

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 157756 B

(21) Patentansøgning nr.: 5341/77

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 487/04

C 07 D 495/14

(22) Indleveringsdag: 01 dec 1977

(24) Løbedag: 10 sep 1975

(41) Alm. tilgængelig: 01 dec 1977

(44) Fremlagt: 12 feb 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 4041/75

(30) Prioritet: 11 sep 1974 US 504924

(71) Ansøger: *F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; Grenzacherstrasse 124-184; CH- 4002 Basel, CH

(72) Opfinder: Rodney Ian *Fryer; US, Armin *Walser; US

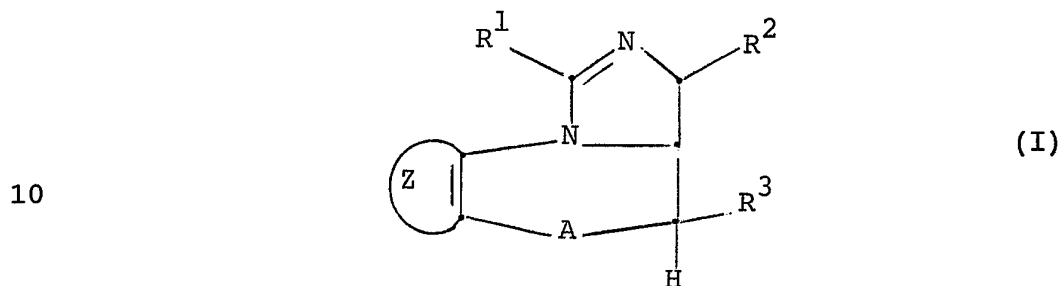
(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) **3a,4-Dihydro-imidazo(1,5-a)(1,4)diazepiner til anvendelse som mellemprodukter ved fremstillingen af terapeutisk virksomme (1,5-a)(1,4)diazepiner**

(56) Fremdragne publikationer

DK 157756 B

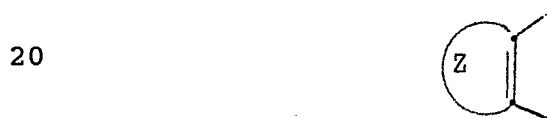
Opfindelsen angår hidtil ukendte 3a,4-dihydro-imidazo[1,5-a][1,4]diazepiner til anvendelse som mellemprodukter ved fremstillingen af terapeutisk virksomme [1,5-a][1,4]diazepiner, og disse mellemprodukter er ifølge opfindelsen
 5 ejendommelige ved, at de har den almene formel



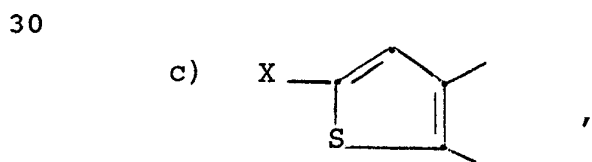
i hvilken A betyder



R^1 , R^2 og R^3 er valgt blandt hydrogen og lavere alkyl, R^6 betyder phenyl eller halogenphenyl, og



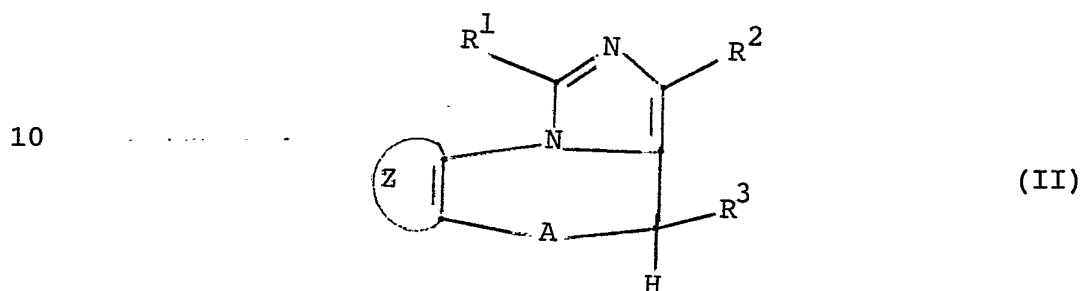
betyder



35 hvor R^4 betyder hydrogen, halogen, lavere alkyl, lavere alkylamino, lavere alkanoylamino, amino, hydroxy-lavere

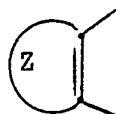
alkyl eller lavere alkanoyl, og X betyder hydrogen eller chlor.

3,4-Dihydro-imidazo[1,5-a][1,4]diazepinerne med den almene formel I er nyttige mellemprodukter, der kan omdannes
 5 til de farmaceutisk værdifulde imidazo[1,5-a][1,4]diazepiner med den almene formel



15

i hvilken A, R¹, R², R³ og



20 har den ovenfor angivne betydning, ved dehydrogenering.

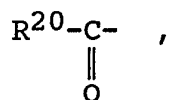
Foretrukne reaktanter til dehydrogeneringen omfatter mangandioxid og palladium på carbon, omend kaliumpermanganat også kan anvendes. Anvendelige opløsningsmidler omfatter chlorerede carbonhydrider, aliphatiske carbonhydrider og
 25 dimethylformamid. Dehydrogeneringen udføres ved stuetemperatur eller derover, dvs. i området fra ca. 25 til ca. 200°C.

Forbindelser med formlen II og deres farmaceutisk acceptable syreadditionssalte kan anvendes som muskelafslappende-midler, sedativer og antikonvulsive midler, og mange
 30 af dem er specielt anvendelige, når de anvendes i intravenøse og intramuskulære præparater, på grund af syreadditionssaltene opløselighed i vandig opløsning.

Betegnelsen "lavere alkyl" som anvendt i den foreliggende beskrivelse og krav omfatter både ligekædede og forgrenede alkylgrupper med 1-7 carbonatomer, fortrinsvis med
 35

1-4 carbonatomer, f.eks. methyl, ethyl, propyl, isopropyl og butyl.

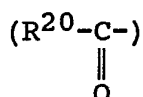
Ved udtrykket "lavere alkanoyl" som her anvendt skal der forstås en acylrest af en C₁-C₇-, fortrinsvis C₁-C₄-alkansyre, f.eks. acetyl, propionyl eller butyryl, dvs. grupper med formlen R²⁰



10 hvor R²⁰ betyder C₁-C₆-alkyl eller hydrogen. Udtrykket "lavere alkanoyl" som her anvendt omfatter også en beskyttet ketongruppe såsom en acetal- eller ketalgruppe med 2-7 carbonatomer, f.eks. en gruppe med formlen



hvor R²⁰ er C₁-C₆-alkyl eller hydrogen. Ketal- eller aldehyd-beskyttelsesgruppen anvendes til at hindre omdannelse af den indeholdte keton eller det indeholdte aldehyd

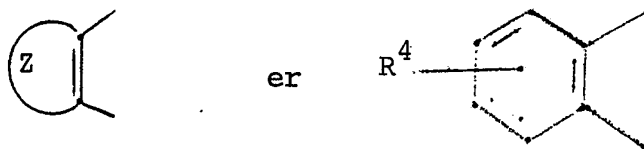


25 ved oxidations-, reduktions- og kondensationsreaktioner.

Udtrykket "halogen" anvendes til at betegne alle 4 halogener, dvs. chlor, brom, fluor og iod.

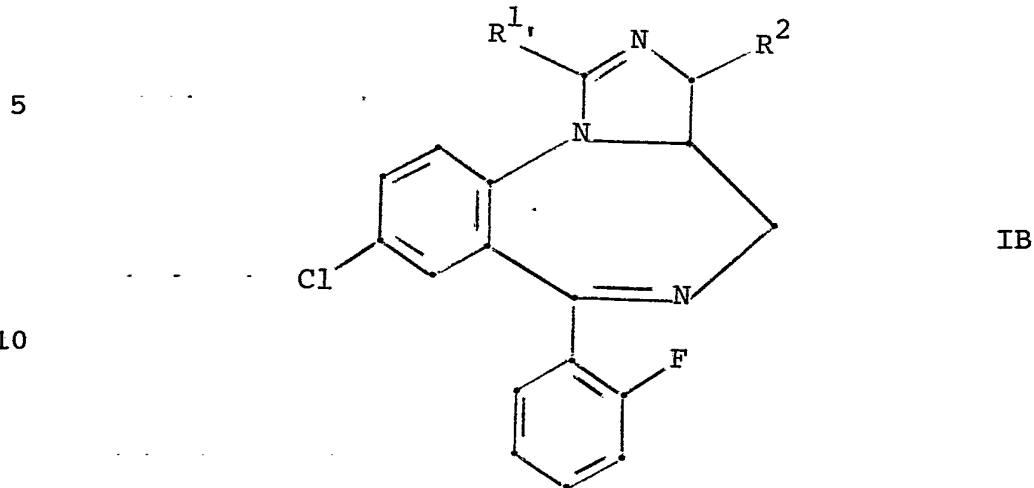
Foretrukne forbindelser er de, hvori R¹ betyder methyl, R³ betegner hydrogen,

30



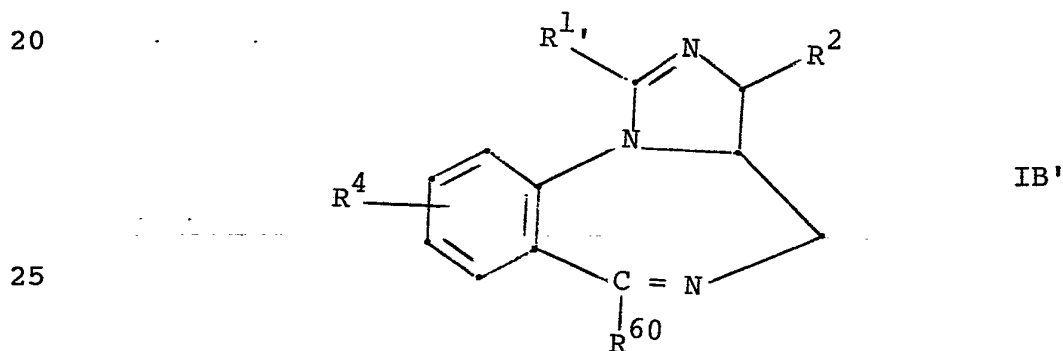
35 hvor R⁴ fortrinsvis befinder sig i 8-stillingen i imidazobenzodiazepinmolekylet og betyder hydrogen eller halogen, fortrinsvis chlor, og R⁶ betyder fluorphenyl, fortrinsvis

med fluorsubstituenten i 2-stilling i phenylgruppen, f.eks. forbindelser med den almene formel



i hvilken R^1 og R^2 har den i forbindelse med den følgende formel IB' angivne betydning.

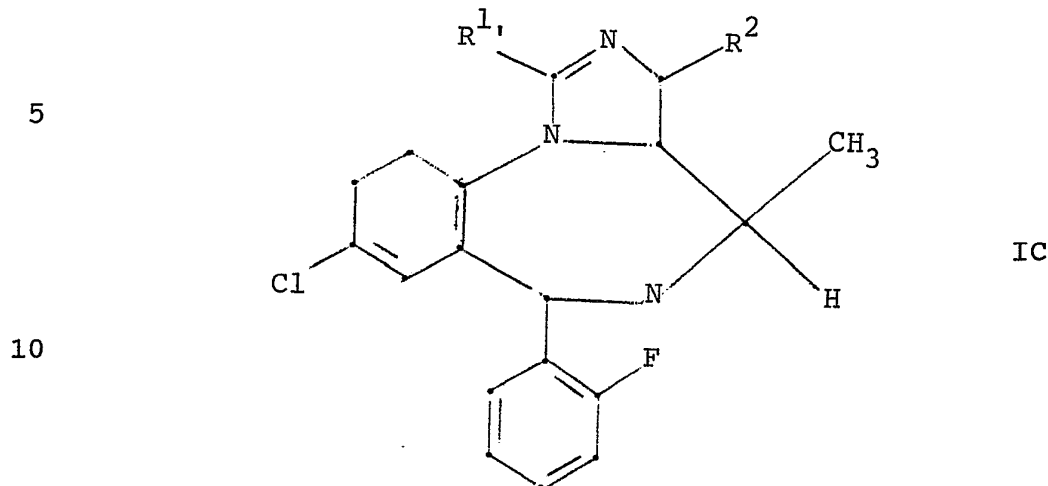
Det fremgår således af det ovenstående, at en særlig foretrukken gruppe forbindelser inden for opfindelsens rammer omfatter en forbindelse med den almene formel



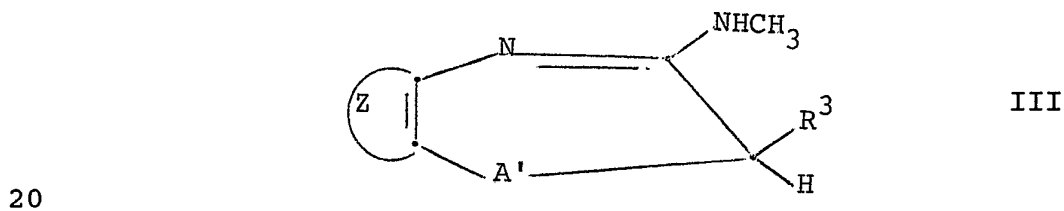
i hvilken R^1 betyder methyl, R^4 betyder hydrogen eller halogen, især chlor, og i en særlig foretrukken udførelsesform anbragt på den bundne benzodel af imidazodiazepinen i 8-stillingen, R^{60} betegner fluorphenyl, fortrinsvis med fluorsubstituenten i 2-stillingen i phenylgruppen. R^2 betegner hydrogen eller lavere alkyl.

En anden foretrukken klasse forbindelser, der falder inden for omfanget af formlen I, er de, hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 og A har den i forbindelse med formel IB' angivne

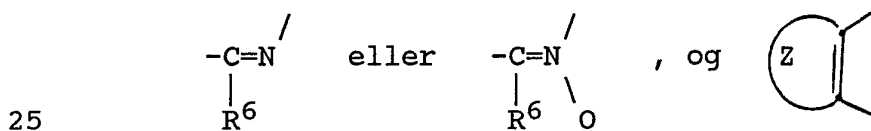
betydning, og R^3 betyder lavere alkyl, fortrinsvis methyl, f.eks. forbindelser med den almene formel



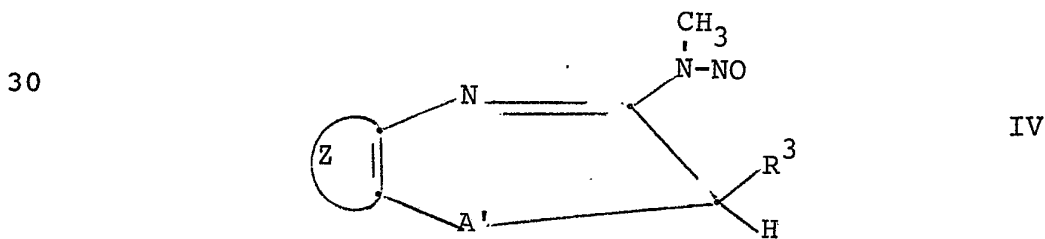
Forbindelserne med den almene formel I kan fremstilles ved nitrosering af en forbindelse med den almene formel



i hvilken A' betegner

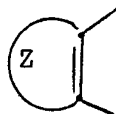


R^3 og R^6 har den i forbindelse med formelen I angivne betydning, til dannelse af en forbindelse med den almene formel



35 i hvilken A' , R^3 og

6



har den ovenfor angivne betydning.

5 En sådan nitrosering kan gennemføres ved hjælp af salpetersyrling, der er dannet in situ. Reagenser, der kan anvendes, omfatter (1) alkalimetallnitritter, f.eks. natriumnitrit, i nærværelse af organiske eller uorganiske syrer, f.eks. iseddike, og vandige eller ikke-vandige opløsnings-

10 midler, (2) alkylnitritter, f.eks. methylnitrit, i nærværelse af et indifferent opløsningsmiddel, f.eks. en alkohol, et chloreret carbonhydrid eller f.eks. dimethylformamid, og (3) en opløsning af gasformigt nitrosylchlorid i et indifferent opløsningsmiddel og i nærværelse af en syreacceptor

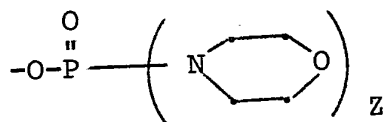
15 såsom pyridin. En sådan nitroseringsreaktion bør udføres ved omkring eller under stuetemperatur, dvs. i området fra -20°C til 25°C .

Nitrosoalkylaminen i 2-stillingen, dvs.



repræsenterer en "udtrædende gruppe". Ækvivalente udtrædende grupper, der kan anvendes som substituentter i 2-stillingen, omfatter grupper såsom alkoxid, f.eks. $-\text{OCH}_3$, alkylthio, f.eks. $-\text{SCH}_3$, halogen, f.eks. chlor, cyano, dvs. $-\text{CN}$, og

25 fosphat, f.eks.

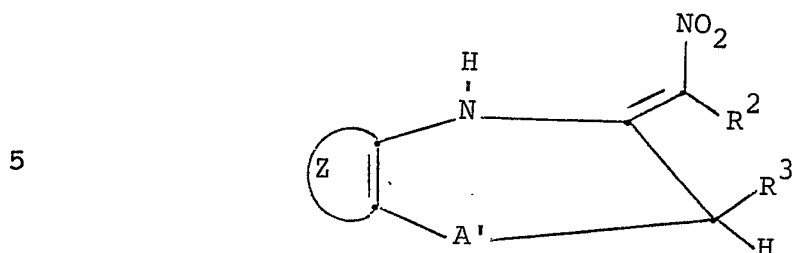


30

Reaktioner, hvorved der dannes alkoxid- og alkylthio-substituentter i 2-stilling, er velkendte i teknikken, jfr. f.eks. G.A. Archer og L.H. Sternbach, Journal of Organic Chemistry, 29, 231 (1964) og USA patentskrift nr. 3.681.341.

35

Forbindelser med formlen IV kan dernæst kondenseres med en nitroalkan til dannelselse af et hidtil ukendt mellemprodukt med den almene formel



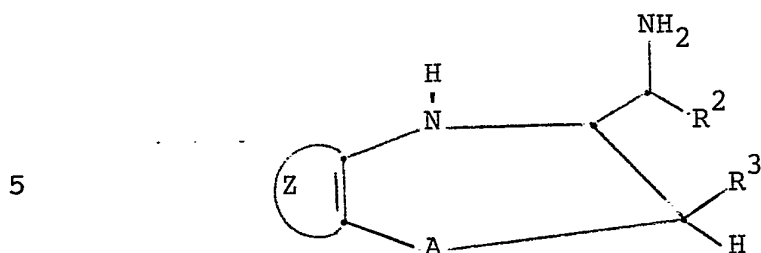
hvor A', R², R³ og



har den ovenfor angivne betydning.

Kondensationsreaktionen udføres med en nitroalkan (R²-CH₂-NO₂), dvs. f.eks. nitromethan eller nitroethan, i
 15 nærværelse af en base, der er stærk nok til at frembringe nitroalkan-anionen. Egnede baser omfatter alkali- og jordalkalimetaloxyderne, f.eks. kalium-tert.butoxid, amider, f.eks. lithiumamid, eller hydrider, f.eks. natriumhydrid. Omsætningen udføres fortrinsvis i et indifferent opløsnings-
 20 middel, f.eks. dimethylformamid eller dimethylsulfoxid, eller i en ether, f.eks. tetrahydrofuran, ved temperaturer under eller over stuetemperatur, dvs. i området fra -50°C til 150°C, fortrinsvis ved en temperatur omkring stuetempe-
 ratur.

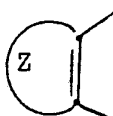
25 Forbindelserne med formelen V kan dernæst hydrogeneres katalytisk, f.eks. med Raney-nikkel i nærværelse af hydrogen, eller med andre reduktionsmidler, f.eks. lithiumaluminiumhydrid (med den begrænsning, at A' ikke er et N-oxid), til dannelse af en forbindelse med den almene formel



VI

i hvilken A, R², R³,

10

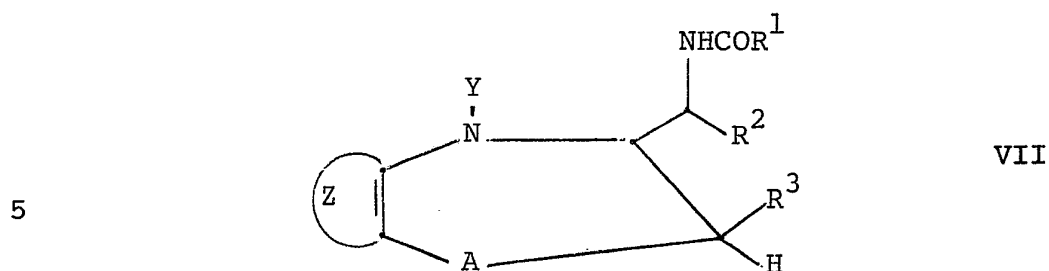


og R⁶ har den ovenfor angivne betydning.

Opløsningsmidler, der er egnede til hydrogenering med Raney-nikkel, omfatter alkoholer, f.eks. ethanol, ethere, f.eks. tetrahydrofuran eller diethylether, carbonhydridopløsningsmidler, f.eks. toluen, og dimethylformamid. Reak-
 15 tionstemperaturen kan være over eller under stuetemperatur, dvs. fra -50°C til 150°C, og reaktionen kan udføres med eller uden tryk, dvs. ved tryk fra én atmosfære og opefter.

20 Opløsningsmidler, der er egnede til hydrogenering under anvendelse af et reduktionsmiddel såsom lithiumaluminiumhydrid, omfatter ethere, f.eks. tetrahydrofuran, dioxan, diethylether eller blandinger af ethere og carbonhydridopløsningsmidler, f.eks. tetrahydrofuran og benzen. Reaktionen
 25 kan udføres fra under stuetemperatur til tilbagesvalingstemperatur, dvs. fortrinsvis i området fra -50°C til 60°C.

Forbindelserne med formlen VI kan dernæst acyleres med et acyleringsmiddel, f.eks. et syrehalogenid eller et syreanhydrid, dvs. en gruppe med formlen (R¹CO)₂O, hvor R¹
 30 har den i forbindelse med formlen I angivne betydning, f.eks. eddikesyreanhydrid eller acetylchlorid, til dannelse af en forbindelse med den almene formel



i hvilken A, R¹, R², R³ og



har den ovenfor angivne betydning, og Y betegner hydrogen eller -COR¹.

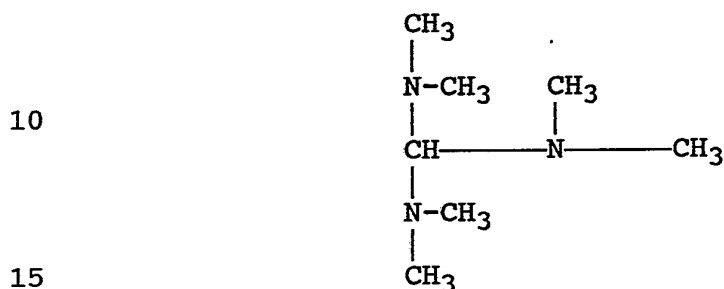
Ved acylering af forbindelserne med formlen VI til
 15 forbindelserne med formlen VII kan der foreligge en blanding
 bestående af det overvejende monoacylerede produkt, dvs.
 hvor NH₂-gruppen i forbindelsen VI (2-stilling) er omdannet
 til NHCOR¹, og det diacylerede produkt, hvor både NH₂-gruppen
 i formel V (2-stillingen) og nitrogenet i 1-stillingen er
 20 acyleret. Udbyttet af diacyleret produkt kan forøges ved at
 underkaste forbindelserne med formlen VI mere drastiske
 betingelser, dvs. overskud af acyleringsmiddel og forlænget
 reaktionstid.

