



(19) Republik  
Österreich  
Patentamt

(11) Nummer: AT 395 152 B

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 7608/79

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : C07D 487/04  
C07D 487/14, //A61K 31/55

(22) Anmeldetag: 8. 3.1976

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 2.1992

(45) Ausgabetag: 12.10.1992

(62) Ausscheidung aus Anmeldung Nr.: 1676/76

(30) Priorität:

7. 8.1975 US 602691 zuerkannt.

(56) Entgegenhaltungen:

DE-OS2537069 (1976 03 04)

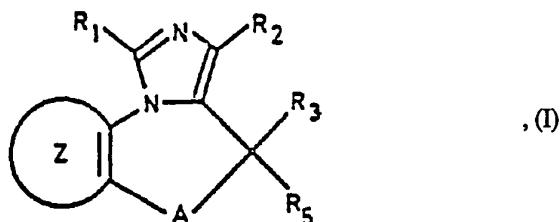
(73) Patentinhaber:

F.HOFFMANN-LA ROCHE AG  
CH-4002 BASEL (CH).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN IMIDAZO (1,5-A)(1,4)DIAZEPINVERBINDUNGEN

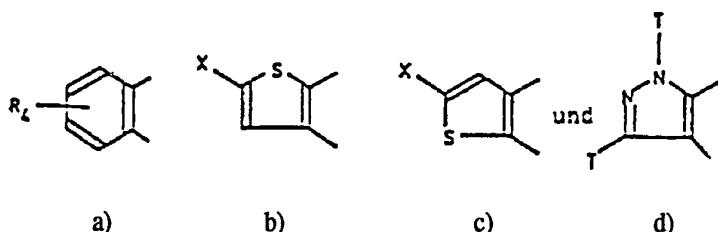
AT 395 152 B

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von pharmakologisch aktiven Imidazo-[1,5-a]-[1,4]diazepinverbindungen der allgemeinen Formel

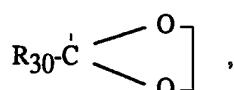


worin A entweder die Gruppe  $-C(R_6)=N-$  bedeutet,  $R_1$  Wasserstoff, nieder-Alkyl, Phenyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Pyridyl oder Aralkyl bedeutet,  $R_2$  nieder-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder Alkanoyloxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Halogen-nieder-alkyl, Amino-nieder-alkyl, Cyan-nieder-alkyl, substituiertes Amino-nieder-alkyl, die Gruppe  $-COOR_{10}$  (worin  $R_{10}$  Wasserstoff oder nieder-Alkyl darstellt), die Gruppe  $-COR_{10}$  (worin  $R_{10}$  Wasserstoff oder nieder-Alkyl darstellt) oder die Gruppe  $-C(R_{10})=N-R_{11}$ , worin  $R_{11}$  Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy, nieder-Alkoxy, Amino, mono- oder di-nieder-Alkylamino oder Arylamino und  $R_{10}$  Wasserstoff oder nieder-Alkyl darstellen;  $R_3$  Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeutet,  $R_6$  Phenyl, durch Halogenatome und/oder Nitrogruppen mono- oder di-substituiertes Phenyl, Pyridyl oder durch Halogenatome oder

Nitrogruppen mono-substituiertes Pyridyl bedeutet und  eine der Gruppen

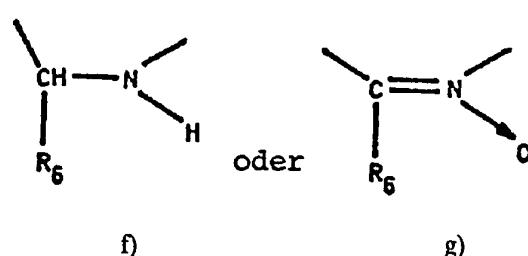


bedeutet, worin R<sub>4</sub> Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyan, Trifluormethyl, nieder-Alkyl, substituiertes Amino, Amino, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkanoyl oder die Gruppe



X Wasserstoff, Chlor, Brom oder Jod und T Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeuten, R<sub>30</sub> Wasserstoff oder Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen bedeutet und R<sub>5</sub> Wasserstoff oder zusätzlich nieder-Alkanoyloxy oder Hydroxy be-

deutet, falls **Z** eine der obigen Gruppen a), b) und c) bedeutet, oder worin A die Gruppe



55 bedeutet,  eine der obigen Gruppen a), b) und c) bedeutet, R<sub>5</sub> Wasserstoff bedeutet und R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>6</sub> die in Formel I angegebene Bedeutung haben, und von pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalzen

dieser Verbindungen, welche gegebenenfalls eine Struktur aufweisen, in welcher der Diazepinring durch Spaltung der C/N-Doppelbindung in der 5,6-Stellung geöffnet ist, und von optisch aktiven Formen.

In dieser Beschreibung bedeutet der Ausdruck „nieder-Alkyl“ geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Kohlenwasserstoffreste, vorzugsweise C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Kohlenwasserstoffreste, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl u. dgl. Der Ausdruck „nieder-Alkyl“ bedeutet auch cyclische Kohlenwasserstoffreste, wie Cyclopropyl.

Der Ausdruck „nieder-Alkanoyl“ bedeutet den Säurerest einer C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-, vorzugsweise C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, Alkansäure, z. B. Acetyl, Propionyl, Butyryl u. dgl., d. h. Reste der Formel -COR<sub>30</sub>.

Der Ausdruck „Halogen“ bezeichnet die 4 Formen Brom, Chlor, Fluor und Jod.

Der R<sub>6</sub>-Phenylrest kann mono- oder in der 2,3-, 2,5- oder vorzugsweise 2,6-Stellung disubstituiert sein. Geeignete Monosubstituenten sind Halogen und Nitro und stehen vorzugsweise in der 2-Stellung des Phenylrestes. Geeignete Disubstituenten sind 2,6- oder 2,5-Dihalogen und 2,6- oder 2,5-Halogen-Nitro. Im Fall von monosubstituiertem Pyridyl sind Halogen und Nitro geeignete Substituenten.

Im Falle von verschiedenen Substituenten R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> tritt optische Isomerie auf und solche optische Antipoden und Racemate werden von der vorliegenden Erfindung umfaßt.

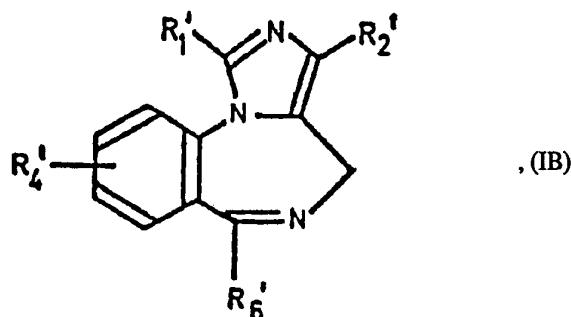
Der Ausdruck „Aryl“ bedeutet einen substituierten oder unsubstituierten monocyclischen aromatischen Rest, z. B. Phenyl, Chlorphenyl, Tollyl u. dgl.

Der Ausdruck „nieder-Alkoxy“ bedeutet geradkettige oder verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffoxygruppen enthaltend 1 bis 7, vorzugsweise 1 bis 4, Kohlenstoffatome, wie Methoxy, Äthoxy, Propoxy u. dgl.

Der Ausdruck „substituiertes Amino“ bedeutet eine -NH<sub>2</sub>-Gruppe, welche durch nieder-Alkyl mono- oder disubstituiert sein kann, z. B. Methylamino- oder Dimethylaminogruppen, und eine nieder-Alkanoylamino Gruppe, z. B. Acetylamino, welche am Stickstoffatom durch eine nieder-Alkylgruppe, z. B. Methyl, substituiert sein kann.

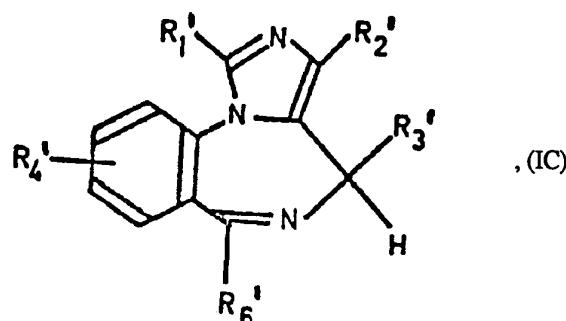
Der Ausdruck „Aralkyl“ bedeutet eine Kohlenwasserstoffgruppe mit aromatischen und aliphatischen Strukturen, d. h. eine Kohlenwasserstoffgruppe, in welcher ein Wasserstoffatom eines nieder-Alkylrestes durch eine Arylgruppe, z. B. Phenyl, Tollyl u. dgl., substituiert ist.

Bevorzugte Verbindungen sind diejenigen der allgemeinen Formel



40 worin R<sub>1</sub>' Wasserstoff oder nieder-Alkyl, vorzugsweise Methyl, R<sub>4</sub>' Wasserstoff, Nitro oder Halogen, vorzugsweise Chlor, welches in einer besonders bevorzugten Ausführungsform in 8-Stellung des anelierten Benzolringes des Imidazobenzodiazepins sitzt und R<sub>6</sub>' Phenyl oder durch Halogen, Nitro oder nieder-Alkyl substituiertes Phenyl, vorzugsweise Halophenyl, insbesondere Fluorphenyl, wobei das Fluoratom vorzugsweise in 2-Stellung des Phenylrestes sitzt, bedeuten.

45 Eine andere bevorzugte Klasse von Verbindungen, die unter den Umfang der Formel I fallen, sind diejenigen der allgemeinen Formel



worin  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_4'$  und  $R_6'$  die in Formel IB angegebene Bedeutung haben, und  $R_3'$  nieder-Alkyl, vorzugsweise Methyl, bedeutet.

Verbindungen der Formel IC und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze zeigen optische Isomerie. Eine solche Verbindung kann in ihre optischen Enantiomeren aufgetrennt werden durch ein Verfahren, welches dem in Advanced Organic Chemistry, L. Fieser und M. Fieser, 1961, Seiten 85-88, Reinhold Publishing Co., beschriebenen ähnlich ist. Sowohl die optischen Isomeren als auch die racemische Form der Verbindungen IC zeigen pharmakologische Aktivität. Beispielsweise ist im Falle des Tartratsalzes von Verbindungen der Formel IC das (+)-Isomer beträchtlich wirksamer als das (-)-Isomer. Das weniger wirksame (-)-Isomer kann erwünschtenfalls in die aktive racemische Form umgewandelt werden, z. B. durch Behandlung mit einer nichtwässerigen Base, z. B. Natrium-t-butoxyd, in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels, in welchem das Isomer löslich ist.

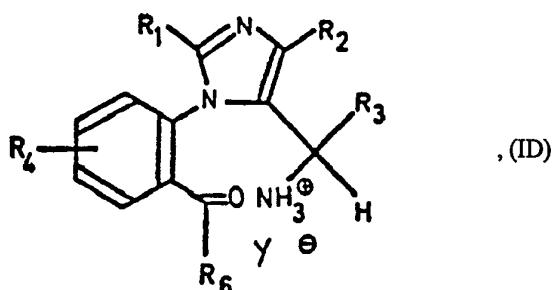
Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind diejenigen der Formel I, worin  eine 8-Chlor-

phenyl- oder 8-Chlorthieno[3,2-f]-Gruppe,  $R_1$  Wasserstoff oder Methyl,  $R_6$  2'-Fluor- oder 2'-Chlorphenyl und  $R_3$  und  $R_5$  Wasserstoff bedeuten.

Der Ausdruck „pharmazeutisch verwendbare Salze“ umfaßt Salze sowohl mit anorganischen als auch mit organischen pharmazeutisch verwendbaren Säuren wie z. B. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Sal-petersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure u. dgl. Solche Salze können ohne weiteres nach üblichen Methoden hergestellt werden.

In den Rahmen vorliegender Erfindung fallen auch Verbindungen, welche durch Ringöffnung von Verbindungen

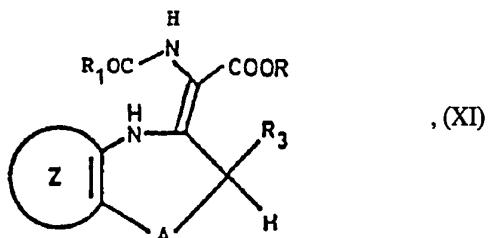
der Formel I, worin A die Gruppe  $-C(R_6)=N-$  und  die Gruppe  $R_4$ -Phenyl bedeutet, erhalten werden. Solche Verbindungen haben die allgemeine Formel



worin  $Y^\theta$  das Anion einer organischen oder anorganischen Säure ist und  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_6$  die in Formel I angegebene Bedeutung haben.

Es wurde gefunden, daß sich bestimmte Verbindungen der Formel I in Lösung zu den entsprechenden Verbindungen der Formel ID öffnen. Solche offenen Verbindungen stehen in Lösung in einem pH-abhängigen Gleichgewicht mit Verbindungen der Formel I, d. h. ihren entsprechenden ringgeschlossenen Verbindungen. Die Verbindungen der Formel ID können als Säureadditionssalze durch Behandlung ihrer entsprechenden geschlossenen Ringverbindungen mit einer wässrigen Mineralsäure und anschließender Verdampfung des Lösungsmittels isoliert werden. Diese isolierten Salze zeigen pharmakologische Wirksamkeit, welche jener ihrer entsprechenden ringgeschlossenen Verbindungen vergleichbar ist.

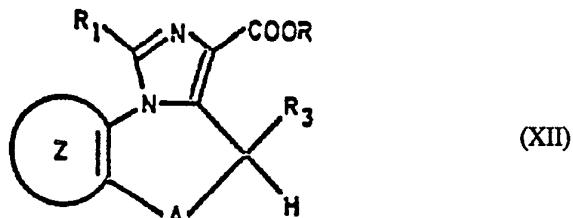
Die Imidazo[1,5-a][1,4]diazepine der Formel I, die pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalze und die optisch aktiven Formen dieser Verbindungen können erfindungsgemäß hergestellt werden, indem man a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin A die Gruppe  $-C(R_6)=N-$ , R nieder-Alkyl und  $R_1$  Wasserstoff, nieder-Alkyl, Phenyl, nieder-Alkoxy-nieder-

5 alkyl, substituiertes Phenyl, Pyridyl oder Aralkyl bedeuten und  $\textcircled{Z}$  und  $\text{R}_3$  die in Formel I angegebene Bedeutung haben, oder ein N-Oxyd davon zu einer entsprechenden Verbindung der Formel I unter gleichzeitiger Cyclisierung dehydratisiert, und b) gewünschtenfalls eine gewonnene Verbindung der Formel

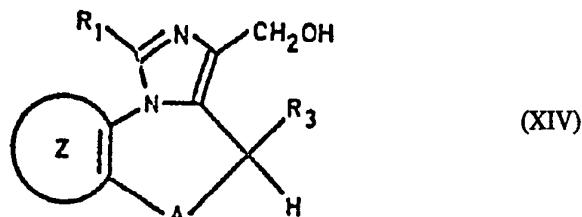
10



15

zur entsprechenden freien Säure hydrolysiert, oder c) gewünschtenfalls eine gewonnene Verbindung der Formel XII zu der entsprechenden Verbindung der Formel

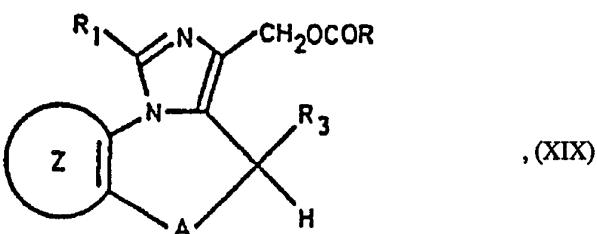
20



25

reduziert, oder d) gewünschtenfalls eine gewonnene Verbindung der Formel XIV zu der entsprechenden Verbindung der Formel

30

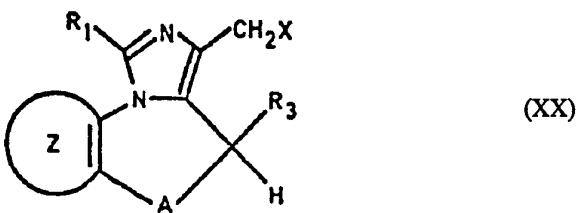


40

acyliert, wobei einer unerwünschten Acylierung zugängliche Substituenten während dieser Reaktion in geschützter Form vorliegen, oder e) gewünschtenfalls die Hydroxygruppe in der 3-Stellung einer gewonnenen Verbindung der Formel XIV durch ein Halogen ersetzt, oder f) gewünschtenfalls des Halogen in dem Substituenten in 3-Stellung einer gewonnenen Verbindung der Formel

45

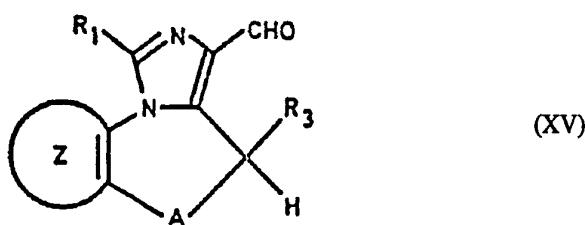
50



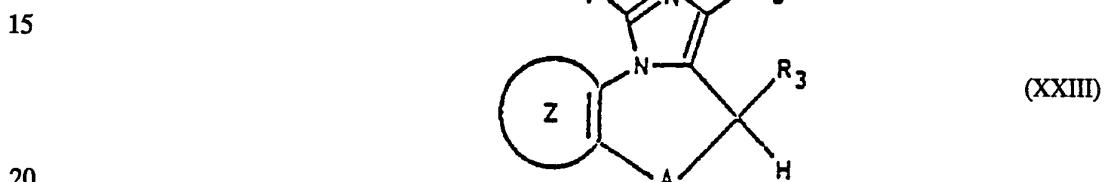
55

worin X für Halogen steht, durch ein Amin, Alkoxid oder Cyanid mittels nucleophiler Reaktion ersetzt, und Hydroxyalkylsubstituenten während der Reaktion mit einem Alkoxid in geschützter Form vorliegen, oder g) gewünschtenfalls die Aldehydgruppe in 3-Stellung einer gewonnenen Verbindung der Formel

AT 395 152 B



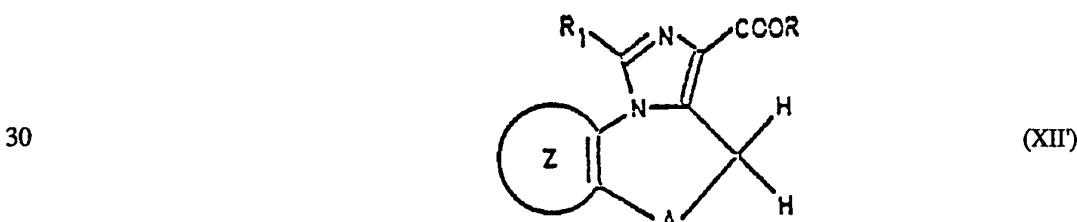
10 mit einem nieder-Alkyl-, Grignard- oder Lithiumreagens zur Reaktion bringt, wobei während dieser Reaktion R<sub>4</sub>-Hydroxyalkylsubstituenten in geschützter Form vorliegen, oder h) gewünschtenfalls der Substituent in 3-Stellung einer Verbindung der Formel XX zu der entsprechenden Verbindung der Formel



20

reduktiv dehalogeniert, wobei R<sub>4</sub> in der Bedeutung Nitro oder Cyan durch eine Sandmeyer-Reaktion erst nach der Herstellung der Verbindung der Formel XXIII gebildet werden, oder i) gewünschtenfalls eine gewonnene Verbindung der Formel

25



35

in 4-Stellung alkyliert, wobei kein Substituent mit aktivem Wasserstoff vorliegen soll, wenn die Alkylierung eines solchen Substituenten unerwünscht ist, und kein Halogenalkyl-Substituent vorhanden sein soll, oder j) gewünschtenfalls einen gewonnenen Alkohol der Formel

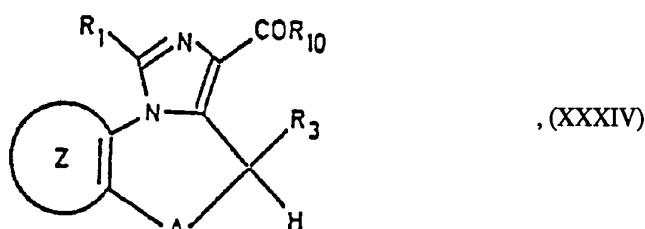
40



50

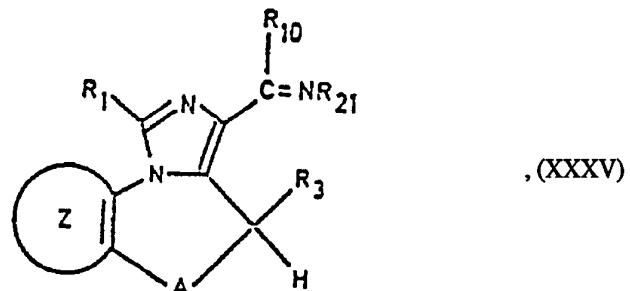
worin R<sub>10</sub> Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeutet, zu dem entsprechenden Acylderivat der Formel

55



5 worin  $R_{10}$  die in Formel XXII angegebene Bedeutung hat, oxydiert, wobei während der Oxydation Hydroxyalkyl-Substituenten in geschützter Form vorliegen, oder k) gewünschtenfalls eine gewonnene Verbindung der Formel XXXIV mit einem Hydrazin der Formel  $H_2NR_{20}$  worin  $R_{20}$  Amino, Mono- oder Dialkylamino oder Arylamino bedeutet, oder mit Alkoxyamin, behandelt, wobei jede  $R_4$ -Acylgruppe während der Reaktion in einer geschützten Form vorliegt und  $R_1$  nicht Halogenalkyl bedeuten kann, oder 1) gewünschtenfalls eine gewonnene Verbindung der Formel

10

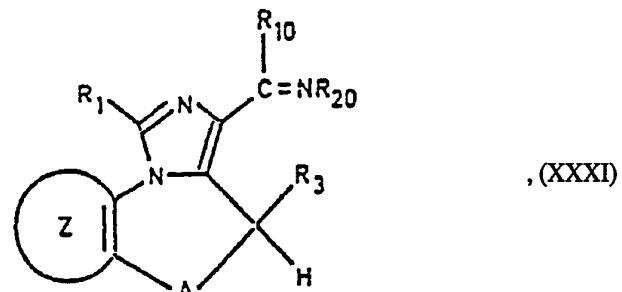


15

20 worin  $R_{21}$  Wasserstoff, Hydroxy, nieder-Alkyl oder nieder-Alkoxy und  $R_{10}$  Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeuten, oder eine gewonnene Verbindung der Formel

20

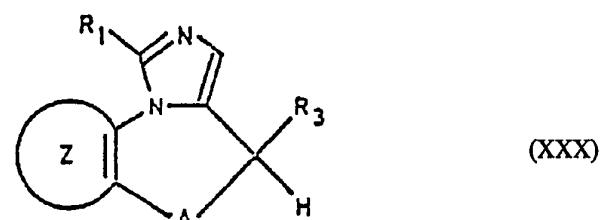
25



30

35 worin  $R_{20}$  Amino, Mono- oder Dialkylamino oder Arylamino und  $R_{10}$  Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeuten, zu der entsprechenden Aminoverbindung reduziert, wobei  $R_4$  als Nitro- oder Cyan-Substituent erst nach obiger Reaktion durch eine Sandmeyer-Reaktion hergestellt wird, oder m) gewünschtenfalls in die 3-Stellung einer gewonnenen Verbindung der Formel

40



45

50

55 einen Chlor-, Brom- oder Jod-Substituenten einführt, wobei Hydroxyalkyl- oder Aminoalkyl-Substituenten während obiger Halogenierung in geschützter Form vorliegen und  $R_1$  nicht Wasserstoff bedeutet, oder n) gewünschtenfalls Verbindungen der Formel I mit einem zum  $\alpha$ -Hydroxy-niederalkyl-isomeren  $R_2$ -Substituenten herstellt, oder o) gewünschtenfalls eine gewonnene Verbindung der Formel I zur entsprechenden Verbindung, in der A jedoch  $-CH(R_6)-NH-$  bedeutet, reduziert, oder gewünschtenfalls p) einen in einer gewonnenen Verbindung der Formel I, worin aber, falls A die Struktur f) bedeutet,  $R_4$  nicht Nitro bedeutet und  $R_6$  nicht durch Nitro substituiert ist, vorhandenen Amino-Substituenten mittels einer Sandmeyer-Reaktion in den entsprechenden Nitro-, Cyano-, Chlor- oder Brom-Substituenten umwandelt, oder q) gewünschtenfalls eine gewonnene Verbindung der Formel I, worin

55

die Gruppe a), b) oder c) und  $R_5$  Wasserstoff bedeuten, in das entsprechende N-Oxyd umwandelt, oder

5 r) gewünschtenfall ein gewonnenes N-Oxyd einer Verbindung der Formel I, worin  $\text{Z}$  die Gruppe a), b) oder

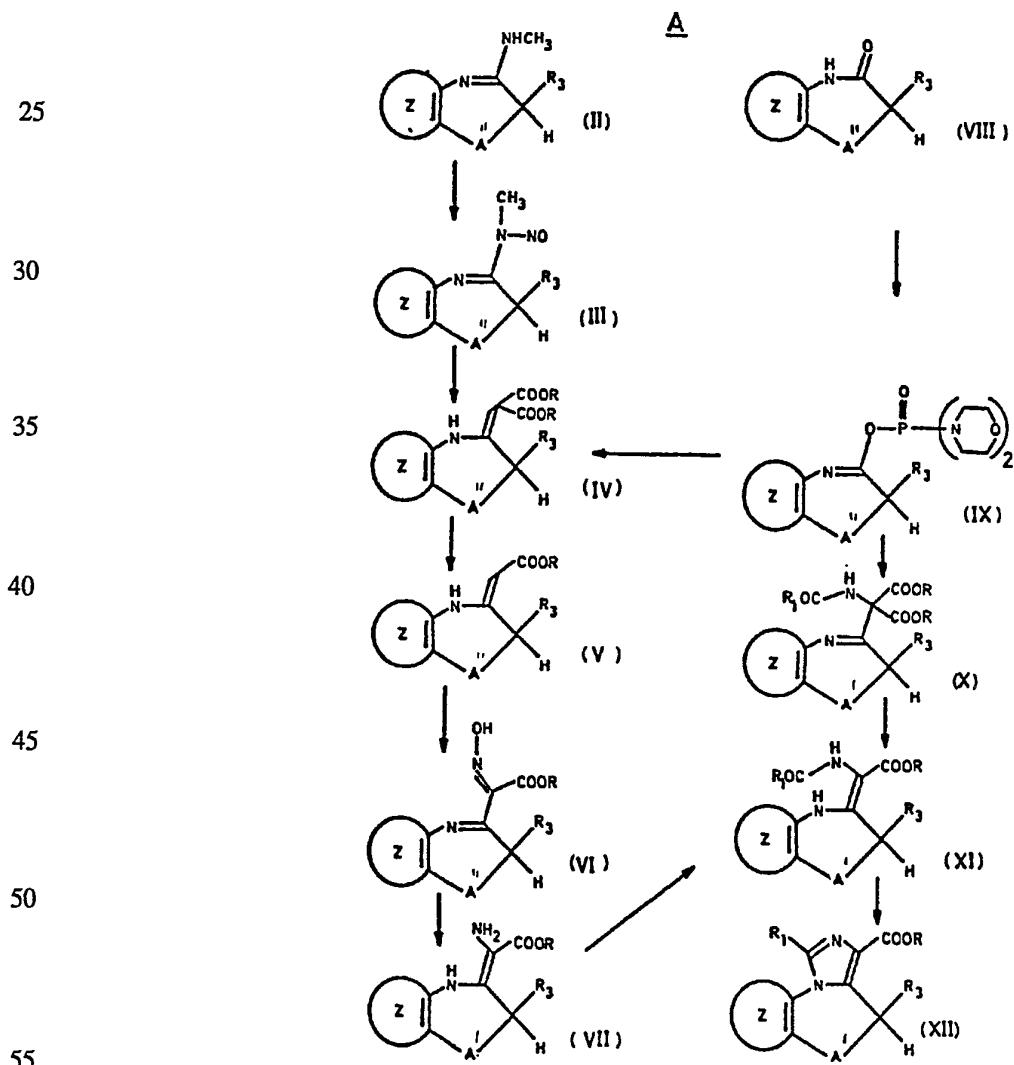
10 c) und  $\text{R}_5$  Wasserstoff bedeutet, durch Umsetzen mit einem nieder-Alkansäureanhydrid in die entsprechende Verbindung der Formel I, worin  $\text{R}_5$  nieder-Alkanoyloxy bedeutet, umwandelt, oder s) gewünschtenfalls eine ge-

15 wonnene Verbindung der Formel I, worin  $\text{Z}$  die Gruppe a), b) oder c) und  $\text{R}_5$  nieder-Alkanoyloxy bedeuten, in

20 die entsprechende Verbindung der Formel I, worin  $\text{R}_5$  Hydroxy bedeutet, umwandelt, oder t) gewünschtenfalls eine gewonnene racemische Verbindung der Formel I in ihre optischen Enantiomere auftrennt, oder u) gewünschtenfalls eine gewonnene Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz überführt.

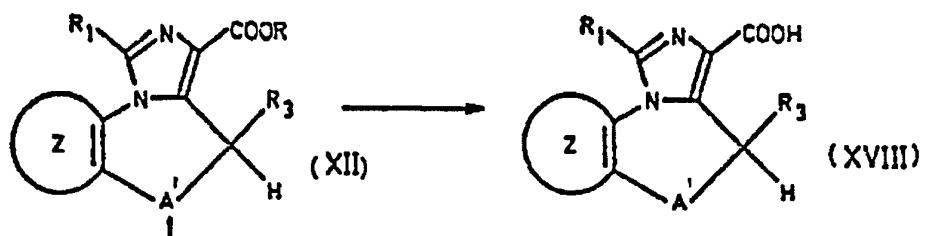
25 15 Die folgenden allgemeinen Reaktionsschemas A bis D illustrieren einige der Reaktionen, welche zur Herstellung von Verbindungen der Formel I brauchbar sind. In diesen Reaktionsschemas bedeuten A' die Gruppe  $-\text{C}(\text{R}_6)=\text{N}-$ , A" die Gruppe  $-\text{C}(\text{R}_6)=\text{N}-$  oder  $-\text{C}(\text{R}_6)=\text{N}\longrightarrow\text{O}$  und R nieder-Alkyl und haben  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  und  $\text{R}_6$  die in Formel I angegebene Bedeutung, falls nichts anderes angegeben ist. Es ist für den Fachmann offensichtlich, daß bestimmte Substituenten während den angegebenen Reaktionen angegriffen werden können, daß aber solche angreifbare Gruppen vor oder nach solchen Reaktionen modifiziert werden können. Die Reaktionen gemäß Schema A können auch mit den entsprechenden N-Oxyden durchgeführt werden, aber jeder in den Verbindungen der Formel VI vorliegende N-Oxydrest wird während der Umwandlung VI  $\longrightarrow$  VII entfernt werden.

20

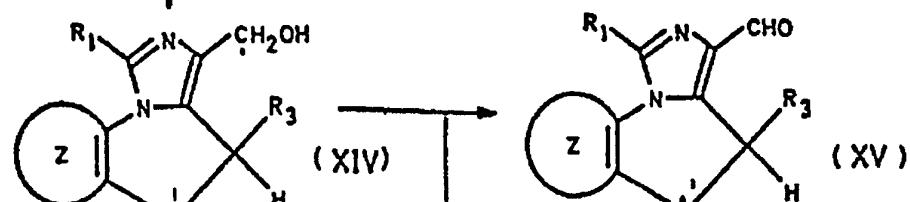


B

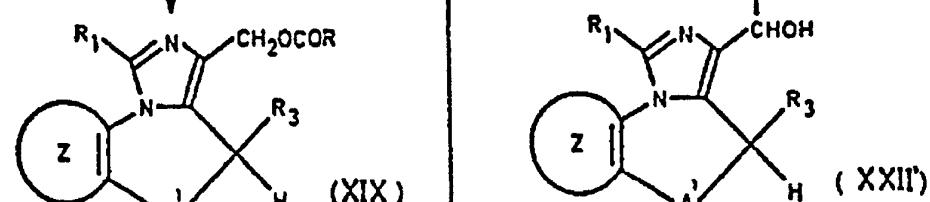
5



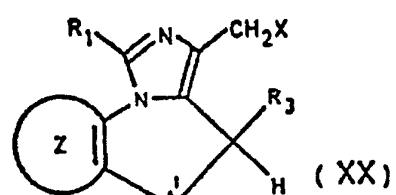
15



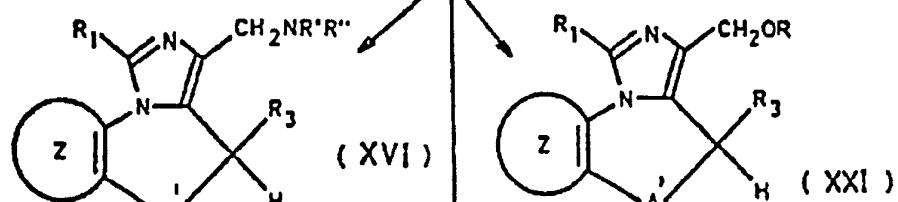
25



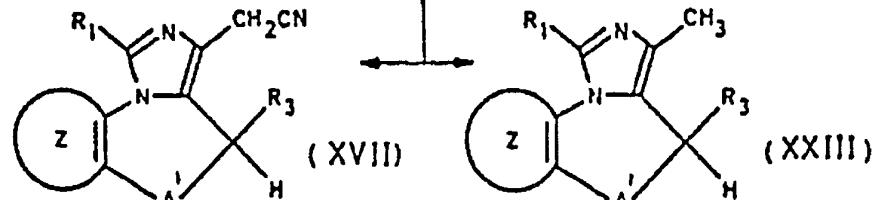
35



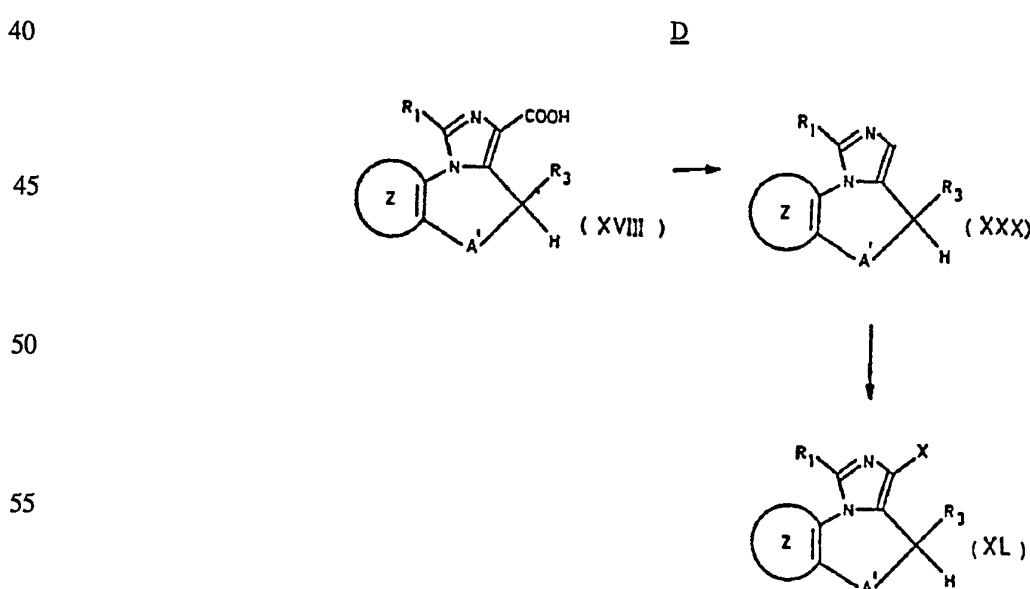
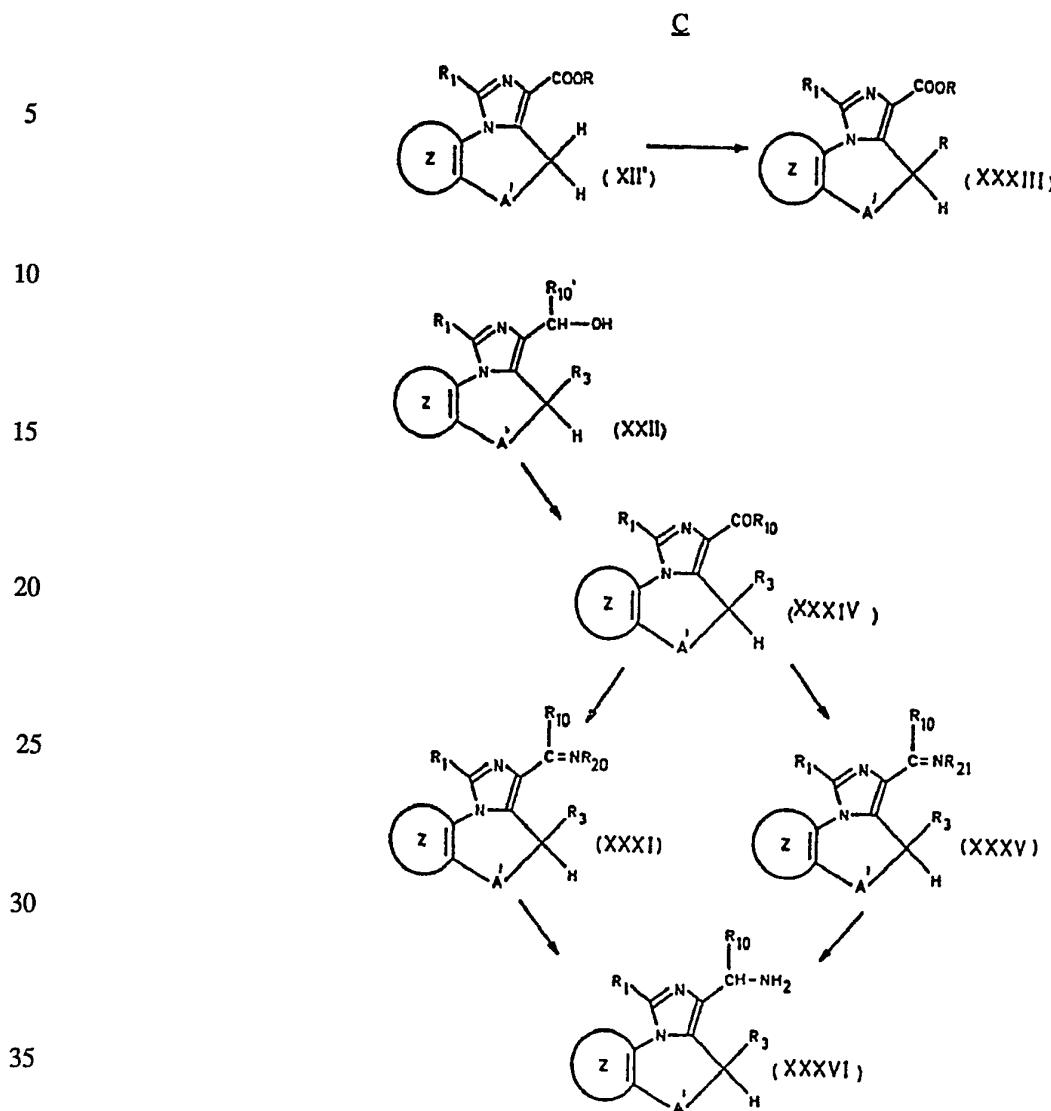
45



55



AT 395 152 B



Stufe II —> III

Verbindungen der Formel III werden durch Nitrosierung von Verbindungen der Formel II hergestellt. Eine solche Nitrosierung kann durch in situ gebildete salpetrige Säure bewirkt werden. Reagenzien, welche verwendet werden können, sind (1) Alkalimetallnitrite, z. B. Natriumnitrit, in Gegenwart von organischen oder anorganischen Säuren, z. B. Eisessig, und wässrigen oder nicht-wässrigen Lösungsmitteln; (2) Alkylnitrite, z. B. Methylnitrit, in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, wie eines Alkohols, chlorierten Kohlenwasserstoffes, oder beispielsweise Dimethylformamid; und (3) eine Nitrosylchlorid enthaltende Lösung in einem inerten Lösungsmittel und in Gegenwart eines Säureakzessors wie Pyridin. Eine solche Nitrosierungsreaktion sollte bei oder unterhalb Raumtemperatur, d. h. im Bereich von -20 bis 25 °C, durchgeführt werden. Eine in dem Molekül vorhandene Aminogruppe oder Alkylaminogruppe kann während der Nitrosierungsreaktion geschützt werden, z. B. durch Acylierung. Eine solche Schutzgruppe kann in einer entsprechenden späteren Stufe der Reaktionsfolge entfernt werden.

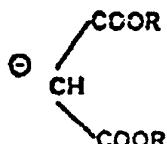
Stufe VIII —> IX

Verbindungen der Formel IX können durch Umsetzen der Verbindungen der Formel VIII mit Dimorpholinophosphinylchlorid hergestellt werden. Die Umsetzung von Verbindungen der Formel VIII mit dem Phosphorylierungsmittel wird in Gegenwart einer Base ausgeführt, welche stark genug ist, die Verbindung der Formel VIII in das entsprechende Anion überzuführen. Geeignete Basen sind Alkalimetallalkoxide, wie Kalium-tert.-butoxid oder Natriummethoxid, Alkalimetallhydride, wie Natriumhydrid, und Alkyllithium-Verbindungen, wie n-Butyllithium. Die Reaktionstemperatur liegt im Bereich von 0 bis 100 °C und die Reaktion wird vorzugsweise in einem aprotischen polaren inerten Lösungsmittel, d. h. einem Lösungsmittel, welches die umgebenden Salze der Verbindungen der Formel VIII vollkommen oder zumindest teilweise löst, durchgeführt. Bevorzugte Lösungsmittel sind Äther, z. B. Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder tert.-Amide, z. B. Dimethylformamid.

Es ist klar, daß jede Amino- oder substituierte Aminogruppe in dieser Reaktionsstufe in geschützter Form vorliegen sollte und die Schutzgruppe nachher in einer geeigneten Stufe, z. B. nach der Bildung der Verbindung der Formel XII, entfernt werden kann.

Stufe III oder IX —> IV

Verbindungen der Formel III oder IX können mit dem Anion, das sich vom Malonsäureester der Formel



ableitet, worin R nieder-Alkyl bedeutet, kondensiert werden, um Verbindungen der Formel IV herzustellen. Das Anion wird durch Deprotonierung von Malonsäureester mit einer geeigneten starken Base, wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxiden, Hydriden oder Amiden, gebildet. Die Reaktion der Verbindungen der Formel III oder IX mit dem Malonsäureesteranion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel, wie einem Kohlenwasserstoff, z. B. Benzol, Toluol, Hexan, einem Äther, z. B. Dioxan, THF, Diäthyläther, DMF, DMSO usw. bei einer Temperatur im Bereich unterhalb von Raumtemperatur bis 150 °C, vorzugsweise 0 bis 100 °C, bevorzugt Raumtemperatur, durchgeführt.

Stufe IV —> V

Verbindungen der Formel V werden durch Decarboxylierung von Verbindungen der Formel IV durch Umsetzen der Verbindung der Formel IV mit einem Alkalimetallhydroxid wie NaOH oder KOH in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Alkoholen, Äthern oder DMSO, bei einer Temperatur im Bereich von Raumtemperatur bis Rückflußtemperatur, vorzugsweise 60 bis 100 °C, hergestellt.

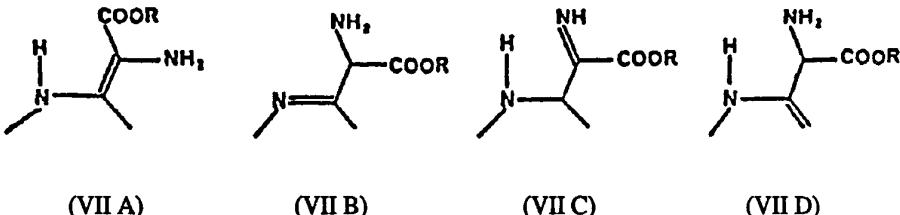
Stufe V —> VI

Verbindungen der Formel VI werden durch die Nitrosierung von Verbindungen der Formel V durch Reaktion derselben mit salpetriger Säure, die z. B. aus einem Alkalimetallnitrit, Alkylnitrit oder Nitrosylchlorid durch Reaktion mit organischer oder anorganischer Säure erzeugt wird, hergestellt. Geeignete Lösungsmittel für die Nitrosierungsreaktion sind Äther, Alkohole, Wasser, Säuren, z. B. Essigsäure, DMF, DMSO und chlorierte Kohlenwasserstoffe. Die Reaktion kann bei Raumtemperatur ausgeführt werden, obwohl die Temperatur nicht kritisch ist.

Stufe VI → VII

Verbindungen der Formel VII werden durch Reduktion von Verbindungen der Formel VI, z. B. mit Raneynickel und Wasserstoff oder mit Zink und Essigsäure, hergestellt. Diese Reduktion liefert hauptsächlich Verbindungen der Formel VII und gleichzeitig kleine Mengen verschiedener möglicher Isomerer, d. h. Verbindungen der Formel

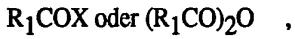
5



10

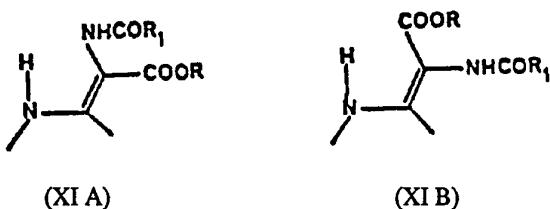
15 Es wird darauf hingewiesen, daß in obiger Reduktionsstufe angreifbare Gruppen reduziert werden, wie z. B. eine NO<sub>2</sub>- oder CN-Gruppe in 7-Stellung. Diese Gruppen können in bekannter Weise und wie im folgenden angegeben, ersetzt werden.

20 Stufe VII → XI  
25 Verbindungen der Formel XI können durch Acylierung von Verbindungen der Formel VII mit einer Verbindung der Formel



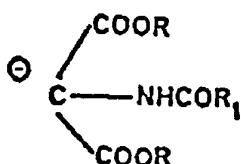
30 worin X Halogen bedeutet und R<sub>1</sub> die oben angegebene Bedeutung besitzt, hergestellt werden. Lösungsmittel für 35 diese Verfahrensstufe sind Methylchlorid, Äther, chlorierte Kohlenwasserstoffe usw., vorzugsweise in Kombination mit einem Säureakzeptor, wie einer organischen oder anorganischen Base, z. B. Triäthylamin, Pyridin oder einem Alkalimetallcarbonat. Die Reaktion kann oberhalb oder unterhalb von Raumtemperatur ausgeführt werden, vorzugsweise bei Raumtemperatur. Verbindungen der Formel XI sind isomer, d. h. sie können die folgenden stereochemischen Strukturen zeigen.

30



35

40 Stufe IX → X  
45 Verbindungen der Formel X können durch Kondensationsreaktion einer Verbindung der Formel IX mit dem Anion, das sich vom Acylaminomalonsäureester der Formel



50

55 ableitet, worin R und R<sub>1</sub> die oben angegebene Bedeutung besitzen, hergestellt werden. Das Anion wird durch Deprotonierung von Acylaminomalonsäureester mit einer geeigneten starken Base, wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetallalkoxiden, Hydriden oder Amiden, gebildet. Die Reaktion der Verbindungen der Formel IX mit dem Acylaminomalonsäureesteranion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel, wie einem Kohlenwasserstoff, z. B. Benzol, Toluol, Hexan, einem Äther, z. B. Dioxan, THF, Diäthyläther, DMF, DMSO usw., bei einer Temperatur im Bereich von unterhalb von Raumtemperatur bis 150 °C, vorzugsweise 0 bis 100 °C, bevorzugt Raumtemperatur, durchgeführt.

Stufe X —> XI

5 Verbindungen der Formel XI und Isomere davon werden durch Decarboxylierung von Verbindungen der Formel X mit einem Alkalimetallalkoxid in einem Lösungsmittel, wie einem Äther, einem Alkohol, DMSO, DMF usw., oberhalb oder unterhalb von Raumtemperatur, vorzugsweise bei Raumtemperatur, gebildet. Verbindungen der Formeln X und XI brauchen nicht isoliert zu werden, sondern können *in situ* in Verbindungen der Formel XII übergeführt werden.

Stufe XI —> XII

10 Verbindungen der Formel XII können auch durch Dehydratisierung von Verbindungen der Formel XI oder Isomeren davon unter gleichzeitiger Cyclisierung durch Erhitzen gebildet werden. In dieser Reaktionsstufe kann mit oder ohne Lösungsmittel, z. B. DMF, Äthylenglykol, Hexamethylphosphorsäuretriamid, bei einer Temperatur im Bereich von 100 bis 300 °C, vorzugsweise 150 bis 250 °C, z. B. 200 °C, mit oder ohne Katalysator und Wasserbindemitteln, durchgeführt werden.

Stufe XII —> XVIII

15 Verbindungen der Formel XVIII werden durch Hydrolyse von Verbindungen der Formel XII zu den entsprechenden Säuren gebildet, vorzugsweise mit Alkalimetallhydroxiden, z. B. NaOH oder KOH. Diese Hydrolyse wird zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind Alkohole, z. B. Methanol, Äthanol, Äther, z. B. Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, in Kombination mit Wasser. Vorzugsweise wird diese Reaktionsstufe bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt der Reaktionsmischung durchgeführt.

20 Es ist klar, daß während dieser Reaktionsstufe eine vorhandene Alkanoyloxy-niederalkylgruppe zu der entsprechenden Hydroxyalkylgruppe hydrolysiert wird, welche weiters in einer geeigneten späteren Stufe wieder in eine Alkanoyloxyalkylgruppe rücküberführt werden kann. Eine vorhandene Halogenalkylgruppe kann in dieser Reaktionsstufe angegriffen werden, wobei eine entsprechende Hydroxyalkylverbindung entsteht, welche auch in einer späteren Stufe in üblicher Weise in die Halogenalkylverbindung rücküberführt werden kann. Jede Verbindung der Formel XII, worin R<sub>4</sub> Hydroxyalkyl bedeutet, sollte während dieser Halogenierungsreaktionsstufe, z. B. in Form ihres Tetrahydropyranylätherderivates, geschützt werden.

Stufe XII —> XIV

25 Verbindungen der Formel XIV können durch Reduktion von Verbindungen der Formel XII gebildet werden, vorzugsweise mit Lithiumaluminiumhydrid oder einem äquivalenten Reduktionsmittel. Diese Reduktion wird zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe, z. B. Hexan, Toluol, Äther, z. B. Diäthyläther, Tetrahydrofuran, 2-Dimethoxyäthan, oder Mischungen davon. Vorzugsweise wird diese Reduktion bei einer Temperatur zwischen etwa -50 °C und dem Siedepunkt der Reaktionsmischung, bevorzugt zwischen etwa -20 und 0 °C, durchgeführt. Nitro- und Cyanogruppen können während dieser Reaktionsstufe angegriffen werden. Solche Gruppen können in einer späteren Stufe der Synthese wieder gebildet werden.

Stufe XIV —> XIX

30 Verbindungen der Formel XIV können in Verbindungen der Formel XIX durch Acylierung mit Säureanhydriden oder Säurechloriden in Gegenwart oder Abwesenheit eines Säureakzeptors übergeführt werden. Diese Acylierung wird zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe, z. B. Hexan, Toluol, chlorierte Kohlenwasserstoffe, z. B. Methylenechlorid, Äther, z. B. Tetrahydrofuran, Dimethylformamid. Diese Acylierung wird vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen -50 und 150 °C, bevorzugt bei Raumtemperatur, durchgeführt. Säureakzeptoren, welche in dieser Reaktionsstufe verwendet werden können, sind z. B. Pyridin, Triäthylamin, Kaliumcarbonat.

35 Es ist klar, daß jeder vorhandene Substituent, wie R<sub>1</sub> und/oder R<sub>4</sub>, welcher während dieser Reaktionsstufe einer Acylierung zugänglich ist, in üblicher Weise geschützt werden sollte, um eine unerwünschte Acylierung solcher Gruppen zu vermeiden.

Stufe XIV —> XV

40 Verbindungen der Formel XV können durch Oxydation von Verbindungen der Formel XIV mittels bekannter Oxydationsmittel, wie Chromtrioxid und Mangandioxid, hergestellt werden. Diese Oxydation wird zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe, z. B. Hexan, Toluol, chlorierte Kohlenwasserstoffe, z. B. Methylenechlorid, Ketone, z. B. Aceton, organische Säuren, z. B. Essigsäure, Pyridin, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid. Die Oxydation wird vorzugsweise bei einer Temperatur

zwischen etwa -50 °C und dem Siedepunkt der Reaktionsmischung, bevorzugt zwischen etwa 0 °C und Raumtemperatur, durchgeführt.

Es ist klar, daß jeder vorhandene Hydroxyalkyl-Substituent während dieser Reaktionsstufe in üblicher Weise geschützt werden muß.

5

Stufe XIV —> XX

Verbindungen der Formel XX werden durch Substitution der Hydroxygruppe in dem 3-Substituent der Verbindung der Formel XIV mit einem Halogen hergestellt. Diese Reaktion wird vorzugsweise durch Reagenzien wie Phosphorhalogenide, z. B. Phosphortrichlorid, Phosphortribromid, oder Thionylchlorid, durchgeführt. Diese Reaktionsstufe wird zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe, z. B. Hexan, Toluol, chlorierte Kohlenwasserstoffe, z. B. Methylchlorid, Äther, z. B. Tetrahydrofuran. Die Temperatur, bei welcher diese Reaktionsstufe durchgeführt wird, liegt vorzugsweise zwischen etwa -50 und 100 °C, bevorzugt zwischen etwa 0 °C und Raumtemperatur.

Es ist klar, daß jede R<sub>4</sub>-Hydroxyalkylgruppe für den Fall, daß eine Überführung in das entsprechende Halogenalkylderivat unerwünscht ist, geschützt werden soll.

Stufe XX —> XVI; XXI, XVII

Verbindungen der Formel XX können so zur Reaktion gebracht werden, daß das Halogen im 3-Substituenten nucleophil durch andere nucleophile Gruppen, wie ein Amin (XVI, worin R' Wasserstoff oder nieder-Alkyl und R<sub>2</sub>' Wasserstoff, nieder-Alkyl oder nieder-Alkanoyl bedeuten), ein Alkoxid (XXI) und ein Cyanid (XVII), ausgetauscht wird.

In der Reaktionsstufe XX —> XVI wird eine Verbindung der Formel XX mit Ammoniak oder einem Mono- oder Dialkyamin behandelt. Eine erhaltene Verbindung, in welcher R' und/oder R" Wasserstoff bedeuten, kann, falls erwünscht, mit einem geeigneten Acylierungsmittel acyliert werden. Diese Reaktionsstufe kann in Abwesenheit oder in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels durchgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe, z. B. Hexan, Toluol, chlorierte Kohlenwasserstoffe, z. B. Methylchlorid, Chlorbenzol, Äther, z. B. Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid. Diese Reaktion wird vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen etwa 0 °C und dem Siedepunkt der Reaktionsmischung mit oder ohne Anwendung von Druck durchgeführt.

Es ist klar, daß eine Verbindung der Formel XVI, in welcher R<sub>1</sub> Halogenalkyl bedeutet, in einer weiteren Stufe, z. B. unter Verwendung des entsprechenden Hydroxyalkylderivates als Ausgangsmaterial in bekannter Weise hergestellt werden muß.

Die Reaktionsstufe XX —> XXI wird zweckmäßigerweise durch Behandlung einer Verbindung der Formel XX mit einem Alkalimetallalkoxid, vorzugsweise in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, ausgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe, z. B. Hexan, Toluol, Äther, z. B. Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Alkohole entsprechend den verwendeten Alkoxiden. Alternativ wird eine Verbindung der Formel XX mit einem Alkanol in Gegenwart einer organischen Base, z. B. Pyridin oder Triäthylamin, behandelt. Die bei dieser Reaktion angewendete Temperatur liegt vorzugsweise zwischen etwa -50 °C und dem Siedepunkt der Reaktionsmischung, bevorzugt zwischen Raumtemperatur und etwa 100 °C, wobei die Reaktion mit oder ohne Anwendung von Druck durchgeführt wird.

Es ist klar, daß eine Verbindung der Formel XXI, worin R<sub>1</sub> Halogenalkyl bedeutet, wie oben angegeben, in einer weiteren Stufe hergestellt werden muß.

Es ist auch klar, daß jeder Hydroxyalkyl-Substituent während dieser Reaktionsstufe geschützt werden muß und in einer späteren Stufe die Schutzgruppe abgespalten werden kann.

Die Reaktionsstufe XX —> XVII wird zweckmäßigerweise durch Behandlung einer Verbindung der Formel XX mit einem Alkalicyanid, vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe, z. B. Hexan, Toluol, Äther, z. B. Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid. Die Temperatur für diese Reaktionsstufe liegt vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt der Reaktionsmischung, bevorzugt zwischen etwa 25 und 160 °C.

Es ist klar, daß auch in dieser Stufe eine Verbindung der Formel XVII, in welcher R<sub>1</sub> Halogenalkyl bedeutet, in einer weiteren Stufe, wie oben angegeben, hergestellt werden muß.

Stufe XX —> XXIII

Verbindungen der Formel XXIII werden durch Reduktion von Verbindungen der Formel XX mit Wasserstoff unter Verwendung eines geeigneten Katalysators, z. B. Palladium oder Raneynickel, gebildet. Diese Reaktionsstufe wird zweckmäßigerweise in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe, z. B. Hexan, Toluol, Äther, z. B. Tetrahydrofuran, Dioxan. Diese Reaktion wird vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen etwa Raumtemperatur und dem Siedepunkt der Reaktionsmischung, bevorzugt bei

Raumtemperatur, durchgeführt. Wenn gewünscht, kann Druck oberhalb Atmosphärendruck angewendet werden. Es ist klar, daß jeder Nitro-, Cyano- oder zusätzliche Halogenalkyl-Substituent einer Verbindung der Formel XXIII in einer späteren Stufe der Synthese gebildet werden muß.

5 **Stufe XV —> XXII'**

Verbindungen der Formel XXII' werden durch Reaktion von Aldehyden mit der Aldehydgruppe in 3-Stellung der Formel XV mit einem organometallischen Reagens, wie einem Grignardreagens oder einem Alkyllithiumreagens, hergestellt. Diese Reaktion wird zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe, z. B. Hexan, Toluol, chlorierte Kohlenwasserstoffe, z. B. Methylenchlorid, Äther, z. B. Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dimethoxyäthan. Die Reaktion wird vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen etwa -100 und 50 °C, bevorzugt zwischen etwa -20 °C und Raumtemperatur, durchgeführt. Es ist klar, daß jede Carbonylgruppe im Substituenten R<sub>4</sub> während dieser Reaktionsstufe geschützt werden muß.

10 **Stufe XII' —> XXXIII**

Verbindungen der Formel XXXIII werden durch Alkylierung von Verbindungen der Formel XII' mit Alkylhalogeniden in Gegenwart starker Basen, z. B. Methyljodid in Gegenwart von Kalium-tert.-butoxid, gebildet. Diese Reaktionsstufe wird zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe, z. B. Hexan, Toluol, Äther, z. B. Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid. Vorzugsweise wird die Reaktion bei einer Temperatur zwischen etwa -50 °C und Raumtemperatur, bevorzugt zwischen etwa -30 und -10 °C, durchgeführt.

20 Es ist klar, daß jeder vorhandene Substituent kein Halogenalkyl-Substituent sein sollte oder ein Substituent mit aktivem Wasserstoff im Falle die Alkylierung des letzteren unerwünscht ist.

25 **Stufe XXII —> XXXIV**

Verbindungen der Formel XXXIV (einschließlich XV) werden durch Oxydation von Verbindungen der Formel XXII, wie sie in Stufe XIV —> XV (R<sub>10</sub> bedeutet Wasserstoff oder nieder-Alkyl) ausgeführt wird, hergestellt.

30 **Stufe XXXIV —> XXXI**

Verbindungen der Formel XXXI, worin R<sub>10</sub> Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeutet, werden durch Behandlung von Verbindungen der Formel XXXIV (einschließlich XV) mit einem Hydrazin der Formel NH<sub>2</sub>R<sub>20</sub>, worin R<sub>20</sub> Amino, Mono- oder Dialkylamino oder Arylamino bedeutet, gebildet. Diese Reaktion wird zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe, z. B. Hexan, Toluol, chlorierte Kohlenwasserstoffe, z. B. Methylenchlorid, Äther, z. B. Tetrahydrofuran, Alkohole, z. B. Methanol, Äthan, organische Säuren, z. B. Essigsäure, Pyridin. Vorzugsweise wird die Reaktionsstufe bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt der Reaktionsmischung durchgeführt.

35 Es ist klar, daß jede R<sub>4</sub>-Alkanoylgruppe während dieser Reaktionsstufe geschützt werden muß und daß jede Halogenalkylgruppe nach der Herstellung der Verbindung der Formel XXXI gebildet werden muß.

40 **Stufe XXXIV —> XXXV**

Verbindungen der Formel XXV, worin R<sub>21</sub> Wasserstoff, Hydroxy, nieder-Alkyl oder nieder-Alkoxy und R<sub>10</sub> Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeuten, werden durch Reaktion von Verbindungen der Formel XXXIV (einschließlich XV) mit Ammoniak, Hydroxylamin, einem nieder-Alkylamin oder einem nieder-Alkoxyamin gebildet. Diese Reaktionsstufe wird zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel ausgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe, z. B. Hexan, Toluol, chlorierte Kohlenwasserstoffe, z. B. Methylenchlorid, Äther, z. B. Tetrahydrofuran, Alkohole, z. B. Methanol, Äthan, organische Säure, z. B. Essigsäure, Pyridin. Vorzugsweise wird die Reaktion bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und etwa 150 °C, wenn gewünscht bei einem Druck oberhalb Atmosphärendruck, durchgeführt.

45 Es ist klar, daß jede R<sub>4</sub>-Alkanoylgruppe während dieser Reaktionsstufe geschützt werden muß und daß jede Halogenalkylgruppe nach der Herstellung der Verbindung der Formel XXXV gebildet werden muß.

50

**Stufe XXXI oder XXXV —> XXXVI**

Verbindungen der Formel XXXVI, worin R<sub>10</sub> für Wasserstoff oder nieder-Alkyl steht, werden durch Reduktion von Verbindungen der Formel XXXI oder XXXV, z. B. unter Verwendung von Raneynickel und Wasserstoff, erhalten. Diese Reaktionsstufe wird zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe, z. B. Hexan, Toluol, Äther, z. B. Tetrahydrofuran, Alkohole, z. B. Methanol, Äthan, Dimethylformamid, organische Säuren, z. B. Essigsäure, organische Säureanhydride, z. B. Essigsäureanhydrid, in welchem Fall die Acylierung an der gebildeten Aminogruppe in situ eintritt und zu einer acylierten

AT 395 152 B

Verbindung der Formel XXXVI führt. Vorzugsweise wird diese Reaktionsstufe bei einer Temperatur zwischen etwa 0 und 100 °C, bevorzugt bei Raumtemperatur, und erwünschtenfalls, unter Anwendung eines Druckes oberhalb Atmosphärendruck, durchgeführt.

Es ist klar, daß jede Halogenalkyl-, Nitro- und Cyanogruppe nach der Herstellung der Verbindung der Formel XXXVI gebildet werden muß.

5 Stufe XVIII —> XXX

Verbindungen der Formel XXX werden durch Decarboxylierung mit oder ohne Katalysator und mit oder ohne Lösungsmittel gebildet. Diese Decarboxylierung wird zweckmäßigerweise durch Anwendung von Wärme, z. B. einer Temperatur zwischen etwa 100 und 350 °C, vorzugsweise etwa 150 und 230 °C, ausgeführt. Lösungsmittel, welche in dieser Reaktionsstufe verwendet werden können, sind Kohlenwasserstoffe, z. B. Mineralöl, chlorierte Kohlenwasserstoffe, Äther, Alkohole, z. B. Äthylenglykol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretriamid. Brauchbare Katalysatoren sind z. B. Metalle, wie Kupferpulver, oder Metallsalze, wie Cu<sup>+</sup>- oder Ag<sup>+</sup>-Salze.

10 Stufe XXX —> XL

Verbindungen der Formel XL, worin X Chlor, Brom oder Jod bedeutet, werden durch Reaktion von Verbindungen der Formel XXX mit einem geeigneten Halogenierungsmittel, wie Brom, N-Bromsuccinimid, N-Chlorsuccinimid usw., erhalten. Diese Reaktionsstufe wird zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel ausgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe, z. B. Hexan, Toluol, chlorierte Kohlenwasserstoffe, z. B. Methylchlorid, organische Säuren, z. B. Essigsäure, anorganische Säuren, z. B. Schwefelsäure. Vorzugsweise wird diese Reaktion bei einer Temperatur zwischen etwa 0 °C und dem Siedepunkt der Reaktionsmischung in Abhängigkeit von dem verwendeten Reagens durchgeführt.

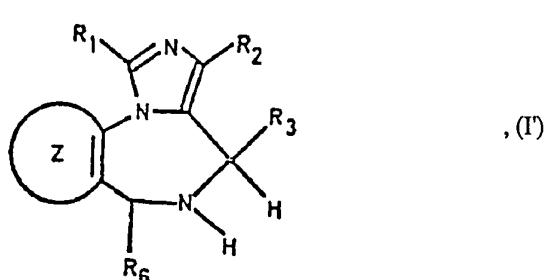
15 Es ist klar, daß jeder Hydroxyalkyl- und Aminoalkyl-Substituent während dieser Reaktionsstufe geschützt werden muß. Darüber hinaus muß die Bedeutung für R<sub>1</sub> von Wasserstoff verschieden sein.

20 Homologe der Verbindungen der Formel XVI, XVII, XIX, XX, XXI und XXIII sowie Verbindungen der Formel XXII, in denen die funktionelle Gruppe in dem Substituent R<sub>2</sub> in einer anderen Stellung als der  $\alpha$ -Stellung steht, können durch Homologation und/oder Modifikation geeigneter oben beschriebener Verbindungen hergestellt werden. Beispielsweise können Verbindungen der Formel XVII in den entsprechenden Ester übergeführt werden, welcher seinerseits ähnlichen Reaktionen wie oben für die Umwandlung von Verbindungen der Formel XII beschrieben ist, unterworfen werden kann.

25 Verbindungen der Formel I, worin A die Gruppe  $-C(R_6)=N(\longrightarrow O)$  bedeutet, werden durch Umwandlung der entsprechenden Verbindungen der Formel I in die N-Oxide erhalten. Die Umwandlung wird durch Reaktion einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe  $-C(R_6)=N-$  bedeutet, mit einer organischen Persäure bewirkt. Eine 30 übliche organische Persäure, wie z. B. Peressigsäure, Perpropionsäure, m-Chlorperbenzoësäure usw., kann bei Durchführung dieser Reaktion verwendet werden. Die Oxidation kann bei Raumtemperatur, oder oberhalb oder unterhalb Raumtemperatur durchgeführt werden.

35 Verbindungen der Formel I, worin A die Gruppe  $-C(R_6)=N(\longrightarrow O)$  bedeutet, können dann zur Herstellung von Verbindungen der Formel I verwendet werden, worin R<sub>5</sub> nieder-Alkanoyloxy oder Hydroxy bedeutet. Dies erfolgt 40 nach an sich bekannten Methoden, wie z. B. eine Polonovski-Umlagerung unter Verwendung eines Säureanhydrids unter Bildung eines 4-Alkanoyloxyrestes, welcher durch Hydrolyse mit einem Alkalimetallhydroxid, wie Natriumhydroxid, in Hydroxy übergeführt werden kann. Ein Beispiel einer Polonovski-Umlagerung ist in der US-PS 3,296,249 beschrieben.

45 Verbindungen der Formel I, worin A die Gruppe  $-CH(R_6)NH-$  bedeutet, d. h. Verbindungen der Formel

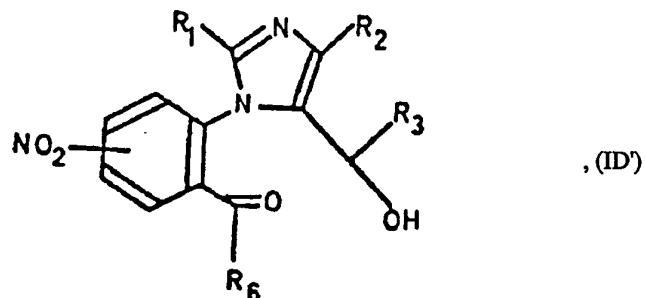


worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$  und  die in Formel I angegebene Bedeutung haben, werden durch Reduktion entsprechender Verbindungen der Formel I hergestellt.

5 Die Reduktion von Verbindungen der Formel I zu Verbindungen der Formel I' wird mit jedem geeigneten Reduktionsmittel, bevorzugt aber mit Wasserstoff in Gegenwart eines Platinoxid-Katalysators oder Zink in Gegenwart von Essigsäure, durchgeführt. Falls  $R_4$  Nitro ist oder  $R_6$  durch Nitro substituiert ist, wird die Verwendung eines Alkalimetallborhydrids, z. B. Natriumborhydrid, empfohlen. Temperatur und Druck sind in diesem Verfahrensschritt nicht kritisch. Jedoch wird die Reaktion bevorzugt bei etwa Raumtemperatur und Atmosphärendruck durchgeführt.

10 Die Umwandlung von Verbindungen der Formel I, worin  $R_4$  für Amino steht, zu Verbindungen, worin  $R_4$  für Nitro steht, kann in geeigneter Weise z. B. durch die Sandmeyerreaktion, wobei die Aminogruppe durch eine Nitrogruppe ausgetauscht wird, erfolgen. Die Behandlung einer Verbindung der Formel I, worin  Amino-

15 phenyl bedeutet, mit überschüssigem Natriumnitrit in Gegenwart einer Kupfersulfat/Natriumsulfit-Mischung und unter Verwendung von verdünnter Schwefelsäure als Lösungsmittel führt zu einem Zwischenprodukt der Formel



30 worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_6$  die in Formel I angegebene Bedeutung haben, welches dann in eine andere Verbindung der Formel I übergeführt werden kann. Dieses Verfahren kann in einer Zweistufen-Folge ohne Isolierung des gebildeten Zwischenproduktes durch Behandlung der Verbindung obiger Formel ID' mit Phosphortribromid in einem inerten organischen Lösungsmittel, z. B. Dichlormethan, bei etwa -10 bis 25 °C (obwohl die Temperatur nicht kritisch ist) und nachfolgender Behandlung in situ mit Ammoniak, vorzugsweise flüssigem Ammoniak, welcher auf Raumtemperatur erwärmen gelassen wird, durchgeführt werden.

35 Die Sandmeyer-Reaktion ist auch anwendbar, um Verbindungen, welche eine Cyano-, Chlor- oder Bromgruppe an Stelle einer Nitrogruppe enthalten, herzustellen. Verbindungen der Formel ID' können in ihre ringgeschlossenen Analogen in gleicher Weise, wie dies oben für die Nitroverbindungen beschrieben ist, übergeführt werden.

40 Es ist für den Fachmann klar, daß bestimmte Substituenten während obiger Reaktionen angegriffen werden können, z. B. wenn  $R_2$  für primäres Amin, Alkohole, Carbonsäuren oder Ester davon usw. stehen, aber solche angreifbare Gruppen können durch eine geeignete Schutzgruppe blockiert oder modifiziert werden, bevor obige Reaktionsfolge ausgeführt wird. Solche Methoden des Modifizierens oder Schützens von angreifbaren Gruppen sind bekannt.

45 Verbindungen der Formeln I und ID' und ihre pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalze sind nützlich als Muskelrelaxantien, Sedativa und Antikonvulsiva und viele sind besonders nützlich, wenn sie in intravenösen und intramuskulären Präparaten verwendet werden, im Hinblick auf die Löslichkeit der Säureadditionssalze in wässriger Lösung.

Die pharmakologische Wirksamkeit von drei erfundungsgemäß hergestellten Verbindungen wurde in Standardversuchen bestimmt. Die Verbindungen, welche in diesen Versuchen verwendet wurden sind:

50 8-Chlor-3-hydroxymethyl-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin (Verbindung A)

und

55 8-Chlor-6-(2-fluorophenyl)-3-hydroxy-methyl-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin (Verbindung B).

## AT 395 152 B

Die erhaltenen Resultate im Test an der geneigten Ebene, im Mäusekampf-Test und im Test an der nicht-anästhesierten Katze sind in folgender Tabelle zusammengefaßt.

5	Verbindung	Versuch an der geneigten Ebene PD 50	Mäusekampftest 100 % Blockierungsdosis	Versuch an der nicht-anästhesierten Katze MED
10	A	20 mg/kg p. o.	5 mg/kg p. o.	
	B	150 mg/kg p. o.	1 mg/kg p. o.	0,25 mg/kg p. o.

15 Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze können in pharmazeutische Dosierungsformen eingearbeitet werden, welche 0,1 bis 40 mg, vorzugsweise 1 bis 40 mg Wirkstoff enthalten, wobei die Dosis der Spezies und den individuellen Bedürfnissen anzupassen ist. Die neuen Verbindungen der Formel I und ID' und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze können systemisch, beispielsweise parenteral oder enteral, in gebräuchlichen Dosierungsformen verabreicht werden. Beispielsweise können sie zur Herstellung von Tabletten, Elixieren, Kapseln, Lösungen, Emulsionen u. dgl. nach in der Pharmazie anerkannten Methoden in gebräuchliche flüssige oder feste Träger eingearbeitet werden, wie Wasser, Gelatine, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle u. dgl.

20 Beispiel 1:

25 Eine Lösung von 10 g (0,0358 M) 7-Cyano-1,3-dihydro-5-(2-fluorophenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran wird unter Stickstoff mit 2,4 g (0,0537 M) 54%igem Natriumhydrid behandelt, worauf das Reaktionsgemisch während 1 Stunde unter Rühren auf Rückfluß erhitzt wird. Nach Abkühlen auf 0 °C werden 13,7 g (0,0537 M) Phosphordimorpholidchlorid zugegeben. Nach 18 Stunden wird das Reaktionsgemisch filtriert, auf ein kleines Volumen eingeengt und mit Äther versetzt. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und aus einem Gemisch aus Dichlormethan und Äther umkristallisiert. Man erhält 7-Cyano-5-(2-fluorophenyl)-2-bis-(morpholino)-phosphinyloxy-3H-1,4-benzodiazepin als weiße Stäbchen vom Schmelzpunkt 194-197 °C.

30 Zu 100 ml trockenem N,N-Dimethylformamid werden unter Rühren und Stickstoff 1,6 g (0,036 M) 54%iges Natriumhydrid und 8,3 g (0,038 M) Acetamidodiäthylmalonat gegeben. Nach 30 Minuten werden 10 g (0,02 M) 7-Cyano-5-(2-fluorophenyl)-2-bis(morpholino)phosphinyloxy-3H-1,4-benzodiazepin zugegeben. Nach 64 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser, welches 4 ml Essigsäure enthält, gegossen. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und der Feststoff wird in 100 ml Dichlormethan gelöst. Diese Lösung wird mit 50 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zu einem kleinen Volumen eingeengt. Man chromatographiert an einer Florisilkolonne und eluiert mit 2 l Dichlormethan, welche verworfen werden. Danach wird mit 1 Liter eines Gemisches von Dichlormethan und Äther (10:1) und dann mit 2 l Äther eluiert. Die Ätherfraktionen werden eingedampft, und der Rückstand zweimal aus einem Gemisch von Dichlormethan und Äther umkristallisiert, wobei man (Acetylamino)-[7-cyano-5-(2-fluorophenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]-malonsäure-diäthyläther als weiße Prismen vom Schmelzpunkt 138-140 °C erhält.

35 40 Die Kolonne wird mit 1,5 l eines Gemisches von Essigester und Methanol (10:1) eluiert. Das Eluat wird konzentriert, und der Rückstand aus Äther kristallisiert. Durch Umkristallisieren aus einem Gemisch von Dichlormethan und Äther erhält man 8-Cyano-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-äthylester als weiße Prismen vom Schmelzpunkt 272-274 °C.

45 Beispiel 2:

45 Eine Lösung von 200 g (0,695 M) 7-Chlor-1,3-dihydro-5-(2-fluorophenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in 2 l Tetrahydrofuran und 250 ml Benzol wird unter Kühlen in einem Eisbad mit Methylamin gesättigt. Eine Lösung von 190 g (1 M) Titanetrachlorid in 250 ml Benzol wird während 15 Minuten durch einen Tropfkanal zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch während 3 Stunden auf Rückfluß erhitzt. Zum gekühlten Reaktionsgemisch wird langsam Wasser (600 ml) gegeben. Das anorganische Material wird durch Filtrieren entfernt und gut mit Tetrahydrofuran gewaschen. Die wäßrige Phase wird abgetrennt, und die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand bestehend aus 7-Chlor-5-(2-fluorophenyl)-2-methylamino-3H-1,4-benzodiazepin wird gesammelt; Schmelzpunkt 204-206 °C. Eine analytische Probe wird aus Methylchlorid/Äthanol umkristallisiert und zeigt den Schmelzpunkt 204-206°.

55 A) 8,63 g (0,125 M) Natriumnitrit wird während 15 Minuten in drei Portionen zu einer Lösung von 30,15 g (0,1 M) 7-Chlor-5-(2-fluorophenyl)-2-methylamino-3H-1,4-benzodiazepin in 150 ml Eisessig gegeben. Das Reaktions-

gemisch wird während 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Wasser verdünnt und mit Methylenechlorid extrahiert. Die Extrakte werden mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei zum Schluß azeotrop mit Toluol eingedampft wird. Man erhält 29 g rohes 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2-(N-nitrosomethylamino)-3H-1,4-benzodiazepin als gelbes Öl.

5

B) 27,6 g (0,4 M) Natriumnitrit werden während einer Zeit von 30 Minuten portionenweise zu einer Lösung von 90,45 g (0,3 M) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2-methylamino-3H-1,4-benzodiazepin in 400 ml Eisessig gegeben. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch während 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, mit 1 Liter Wasser verdünnt und mit Methylenechlorid extrahiert. Die Extrakte werden zweimal mit Wasser und dann mit 10%iger wässriger Natriumcarbonatlösung gewaschen. Die Lösung wird getrocknet und eingedampft und liefert rohes 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2-(N-nitrosomethylamino)-3H-1,4-benzodiazepin als gelbes Öl.

10

Dieses Produkt wird in 300 ml Dimethylformamid gelöst zu einem Gemisch von 150 ml Dimethylmalonat, 40,4 g Kalium-t-butoxyd und 500 ml Dimethylformamid, welches vorher während 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wurde, gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt, durch Zugabe von 50 ml Eisessig angesäuert, mit Wasser verdünnt und mit Methylenechlorid extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser und wässriger Natriumcarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Äthanol erhält man 7-Chlor-1,3-dihydro-2-(dimethoxymalonyliden)-5-2-fluorphenyl-2H-1,4-benzodiazepin als farblose Kristalle vom Fp. 170-172 °C. Für analytische Zwecke wird das Produkt aus Methylenchlorid/Äthanol umkristallisiert und zeigt einen unveränderten Schmelzpunkt.

15

Ein Gemisch von 20 g (0,05 M) 7-Chlor-1,3-dihydro-2-(dimethoxymalonyliden)-5-(2-fluorphenyl)-2H-1,4-benzodiazepin, 400 ml Methanol und 3,3 g (0,059 M) Kaliumhydroxyd wird während 5 Stunden unter Stickstoff auf Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen der Hauptmenge an Lösungsmittel wird der Rückstand graduell mit Wasser verdünnt, worauf die ausgeschiedenen Kristalle gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet werden. Man erhält 7-Chlor-1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-2-(dimethoxycarbonylmethylen)-2H-1,4-benzodiazepin vom Fp. 158-160 °C.

20

Für analytische Zwecke wird das Produkt aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert und zeigt den Schmelzpunkt 161-162 °C.

8,8 g (0,125 M) Natriumnitrit werden zu einer Lösung von 28 g (0,08 M) 7-Chlor-1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-2-(dimethoxycarbonylmethylen)-2H-1,4-benzodiazepin in 250 ml Eisessig gegeben. Das Gemisch wird während 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 250 ml Wasser verdünnt. Das kristalline Produkt wird abfiltriert, mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)- $\alpha$ -hydroxyimino-3H-1,4-benzodiazepin-2-essigsäure-methylester als gelbe Kristalle vom Fp. 238-241 °C (Zersetzung).

25

Eine Lösung von 3,75 g (0,01 M) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)- $\alpha$ -hydroxyimino-3H-1,4-benzodiazepin-2-essigsäure-methylester in 300 ml Tetrahydrofuran und 200 ml Methanol wird in Gegenwart von 1 Teelöffel Raneynickel während 1 1/2 Stunden unter Atmosphärendruck hydriert. Der Katalysator wird durch Filtrieren durch Celit entfernt, und das Filtrat wird unter verminderter Druck eingedampft, wobei zum Schluß azeotrop mit Toluol eingedampft wird. Der Rückstand wird in 20 ml Pyridin gelöst und mit 4 ml Benzoylchlorid behandelt. Nach 15-minütigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch zwischen Methylenchlorid und 1N Natriumhydroxydlösung verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft, wobei zum Schluß azeotrop mit Toluol eingedampft wird. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Äther erhält man 2-[(Benzoylamino)-methoxycarbonylmethylen]-7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 210-213 °C. Eine analytische Probe wird aus Essigester/Hexan umkristallisiert und zeigt den Schmelzpunkt 217-219 °C (Sintern ab 150-160 °C).

30

Eine Lösung von 1,15 g (2,5 mMol) 2-[(Benzoylamino)-methoxycarbonylmethylen]-7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin in 10 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid wird während 10 Minuten auf Rückfluß erhitzt. Das dunkle Reaktionsgemisch wird zwischen Wasser und Äther/Methylenchlorid verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst und durch aktiviertes Aluminiumoxyd mit Essigester filtriert. Das Filtrat wird eingedampft, und der Rückstand wird an 20 g Silicagel chromatographiert, wobei eine 10%ige Lösung von Essigester in Methylenchlorid als Fließmittel verwendet wird. Durch Kristallisation der vereinigten klaren Fraktionen aus Äther/Hexan erhält man 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäuremethylester vom Schmelzpunkt 208-209 °C.

35

### Beispiel 3:

40

Ein Gemisch von 7,7 g (0,02 M) 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäuremethylester, 2,24 g (0,04 M) Kaliumhydroxyd, 200 ml Methanol und 6 ml Wasser wird während 3 1/2 h auf Rückfluß erhitzt, worauf das Lösungsmittel z. T. eingedampft wird. Der Rückstand wird mit Eisessig

45

50

angesäuert und in der Wärme mit Wasser verdünnt. Die ausgefallenen Kristalle werden gesammelt und nach Kühlen in Eiswasser getrocknet. Man erhält 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure. Für analytische Zwecke wird das Produkt aus Methylenechlorid/Methanol/Essigester umkristallisiert und zeigt den Fp. 271-274 °C (Zersetzung).

5

Beispiel 4:

Eine Suspension von 1,85 g (5 mMol) 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure in 25 ml 2-Propanol wird auf dem Dampfbad erwärmt und mit 2,2 ml 5N Kaliumhydroxydlösung behandelt. Sobald die Lösung vollständig ist wird das Kaliumsalz durch Kühlen in Eiswasser auskristallisiert. Es wird gesammelt, mit 2-Propanol und Äther gewaschen, im Hochvakuum bei 90° getrocknet und liefert 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-kaliumsalzhydrat als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 245-255 °C.

10

Beispiel 5:

Ein Gemisch von 1,48 g (0,004 M) 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester, 0,5 g (0,009 M) Kaliumhydroxyd, 50 ml Methanol und 2 ml Wasser wird während 3 Stunden unter Stickstoffatmosphäre auf Rückfluß erhitzt. Das Methanol wird zum Teil eingeengt, worauf der Rückstand mit Eisessig angesäuert und in der Wärme mit Wasser verdünnt wird. Die ausgeschiedenen Kristalle werden nach Kühlen in Eiswasser gesammelt und im Vakuum getrocknet. Man erhält 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure vom Schmelzpunkt 245-247 °C (Zers.).

20

Beispiel 6:

Eine Lösung von 7,7 g (0,02 M) 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester in 100 ml Tetrahydrofuran wird bei 0-5° zu einer Lösung von 2 g (0,05 M) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml Äther gegeben. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch ohne Kühlung während 15 Minuten gerührt und dann durch Zugabe von 15 ml Wasser hydrolysiert. Das anorganische Material wird durch Filtrieren entfernt und mit Methylenchlorid gewaschen.

25

Das Filtrat wird getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Äther/Hexan erhält man 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin, welches für analytische Zwecke aus Essigester/Methanol umkristallisiert wird und den Schmelzpunkt 233-235 °C zeigt.

30

Beispiel 7:

Ein Gemisch von 4 g 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin, 200 ml Methylenchlorid und 20 g aktiviertes Mangandioxyd wird während 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Mangandioxyd wird durch Filtrieren entfernt und gut mit Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wird eingedampft, und der Rückstand wird aus Methylenchlorid/Äther/Hexan kristallisiert und liefert 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldehyd, welches nach Umkristallisation aus Methylenchlorid/Essigester/Hexan den Schmelzpunkt 190-192 °C zeigt.

40

Beispiel 8:

Eine Lösung von 0,71 g (2 mMol) 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin in 20 ml Pyridin wird mit 2 ml Acetanhydrid behandelt. Nach Stehenlassen über Nacht wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Methylenchlorid und Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisiert nicht und wird durch Chromatographie an 30 g Silicagel gereinigt, wobei Methylenchlorid/Essigester (1:3) als Fließmittel verwendet wird. Die homogenen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft und liefern 3-Acetoxyethyl-8-chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin, welches nicht kristallisiert und durch Spektroskopie charakterisiert wird.

50

Beispiel 9:

Eine gerührte Suspension von 4 g (0,09 M) einer 54%igen Dispersion von Natriumhydrid in Mineralöl in 315 ml Dimethylformamid wird unter Stickstoff in mehreren Portionen mit 21 g (0,096 M) Diäthylacetamidomalonat behandelt. Nach 30-minütigem Weiterrühren bei Raumtemperatur werden auf einmal 31,4 g (0,06 M) 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-2-[bis(morpholino)-phosphinyloxy]-3H-1,4-benzodiazepin zugegeben. Nach 7-stündigem Weiterrühren bei Raumtemperatur wird die schwarze Mischung unter Rühren auf Eis und Essigsäure gegossen und mit 2 l Wasser verdünnt, wobei man einen cremefarbenen Feststoff erhält. Der Feststoff wird filtriert, mit Wasser gewaschen, an

der Luft getrocknet und liefert Acetylamino-[7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]-malonsäure-diäthylester. Das getrocknete Produkt wird mit einer geringen Menge 2-Propanol unter Wärmen auf dem Dampfbad gerührt, bis Lösung eintritt. Durch Kühlen auf Raumtemperatur erhält man einen weißen Feststoff. Durch Umkristallisation einer Probe aus einer 8-fachen Menge Äthanol erhält man weiße Mikronadeln vom Schmelzpunkt 153-155 °C.

Man stellt eine Lösung von Natriumäthylat her durch Lösen von 0,8 g (0,04 g Atom) Natriummetall in 50 ml abs. Äthanol, wobei die Lösung durch ein Trockenrohr geschützt wird. Zu der gerührten Lösung werden in einer Portion 10,1 g (0,02 M) Acetylamino-[7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]-malonsäure-diäthylester gegeben, worauf man während weiteren 5 Stunden in einer trockenen Atmosphäre bei Raumtemperatur röhrt. Das Reaktionsgemisch wird mit Essigsäure angesäuert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird zwischen verdünntem Ammoniumhydroxyd und Methylenchlorid verteilt. Nach Trennung der Phasen wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zu einem braunen amorphen Feststoff eingedampft. Der Feststoff wird in 75 ml wasserfreiem Äther gelöst und zu einer warmen Lösung von 4 g Maleinsäure in 200 ml Äther gegeben. Nach Abdekantieren eines geringen Anteils an braunem Gummi wird die Lösung auf dem Dampfbad auf ein Volumen von ungefähr 100 ml eingeengt. Durch Kühlen auf Raumtemperatur und gelegentliches Kratzen erhält man nach ungefähr 30 Minuten Kristallisation. Sobald die Kristallisation beendet ist, werden die orangen Kristalle abfiltriert, mit Äther gewaschen, an der Luft getrocknet und liefern 2-[(Acetylamino)-äthoxycarbonylmethylen]-7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-maleat. Durch Umkristallisation einer kleinen Probe aus Essigester (5 ml/g) erhält man gelbe Mikronadeln vom Schmelzpunkt 139-142 °C (Zers.).

Eine Lösung von 3,2 g (0,0073 M) 2-[(Acetylamino)-äthoxycarbonylmethylen]-7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin in 15 ml Hexamethylphosphoramid wird unter Stickstoff und Röhren während 10 Minuten auf 200-210 °C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung auf Eiswasser gegossen und mit Wasser verdünnt bis die Ausfällung vollständig ist. Der braune Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Der Feststoff wird unter Röhren in Essigester (2 ml/g) gelöst, wobei sofort wieder Kristallisation erfolgt. Der braune Feststoff wird abfiltriert, mit Essigester/Petroläther (1:1) gewaschen, an der Luft getrocknet und liefert 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-äthylester. Umkristallisation einer Probe aus Methylenchlorid/Essigester unter Entfernen des Methylenchlorids durch Kochen ergibt weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 214-215 °C.

**30 Beispiel 10:**

Ein Gemisch von 7,3 g (0,02 M) 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester, 2,24 g (0,04 M) Kaliumhydroxyd, 200 ml Methanol und 6 ml Wasser wird während 4 h auf Rückfluß erhitzt. Das Methanol wird unter vermindertem Druck teilweise entfernt. Der Rückstand wird mit Eisessig angesäuert und durch Zugabe von Wasser zur Kristallisation gebracht. Die Kristalle werden gesammelt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und liefern 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure als weißliches Produkt. Für Analysenzwecke wird das Produkt aus Essigester umkristallisiert und zeigt den Fp. 270-273 °C (Zersetzung).

**40 Beispiel 11:**

Eine Lösung von 0,73 g (2 mMol) 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester in 50 ml Tetrahydrofuran wird zu einer auf -10 °C gekühlten Suspension von 0,3 g (7,5 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml Tetrahydrofuran gegeben.

Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch ohne Kühlung während 30 min gerührt und dann durch Zugabe von 2 ml Wasser hydrolysiert. Das anorganische Material wird abfiltriert, und das Filtrat wird getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Äther/Hexan erhält man 8-Chlor-3-hydroxymethyl-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin als farblose Kristalle vom Fp. 252-255 °C.

**50 Beispiel 12:**

Ein Gemisch von 3 g 8-Chlor-3-hydroxymethyl-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin, 300 ml Methylenchlorid und 15 g aktiviertem Mangandioxyd wird während 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Mangandioxyd wird abfiltriert und mit Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wird eingedampft, und der Rückstand wird aus Methylenchlorid/Äther/Hexan kristallisiert und liefert 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldehyd vom Fp. 218-220 °C,

Beispiel 13:

2 g Zinkstaub werden zu einer Lösung von 1,83 g (5 mMol) 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester in 50 ml Methylenchlorid und 10 ml Eisessig gegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das anorganische Material wird abfiltriert, und das Filtrat wird mit verdünntem wässrigem Ammoniak gewaschen. Die Methylenchloridlösung wird getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Essigester/Äther erhält man 8-Chlor-5,6-dihydro-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester als farblose Kristalle vom Fp. 233-235°. Eine analytische Probe wird aus Essigester/Methylenchlorid/Methanol umkristallisiert und zeigt den Fp. 234-236 °C.

**Beispiel 14:**  
 Eine Lösung von 0,73 g (2 mMol) 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester in 20 ml trockenem Dimethylformamid wird unter Rühren und unter Stickstoff auf -3 °C gekühlt. Nach Zugabe von 0,25 g (2,2 mMol) Kalium-t-butoxyd und weiterem 5-minütigem Rühren werden 0,3 g (2,1 mMol) Methyljodid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird innerhalb 1 h auf Raumtemperatur gebracht und dann zwischen gesättigter wässriger Bicarbonatlösung und Methylenchlorid verteilt. Die Methylenchloridphase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Äther erhält man 8-Chlor-1,4-dimethyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester als farblose Kristalle vom Fp. 217-221 °C. Eine analytische Probe wird aus Essigester/Hexan umkristallisiert und zeigt den Fp. 220-222 °C.

Beispiel 15:

0,25 g (2,2 mMol) Kalium-t-butoxyd werden zu einer auf -30 ° gekühlten Lösung von 0,74 g (2 mMol) 8-Chlor-6-(2-fluorophenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäuremethylester in 20 ml Dimethylformamid gegeben. Nach 5-minütigem Rühren unter Stickstoff werden 0,33 g (2,26 mMol) Methyljodid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 30 min auf Raumtemperatur gebracht. Hierauf verteilt man zwischen wässrigem Bicarbonat und Methylenchlorid. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Äther kristallisiert und liefert 8-Chlor-6-(2-fluorophenyl)-4-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester, welcher nach Umkristallisation aus Essigester/Hexan den Fp. 190-191 °C zeigt.

Beispiel 16:

3,4 g (0,01 M) 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldehyd wird durch Erwärmen in 200 ml Äthanol teilweise gelöst. Nach Zugabe von (0,015 M) Hydroxylaminhydrochlorid und 4 ml Triäthylamin wird das Reaktionsgemisch auf dem Dampfbad erwärmt bis die Lösung vollständig ist. Die Lösung wird teilweise eingedampft, und das Produkt wird durch Verdünnen mit Wasser auskristallisiert. Die Kristalle werden gesammelt, mit Äthanol und Äther gewaschen, getrocknet und liefern 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldoxim vom Fp. 280-282 °C (Zersetzung). Eine analytische Probe wird aus Äthanol/Tetrahydrofuran umkristallisiert.

Beispiel 17:

2,1 g 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldoxim werden durch Erwärmen in 100 ml Äthanol und 100 ml Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wird während 3 h bei Atmosphärendruck in Gegenwart von 1 Teelöffel Raney-Nickel hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, und das Filtrat wird eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus 2-Propanol/Äther erhält man 3-Aminomethyl-8-chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin. Für Analysenzwecke wird dieses Produkt aus Äthanol/Äther umkristallisiert und zeigt den Fp. 217-219 °C.

Beispiel 18:

Eine Lösung von 1,7 g (0,005 M) 8-Chlor-3-hydroxymethyl-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin in 5 ml Thionylchlorid wird während 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von Essigester und Äther kristallisiert das Hydrochlorid von 8-Chlor-3-chlormethyl-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin aus. Die Kristalle werden gesammelt und zwischen Methylenchlorid und gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Äther erhält man 8-Chlor-3-chlormethyl-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin, welches in 50 ml Methanol, enthaltend 0,5 g Natriummethoxyd, während 10 min auf Rückflußerhitzt wird. Das Methanol wird abgedampft, und der Rückstand wird zwischen Methylenchlorid

und gesättigter Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft.

Durch Chromatographie dieses rohen Materials an 30 g Silicagel, wobei Methylenchlorid/Essigester (1:3) als Fließmittel verwendet wird, erhält man nach Kristallisation aus Essigester/Hexan 8-Chlor-3-methoxymethyl-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin als farblose Kristalle vom Fp. 163-165 °C.

5

Beispiel 19:

2 ml Triäthylamin und 0,5 g Methoxyaminhydrochlorid werden zu einer warmen Lösung von 0,67 g (0,002 M) 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldehyd in 40 ml Äthanol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 30 min stehengelassen. Das Lösungsmittel wird z. T. eingedampft und das Produkt wird durch Verdünnen mit Wasser auskristallisiert. Die Kristalle werden gesammelt, getrocknet und liefern 8-Chlor-3-(N-methoxyiminomethyl)-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin. Eine analytische Probe wird aus Äther umkristallisiert und zeigt den Fp. 193-195 °C.

10

Beispiel 20:

13,7 g (0,077 M) N-Bromsuccinimid werden zu einer gerührten Lösung von 10 g (0,030 M) 8-Chlor-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin in 450 ml Chloroform und 30 ml Eisessig gegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 1 1/2 h unter Rückfluß gerührt und dann abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen und eingedampft. Der ölige Rückstand wird an 150 g neutralem Aluminiumoxyd (Woelm) chromatographiert. Zuerst werden die Verunreinigungen mit Methylenchlorid und dann das gewünschte Produkt mit Äthylacetat entfernt. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Äther erhält man 3-Brom-8-chlor-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin vom Fp. 201-205 °C. Eine analytische Probe wird aus Äther/Hexan umkristallisiert und zeigt den Fp. 203-205 °C.

15

Das als Ausgangsmaterial verwendet 8-Chlor-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin kann wie folgt hergestellt werden:

Eine Lösung von 185 ml 8-Chlor-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure in 5 ml Äthylenglykol wird 1 h am Rückfluß unter Stickstoffatmosphäre erhitzt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wird zwischen Äther/Toluol und gesättigter Bicarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird unter Verwendung einer 3%igen Lösung (v/v) von Äthanol in Methylenchlorid an 7 g Silikagel chromatographiert und liefert das wenig polare 8-Chlor-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin mit dem Schmelzpunkt 177-179 °C und das 8-Chlor-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin mit dem Schmelzpunkt 151-153 °C.

20

25

Beispiel 21:

30 Eine Lösung von 0,5 g (0,00129 M) 8-Cyano-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-äthylester in 100 ml Äthanol und 10 ml Wasser wird mit 0,14 g (0,0026 M) Kaliumhydroxyd behandelt. Nach 30-minütigem Rückflußerhitzen wird das Reaktionsgemisch eingedampft und mit 10 ml Wasser versetzt. Hierauf wird mit Essigsäure angesäuert, filtriert und mit 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die Extrakte werden abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Ungefähr 0,2 g hydrolysiertes Produkt werden durch die Filtration erhalten und ungefähr dieselbe Menge aus den Extrakten.

35

Beispiel 22:

40 Zu einer auf Rückfluß gekochten Lösung von 2,66 g (5,77 mMol) 8-Chlor-6-(2-fluorophenyl)-1-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester in 50 ml Methanol wird eine Lösung von 755 mg (11,5 mMol) Kaliumhydroxyd in 10 ml Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 2 1/2 Stunden auf Rückfluß erhitzt und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml heißer Essigsäure gelöst und die Lösung wird dann auf 100 ml kaltes Wasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird gesammelt, mit Wasser gewaschen, an der Luft getrocknet und liefert 8-Chlor-6-(2-fluorophenyl)-1-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure als weißen Feststoff. Eine analytische Probe wird aus Benzol umkristallisiert und zeigt den Schmelzpunkt 267-269 °C.

45

50

Beispiel 23:

55 Eine gerührte Lösung von 29,9 g (0,1 M) 1,3-Dihydro-5-(2-fluorophenyl)-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in 500 ml trockenem Tetrahydrofuran wird unter Argon portionenweise mit 5,5 g (0,125 M) einer 54%igen Dispersion von Natriumhydrid in Mineralöl behandelt, worauf während einer weiteren Stunde gerührt wird. Zur schwarzen Lösung werden in einer Portion 38 g (0,15 M) Dimorpholinophosphinchlorid zugegeben, worauf man unter Argon während 8 Stunden weiterröhrt. Das erhaltene schwarze Reaktionsgemisch wird filtriert und im Vakuum bei 50 °C

zu einem schwarzen Gummi eingeengt. Dieser Gummi wird bei Raumtemperatur in 75 ml Essigester gerührt, wobei Kristallisation eintritt und man eine Paste erhält. Nach 30-minütigem Kühlen im Eisbad wird das Reaktionsgemisch filtriert, und der erhaltene hellbraune Feststoff wird dreimal mit 35 ml Portionen Äther/Essigester (2:1) und schließlich mit Äther gewaschen. Durch Lufttrocknen erhält man nahezu reines 5-(2-Fluorphenyl)-2-[bis(morpholino)phosphinyloxy]-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin. Durch Umkristallisation aus einer 15-fachen Menge von Essigester erhält man weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 169-172 °C.

Eine gerührte Suspension von 0,85 g (0,018 M) einer 54%igen Dispersion von Natriumhydrid in Mineralöl in 55 ml trockenem Dimethylformamid wird unter Argon portionenweise mit 3,5 g (0,016 M) Diäthylacetamidomalonat behandelt. Nach 30-minütigem Rühren werden in einer Portion 5,2 g (0,01 M) 5-(2-Fluorphenyl)-2-[bis(morpholino)phosphinyloxy]-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin zugegeben, worauf man während weiteren 7 Stunden unter Argon röhrt. Das schwarze Reaktionsgemisch wird auf eine gerührte Mischung von Eis und Essigsäure gegossen, mit Wasser verdünnt und liefert einen gelbbraunen Feststoff. Der Feststoff wird mit Wasser gewaschen, an der Luft getrocknet und liefert einen Rückstand. Die Dünnschichtchromatographie (Essigester) zeigt drei gelbe Flecken mit den Rf-Werten 0,8, 0,5 und 0,25. Durch Chromatographie des Produktes vom Rf-Wert 0,25 an Silicagel, wobei Essigester als Eluiermittel verwendet wird, erhält man 6-(2-Fluorphenyl)-1-methyl-8-nitro-4H-imidazo-[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-äthylester als gelbbraunen Feststoff. Umkristallisation einer Probe aus Essigester (5 ml/g) durch Lösen in heißem Essigester und Kühlen im Eisbad gibt gelbe Prismen vom Schmelzpunkt 231-233 °C.

**Beispiel 24:**

11 g (0,25 M) einer 45%igen Dispersion von Natriumhydrid in Mineralöl wird unter Stickstoff portionsweise zu einer gerührten Lösung von 63,2 g (0,2 M) 7-Brom-1,3-dihydro-5-(2-pyridyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in 1 Liter Tetrahydrofuran gegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 1 Stunde auf dem Dampfbad erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt und portionenweise mit 56,2 g (0,3 M) Dimporpholinophosphinchlorid behandelt. Das Reaktionsgemisch wird während weiteren 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann durch Celit filtriert. Durch Einengen des Filtrates im Vakuum und Kochen des dunklen Rückstandes in Äther erhält man 7-Brom-2-[bis(morpholino)-phosphinyloxy]-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepin als braune Kristalle. Eine Probe wird durch Lösen in 2 ml Methylenchlorid, Filtrieren, Verdünnen mit 10 ml Essigester und Kühlen im Eisbad umkristallisiert und liefert hellbraune Plättchen vom Schmelzpunkt 180-182 °C (Zers.).

43 g (0,2 M) Diäthylacetamidomalonat wird zu einer Suspension von 10 g (0,2 M) einer 50%igen Natriumhydriddispersion in Mineralöl in 500 ml trockenem Dimethylformamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Argon während 1 Stunde bei Raumtemperatur und 20 Minuten auf dem Dampfbad gerührt. Nach Zugabe von 53,4 g (0,1 M) 7-Brom-2-[bis(morpholino)phosphinyloxy]-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepin wird das Reaktionsgemisch wieder auf Raumtemperatur gebracht. Nach 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird nochmals während 2 Stunden auf dem Dampfbad erwärmt. Die gekühlte Lösung wird zwischen Wasser und Methylenchlorid/Äther verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird unter Animpfen aus Essigester/Äther kristallisiert und liefert 8-Brom-1-methyl-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-äthylester als weiße Kristalle vom Schmelzpunkt 240-243 °C. Die Impfkristalle werden durch Chromatographie an der 30-fachen Menge Silicagel erhalten, wobei eine 5%ige Lösung von Methanol in Essigester als Eluiermittel verwendet wird. Eine analytische Probe wird aus Essigester kristallisiert und zeigt den Schmelzpunkt 243-244 °C.

**Beispiel 25:**

Eine Lösung von 1,2 g (3 mMol) 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester in 10 ml Tetrahydrofuran wird zu einer auf 10 °C gekühlten Suspension von 0,4 g (10 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml Äther gegeben. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch während 10 min bei Raumtemperatur gerührt und durch Zugabe von 2 ml Wasser hydrolysiert. Das anorganische Material wird abfiltriert, und das Filtrat wird eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Äther erhält man 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-3-hydroxymethyl-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin vom Fp. 215-217 °C. Eine analytische Probe wird aus Tetrahydrofuran/ Hexan umkristallisiert und zeigt den Fp. 217-218 °C.

**Beispiel 26:**

Eine gerührte Lösung von 4,1 g (0,01 M) 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-äthylester in 100 ml Methanol, enthaltend 3 ml Wasser und 1,2 g (0,02 M) Kaliumhydroxyd, wird während 4 1/2 h unter Stickstoff auf Rückfluß erhitzt. Hierauf wird das Methanol unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wird in kaltem Wasser gelöst und mit Essigsäure angesäuert. Man erhält einen weißen

Feststoff, welcher über Nacht an der Luft getrocknet wird und 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure liefert. Durch Umkristallisation einer Probe aus Methylenchlorid/Äthanol (1:1) erhält man weiße Plättchen vom Fp. 265-267 °C (Zersetzung).

5

Beispiel 27:

3,7 g (0,01 M) 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-3-hydroxymethyl-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin werden unter Rühren zu 20 ml Thionylchlorid gegeben. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Hydrochlorid des Produktes durch Verdünnen mit 30 ml Essigester und 100 ml Äther auskristallisiert. Die Kristalle werden gesammelt, mit Äther gewaschen und zwischen Methylenchlorid und gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die Methylenchloridphase wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Äther kristallisiert und liefert 8-Chlor-3-chlormethyl-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin als farblose Kristalle, welche bei langsamem Aufheizen nicht schmelzen, sondern nur beim Einbringen der Kapillare bei 200-210 °C. Eine analytische Probe wird aus Essigester/Hexan umkristallisiert.

15

Beispiel 28:

Ein Gemisch von 2 g 8-Chlor-3-chlormethyl-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin, 10 ml Dimethylamin und 10 ml Tetrahydrofuran wird im geschlossenen Rohr während 2 h auf 100 °C erwärmt. Die Lösungsmittel werden abgedampft, und der Rückstand wird zwischen Methylenchlorid und 10%iger wässriger Natriumcarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Äther kristallisiert und liefert 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-3-dimethylaminomethyl-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin vom Fp. 136-138 °C.

20

Dieses Produkt wird in 10 ml Äthanol gelöst und mit 2 Äquivalenten äthanolischer Salzsäure behandelt. Durch Verdünnen mit Äther erhält man 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-3-dimethylaminomethyl-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-dihydrochlorid-äthanol in Form von farblosen Kristallen, welche für Analysenzwecke aus Äthanol/Äther umkristallisiert werden und den Fp. 275-277 °C zeigen.

25

Beispiel 29:

Ein Gemisch von 1 g 8-Chlor-3-chlormethyl-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin, 250 mg Kaliumcyanid und 20 ml Dimethylformamid wird unter Rühren während 3 h auf dem Dampfbad erwärmt. Nach Verdünnen mit Wasser wird das Reaktionsgemisch mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an 30 g Silicagel chromatographiert, wobei Methylenchlorid- Essigester (1:2) als Eluiermittel verwendet wird. Durch Kristallisation der klaren Fraktionen aus Äther erhält man 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-3-cyanomethyl-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin vom Fp. 212-214 °C. Eine analytische Probe wird aus Essigester/Hexan umkristallisiert und zeigt den Fp. 215-217 °C.

35

Beispiel 30:

Eine Mischung von 2,15 g (5 mMol) 8-Brom-1-methyl-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäureäthylester, 50 ml Methanol, 0,84 g (15 mMol) Kaliumhydroxyd und 2,5 ml Wasser wird während 5 h auf Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen des Hauptanteils an Methanol wird der Rückstand zwischen Wasser und Äther verteilt. Die wässrige Phase wird mit Essigsäure angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Essigester erhält man 8-Brom-1-methyl-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure als farblose Kristalle, welche für Analysenzwecke aus Methanol umkristallisiert werden und den Fp. 245-250 °C (Zersetzung) mir vorhergehendem Sintern zeigen.

45

Beispiel 31:

Eine Mischung von 4,25 g (0,01 M) 6-(2-Chlorphenyl)-1-methyl-8-nitro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäureäthylester, 100 ml Methanol, 1,12 g (0,02 M) Kaliumhydroxyd und 4 ml Wasser wird unter Stickstoff während 3 h auf Rückfluß erhitzt. Der nach Eindampfen der Hauptmenge an Methanol erhaltene Rückstand wird zwischen Wasser und Äther verteilt. Die wässrige Phase wird mit Äther gewaschen, mit Essigsäure angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Essigester erhält man 6-(2-Chlorphenyl)-1-methyl-8-nitro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure vom Fp. 272-274 °C (Zersetzung). Eine analytische Probe wird aus Methanol/Essigester umkristallisiert und zeigt den Fp. 274-276 °C (Zersetzung).

55

Beispiel 32:

Eine Mischung von 1,95 g (5 mMol) 1-Methyl-8-nitro-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-äthylester, 50 ml Methanol, 0,56 g (0,01 M) Kaliumhydroxyd und 2 ml Wasser wird unter Stickstoff während 3 h auf Rückfluß erhitzt. Nach teilweiser Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand mit 2 ml Eisessig angesäuert und zwischen Methylenchlorid, enthaltend 10 % Äthanol, und Wasser verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Essigester/Methanol erhält man 1-Methyl-8-nitro-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure als strohfarbene Kristalle, welche für Analysen Zwecke aus demselben Lösungsmittel umkristallisiert werden und den Fp. 240-243 °C (Zersetzung) zeigen.

5

10

Beispiel 33:

5 g aktivierte Mangandioxyd wird zu einer Lösung von 1 g 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-3-hydroxymethyl-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin in 50 ml Methylenchlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Mangandioxyd wird abfiltriert, und das Filtrat wird eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Äthanol erhält man 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldehyd als farblose Kristalle vom Fp. 237-239 °C. Eine analytische Probe wird aus Tetrahydrofuran/Äthanol umkristallisiert.

15

25

Beispiel 34:

Ein Gemisch von 1,4 g (4 mMol) 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldehyd, 2 ml Triäthylamin, 30 ml Äthanol und 0,56 g (8 mMol) Hydroxylaminhydrochlorid wird während 1 1/2 h bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Verdünnen mit Wasser fallen Kristalle aus, welche gesammelt und getrocknet werden. Man erhält 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldoxim vom Fp. 269-271°. Eine analytische Probe wird aus Tetrahydrofuran/Äthanol umkristallisiert und zeigt den Fp. 272-275 °C.

20

25

Beispiel 35:

0,14 g (2 mMol) Hydroxylamin werden zu einer Suspension von 0,37 g (1 mMol) 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldehyd in 10 ml Äthanol und 0,5 ml Triäthylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf dem Dampfbad erwärmt bis die Lösung vollständig ist, worauf die Lösung während 2 h stehengelassen wird. Die ausgefallenen Kristalle werden gesammelt, mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen und liefern 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-carboxaldoxim. Eine analytische Probe wird aus Tetrahydrofuran/Äthanol umkristallisiert und zeigt den Fp. 290-292 °C (Zersetzung).

35

40

Beispiel 36:

5 ml einer zirka 1 molaren Lösung von Methylmagnesiumjodid in Äther werden zu einer Lösung von 0,37 g (1 mMol) 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldehyd in 10 ml Tetrahydrofuran gegeben. Nach 15 minütigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Wasser zersetzt. Das anorganische Material wird abfiltriert und mit Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wird getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Äther und Umkristallisation aus Essigester/Hexan erhält man 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-3-(1-hydroxyäthyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin als farblose Kristalle vom Fp. 197-199 °C.

45

50

Beispiel 37:

Eine Lösung von 0,1 g 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-3-(1-hydroxyäthyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin in 20 ml Methylenchlorid wird in Gegenwart von 0,5 g aktiviertem Mangandioxyd während 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Mangandioxyd wird durch Filtrieren entfernt, und das Filtrat wird eingedampft. Der kristalline Rückstand wird aus Essigester/Hexan umkristallisiert und liefert 3-Acetyl-8-chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin vom Fp. 234-236 °C.

55

Beispiel 38:

Eine gerührte Lösung von 12,4 g (0,03 M) 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-äthylester in 200 ml Methylenchlorid wird bei Raumtemperatur portionenweise mit 12 g (0,07 M) m-Chlorperbenzoësäure behandelt. Hierauf wird während 2 1/2 h weitergerührt. Die Lösung wird mit 1N Natriumhydroxydlösung gewaschen, und die trübe Methylenchloridphase wird abgetrennt, mit Methanol verdünnt und über Natriumsulfat getrocknet. Durch Filtration und Eindampfen bei verminderter Druck erhält man einen Gummi, welcher durch Verreiben mit Äther 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-

benzodiazepin-3-carbonsäure-äthylester-5-oxyd als weiße Prismen liefert. Eine analytische Probe wird durch zweimaliges Umkristallisieren aus Äthanol/Methylenchlorid (1:1) erhalten und zeigt den Fp. 247-249 °C.

**Beispiel 39:**

5 Eine Mischung von 370 mg (1 mMol) 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldehyd, 10 ml Äthanol und 0,5 ml 1,1-Dimethylhydrazin wird während 15 min auf Rückfluß erhitzt. Der nach Eindampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird aus Äthanol/Wasser kristallisiert und liefert 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldehyd-dimethylhydrazone-äthanol (2/1) in Form von hellgelben Kristallen. Eine analytische Probe wird aus Äthanol umkristallisiert und zeigt den 10 Fp. 238-242 °C. Die Kristalle enthalten entsprechend NMR-Spektrum und Analyse 0,5 Äquivalente Äthanol.

**Beispiel 40:**

15 Zu 20 ml Äther werden unter Stickstoff 38 mg (0,001 M) Lithiumaluminiumhydrid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird im Eisbad gekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 0,2 g (0,000493 M) 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-3-carbonsäure-methylester in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran versetzt. Nach 1 h werden 5 ml Essigester und dann 3 ml gesättigte Natriumbicarbonatlösung zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird durch Celit filtriert, welches mit Dichlormethan gewaschen wird, und die vereinigten Filtrate werden eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus einem Gemisch von Dichlormethan und Äther erhält man 20 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-3-hydroxymethyl-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f][1,4]diazepin. Durch Umkristallisation aus denselben Lösungsmitteln erhält man weiße Prismen vom Fp. 100-110 °C, welche sich wieder verfestigen und bei 190-194 °C schmelzen.

**Beispiel 41:**

25 Zu 10 ml Methanol und 1 ml Wasser werden 0,1 g (0,000247 M) 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-3-carbonsäure-methylester und 0,028 g (0,000493 M) Kaliumhydroxyd gegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 2 h auf Rückfluß erhitzt und dann eingedampft. Der Rückstand wird in 10 ml Wasser gelöst, mit 10 ml Äther gewaschen, mit Essigsäure angesäuert und mit 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanphase wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingedampft, gekühlt und filtriert. Durch Umkristallisation des Niederschlages aus einem Gemisch von Dichlormethan und Äther erhält man 30 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-3-carbonsäure als weiße Prismen vom Fp. 242-247 °C.

**Beispiel 42:**

35 Eine gerührte Suspension von 7,8 g (0,174 M) einer 54%igen Dispersion von Natriumhydrid in Mineralöl in 480 ml Dimethylformamid wird unter Argon portionenweise mit 39 g (0,18 M) Diäthylacetamidomalonat behandelt. Nach ca. 30 Minuten werden in einer Portion 48 g (0,096 M) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2-[bis(morpholino)phosphinyloxy]-3H-1,4-benzodiazepin zugegeben, worauf unter Argon und Raumtemperatur während weiteren 5 Stunden gerührt wird. Ein dunkles Reaktionsgemisch wird unter Rühren auf eine Mischung von Eis und Eisessig gegossen und liefert einen hellbraunen Feststoff, welcher abfiltriert, mit Wasser gewaschen und an der Luft teilweise getrocknet wird. Der feuchte Feststoff wird in Methylenchlorid gelöst. Nach Abtrennung der wässrigen Phase wird die Lösung über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verminderter Druck zu einem braunen Schaum eingedampft. Der Schaum wird unter Rühren in Isopropanol (4 ml/g) gelöst und während 1 Stunde unter gelegentlichem Kratzen bei Raumtemperatur gehalten, wobei weiße Kristalle ausfallen. Man versetzt mit einer gleichen Menge an Petroläther (30-60 °C) und hält das Reaktionsgemisch vor dem Filtern während weiteren 45 30 Minuten bei Raumtemperatur. Durch Waschen mit Petroläther und Lufttrocknen erhält man Acetylamino-[7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]malonsäure-diäthylester vom Schmelzpunkt 150-180°. Umkristallisation einer Probe aus Äthanol (10 ml/g) erhöht den Schmelzpunkt auf 185-195 °C, wobei vorher Sintern beobachtet wird.

50 Eine gerührte Lösung von Natriumäthoxyd (hergestellt aus 0,2 g [0,01 g Atome] von Natriummetall in 25 ml absolutem Äthanol) wird mit 2,4 g (0,005 M) Acetylamino-[7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]malonsäure-diäthylester behandelt, worauf man unter Verwendung eines Trockenrohres während 5 Stunden bei Raumtemperatur röhrt. Der ausgefallene gelbe Feststoff wird durch Filtrieren gesammelt, mit Äthanol und dann mit Äther gewaschen und luftgetrocknet. Der Feststoff wird zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt, mit Essigsäure angesäuert und mit Methylenchlorid erneut extrahiert. Nach Waschen mit verdünnter Ammoniumhydroxydlösung werden die Methylenchloridextrakte über Natriumsulfat getrocknet und dann im Vakuum zu einem braunen Schaum eingedampft. Eine Lösung von 1 g (0,0024 M) der Base in 25 ml Äther wird mit einer Lösung von 0,56 g (0,0048 M) Maleinsäure in 25 ml Äther gemischt, worauf das Reaktionsgemisch bei

Raumtemperatur gehalten wird. Nach wenigen Minuten erhält man unter gelegentlichem Kratzen orange Kristalle. Diese werden durch Filtrieren gesammelt, mit Äther gewaschen, luftgetrocknet und liefern 2-[(Acetylamino)-äthoxycarbonylmethylen]-7-chlor-1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-maleat vom Schmelzpunkt ca. 150°. Durch Umkristallisieren aus 30 ml Essigester und Einengen auf die Hälfte des Volumens und unter Animpfen erhält man orange Prismen vom Schmelzpunkt 149-151 °C.

6,3 g (0,015 M) rohes 2-[(Acetylamino)-äthoxycarbonylmethylen]-7-chlor-1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-2H-1,4-benzodiazepin, welches aus dem Maleat durch basisch Stellen mit Ammoniak, Extrahieren mit Methylenchlorid und Eindampfen im Vakuum erhalten wurde, wird in 35 ml Hexamethylenphosphoramid gelöst und unter Rühren während 5 Minuten auf 200-210 °C erhitzt. Die dunkle Lösung wird gekühlt, auf Eiswasser gegossen und liefert einen braunen Feststoff. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und teilweise luftgetrocknet. Der feuchte Feststoff wird in Methylenchlorid gelöst, die Lösung über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft, wobei man 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäureäthylester als braunen Schaum erhält. Durch Umkristallisation von 1 g dieses Schaums aus 5 ml Essigester und 5 ml Petroläther (30-60 °C) erhält man das Produkt als leicht braune Prismen, welche bei 176-179 °C schmelzen, sich langsam wieder verfestigen und erneut bei 195-198 °C schmelzen.

Beispiel 43:

43 g (0,2 M) Diäthylacetamidomalonat wird zu einer Suspension von 10 g (0,2 M) Natriumhydrid (50%ige Dispersion in Mineralöl) in 500 ml trockenem Dimethylformamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 30 Minuten unter Argon auf 50 °C erwärmt. Nach Zugabe von 53 g (0,1 M) 5-(2-Chlorphenyl)-2-[bis(morpholino)phosphinyloxy]-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin wird das Reaktionsgemisch während 1 Stunde auf dem Dampfbad erwärmt. Das kalte Reaktionsgemisch wird zwischen Wasser und Methylenchlorid/Äther verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an 1 kg Silicagel chromatographiert, wobei Essigester als Eluiermittel verwendet wird. Die klaren Fraktionen werden vereinigt und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Äther erhält man 6-(2-Chlorphenyl)-1-methyl-8-nitro-4H-imidazo[1,5a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-äthylester als hellgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 233-234°. Eine analytische Probe wird aus Essigester umkristallisiert und zeigt den Schmelzpunkt 234-235 °C.

Beispiel 44:

8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure  
Eine Mischung von 4,3 g (0,009 mol) Methyl-8-chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-carboxylat, 200 ml Methanol, 10 ml Wasser und 1,7 g (0,03 m) Kaliumhydroxid wird am Rückfluß 4 h erhitzt. Nach teilweisem Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Eisessig angesäuert und mit Wasser verdünnt. Das ausgefallene Produkt wird gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei ein kristallines Material zurückbleibt, welches für die Analyse aus Methylenchlorid/Methanol/Äthylacetat umkristallisiert wird, Schmelzpunkt 262-265 °C Zers.

Beispiel 45:

6 g (0,125 M) Natriumhydriddispersion (50%ig in Mineralöl) wird zu einer Lösung von 28,1 g (0,1 M) 1,3-Dihydro-7-nitro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in 300 ml trockenem Tetrahydrofuran gegeben. Nach 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur werden 30,2 g (0,12 M) Dimorpholinophosphinchlorid zugegeben, worauf man während weiteren 4 Stunden röhrt. Das Produkt wird durch Zugabe von Wasser und Äther auskristallisiert. Der Niederschlag wird gesammelt und in Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigester kristallisiert und liefert rohes 7-Nitro-2-[bis(morpholino)phosphinyloxy]-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 208-209 °C.

Ein Teil dieses Materials wird zu einer während 30 Minuten auf 40° erwärmten Mischung von 8,6 g (0,04 M) Diäthylacetaminomalonat, 2 g (0,04 M) Natriumhydridsuspension (50%ig in Mineralöl) und 75 ml Dimethylformid gegeben. Hierauf wird das Reaktionsgemisch während 30 Minuten auf dem Dampfbad erwärmt und dann zwischen Wasser und Äther verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an 250 g Silicagel chromatographiert, wobei Essigester als Eluiermittel verwendet wird. Die vereinigten klaren Fraktionen werden eingedampft, und der Rückstand aus Methylenchlorid/Äther kristallisiert. Man erhält 1-Methyl-8-nitro-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-äthylester als weiße Kristalle vom Schmelzpunkt 240-241 °C. Eine analytische Probe wird aus Essigester umkristallisiert.

Beispiel 46:

8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester

Eine Mischung von 9 g 2-[(Amino)methoxycarbonyl-methylen]-7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepinäthanolat, 100 ml Toluol und 20 ml Triäthyl-orthoformiat werden am Rückfluß 15 min erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter verminderter Druck verdampft und der kristalline Rückstand wird mit Äther gesammelt und aus Äthylacetat/Methanol kristallisiert, man erhält das Endprodukt mit dem Schmelzpunkt 206-208 °C.

Beispiel 47:

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

Eine Mischung von 5 g (0,014 mMol) 8-Chlor-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester, 2,4 g (0,043 mol) Kaliumhydroxid, 10 ml Wasser und 140 ml Methanol wird am Rückfluß 6 h erhitzt. Das Lösungsmittel wird verdampft und der Rückstand in Wasser gelöst. Die Lösung wird filtriert und mit Eisessig angesäuert. Die ausgefallenen Kristalle werden gesammelt und aus Methylenechlorid/Äthanol kristallisiert, man erhält 8-Chlor-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure mit dem Schmelzpunkt 268-270 °C.

Beispiel 48:

8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-3-hydroxymethyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-isopropanolat

Eine Lösung von 25 g (0,065 Mol) 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1-4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester in 250 ml Tetrahydrofuran wird bei -10° zu einer Suspension von 4 g Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml Äther gegeben. Nach der Zugabe wird das Gemisch zwischen -5° und 0 °C 15 min lang gerührt. Das Gemisch wird dann durch Zugabe von 25 ml Wasser hydrolysiert. Das anorganische Material wird durch Filtration über Celite abgetrennt und das Filtrat getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Äther/Äthylacetat erhält man das solvatisierte Produkt. Umkristallisation aus 2-Propanol/Äther ergibt ein Solvat mit dem Schmelzpunkt 103-105 °C, Zers., welches entsprechend den analytischen und spektralen Daten 1 Mol Isopropanol enthält.

Beispiel 49:

8-Chlor-(2-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldehyd

Eine Mischung von 0,5 g 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-3-hydroxymethyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-isopropanolat, 40 ml Methylenchlorid und 2,5 g aktiviertes Mangandioxid wird bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Das MnO<sub>2</sub> wird durch Filtration über Celite entfernt und das Filtrat eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Äther liefert das Endprodukt vom Schmelzpunkt 213-215 °C.

Beispiel 50:

8-Chlor-3-chlormethyl-6-(2-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin

6 g rohes 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-3-hydroxymethyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin werden zu 30 ml Thionylchlorid gegeben. Nach der Zugabe wird das Gemisch 15 min bei Raumtemperatur gerührt und dann allmählich mit 100 ml Äthylacetat verdünnt. Die ausgefallenen Kristalle werden nach 15 min gesammelt und zwischen Methylenchlorid und gesättigter, wässriger Natriumbicarbonat-Lösung verteilt. Die Methylenchlorid/Äther-Phase liefert das Endprodukt. Die analytische Probe wird über Silicagel unter Verwendung von 10 % (v/v) Äthylacetat in Methylenchlorid und nachfolgende Kristallisation aus Äther gereinigt und zeigt einen Schmelzpunkt von zirka 165 °C. Die Kristalle schmelzen nicht bei langsamem sondern bei plötzlichem Erhitzen auf etwa 165°.

Beispiel 51:

3-Acetyl-8-chlor-6-(2-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin

Eine Lösung von 2,8 g (7,8 mMol) 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldehyd in 150 ml Tetrahydrofuran wird zu 50 ml einer molaren Lösung von Methylmagnesiumjodid in Äther gegeben. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von Wasser hydrolysiert, mit über Natriumsulfat getrocknetem Tetrahydrofuran verdünnt und über Celit filtriert. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand an 60 g Silicagel unter Verwendung von 5 % (v/v) Äthanol in Methylenchlorid chromatographiert. Die reinen Fraktionen, enthaltend 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-3-(1-hydroxyäthyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin, werden vereinigt und eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Methylenchlorid gelöst und 2 h bei Raumtemperatur nach Zusatz von 15 g aktiviertem Mangandioxid gerührt. Das MnO<sub>2</sub> wird durch Filtration über Celit entfernt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird abermals durch Chromatographie an 30 g Silicagel unter Verwendung von 10 % (v/v) Äthylacetat in Methylenchlorid gereinigt. Kristallisation der vereinigten reinen Fraktionen aus Äthylacetat/Hexan liefert das Endprodukt mit dem Schmelzpunkt 214-216 °C.

Beispiel 52:

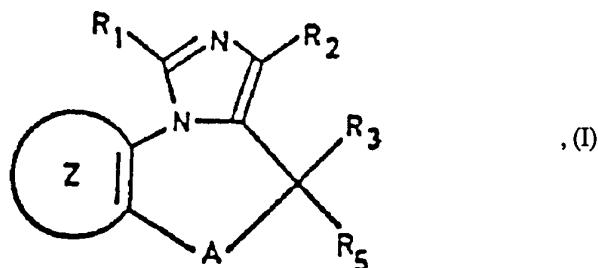
8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-3-methoxymethyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin

Ein Gemisch von 2,7 g (7,15 mMol) 8-Chlor-3-chlormethyl-6-(2-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1-4]benzodiazepin, 50 ml Methanol und 3 ml Triäthylamin wird 20 min am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand zwischen Methylenchlorid und 10%iger wässriger Natriumcarbonatlösung verteilt. Die Methylenchlorid-Schicht wird getrocknet und eingedampft, der Rückstand in 2-Propanol gelöst und mit äthanolischer Salzsäure behandelt. Das ausgefallene kristalline Dihydrochlorid mit einem Schmelzpunkt > 230°, Zers., wird gesammelt und zwischen Methylenchlorid und wässriger Natriumcarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Äther/Hexan erhält man das Endprodukt mit dem Schmelzpunkt 126-130 °C. Die analytische Probe wird aus Äther umkristallisiert.

15

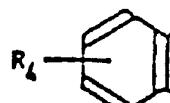
## PATENTANSPRÜCHE

20 1. Verfahren zur Herstellung von neuen Imidazo[1,5-a][1,4]diazepinverbindungen der allgemeinen Formel

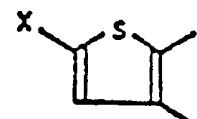


worin A entweder die Gruppe  $-C(R_6)=N-$  bedeutet,  $R_1$  Wasserstoff, nieder-Alkyl, Phenyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Pyridyl oder Aralkyl bedeutet,  $R_2$  nieder-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkanoyloxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Halogen-nieder-alkyl, Amino-nieder-alkyl, Cyan-nieder-alkyl, substituiertes Amino-nieder-alkyl, die Gruppe  $-COOR_{10}$  (worin  $R_{10}$  Wasserstoff oder nieder-Alkyl darstellt), die Gruppe  $-COR_{10}$  (worin  $R_{10}$  Wasserstoff oder nieder-Alkyl darstellt) oder die Gruppe  $-C(R_{10})=N-R_{11}$ , worin  $R_{11}$  Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy, nieder-Alkoxy, Amino, mono- oder di-nieder-Alkylamino oder Arylamino und  $R_{10}$  Wasserstoff oder nieder-Alkyl darstellen;  $R_3$  Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeutet,  $R_6$  Phenyl, durch Halogenatome und/oder Nitrogruppen mono- oder di-substituiertes Phenyl, Pyridyl oder durch

40 Halogenatome oder Nitrogruppen mono-substituiertes Pyridyl bedeutet und  eine der Gruppen



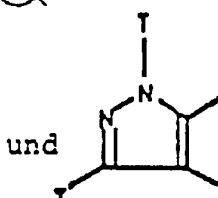
a)



b)



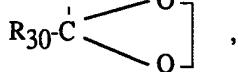
c)



d)

bedeutet, worin  $R_4$  Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyan, Trifluormethyl, nieder-Alkyl, substituiertes Amino, Amino, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkanoyl oder die Gruppe

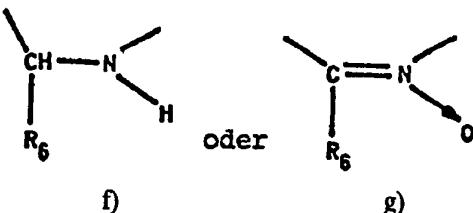
55



X Wasserstoff, Chlor, Brom oder Jod und T Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeuten, R<sub>30</sub> Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und R<sub>5</sub> Wasserstoff oder zusätzlich nieder-Alkanoyloxy oder Hydroxy

bedeutet, falls  eine der obigen Gruppen a), b) und c) bedeutet,

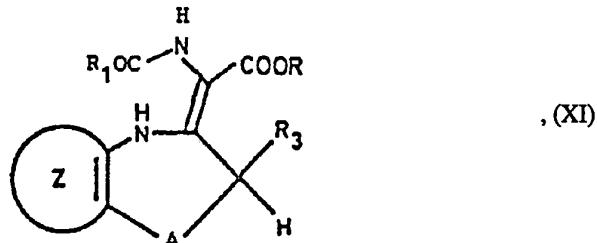
oder worin A die Gruppe



10

15

20

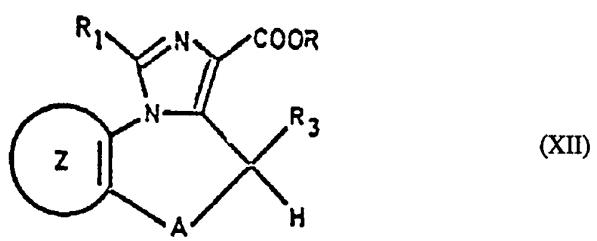


30

worin A die Gruppe  $-C(R_6)=N$ , R nieder-Alkyl und  $R_1$  Wasserstoff, nieder-Alkyl, Phenyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, substituiertes Phenyl, Pyridyl oder Aralkyl bedeuten und  $R_2$  und  $R_3$  die in Formel I angegebene Be-

35

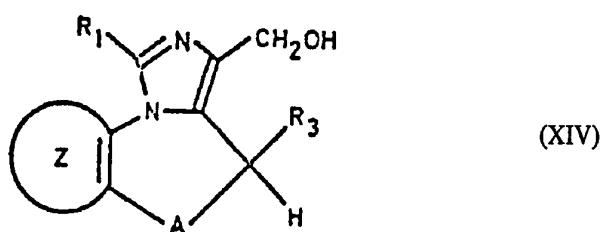
deutung haben, oder ein N-Oxyd davon zu einer entsprechenden Verbindung der Formel I unter gleichzeitiger Cyclisierung dehydratisiert, und b) gewünschtenfalls eine gewonnene Verbindung der Formel



40

45

zur entsprechenden freien Säure hydrolysiert, oder c) gewünschtenfalls eine gewonnene Verbindung der Formel XII zu der entsprechenden Verbindung der Formel



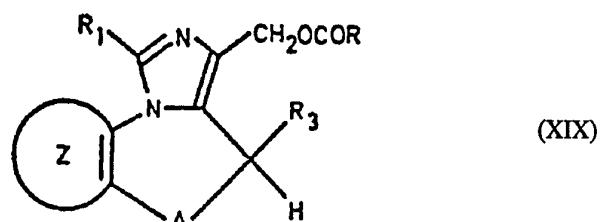
50

55

AT 395 152 B

reduziert, oder d) gewünschtenfalls eine gewonnene Verbindung der Formel XIV zu der entsprechenden Verbindung der Formel

5

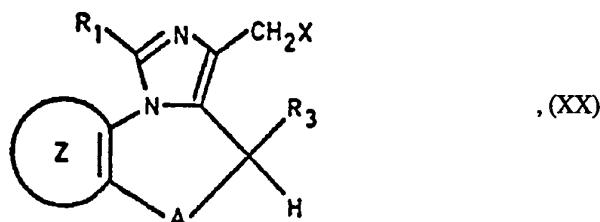


10

acyliert, wobei einer unerwünschten Acylierung zugängliche Substituenten während dieser Reaktion in geschützter Form vorliegen, oder e) gewünschtenfalls die Hydroxygruppe in der 3-Stellung einer gewonnenen Verbindung der Formel XIV durch ein Halogen ersetzt, oder f) gewünschtenfalls das Halogen in dem Substituenten in 3-Stellung einer gewonnenen Verbindung der Formel

15

20

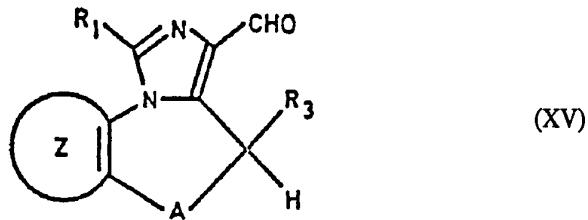


25

worin X für Halogen steht, durch ein Amin, Alkoxid oder Cyanid mittels nucleophiler Reaktion ersetzt, und Hydroxyalkylsubstituenten während der Reaktion mit einem Alkoxid in geschützter Form vorliegen, oder g) gewünschtenfalls die Aldehydgruppe in 3-Stellung einer gewonnenen Verbindung der Formel

30

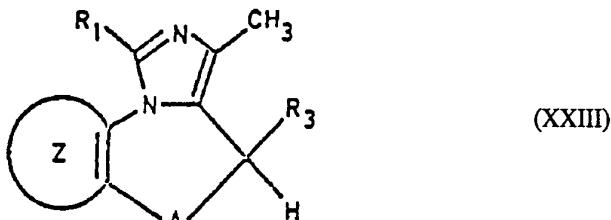
35



40 mit einem nieder-Alkyl-, Grignard- oder Lithiumreagens zur Reaktion bringt, wobei während dieser Reaktion R4-Hydroxyalkylsubstituenten in geschützter Form vorliegen, oder h) gewünschtenfalls der Substituent in 3-Stellung einer Verbindung der Formel XX zu der entsprechenden Verbindung der Formel

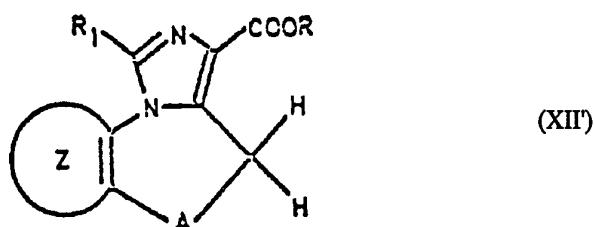
45

50



55 reduktiv dehalogeniert, wobei R4 in der Bedeutung Nitro oder Cyan durch eine Sandmeyer-Reaktion erst nach der Herstellung der Verbindung der Formel XXIII gebildet werden, oder i) gewünschtenfalls eine gewonnene Verbindung der Formel

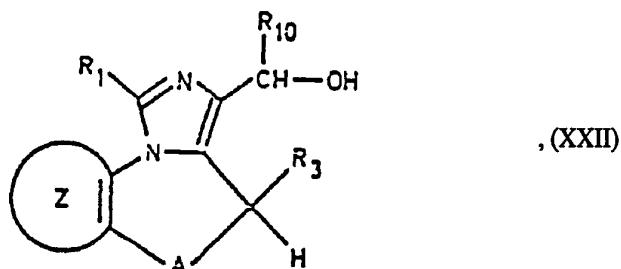
5



10

in 4-Stellung alkyliert, wobei kein Substituent mit aktivem Wasserstoff vorliegen soll, wenn die Alkylierung eines solchen Substituenten unerwünscht ist, und kein Halogenalkyl-Substituent vorhanden sein soll, oder j) gewünschtenfalls einen gewonnenen Alkohol der Formel

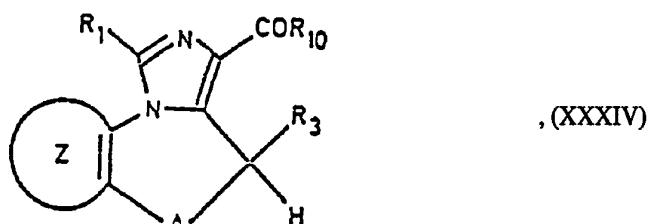
15



20

worin R<sub>10</sub> Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeutet, zu dem entsprechenden Acylderivat der Formel

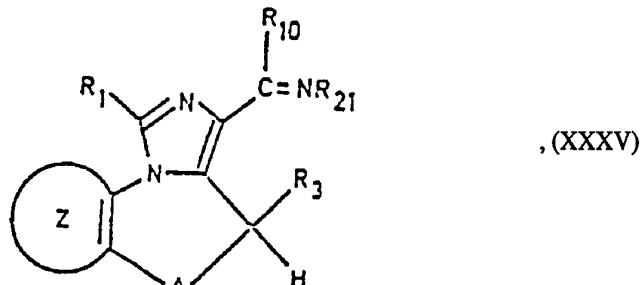
30



35

worin R<sub>10</sub> die in Formel XXII angegebene Bedeutung hat, oxydiert, wobei während der Oxydation Hydroxyalkyl-Substituenten in geschützter Form vorliegen, oder k) gewünschtenfalls eine gewonnene Verbindung der Formel XXXIV mit einem Hydrazin der Formel H<sub>2</sub>NR<sub>20</sub> worin R<sub>20</sub> Amino, Mono- oder Dialkylamino oder Arylamino bedeutet, oder mit Ammoniak, Hydroxylamin, einem nieder-Alkylamin oder nieder-Alkoxyamin, behandelt, wobei jede R<sub>4</sub>-Acylgruppe während der Reaktion in einer geschützten Form vorliegt und R<sub>1</sub> nicht Halogenalkyl bedeuten kann, oder 1) gewünschtenfalls eine gewonnene Verbindung der Formel

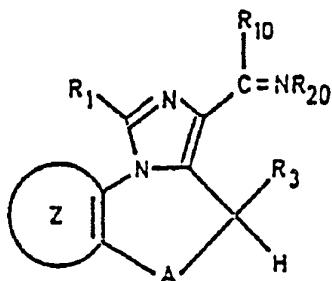
45



50

worin R<sub>21</sub> Wasserstoff, Hydroxy, nieder-Alkyl oder nieder-Alkoxy und R<sub>10</sub> Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeuten, oder eine gewonnene Verbindung der Formel

AT 395 152 B

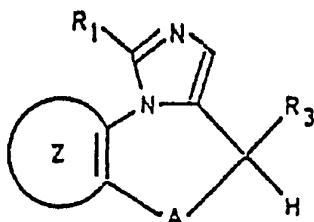


, (XXXI)

10

worin R<sub>20</sub> Amino, Mono- oder Dialkylamino oder Arylamino und R<sub>10</sub> Wasserstoff oder niederr-Alkyl bedeuten, zu der entsprechenden Aminoverbindung reduziert, wobei R<sub>4</sub> als Nitro- oder Cyan-Substituent erst nach obiger Reaktion durch eine Sandmeyer-Reaktion hergestellt wird, oder m) gewünschtenfalls in die 3-Stellung einer gewonnenen Verbindung der Formel

15



(XXX)

20

einen Chlor-, Brom- oder Jod-Substituenten einführt, wobei Hydroxyalkyl- oder Aminoalkyl-Substituenten während obiger Halogenierung in geschützter Form vorliegen und R<sub>1</sub> nicht Wasserstoff bedeutet, oder n) gewünschtenfalls Verbindungen der Formel I mit einem zum  $\alpha$ -Hydroxy-niederalkyl-isomeren R<sub>2</sub>-Substituenten herstellt, oder o) gewünschtenfalls eine gewonnene Verbindung der Formel I zur entsprechenden Verbindung, in der A jedoch  $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{-NH-}$  bedeutet, reduziert, oder gewünschtenfalls p) einen in einer gewonnenen Verbindung der Formel I, worin aber, falls A die Struktur f) bedeutet, R<sub>4</sub> nicht Nitro bedeutet und R<sub>6</sub> nicht durch Nitro substituiert ist, vorhandenen Amino-Substituenten mittels einer Sandmeyer-Reaktion in den entsprechenden Nitro-, Cyano-, Chlor- oder Brom-Substituenten umwandelt, oder q) gewünschtenfalls eine gewonnene Verbindung der Formel I, worin

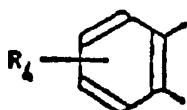
25 die Gruppe a), b) oder c) und R<sub>5</sub> Wasserstoff bedeuten, in das entsprechende N-Oxyd umwandelt, oder r)

30 gewünschtenfalls ein gewonnenes N-Oxyd einer Verbindung der Formel I, worin die Gruppe a), b) oder c) und R<sub>5</sub> Wasserstoff bedeutet, durch Umsetzen mit einem nieder-Alkansäureanhydrid in die entsprechende Verbindung der Formel I, worin R<sub>5</sub> nieder-Alkanoyloxy bedeutet, umwandelt, oder s) gewünschtenfalls eine ge-40 wonnene Verbindung der Formel I, worin die Gruppe a), b) oder c) und R<sub>5</sub> nieder-Alkanoyloxy bedeuten, in die entsprechende Verbindung der Formel I, worin R<sub>5</sub> Hydroxy bedeutet, umwandelt, oder t) gewünschtenfalls eine gewonnene racemische Verbindung der Formel I in ihre optischen Enantiomere auf trennt, oder u) gewünschtenfalls eine gewonnene Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch verwendbares Säureadditionsalz überführt.

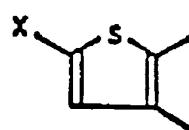
45 2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin A entweder die Gruppe  $-\text{C}(\text{R}_6)=\text{N-}$  bedeutet, R<sub>1</sub> Wasserstoff, nieder-Alkyl, Phenyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, substituiertes Phenyl, Pyridyl oder Aralkyl bedeutet, R<sub>2</sub> Chlor, Brom, Jod,  $\alpha$ -Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkanoyloxymethyl, nieder-Alkoxyethyl, Halogenmethyl,  $\alpha$ -Amino-nieder-alkyl, Cyanmethyl, substituiertes Aminomethyl, die Gruppe 50  $-\text{COOR}_{10}$  (worin R<sub>10</sub> Wasserstoff oder nieder-Alkyl darstellt), die Gruppe  $-\text{COR}_{10}$  (worin R<sub>10</sub> Wasserstoff oder nieder-Alkyl darstellt) oder ein Derivat davon bedeutet, d. h. die Gruppe  $-\text{C}(\text{R}_{10})=\text{N-}\text{R}_{11}$ , worin R<sub>11</sub> Hydroxy, nieder-Alkoxy, Amino, mono- oder di-nieder-Alkylamino oder Arylamino und R<sub>10</sub> Wasserstoff oder nieder-Alkyl darstellen; R<sub>3</sub> Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeutet, R<sub>6</sub> Phenyl, mono-substituiertes Phenyl, di-substituiertes

55 Phenyl, Pyridyl oder mono-substituiertes Pyridyl bedeutet und eine der Gruppen

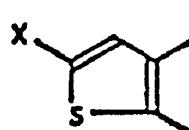
5



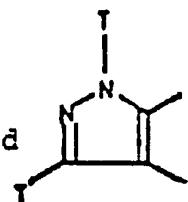
a)



b)



c)

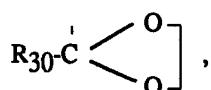


d)

10

bedeutet, worin  $R_4$  Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyan, Trifluormethyl, nieder-Alkyl, substituiertes Amino, Amino, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkanoyl oder die Gruppe

15

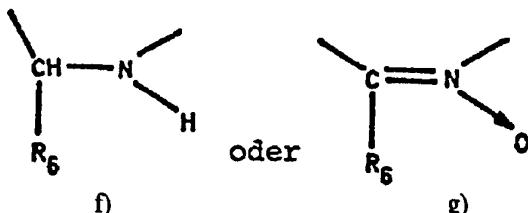


20

X Chlor, Brom oder Jod und T Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeuten,  $R_{30}$  Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und  $R_5$  Wasserstoff und zusätzlich nieder-Alkanoyloxy oder Hydroxy bedeuten,

falls eine der obigen Gruppen a), b) und c) bedeutet, oder worin A die Gruppe

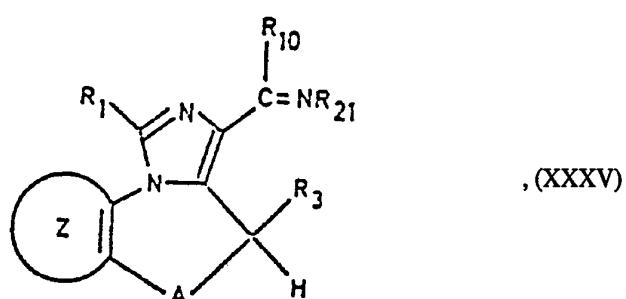
25



30

bedeutet, eine der obigen Gruppen a), b) und c) bedeutet,  $R_5$  Wasserstoff bedeutet,  $R_2$  mit Ausnahme von Chlor, Brom und Jod dieselben Bedeutungen wie in Formel I hat, und  $R_1$ ,  $R_3$  und  $R_6$  die in obiger Formel I angegebenen Bedeutungen haben und von pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, welche gegebenenfalls eine Struktur aufweisen, in welcher der Diazepinring durch Spaltung der C/N-Doppelbindung in 5,6-Stellung geöffnet ist, dadurch gekennzeichnet, daß man nach Ausführungsform a) und gewünschtenfalls nach einer oder mehreren der Ausführungsformen b) bis g), i) bis k), m), p) und r) bis v) gemäß Anspruch 1 vorgeht oder l) gewünschtenfalls eine gewonnene Verbindung der Formel

40



45

worin  $R_{21}'$  Hydroxy oder nieder-Alkoxy und  $R_{10}$  Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeuten, zur entsprechenden Aminoverbindung reduziert, wobei Halogenalkyl-, Nitro- oder Cyan-Substituenten nach der Reduktion gebildet werden, oder q) gewünschtenfalls einen in einer gewonnenen Verbindung der Formel I vorhandenen Aminosubstituenten mit Hilfe einer Sandmeyer-Reaktion in den entsprechenden Nitro-, Cyan-, Chlor- oder Brom-Substituenten überführt.

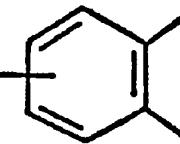
55

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe  $-C(R_6)=N-$ ,  $R_1$  Wasserstoff oder nieder-Alkyl,  $R_2$  nieder-Alkoxy carbonyl,

5



die Gruppe R<sub>4</sub>



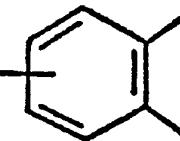
10

R<sub>4</sub> Wasserstoff, Nitro oder Halogen, R<sub>6</sub> Phenyl oder halogen-, nitro- oder nieder-alkyl-substituiertes Phenyl und R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> Wasserstoff bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel XI, worin A die Gruppe -C(R<sub>6</sub>)=N-, R<sub>1</sub> Wasserstoff oder nieder-Alkyl,

15



die Gruppe R<sub>4</sub>



20

R<sub>4</sub> Wasserstoff, Nitro, Halogen oder Amino, R<sub>3</sub> Wasserstoff und R<sub>6</sub> Phenyl oder halogen-, nitro- oder nieder-alkyl-substituiertes Phenyl bedeuten, zu einer entsprechenden Verbindung der Formel I unter gleichzeitiger Cyclisierung dehydratisiert und einen Amino-Substituenten mittels einer Sandmeyer-Reaktion in den entsprechenden Nitro-, Chlor- oder Brom-Substituenten umwandelt.

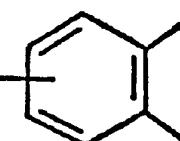
25

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe -C(R<sub>6</sub>)=N-,

30



die Gruppe R<sub>4</sub>



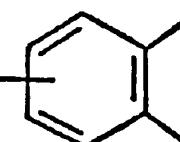
35

R<sub>2</sub> nieder-Alkoxy carbonyl, R<sub>4</sub> Halogen und R<sub>6</sub> 2-Halogenphenyl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel XI, worin A die Gruppe -C(R<sub>6</sub>)=N-,

40



die Gruppe R<sub>4</sub>



45

R<sub>4</sub> 8-Halogen oder 8-Aminophenyl und R<sub>6</sub> 2-Halogenphenyl bedeuten, als Ausgangsmaterial verwendet und einen Amino-Substituenten mittels einer Sandmeyer-Reaktion in den entsprechenden Chlor- oder Brom-Substituenten umwandelt.

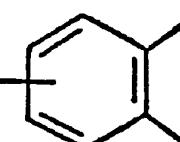
50

5. Verfahren nach Anspruch 4 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe -C(R<sub>6</sub>)=N-, R<sub>2</sub> nieder-Alkoxy carbonyl,

55

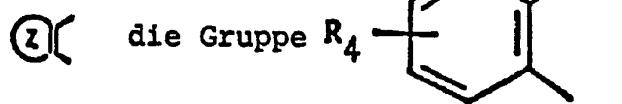


die Gruppe R<sub>4</sub>



R<sub>4</sub> 8-Chlor und R<sub>6</sub> 2-Chlor- oder 2-Fluorphenyl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel XI, worin A die Gruppe -C(R<sub>6</sub>)=N-,

5

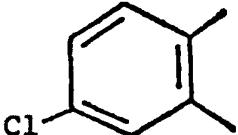
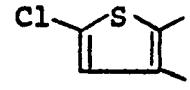


10 R<sub>4</sub> 8-chlor oder 8-Amino und R<sub>6</sub> 2-Chlor- oder 2-Fluorphenyl bedeuten, als Ausgangsmaterial verwendet und einen Amino-Substituenten mittels einer Sandmeyer-Reaktion in den entsprechenden Chlor-Substituenten umwandelt.

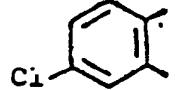
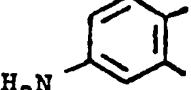
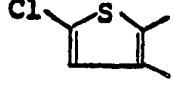
15 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe -C(R<sub>6</sub>)=N-, R<sub>2</sub> nieder-Alkoxy carbonyl und R<sub>1</sub> Methyl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung XI, worin A die Gruppe -C(R<sub>6</sub>)=N- und R<sub>1</sub> Methyl bedeuten, oder ein N-Oxyd davon unter gleichzeitiger Cyclisierung dehydratisiert.

20 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 2, 4, 5 oder 6 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe -C(R<sub>6</sub>)=N-, R<sub>2</sub> nieder-Alkoxy carbonyl und R<sub>3</sub> Methyl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel XI, worin A die Gruppe -C(R<sub>6</sub>)=N- und R<sub>3</sub> Wasserstoff oder Methyl bedeuten, oder ein N-Oxyd davon als Ausgangsmaterial verwendet und, falls R<sub>3</sub> Wasserstoff bedeutet, die gewonnene Verbindung in 4-Stellung methyliert.

25 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 2, 4 oder 5 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe -C(R<sub>6</sub>)=N-,

30  die Gruppe  oder 

35 R<sub>1</sub> Wasserstoff oder Methyl, R<sub>2</sub> nieder-Alkoxy carbonyl, R<sub>6</sub> 2-Fluor- oder 2-Chlorphenyl und R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> Wasserstoff bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel XI, worin A die Gruppe -C(R<sub>6</sub>)=N-,

40  eine der Gruppen  ,  und 

45 R<sub>1</sub> Wasserstoff oder Methyl, R<sub>3</sub> Wasserstoff und R<sub>6</sub> 2-Fluor- oder 2-Chlorphenyl bedeuten, unter gleichzeitiger Cyclisierung dehydratisiert und einen Amino-Substituenten mittels einer Sandmeyer-Reaktion in den entsprechenden Chlor-Substituenten umwandelt.

50 9. Verfahren nach Anspruch 8 zur Herstellung von einem nieder Alkyl 8-chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxylat, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 2-[(Acetylamino)nieder-alkoxy carbonyl-methylen]-7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin unter gleichzeitiger Cyclisation dehydratisiert.

55 10. Verfahren nach Anspruch 7 zur Herstellung von einem nieder Alkyl 8-chlor-6-(2-fluorphenyl)-1,4-dimethyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxylat, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 2- (Acetylamino)nieder-alkoxy carbonyl-methylen-7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-3-methyl-2H-1,4-benzodiazepin unter gleichzeitiger Cyclisation dehydratisiert.

11. Verfahren nach Anspruch 8 zur Herstellung von einem niedrigen Alkyl 8-chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f][1,4]benzodiazepin-3-carboxylat, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 2-[(Acetylamino)niedrige-alkoxycarbonylmethylen]-7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-thieno[2,3-e]-[1,4]benzodiazepin unter gleichzeitiger Cyclisation dehydratisiert.

5 12. Verfahren nach Anspruch 8 zur Herstellung von einem niedrigen Alkyl 8-chlor-6-(2-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxylat, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 2-[(Formylamino)niedrige-alkoxycarbonylmethylen]-7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin unter gleichzeitiger Cyclisation dehydratisiert.

10 13. Verfahren nach Anspruch 8 zur Herstellung von einem niedrigen Alkyl 8-chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxylat, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 2-[(Acetylamino)niedrige-alkoxycarbonylmethylen]-7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin unter gleichzeitiger Cyclisation dehydratisiert.

15 14. Verfahren nach Anspruch 8 zur Herstellung von einem niedrigen Alkyl 8-chlor-6-(2-fluorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxylat, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 2-[(Formylamino)niedrige-alkoxycarbonylmethylen]-7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin unter gleichzeitiger Cyclisation dehydratisiert.

20