bilden, der aus Phenyl und Thiienyl ausgewählt ist, wobei der Ring an der Position C(8) mit zumindest dem Substituenten ersetzt ist -C≡C-R, wobei R gleich H, Si(CH₃)₃, t-Butyl, Isopropyl, Methyl oder Cyclopropyl ist;

R_2 ein substituierter oder unsubstituierter zumindest teilweise ungesättigter zyklischer oder heterozyklischer Ring mit 5 oder 6 Gliedern ist, wobei wenn es sich um einen substituierten handelt, der Substituent ein oder mehrere von F, Cl, Br, oder NO_2 in der Position 2'- ist; und



Y' und Z' mit den beiden dazwischen tretenden Kohlenstoffatomen zusammengenommen sind, um einen Ring zu bilden, der aus Phenyl und Thienyl ausgewählt ist, wobei der Ring an der Position C(8)' mit zumindest dem Substituenten ersetzt ist,

$-C\equiv C-R'$, wobei R' gleich H, $Si(CH_3)_3$, t-Butyl, Isopropyl, Methyl oder Cyclopropyl ist;

R_5 ein verzweigtes oder geradkettiges C_1-C_4 , halogeniertes oder nicht halogeniertes Alkyl oder ein Methyl-Cyclopropyl ist;

R_6 ein verzweigtes oder geradkettiges C_1-C_4 Alkyl oder ein Methyl-Cyclopropyl ist;

R_1' eine von H, CH_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CH_3 , oder Cyclopropyl ist;

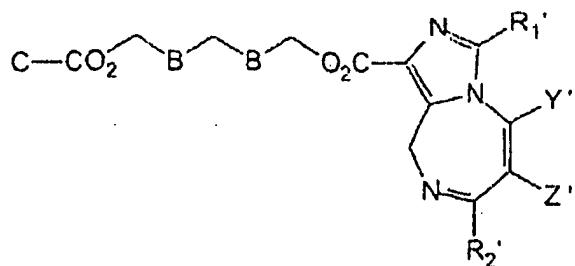
R_2' ein substituierter oder unsubstituierter zumindest teilweise ungesättigter

zyklischer oder heterozyklischer Ring mit 5 oder 6 Gliedern ist, wobei wenn es sich um einen substituierten handelt, der Substituent ein oder mehrere von F, Cl, Br, oder NO_2 in der Position 2'- ist; und wobei

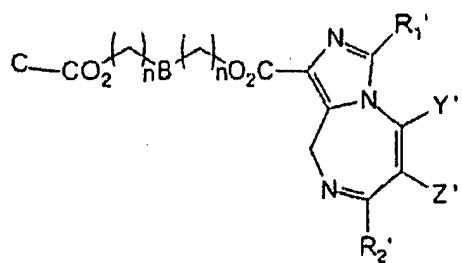
wenn R_{10} gleich $C-CO_2-R_5$ ist, dann ist R_1 eine von H, CH_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CH_3 , $CH_2C\equiv CH$, ein Alkyl oder Cyclopropyl;

andernfalls ist R_1 eine von H, CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , oder Cyclopropyl; und wobei

wenn R_{10}

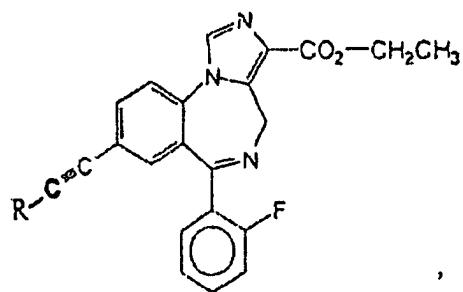


ist, B O oder NH ist, wobei -BCH₂B- wahlweise durch N(R₇)-N(R₇)- ersetzt wird, wobei R₇ eine von H, CH₃, Alkyl oder Cycloalkyl ist; und
wenn R₁₀

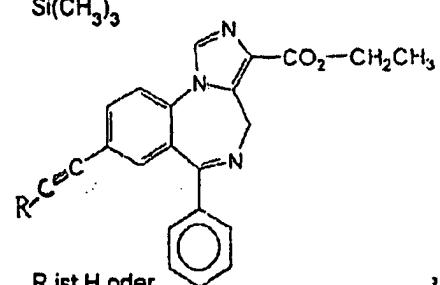


ist, B O, NH oder -NR₇-N(R₇)- ist, wobei R₇ eine von H, CH₃, Alkyl oder Cycloalkyl ist.

