**Ausschliessungspatent**

Erteilt gemäÙ § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

155 988

Int.Cl.³ 3(51) C 07 D243/16
C 07 D403/12
C 07 D407/12

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 226 419
(31) P2952279.0

(22) 22.12.80
(32) 24.12.79

(44) 21.07.82
(33) DE

(71) siehe (73)
(72) ZEUGNER, HORST, DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.; ROEMER, DIETMAR, DR.;
LIEPMANN, HANS, DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.; MILKOWSKI, WOLFGANG, DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.; DE;
(73) KALI-CHEMIE PHARMA GMBH, HANNOVER; DE;
(74) INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN, 1020 BERLIN, WALLSTRASSE 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-ACYLAMINOMETHYL-1,4-BENZODIAZEPINEN UND DEREN SALZEN

(57) 2-Acyaminomethyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepine der allgemeinen Formel I, worin R₁ ist ein Wasserstoffatom oder eine niedermolekulare Alkyl- oder Alkenylgruppe oder Cyclopropylmethylgruppe, R₂ ist ein Wasserstoffatom oder eine niedermolekulare Alkyl- oder Alkenylgruppe, R₃ ist eine Gruppe der Formel II, wobei R ist ein Wasserstoffatom oder ein C₁-C₃-Alkyl, R₄ ist ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, insbesondere Chlor- oder Bromatom, ein niedermolekulares Alkyl, niedermolekulares Alkoxy oder Nitro und R₄' ist Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, A und B sind unabhängig voneinander unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, niedermolekulares Alkylthio, niedermolekulares Alkoxy, niedermolekulares Alkyl, Hydroxy, Nitro und Trifluormethyl, oder A und B sind Phenylreste, in welchen zwei benachbarte C-Atome durch eine Methylendioxy- oder Äthylendioxygruppe verbunden sind, sowie deren optische Isomeren und die Säureadditionssalze der Verbindungen der allgemeinen Formel I. Die Verbindungen weisen neben psychopharmakologischen, diuretischen und antiarrhythmischen Wirkungen vor allem ausgeprägte analgetische Eigenschaften bei geringer Toxizität auf. Die Herstellung derselben ist durch Umsetzung der 2-Aminomethyl-1,4-benzodiazepinderivate mit entsprechenden Carbonsäurederivaten möglich. Außerdem werden als Zwischenprodukte mit eigener pharmakologischer Wirkung neue 2-Azidomethyl-1,4-benzodiazepine beschrieben. - Formeln I und II -

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

Verfahren zur Herstellung von 2-Acylaminomethyl-1,4-benzodiazepinen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 2-Acylaminomethyl-1,4-benzodiazepine, deren Salze sowie Verfahren zu ihrer Herstellung. Die neuen Verbindungen können in der Medizin als Heilmittel eingesetzt werden.

Bekannte technische Lösungen

In der DE-OS 2 353 187 sind u. a. 2-Acylaminomethyl-1,4-benzodiazepine beschrieben, in welchen der Acylrest ein niedermolekulares Alkanoyl ist. Diese Substanzen besitzen vor allem eine antikonvulsive Wirkung.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, neue 2-Acylaminomethyl-1,4-benzodiazepine mit neuartigem Wirkungsprofil zu entwickeln.

Wesen der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verfahren zur Herstellung neuer 2-Acylaminomethyl-1,4-benzodiazepine bereitzustellen.

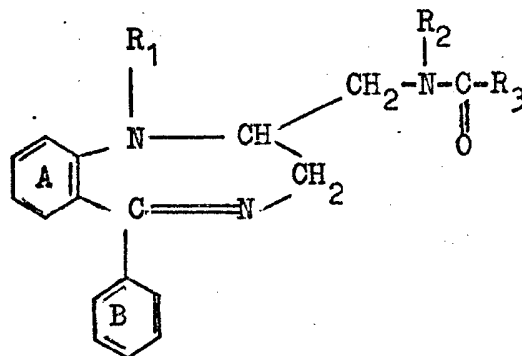
Überraschenderweise wurde dabei gefunden, daß die erfindungsgemäßen 2-Acylaminomethyl-1,4-benzodiazepine neben psychopharmakologischen, diuretischen und antiarrhythmischen Wirkungen vor allem ausgeprägte analgetische Eigenschaften bei geringer Toxizität aufweisen.

22.2.1982

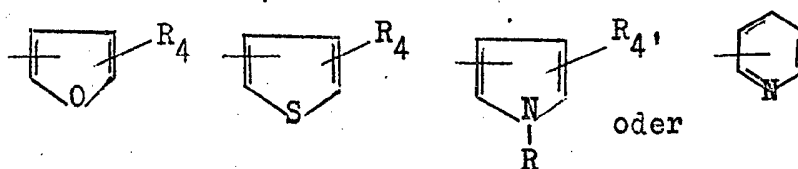
AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

Erfindungsgemäß hergestellt werden 2-Acylaminomethyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepine der allgemeinen Formel I



worin R_1 ist ein Wasserstoffatom oder eine niedermolekulare Alkyl- oder Alkenylgruppe oder Cyclopropylmethylgruppe,
 R_2 ist ein Wasserstoffatom oder eine niedermolekulare Alkyl- oder Alkenylgruppe,
 R_3 ist eine Gruppe der Formel



wobei R ist ein Wasserstoffatom oder ein C_1 - C_3 -Alkyl,
 R_4 ist ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, insbesondere Chlor- oder Bromatom, ein niedermolekulares Alkyl, niedermolekulares Alkoxy oder Nitro und R_4' ist Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl
A und B sind unabhängig voneinander unsubstituiert oder

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, niedermolekulares Alkylthio, niedermolekulares Alkoxy, niedermolekulares Alkyl, Hydroxy, Nitro und Trifluormethyl, oder A und B sind Phenylreste, in welchen zwei benachbarte C-Atome durch eine Methylendioxy- oder Äthylendioxygruppe verbunden sind, sowie deren optische Isomeren und die Säureadditionssalze der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Als Alkyl- und Alkenylgruppen R_1 und R_2 kommen niedermolekulare Gruppen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen in Frage, die gerade oder verzweigt sind, z. B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, tert.-Butyl, Allyl, 2-Butenyl oder 3-Butenyl.

Für R_4 kommen die obengenannten niedermolekularen Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in Frage. In der niedermolekularen Alkoxygruppe kann der Alkylrest 1 bis 4 Kohlenstoffatome haben und gerade oder verzweigt sein.

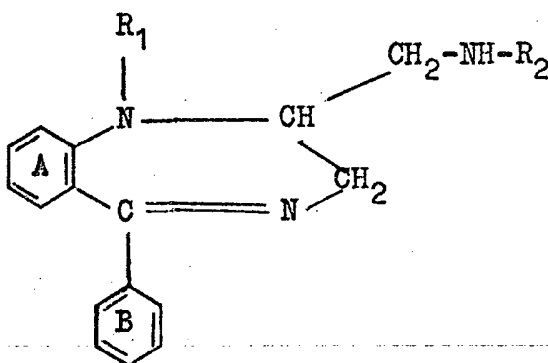
Die Alkylreste in den mit Alkyl, Alkylthio oder Alkoxy substituierten Phenylringen A und/oder B haben ebenfalls die obige Bedeutung. Insbesondere bei Di- und Trisubstitution an den Phenylringen sind der Methyl- und der Äthylrest bevorzugt. Als Halogenatome kommen Fluor, Chlor oder Brom in Frage. Für Alkylthio, Nitro und Trifluormethyl ist die Monosubstitution bevorzugt, für Halogen und/oder Alkyl bzw. und/oder Alkoxy oder Hydroxy Mono- und Disubstitution. Für niedermolekulares Alkoxy, insbesondere Methoxy, ist auch die Trisubstitution begünstigt.

22.2.1982

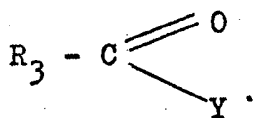
AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I. Die neuen Verbindungen werden dadurch erhalten, daß man in an sich bekannter Weise ein Amin der Formel II



worin A, B, R₁ und R₂ die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder deren Säureadditionssalze mit einer Carbonsäure oder einem reaktiven Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel III,



worin R_3 die obengenannte Bedeutung hat und Y Hydroxy, Halogen, eine niedermolekulare Alkoxygruppe oder O-CO-Z ist, worin Z die Bedeutung R_3 oder niedermolekulare Alkoxygruppe hat, in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -30°C und dem Siedepunkt des eingesetzten Lösungsmittels bei Normaldruck oder bei erhöhtem Druck umgesetzt, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel I erhalten wird, in welcher A, B, R_1 , R_2 und R_3 die obigen Bedeutungen haben, R_2 mit Bedeutung Wasserstoff ggf. in R_2 mit Bedeutung nieder-

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

molekulares Alkyl überführt, im Ring A in an sich bekannter Weise ggf. Chlor, Brom oder Nitro einführt, ggf. die racemischen Gemische in ihre optischen Isomeren auftrennt und ggf. die gebildete Base in ein Säureadditionssalz überführt oder aus dem Säureadditionssalz die freie Base isoliert.

Bei Verwendung eines Carbonsäurehalogenids oder Carbonsäureanhydrids wird die Umsetzung in Gegenwart eines säurebindenden Reagenzes, wie z. B. Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumhydroxid, Triäthylamin, Tripropylamin, Tributylamin oder Pyridin durchgeführt. Sehr geeignet sind auch Substanzen wie 4-Dimethylaminopyridin oder 4-Pyrrolidinopyridin. Im Überschuß eingesetzt können die tertiären Amine zusätzlich als inerte Lösungsmittel dienen; dafür eignen sich aber auch beispielsweise Methylenchlorid, Chloroform, Aceton, Methylisobutylketon, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Xylol oder auch Chlorbenzol.

Bei Verwendung einer Verbindung III, in welcher Y die Bedeutung einer niedermolekularen Alkoxygruppe hat, wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem geschlossenen Gefäß durchgeführt, wobei auch im Überschuß eingesetzter Ester als Lösungsmittel dienen kann. Die Umsetzung kann durch Zugabe eines Metallalkoholats katalysiert werden, beispielsweise durch Zusatz von Aluminiumisopropylat.

Bei Verwendung einer Verbindung III, in welcher Y die Bedeutung Halogen hat, eignen sich insbesondere solche Verbindungen mit Y gleich Chlor.

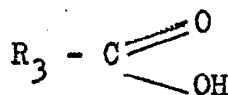
Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich auch dadurch erhalten, daß man eine Verbindung der allge-

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

meinen Formel II, in der A und B, R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen von -30°C bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel IV,



wobei R_3 die oben genannte Bedeutung hat, in Gegenwart eines geeigneten Kopplungsreagenzes, wie beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid, Carbonyldiimidazol oder dergleichen, umgesetzt. Vorzugsweise wird die Umsetzung bei Temperaturen von -30 bis $+30^{\circ}\text{C}$ in Lösungsmitteln, wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol oder Toluol durchgeführt. Die hierbei erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_2 die Bedeutung Wasserstoff hat, können durch nachträgliche Alkylierung in an sich bekannter Weise in die entsprechenden N-Alkylverbindungen übergeführt werden. Dies kann beispielsweise dadurch bewirkt werden, daß man in einer Verbindung der allgemeinen Formel I mit R_2 gleich Wasserstoff diesen unter Verwendung eines geeigneten, inerten Lösungsmittels durch Umsetzung mit einem Metallierungsmittel durch Metall ersetzt und anschließend diese metallierte Verbindung mit einem Alkylhalogenid, Alkylsulfat oder Alkylsulfonsäureester umsetzt.

