



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 487/04
A 61 K 31/55



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

PATENT A5

11

638 809

21 Gesuchsnummer: 2334/78

22 Anmeldungsdatum: 03.03.1978

30 Priorität(en): 07.03.1977 US 775347

24 Patent erteilt: 14.10.1983

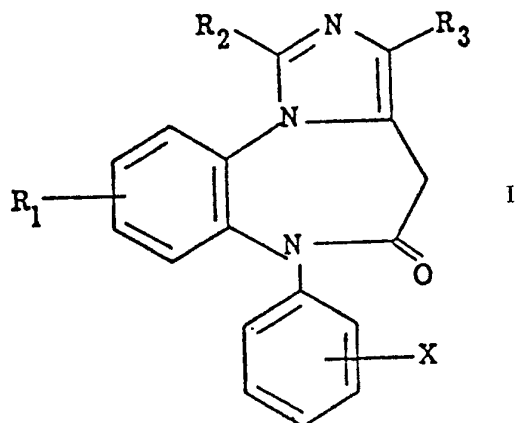
45 Patentschrift
veröffentlicht: 14.10.1983

73 Inhaber:
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Basel

72 Erfinder:
Armin Walser, West Caldwell/NJ (US)
Rodney Ian Fryer, North Caldwell/NJ (US)

54 Benzodiazepin-Derivate.

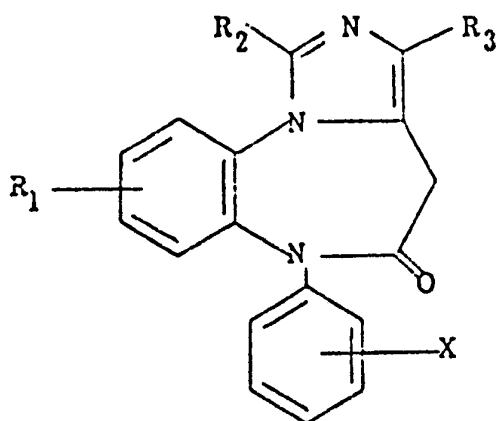
57 Benzodiazepinderivate mit anxiolytischen, sedativen, muskelrelaxierenden und antikonvulsiven Eigenschaften der Formel



worin X Wasserstoff oder Halogen, R₁ Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl, R₂ Wasserstoff oder Niederalkyl, R₃ Wasserstoff oder eine der Gruppen -COOR und -CONR₄R₅, R Niederalkyl und R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten,
pharmazeutisch verwendbare Salze davon sowie Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Benzodiazepin-Derivate der allgemeinen Formel



worin X Wasserstoff oder Halogen, R₁ Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl, R₂ Wasserstoff oder Niederalkyl, R₃ Wasserstoff oder die Gruppe -COOR oder CONR₄R₅ ist, worin R Niederalkyl ist und R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl sind, und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, bei denen R₃ Wasserstoff ist.

3. Verbindungen nach Anspruch 2, bei denen R₁ Chlor in 8-Stellung des Moleküls, R₂ Methyl und X Wasserstoff ist.

4. Verbindungen nach Anspruch 2, bei denen R₂ Methyl und R₁ und X Wasserstoff sind.

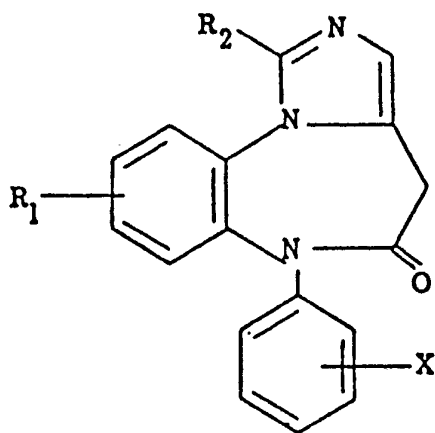
5. Verbindung nach Anspruch 1, bei der R₁ Chlor in 8-Stellung des Moleküls, R₂ Methyl, X Wasserstoff und R₃ Methoxycarbonyl ist.

6. Verbindung nach Anspruch 1, bei der R₁ Chlor in 8-Stellung des Moleküls, R₂ Methyl, X Wasserstoff und R₃ N,N-Dimethylcarboxamido ist.

7. Verbindung nach Anspruch 1, bei der R₁ Chlor in 8-Stellung des Moleküls ist, R₂ und X Wasserstoff sind und R₃ N,N-Dimethylcarboxamido ist.

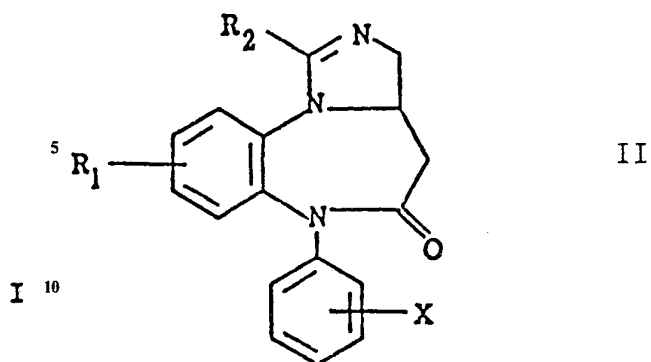
8. Arzneimittel, enthaltend ein Benzodiazepin-Derivat der Formel I wie in Anspruch 1 definiert oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und einen Träger.

9. Verfahren zur Herstellung von Benzodiazepin-Derivaten der allgemeinen Formel



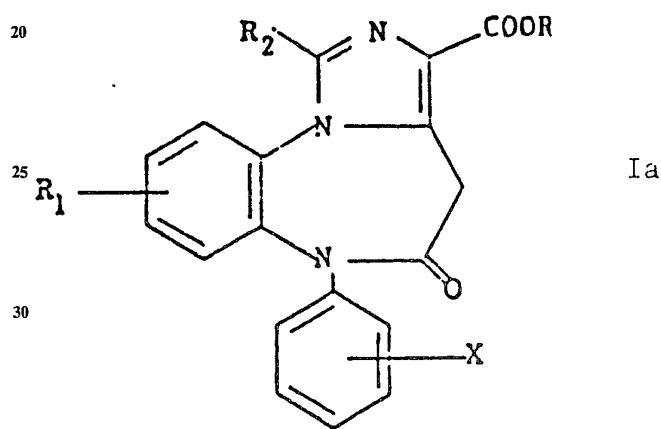
worin X Wasserstoff oder Halogen, R₁ Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl und R₂ Wasserstoff oder Niederalkyl sind, und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel

2

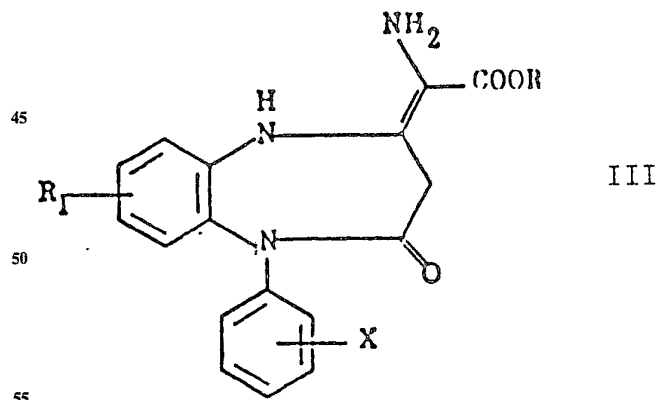


worin X, R₁ und R₂ die obige Bedeutung haben, oxydiert und eine so erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein pharmazeutisch annehmbares Salz überführt wird.