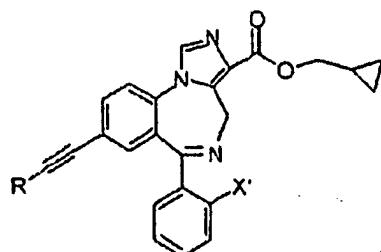
2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung die folgende ist:



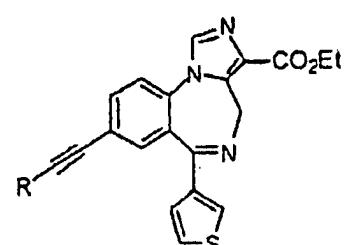
R ist H oder
 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$



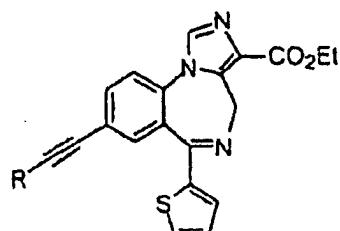
R ist H oder
 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$



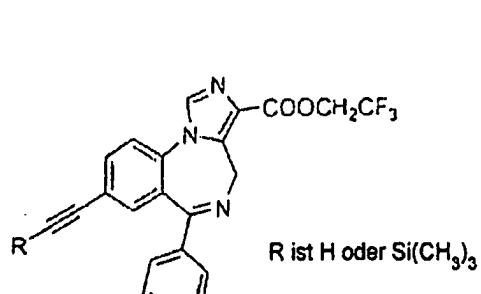
R=H, R= $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$,
wobei $X'=\text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{NO}_2$



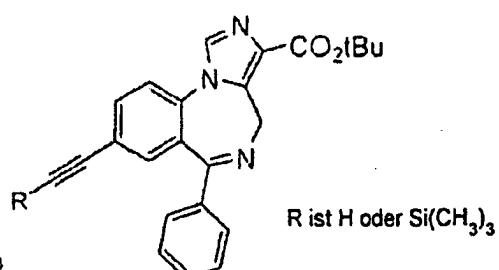
R=H, R= $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$



R=H, R= $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$

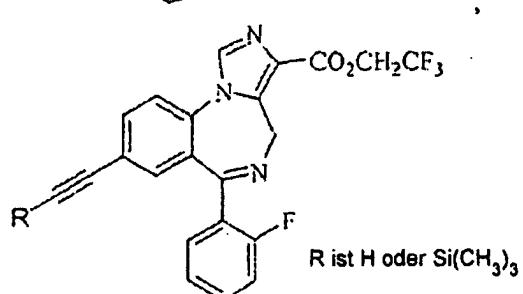


R ist H oder $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$



R ist H oder $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$

oder

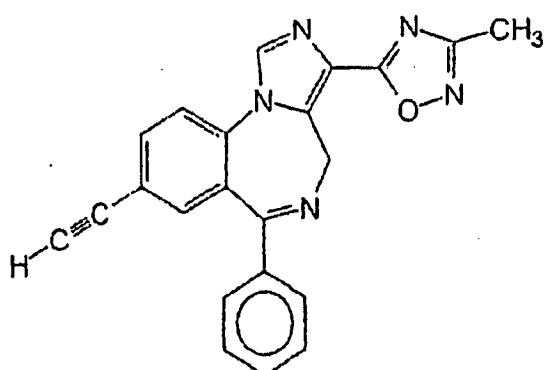
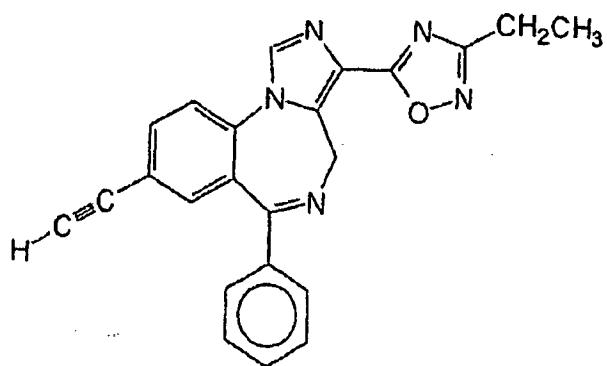