Die Metallierungsreaktion wie die Alkylierung können bei Temperaturen von -80°C bis zur Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt werden.

Als Metallierungsmittel eignen sich beispielsweise Natrium-

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

hydrid, Lithiumbutyl, Lithiumphenyl, Natriumamid, Lithium-diisopropylamid, aber auch Natriumalkoxid und Thallium-I-alkoxid.

Inerte Lösungsmittel sind in Abhängigkeit vom verwendeten Metallierungsmittel Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, für die Metalloxide aber auch die entsprechenden Alkohole, also für Methoxide Methanol und für Äthoxide Äthanol.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden bei der Synthese in Form ihrer Racemate erhalten. Unter den Schutz dieser Erfindung fallen nun sowohl die racemischen Gemische wie auch die optisch aktiven Formen. Die optisch aktiven Verbindungen können aus den racemischen Gemischen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten optisch aktiven Säuren, wie beispielsweise Weinsäure, O,O'-Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Di-O-isopropyliden-2-oxo-L-gulonsäure und anschließende fraktionierte Kristallisation der gewonnenen Salze in ihre optisch aktiven Antipoden aufgetrennt werden (S. H. Willen, A. Collet, J. Jacques, Tetrahedron 33, (1977) 2725-2736). Aus diesen Salzen kann man die freien Basen gewinnen, und diese gewünschtenfalls in pharmakologisch verträgliche Salze überführen. Durch Umkristallisation aus Lösungsmitteln, wie niederen Alkoholen und/oder Äther, können die racemischen Gemische und ihre optisch aktiven Isomeren sowie deren Säureadditionssalze gereinigt werden. Die Auftrennung in die optisch aktiven Verbindungen kann aber auch in einer geeigneten Vorstufe erfolgen.

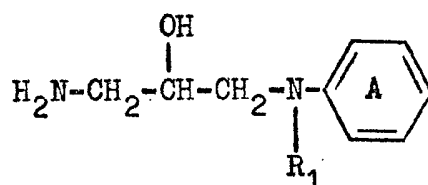
22.2.1982

AP C 07 D /226 419

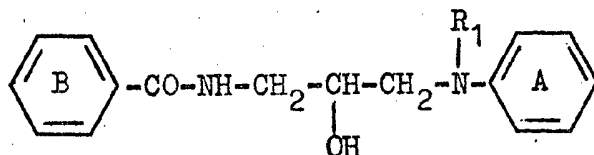
58 513 12 20

Die Herstellung der als Ausgangssubstanzen verwendeten 2-Aminomethyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepine der allgemeinen Formel II kann in an sich bekannter Weise nach Verfahren erfolgen, die in der DE-OS 2 221 558 beschrieben sind. Ausgangsprodukte für die Verbindungen der Formel II sind danach 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane, deren Herstellung in den Deutschen Offenlegungsschriften 2 221 558, 2 314 993, 2 720 915 und 2 720 968 beschrieben ist.

Danach kann man 2-Hydroxy-1,3-diaminopropane der allgemeinen Formel V,



in der R_1 und A die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem gegebenenfalls substituierten Benzoylchlorid zu Verbindungen der allgemeinen Formel VI,



in der A und B und R_1 die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzen.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel V können auf die von M. Chadwick et al. in J. Med. Chem. 9, S. 874

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

(1966) beschriebene Weise hergestellt werden.

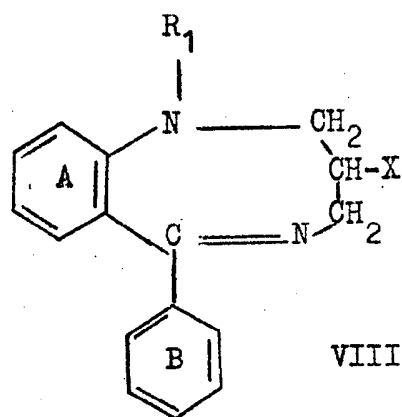
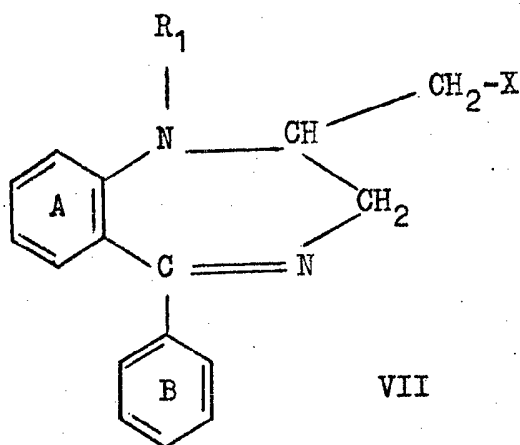
Die Verbindungen der allgemeinen Formel VI, in denen R₁ die Bedeutung Wasserstoff hat, können auf dieser Stufe durch nachträgliche Alkylierung in an sich bekannter Weise in die entsprechenden N-Alkylverbindungen übergeführt werden. Dies geschieht beispielsweise nach den aus der Literatur bekannten Verfahren der reduktiven Carbonyl-Aminierung wie der Leuckart-Wallach- bzw. Eschweiler-Clarke Reaktion (s. H. Krauch, W. Kunz, Reaktionen der Organischen Chemie (1976) S. 126 und 131) oder durch Alkylierung mit Dialkylsulfaten (s. Houben-Weyl XI/1 (1957), S. 207 ff).

Die auf die vorstehende Weise erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel VI können nun in an sich bekannter Weise, wie bereits in den Deutschen Offenlegungsschriften 2 221 558, 2 314 993 und 2 520 937 beschrieben, durch Umsetzung mit Phosphoroxidhalogeniden, vorzugsweise Phosphoroxidchlorid, cyclisiert werden. Man behandelt dazu zweckmäßigerweise Verbindungen der allgemeinen Formel VI oder deren Säureadditionssalze, wie in DE-OS 2 520 937 beschrieben, mit dem Cyclisierungsmittel bei einer Temperatur zwischen 100 und 150 °C und isoliert anschließend das Gemisch der beiden isomeren Verbindungen mit den allgemeinen Formeln VII und VIII

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20



wobei A und B und R_1 die oben angegebenen Bedeutungen haben und X Halogen, vorzugsweise Chlor ist.

Die beiden isomeren Verbindungen VII und VIII liegen im Reaktionsgemisch in wechselnden Mengenverhältnissen von VII zu VIII vor in Abhängigkeit von der Art der Substituenten an den Phenylringen A und B, sowie von deren Stellung. Dies ist jedoch für die folgende Umsetzung dieses Gemisches ohne Belang, da beide Isomere in einheitlicher Reaktion zu Verbindungen der allgemeinen Formel II, in der A, B, R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, reagieren (s. dazu auch Milkowski et al. Eur. J. Med. Chem. 6, S. 501 - 507 (1976)). Eine langwierige Trennung oder Analyse des Isomerengemisches ist daher nicht nötig.

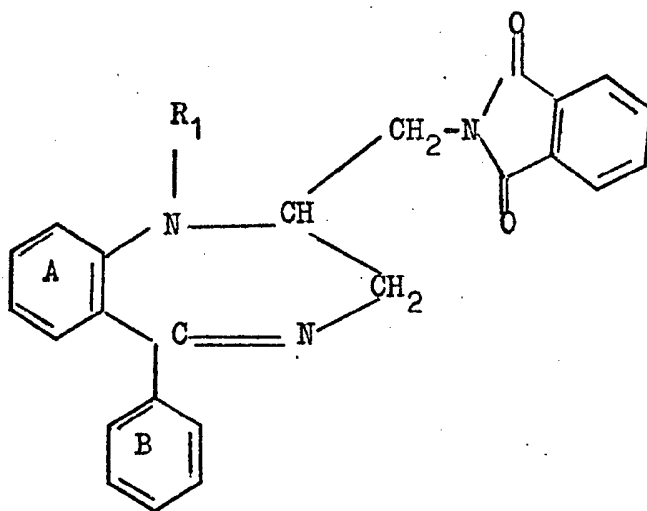
So kann man das, wie oben beschrieben erhaltene Isomerengemisch von Verbindungen der allgemeinen Formeln VII und VIII nach grober Abtrennung von Nebenprodukten, jedoch ohne Trennung in die Einzelkomponenten, wie in der DOS 2 353 187 für die Verbindungen des Typs VII beschrieben, mit Alkali-

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

2-Phthalimidoverbindungen der allgemeinen Formel IX,



wobei A und B und R_1 die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzen und die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel IX roh oder nach vorhergehender Reinigung in an sich bekannter Weise mit Hydrazinhydrat oder mit verdünnter Salzsäure zu Verbindungen der allgemeinen Formel II, wobei A und B und R_1 die oben angegebenen Bedeutungen haben und R_2 gleich Wasserstoff ist, spalten (s. H. Krauch, W. Kunz, Reaktionen der Organischen Chemie (1976), S. 638). Zur Herstellung der 2-Phthalimidoverbindungen der allgemeinen Formel IX werden zweckmäßig Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Isopropanol, Dioxan, Dimethylformamid mit oder ohne Zusatz von Kaliumjodid als Katalysator und Temperaturen von 50 bis 130 °C angewendet.

Für die Spaltungsreaktion von Verbindungen der allgemeinen Formel IX zu Verbindungen der allgemeinen Formel II mit R_2 gleich Wasserstoff werden vorzugsweise Alkohole wie Methanol, Äthanol, Isopropanol, t-Butanol oder Wasser und Tempe-

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

raturen von 20 bis 120 °C, zweckmäßig jedoch die Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, angewendet.

Man kann das Isomerengemisch der allgemeinen Formeln VII und VIII auch dadurch in Verbindungen der allgemeinen Formel II umwandeln, in der R_2 außer Wasserstoff auch die anderen oben für R_2 angegebenen Bedeutungen haben kann, daß man das erwähnte Gemisch, wie in der DOS 2 221 558 für Verbindungen des Typs VII beschrieben, für R_2 gleich Wasserstoff mit Ammoniak oder für R_2 ungleich Wasserstoff mit geeigneten primären Aminen, wie beispielsweise Methylamin, Äthylamin, Propylamin, Butylamin, Allylamin, Cyclopropylmethylamin, mit oder ohne Lösungsmittel, bei Normaldruck oder bei erhöhtem Druck bei Temperaturen von 20 bis 150 °C umsetzt. Zweckmäßig kann bei derartigen Umsetzungen überschüssiges Amin als Lösungsmittel dienen, man kann aber auch inerte Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Äthanol, Isopropanol, t-Butanol, Dioxan, Benzol, Toluol oder Xylol verwenden.

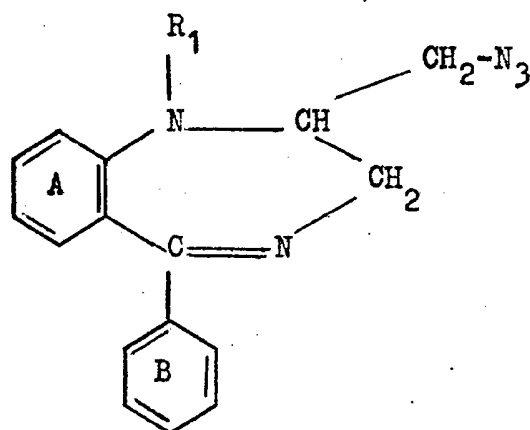
Eine Variante dieses Verfahrens besteht darin, daß man an Stelle von Ammoniak oder der primären Amine deren Alkalimetallsalze mit dem Isomerengemisch von Verbindungen der allgemeinen Formeln VII und VIII reagieren läßt. Als Metalle kommen vor allen Dingen Lithium und Natrium in Frage, als inerte Lösungsmittel dienen zweckmäßigerweise überschüssiges Ammoniak oder die entsprechenden primären Amine, man kann aber auch inerte Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol und Toluol verwenden. Die Alkalimetallsalze können in situ erzeugt oder in fester Form zugesetzt werden, die Temperaturen für die Umsetzungen liegen zwischen -50 und 150 °C.

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

Nach einem neuen Verfahrensaspekt zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, in der A, B, R₁ und R₂ die oben angegebenen Bedeutungen haben, werden durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln VII und/oder VIII mit einem Alkalimetallazid, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumazid, in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen von -30 bis 150 °C die 2-Azidomethyl-1,4-benzodiazepine der allgemeinen Formel X,



worin A und B und R₁ die oben angegebenen Bedeutungen haben, hergestellt. Diese Verbindungen können in Form ihrer Basen oder Säureadditionssalze isoliert werden, sie können aber auch, ggf. nach Entfernung des Lösungsmittels, ohne Abtrennung aus dem Reaktionsgemisch, weiter umgesetzt werden.

Geeignete Lösungsmittel für die Herstellung der Azide der Formel X sind beispielsweise Methylenchlorid, Chloroform, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphortriamid, Methanol, Äthanol, t-Butanol, Aceton, Methylisobutylketon.

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

Die Verbindungen der allgemeinen Formel X sind neue Substanzen und wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I. Darüber hinaus weisen sie auch selbst wertvolle pharmakologische Wirkungen auf. Daher sind auch die Verbindungen der allgemeinen Formel X Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Die psychopharmakologischen Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in Standard-Screening-Tests der PANLABS Inc. im Vergleich mit Meprobramat und Chlordiazepoxid nachgewiesen, desgleichen die bronchodilatatorischen Wirkungen an der durchströmten Meerschweinchenlunge im Vergleich mit Aminophyllin und der antiarrhythmische Effekt nach Chloroform induzierter Arrhythmie am Mäuseherzen im Vergleich zu Chinidin.

Die pharmakologischen Tests ergaben im Dosisbereich von 0,5-100 mg/kg gute Ergebnisse und eignen sich daher therapeutisch als Sedativa, Broncholytika und Antiarrhythmika.

Durch anschließende Spaltung dieser Verbindungen in an sich bekannter Weise mit Hydrazinhydrat/Raney-Nickel unter basischer Katalyse oder mit Propandithiol erhält man die 2-Aminomethyl-1,4-benzodiazepine der allgemeinen Formel II mit R_2 gleich Wasserstoff. Die Reduktion mit Hydrazin erfolgt zweckmäßigerweise in Alkoholen wie Methanol, Äthanol unter Zusatz von tertiären Aminen wie Triäthylamin bei Raumtemperatur. Bei der Reduktion mit Propandithiol dienen Methanol, Äthanol, Dimethylformamid oder Pyridin/Wasser als Lösungsmittel.

Auf die oben beschriebene Weise können 2-Aminomethylverbindungen in die gewünschten 2-Acylaminomethyl-1,4-benzodia-

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

zepine der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Ausdrücklich soll an dieser Stelle betont werden, daß für die oben angegebenen Reaktionen zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln II, IX und X zwar zweckmäßigerweise das Isomerengemisch der Verbindungen VII und VIII verwendet werden kann, doch ist es für den Fachmann offensichtlich, daß man das Isomerengemisch auch in die Einzelkomponenten trennen und diese dann separat in den angegebenen Reaktionen zu Verbindungen der allgemeinen Formeln II, IX und X umsetzen kann.

Eine nachträgliche Substitution des 1,4-Benzodiazepinsystems ist im Phenylring A in an sich bekannter Weise durch Halogen oder die Nitrogruppe möglich, wie in der DE-OS 2 221 558 bereits beschrieben. Zweckmäßigerweise bieten sich als geeignete Produkte für eine solche Substitution Verbindungen der allgemeinen Formeln I, VII, IX und X an. Als Halogenierungsmittel können beispielsweise N-Chlorsuccinimid oder N-Bromsuccinimid dienen. Zur Einführung der Nitrogruppe können die üblichen Nitrierungsreagenzien herangezogen werden, beispielsweise KNO_3 in H_2SO_4 oder Kupfer-II-nitrat-trihydrat in Acetanhydrid.

Man kann auch die als Ausgangssubstanzen verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin A und B mit Ausnahme von Alkyloxy und Alkylthio die oben angegebenen Bedeutungen haben und R_1 gleich Wasserstoff ist, auch dadurch erhalten, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel II mit R_1 gleich Alkyl, vorzugsweise Methyl mit Jodwasserstoffsäure entalkyliert. Die Reaktion wird in konzentrierter Jodwasserstoffsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 100 °C durchgeführt.

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

Die nach den erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden entweder als freie Basen isoliert oder gewünschtenfalls in üblicher Weise in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt. Dazu versetzt man beispielsweise eine Lösung einer Verbindung der allgemeinen Formel I in einem geeigneten Lösungsmittel mit der als Salzkomponente gewünschten Säure. Vorzugsweise wählt man für die Umsetzung organische Lösungsmittel, in denen das entstehende Salz unlöslich ist, damit es durch Filtration abgetrennt werden kann. Solche Lösungsmittel sind beispielsweise Äthanol, Isopropanol, Äther, Aceton, Essigsäureäthylester, Aceton-Äther, Aceton-Äthanol, Äthanol-Äther.

Aus der Literatur ist nun bekannt, daß in 2-Stellung substituierte 1,4-Benzodiazepine wertvolle pharmakologische Eigenschaften bei niedriger Toxizität aufweisen. Insbesondere beeinflussen diese beschriebenen Verbindungen das Zentralnervensystem in spezifischer Weise (s. DE-OS 2 520 937 und 2 754 112). Die Wirkungen dieser Substanzen sind derart, daß sie vor allen Dingen aufgrund ihrer anxiolytischen und aggressionsdämpfenden Eigenschaften wertvolle Arzneimittel zur Behandlung dieser Symptomatik beim Menschen darstellen. Es war nun umso überraschender, daß die neuen erfindungsgemäßen 2-Acylaminomethyl-1,4-benzodiazepine ein pharmakologisch neuartiges Wirkungsprofil zeigen, wobei neben psychopharmakologischen, diuretischen und antiarrhythmischen Wirkungen ausgeprägte analgetische Eigenschaften bei geringer Toxizität in verschiedenen Tests an kleinen Nagern und an Affen auffielen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind nützliche Analgeti-

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

ka, nachweisbar durch ihre Eigenschaften, die Schmerzschwelle bei Säugetieren heraufzusetzen. Dies wurde untersucht in zwei pharmakologischen Standard-Methoden, dem Brennstrahltest an der Maus und dem Arthritisschmerztest an der Ratte.

Beschreibung der pharmakologischen Untersuchungsmethoden

1. Bestimmung der maximalen toxischen Dosis.

Drei männlichen Mäusen mit 20 bis 25 g Gewicht werden per os Maximaldosen von 300 mg/kg der Testsubstanz verabreicht und drei Stunden lang sorgfältig auf Toxizitätssymptome beobachtet. Über einem Zeitraum von 24 Stunden nach der Applikation werden zusätzlich alle Symptome und Todesfälle registriert. Begleitsymptome werden ebenfalls beobachtet und registriert. Die Testsubstanzen werden je nach Wasserlöslichkeit entweder als wäßrige Lösungen oder als Suspensionen ohne Verwendung von Lösungsmitteln hergestellt. Um die Testsubstanz in einer stabilen Suspension zu halten, kann ein Tropfen Tween-80 zugesetzt und das ganze mechanisch homogenisiert werden. Wenn Tod oder toxische Symptome beobachtet werden, werden weiteren Mäusen zunehmend geringere Dosen verabreicht, bis keine toxischen Symptome mehr auftreten. Die niedrigste Dosis, welche toxische Symptome hervorruft, wird als minimale toxische Dosis angegeben.

2. Arthritisschmerztest an der Ratte

Männlichen Ratten vom Stamm OFA mit einem Gewicht von 160-180 g werden mit 20 mg/kg i. p. Pentobarbitalnatrium anästhesiert und 0,1 ml einer Suspension von Mycobacterium smegmae (SI 043) in Paraffinöl (0,6 mg Mycobact./ 0,1 ml Öl) intrakutan in die linke Hinterpfote injiziert. 14 Tage spä-

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

ter, wenn sich besonders in der rechten Hinterpfote eine ausgeprägte sekundäre Arthritis entwickelt hat, werden die Wirkungen der Testsubstanzen untersucht. 30 Minuten vor Verabreichung der Testsubstanzen wird eine Kontrollmessung vorgenommen, indem das Fußgelenk der rechten Hinterpfote dreimal gebeugt wird und die Anzahl der Lautgebungen gezählt werden. Ratten, welche nicht reagieren, werden ausgesondert. 3 Stunden nach oraler Gabe der Testsubstanzen wird die Beugeprozedur wiederholt. Tiere, welche entweder nur einmal oder überhaupt nicht Laut geben, werden als geschützt gegen Schmerzen angesehen. Zwischen 9 und 20 Ratten werden pro Dosis verwendet und die ED_{50} (95 % Vertrauensbereich), bestimmt nach der Methode von Lichtfield und Wilcoxon (1949), wird als Dosis bezeichnet, welche einen Schutz in 50 % der behandelten Tiere erzeugt.

3. Brennstrahl-Test an der Maus

Die Methode basiert auf der von D'Amour und Smith beschriebenen Arbeitsweise (1941), es werden aber gefütterte männliche und weibliche Mäuse mit 16 - 25 g Körpergewicht anstelle von Ratten verwendet. 30 Minuten vor der Behandlung mit der Testsubstanz wurde jede Maus einzeln in ein zylindrisches Gefäß gesetzt, so daß sie sich nicht umdrehen und vorwärts bewegen konnte. Ihr Schwanz ragte in einer engen Rinne liegend aus dem Gefäß heraus. Ein bestimmter Punkt des Schwanzes jedes Tieres (ungefähr 35 mm von der Schwanzwurzel entfernt) wurde der Bestrahlungshitze einer Lampe bekannter Stärke und Temperatur ausgesetzt, die sich direkt unter dem Schwanz befand. Die Zeit in Sekunden, die die Maus brauchte, um den Schwanz aus dem Lichtstrahl zu schnellen, wurde zweimal bestimmt, einmal 30 und einmal 15 Minuten vor

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

subkutaner Verabreichung der Testsubstanz (10 mg/kg). Die Mäuse, deren Reaktionszeiten um mehr als 25 % abwichen, wurden ausgeschieden. Die Reaktionszeiten wurden erneut nach 15 und 30 Minuten nach der Behandlung gemessen und eine Ausdehnung der Reaktionszeiten auf mehr als 75 % der durchschnittlichen Vorbehandlungswerte derselben Maus als analgetischer Effekt angesehen. Als ED₅₀ (95 % Vertrauensbereich) jeder Testsubstanz 30 Minuten nach Verabreichung, bewertet nach Lichtfield und Wilcoxon (1949), wurde die Dosis angesehen, welche die Vorbehandlungsreaktionszeit um mehr als 75 % in 50 % der Tiere verlängerte.

- 1) 1-Methyl-2-[(thiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Sesquitartrat/Hemiiisopropylat)
- 2) 1-Methyl-2-[(furan-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid/Smihydrat)
- 3) 8-Methoxy-1-methyl-2-[(thiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 4) 8-Methoxy-1-methyl-2-[(furan-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 5) 8-Methoxy-1-methyl-2-[(thiophen-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 6) 8-Methoxy-1-methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

- 7) 1-Methyl-2- \angle (thiophen-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 8) 1,7,8-Trimethyl-2- \angle (furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 9) 8-Methoxy-1-methyl-2- \angle (5-methylthiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 10) 1,7-Dimethyl-2- \angle (thiophen-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Dihydrochlorid)
- 11) 1,7-Dimethyl-2- \angle (furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 12) 1-Methyl-2- \angle (5-methylthiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid; 0,4 Aceton)
- 13) 8-Methoxy-1-methyl-2- \angle (furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid; 0,5 Wasser; 0,5 Aceton)
- 14) 1-Methyl-2- \angle (furan-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-(3-methoxyphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 15) 7-Methoxy-1-methyl-2- \angle (furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Sequihydrochlorid; 0,3 Wasser)
- 16) 1-Methyl-2- \angle (thiophen-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-(3-methoxyphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

- 17) 1-Äthyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid; 0,15 Wasser)
- 18) 1-Methyl-2-[(furan-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-(2-fluorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 19) 1-Methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-(2-fluorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 20) 1-Methyl-2-[(thiophen-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-(2-fluorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 21) 1-Methyl-2-[(thiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-(2-fluorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 22) 1-Methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
- 23) 8-Methoxy-1-methyl-2-[(3-methylthiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 24) 7,8-Methylenedioxy-1-methyl-2-[(thiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 25) 7,8-Methylenedioxy-1-methyl-2-[(furan-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 26) 7,8-Methylenedioxy-1-methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
- 27) 8-Methoxy-1-methyl-2-[(5-bromthiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

- 28) 2-[(Thiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
- 29) 8-Methoxy-1-methyl-2-nicotinoylaminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Dihydrochlorid; 0,4 Wasser ; 0,8 Aceton)
- 30) 8-Methoxy-1-methyl-2-picolinoylaminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(1,8 Hydrochlorid)
- 31) 8-Methoxy-1-methyl-2-[(5-methylfuran-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 32) 7,8-Methylenedioxy-1-methyl-2-[(5-methylthiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 33) 8-Methoxy-1-methyl-2-[(1-methylpyrrol-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 34) 8-Methoxy-1-methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-(4-fluorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 35) 8-Methoxy-1-methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-(2-trifluormethylphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 36) 1-Methyl-2-[(1-methylpyrrol-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 37) 8-Chlor-1-methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

- 38) 8-Fluor-1-methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 39) 8-Methoxy-1-methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-(2-fluorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 40) 8-Methoxy-1-methyl-2-[(thiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-(2-fluorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 41) 7,8-Methylenedioxy-1-methyl-2-[(thiophen-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 42) 8-Methoxy-1-methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-(3-fluorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 43) 8-Fluor-1-methyl-2-[(5-methylthiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 44) 7,8-Äthylendioxy-1-methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 45) 1,7-Dimethyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-(2-fluorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(1,4 Hydrochlorid; 0,5 Wasser; 0,2 Äthylacetat)
- 46) 8-Methoxy-1-methyl-2-[(5-bromthiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-(2-fluorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 47) 8-Methoxy-1-methyl-2-[(thiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-(4-fluorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

- 48) 8-Methoxy-1-methyl-2-[(5-bromthiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-(3-fluorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)
- 49) 8-Methoxy-1-methyl-2-[(5-bromthiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-(4-fluorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
(Hydrochlorid)

Die in der Tabelle aufgezeigten pharmakologischen Ergebnisse zeigen, daß die erfindungsgemäßen Substanzen die Schmerzschwelle bei Säugetieren und beim Menschen erheblich heben. Sie stellen somit wertvolle Analgetika zur Behandlung von Schmerzen aller Art in Dosierungen von 0,1 bis 100 mg/kg dar.

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

Tabelle

| Sub- stanz Nr. | MDL (Maus) p.o. mg/kg | Brennstrahl test (Maus) s. c. ED ₅₀ mg/kg | Arthritis- schmerztest (Ratte) p. o. ED ₅₀ mg/kg |
|----------------------|-----------------------------|---|--|
| 1 | > 300 | 2,8 | 13 |
| 2 | > 300 | 2,8 | 32 |
| 3 | > 200 | 5,3 | 20 |
| 4 | > 200 | 7,0 | 21 |
| 5 | > 200 | 2,4 | 15 |
| 6 | > 50 | 2,8 | 9 |
| 7 | > 200 | 0,22 | 19 |
| 8 | > 200 | 8,0 | 14 |
| 9 | > 200 | 5,6 | 14 |
| 10 | > 300 | 3,2 | 32 |
| 11 | > 300 | 1,2 | 30 |
| 12 | > 300 | 2,8 | 10 |
| 13 | > 200 | 6,0 | 15 |
| 14 | > 300 | 1,6 | 32 |
| 15 | > 300 | 8,5 | 32 |
| 16 | > 300 | 0,5 | 32 |
| 17 | > 200 | 2,6 | 22 |
| 18 | > 300 | 4,1 | 18 |
| 19 | > 300 | 0,56 | 13 |
| 20 | > 300 | 1,1 | 18 |
| 21 | > 300 | 6,2 | 13 |
| 22 | | 0,44 | 14 |
| 23 | | 7,2 | 25 |
| 24 | | 3,8 | 10 |
| 25 | | < 5,6 | < 32 |

- 26 - 226419

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

| Sub- stanz Nr. | MDL (Maus) p.o. mg/kg | Brennstrahl- test (Maus) s. c. ED ₅₀ mg/kg | Arthritis- schmerztest (Ratte) p.o. ED ₅₀ mg/kg |
|----------------------|-----------------------------|--|---|
| 26 | | 2,0 | < 5,6 |
| 27 | | > 5,6 | < 32 |
| 28 | | 4,2 | > 32 |
| 29 | | 4,0 | 30 |
| 30 | | 7,0 | > 32 |
| 31 | | 4,4 | 30 |
| 32 | | 5,6 | < 18 |
| 33 | | 1,0 | < 18 |
| 34 | | 2,1 | 5,6 |
| 35 | | 1,0 | < 18 |
| 36 | | 2,1 | > 18 |
| 37 | | 1,2 | > 18 |
| 38 | | 0,32 | < 18 |
| 39 | | 0,7 | < 10 |
| 40 | | 1,2 | < 18 |
| 41 | | 2,1 | 5,6 |
| 42 | | 5,6 | < 18 |
| 43 | | 5,6 | < 18 |
| 44 | | > 5,6 | < 18 |
| 45 | | 3,8 | < 18 |
| 46 | | 5,6 | < 18 |
| 47 | | 3,2 | < 18 |
| 48 | | > 5,6 | < 18 |
| 49 | | > 5,6 | < 18 |

22.2.1982

AP C 07 D / 226.419

58 513 12 20

Zur Verwendung als Arzneistoffe können sowohl die freien Basen als auch deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze eingesetzt werden, d. h. Salze mit solchen Säuren, deren Anionen bei den in Frage kommenden Dosierungen nicht toxisch sind. Ferner ist es von Vorteil, wenn die als Arzneistoffe zu verwendenden Salze gut kristallisierbar und nicht oder nur wenig hygroskopisch sind. Zur Salzbildung mit Verbindungen der allgemeinen Formel I eignen sich beispielsweise für diese Zwecke Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Citronensäure, Essigsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Benzoessäure, Phenyllessigsäure und Mandelsäure.

Die Verbindungen der Formel I können in pharmazeutischen Gebrauchsformen verabreicht werden, welche etwa 0,1 bis 100 mg Aktivsubstanz enthalten, wobei die Dosierung der zu behandelnden Spezies und den individuellen Erfordernissen angepaßt wird. Parenterale Formulierungen werden im allgemeinen weniger Aktivsubstanz als Präparate zu oraler Verabreichung enthalten. Die Verbindungen der Formel I können allein oder in Kombination mit pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterialien in vielen Dosierungsformen eingesetzt werden. Zum Beispiel kann man feste Präparate wie Tabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Suppositorien, Dragees und dergleichen für die orale Verabreichung einsetzen. Feste Präparate können einen anorganischen Trägerstoff wie Talkum oder einen organischen Trägerstoff wie Milchezucker oder Stärke enthalten. Zusätze wie Magnesiumstearat (ein Gleitmittel) können ebenfalls eingesetzt werden. Flüssige Präparate wie Lösungen, Suspensionen oder Emulsio-

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

nen können die üblichen Verdünnungsmittel wie Wasser, Vaseline, Suspensionsmittel wie Polyoxyäthylenglykol und dergleichen enthalten. Es können auch zusätzlich andere Bestandteile zugegeben werden wie Konservierungsmittel, Stabilisierungsmittel und Netzmittel.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie der bisher nicht bekannten Zwischenprodukte X, sie sollen jedoch den Umfang der Erfindung in keiner Weise beschränken.

Die Strukturen der neuen Verbindungen wurden durch spektroskopische Untersuchungen, insbesondere durch eine genaue Analyse der NMR-Spektren gesichert. In den Tabellen werden, wenn keine weiteren Angaben vorliegen, die Schmelzpunkte der Monohydrochloride angegeben. Evtl. Vorliegen von eingeschlossenen Mengen an Wasser, Aceton, Äthanol oder dgl. werden angeführt.

Wenn kein Salz angegeben ist, wurde für die öligen Basen im IR-Spektrum die Amid-C=O-Bande im Bereich $1630-1650\text{ cm}^{-1}$ bestimmt (Gerät Perkin-Elmer IR.-Spektrophotometer 157 G).

Beispiel 1

1-Methyl-2-[(thiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

- a) 202 g N_1 -Benzoyl- N_2 -methyl- N_2 -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan wurden in 1000 ml Phosphoroxidchlorid 2,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann wurde das überschüssige Phosphoroxidchlorid abdestilliert und der Rückstand in Chloroform (1000 ml) aufgenommen. Die Chlo-

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

roformlösung wurde mit 1000 ml Eis/Wasser durchgerührt, die organische Phase wurde abgetrennt und 5 bis 6 mal mit 200 ml Wasser gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase mit 1 200 ml Natronlauge (20 %) geschüttelt und darauf mit Wasser neutral gewaschen. Die Chloroformphase wurde dann durch Zusatz von Natriumsulfat und γ -Tonerde (Aluminiumoxid "Giulini") getrocknet und entfärbt. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung eingedampft.

- b) Die erhaltene Rohbase (202 g) des Gemisches aus 1-Methyl-2-chlormethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin und 1-Methyl-3-chlor-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzodiazocin wurde in 1300 ml Methanol mit 138,5 g Kalium-Phthalimid und 38,2 g Kaliumjodid 22 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde das Methanol abdestilliert und der Rückstand mit 500 ml Chloroform versetzt. Die unlöslichen Anteile wurden abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wurde eingedampft, wobei 256,4 g 1-Methyl-2-phthalimidomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin als öliger Rückstand erhalten wurden.

Dieser wurde ohne weitere Reinigung mit 71,1 g Hydrazinhydrat in 3200 ml Äthanol 4,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann wurden 330 ml konz. Salzsäure (32 %) zugesetzt und die Reaktionsmischung weitere 15 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert. Das Filtrat wurde anschließend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit 1500 ml Wasser versetzt und noch einmal filtriert. Das Filtrat wurde mit Salzsäure versetzt und mit Methylenchlorid wurden alle nicht basischen Anteile entfernt.

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

Durch Zugabe von konz. Natronlauge (50 %) wurde die saure, wäßrige Phase alkalisch gestellt. Die sich ölig ausscheidende Base wurde in Methylenchlorid aufgenommen, mit Kochsalzlösung (10 %) mehrmals gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert.

Der nach Abdestillieren erhaltene Rückstand (127,3 g) wurde in Äther gelöst, filtriert und das Filtrat mit einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in Äther versetzt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert, mit Äther gewaschen und mit Aceton und wenig Isopropanol in der Kälte gerührt. Die Kristalle wurden abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet.

Es wurden 108,5 g 1-Methyl-2-aminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-dihydrochlorid mit Fp: 209 - 213 °C erhalten.

- c) 13,4 g 1-Methyl-2-aminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin (erhalten, wie vorhergehend beschrieben) und 7,65 ml Triäthylamin wurden in 320 ml Methylenchlorid gelöst und unter Rühren und Kühlung mit Eis mit einer Lösung von 8,12 g Thiophen-2-carbonsäurechlorid in 20 ml Methylenchlorid versetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen. Darauf wurde mit Wasser, Natriumcarbonatlösung (10 %) und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurden 21 g Substanz erhalten, die nacheinander mit Cyclohexan, Toluol, Methylenchlorid und Äthanol an 300 g Aluminiumoxid I (stand. Fa. Merck) chromatographiert wurden. Die Toluol- und Methylenchlorid-Eluate (19,4 g) wurden vereinigt, in Äther gelöst und mit einer Lösung von 7,8 g rac.-Wein-

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

säure in Äthanol versetzt. Durch Zugabe von Äther wurde das Salz ausgefällt und nach der Filtration aus Äthanol bei -70 bis -60 °C umkristallisiert.

Es wurden 10 g 1-Methyl-2-[(thiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepintartrat x 0,4 Mol Äthanol mit Fp: 110 - 125 °C (Zersetzung) erhalten. Die Base hatte einen Fp. 112 - 115 °C.

Beispiel 2

1-Methyl-2-[(thiophen-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

- a) 68,4 g des nach Beispiel 1a erhaltenen Cyclisierungsgemisches aus 1-Methyl-2-chlormethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin und 1-Methyl-3-chlor-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzodiazocin wurden mit 47,2 g Natriumazid in 450 ml Dimethylformamid 4 Stunden auf 100 °C erwärmt. Danach wurde das Dimethylformamid im Vakuum abdestilliert und der Rückstand zwischen 300 ml Toluol und 200 ml Wasser verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Kochsalzlösung (10 %) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert (Rohprodukt 56,1 g).

Der Rückstand wurde in Äther gelöst und mit einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in Äther versetzt. Die ausfallenden Kristalle wurden abfiltriert und aus Aceton/Isopropanol umkristallisiert.

Es wurden 36,7 g 1-Methyl-2-azidomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepinhydrochlorid mit Fp: 181 - 183 °C erhalten.

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

- b) 21,7 g 1-Methyl-2-azidomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepinhydrochlorid wurden in 325 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 9,5 ml Triäthylamin mit 13,5 ml Hydrazinhydrat versetzt. Dann wurde die Reaktionslösung bei Raumtemperatur portionsweise unter Rühren mit 10 g Raney-Nickel versetzt. Die Raney-Nickel-Zugabe war nach 3 Stunden beendet. Die Reaktionsmischung wurde noch 1 Stunde gerührt, dann wurde das Raney-Nickel abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser und Kochsalzlösung (10 %) gewaschen. Dann wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Es wurden 17,1 g 1-Methyl-2-aminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin erhalten, dessen Dihydrochlorid einen Fp. 209 - 213 °C hatte.
- c) 13,5 g Thiophen-3-carbonsäure wurden in 300 ml Methylenchlorid gelöst und auf 0 bis 5 °C abgekühlt. Darauf wurden 14,5 ml Triäthylamin zugegeben und dann innerhalb von 5 bis 10 Minuten 11,2 ml Chlorameisensäureäthylester zutropft. Die Reaktionslösung wurde anschließend noch 30 Minuten bei 0 bis 5 °C gerührt und dann unter Kühlung so zu einer Lösung von 27,9 g 1-Methyl-2-aminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin in 200 ml Methylenchlorid getropft, daß die Temperatur zwischen 0 und 5 °C blieb. Anschließend wurde die Reaktionslösung noch 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser, verdünnter Ammoniaklösung (10 %) und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurden 37,8 g Rohprodukt erhalten.

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

Die Rohbase wurde in Äther gelöst und mit einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in Äther versetzt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und mit Aceton/Essigsäureäthylester ausgekocht. Es wurden 21,9 g 1-Methyl-2-[(thiophen-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepinhydrochlorid mit Fp. 234 - 237,5 °C erhalten.

Beispiel 3

7-Nitro-1-methyl-2-[(thiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin.

2,5 g 1-Methyl-2-[(thiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin wurden in 9 ml Acetanhydrid gelöst und bei 30 bis 35 °C portionsweise mit 1,58 g Kupfer(II)-nitrat · 3H₂O versetzt. Nach beendeter Zugabe des Kupfersalzes wurde die Reaktionsmischung auf eine gesättigte Natriumbicarbonatlösung und Eis gegeben. Die alkalische Lösung wurde mit Methylenchlorid (50 ml) extrahiert und in üblicher Weise aufgearbeitet.

Nach Überführung in das Hydrochlorid wurden 0,7 g 7-Nitro-1-methyl-2-[(thiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-hydrochlorid mit Fp. 254 - 256 °C erhalten.

Beispiel 4

7-Nitro-1-methyl-2-[(thiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

Eine Lösung von 5,2 g 1-Methyl-2-chlormethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin in 50 ml Eisessig wurde bei 5 °C mit einer Lösung von 4,5 g Kaliumnitrat in 8 ml konz.

Schwefelsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann auf 200 g Eis gegossen, mit verdünnter Natronlauge (20 %) alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde 7-Nitro-1-methyl-2-chlormethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin erhalten, dessen Hydrochlorid Fp: 213 - 214 °C hatte.

4,5 g dieser Verbindung wurden in 50 ml Methanol mit 2,7 g Kaliumphthalimid und 800 mg Kaliumjodid unter Rückfluß erhitzt. Nach üblichem Aufarbeiten wurden 4 g 7-Nitro-1-methyl-2-phthalimidomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin erhalten. Diese wurden mit 200 ml Salzsäure (24 %) 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wurde eingeengt und vorsichtig mit Natriumhydroxidlösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Dann wurde wie üblich mit Methylenchlorid das rohe Reaktionsprodukt (2 g 7-Nitro-1-methyl-2-aminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin) isoliert und ohne Reinigung in 100 ml Methylenchlorid gelöst. Nach Zugabe von 0,65 g Triäthylamin wurde unter Eiskühlung mit einer Lösung von 0,93 g Thiophen-2-carbonsäurechlorid in 20 ml Methylenchlorid versetzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 1,8 g 7-Nitro-1-methyl-2-[(thiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepinhydrochlorid mit Fp. 254 - 256 °C erhalten.

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

Beispiel 5

7-Chlor-1-methyl-2-[(furan-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

4,2 g 1-Methyl-2-chlormethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin und 1,95 g N-Chlorsuccinimid wurden in 75 ml Methylenchlorid 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann wurde die Reaktionslösung mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren und Abdestillieren des Lösungsmittels wurden 4,5 g 7-Chlor-1-methyl-2-chlormethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin erhalten, dessen Hydrochlorid Fp. 110 - 112 °C (aus Isopropanol) hatte.

4,0 g dieser Verbindung wurden in 25 ml Methanol mit 2,5 g Kaliumphthalimid und 750 mg Kaliumjodid 20 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde das Methanol abdestilliert und der Rückstand mit 25 ml Chloroform versetzt. Die unlöslichen Anteile wurden abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand (6,3 g) mit 1,9 g Hydrazinhydrat in 100 ml Äthanol 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Darauf wurden 10 ml konzentrierte Salzsäure (32%ig) zugesetzt und die Reaktionsmischung weitere 15 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit 50 ml Wasser versetzt und nochmals filtriert. Das Filtrat wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Methylenchlorid (100 ml) extrahiert. Durch Zugabe von konzentrierter Natriumhydroxidlösung (50%ig) wurde die Base ölig ausgefällt, in Methylenchlorid gelöst, mit gesättigter Natrium-

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

chloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurden 3,1 g 7-Chlor-1-methyl-2-aminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin erhalten.

Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung in 80 ml Methylenchlorid gelöst und mit 1,05 g Triäthylamin versetzt. Dann wurde unter Kühlen mit Eis unter Ausschluß von Feuchtigkeit eine Lösung von 1,35 g Furan-2-carbonsäurechlorid in 10 ml Methylenchlorid zugetropft. Anschließend wurde die Reaktionslösung noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und wie üblich aufgearbeitet.

Nach Überführung in das Hydrochlorid wurden 2,67 g 7-Chlor-1-methyl-2-[(furan-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepinhydrochlorid mit Fp. 235 - 236,5 °C erhalten.

Beispiel 6

1-Methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-(2'-fluorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

12,5 g 1-Methyl-2-aminomethyl-5-(2'-fluorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-dihydrochlorid wurden in 160 ml Methylenchlorid unter Zugabe von 15,9 ml Triäthylamin gelöst. Dann wurde unter Eiskühlung eine Lösung von 5,0 g Furan-3-carbonsäurechlorid in 50 ml Methylenchlorid zuge-
tropft. Nachdem die Reaktionslösung noch 3 h bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde wie üblich aufgearbeitet. Es wurden 9,0 g des Hydrochlorids mit Fp. 227 - 228 °C erhalten.

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

Beispiel 7

8-Methoxy-1-methyl-2-[(1-methylpyrrol-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-(2'-chlorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin.

9,2 g 8-Methoxy-1-methyl-2-aminomethyl-5-(2'-chlorphenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin wurden in 230 ml Methylenchlorid gelöst und mit 4,0 ml Triäthylamin versetzt. Dann wurden eine Lösung von 4,0 g 1-Methylpyrrol-2-carbonsäurechlorid in 25 ml Methylenchlorid unter Eiskühlung zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde sofort wie üblich aufgearbeitet. Es wurden 2,4 g des Hydrochlorids, das 0,66 Mol H₂O enthielt, mit Fp. 178 - 225 °C (unter Zersetzung) erhalten.

Beispiel 8

2-[(Thiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

10 g 1-Methyl-2-aminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin wurden in 40 ml Jodwasserstoffsäure (67 %) unter Rühren für 4 Stunden auf 80 °C erwärmt. Anschließend wurde die Reaktionsflüssigkeit auf Eis (500 g) gegossen und mit festem Natriumcarbonat vorsichtig neutralisiert. Nach Zusatz von 50 ml konz. Natronlauge wurde die Base mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurden 9 g ölige Base an 2-Aminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin erhalten.

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

Die ölige Base wurde in 250 ml Methylenchlorid unter Zusatz von 3,6 g Triäthylamin gelöst und unter Rühren und Kühlen mit einer Lösung von 5,2 g Thiophen-2-carbonsäurechlorid in 25 ml Methylenchlorid tropfenweise versetzt. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und aufgearbeitet. Es wurden 20 g öliger Rückstand erhalten, der mit Toluol an 200 g Aluminiumoxid II chromatographiert wurde. In 200 ml-Fractionen wurde in den Fractionen 10 bis 24 das gewünschte Reaktionsprodukt angereichert und nach dem Verdampfen des Toluols gemeinsam in 200 ml Methylenchlorid aufgenommen. Die Methylenchloridlösung wurde mit 50 g γ -Ton-erde gerührt, filtriert und das Filtrat eingedampft. Als Rückstand wurden 14,2 g Rohprodukt erhalten, das aus Toluol umkristallisiert wurde. Es wurden 6,7 g der Base mit Fp.: 172 - 174 °C erhalten.

Beispiel 9

1-Methyl-2-[(thiophen-2-carbonyl)-N-methylaminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

7,6 g 1-Methyl-2-[(thiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin wurden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 0,66 g Natriumhydrid (80 % in Öl) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf 5 °C abgekühlt und langsam mit einer Lösung von 1,36 ml Methyljodid in 10 ml Tetrahydrofuran versetzt (Zutropfzeit ca. 30 Min.). Die Reaktionslösung wurde anschließend 2 Stunden bei 5 bis 10 °C gerührt, danach mit 10 ml Eiswasser und soviel Toluol verdünnt, daß nach Zugabe von weiterem Wasser zwei Phasen gebildet wurden. Die organische Phase wurde mehrfach mit Was-

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

ser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurden 7,5 g Rohprodukt erhalten.

Das Rohprodukt wurde in 50 ml trockenem Äther gelöst und mit einer gesättigten Lösung von 7,8 g D,L-Weinsäure in Äthanol versetzt. Durch weiteren Zusatz von Äther wurde das Tartrat ausgefällt, abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert.

Es wurden 9 g 1-Methyl-2-[(thiophen-2-carbonyl)-N-methylaminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepintartrat x 0,4 Mol Äthanol mit Fp. 110 - 125 °C erhalten.

Beispiel 10

1-Methyl-2-[(thiophen-2-carbonyl)-N-n-propylaminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

10 g des nach Beispiel 1a aus N₁-Benzoyl-N₂-methyl-N₂-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan durch Cyclisierung mit Phosphoroxidchlorid erhaltenen Produkts wurden mit 100 ml n-Propylamin 24 Stunden im Autoklaven auf 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das überschüssige Amin abdestilliert. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und nach Zusatz von 50 ml verdünnter Natronlauge (20 %) mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurden 8 g 1-Methyl-2-propylaminomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin als öliges Rück-

- 40 - 226419

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

stand erhalten.

Der Rückstand wurde in 150 ml Methylenchlorid unter Zusatz von 2,6 g Triäthylamin gelöst und unter Rühren und Kühlen mit Eis mit einer Lösung von 3,8 g Thiophen-2-carbonsäurechlorid in 20 ml Methylenchlorid versetzt. Die Reaktionslösung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, darauf mit Wasser, Natriumcarbonatlösung (10 %) und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand (9 g) wurde in Äthanol mit 2 Molen rac.-Weinsäure versetzt und aus Äthanol/Äther kristallisiert.

Es wurden 7 g der Base erhalten, welche mit 1,6 Mol Weinsäure und 0,5 Mol H_2O kristallisierte. Fp.: 108 - 118 °C (unter Zersetzung).

Entsprechend den Beispielen 1 bis 10 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

1-Methyl-2-[(thiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-Derivate der allgemeinen Formel I, in welchen die Substituenten in den Ringen A und B und R_4 folgende Bedeutung haben:

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

| | | | Schmelzpunkt °C |
|---------------------------------------|-------------------------|----------------|------------------------|
| A | B | R ₄ | Hydrochlorid |
| H | H | H | 112 - 115 |
| 8-Cl | H | H | 240 - 242 |
| | | | 1,5 HCl |
| 7-F | H | H | 224 - 227 |
| 8-F | H | H | 232 - 236 |
| 7-CH ₃ | H | H | 219 - 224 |
| 6,8-di-CH ₃ | H | H | 232 - 234 |
| 7,8-di-CH ₃ | H | H | 246 - 249 |
| 8-C ₂ H ₅ | H | H | 221 - 223,5 |
| 7-i-C ₃ H ₇ | H | H | 262 - 264 |
| 7-OCH ₃ | H | H | 150 - 157 |
| | | | . 0,5 H ₂ O |
| 8-OCH ₃ | H | H | 230,5-231,5 |
| 7,8-di-OCH ₃ | H | H | 243 - 245 |
| 6,8-di-OCH ₃ | H | H | 245 - 246,5 |
| 8-OC ₂ H ₅ | H | H | 195 - 197 |
| | | | . 1 Aceton |
| 7-n-OC ₃ H ₇ | H | H | 227 - 230 |
| | | | 1,4 HCl |
| 7,8-OCH ₂ O- | H | H | 259 - 263 |
| 7,8-OC ₂ H ₄ O- | H | H | 265 - 276 |
| 8-SCH ₃ | H | H | 259 - 265 |
| H | 2-F | H | 241 - 242 |
| H | 3-OCH ₃ | H | 205 - 208 |
| H | 2,6-di-OCH ₃ | H | 202 - 205 |
| H | 3,4-di-OCH ₃ | H | 218 - 220 |
| 7-CH ₃ | 2-F | H | 238 - 249 |
| 8-OCH ₃ | 3-F | H | 236 - 238 |
| 8-OCH ₃ | 4-F | H | 226 - 229 |

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

| | | | Schmelzpunkt °C |
|------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| A | B | R ₄ | Hydrochlorid |
| 8-OCH ₃ | 2-F | H | 213 - 216 |
| 8-OCH ₃ | 2-Cl | H | 220 - 229 |
| 8-OCH ₃ | 2-Br | H | 229 - 232 |
| 8-OCH ₃ | 2-CF ₃ | H | 173 - 177 |
| 8-OCH ₃ | 3-CF ₃ | H | 224 - 227 |
| 8-OCH ₃ | 4-CF ₃ | H | 224 - 227 |
| 8-OCH ₃ | 2-CH ₃ | H | 229 - 232 |
| 7-F | 3,4,5-tri-OCH ₃ | H | 201 - 203 |
| 7-CH ₃ | 3,4,5-tri-OCH ₃ | H | 178 - 182 |
| 7-Br | 2-Cl | H | 246 - 247,5 |
| 7-CF ₃ | H | H | 254 - 256 |
| 7,8-OCH ₂ O- | 2-F | H | |
| H | H | 5-C ₂ H ₅ | 192 - 195 |
| 8-OCH ₃ | 2-F | 5-C ₂ H ₅ | 171 - 174 |
| H | H | 4-CH ₃ | 221 - 223 |
| | | | 0,75 Aceton |
| H | H | 3-CH ₃ | 227 - 228 |
| 8-OCH ₃ | H | 3-CH ₃ | 226 - 227 |
| 7-n-OC ₃ H ₇ | H | 3-CH ₃ | 186 - 189 |
| 8-OCH ₃ | 2-F | 3-CH ₃ | 161 - 165 |
| | | | • 0,5 H ₂ O |
| 8-OCH ₃ | 2-F | 5-CH ₃ | 180 - 189 |
| | | | (Zers.) |
| | | | • 0,25 H ₂ O |
| 8-OCH ₃ | 2-F | 4-CH ₃ | 198 - 202 |
| | | | • 0,15 H ₂ O |
| H | H | 4-Br | 202 - 205 |
| H | H | 5-Br | 236 - 245 |
| 8-OCH ₃ | H | 5-Br | 225 - 226 |

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

| A | B | R ₄ | Schmelzpunkt °C Hydrochlorid |
|----------------------------------|------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 8-OCH ₃ | 2-F | 5-Br | 219,5-220,5 |
| 8-OCH ₃ | 3-F | 5-Br | 221 - 222 |
| 8-OCH ₃ | 4-F | 5-Br | 228 - 231 |
| H | H | 5-CH ₃ | 218 - 223 |
| | | | • 0,4 Aceton |
| 8-F | H | 5-CH ₃ | 238 - 240 |
| 7-OCH ₃ | H | 5-CH ₃ | 246 - 251 |
| 8-OCH ₃ | H | 5-CH ₃ | 231 - 233 |
| 8-OC ₂ H ₅ | H | 5-CH ₃ | 238 - 240 |
| 7,8-OCH ₂ O- | H | 5-CH ₃ | 257 - 267 |
| 8-SCH ₃ | H | 5-CH ₃ | 229 - 232 |
| 7-CH ₃ | 2-F | 5-CH ₃ | 238 - 247 |
| 7-F | 3,4,5-OCH ₃ | 5-CH ₃ | 170 - 172 |
| H | H | 5-OCH ₃ | Ö1 |
| H | H | 5-OC ₂ H ₅ | Ö1 |
| H | H | 5-Cl | Ö1 |
| 8-OCH ₃ | 4-F | 5-CH ₃ | Ö1 |
| 8-OCH ₃ | 4-F | 4-CH ₃ | Ö1 |
| 7,8-OCH ₂ O- | 2-F | 5-CH ₃ | Ö1 |
| 7,8-OCH ₂ O- | 2-F | 4-CH ₃ | Ö1 |
| 7,8-OCH ₂ O- | 2-F | 5-OCH ₃ | Ö1 |
| H | 2-F | 5-OCH ₃ | Ö1 |
| H | 2-F | 4-Br | 204 - 208 |

22.2.1982

AP C 07 D / 226 419

58 513 12 20

1-Methyl-2-[(thiophen-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-Derivate der allgemeinen Formel I, in welchen die Substituenten in den Ringen A und B und R₄ folgende Bedeutung haben:

| A | B | R ₄ | Schmelzpunkt °C Hydrochlorid |
|-----------------------------------|----------------------------|----------------|---|
| 7-CH ₃ | H | H | 244 - 245,5 2 HCL |
| 6,8-di-CH ₃ | H | H | 227 - 229 |
| 7,8-di-CH ₃ | H | H | 245 - 247 |
| 8-C ₂ H ₅ | H | H | 209 - 212 |
| 7-i-C ₃ H ₇ | H | H | 247 - 252 |
| 7-OCH ₃ | H | H | 127 - 130 1,34 HCl.0,45 H ₂ O |
| 8-OCH ₃ | H | H | 222 - 224 |
| 7,8-di-OCH ₃ | H | H | 227 - 229 |
| 8-OC ₂ H ₅ | H | H | 160 - 166 0,9 Aceton |
| 7-n-C ₃ H ₇ | H | H | 227 - 230 |
| 7,8-OCH ₂ O- | H | H | 264 - 269 |
| 8-SCH ₃ | H | H | 243 - 246 |
| H | 2-F | H | 242 - 243 |
| H | 3-OCH ₃ | H | 205 - 207,5 |
| H | 3,4-di-OCH ₃ | H | 216 - 217 |
| 7-Br | 2-Cl | H | 259 - 263 |
| 7-F | 3,4,5-tri-OCH ₃ | H | 219 - 223 |
| 7-CH ₃ | 3,4,5-tri-OCH ₃ | H | 184 - 187 |
| H | 3-CF ₃ | H | 231 - 232 |
| 8-OCH ₃ | 4-OCH ₃ | H | 218 - 222 |

22.2.1982

AP C 07 D / 226 419

58 513 12 20

| A | B | R ₄ | Schmelzpunkt °C Hydrochlorid |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------|
| 7-Cl,8-OCH ₃ | 2-F | H | Öl |
| 8-CH ₃ | 2-F | H | Öl |
| 8-NO ₂ | H | H | Öl |
| 8-OC ₂ H ₅ | 2-F | H | Öl |
| 8-i-OC ₃ H ₇ | 2-F | H | Öl |
| 7,8-OCH ₂ O- | 2-F | H | Öl |
| 6-OCH ₃ | 2-F | H | Öl |
| 7-F,8-OCH ₃ | 2-F | H | Öl |
| 6,7-OCH ₂ O- | 2-F | H | Öl |
| H | 2-F | H | Öl |
| H | 4-CF ₃ | H | Öl |
| 6-OH | 2-F | H | Öl |
| 9-CH ₃ | H | H | Öl |
| 8-CH ₃ | H | H | Öl |
| H | H | 2-CH ₃ | Öl |
| H | 2-F | 2-CH ₃ | Öl |
| 8-CH ₃ ,6-OCH ₃ | 2-F | H | Öl |

22.2.1982

AP C 07 D / 226 419

58 513 12 20

1-Methyl-2-[(furan-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-
1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-Derivate der allgemeinen
Formel I, in welchen die Substituenten in den Ringen A und
B und R₄ folgende Bedeutung haben:

| A | B | R ₄ | Schmelzpunkt °C Hydrochlorid |
|-----------------------------------|----------------------------|-------------------|---------------------------------|
| H | H | H | 222 - 225 |
| 7-CH ₃ | H | H | 238 - 240 |
| 8-C ₂ H ₅ | H | H | 217,5-219 |
| 7-1-C ₃ H ₇ | H | H | 245 - 251 |
| 7-OCH ₃ | H | H | 219 - 222 |
| | | | 0,25 H ₂ O |
| 6,8-di-OCH ₃ | H | H | 242 - 244 |
| 7,8-di-OCH ₃ | H | H | 242,5-244 |
| 7,8-OCH ₂ O- | H | H | 258 - 265 |
| 8-SCH ₃ | H | H | 246 - 249 |
| H | 2-F | H | 225 - 227 |
| H | 3-OCH ₃ | H | 195 - 197 |
| H | 3,4-di-OCH ₃ | H | 215 - 217 |
| | | | 0,3 H ₂ O |
| 7-Br | 2-Cl | H | 237 - 239 |
| 7-F | 3,4,5-tri-OCH ₃ | H | 168 - 172 |
| 7-CH ₃ | 3,4,5-tri-OCH ₃ | H | 191 - 197 |
| 7,8-di-CH ₃ | H | H | 241 - 244 |
| 6,8-di-CH ₃ | H | H | 232,5-234 |
| H | H | 5-CH ₃ | 196 - 198 |
| 8-OCH ₃ | H | 5-CH ₃ | 228 - 230 |

22.2.1982

AP C 07 D / 226 419

58 513 12 20

| A | B | R ₄ | Schmelzpunkt °C Hydrochlorid |
|------------------------------------|---|-------------------|---------------------------------|
| 7-n-OC ₃ H ₇ | H | 5-CH ₃ | 216 - 219 |
| H | H | 5-NO ₂ | 199 - 200 (Base) |

1-Methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-
1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-Derivate der allgemeinen
Formel I, in welchen die Substituenten in den Ringen A und B
und R₄ folgende Bedeutung haben:

| A | B | R ₄ | Schmelzpunkt °C Hydrochlorid |
|-----------------------------------|---|----------------|---|
| H | H | H | 135 - 137 (Base) |
| 7-Cl | H | H | 251 - 253 1,1 HCl |
| 8-Cl | H | H | 229 - 231 |
| 7-F | H | H | 224 - 226 |
| 8-F | H | H | 235 - 236 |
| 7-CH ₃ | H | H | 224 - 226 |
| 7,8-di-CH ₃ | H | H | 243,5-247 |
| 6,8-di-CH ₃ | H | H | 231 - 232 |
| 8-C ₂ H ₅ | H | H | 201 - 204 |
| 7-i-C ₃ H ₇ | H | H | 243 - 246 • 0,2 H ₂ O |
| 7-OCH ₃ | H | H | 132 - 138 1,5 HCl.0,3 H ₂ O |

22.2.1982

AP C 07 D / 226 419

58 513 12 20

| A | B | R ₄ | Schmelzpunkt °C Hydrochlorid |
|---|-------------------------|----------------|----------------------------------|
| 8-OCH ₃ | H | H | 213 - 216 |
| 8-OC ₂ H ₅ | H | H | 147 - 152 |
| | | | .0,5 H ₂ O.0,5 Aceton |
| 7-n-OC ₃ H ₇ | H | H | 214 - 218 |
| 7,8-di-OCH ₃ | H | H | 240 - 241,5 |
| 7,8-OCH ₂ O- | H | H | 201 - 204 |
| | | | (Base) |
| 7,8-OCH ₂ CH ₂ O- | H | H | 267 - 275 |
| 8-SCH ₃ | H | H | 247 - 249 |
| H | 2-F | H | 227 - 228 |
| H | 3-CF ₃ ,4-Cl | H | 184 - 186 |
| | | | .0,6 H ₂ O.0,3 Aceton |
| H | 3-OCH ₃ | H | 183 - 186 |
| H | 2,6-di-OCH ₃ | H | 198 - 202 |
| H | 3,4-di-OCH ₃ | H | 215 - 217 |
| 7-CH ₃ | 2-F | H | 236 - 243 |
| | | | 1,4 HCl.0,5 H ₂ O |
| | | | .0,2 Essigester |
| 8-OCH ₃ | 2-Cl | H | 220 - 222 |
| | | | .0,5 H ₂ O |
| 8-OCH ₃ | 2-Br | H | 228 - 233 |
| | | | .0,5 H ₂ O |
| 8-OCH ₃ | 3-F | H | 234 - 236 |
| 8-OCH ₃ | 4-F | H | 229 - 232 |
| 8-OCH ₃ | 2-F | H | 220 - 221 |
| 8-OCH ₃ | 2-CF ₃ | H | 219 - 222 |
| | | | .1,3 H ₂ O |
| 8-OCH ₃ | 3-CF ₃ | H | 179 - 181 |
| | | | (Base) |

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

| A | B | R ₄ | Schmelzpunkt °C Hydrochlorid |
|------------------------------------|----------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| 8-OCH ₃ | 4-CF ₃ | H | 231 - 232 • 0,7 H ₂ O |
| 8-OCH ₃ | 2-CH ₃ | H | 211 - 214 |
| 8-OCH ₃ | 2,4-di-Cl | H | 229 - 233 |
| 7-F | 3,4,5-tri-OCH ₃ | H | 218 - 221 |
| 7-CH ₃ | 3,4,5-tri-OCH ₃ | H | 164 - 167 |
| H | 2-CF ₃ | H | 199 - 201 |
| H | 2,6-di-F | H | 228 - 229 |
| H | 2-Br | H | 218 - 220 |
| H | 3-CF ₃ | H | 215 - 217 |
| | | | bzw. 194 - 195 |
| 8-OCH ₃ | 2-OCH ₃ | H | 206 - 209 |
| 8-OCH ₃ | 3-OCH ₃ | H | 216 - 219 |
| 8-OCH ₃ | 4-OCH ₃ | H | 230 - 233 |
| H | 4-CF ₃ | H | Öl |
| 8-CH ₃ | 2-F | H | Öl |
| 8-OCH ₃ | 2,6-di-F | H | Öl |
| 8-NO ₂ | H | H | Öl |
| 8-OC ₂ H ₅ | 2-F | H | Öl |
| 8-i-OC ₃ H ₇ | 2-F | H | Öl |
| 7,8-OCH ₂ O- | 2-F | H | Öl |
| 6-OCH ₃ | 2-F | H | Öl |
| 7-F,8-OCH ₃ | H | H | Öl |
| 8-OCH ₃ | 4-F | 2-CH ₃ | Öl |
| 8-OCH ₃ | 4-F | 5-CH ₃ | Öl |
| H | H | 2-CH ₃ | Öl |
| H | H | 5-CH ₃ | Öl |
| 8-i-OC ₃ H ₇ | 2-F | 2-CH ₃ | Öl |

22.2.1982

AP C 07 D / 226 419

58 513 12 20

| A | B | R ₄ | Schmelzpunkt °C Hydrochlorid |
|--|-----|-------------------|---------------------------------|
| 8-i-OC ₃ H ₇ | 2-F | 5-CH ₃ | Öl |
| 7,8-OCH ₂ O- | 2-F | 2-CH ₃ | Öl |
| 7,8-OCH ₂ O- | 2-F | 5-CH ₃ | Öl |
| H | 2-F | 2-CH ₃ | Öl |
| H | 2-F | 5-CH ₃ | Öl |
| 8-CH ₃ | H | H | Öl |
| 8-CH ₃ , 6-OCH ₃ | 2-F | H | Öl |
| 7-CH ₃ , 9-Cl | H | H | Öl |

R₁-A-2-(R₃-carbonyl-R₂-aminomethyl)-5-B-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel I, in welchen A, B, R₁, R₂, R₃ und R₄ folgende Bedeutung haben:

226419

51

22.2.1982

AP C 07 D / 226.419

58 513 12 20

| | R ₃ | R ₁ | R ₂ | R ₄ | A | B | Schmelzpunkt °C |
|-------------|----------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------------------------|-----------------|
| Thiophen-2- | | C ₂ H ₅ | H | H | H | HCl | 238 - 241 |
| " | | CH ₃ | C ₂ H ₅ | H | H | Base | 115 - 117 |
| " | | CH ₃ | C ₂ H ₅ | H | 8-OCH ₃ | H 1,2 HCl. 0,5 Aceton | 102 - 115 |
| " | | CH ₃ | n-C ₃ H ₇ | H | H | H 1,6 Tart. 0,5 H ₂ O | 108 - 118 |
| " | | CH ₃ | Allyl | H | H | Base | 112 - 114 |
| " | | CH ₃ | CH ₃ | H | H | H 1,4 Tartat | 96 - 105 |
| Thiophen-3- | | C ₂ H ₅ | H | H | 8-OCH ₃ | 2,4-di-F Base | Öl |
| " | | C ₂ H ₅ | H | 2-CH ₃ | 8-CH ₃ | 2-F HCl | 199 - 201 |
| " | | C ₂ H ₅ | H | 2-CH ₃ | H | 2-F Base | Öl |
| " | | C ₂ H ₅ | H | H | H | HCl | 224,5-226,5 |
| " | | C ₂ H ₅ | H | H | 8-OCH ₃ | 2-F HCl | 223 - 225 |
| " | | Cyclopropyl- methyl | H | H | 8-OCH ₃ | H Base | Öl |
| " | | H | H | H | H | 2-F Base | Öl |
| " | | C ₂ H ₅ | H | H | 8-OCH ₃ | 2,3-di-Cl Base | Öl |
| Furan-3 | | C ₂ H ₅ | H | H | H | H HCl. 0,15 H ₂ O | 246 - 247 |
| | | C ₂ H ₅ | H | H | 8-OCH ₃ | HCl | 228 - 231 |

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

| | R ₃ | R ₁ | R ₂ | R ₄ | A | B | Schmelzpunkt °C |
|---------|----------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------|--------------------|-----|-----------------------|
| Furan-3 | | n-C ₄ H ₉ | H | H | 8-OCH ₃ | 2-F | HCl 204 - 206 |
| " | | CH ₃ | CH ₃ | H | 8-OCH ₃ | H | HCl 186 - 189 |
| " | | CH ₃ | C ₂ H ₅ | H | 8-OCH ₃ | H | 1,5 Tarttrat 95 - 110 |
| " | | CH ₃ | Allyl | H | 8-OCH ₃ | H | Base 01 |
| " | | H | H | H | H | 2-F | Base 01 |

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

1-Methyl-2-[(R₅-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-
1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-Derivate der allgemeinen
Formel I, in welchen die Substituenten in den Ringen A und
B und R₅ folgende Bedeutung haben:

| A | B | R ₅ | Schmelzpunkt °C Hydrochlorid |
|-------------------------|--------------------|-------------------------|---|
| H | H | 1H-Pyrrol | 224 - 229 |
| 8-OCH ₃ | H | " | 234 - 235 |
| H | 2-F | " | 250 - 252 |
| 8-CH ₃ | 2-F | " | Öl |
| 7,8-OCH ₂ O- | 2-F | " | Öl |
| 8-OCH ₃ | 4-OCH ₃ | " | 234 - 235 |
| H | H | 1-Methylpyrrol | 232 - 238 |
| 8-OCH ₃ | H | " | 233 - 235 |
| 8-OCH ₃ | 2-Br | " | 176 - 192 (Zers.) |
| | | | 0,4 H ₂ O.0,4 C ₂ H ₅ OH |
| 8-OCH ₃ | 2-CH ₃ | " | 210 - 213 |
| 8-OCH ₃ | 4-OCH ₃ | " | 222 - 224 |
| 7,8-OCH ₂ O- | 2-F | " | Öl |
| H | 2-F | " | 174 - 184 |
| 8-CH ₃ | 2-F | " | Öl |
| 8-CH ₃ | H | " | Öl |
| H | H | 1,2-Dimethyl- pyrrol | Öl |

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

1-Methyl-2-(R₆-aminomethyl)-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-Derivate der allgemeinen Formel I, in welcher die Substituenten in den Ringen A und B und R₆ folgende Bedeutung haben:

| A | B | R ₆ | Schmelzpunkt °C Dihydrochlorid |
|--------------------|------|----------------|--|
| 8-OCH ₃ | H | Picolinoyl | 216 - 218 1,8 HCl |
| 7-Br | 2-Cl | " | 217,5-219 1 HCl |
| H | H | Nicotinoyl | 211 - 214 0,13 H ₂ O |
| 8-OCH ₃ | H | " | 164 - 175 0,4 H ₂ O.0,83 Aceton |
| 7-Br | 2-F | " | 245 - 248 |
| 7-Br | 2-Cl | " | 235 - 238 0,25 H ₂ O |
| 7-Cl | 2-Cl | " | 231 - 233 |
| 8-OCH ₃ | H | Isonicotinoyl | 231 - 234 0,4 H ₂ O |
| 7-Br | 2-Cl | " | 243 - 244 |

Beispiel 11

68,4 g des Cyclisierungsgemisches aus 1-Methyl-2-chlor-methyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin und 1-Methyl-3-chlor-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzodia-zocin wurden mit 47,2 g Natriumazid in 450 ml Dimethyl-formamid 4 Stunden auf 100 °C erwärmt. Danach wurde das Dimethylformamid im Vakuum abdestilliert und der Rückstand

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

zwischen 300 ml Toluol und 200 ml Wasser verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Kochsalzlösung (10 %) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert (Rohprodukt 56,1 g).

Der Rückstand wurde in Äther gelöst und mit einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in Äther versetzt. Die ausfallenden Kristalle wurden abfiltriert und aus Aceton/Isoopropanol umkristallisiert. Es wurden 36,7 g 1-Methyl-2-azidomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepinhydrochlorid mit Fp. 181 - 183 °C erhalten.

Entsprechend können R₁-2-azidomethyl-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepine der allgemeinen Formel X hergestellt werden, in welchen die Substituenten in den Ringen A und B und R₁ folgende Bedeutung haben:

| A | B | R ₁ | Schmelzpunkt °C Hydrochlorid |
|--------------------|------------------------|-----------------|--------------------------------------|
| 7-CF ₃ | H | CH ₃ | 175 - 177 |
| 7-F | 3,4,5-OCH ₃ | CH ₃ | 123 - 126 Base |
| 7-CH ₃ | 3,4,5-OCH ₃ | CH ₃ | 187 - 188 |
| 8-OCH ₃ | H | CH ₃ | 193 - 194 |
| 7-OCH ₃ | H | CH ₃ | 203 - 205 |
| H | H | CH ₃ | 187 - 190 |
| 7-Cl | 2-Cl | CH ₃ | 170 - 173 |
| 7-F | H | CH ₃ | 145 - 149 |
| 7-Cl | H | CH ₃ | 0,25 H ₂ O 147 - 151,5 |

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

| A | B | R ₁ | Schmelzpunkt °C Hydrochlorid |
|-------------------|------|-------------------------------|---------------------------------|
| H | 2-F | C ₂ H ₅ | Öl ^x |
| 7-Br | H | CH ₃ | Öl ^x |
| H | 2-Br | CH ₃ | Öl ^x |
| 7-NO ₂ | H | CH ₃ | Öl ^x |
| 8-F | H | H | Öl ^x |

^xIR-Spektrum: 2120 cm⁻¹ (Azid/Base)

Perkin-Elmer IR-Spektrophotometer 157 G

Beispiel 12

Man stellt Tabletten in folgender Zusammensetzung her:

pro Tablette

1-Methyl-2-[(thiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-

5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzo-

diazepin

25 mg

Maisstärke

60 mg

Milchzucker

130 mg

Gelatine (10 % Lösung)

6 mg

Der Wirkstoff, die Maisstärke und der Milchzucker werden mit einer 10-%igen Gelatine-Lösung eingedickt. Die Paste wird zerkleinert; das Granulat wird auf ein geeignetes Blech gebracht und bei 45 °C getrocknet.

Das getrocknete Granulat wird durch eine Zerkleinerungsmaschine geleitet, in einem Mixer mit folgenden Ingredienzien vermischt:

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

| | |
|------------------|------|
| Talkum | 5 mg |
| Magnesiumstearat | 5 mg |
| Maisstärke | 9 mg |

und sodann zu Tabletten von 240 mg verpreßt.

Beispiel 13

Man stellt Suppositorien mit den folgenden Bestandteilen her:

| | |
|--|---------|
| 1-Methyl-2-[(thiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin | 25 mg |
| Kakaobutter | 1975 mg |

Der Wirkstoff und die fein geriebene Suppositoriengrundmasse werden gründlich gemischt und dann geschmolzen. Aus der durch Rühren homogen gehaltenen Schmelze werden Suppositorien von 2 Gramm gegossen.

Beispiel 14

Eine parenterale Gebrauchsform wird mit den folgenden Bestandteilen hergestellt:

| | |
|--|------|
| 1-Methyl-2-[(thiophen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-phenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin | 10 % |
| Dimethylacetamid | 10 % |
| Propylenglykol | 50 % |

- 58 - 226419

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

| | |
|-----------------------------|---------|
| Benzylalkohol | 1,5 % |
| Äthanol | 10 % |
| Wasser für Injektionszwecke | ad 1 ml |

Der Wirkstoff wird in Dimethylacetamid gelöst und mit Benzylalkohol, Propylenglykol, Äthanol und Wasser versetzt. Man filtriert durch ein Kerzenfilter, füllt in geeignete Ampullen, verschließt und sterilisiert.

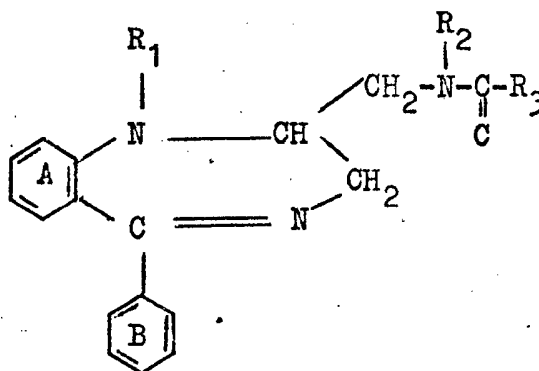
22.2.1982

AP C 07 D /226 419

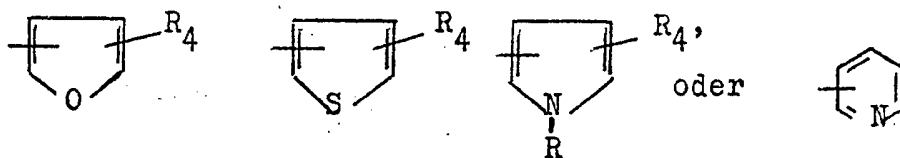
58 513 12 20

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von 2-Acylaminomethyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepinen der allgemeinen Formel I



worin R_1 ist ein Wasserstoffatom oder eine niedermolekulare Alkyl- oder Alkenylgruppe oder Cyclopropylmethylgruppe,
 R_2 ist ein Wasserstoffatom oder eine niedermolekulare Alkyl- oder Alkenylgruppe,
 R_3 ist eine Gruppe der Formel



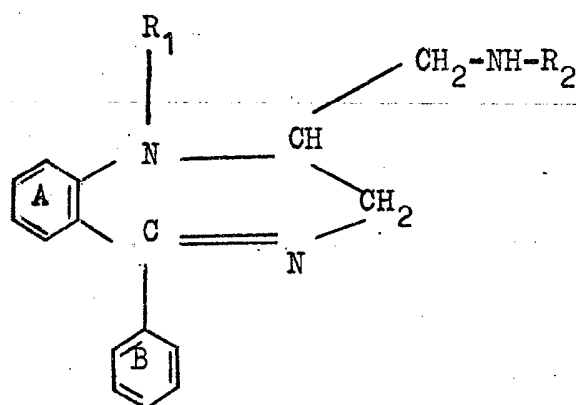
wobei R ist ein Wasserstoffatom oder ein C_1 - C_3 -Alkyl,
 R_4 ist ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, insbesondere Chlor- oder Bromatom, ein niedermolekulares Alkyl, niedermolekulares Alkoxy oder Nitro und R_4' ist Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl,
A und B sind unabhängig voneinander unsubstituiert oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus

22.2.1982

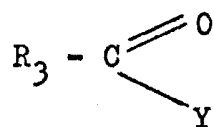
AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

der Gruppe, bestehend aus Halogen, niedermolekulares Alkylthio, niedermolekulares Alkoxy, niedermolekulares Alkyl, Hydroxy, Nitro und Trifluormethyl oder A und B sind Phenylreste, in welchen zwei benachbarte C-Atome durch eine Methylendioxy- oder Äthylendioxygruppe verbunden sind, sowie deren optische Isomeren und die Säureadditionssalze der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise ein Amin der Formel II



worin A, B, R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder deren Säureadditionssalze mit einer Carbonsäure oder einem reaktiven Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel III,



worin R_3 die obengenannte Bedeutung hat und Y Hydroxy, Halogen, eine niedermolekulare Alkoxygruppe oder O-CO-Z ist, worin Z die Bedeutung R_3 oder niedermolekulare Alkoxygruppe hat, in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwi-

- 61 - 2264 19

22.2.1982

AP C 07 D /226 419

58 513 12 20

schen -30°C und dem Siedepunkt des eingesetzten Lösungsmittels bei Normaldruck oder bei erhöhtem Druck umgesetzt, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel I erhalten wird, in welcher A, B, R_1 , R_2 und R_3 die obige Bedeutungen haben, R_2 mit Bedeutung Wasserstoff ggf. in R_2 mit Bedeutung niedermolekulares Alkyl überführt, im Ring A in an sich bekannter Weise ggf. Chlor, Brom oder Nitro einführt, ggf. die racemischen Gemische in ihre optischen Isomeren auf-trennt und ggf. die gebildete Base in ein Säureadditionssalz überführt oder aus dem Säureadditionssalz die freie Base isoliert.