Acyleringen udføres fortrinsvis i nærværelse af et
 25 vandigt eller ikke-vandigt opløsningsmiddel, f.eks. vand,
 methylenchlorid, benzen eller chloroform, og fortrinsvis
 med en syreacceptor såsom en organisk eller uorganisk base,
 f.eks. triethylamino, pyridin eller et alkalimetalscarbonat.
 Forbindelserne med formlen VII kan derefter ringsluttet til
 30 de hidtil ukendte forbindelser med den almene formel I.

Ringslutningsreaktionen udføres med et dehydratisere-
 ringsmiddel, f.eks. phosphorpentoxid, polyphosphorsyre eller
 en anden egnet sur katalysator, dvs. organiske eller uor-
 ganiske syrer, f.eks. koncentreret H₂SO₄. Et opløsningsmiddel
 35 er ikke påkrævet, men der kan anvendes et opløsningsmiddel
 såsom et aromatisk carbonhydrid, f.eks. toluen eller xylene.

Reaktionen udføres ved en temperatur i området fra ca. 100°C til ca. 200°C.

Forbindelserne med formlen VI kan også omsættes med et acyleringsmiddel, f.eks. en orthoester, f.eks. triethyl-orthoacetat, et orthoamid, f.eks. dimethylacetalen af N,N-dimethylformamid, eller en forbindelse med formlen



eventuelt i nærværelse af en sur katalysator, f.eks. en organisk eller uorganisk syre, såsom p-toluensulfonsyre eller phosphorsyre, og ved stuetemperatur eller derover, dvs. fra 25°C til 150°C i hvilket tilfælde ringslutningen til forbindelsen I finder sted spontant. Andre anvendelige acyleringsmidler omfatter estere, f.eks. methylacetat, amidiner, f.eks. acetamidin, nitriler, f.eks. acetonitril, og esterimidater, f.eks. en forbindelse med formlen

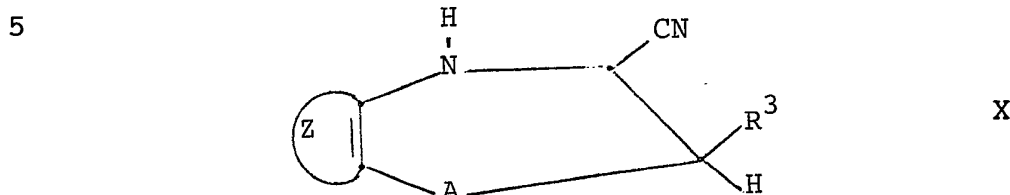


Den ovenfor omtalte fremstilling kan om ønsket udføres ud fra mellemproduktforbindelserne V eller VI til dannelse af forbindelser med formlen I uden nødvendigheden af at isolere dannede mellemprodukt-forbindelser, inden der gås videre til næste fremgangsmådetrin.

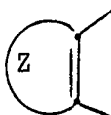
Det bør bemærkes ved acylering af forbindelserne med formlen VI til forbindelserne med formlen VII, når R⁴ betegner amino, at aminogruppen også kan være acyleret til en acylaminogruppe. Acylaminogruppen kan omdannes tilbage til aminogruppen ved at udsætte forbindelserne med formlen I for en mild hydrolyse.

Det har vist sig, at forbindelserne med formlerne I, V, VI og VII kan udvise både optisk og geometrisk isomeri.

En anden fremgangsmåde til fremstilling af de hidtil ukendte mellemprodukter med formlen VI består i reduktion af forbindelser med den almene formel



10 i hvilken A, R³,



15 og R⁶ har den ovenfor angivne betydning.

Reduktionen omfatter omsætning af forbindelserne med formlen X med et kendt reduktionsmiddel, f.eks. Raney-nikkel i nærværelse af hydrogen, eller andre reduktionsmidler, f.eks. lithiumaluminiumhydrid. Opløsningsmidler, der er

20 egnede til hydrogenering med Raney-nikkel, omfatter alkoholer, f.eks. ethanol, ethere, f.eks. tetrahydrofuran, carbonhydridopløsningsmidler, f.eks. toluen, samt dimethylformamid. Reaktionstemperaturen kan ligge over eller under stuetemperatur, dvs. fra -50°C til 150°C, og reaktionen kan udføres

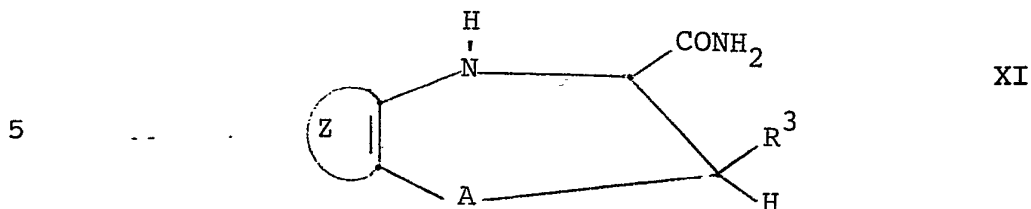
25 med eller uden tryk, dvs. under tryk fra én atmosfære og opefter.

Opløsningsmidler, der er egnede til hydrogenering under anvendelse af et reduktionsmiddel såsom lithiumaluminiumhydrid, omfatter ethere, f.eks. dioxan, diethylether og

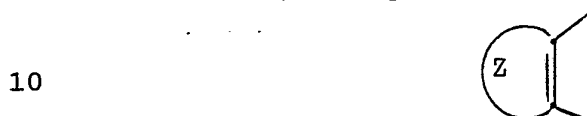
30 tetrahydrofuran. Reaktionen kan udføres fra under stuetemperatur til tilbagesvalingstemperatur, fortrinsvis i området fra -50°C til 60°C.

En variation af den ovennævnte fremgangsmåde omfatter en mild syrehydrolyse af forbindelserne med formlen X til

35 dannelse af forbindelser med den almene formel



i hvilken A, R³ og

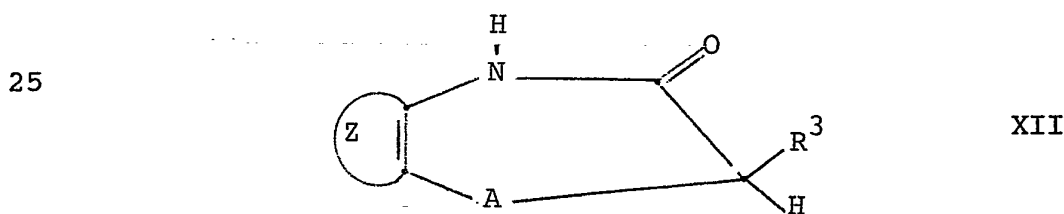


har den ovenfor angivne betydning.

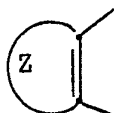
Den milde syrehydrolyse udføres passende ved hjælp af en fortyndet mineralsyre, f.eks. vandig svovlsyre i vandig alkohol. Reaktionstemperaturen kan strække sig fra stuetemperatur, dvs. ca. 25°C, til over stuetemperatur, dvs. til ca. 60°C. Forbindelserne med formel XI kan derefter reduceres til de hidtil ukendte mellemprodukter med formlen VI.

En anden fremgangsmåde er nyttig til fremstilling af de hidtil ukendte mellemprodukter med formlen V og VI.

Forbindelserne med formlen V kan fremstilles ved successiv omsætning af forbindelserne med formlen



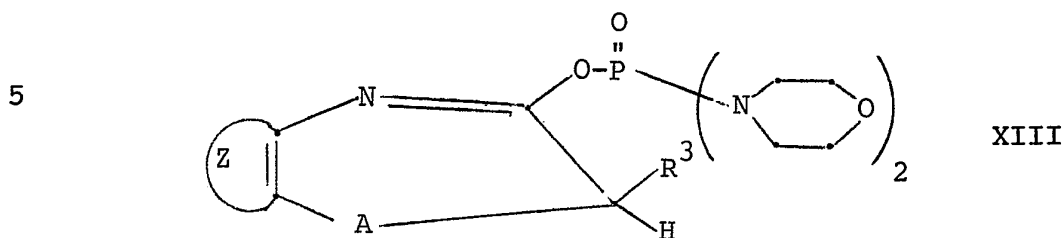
30 i hvilken A,



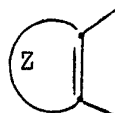
og R³ har den ovenfor angivne betydning, bortset fra, at R⁴ ikke er amino, lavere alkylamino eller lavere alkanoylamino,

35

med dimorpholinophosphinsyrechlorid til dannelse af forbindelser med formlen



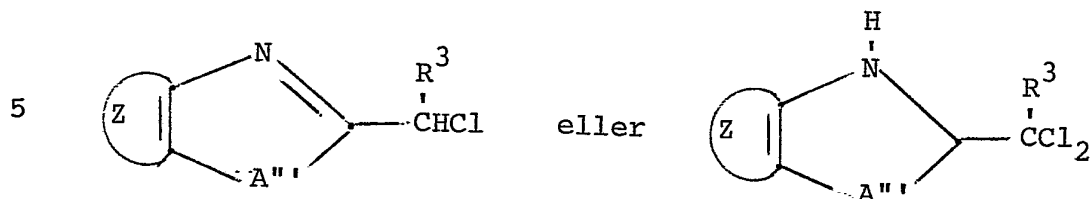
10 i hvilken A,



og R^3 har den ovenfor angivne betydning, hvilke iminophos-
 15 phater derefter substitueres ved anionen af en nitroalkan til
 dannelse af de hidtil ukendte mellemprodukter med den almene
 formel V.

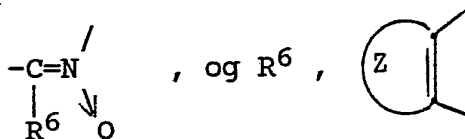
Substitutionsreaktionen udføres med en nitroalkan,
 dvs. f.eks. nitromethan eller nitroethan, og i nærværelse
 20 af en base, der er tilstrækkelig stærk til at frembringe
 nitroalkan-anionen. Egnede baser omfatter alkalimetall- eller
 jordalkalimetallalkoxider, hydrider, amider eller hydroxider.
 Omsætningen udføres fortrinsvis i et indifferert opløsnings-
 middel, f.eks. dimethylformamid, dimethylsulfoxid eller en
 25 ether, ved temperaturer under eller over stuetemperatur,
 dvs. i området fra -50°C til 150°C .

En anden fremgangsmåde til fremstilling af mellempro-
 dukterne med formlen V, hvor R^2 er hydrogen, og A' er et N-
 oxid, består i ringudvidelse af forbindelserne med formlerne



hvor A''' betyder

10



15 og R³ har den ovenfor angivne betydning, idet R⁴ dog ikke betyder amino.

Ringudvidelsen består i omsætning af forbindelserne med formlerne VIII eller XI med nitromethan i nærværelse af en base, der er tilstrækkelig stærk til at frembringe nitromethan-anionen. Egnede baser omfatter alkalimetall- og jordalkalimetallalkoxiderne, f.eks. kalium-tert.butoxid, amider, f.eks. lithiumamid, eller hydrider, f.eks. natriumhydrid. Reaktionen kan fortrinsvis udføres i et indifferent opløsningsmiddel, f.eks. en vandfri ether, f.eks. tetrahydrofuran, dimethylformamid eller dimethylsulfoxid, og ved en temperatur 20 i området fra ca. -20°C til ca. 25°C.

25 De følgende eksempler tjener til nærmere illustration af den foreliggende opfindelse.

Eksempel 1

30 En opløsning af 200 g (0,695 mol) 7-chlor-1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-on i 2 liter tetrahydrofuran og 250 ml benzen mættes med methylamin under afkøling i et isbad. En opløsning af 190 g (1 mol) titantetrachlorid i 250 ml benzen tilsættes gennem en dråbetragt 35 i løbet af 15 minutter Efter tilsætningen omrøres blandingen og tilbagesvales i 3 timer. Der sættes langsomt 600 ml vand til den afkølede reaktionsblanding. Det uorganiske materiale

skilles fra ved filtrering og vaskes grundigt med tetrahydrofuran. Det vandige lag skilles fra, og den organiske fase tørres over natriumsulfat og inddampes. Den krystallinske remanens af 7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2-methylamino-
5 -3H-1,4-benzodiazepin opsamles og har smp. 204 til 206°C. En analytisk prøve omkrystalliseres fra en blanding af methylenchlorid og ethanol og har smp. 204 til 206°C.

8,63 g natriumnitril (0,125 mol) sættes i tre portioner over et tidsrum på 15 minutter til en opløsning af
10 30,15 g (0,1 mol) 7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2-methylamino-3H-1,4-benzodiazepin i 150 ml iseddike. Efter omrøring i 1 time ved stuetemperatur fortyndes reaktionsblandingen med vand og ekstraheres med methylenchlorid. Ekstrakterne vaskes med mættet natriumbicarbonatopløsning, tørres over natriumsulfat og inddampes, til slut azeotropisk med toluen, hvorved
15 der fås 29 g rå 7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2-(N-nitrosomethylamino)-3H-1,4-benzodiazepin i form af en gul olie.

Dette materiale opløses i 100 ml dimethylformamid og sættes til en blanding af 200 ml dimethylformamid, 50 ml
20 nitromethan og 11,1 g (0,1 mol) kalium-tert.butoxid, der er blevet omrørt under nitrogen i 15 minutter

Efter omrøring i 1 time ved stuetemperatur gøres reaktionsblandingen sur ved tilsætning af iseddike, fortyndes med vand og ekstraheres med methylenchlorid. Ekstrakterne
25 vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og inddampes.

Ved krystallisation af remanensen fra ether fås der 7-chlor-1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-2-nitromethylen-2H-1,4-benzodiazepin med smp. 170 til 172°C. En analytisk prøve omkrystalliseres fra en blanding af methylenchlorid og etha-
30 nol og har smp. 174 til 176°C.

En opløsning af 16,5 g (0,05 mol) 7-chlor-1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-2-nitromethylen-2H-1,4-benzodiazepin i 500 ml tetrahydrofuran og 250 ml methanol hydrogeneres med fem teskefulde Raney-nikkel i 2 1/2 time ved atmosfæretryk. Efter fraskillelse af katalysatoren og inddampning
35

efterlades der rå 2-aminomethyl-7-chlor-2,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-1H-1,4-benzodiazepin.

20 ml propionsyreanhydrid sættes til en opløsning af 12 g af det ovennævnte materiale i 300 ml methylenchlorid. Opløsningen overdækkes med et lag af 300 ml 10%'s vandig natriumcarbonatopløsning, og tofaseblandingen omrøres ved steutemperatur i 30 minutter Det organiske lag skilles fra, vaskes med natriumcarbonatopløsning og tørres over natriumsulfat. Ved inddampning fås der rå 7-chlor-2,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-2-propionylaminomethyl-1H-1,4-benzodiazepin.

Dette materiale opvarmed i 50 g polyphosphorsyre ved 150 til 170°C i 10 minutter Reaktionsblandingen afkøles, opløses i vand og gøres alkalisk med koncentreret ammoniakvand og is. Basen ekstraheres med methylenchlorid, og ekstrakterne tørres over natriumsulfat og inddampes. Remanensen chromatograferes over 300 g silicagel under anvendelse af 20% methanol i methylenchlorid. De rene fraktioner kombineres, og der inddampes, og remanensen krystalliseres fra ether, hvorved der fås 8-chlor-3a,4-dihydro-1-ethyl-6-(2-fluorphenyl)-3H-imidazol[1,5-a][1,4]benzodiazepin med smp. 131 til 133°C. Dette slutprodukt kan videreomsættes som følger:

En blanding af 3,4 g 8-chlor-3a,4-dihydro-1-ethyl-6-(2-fluorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin, 400 ml toluen og 30 g aktiveret mangandioxid tilbagesvales under fraskillelse af vand i en Dean-Stark-fælde i 2 timer. Mangandioxidet skilles fra ved filtrering over celit, og filtratet inddampes. Ved krystallisation af remanensen fra ether fås der 8-chlor-1-ethyl-6-(2-fluorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin med smp. 140 til 143°C. Til analyseformål omkrystalliseres stoffet fra ether, og det har herefter smp. 143 til 145°C.

Eksempel 2

7 ml eddikesyreanhydrid sættes til en opløsning af 6,16 g rå 2-aminomethyl-7-chlor-2,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-1H-1,4-benzodiazepin i 200 ml methylenchlorid. Opløs-

ningen dækkes med et lag af 200 ml mættet vandig natriumbicarbonatopløsning, og blandingen omrøres i 20 minutter. Det organiske lag skilles fra, vaskes med natriumbicarbonat, tørres over natriumsulfat og inddampes, hvorved der efter-

5 lades harpiksagtig 2-acetaminomethyl-7-chlor-2,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-1H-1,4-benzodiazepin. Dette materiale opvarmes sammen med 40 g polyphosphorsyre ved 150°C i 10 minutter. Den afkølede reaktionsblanding opløses i vand, føres alkalisk med ammoniak og is og ekstraheres med methylenchlorid. Eks-

10 trakterne tørres og inddampes, og remanensen chromatograferes over 120 g silicagel under anvendelse af 20% methanol i methylenchlorid. De rene fraktioner kombineres og inddampes, hvorved der fås harpiksagtig 8-chlor-3a,4-dihydro-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin.

15 Dette slutprodukt kan videreomsættes som følger:

En blanding af dette materiale med 500 ml toluen og 30 g mangandioxid opvarmes til tilbagesvaling i 1 1/2 time. Mangandioxidet skilles fra ved filtrering og celit. Filtratet indampes, og remanensen krystalliseres fra ether, hvorved

20 der fås 8-chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin med smp 152 til 154°C. En analytisk prøve omkrystalliseres fra en blanding af methylenchlorid og hexan.

25

Eksempel 3

Omsætning som beskrevet i første afsnit af eksempel 1 af 152,5 g (0,5 mol) 7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on mættet med methylamin med 133 g (0,7 mol) titantetrachlorid i 2 liter tetrahydrofuran og

30 400 ml benzen giver 7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-2-methylamino-3H-1,4-benzodiazepin med smp. 216 til 219°C. En analytisk prøve omkrystalliseres fra en blanding af methylenchlorid og ethanol og udviser smp. 217 til 219°C.

10 g Natriumnitrit (0,145 mol) sættes i portioner i

35 løbet af 45 minutter til en opløsning af 22,4 g (0,07 mol) 7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-2-methylamino-3H-1,4-benzodiazepin

i 150 ml iseddike. Efter tilsætningen fortsættes omrøringen i 20 minutter under nitrogen. Produktet fældes ved tilsætning af isvand, opsamles og opløses i toluen. Opløsningen vaskes med mættet vandig natriumbicarbonatopløsning, tørres og inddampes under formindsket tryk. Den gule, viskos olie består ifølge tyndtlagschromatogrammet hovedsageligt af den ønskede nitrosoamidin. Dette materiale opløses i 100 ml dimethylformamid og sættes til en blanding af 30 ml nitromethan, 100 ml dimethylformamid og 10 g kalium-tert.butoxid. Reaktionsblandingen opvarmes langsomt op til 85°C under omrøring under en strøm af nitrogen. Efter 5 minutters forløb afkøles reaktionsblandingen, og den gøres sug ved tilsætning af 10 ml iseddike. Produktet krystalliseres ved gradvis tilsætning af vand under podning (podekrystaller fås ved chromatografi over silicagel under anvendelse af 10% ethylacetat i methylenchlorid). De fraskilte krystaller opsamles, vaskes med vand og omkrystalliseres fra en blanding af methylenchlorid og ethanol, hvorved der fås 7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-1,3-dihydro-2-nitromethylen-2H-1,4-benzodiazepin med smp. 182 til 185°C.

Ved hydrogenering af 7 g 7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-1,3-dihydro-2-nitromethylen-2H-1,4-benzodiazepin i 300 ml tetrahydrofuran og 150 ml methanol i nærværelse af Raney-nikkel (5 teskefulde) i 1 time fås rå 2-aminomethyl-7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin. Dette materiale acetyleres på sædvanlig måde, hvorved der efterlades olieagtig 2-acetaminomethyl-7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin, der opvarmes i 15 g polyphosphorsyre i 10 minutter ved 140 til 150°C. Ved den sædvanlige oparbejdning fås der en gul harpiks, der chromatograferes over 250 g silicagel under anvendelse af 20% methanol i methylenchlorid. Slutproduktet kan viderebehandles som følger:

De rene fraktioner efterlader harpiksagtig 8-chlor-6-(2-chlorphenyl)-3a,4-dihydro-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin.

Dette materiale kan viderebehandles, idet det oxideres med 10 g mangandioxid i 200 ml toluen. Efter opvarmning til tilbagesvaling i 1 1/2 time skilles mangandioxidet fra, og filtratet inddampes. Ved krystallisation af remanensen fra ether fås der 8-chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo-
5 [1,5-a][1,4]benzodiazepin med smp. 140 til 144°C. Til analyseformål omkrystalliseres stoffet fra en blanding af methylenchlorid og hexan og udviser smp. 142 til 144°C.

10

Eksempel 4

En opløsning af 33 g (0,1 mol) 7-chlor-2-(N-nitroso-methylamino)-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid i 100 ml dimethylformamid sættes til en blanding af 50 ml nitromethan, 12,5 g (0,11 mol) kalium-tert.butoxid og 100 ml dimethylform-
15 amid. Reaktionsblandingen omrøres under en strøm af nitrogen i 1 time. Efter tilsætning af 10 ml iseddike krystalliseres produktet ved gradvis tilsætning af 250 ml vand. Det udfældede gule materiale opsamles, vaskes med vand, methanol og ether, hvorved der fås 7-chlor-1,3-dihydro-2-nitromethylen-
20 5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-4-oxid med smp. 253 til 255°C under sønderdeling. En analytisk prøve omkrystalliseres fra methylenchlorid og udviser samme smeltepunkt.

Fem teskefulde Raney-nikkel sættes til en opløsning af 16,5 g (0,05 mol) 7-chlor-1,3-dihydro-2-nitromethylen-5-
25 -phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-4-oxid i 500 ml tetrahydrofuran og 250 ml methanol. Blandingen hydrogeneres i 5 timer ved atmosfæretryk. Katalysatoren fjernes ved filtrering, og filtratet inddampes. Remanensen opløses i 2-propanol, og opløsningen gøres stærkt sur med ethanolisk hydrogenchlorid.
30 Produktets dihydrochlorid krystalliserer ved inddampning af en del af opløsningsmidlet. De orangefarvede krystaller opsamles, hvorved der fås 2-aminomethyl-7-chlor-2,3-dihydro-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-dihydrochlorid med smp. 230 til 240°C.

35

10 ml Eddikesyreanhydrid sættes til en opløsning af 10 g af det ovennævnte dihydrochlorid i 50 ml vand og 50 ml

methanol. En 10%'s vandig opløsning af natriumcarbonat (100 ml) tilsættes under omrøring i løbet af 5 minutter. Efter tilsætningen omrøres blandingen i yderligere 10 minutter og ekstraheres derpå med methylenchlorid. Ekstrakterne vaskes
5 med natriumcarbonatopløsning, tørres over natriumsulfat og inddampes, til slut azeotropisk med toluen. Der fås 2-acetaminomethyl-7-chlor-2,3-dihydro-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin som en gul harpiks.

Det ovennævnte materiale opvarmes i 50 g polyphosphorsyre til 135 til 140°C i 10 minutter. Den oprindeligt
10 orange farve af reaktionsblandingen falmer til en lysegul farve. Den afkølede reaktionsblanding opløses i vand, gøres alkalisk med koncentreret ammoniak og is og ekstraheres med methylenchlorid. Ekstrakterne tørres og inddampes. Den gule
15 harpiks opløses i 2-propanol og behandles med ethanolisk hydrogenchlorid, hvorved produktets farveløse dihydrochlorid krystalliserer. Smp. 240 til 245°C.

Dette hydrochlorid fordeles mellem methylenchlorid og vandig ammoniak. Den organiske fase tørres og inddampes.
20 Ved krystallisation af remanensen fra ether fås der 8-chlor-3a,4-dihydro-1-methyl-6-phenyl-3H-imidazo[2,5-a][1,4]benzodiazepin som et farveløst produkt med smp. 116 til 118°C. Slutproduktet kan viderebehandles som følger:

En blanding af 3,1 g (0,01 mol) 8-chlor-3a,4-dihydro-
25 -1-methyl-6-phenyl-3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin, 20 g aktiveret mangandioxid og 150 ml toluen tilbagesvales i 1 time. Mangandioxidet fjernes ved filtrering over celit og vaskes grundigt med methylenchlorid. Filtratet inddampes, og remanensen krystalliseres fra ether, hvorved der fås
30 8-chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin i form af farveløse krystaller med smp. 187 til 188°C.

Eksempel 5

En blanding af 11,2 g (0,1 mol) kalium-tert.butoxid,
35 50 ml nitroethan og 200 ml dimethylformamid omrøres ved stuetemperatur i 15 minutter. En opløsning af 29 g (0,088

mol) rå 7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2-(N-nitrosomethylamino)-
-3H-1,4-benzodiazepin i 100 ml dimethylformamid tilsættes
derpå, og omrøring under nitrogen fortsættes i 6 timer.
Reaktionsblandingen neutraliseres ved tilsætning af iseddike
5 og fortyndes med vand. Produktet ekstraheres med ether, og
ekstrakterne vaskes med mættet, vandig natriumbicarbonatopløsning,
tørres over natriumsulfat og inddampes. Ved kry-
stallisation fra ether fås der 7-chlor-1,3-dihydro-5-(2-flu-
orphenyl)-2-(1-nitroethylen)-2H-1,4-benzodiazepin som gule
10 krystaller med smp. 136 til 142°C.

Fem teskefulde Raney-nikkel sættes til en opløsning
af 17,3 g (0,05 mol) 7-chlor-1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-
-2-(1-nitroethylen)-2H-1,4-benzodiazepin i 750 ml tetrahy-
drofuran. Blandingen hydrogeneres ved atmosfæretryk i 4
15 timer. Katalysatoren fjernes ved filtrering over celit og
vaskes grundigt med methanol. Filtratet inddampes, hvorved
der efterlades rå 2-(1-aminoethyl)-7-chlor-2,3-dihydro-5-(2-
-fluorphenyl)-1H-1,4-benzodiazepin i form af en rødlig olie.

Dette materiale opløses i 300 ml methylenchlorid.
20 Efter tilsætning af 14 ml eddikesyreanhydrid tilsættes der
300 ml mættet vandig natriumbicarbonatopløsning, og tofase-
blandingen omrøres ved stuetemperatur i 1 time. Methylen-
chloridlaget skilles fra, vaskes med bicarbonat, tørres
over natriumsulfat og inddampes. Remanensen opvarmes med 40
25 g polyphosphorsyre i 10 minutter til 160 til 170°C. Den
kolde reaktionsblanding fortyndes med vand, gøres alkalisk
med ammoniak og ekstraheres med methylenchlorid. Ekstrakterne
vaskes med vand, tørres og inddampes, hvorved der efterlades
en brun remanens, som chromatograferes på 250 g silicagel
30 under anvendelse af 20% (rumfang pr. rumfang) methanol i
methylenchlorid. De tyndtlagschromatografisk homogene frak-
tioner slåa sammen, hvorved der fås en harpiks, som under-
kastes den følgende oxidation. Slutproduktet kan således
videreomsættes som følger:

35 En blanding af det ovennævnte materiale, 20 g ak-
tiveret mangandioxid og 300 ml toluen opvarmes til tilbage-

svaling i 3 timer under anvendelse af en Dean-Stark-fælde til fjernelse af vandet. Mangandioxidet skilles fra ved filtrering over celit og vaskes grundigt med methylenchlorid. Filtratet inddampes, og remanensen chromatograferes under tryk over 150 g silicagel H under anvendelse af 3% ethanol i methylenchlorid. Den først eluerede hovedkomponent er 8-chlor-1,4-dimethyl-6-(2-fluorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a]-[1,4]benzodiazepin.

Denne forbindelse omdannes til et krystallinsk dihydrochlorid ved behandling med ethanolisk hydrogenchlorid i ether. Smp. 247 til 250°C under sønderdeling.

Den mere polære komponent kan krystalliseres fra en blanding af methylenchlorid, ether og hexan, hvorved der fås 8-chlor-1,3-dimethyl-6-(2-fluorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin med smp. 178 til 180°C.

Eksempel 6

En blanding af 17,4 g (0,05 mol) 7-chlor-1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-2-(1-nitromethylen)-2H-1,4-benzodiazepin-4-oxid, 500 ml tetrahydrofuran, 200 ml methanol og fem teskefulde Raney-nikkel hydrogeneres ved atmosfæretryk i 5 timer. Katalysatoren fjernes ved filtrering, og filtratet inddampes, til slut azeotropisk med xylen, hvorved der efterlades rå 2-aminomethyl-7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin.

Dette materiale opløses i 200 ml ethanol, og opløsningen opvarmes til tilbagesvaling i 2 timer efter tilsætning af 14 ml triethylorthoacetat og 2,8 g p-toluensulfonsyre. Opløsningsmidlet afdampes under formindsket tryk, og remanensen fordeles mellem methylenchlorid og 10%'s vandig natriumcarbonatopløsning. Det organiske lag tørres og inddampes, hvorved der fås olieagtig 8-chlor-3a,4-dihydro-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin.

Slutproduktet kan videreomsættes som følger:

Dette rå produkt opløses i 500 ml xylen. Efter tilsætning af 50 g aktiveret mangandioxid omrøres blandingen

og opvarmes til tilbagesvaling i 1 1/2 time under fraskillelse af vand i en Dean-Stark-fælde. Det uorganiske materiale fjernes ved filtrering, og filtratet inddampes, hvorved der efterlades 10 g brun olie.

5 En varm opløsning af 4,65 g (0,04 mol) maleinsyre i 50 ml ethanol sættes til denne remanens. Efter at opløsningen er fuldstændig, krystalliseres produktet ved tilsætning af ether. Det opsamles og vaskes med ether, hvorved der efterlades 8-chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a]-
10 [1,4]benzodiazepin-maleinat med smp. 112 til 115°C. Ved opvarmning under vakuum ved 90 til 100°C omdannes dette produkt til den højere smeltende form med smp. 148 til 151°C.

Eksempel 7

15 En opløsning af 23,6 g (0,10 mol) 1,3-dihydro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on i 1 liter tetrahydrofuran (indeholdende ca. 20 mol monomethylamin) afkøles kraftigt i et isbad. Til denne blanding sættes der 14 ml (d = 1,73, 0,125 mol) titantetrachlorid i 200 ml benzen.

20 Denne blanding omrøres ved stuetemperatur i 2 dage. Titankomplekset destrueres med 20 ml vand. De uorganiske salte, er er udfældet, fjernes ved filtrering. Opløsningsmidlet afdampes i vakuum, og remanensen fordeles mellem methylenchlorid og vand. Et farveløst amorft, fast stof med
25 smp. 227 til 229°C fjernes ved filtrering. En yderligere mængde af et farveløst, fast stof med smp. 226 til 228°C fås fra methylenchlorid-moderludsvæskerne efter tørring over vandfrit natriumsulfat, inddampning til tørhed og krystallisation fra ethylacetat.

30 En analytisk prøve fremstilles ved omkrystallisation fra dimethylformamid, hvorved der fås farveløse prizmer med smp. 227 til 229°C.

Til en afkølet (10°C) og omrørt opløsning af 10,0 g (0,04 mol) 2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin i
35 100 ml pyridin sættes der 100 ml af en mættet opløsning af nitrosylchlorid i eddikesyreanhydrid. Opløsningen omrøres i

3 1/2 time, i hvilket tidsrum den får lov at varme op til omgivelsernes temperatur. Opløsningen udhældes i 300 ml isvand, og den vandige opløsning ekstraheres med fem portioner methylenchlorid på hver 150 ml. De kombinerede organiske ekstrakter vaskes med vand og saltvand, tørres over calciumsulfat, og opløsningsmidlet fjernes under formindsket tryk, hvorved der fås et mørkt, halvfast stof. Ved chromatografering på 500 g silicagel (eluering med chloroform) fås der 2-(N-nitrosomethylamino)-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepinen med smp. 192 til 199°C under sønderdeling. Dette materiale anvendes i det følgende trin:

Den korresponderende base til nitromethan fremstilles ved behandling af 50 ml nitromethan i 200 ml dimethylformamid med 5,7 g (0,05 mol) kalium-tert.butoxid. Den resulterende, omrørte gule suspension behandles med 10,9 g rå 2-(N-nitrosomethylamino)-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin i 100 ml dimethylformamid. Den således fremkomne mørke blanding omrøres i 2 timer ved 25°C og i 1 time ved 85°C og afkøles derpå til 25°C og udhældes på 1 liter vand. Efter syrning med eddikesyre ekstraheres den vandige opløsning med fire portioner methylenchlorid på hver 250 ml, og de kombinerede organiske ekstrakter vaskes derpå med vand og saltvand, tørres over calciumsulfat og koncentrerer i vakuum, hvorved der fås en mørk olie, som renses ved chromatografering over 1 kg silicagel (eluering med CHCl₃), hvorved der fås rå 1,3-dihydro-2-nitromethylen-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin med smp. 131 til 142°C.

En analytisk prøve med smp. 141 til 142°C fremstilles ved omkrystallisation fra ethanol.

En blanding af 8,4 g (0,03 mol) 1,3-dihydro-2-nitromethylen-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin, 75 ml tetrahydrofuran, 75 ml methanol og to teskefulde Raney-nikkel hydrogeneres ved atmosfæretryk i 6 timer. Katalysatoren fjernes ved filtrering, og filtratet inddampes, hvorved der fås rå 2-aminomethyl-2,3-dihydro-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin.

Dette materiale opløses i 50 ml methylenchlorid og behandles med 6 ml eddikesyreanhydrid og 200 ml mættet vandig natriumbicarbonatopløsning i 15 minutter under omrøring. Methylenchloridlaget skilles fra, vaskes med bicarbonatopløsning, tørres og inddampes. Remanensen behandles med 25 g polyphosphorsyre ved 130 til 150°C i 15 minutter. Den afkølede reaktionsblanding fordeles mellem vand og ether. Den vandige fase gøres alkalisk med ammoniak og ekstraheres med methylenchlorid. Ekstrakterne tørres og inddampes. Ved chromatografering af remanensen over 70 g silicagel med 20% (rumfang pr. rumfang) ethanol i methylenchlorid fås der 3a,4-dihydro-1-methyl-6-phenyl-3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin i form af en lysegul harpiks.

Slutproduktet kan viderebehandles som følger:

Dette materiale opvarmes i 50 ml toluen med 7 g aktiveret mangandioxid til tilbagesvaling i 1 1/2 time. Det uorganiske materiale skilles fra ved filtrering, og filtratet inddampes. Remanensen renses ved chromatografering over 30 g silicagel under anvendelse af 10% ethanol i methylenchlorid. De rene fraktioner kombineres og inddampes. Ved krystallisation af remanensen fra ether fås der 1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin.

Eksempel 8

Til en omrørt opløsning af 6 g (0,02 mol) 7-chlor-1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-3-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on i 100 ml tør tetrahydrofuran sættes der 1,05 g (0,25 mol) 57%'s natriumhydriddispersion i mineralolie. Blandingen anbringes under argon og tilbagesvales i 1 time. Efter afkøling til stuetemperatur behandles blandingen med 7,4 g (0,03 mol) dimorpholinophosphinsyrechlorid og omrøring under argon fortsættes ved stuetemperatur i 2 timer. Blandingen filtreres og inddampes ved formindsket tryk, hvorved der fås en gummiagtig remanens. Omrøring af det gummiagtige stof med 100 ml vandfri ether giver hvide krystaller, der opsamles ved filtrering, vaskes med en lille mængde ether

og lufttørres. Den således fremstillede 7-chlor-2-di-(morpholino)-phosphinyloxy-5-(2-fluorphenyl)-3-methyl-3H-1,4-benzodiazepin har et smp. på 90-95°C.

En omrørt opløsning af 2,4 g (0,04 mol) nitromethan
5 i 50 ml tør dimethylformamid behandles med 1 g (0,024 mol) 57%'s natriumhydriddispersion i mineralolie ved stuetemperatur under argon. Efter omrøring i 1 time ved stuetemperatur behandles blandingen med 5,2 g (0,01 mol) 7-chlor-2-di-(morpholino)-phosphinyloxy-5-(2-fluorphenyl)-3-methyl-3H-1,4-
10 benzodiazepin i én portion, og omrøring under argon fortsættes ved stuetemperatur i 24 timer. Den mørke blanding hældes ud over en blanding af is og iseddike under omrøring, hvorved der fås et gult fast stof. Omrøring fortsættes, indtil isen er smeltet. Det faste stof skilles fra ved filtrering, vaskes
15 med vand og lufttørres på filteret, hvorved der fås 7-chlor-1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-3-methyl-2-nitromethylen-2H-1,4-benzodiazepin med smp. 215°C under sønderdeling. Ved omkrystallisation af en prøve fra en blanding af methanol og methylenchlorid i forholdet 1:1 fås der gule nåle med
20 smp. 219 til 221°C under sønderdeling.

En opløsning af 5,2 g (0,015 mol) 7-chlor-1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-3-methyl-2-nitromethylen-2H-1,4-benzodiazepin i 450 ml af en blanding af tetrahydrofuran og methanol i forholdet 2:1 hydrogeneres i 3 timer under anvendelse af et Parr-apparat, en Raney-nikkel-katalysator (tre
25 teskefulde) og et starttryk på 18 psi. Blandingen filtreres og inddampes ved formindsket tryk, hvorved der fås 2-aminomethyl-7-chlor-2,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-3-methyl-1H-1,4-benzodiazepin i form af en gul olie.

30 Den rå aminomethyl-forbindelse blandes med 5 ml triethylorthoacetat og 0,5 g p-toluensulfonsyre-monohydrat i 100 ml ethanol. Efter opvarmning under tilbagesvaling i 2 timer inddampes opløsningen under formindsket tryk. Remanensen afkøles til stuetemperatur, behandles med en blanding
35 af is og koncentreret ammoniumhydroxid og ekstraheres med methylenchlorid. Ved inddampning af de tørrede ekstrakter i

vakuum fås der rå 8-chlor-3a,4-dihydro-1,4-dimethyl-6-(2-fluorphenyl)-3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin i form af et gummiagtigt stof.

Slutproduktet kan viderebehandles som følger:

5 Den rå dihydroimidazobenzodiazepin blandes med 20 g aktiveret mangandioxid og 200 ml toluen og opvarmes under tilbagesvaling i 2 timer. Blandingen filtreres, og mangandioxidet vaskes med methylenchlorid. Ved inddampning af det kombinerede filtrat og vaskevand ved formindsket tryk fås
10 der et brung, gummiagtigt stof. Dihydrochloridet af 8-chlor-1,4-dimethyl-6-(2-fluorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin fås som et hvidt pulver ved omrøring af det gummiagtige stof med ethanolisk hydrogenchlorid i nogle få minutter. Saltet har smp 247 til 250°C.

15

Eksempel 9

En blanding af 100 g (0,8 mol) chloracetaldehyd-dimethylacetal og 100 ml 1,5 N saltsyre opvarmes under tilbagesvaling i 15 minutter, afkøles derpå og sættes til en
20 opløsning af 130 g (0,5 mol) 2-amino-2'-fluor-5-nitro-benzophenon og 46 g (0,28 mol) hydroxylamin-sulfat og 1 liter ethanol. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 2 timer og opvarmes derpå til tilbagesvaling i 1 1/2 time. Blandingen afkøles, og produktet fås ved filtrering. ved omkrystallisation fra en blanding af chloroform og methanol fås der
25 rent 2-chlormethyl-4-(2-fluorphenyl)-6-nitro-1,2-dihydroquinazolin-3-oxid i form af gule prismer med smp. 220 til 224°C.

En opløsning af 142 g (0,423 mol) 2-chlormethyl-4-
30 (2-fluorphenyl)-6-nitro-1,2-dihydroquinazolin-3-oxid i 2,3 liter dichlormethan behandles med 400 g mangandioxid, og efter omrøring i 18 timer filtreres opløsningen. Mangandioxidet vaskes med 600 ml tetrahydrofuran og 800 ml dichlormethan. De kombinerede filtratet koncentrerer til 400
35 ml, og der tilsættes 1 liter ether. Blandingen afkøles og filtreres, hvorved der fås 2-chlormethyl-4-(2-fluorphenyl)-

-6-nitroquinazolin-3-oxid. En prøve omkrystalliseres fra en blanding af dichlormethan og methanol, hvorved der fås det rene produkt i form af bleggule prizmer med smp. 127 til 130°C.

5 Til 500 ml dimethylsulfoxid og 75 ml (1,4 mol) nitromethan sættes der under omrøring og under nitrogen 15,6 g (0,678 mol) lithiumamid. Efter 30 minutter afkøles opløsningen til 5°C, og der tilsættes langsomt 104 g (0,31 mol) 3-chlormethyl-4-(2-fluorphenyl)-6-nitroquinazolin-3-oxid,
10 idet temperaturen holdes under 8°C. Efter 68 timer ved stuetemperatur hældes reaktionsblandingen ud i en blanding af 2,5 liter is og vand og 25 ml eddikesyre, og opløsningen filtreres. Det gummiagtige præcipitat opløses i 1 liter dichlormethan, der vaskes med fortyndet ammoniumhydroxid,
15 tørres over vandfrit natriumsulfat og inddampes. Remanensen krystalliseres fra ethylacetat, hvorved der fås 1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-7-nitro-2-nitromethylen-2H-1,4-benzodiazepin-4-oxid, og filtraterne inddampes, opløses i dichlormethan og filtreres gennem en sintret glastragt indeholdende
20 200 g florisil. Florisilen elueres med 600 ml dichlormethan, 600 ml ether og 1,2 liter ethylacetat. Ether- og ethylacetatfraktionerne kombineres og koncentrerer, hvorved man får yderligere slutprodukt. En prøve omkrystalliseres fra en blanding af tetrahydrofuran og hexan, hvorved man får det
25 rene produkt i form af gule prizmer med smp. 216 til 220°C.

En suspension af 25 g (0,0698 mol) 1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-7-nitro-2-nitromethylen-2H-1,4-benzodiazepin-4-oxid i 1,3 liter absolut ethanol behandles med 10 teskefulde Raney-nikkel og hydrogeneres ved atmosfæretryk og
30 stuetemperatur i 9 timer. Blandingen filtreres gennem celit, og filtratet inddampes til tørhed. En prøve af olie krystalliseres fra tetrahydrofuran, hvorved man får intermedietet 7-amino-2-aminomethyl-1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-2H-1,4-benzodiazepin i form af gule prizmer, der smelter under
35 sønderdeling ved 185 til 192°C.

Uden yderligere rensning opvarmes den olie, der fås fra reduktionen, under tilbagesvaling i 2 timer i en opløsning af 300 ml absolut ethanol indeholdende 4,5 ml (0,0257 mol) ethanolisk hydrogenchlorid og 50 g (0,309 mol) triethyl-orthoacetat. Blandingen inddampes derpå til tørhed, og re-
5 manensen opløses i 150 ml dichlormethan, der vaskes med 100 ml fortyndet ammoniumhydroxid, tørres over vandfrit natriumsulfat, inddampes til tørhed, og der fås 8-acetylamino-3a,4-dihydro-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-3H-imidazo[1,5-a][1,4]-
10 benzodiazepin, som kan viderebehandles som følger:

Den resterende olie, der er rå 8-acetylamino-3a,4-dihydro-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-3H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepin, opløses i 500 ml benzen og behandles med 100 g aktiveret mangandioxid. Blandingen tilbagesvales og omrøres
15 i 9 timer under anvendelse af en Dean-Stark-fælde. Yderligere 25 g aktiveret mangandioxid tilsættes, og efter 4 timers tilbagesvaling fjernes mangandioxidet ved filtrering og vaskes med 500 ml tetrahydrofuran. Filtraterne kombineres og inddampes til tørhed og giver 8-acetylamino-6-(2-fluor-
20 phenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin.

Eksempel 10

En opløsning af 19,3 g (0,06 mol) 1,3-dihydro-7-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on
25 i 300 ml tør tetrahydrofuran behandles under en argantatmosfære med 3,1 g (0,075 mol) af en 57% suspension af natriumhydrochlorid i mineralolie. Blandingen opvarmes under tilbagesvaling i 1 time, afkøles til stuetemperatur, og der tilsættes derpå 22,2 g (0,087 mol) dimorpholinophosphin-
30 syrechlorid. Blandingen får lov at henstå ved stuetemperatur i 2 timer og henstilles dernæst natten over. Natriumchlorid fjernes ved filtrering, og den rå 7-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-[bis-(morpholino)-phosphinyloxy]-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin fås ved fjernelse af opløsningsmidlet og
35 krystallisation af remanensen fra ether.

En blanding af 100 ml tørt N,N-dimethylformamid og 6,8 g nitromethan behandles under argonatmosfære med 2,8 g (0,066 mol) af en 57%'s suspension af natriumhydrid i mineralolie. Blandingen omrøres i 1 time ved stuetemperatur, hvorpå der tilsættes en opløsning af 18 g (0,033 mol) rå 7-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-[bis-(morpholino)-phosphinyloxy]-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin i 50 ml tørt N,N-dimethylformamid. Reaktionsblandingen får lov at henstå ved stuetemperatur i 15 timer, hvorefter den mørke viskose væske hældes ud over en blanding af is og fortyndet eddikesyre. Det klart gule bundfald fjernes ved filtrering, opløses i dichlormethan, der vaskes med fortyndet ammoniumhydroxid og vand, tørres over vandfrit natriumsulfat og inddampes. Det oprindelige filtrat ekstraheres med dichlormethan, der vaskes, tørres og inddampes som ovenfor angivet. De to rå remanenser slås sammen og chromatograferes over florisil. Under anvendelse af dichlormethan, 10% (rumfang pr. rumfang) ether som elueringsmiddel og monitoring af fraktionerne ved tyndtlagschromatografi, opsamles der flere fraktioner indeholdende produktet, og der inddampes. Krystallisation og omkrystallisation fra en blanding af dichlormethan og hexan giver den rene 2,3-dihydro-7-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-nitromethylen-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin i form af bleggule prizmer med smp. 158 til 161°C.

Hydrogeneringen af 5 g (0,0137 mol) 2,3-dihydro-7-(1-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-nitromethylen-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin i 250 ml absolut ethanol i nærværelse af en teskefuld Raney-nikkel i 3 1/2 time giver rå 2-aminomethyl-2,3-dihydro-7-(1-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin. Til en opløsning af 4 g (0,0119 mol) af denne forbindelse i 75 ml absolut ethanol sættes der 0,7 g (0,0037 mol) p-toluensulfonsyre og 6 g (0,037 mol) triethylorthoacetat. Blandingen tilbagesvales i 2 timer, inddampes til tørhed, og remanensen opløses i 50 ml dichlormethan. Denne vaskes med 25 ml fortyndet ammoniumhydroxid, tørres over vandfrit natriumsulfat og inddampes, hvorved

der fås rå 3a,4-dihydro-1-methyl-8-(1-methyl-2,3-dioxolan-2-yl)-6-phenyl-3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin i form af olie.

Slutproduktet kan viderebehandles som følger:

5 En opløsning indeholdende 3,8 g (0,0105 mol) af den rå olie og 18 g aktiveret mangandioxid i 100 ml toluen tilbagesvales og omrøres i 2 timer under anvendelse af en Dean-Stark-fælde. Der filtreres og vaskes med en blanding af 260 ml dichlormethan og 250 ml tetrahydrofuran. Filtraterne
10 inddampes og opløses i en ringe mængde isopropanol og behandles med 1,4 g (0,0121 mol) maleinsyre i ethanol. Der tilsættes ether, og fældningen filtreres og omkrystalliseres fra en blanding af methanol og ether, hvorved der fås 1-methyl-8-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-6-phenyl-4H-imidazo-
15 [1,5-a][1,4]benzodiazepin-maleinat-methanol (2/1) i form af gråligt hvide prizmer med smp. 179 til 182°C.

Eksempel 11

En opløsning af 56,4 g (0,20 mol) 1,3-dihydro-7-ethyl-
20 -5-(2-fluorphenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-on i 2,0 liter tetrahydrofuran indeholdende 4 mo, monomethylamin afkøles kraftigt i et isbad. Hertil sættes 33,0 ml (0,30 mol) titantetrachlorid i 350 ml benzen. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 3 dage.

25 Titantetrachloridet sønderdeles med 100 ml vand. De uorganiske salte fjernes ved filtrering, og filtratet inddampes til tørhed i vakuum. Remanensen fordeles mellem methylenchlorid og vand, og methylenchloridlaget tørres over vandfrit natriumsulfat og inddampes til tørhed i vakuum.
30 Remanensen giver efter krytallisation fra acetonitril 7-ethyl-5-(2-(fluorphenyl)-2-methylamino-3H-1,4-benzodiazepin i form af lysegule prizmer med smp. 172 til 174°C.

En analytisk prøve fremstilles ved omkrystallisation fra acetonitril, hvorved der fås lysegule prizmer med smp.
35 172 til 174°C.

8,6 g natriumnitrit (0,125 mol) sættes i tre portioner i løbet af en 1/2 time til en opløsning af 29,5 g (0,1 mol) 7-ethyl-5-(2-fluorphenyl)-2-methylamino-3H-1,4-benzodiazepin i 100 ml iseddike. Efter omrøring i yderligere 1/2 time ved stuetemperatur fortyndes blandingen med isvand og ekstraheres med methylenchlorid. Ekstrakterne vaskes med vand og vandigt bicarbonat, tørres over natriumsulfat og inddampes, hvorved der fås rå 7-ethyl-5-(2-fluorphenyl)-2-(N-nitrosomethylamino)-3H-1,4-benzodiazepin i form af en gul olie.

10 Dette materiale opløses i 100 ml dimethylformamid, og opløsningen sættes til en blanding af 100 ml dimethylformamid, 35 ml nitromethan og 9,9 g kalium-tert.butoxid, der er blevet omrørt i 1/2 time ved stuetemperatur. Efter fuldstændig tilsætning omrøres reaktionsblandingen i 1 time ved stuetemperatur og i 30 minutter på dampbad. Den afkølede opløsning gøres sur med iseddike, fortyndes med vand og ekstraheres med methylenchlorid. Ekstrakterne vaskes med vand, tørres og inddampes, og remanensen opløses i 50 ml ethanol og får lov at krystallisere i køleskab natten over 20 efter podning. De gule krystaller opsamles og omkrystalliseres fra ethanol, hvorved der fås 1,3-dihydro-7-ethyl-5-(2-fluorphenyl)-2-nitromethylen-2H-1,4-benzodiazepin med smp. 138 til 140°C. Podekrystaller fås ved chromatografering af råproduktet over den fyrretyvedobbelte mængde silicagel 25 under anvendelse af 5% (rumfang pr. rumfang) ethylacetat i methylenchlorid. En analytisk prøve omkrystalliseres fra en blanding af ether og hexan og har smp. 138 til 141°C.

2,6 g 1,3-dihydro-7-ethyl-5-(2-fluorphenyl)-2-nitromethylen-2H-1,4-benzodiazepin hydrogeneres i 4 timer med 30 Raney-nikkel (en teskefuld) i 30 ml ethanol. Katalysatoren skilles fra ved filtrering, og filtratet inddampes. Remanensen opløses i ether, og aminen ekstraheres med 10%'s vandig eddikesyre. Ekstrakterne vaskes med ether og gøres alkaliske med ammoniak. Den udfældede amin ekstraheres med 35 methylenchlorid. Ekstrakterne tørres og inddampes, hvorved der fås 1,5 g rå 2-aminomethyl-2,3-dihydro-7-ethyl-5-(2-

fluorphenyl)-1H-1,4-benzodiazepin. Dette materiale opløses i 50 ml xylen, og opløsningen opvarmes derpå til tilbagesvaling i 2 timer efter tilsætning af 3 ml triethylorthoacetat. Den remanens, der fås efter inddampning under formindsket tryk, chromatograferes over 50 g silicagel under anvendelse af 20% methanol i methylenchlorid. De homogene fraktioner kombineres og inddampes, hvorved der fås 3a,4-dihydro-8-ethyl-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-3H-imidazo[1,5-1][1,4]benzodiazepin.

10 Slutproduktet kan viderebehandles som følger:

Dette materiale opløses i 50 ml toluen, og opløsningen opvarmes til tilbagesvaling i 1 time efter tilsætning af 5 g aktiveret mangandioxid. Det uorganiske materiale skilles fra ved filtrering, og filtratet inddampes. Remanensen opløses i ether og behandles med ethanolisk hydrogenchlorid og acetone. Det krystallinske dihydrochlorid (smp. 248 til 255°C) opsamles og genomdannes til basen ved fordeling mellem methylenchlorid og vandig ammoniak. Methylenchloridlaget tørres og inddampes, om krystallisation af remanensen fra en blanding af ether og hexan giver 8-ethyl-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin med smp. 152 til 154°C.

Eksempel 12

25 En opløsning af 2,9 g (0,00927 mol) af 2,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-2-nitromethylen-1H-1,4-benzodiazepin-4-oxid i en blanding af 1 teskefuld Raney-nikkel, 90 ml tetrahydrofuran og 45 ml methanol hydrogeneres ved atmosfæretryk og stuetemperatur i 2,3 timer. Blandingen filtreres, og nikkelet vaskes med dichlormethan. Det kombinerede filtrat inddampes, og den fremkomne olie opløses i 50 ml dichlormethan, der vaskes med 50 ml fortyndet ammoniumhydroxid, tørres over vandfrit natriumsulfat og inddampes til tørhed. En opløsning af 2,2 g (0,019 mol) maleinsyre i 15 ml ethanol sættes til olien, og efter ether er tilsat krystalliseres der 2-aminomethyl-2,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-1H-1,4-ben-

zodiazepin-dimaleinat-hemihydrat. Omkrystallisation fra en blanding af methanol og ether giver et produkt i form af gule stave med smp. 147 til 150°C.

En opløsning af 4,0 g (0,0149 mol) af basen af 2-aminomethyl-2,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-dimaleinat-hemihydrat i 125 ml absolut ethanol behandles med 4 g (0,0247 mol) triethylorthoacetat og 0,5 g (0,00263 mol) p-toluensulfonsyre. Efter tilbagesvaling af blandingen i 2 timer inddampes reaktionsblandingen til tørhed. Den fremkomne olie opløses i 50 ml dichlormethan, der vaskes med 50 ml fortyndet ammoniumhydroxid, tørres over vandfrit natriumsulfat og inddampes til tørhed, hvorved der fås den rå 3a,4-dihydro-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin i form af en olie.

Slurproduktet kan viderebehandles som følger:

A) Det rå produkt fra det foregående afsnit opløses i 100 ml toluen, behandles med 18 g aktiveret mangandioxid, og blandingen omrøres og tilbagesvales i 3 1/2 time under anvendelse af en Dean-Stark-fælde. Reaktionsblandingen filtreres gennem celit, og fældningen vaskes med 100 ml tetrahydrofuran og dernæst 100 ml dichlormethan. De kombinerede filtrater inddampes, og remanensen opløses i 25 ml dichlormethan. Denne opløsning chromatograferes gennem en florisil-kolonne med dichlormethan og elueres derpå med ether. Eluering med ethylacetat og derpå en 10%'s (rumfang pr. rumfang) opløsning af methanol i ethylacetat giver det rå produkt, som krystalliseres fra ether og dernæst omkrystalliseres fra ethylacetat, hvorved der fås 6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazol[1,5-a][1,4]benzodiazepin i form af hvide prizmer med smp. 164 til 168°C.

B) En opløsning af 1,2 g (0,0041 mol) 3a,4-dihydro-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin i 50 ml mesitylen og 0,5 g 10%'s palladium på trækul omrøres og tilbagesvales i 28 timer, hvorefter der filtreres og inddampes til tørhed. Krystallisation fra ethylacetat giver 6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]ben-

zodiazepin i form af hvide prismer med små. 162 til 167°C, og et blandingssmeltepunkt med et autentisk produkt er 162 til 168°C.

5

Eksempel 13

En blanding af 10 g (0,036 mol) 1,3-dihydro-5-phenyl-2H-thieno[3,2-e][1,4]diazepin-2-on i 50 ml benzen og 300 ml tetrahydrofuran omrøres på et isbad og mættes med methylamingas. Til denne blanding sættes der dråbevis en opløsning af 9,48 g (0,05 mol) titantetrachlorid i 50 ml benzen. Efter at tilsætningen er fuldstændig, omrøres blandingen på isbad i 15 minutter. Isbadet erstattes dernæst med en varmekappe, og blandingen tilbagesvales i en 1/2 time. Blandingen afkøles, og der tilsættes forsigtigt 100 g is. Blandingen filtreres, og remanensen vaskes med tetrahydrofuran. Filtraterne slås sammen, tørres og inddampes. Produktet krystalliseres fra methylenchlorid, hvorved der fås 2-methylamino-5-phenyl-3H-thieno[3,2-e][1,4]diazepin med smp. 223 til 227°C. Fra de koncentrerede moderludsvæsker fås yderligere produkt med smp. 222 til 225°C. En analytisk prøve fås ved omkrystallisation fra methylenchlorid og har smp. 222 til 229°C.

Nitrosylchlorid indføres i en opløsning af 7,8 g (0,02 mol) 2-methylamino-5-phenyl-3H-thieno[3,2-e][1,4]diazepin i 100 ml methylenchlorid og 40 ml pyridin afkølet i isvand. Reaktionsblandingen undersøges ved hjælp af tyndtlagschromatografi, og når udgangsmaterialet er forsvundet, afsluttes nitrosylchlorid-tilsætningen, og reaktionsblandinger fordeles mellem methylenchlorid og vand. Methylenchloridopløsningen tørres og inddampes. Ved krystallisation af remanensen fra en blanding af methylenchlorid og hexan fås der 2-(N-nitrosomethylamino)-5-phenyl-3H-thieno[3,2-e][1,4]diazepin i form af gule krystaller med smp. 156 til 159°C. En analytisk prøve fås ved omkrystallisation fra en blanding af ether og hexan og har smp. 158 til 160°C.

35

5,7 g (0,02 mol) 2-(N-nitrosomethylamino)-5-phenyl-3H-thieno[3,2-e][1,4]diazepin sættes til en blanding af 15

ml nitromethan, 4,5 g kalium-tert.butoxid og 60 ml dimethylformamid, der er omrørt i 10 minutter ved stuetemperatur. Efter tilsætningen omrøres reaktionsblandingen under nitrogen og opvarmes af på dampbad i 10 minutter. Efter syrning med
5 4 ml iseddike fordeles blandingen mellem en blanding af methylenchlorid og toluen og mættet natriumbicarbonatopløsning. Det organiske lag vaskes med vand, tørres og inddampes. Ved krystallisation af remanensen fra methanol under podning fås der 1,2-dihydro-2-nitromethylen-5-phenyl-3H-thien[3,2-
10 e][1,4]diazepin i form af gule krystaller med smp. 160 til 163°C. Podemateriale fås ved chromatografisk rensning over den 30-dobbelte mængde silicagel under anvendelse af 10% (rumfang pr. rumfang) ethylacetat i methylenchlorid. En analytisk prøve fås ved omkrystallisation fra methanol og
15 har smp. 163 til 164°C.

En opløsning af 1,42 g (5 mmol) 1,2-dihydro-2-nitromethylen-5-phenyl-3H-thieno[3,2-e][1,4]diazepin i 200 ml ethanol hydrogeneres over Raney-nikkel (2 teskefulde) i en time ved atmosfæretryk. Katalysatoren fjernes ved filtrering,
20 og filtratet inddampes. Remanensen behandles med 1,2 g maleinsyre i 10 ml 2-propanol. Saltet krystalliseres ved tilsætning af ether, hvorved der fås 2-aminomethyl-2,3-dihydro-5-phenyl-1H-thieno[3,2-e][1,4]diazepin-dimaleinat i form af gule krystaller med smp. 170 til 173°C. En analytisk prøve
25 fås ved omkrystallisation fra en blanding af methanol og 2-propanolog udviser smp. 187 til 189°C.

1 g (2 mmol) 2-aminomethyl-2,3-dihydro-5-phenyl-1H-thieno[3,2-e][1,4]diazepin-dimaleinat fordeles mellem methylenchlorid og vandig ammoniak. Methylenchloridlaget tørres
30 og inddampes. Remanensen opvarmes til tilbagesvaling i 1 time med 1 ml triethylorthoacetat i 20 ml xylen. Opløsningsmidlet inddampes under formindsket tryk, og remanensen krystalliseres fra en blanding af 2-propanol og ether, hvorved der fås 1-methyl-3a,4-dihydro-6-phenyl-3H-imidazo[1,5-a]-
35 thieno[2,3-f]diazepin med smp. 150 til 152°C.

Slutproduktet kan viderebehandles som følger:

Dette materiale opvarmes til tilbagesvaling i 30 ml toluen med 2 g aktiveret mangandioxid i 2 timer. Mangandioxidet skilles fra ved filtrering og vaskes grundigt med methylenchlorid. Filtratet inddampes, og remanensen chroma-
5 tograferes over 7 g silicagel under anvendelse af 3% (rumfang pr. rumfang) ethanol i methylenchlorid. Fraktionerne indeholdende rent produkt kombineres og inddampes. Ved krystallisation fra en blanding af methylenchlorid og ether og omkrystallisation fra en blanding af ethylacetat og hexan
10 fås der 1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a]thieno[2,3-f]diazepin med smp. 223 til 225°C.

Eksempel 14

En blanding af 7,7 g (0,278 mol) 7-chlor-1,3-dihydro-
15 5-phenyl-2H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-on, 50 ml benzen og 250 ml tetrahydrofuran omrøres på et isbad og mættes med methylamingas. Til denne blanding sættes der en opløsning af 7,38 g titantetrachlorid (0,0389 mol) i 50 ml benzen fra en tildrypningstragt. Efter at tilsætningen er fuldstændig,
20 omrøres blandingen på isbad i 15 minutter. Isbadet erstattes derefter med en varmekpakke, og reaktionsblandingen tilbagesvales i 20 minutter. Blandingen afkøles, og der tilsættes omhyggeligt 100 g is. Blandingen filtreres dernæst, og remanensen vaskes med tetrahydrofuran. Filtraterne slås sammen,
25 tørres og inddampes. Remanensen krystalliseres fra en blanding af methylenchlorid og ether, hvorved der fås 7-chlor-5-phenyl-2-methylamino-3H-thieno[2,3-c][1,4]diazepin med smp. 246 til 249°C. En analytisk prøve fås ved omkrystallisation fra methylenchlorid og har smp. 247 til 250°C.

30 Nitrosylchlorid indføres i en opløsning af 5,8 g (0,02 mol) 7-chlor-5-phenyl-2-methylamino-3H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin i 100 ml methylenchlorid og 50 ml pyridin, indtil reaktionen er fuldstændig i henhold til tyndtlagschromatogrammet. Blandingen fordeles mellem vand og toluen.
35 Den organiske fase tørres og inddampes, og krystallisation af remanensen fra en blanding af ether og hexan giver 7-

-chlor-2-(N-nitrosomethylamino)-5-phenyl-3H-thieno[2,3-e]-
[1,4]diazepin i form af gule krystaller med smp. 108 til
110°C. Til analyse omkrystalliseres forbindelsen fra en
blanding af ether og hexan og har derefter smp. 111 til
5 113°C.

3,2 g (0,01 mol) 7-chlor-2-(N-nitrosomethylamino)-5-
phenyl-3H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin sættes til en blanding
af 10 ml nitromethan, 35 ml dimethylformamid og 2,26 g (0,02
mol) kalium-tert.butoxid, der er omrørt under nitrogen i 10
10 minutter ved stuetemperatur. Efter opvarmning i 10 minutter
på dampbad gøres reaktionsblandingen sur ved tilsætning af
2 ml iseddike og fordeles mellem vand og toluen. Toluenlaget
vaskes med vand, tørres og inddampes. Remanensen krystal-
liseres fra en blanding af ethylacetat og hexan, hvorved
15 der fås rå 7-chlor-2,3-dihydro-2-nitromethylen-5-phenyl-1H-
thieno[2,3-e][1,4]diazepin. Forbindelsen renses ved chroma-
tografering over 40 g silicagel under anvendelse af 10%
(rumfang pr. rumfang) ethylacetat i methylenchlorid. Det
rene produkt fås i form af gule krystaller med smp. 154 til
20 156°C.

A) En opløsning af 320 mg (1 mmol) 7-chlor-2,3-dihy-
dro-2-nitromethylen-5-phenyl-1H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin
i 20 ml ethanol hydrogeneres over Raney-nikkel i 5 timer
ved atmosfæretryk. Katalysatoren fjernes ved filtrering, og
25 filtratet inddampes. Remanensen chromatograferes over 7 g
silicagel under anvendelse af methylenchlorid, methanol og
triethylamin i et forhold på 13:6:1. Fraktionerne indehol-
dende rent produkt kombineres, inddampes, og remanensen
behandles med maleinsyre i 2-propanol. Krystallisation af
30 dimaleinatsaltet fra en blanding af 2-propanol og ether og
omkrystallisation fra en blanding af ethylacetat og ethanol
giver 2-aminomethyl-7-chlor-2,3-dihydro-5-phenyl-1H-thieno-
[2,3-e][1,4]diazepin-dimaleinat i form af gule krystaller
med smp. 176 til 177°C.

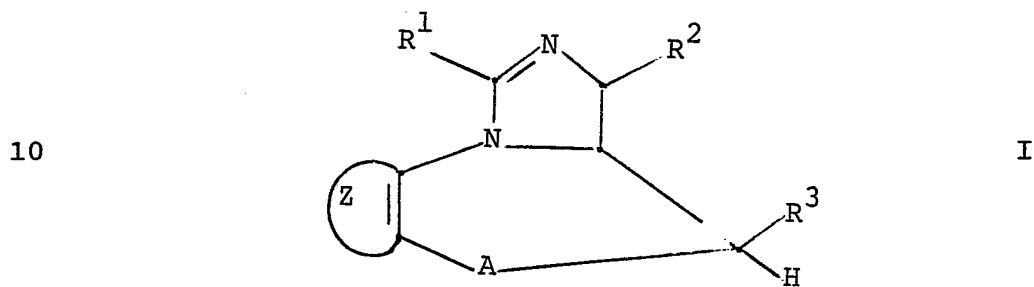
35 B) En opløsning af 320 mg (1 mmol) 7-chlor-2,3-dihy-
dro-2-nitromethylen-5-phenyl-1H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin

i 3 ml tetrahydrofuran sættes til en suspension af 0,8 g lithiumaluminiumhydrid i 20 ml tetrahydrofuran. Efter opvarmning til tilbagesvaling i 5 minutter afkøles reaktionsblandingen og hydrolyseres ved tilsætning af 5 ml vand. Det
5 uorganiske materiale skilles fra ved filtrering, og filtratet inddampes. Remanensen chromatograferes som ovenfor beskrevet, og det rene produkt omdannes til maleinatet, hvorved der fås 2-aminomethyl-7-chlor-2,3-dihydro-5-phenyl-1H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin-dimaleinat med smp. 176 til 178°C.

10 0,52 g (1 mmol) 2-aminomethyl-7-chlor-2,3-dihydro-5-phenyl-1H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin-dimaleinat fordeles mellem methylenchlorid og vandig ammoniak. Methylenchloridopløsningen tørres og inddampes. Remanensen opvarmes til tilbagesvaling i 1 time med 0,5 ml triethylorthoacetat i 10
15 ml xylen. Det rå produkt, der fås efter inddampning under formindsket tryk, opløses i 25 ml toluen, og opløsningen opvarmes til tilbagesvaling i 1 1/2 time efter tilsætning af 2,5 g aktiveret mangandioxid. Mangandioxidet skilles dernæst fra ved filtrering, og filtratet inddampes. Rema-
20 nensen chromatograferes over 6 g silicagel under anvendelse af 4% (rumfang af 4% (rumfang pr. rumfang) ethanol i methylenchlorid. Fraktioner indeholdende den rene forbindelse slås sammen og inddampes. Ved krystallisation af remanensen fra en blanding af ether og hexan fås der 8-chlor-1-methyl-
25 -6-phenyl-1H-thieno[2,3-e][1,4]diazepinmed smp. 168 til 170°C.

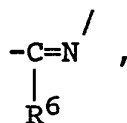
Patentkrav.

3a,4-Dihydro-imidazo[1,5-a][1,4]diazepiner til anvendelse som mellemprodukter ved fremstillingen af terapeutisk virksomme imidazo[1,5-a][1,4]diazepiner, kendt gennem det ved, at de har den almene formel



i hvilken A betyder

15

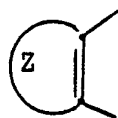


20

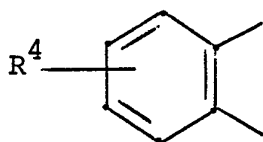
R¹, R² og R³ er valgt blandt hydrogen og lavere alkyl, R⁶ betyder phenyl eller halogenphenyl, og

25

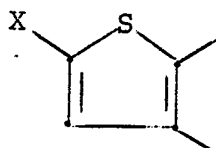
betyder



a)



b)

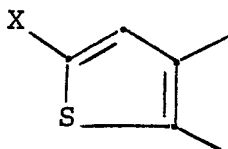


30

eller

35

c)



hvor R^4 betyder hydrogen, halogen, lavere alkyl, lavere alkylamino, lavere alkanoylamino, amino, hydroxy- lavere alkyl eller lavere alkanoyl, og X betyder hydrogen eller chlor.