10. Verfahren zur Herstellung von Benzodiazepin-Derivaten der allgemeinen Formel



worin X Wasserstoff oder Halogen, R₁ Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl, R₂ Wasserstoff oder Niederalkyl und R Niederalkyl sind, und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel

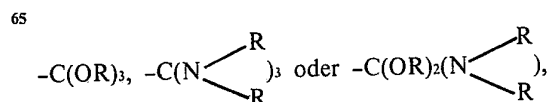


worin X, R und R₁ die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

60 R₂-A

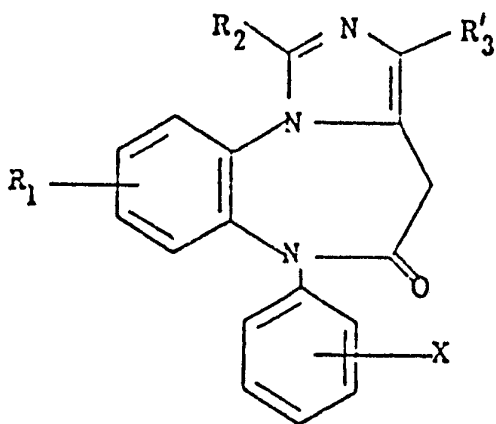
IV,

worin A eine der Gruppen

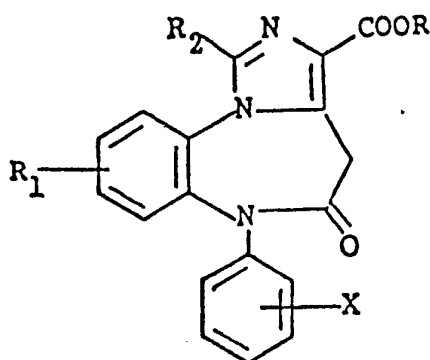


worin R die obige Bedeutung hat, behandelt und eine so erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein pharmazeutisch annehmbares Salz überführt wird.

11. Verfahren zur Herstellung von Benzodiazepin-Derivaten der allgemeinen Formel

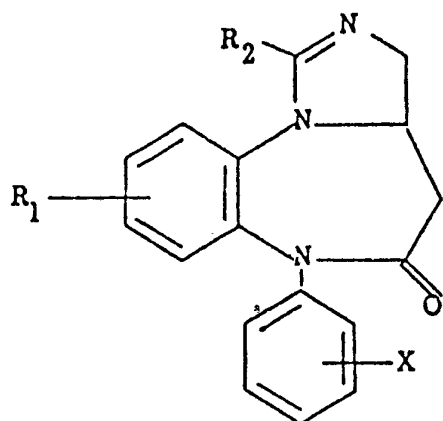


worin X Wasserstoff oder Halogen, R₁ Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl, R₂ Wasserstoff oder Niederalkyl, R₃ die Gruppe CONR₄R₅ und R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl sind, und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass ein Ester der allgemeinen Formel



worin X, R, R₁ und R₂ die obige Bedeutung haben, in ein entsprechendes Amid überführt und eine so erhaltene Verbindung in ein pharmazeutisch annehmbares Salz überführt wird.

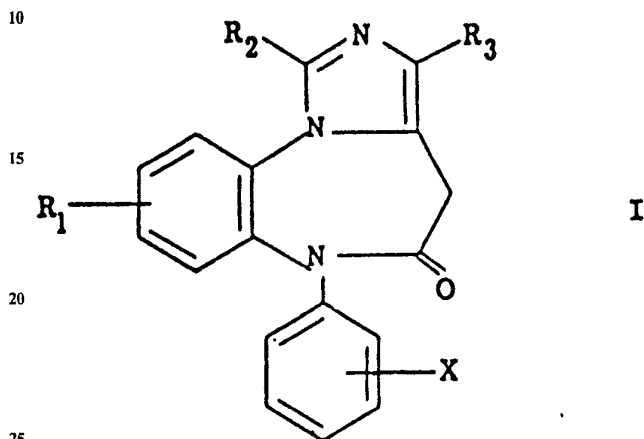
12. Verbindungen der allgemeinen Formel



worin X Wasserstoff oder Halogen, R₁ Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl und R₂ Wasserstoff oder Niederalkyl sind, als Mittel zur Durchführung des Verfahrens gemäß Anspruch 9.

5

Die Erfindung bezieht sich auf neue Benzodiazepin-Derivate der allgemeinen Formel



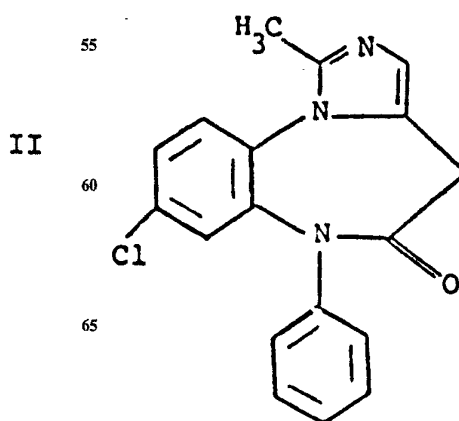
worin X Wasserstoff oder Halogen, R₁ Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl, R₂ Wasserstoff oder Niederalkyl, R₃ Wasserstoff oder die Gruppe -COOR oder -CONR₄R₅ ist, worin R Niederalkyl und R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl sind, und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, ferner auf ein Verfahren zu ihrer Herstellung und solche Derivate enthaltende Arzneimittel.

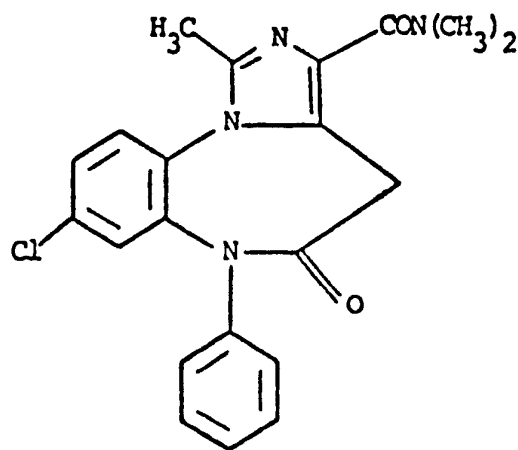
Der Begriff «Halogen», wie er hier verwendet wird, bezieht sich auf die vier Möglichkeiten Chlor, Brom, Jod und Fluor. Der Begriff «Niederalkyl» bezieht sich auf geradkettige und verzweigt-kettige Kohlenwasserstoffgruppen mit 1 bis 7, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl und dergleichen.

Der Ausdruck «pharmazeutisch annehmbare Salze» bezieht sich auf Salze sowohl mit anorganischen als auch organischen, pharmazeutisch annehmbaren Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen. Solche Salze können vom Fachmann recht leicht hergestellt werden, wobei der Stand der Technik und die Art der in Salzform zu überführenden Verbindung zu berücksichtigen sind.

Eine bevorzugte Klasse von Verbindungen der obigen Formel I sind solche, worin R₃ Wasserstoff ist.

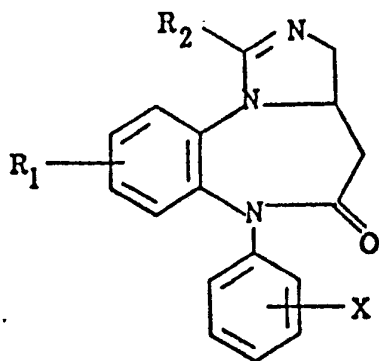
Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind die folgenden:





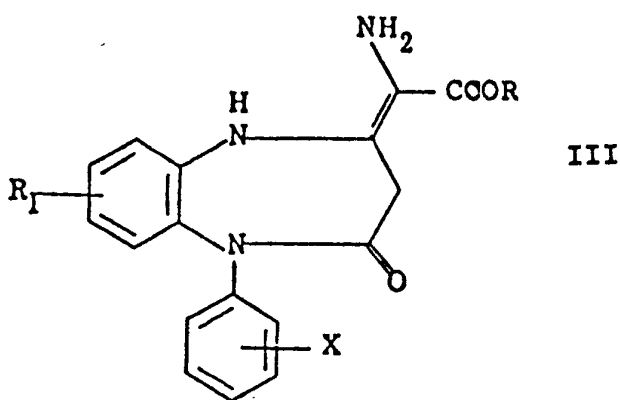
Erfindungsgemäss können die Verbindungen der obigen Formel I und deren pharmazeutisch annehmbare Salze nach einem Verfahren hergestellt werden, das sich dadurch auszeichnet, dass

a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_3 Wasserstoff ist und X, R_1 und R_2 die obige Bedeutung haben, eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin X, R_1 und R_2 die obige Bedeutung haben, oxydiert wird oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_3 die Gruppe $-\text{COOR}$ ist und X, R_1 und R_2 die obige Bedeutung haben, eine Verbindung der allgemeinen Formel

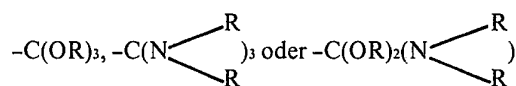


worin X, R und R_1 die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

R_2 A

worin A eine der Gruppen

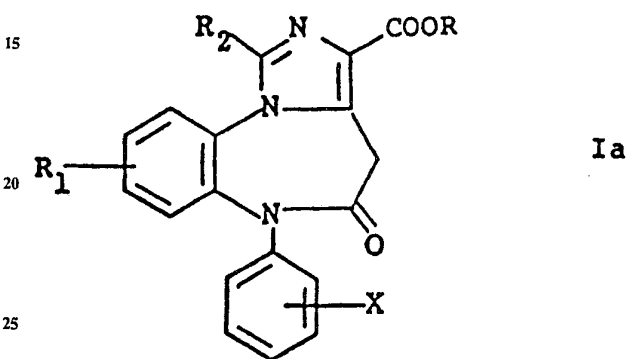
4



5 ist, worin R die obige Bedeutung hat, b) behandelt wird oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_3 die Gruppe $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ ist und X, R_1 , R_2 , R_4 und R_5 die obige Bedeutung haben, ein Ester der allgemeinen Formel

10



worin X, R, R_1 und R_2 die obige Bedeutung haben, in ein entsprechendes Amid überführt wird und

d) gegebenenfalls eine so erhaltene Verbindung in ihr pharmazeutisch annehmbares Salz überführt wird.

Die Verbindung der Formel II kann entweder mit Mangandioxid oder Kaliumpermanganat zur entsprechenden Verbindung der Formel I oxydiert werden. Für diesen Oxydationsschritt geeignete Lösungsmittel sind z.B. inerte aromatische oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol oder Xylol, oder chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Chlorbenzol. Die Temperatur, bei der die Oxydation erfolgt, kann im Bereich von 80 bis 150°C liegen, wobei die bevorzugte Temperatur die Rückflusstemperatur irgendeines gewählten Lösungsmittels ist.

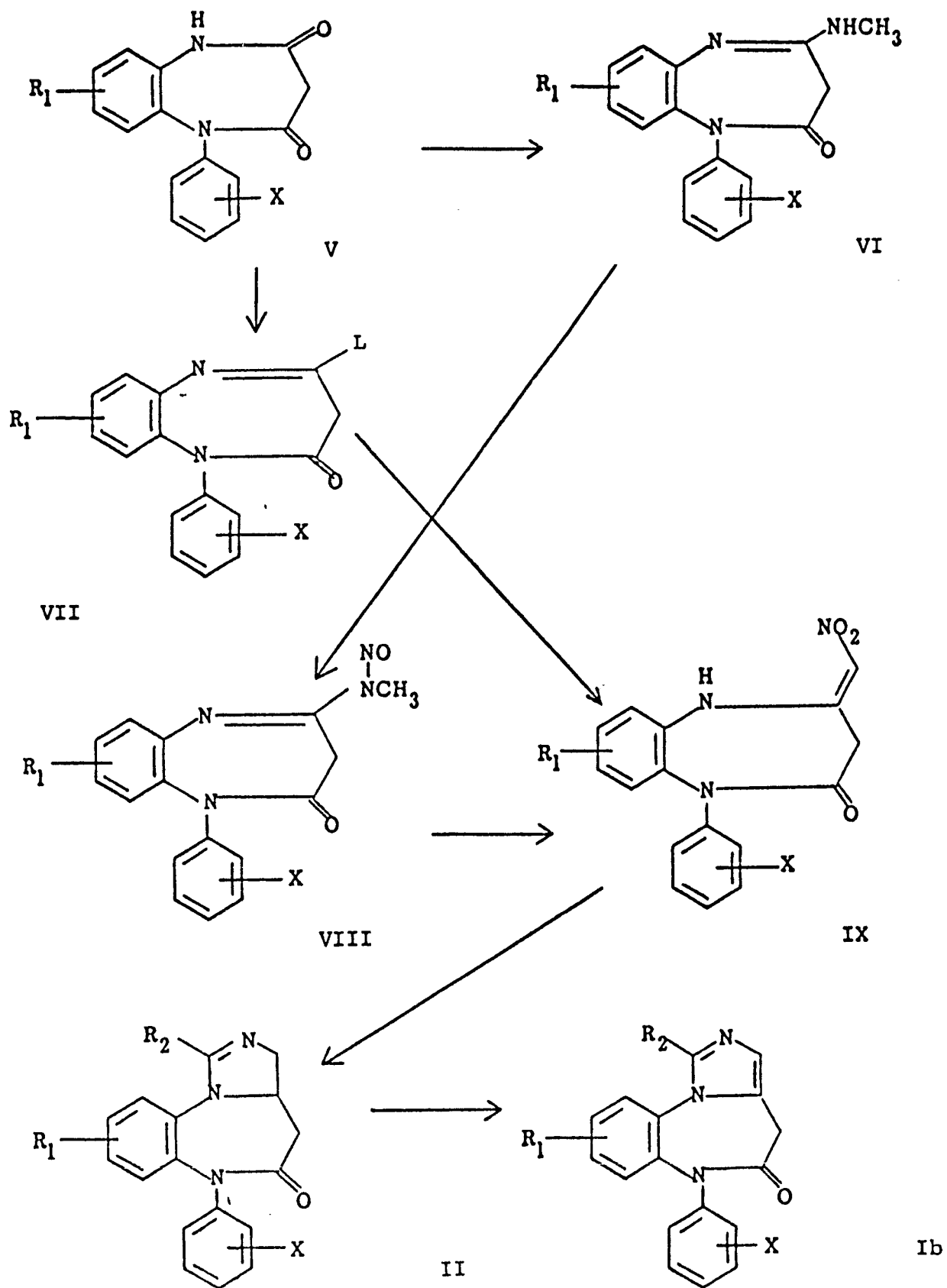
Die Reaktion einer Verbindung der Formel III mit einer Verbindung der Formel IV kann nach auf dem Fachgebiet bekannten Methoden in Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Lösungsmittel hierfür sind z.B. Kohlenwasserstoffe, chlorierte Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Äther, Ester, DMF und Essigsäure. Die Umsetzung kann in Anwesenheit oder in Gegenwart eines Katalysators und in einer anorganischen oder organischen Säure erfolgen. Die Reaktionstemperatur liegt im Bereich von Raumtemperatur bis Rückflusstemperatur des Lösungsmittels, wobei letztere bevorzugt wird.

Die Ester-Verbindung der Formel Ia kann in das Amid, z.B. in das tertiäre Amid, durch Umsetzung mit Lithiumchlorid in Hexaalkylphosphortriamid, z.B. Hexamethyl- oder Hexäthylphosphortriamid, überführt werden. Die Reaktionstemperatur kann zwischen 180 und 250°C liegen und liegt bevorzugt zwischen 220 und 230°C. Auch andere auf dem Fachgebiet gut bekannte Syntheseverfahren, wie sie zur Überführung von Estern in Amide eingesetzt werden, können gewünschtenfalls angewandt werden.

Die folgenden Reaktionsschemata führen die zur Herstellung der bei den obigen Verfahrensvarianten eingesetzten Ausgangsmaterialien erforderlichen präparativen Schritte sowie die neuen Verbindungen gemäss der Erfindung auf.

IV,

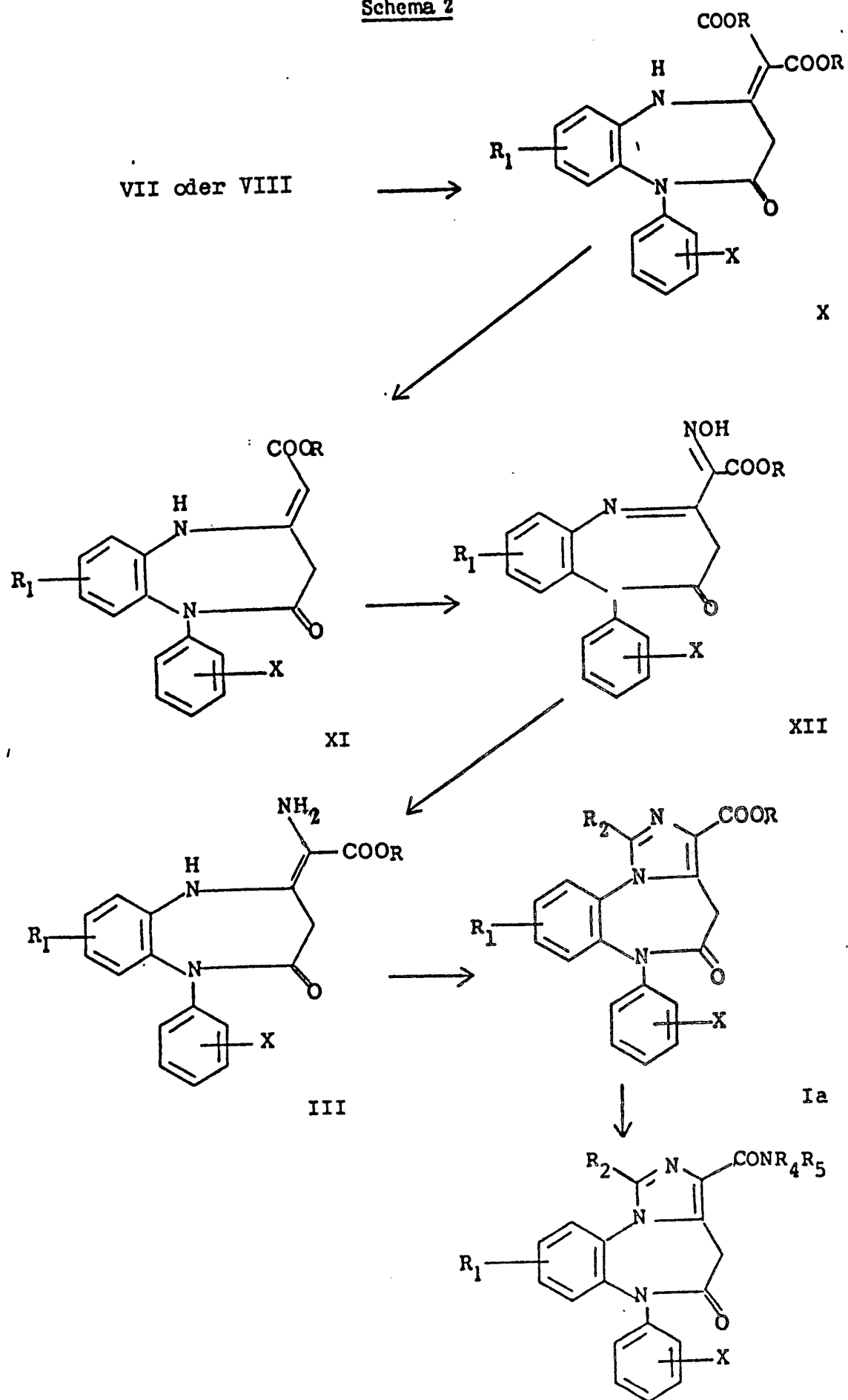
Schema 1



worin X , R_1 und R_2 die obige Bedeutung haben, und L die austretende Gruppe der Formel

$$\begin{array}{c} O \\ || \\ -OP-(NR_7R_8)_2, \end{array}$$

worin R_7 und R_8 unabhängig voneinander Niederalkyl, Phenyl sind oder zusammen mit dem Stickstoff einen substituierten oder unsubstituierten heterocyclischen Ring mit 3 bis 8 Atomen bilden, wie Pyrrolidin, Piperidin und Morpholin.

Schema 2

worin X, R, R₁, R₂, R₄ und R₅ die obige Bedeutung haben.

Schema 1:

V → VI

Verbindungen der Formel V, die Benzodiazepin-2,4-dione sind, sind bekannte Verbindungen, vgl. z.B. ZA-PS 68/00 803 (22.7.1968) oder Chemical Abstracts, 70, 106579, 1969. Die Dione (V) werden durch Reaktion mit Methylamin und Titan-tetrachlorid in die Methylamidine überführt. Diese Reaktion ist auf dem Fachgebiet bekannt und zuvor in der BE-PS 774 873 ausgeführt worden.

VI → VIII

Nitrosierung der Verbindungen der Formel VI erfolgt durch Verwendung von Salpetriger Säure oder von Nitrosylchlorid in Pyridin zu Verbindungen der Formel VIII. Die Umsetzung kann in Lösungsmitteln, wie aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffen, z.B. Äthern, Benzol, Toluol, usw., oder besonders chlorierten Kohlenwasserstoffen, wie Methylchlorid, durchgeführt werden. Die Temperatur, bei der die Umsetzung ausgeführt werden kann, liegt im Bereich von -30°C bis Raumtemperatur, vorzugsweise bei Raumtemperatur, wenn Salpetrige Säure verwendet wird, und 0°C, wenn Nitrosylchlorid verwendet wird.

V → VII

Die Verbindung der Formel V kann mit einem Phosphorylierungsmittel, wie einem dicyclischen Aminophosphinsäurehalogenid, z.B. -chlorid, oder einem Bis-di-nieder-alkylaminophosphinsäurehalogenid, z.B. -chlorid, nach Behandeln mit einer starken Base, die zur Bildung des Anions ausreicht, wie mit Alkalimetallalkoxiden und Alkalimetallhydriden, z.B. Natriumhydrid, Natriummethylat oder Alkyl-lithium-Verbindungen, wie n-Butyllithium, umgesetzt werden. Die Umsetzung kann bei Temperaturen von 0 bis 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, erfolgen. Sie erfolgt vorzugsweise in einem aprotischen polaren inerten Lösungsmittel, wie Äthern, z.B. Tetrahydrofuran und Dioxan, und tertiären Amiden, wie Dimethylformamid. Beispiele für die obige Reaktion sind bei Ning et al., Journal of Organic Chemistry, 41, 2724 und 2720 (1976) zu finden.

VII → IX

Der nucleophile Ersatz der Verbindung der Formel VII durch ein Carbanion des Nitromethans führt zu der Nitromethylen-Verbindung IX. Dieser Ersatz erfolgt bei einer Temperatur von etwa -20 bis etwa 100°C, bevorzugt bei Raumtemperatur. Wie bei der obigen Stufe kann ein aprotisches polares inertes Lösungsmittel verwendet werden, um die Reaktionsverbindungen in Lösung zu bringen, z.B. THF, DMF usw.

VIII → IX

Die Verbindung der Formel VIII wird dann durch Umsetzen mit Nitromethan in Gegenwart einer starken Base, wie Lithiumamid, Natriumamid, Lithiumhydrid oder vorzugsweise Kalium-t-butylat, in die Nitromethylen-Verbindung IX überführt. Die Umsetzung kann unter Verwendung eines inerten Lösungsmittels, wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und von Äthern, wie Tetrahydrofuran und Dimethoxyäthan oder deren Gemischen, erfolgen. Die Reaktionstemperatur liegt im Bereich von -20 bis 100°C und liegt vorzugsweise bei Raumtemperatur.

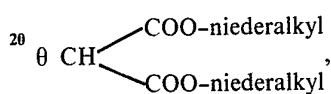
IX → II

Die Verbindung der Formel IX erfährt anschliessend eine Reduktion und darauf in situ einen Ringschluss durch Kon-

densation mit einem Acylierungsmittel der obigen Formel IV. Die Reduktionsstufe der Umsetzung erfolgt unter Verwendung von Wasserstoff mit einem Metallkatalysator, wie Platin, Palladium oder Nickel. Lösungsmittel für eine solche Reduktionsstufe sind z.B. Kohlenwasserstoffe, Alkohole, z.B. Äthanol, Äther, z.B. Tetrahydrofuran, Essigsäure, Dimethylformamid, Äthylacetat oder deren Gemische. Die Reaktionstemperatur liegt im Bereich zwischen Raumtemperatur und 50°C, wobei Raumtemperatur bevorzugt wird. Die Kondensationsreaktion kann analog zur Reaktion einer Verbindung der obigen Formel III mit einer Verbindung der obigen Formel IV erfolgen.

VII oder VIII → X

Die Verbindungen der Formel VII oder der Formel VIII können mit dem aus Malonester gebildeten Anion, z.B. der Formel



zu einer Verbindung der Formel X kondensiert werden. Das Anion entsteht durch Deprotonierung eines Malonesters mit einer geeigneten starken Base, wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetallalkoxiden, Hydriden oder Amiden. Die Umsetzung einer Verbindung der Formel VIII mit dem Malonester-Anion erfolgt vorzugsweise in einem Lösungsmittel, wie in Kohlenwasserstoffen, z.B. Benzol, Toluol, Hexan, Äthern, z.B. Dioxan, THF, Diäthyläther, DMF, DMSO usw., in einem Temperaturbereich zwischen Raumtemperatur und 150°C, vorzugsweise 0 und 100°C, insbesondere bevorzugt bei Raumtemperatur.

X → XI

Die Verbindung der Formel X wird dann einer Hydrolyse und Decarboxylierung unter Verwendung eines Alkalimetallhydroxids oder eines Erdalkalimetallhydroxids, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Calcium- oder Bariumhydroxid, unterworfen. Die Reaktion erfolgt in einem Lösungsmittel, wie einem Alkohol, z.B. Methanol oder Äthanol, oder in einem Äther, z.B. Dimethoxyäthan oder Tetrahydrofuran. Die Temperatur, bei der die Reaktion durchgeführt wird, kann zwischen Raumtemperatur und Rückflusstemperatur liegen, wobei Rückfluss (je nach dem gewählten Lösungsmittel verschieden) bevorzugt ist.

XI → XII

Die Verbindung der Formel XI erfährt anschliessend eine Nitrosierungsreaktion mit einem Reagens wie Salpetriger Säure, Nitrosylchlorid oder einem Niederalkylnitrit. Die dabei verwendeten Lösungsmittel können chlorierte Kohlenwasserstoffe, z.B. Dichlormethan, Chlorbenzol, Essigsäure oder Gemische von Wasser mit Alkoholen, z.B. Methanol oder Äthanol, sein, wobei Essigsäure bevorzugt ist. Die Reaktionstemperatur kann zwischen -20 und 100°C liegen, Raumtemperatur wird jedoch bevorzugt.

XII → III

Die Verbindung der Formel XII wird dann unter Verwendung entweder von Wasserstoff mit Raney-Nickel oder Zink/Essigsäure zu der entsprechenden Aminoverbindung III reduziert. Lösungsmittel für diese Reaktion sind z.B. chlorierte Kohlenwasserstoffe, z.B. Dichlormethan, Chlorbenzol, Alkohole, z.B. Methanol oder Äthanol, Essigsäure, Dimethylformamid, oder Äther, z.B. Tetrahydrofuran oder Dioxan.

Die Reaktionstemperatur kann zwischen Raumtemperatur und 80°C variieren, wobei Raumtemperatur bevorzugt wird, wenn Raney-Nickel/H₂ verwendet wird, und Rückflusstemperatur, wenn Zink/Essigsäure verwendet wird.

Die erfindungsgemässen Verbindungen zeigen pharmakologische Wirksamkeit als Anxiolytika, Sedativa, Muskelrelaxantien und Antikonvulsiva. Im Rahmen der Erfindung können die neuen erfindungsgemässen Verbindungen und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze in pharmazeutische Dosierungsformen eingearbeitet werden, die etwa 0,1 bis etwa 200 mg, am besten 1–100 mg enthalten, wobei die Dosierung auf Art und Erfordernisse des jeweiligen Einzelpatienten abzustimmen ist. Die neuen Verbindungen und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze können innerlich verabreicht werden, z.B. parenteral oder enteral, und zwar in herkömmlichen pharmazeutischen Dosierungsformen. Beispielsweise können sie in herkömmlichen flüssigen oder festen Trägern, wie Wasser, Gelatine, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzlichen Ölen und dergleichen eingearbeitet sein, um Tabletten, Elixiere, Kapseln, Lösungen, Emulsionen und dergleichen, annehmbaren pharmazeutischen Praktiken entsprechend, zu liefern.

Die pharmakologische Wirksamkeit von 8-Chlor-4,6-dihydro-1-methyl-6-phenyl-5H-imidazo[1,5-a][1,5]benzodiazepin-5-on (Verbindung A) und 8-Chlor-4,6-dihydro-6-phenyl-5-oxo-1-N,N-trimethyl-5H-imidazo[1,5-a][1,5]benzodiazepin-3-carboxamid (Verbindung B) wurde nach dem Standard-Antipentetrazol-Test bestimmt. Nach den Standard-Testverfahren zeigte die Verbindung A eine ED₅₀ von 7,4 mg/kg und Verbindung B eine ED₅₀ von 8,5 mg/kg.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung und sollen sie nicht beschränken. Alle Temperaturen sind in °C angegeben.

Beispiel 1

3,5-Dihydro-2-methylamino-5-phenyl-4H-1,5-benzodiazepin-4-on

Ein Gemisch aus 28,8 g (0,114 m) 5-Phenyl-2, 3, 4, 5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-dion¹⁾ in 1 l Tetrahydrofuran und 200 ml Benzol wurde in einem Eisbad gerührt und mit Methylamingas gesättigt, bis das gesamte Material in Lösung war. Ein Gemisch aus 26 g (0,136 m) Titanetetrachlorid in 200 ml Benzol wurde zutropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Gemisch 0,5 h auf Eis gerührt. Das Eisbad wurde dann durch eine Heizhaube ersetzt und das Gemisch 2 h gerührt und rückflussgeköcht, dann gekühlt und sorgfältig mit 200 ml Wasser verdünnt.

Die organische Schicht wurde dekantiert und der Rückstand mit Tetrahydrofuran und Dichlormethan gewaschen. Alle organischen Schichten wurden vereinigt, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde aus Methylenchlorid/Hexan kristallisiert und ergab das Endprodukt mit einem Schmp. von 180–183°.

Zur Analyse wurde das Material aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert und ergab dabei farblose Kristalle, Schmp. 181–183°.

Analyse für C₁₆H₁₅N₃O:

Ber.: C 72,43; H 5,70; N 15,84;
Gef.: C 72,37; H 5,73; N 16,13.

¹⁾ZA-PS 68/00 803, 22.7.1968, CA 70, 106579 (1969).

Beispiel 2

7-Chlor-3,5-dihydro-2-(N-nitrosomethylamino)-5-phenyl-4H-1,5-benzodiazepin-4-on

A) Eine rasch gerührte Lösung von 40 g (0,134 m) 7-Chlor-3,5-dihydro-2-methylamino-5-phenyl-4H-1,5-benzodia-

8

zepin-4-on (BE-PS 774 873) in 400 ml Methylenchlorid und 40 ml Pyridin wurde 15 min auf einem Eisbad gekühlt. Nitrosylchloridgas wurde dann über die Oberfläche des Gemischs geleitet, bis laut Dünnschichtchromatogramm das gesamte Ausgangsmaterial verbraucht war. Das Gemisch wurde dann mit Wasser und gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in 300 ml Toluol gelöst und wieder eingengt. Kristallisieren des Rückstands aus Äther/Hexan ergab das Endprodukt, Schmp. 123–126°.

Die Analysenprobe wurde aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert und ergab schwach gelbe Kristalle mit dem gleichen Schmp.

Analyse für C₁₆H₁₃ClN₄O₂:

Ber.: C 58,46; H 3,99; N 17,04;
Gef.: C 58,51; H 3,76; N 17,21.

20

B) Natriumnitrit, 21,26 g (0,308 m) wurde über 20 min zu einer gerührten Lösung von 71 g (0,237 m) 7-Chlor-3,5-dihydro-2-methylamino-5-phenyl-4H-1,5-benzodiazepin-4-on in 500 ml Essigsäure gegeben. Nach der Zugabe wurde das Gemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 1,5 l Wasser verdünnt. Das ausgefallene Produkt wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen und in Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wurde mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde aus Äther kristallisiert und ergab gelbe Kristalle, Schmp. 121–124°. Aus der Mutterlauge wurde eine zweite Ausbeutenmenge erhalten.

35

Beispiel 3

3,5-Dihydro-2-(N-nitrosomethylamino)-5-phenyl-4H-1,5-benzodiazepin-4-on

Natriumnitrit, 5,9 g (0,086 Mol), wurde in 3 Portionen über 30 min zu einer gerührten Lösung von 18,9 g (0,071 m) 3,5-Dihydro-2-methylamino-5-phenyl-4H-1,5-benzodiazepin-4-on in 200 ml Essigsäure gegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde das Gemisch 20 min bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchlorid-Extrakte wurden vereinigt, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde aus Äther kristallisiert, um so das Produkt zu ergeben. Weiteres Material wurde aus den konzentrierten Mutterlaugen erhalten. Zur Analyse wurde das Material aus Äthylacetat/Hexan umkristallisiert, Schmp. 139–140°.

Analyse für C₁₆H₁₄N₄O₂:

Ber.: C 65,30; H 4,79; N 19,03;
Gef.: C 65,50; H 4,65; N 19,24.

55

Beispiel 4

7-Chlor-5-phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-nitromethyl-5H-1,5-benzodiazepin-4-on

Kalium-t-butylat, 10,24 g (0,092 Mol), wurde zu einem Gemisch aus 250 ml Dimethylformamid und 50 ml Nitromethan gegeben. Nach 15-minütigem Rühren bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurden 25 g (0,076 m) 7-Chlor-3,5-dihydro-2-(N-nitrosomethylamino)-5-phenyl-4H-1,5-benzodiazepin-4-on zugegeben, und es wurde weitere 19 h gerührt. Das Gemisch wurde mit Essigsäure angesäuert und mit Wasser verdünnt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit

65

Wasser gewaschen und aus Methylenchlorid/Äthanol umkristallisiert, und blassgelbe Kristalle zu liefern, Schmp. 259–261°.

Zur Analyse wurde das Produkt aus den gleichen Lösungsmitteln umkristallisiert, Schmp. 260–262°.

Analyse für $C_{16}H_{12}ClN_3O_3$:

Ber.: C 58,46; H 3,37; N 12,78;

Gef.: C 58,58; H 3,40; N 12,93.

Beispiel 5

5-Phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-nitromethylen-5H-1,5-benzodiazepin-4-on

Kalium-t-butylat, 3,15 g (0,0281 Mol), wurde zu einem Gemisch aus 70 ml Dimethylformamid und 14 ml Nitromethan gegeben. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurden 6,9 g (0,0234 Mol) 3,5-Dihydro-2-(N-nitrosomethylamino)-5-phenyl-4H-1,5-benzodiazepin-4-on zugegeben, und es wurde weitere 48 h gerührt. Das Gemisch wurde mit Essigsäure angesäuert und mit Wasser verdünnt. Der Niederschlag wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen und aus Methylenchlorid/Äthanol umkristallisiert, um das Endprodukt zu ergeben, Schmp. 231–234°. Umkristallisieren zur Analyse aus den gleichen Lösungsmitteln erhöhte den Schmp. auf 233–235°.

Analyse für $C_{16}H_{13}N_3O_3$:

Ber.: C 65,08; H 4,44; N 14,23;

Gef.: C 65,06; H 4,42; N 14,33.

Beispiel 6

8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-3, 3a, 4, 6-tetrahydro-5H-imidazo-[1,5-a][1,5]benzodiazepin-5-on

7-Chlor-5-phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-nitromethylen-5H-1,5-benzodiazepin-4-on, 18,3 g (0,055 Mol), wurde in 300 ml Dimethylformamid durch schwaches Erwärmen auf einem Dampfbad gelöst. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, und 400 ml Äthanol und 55 g Raney-Nickel wurden zugesetzt. Das Gemisch wurde bei atmosphärischem Druck 21 h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und gut mit Tetrahydrofuran und Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft, und der Rückstand wurde in 325 ml Xylol gelöst, und zu der Lösung wurden 40 ml Triäthylorthoacetat gegeben, worauf 1 h rückflussgekocht wurde. Das Gemisch wurde eingedampft und der Rückstand aus Äthylacetat kristallisiert, um das Endprodukt zu liefern, Schmp. 248–251°. Die Analysenprobe wurde aus Methylenchlorid/Äthylacetat umkristallisiert und lieferte farblose Kristalle, Schmp. 250–252°.

Analyse für $C_{18}H_{16}N_3OCl$:

Ber.: C 66,36; H 4,95; N 12,90;

Gef.: C 66,11; H 4,94; N 12,98.

Beispiel 7

8-Chlor-4,6-dihydro-1-methyl-6-phenyl-5H-imidazo[1,5a][1,5]benzodiazepin-5-on

Ein Gemisch aus 7,2 g (0,022 Mol) 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-3, 3a, 4, 6-tetrahydro-5H-imidazo[1,5-a][1,5]benzodiazepin-5-on, 45 g aktivierten Mangandioxids und 1,5 l Toluol wurde 45 min gerührt und rückflussgekocht. Das Mangandioxid wurde abfiltriert und gut mit Tetrahydrofuran und Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand aus Äthylacetat kristallisiert, um das Endprodukt zu liefern, Schmp. 276–278°.

Zur Analyse wurde das Produkt aus Methylenchlorid/Äthylacetat umkristallisiert, um farblose Kristalle zu liefern, Schmp. 276–278°.

5 Analyse für $C_{18}H_{14}ClN_3O$:

Ber.: C 66,77; H 4,36; N 12,98;

Gef.: C 66,52; H 4,12; N 12,89.

Beispiel 8

4,6-Dihydro-1-methyl-6-phenyl-5H-imidazo[1,5-a][1,5]benzodiazepin-5-on

Raney-Nickel, 11 g, wurde zu einer Lösung von 3,5 g (0,0118 m) 5-Phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-nitromethylen-5H-1,5-benzodiazepin-4-on in 50 ml Tetrahydrofuran und 150 ml Äthanol gegeben. Das Gemisch wurde dann bei Atmosphärendruck 20 h lang hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit Tetrahydrofuran und Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft und das zurückbleibende Öl (3,1 g) wurde in 250 ml Xylol und 6,2 ml Triäthylorthoacetat gelöst. Nach 30-minütigem Erwärmen bis zum Rückfluss unter Rühren wurde das Reaktionsgemisch eingedampft. Der Rückstand wurde in 200 ml Toluol gelöst, und 19 g aktiviertes Mangandioxid wurden der Lösung zugesetzt. Das Gemisch wurde 30 min gerührt und rückflussgekocht. Das Mangandioxid wurde abfiltriert und gut mit Tetrahydrofuran und Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft, und der Rückstand wurde aus Äthylacetat kristallisiert, um Kristalle mit einem Schmp. von 217–220° zu liefern. Zur Analyse wurde das Material aus Methylenchlorid/Äthylacetat umkristallisiert und lieferte farblose Kristalle, Schmp. 221–223°.

Analyse für $C_{18}H_{15}N_3O$:

Ber.: C 74,72; H 5,23; N 14,52;

Gef.: C 74,94; H 5,22; N 14,69.

Beispiel 9

7-Chlor-5-phenyl-1, 2, 3, 5-tetrahydro-2-dimethoxymalonyliden-4H-1,5-benzodiazepin-4-on

Kalium-t-butylat, 31,9 g (0,285 m) wurde zu einer Lösung von 156 ml Dimethylmalonat in 750 ml Dimethylformamid gegeben. Nach 15-minütigem Rühren unter Stickstoff wurden 78 g (0,237 m) 7-Chlor-3,5-dihydro-2-(N-nitrosomethylamino)-5-phenyl-4H-1,5-benzodiazepin-4-on gegeben und weitere 24 h bei Raumtemperatur, dann weitere 3 h bei 50–60° gerührt. Das kalte Reaktionsgemisch wurde mit Eisessig angesäuert, und das Produkt wurde durch langsames Verdünnen mit 1,2 l Wasser kristallisiert. Die Kristalle wurden gesammelt und mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen, um das farblose Produkt zu ergeben, Schmp. 154–158°. Die Analysenprobe wurde aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 155–158°.

55 Analyse für $C_{20}H_{17}ClN_2O_5$:

Ber.: C 59,93; H 4,28; N 6,99;

Gef.: C 60,15; H 4,28; N 6,95.

Beispiel 10

7-Chlor-5-phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-[(methoxycarbonyl)methylen]-5H-1,5-benzodiazepin-4-on

Ein Gemisch aus 19,8 g (0,049 m) 7-Chlor-5-phenyl-1, 2, 3, 5-tetrahydro-2-dimethoxymalonyliden-4H-1,5-benzodiazepin-4-on, 5,93 g (0,148 m) Natriumhydroxid und 1,5 l Methanol wurde 2 h gerührt und rückflussgekocht. Etwa 1 l Methanol wurde abgedampft, und das zurückbleibende Gemisch

wurde mit 1,5 l Wasser verdünnt. Der Niederschlag wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und dann aus Methylenchlorid/Methanol umkristallisiert, um das Endprodukt zu ergeben, Schmp. 199–201°. Die Analysenprobe wurde aus den gleichen Lösungsmitteln umkristallisiert, Schmp. unverändert.

Analyse für $C_{18}H_{15}ClN_2O_3$:

Ber.: C 63,07; H 4,41; N 8,17;
Gef.: C 63,19; H 4,39; N 8,03.

Beispiel 11

7-Chlor-3,5-dihydro- α -hydroxyimino-4H-5-phenyl-1,5-benzodiazepin-4-on-2-essigsäure-methylester
Natriumnitrit, 5,21 g (0,075 m) wurde in 3 Anteilmengen über 15 min zu einem gerührten Gemisch aus 19,9 g (0,058 m) 7-Chlor-5-phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-2[(methoxycarbonyl)-methylen]-5H-1,5-benzodiazepin-4-on und 300 ml Essigsäure gegeben. Das Gemisch wurde weitere 15 min gerührt, worauf das Produkt ausfiel, und wurde dann mit Wasser verdünnt. Der Niederschlag wurde filtriert, mit Wasser gewaschen, trockengesaugt und aus Tetrahydrofuran umkristallisiert, um das Produkt zu liefern, Schmp. 271–273°. Die Analysenprobe wurde aus Tetrahydrofuran umkristallisiert, um blassgelbe Kristalle mit dem gleichen Schmp. zu liefern.

Analyse für $C_{18}H_{14}ClN_3O_4$:

Ber.: C 58,15; H 3,80; N 11,30;
Gef.: C 58,34; H 3,97; N 11,30.

Beispiel 12

Methyl-8-chlor-4,6-dihydro-1-methyl-6-phenyl-5H-imidazo-[1,5-a][1,5]benzodiazepin-5-on-3-carboxylat
Ein Gemisch aus 135 ml Essigsäure und 5 g (0,0134 m) 7-Chlor-3,5-dihydro- α -hydroxyimino-4H-5-phenyl-1,5-benzodiazepin-4-on-2-essigsäure-methylester wurde gerade bis zum Rückfluss erwärmt und dann auf 45° gekühlt. 675 ml Methylenchlorid und 27 g Zinkstaub wurden dem Gemisch zugesetzt, das dann 20 min rückflussgekocht wurde. Das Zink wurde abfiltriert und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Das Filtrat wurde unter Vakuum zur Trockne eingengt, wobei die Wasserbadtemperatur unter 50° gehalten wurde. Der Rückstand wurde in 320 ml Äthylacetat und 13,5 ml Triäthylorthoacetat gelöst und das Gemisch 1 min rückflussgekocht. Der Rückstand wurde aus Äthylacetat kristallisiert, um das Endprodukt mit einem Schmp. von 217–221° zu liefern. Das Produkt wurde aus Methylenchlorid/Äthylacetat zur Analyse umkristallisiert und lieferte farblose Kristalle mit dem gleichen Schmp.

Analyse für $C_{20}H_{16}ClN_3O_3$:

Ber.: C 62,91; H 4,22; N 11,00;
Gef.: C 62,83; H 4,31; N 10,91.

Beispiel 13

8-Chlor-4,6-dihydro-6-phenyl-5-oxo-1,N,N-trimethyl-5H-imidazo-[1,5-a][1,5]benzodiazepin-3-carboxamid
Ein Gemisch aus 1,2 g Methyl-8-chlor-4,6-dihydro-1-methyl-6-phenyl-5-oxo-5H-imidazo[1,5-a][1,5]benzodiazepin-3-carboxylat, 2 g Lithiumchlorid und 12 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid wurde gerührt und bis auf 230° erhitzt. Sobald diese Temperatur erreicht war, wurde das Reaktionsgemisch gekühlt und zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft.

Kristallisieren des Rückstand aus Äther lieferte das Endprodukt, das aus Äthylacetat/Hexan zur Analyse umkristallisiert wurde, Schmp. 213–215°.

s Analyse für $C_{21}H_{19}ClN_4O_2$:

Ber.: C 63,88; H 4,85; N 14,19;
Gef.: C 63,81; H 4,81; N 14,20.

Beispiel 14

8-Chlor-4,6-dihydro-6-phenyl-5-oxo-N,N-dimethyl-5H-imidazo-[1,5-a][1,5]benzodiazepin-3-carboxamid
Wie in Beispiel 13 beschrieben, wurde der 8-Chlor-4,6-dihydro-6-phenyl-5-oxo-5H-imidazo[1,5-a][1,5]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester in das Dimethylamid überführt Schmp. 255–257°.

Beispiel 15

Kapsel-Rezeptur

	mg/Kapsel			
1. 8-Chlor-4,6-dihydro-1-methyl-6-phenyl-5H-imidazo[1,5-a][1,5]benzodiazepin-5-on	1,0	5,0	10,0	40,0
2. Lactose	149,0	182,5	215,0	260,0
3. Maisstärke	40,0	50,0	60,0	80,0
4. Magnesiumstearat	2,0	2,5	3,0	4,0
5. Talk	8,0	10,0	12,0	16,0
insgesamt	200 mg	250 mg	300 mg	400 mg

Arbeitsweise:

1. Die Bestandteile 1–3 werden in einem geeigneten Mischer gemischt. In einer geeigneten Mühle wird vermahlen.

2. Nun wird mit den Bestandteilen 4 und 5 vermischt und auf einer Kapsel-Maschine abgefüllt.

Beispiel 16

Nassgranulier-Tablettenrezeptur

	mg/Tablette			
1. 8-Chlor-4,6-dihydro-1-methyl-6-phenyl-5H-imidazo[1,5-a][1,5]benzodiazepin-5-on	1,0	5,0	10,0	40,0
2. Lactose	195,0	230,0	264,0	273,0
3. vorgelatinierte Stärke	12,5	15,0	17,5	20,0
4. Maisstärke	25,0	30,0	35,0	40,0
5. Modifizierte Stärke	12,5	15,0	17,5	20,0
6. Magnesiumstearat	4,0	5,0	6,0	7,0
insgesamt	250 mg	300 mg	350 mg	400 mg

Arbeitsweise:

1. Die Bestandteile 1–5 werden in einem geeigneten Mischer gemischt und mit Wasser granuliert. Über Nacht wird in einem Ofen getrocknet, dann in einer geeigneten Mühle vermahlen.
2. Nun wird mit Bestandteil 6 gemischt und auf einer geeigneten Presse komprimiert.

Beispiel 17

Tablettenrezeptur zum direkten Komprimieren

	mg/Tablette			
1. 8-Chlor-4,6-dihydro-1-methyl-6-phenyl-5H-imidazo[1,5-a][1,5]benzodiazepin-5-on	1,0	5,0	10,0	40,0
2. Lactose, wasserfrei,	127,0	142,5	182,0	216,0
3. Mikrokristalline Cellulose	40,0	50,0	60,0	80,0
4. Modifizierte Stärke	10,0	12,5	15,0	20,0
5. Maisstärke	20,0	25,0	30,0	40,0
6. Magnesiumstearat	2,0	2,5	3,0	4,0
insgesamt	200 mg	250 mg	300 mg	400 mg

Arbeitsweise:

1. Die Bestandteile 1–5 werden in einem geeigneten Mischer 1 bis 15 min gemischt.

2. Bestandteil 6 wird zugegeben, dann wird 5 min gemischt. Komprimieren auf einer geeigneten Presse

Beispiel 18

Nassgranulier-Tablettenrezeptur

	mg/Tablette			
1. 8-Chlor-4,6-dihydro-1, N,N-trimethyl-6-phenyl-5H-[1,5-a][1,5]benzodiazepin-5-on-3-carboxamid	1,0	5,0	10,0	40,0
2. Lactose	195,0	230,0	264,0	273,0
3. vorgelatinierte Stärke	12,5	15,0	17,5	20,0
4. Maisstärke	25,0	30,0	35,0	40,0
5. Modifizierte Stärke	12,5	15,0	17,5	20,0
6. Magnesiumstearat	4,0	5,0	6,0	7,0
insgesamt	250 mg	300 mg	350 mg	400 mg

Arbeitsweise:

1. Die Bestandteile 1–5 werden in einem geeigneten Mischer gemischt und mit Wasser granuliert. Über Nacht wird in einem Ofen getrocknet. In einer geeigneten Mühle wird vermahlen.

2. Nun wird mit Bestandteil 6 gemischt und auf einer geeigneten Presse komprimiert.

Beispiel 19

Tablettenrezeptur zum direkten Komprimieren

	mg/Tablette			
1. 8-Chlor-4,6-dihydro-1, N,N-trimethyl-6-phenyl-5H-[1,5-a][1,5]benzodiazepin-5-on-3-carboxamid	1,0	5,0	10,0	40,0
2. Lactose, wasserfrei	127,0	142,5	182,0	216,0
3. Mikrokristalline Cellulose	40,0	50,0	60,0	80,0
4. Modifizierte Stärke	10,0	12,5	15,0	20,0
5. Maisstärke	20,0	25,0	30,0	40,0
6. Magnesiumstearat	2,0	2,5	3,0	4,0
insgesamt	200 mg	250 mg	300 mg	400 mg

Arbeitsweise:

1. Die Bestandteile 1–5 werden in einem geeigneten Mischer 1 bis 15 min gemischt.

2. Bestandteil 6 wird zugegeben, dann wird 5 min gemischt. Komprimiert wird auf einer geeigneten Presse.

Beispiel 20

Kapsel-Rezeptur

	mg/Kapsel			
1. 8-Chlor-4,6-dihydro-1, N,N-trimethyl-6-phenyl-5H-[1,5-a][1,5]benzodiazepin-5-on-3-carboxamid	1,0	5,0	10,0	40,0
2. Lactose	149,0	182,5	215,0	260,0
3. Maisstärke	40,0	50,0	60,0	80,0
4. Magnesiumstearat	2,0	2,5	3,0	4,0
5. Talk	8,0	10,0	12,0	16,0
insgesamt	200 mg	250 mg	300 mg	400 mg

Arbeitsweise:

1. Die Bestandteile 1–3 werden in einem geeigneten Mischer gemischt. In einer geeigneten Mühle wird vermahlen.

2. Nun wird mit den Bestandteilen 4 und 5 vermischt und eine Kapsel-Maschine gefüllt.