R ist H oder $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$

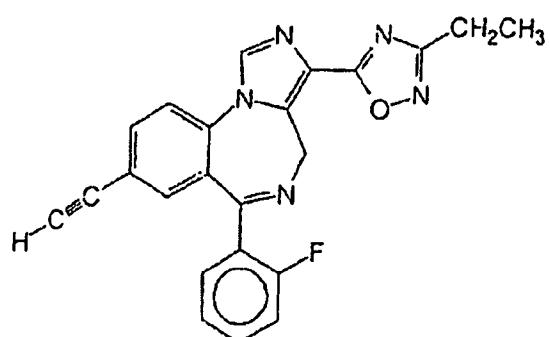
oder ein Salz oder ein Prodrug davon.

3. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung ein 8-Acetylenyl-6-Phenyl-4H-Benzof[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepine-3-Carboxylat-Ethyl oder ein Salz oder ein Prodrug davon ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung die folgende ist:

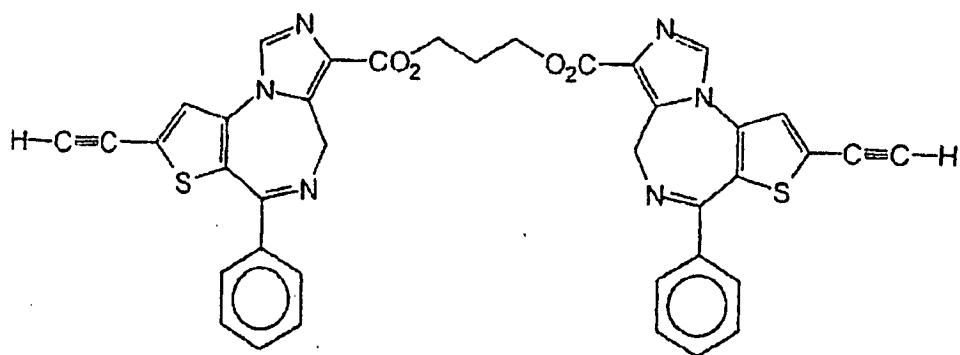


oder

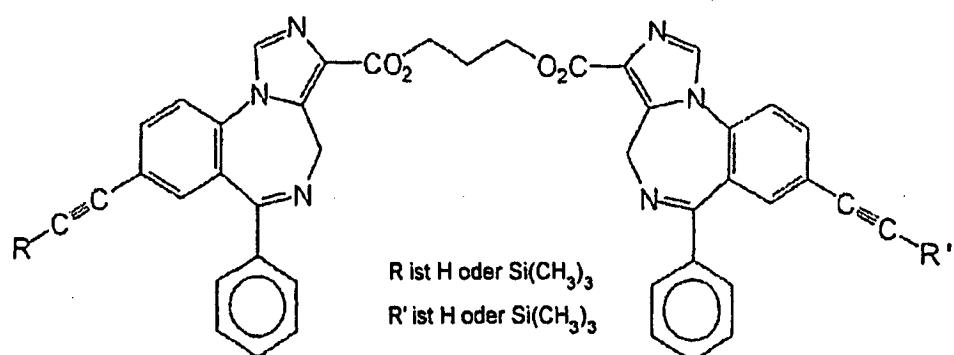


oder ein Salz oder ein Prodrug davon.

5. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung die folgende ist:

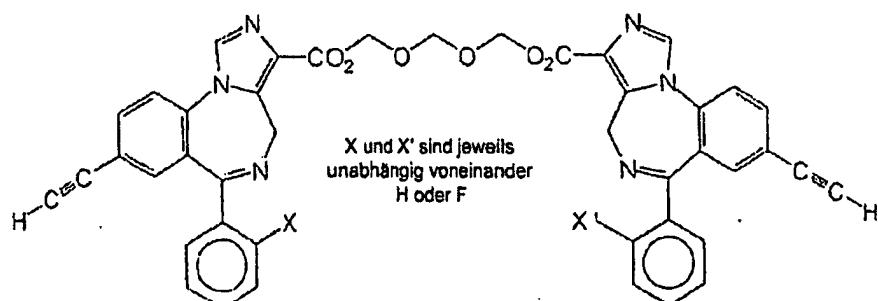


oder

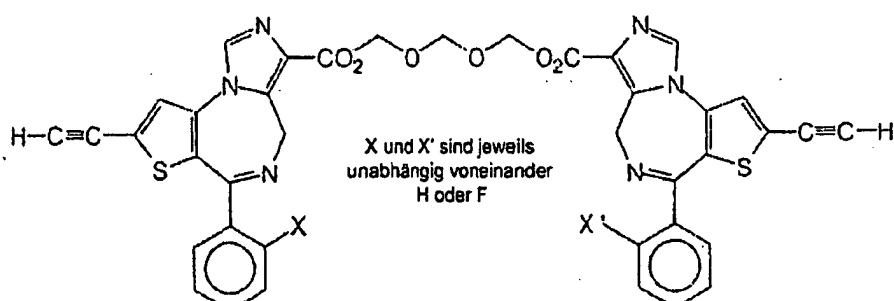


oder ein Salz oder ein Prodrug davon.

6. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung die folgende ist:

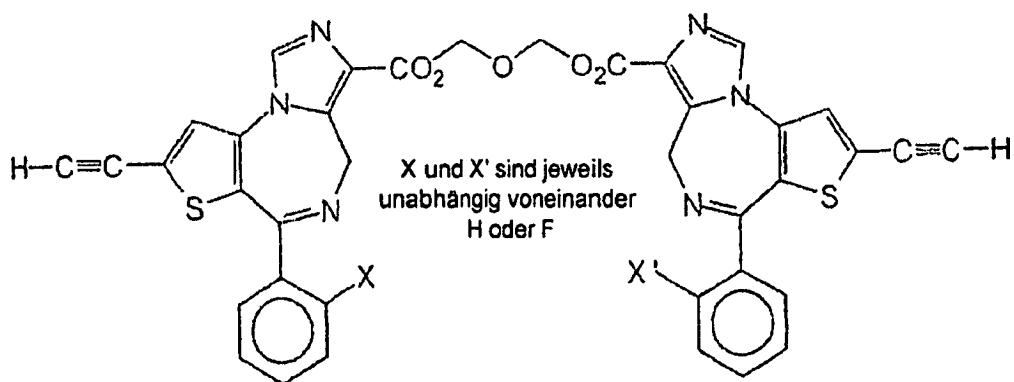


oder

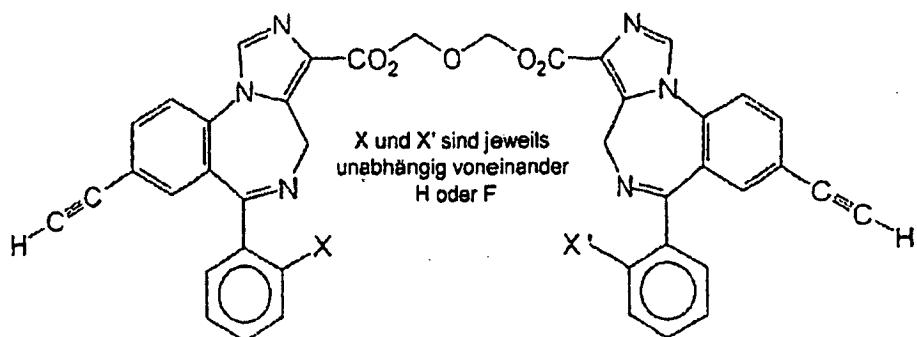


oder ein Salz oder ein Prodrug davon.

7. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung die folgende ist:



ou



oder ein Salz oder ein Prodrug davon.

8. Verwendung einer Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung bzw. Prävention von Angststörungen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen