



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 293 119 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 487/08
C 07 D 223:16
C 07 D 235:28

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 338 060 5	(22)	22.02.90	(44)	22.08.91
(31)	89.04.108.1	(32)	23.02.89	(33)	GB
	89.20.354.1		08.09.89		GB
	406,626		13.09.89		US
(71)	siehe (73)				
(72)	Kukla, Michael J., US; Breslin, Henry J., US; Raeynaekers, Alfons H. M., BE; van Gelder, Josephus L., BE; Janssen, Paul A., BE				
(73)	Janssen Pharmaceutica N. V., 2340 Beerse, BE				
(74)	Patentanwälte Vossius, Tauchner, Hennemann, Siebertstraße, W - 8000 München 80, DE				
(54)	Verfahren zur Herstellung von Tetrahydro[1,4]benzodiazepin-2-thionen				

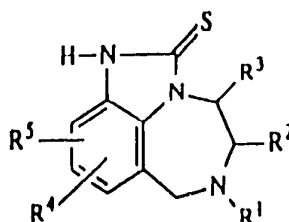
(55) Benzodiazepine;

Tetrahydro[1,4]benzodiazepin-2-thione;

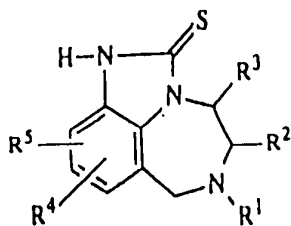
Säureadditionssalze; stereoisomere Formen;

pharmazeutische Wirkstoffe; Virusinfektionen

(57) Es wird ein Verfahren zur Herstellung von
Tetrahydro[1,4]benzodiazepin-2-thionen der Formel (I) von
pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzen davon
oder von stereoisomeren Formen davon beschrieben,
wobei die einzelnen Reste die im Anspruch 1 angegebene
Bedeutung haben. Diese Verbindungen sind wertvolle
pharmazeutische Wirkstoffe zur Behandlung von
Virusinfektionen. Formel (I)



(I)

Patentansprüche:**1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel**

(I)

von pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzen davon oder von stereoisomeren Formen davon, wobei

R¹ C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Alkenyl, C₃₋₆-Alkynyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder durch Aryl oder durch C₃₋₆-Cycloalkyl substituiertes C₁₋₆-Alkyl bedeutet;

R² Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ist;

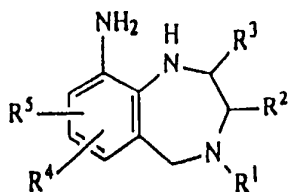
R³ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ist;

R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, Halogen, Cyan, Nitro, Trifluormethyl, Hydroxy, C₁₋₆-Alkoxy, Amino oder Mono- oder Di(C₁₋₆-alkylamino) sind; und

Aryl Phenyl bedeutet, das wahlfrei durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus den Gruppen C₁₋₆-Alkyl, Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkoxy, Amino, Nitro und Trifluormethyl gewählt sind,

gekennzeichnet durch

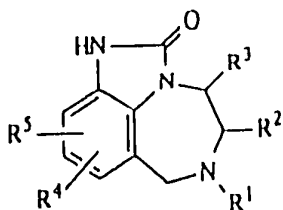
a) Kondensation eines 9-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-1 H-1,4-benzodiazepins der Formel



(II)

in der R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die für Formel (I) definierten Bedeutungen haben, mit einem Reagens der Formel L-C(=S)-L (III), wobei L eine Abgangsgruppe ist, in einem inerten Lösungsmittel;

b) Thionierung eines 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2-ons der Formel



(IV)

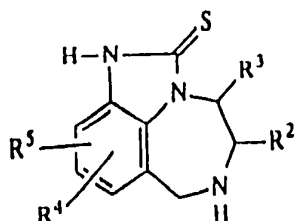
in der R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die für Formel (I) definierten Bedeutungen haben,

i) durch Reaktion mit einem Halogenierungsmittel und Umwandlung des so erhaltenen 2-Halogen-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1,4] benzodiazepins mit Thioharnstoff oder einem

Alkalithiosulfat in einem inerten Lösungsmittel oder

ii) durch Thionierung mit 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-dithion oder Phosphorpentasulfid in einem inerten Lösungsmittel;

c) N-Alkylierung eines Zwischenprodukts der Formel



(V)

in der R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die für Formel (I) definierten Bedeutungen haben, mit einem Reagens der Formel R^1-W (VI-a), wobei W eine reaktionsfähige Abgangsgruppe darstellt und R^1 der Definition unter Formel (I) entspricht, in einem inerten Lösungsmittel;
d) N-Alkylierung eines Zwischenprodukts der Formel



in der R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die für Formel (I) definierten Bedeutungen haben, mit einem Keton oder Aldehyd der Formel $R^{1-b}=O$ (VI-b), in der R^{1-b} ein geminaler zweiwertiger Rest ist, der sich von $R^{1-a}-H$ ableitet, wobei R^{1-a} C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl oder durch Aryl oder durch C_{3-6} -Cycloalkyl substituiertes C_{1-6} -Alkyl ist, in dem zwei geminale Wasserstoffatome durch $=O$ ersetzt sind, in einem inerten Lösungsmittel, so daß eine Verbindung der Formel



gewonnen wird;

e) Schwefelung eines Tetrahydroimidazo [4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepins der Formel



in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die für Formel (I) definierten Bedeutungen haben, mit elementarem Schwefel bei erhöhter Temperatur;

f) Reduktion und Thiocarbonylierung eines 9-Nitrobenzodiazepins der Formel



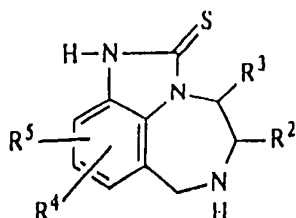
in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die für Formel (I) definierten Bedeutungen haben, in Gegenwart eines Alkalisulfids oder Alkalihydrogensulfids und von Kohlenstoffdisulfid.

g) Ringschluß eines Benzimidazol-2-thions der Formel



in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die für Formel (I) definierten Bedeutungen haben und W eine reaktionsfähige Abgangsgruppe bedeutet, in einem inerten Lösungsmittel, und – falls erwünscht – Umwandlung der Verbindungen der Formel (I) in eine therapeutisch wirksame Salzform durch Behandlung mit einer Säure oder umgekehrt Umwandlung des Salzes in die freie Base mit Alkali; und/oder Herstellung der stereoisomeren Formen derselben.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß R^1 C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, C_{3-6} -Alkynyl oder durch Aryl oder durch C_{3-6} -Cycloalkyl substituiertes C_{1-6} -Alkyl ist; R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, Halogen, Cyan, Nitro, Trifluormethyl, Hydroxy oder C_{1-6} -Alkoxy sind.
3. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß R^1 C_{3-6} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl oder durch C_{3-6} -Cycloalkyl substituiertes C_{1-6} -Alkyl ist; R^2 C_{1-6} -Alkyl ist; R^5 Wasserstoff ist;
4. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß R^1 C_{3-6} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl oder (C_{3-6} -Cycloalkyl)methyl ist; R^2 Methyl ist; R^3 Wasserstoff ist; R^4 Wasserstoff, Methyl, Halogen, Cyan, Nitro oder Trifluormethyl ist.
5. Verfahren nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß R^1 Propyl, 2-Propenyl, 2-Butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl oder Cyclopropylmethyl ist; R^4 Wasserstoff oder Chlor ist; das Kohlenstoffatom, an dem R^2 sitzt, die (S)-Konfiguration hat.
6. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung aus den Verbindungen 4,5,6,7-Tetrahydro-5-methyl-6-propylimidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-thion; (+)-(S)-4,5,6,7-Tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-thion; (+)-(S)-9-Chlor-4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-thion; (+)-(S)-6-(Cyclopropylmethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-5-methylimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-thion gewählt ist; die pharmazeutisch annehmbaren Hydrogensalze derselben und die stereoisomeren Formen derselben.
7. Verfahren zur Herstellung einer antiviralen Zubereitung, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine antiviral wirksame Menge einer gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 hergestellten Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff vermischt.
8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



(V)

von Säureadditionssalzen davon oder von stereoisomeren Formen davon, wobei

R^2 Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl ist;

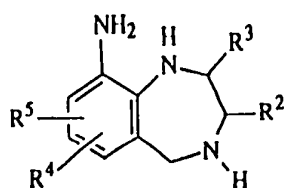
R^3 Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl ist;

R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, Halogen, Cyan, Nitro, Trifluormethyl, Hydroxy, C_{1-6} -Alkoxy, Amino oder Mono- oder Di(C_{1-6} -alkylamino) sind und

Aryl Phenyl bedeutet, das wahlfrei durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus den Gruppen C_{1-6} -Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_{1-6} -Alkoxy, Amino, Nitro und Trifluormethyl gewählt sind,

gekennzeichnet durch

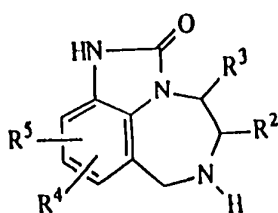
a) Kondensation eines 9-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepins der Formel



(II-a)

in der R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die für die Formel (V) definierten Bedeutungen haben, mit einem Reagenz der Formel $L-C(=S)-L$ (III), in der L eine austretende Gruppe bedeutet, in einem reaktionsinerten Lösungsmittel;

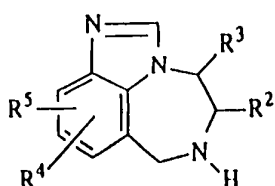
b) Thionierung eines 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo[4,5-jk][1,4]-benzodiazepin-2-ons der Formel



(IV-b)

in der R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die für die Formel (V) definierten Bedeutungen haben,

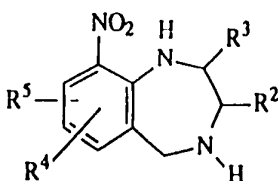
- (i) durch Umsetzung mit einem Halogenierungsreagenz und Umwandlung des erhaltenen 2-Halogen-4,5,6,7-tetra-hydroimidazo[4,5-jk][1,4]benzodiazepins mit Thioharnstoff oder einem Alkalimetallthiosulfat in einem reaktionsinerten Lösungsmittel; oder
 - (ii) durch Thionierung mit 2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid oder Phosphor-pentasulfid in einem inerten Lösungsmittel;
- c) Schwefelung eines Tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepins der Formel



(VII-a)

in der R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die für die Formel (V) definierten Bedeutungen haben, mit elementarem Schwefel bei erhöhten Temperaturen;

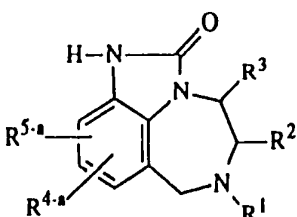
- d) Reduktion und Thiocarbonylierung eines 9-Nitrobenzodiazepins der Formel



(VIII-a)

in der R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die für die Formel (V) definierten Bedeutungen haben, in Gegenwart von Schwefelkohlenstoff und Alkalimetallsulfid oder Schwefelwasserstoff und Schwefelkohlenstoff;

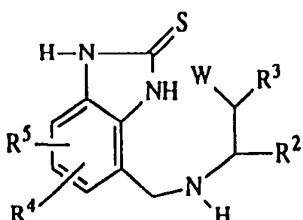
- e) Ringschluß eines Benzimidazol-2-thions der Formel



(IX-a)

in der R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die für die Formel (V) definierten Bedeutungen haben und W eine reaktive austretende Gruppe bedeutet, in einem reaktionsinerten Lösungsmittel und gegebenenfalls Umwandlung der Verbindungen der Formel (V) durch Behandlung mit einer Säure in therapeutisch wirksame, nicht-toxische Säureadditionssalze; oder umgekehrt Umwandlung des Säureadditionssalzes in die freie Base durch Behandlung mit Alkali; und/oder Herstellung von stereochemisch isomeren Formen davon.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



(IV-a)

von pharmazeutisch verträglichen Salzen davon oder von stereoisomeren Formen davon, wobei

R^1 C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, C_{3-6} -Alkynyl, C_{3-6} -Cycloalkyl oder durch Aryl oder durch C_{3-6} -Cycloalkyl substituiertes C_{1-6} -Alkyl ist;

R^2 Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl ist;

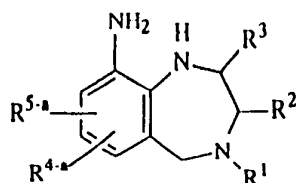
R^3 Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl ist; und

(a) R^{4-a} und R^{5-a} unabhängig voneinander C_{1-6} -Alkyl, Halogen, Cyan, Nitro, Trifluormethyl, Hydroxy, C_{1-6} -Alkoxy, Amino oder Mono- oder Di(C_{1-6} -alkyl)amino sind oder

b) R^{4-a} Wasserstoff ist und R^{5-a} Cyan, Nitro, Trifluormethyl, Hydroxy, C_{1-6} -Alkoxy, Amino oder Mono- oder Di(C_{1-6} -alkyl)amino ist und

Aryl Phenyl bedeutet, das wahlfrei durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus den Gruppen C_{1-6} -Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_{1-6} -Alkoxy, Amino, Nitro und Trifluormethyl gewählt sind, **gekennzeichnet durch**

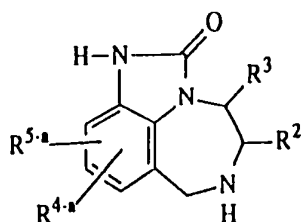
a) Kondensation eines 9-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepins der Formel



(II-b)

in der R^1 , R^2 , R^3 , R^{4-a} und R^{5-a} die vorstehend definierten Bedeutungen haben, mit einem Reagenz der Formel $L-C(=O)-L$ (LVIII), in der L eine austretende Gruppe bedeutet, in einem reaktionsinerten Lösungsmittel;

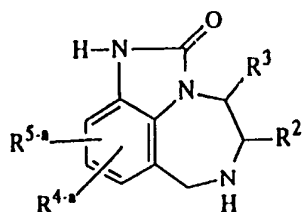
b) N-Alkylierung eines Zwischenprodukts der Formel



(IV-b-1)

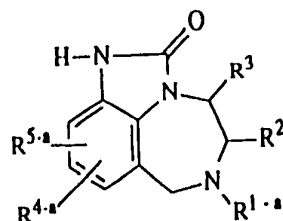
in der R^2 , R^3 , R^{4-a} und R^{5-a} die vorstehend definierten Bedeutungen haben, mit einem Reagenz der Formel R^1-W (VI-a), in der W eine reaktive austretende Gruppe bedeutet und R^1 die für die Formel (I) definierte Bedeutung hat, in einem reaktionsinerten Lösungsmittel;

c) N-Alkylierung eines Zwischenprodukts der Formel



(IV-b-1)

in der R^2 , R^3 , R^{4-a} und R^{5-a} die vorstehend definierten Bedeutungen haben, mit einem Keton oder Aldehyd der Formel $R^{1-b}=O$ (VI-b), in der R^{1-b} einen geminalen zweiwertigen Rest, der von $R^{1-a}-H$ abgeleitet ist, bedeutet, R^{1-a} durch Aryl oder durch C_{3-6} -Cycloalkyl substituiertes C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl oder C_{1-6} -Alkyl bedeutet, wobei die beiden geminalen Wasserstoffatome durch $=O$ in einem reaktionsinerten Lösungsmittel ersetzt werden, wodurch man eine Verbindung der Formel



(IV-a-1)

erhält, und gegebenenfalls Umwandlung der Verbindungen der Formel (IV-a) durch Behandlung mit einer Säure in therapeutisch wirksame, nicht-toxische Säureadditionssalze; oder umgekehrt Umwandlung des Säureadditionssalze mit Alkali in die freie Base; und/oder Herstellung von stereochemisch isomeren Formen davon.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Anwendung der Erfindung erfolgt auf dem Gebiet der Arzneimittel zur Bekämpfung von Virusinfektionen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Im Eur. J. Med. Chem. 13 (1978) S. 53-59 werden drei Tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepine beschrieben. Die erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden sich von ihnen durch die Tatsache, daß der Imidazo-Teil durch eine Thioxogruppe substituiert ist und diese Verbindungen antivirale Wirkung zeigen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist, neue Arzneistoffe zur Bekämpfung von Virusinfektionen bereitzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Tetrahydro[1,4]benzodiazepin-2-thionen der Formel



sowie von pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzen und von stereoisomeren Formen davon, das gekennzeichnet ist durch

a) Kondensation eines 9-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepins der Formel



in der R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die für Formel (I) definierten Bedeutungen haben, mit einem Reagens der Formel L-C(=S)-L (III), wobei L eine Abgangsgruppe ist, in einem inerten Lösungsmittel;

b) Thionierung eines 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2-ons der Formel

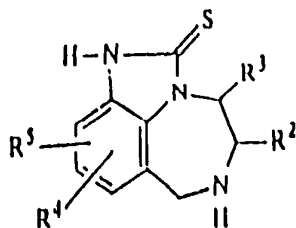


in der R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die für Formel (I) definierten Bedeutungen haben,

i) durch Reaktion mit einem Halogenierungsmittel und Umwandlung des so erhaltenen 2-Halogen-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepins mit Thioharnstoff oder einem Alkalithiosulfat in einem inerten Lösungsmittel oder

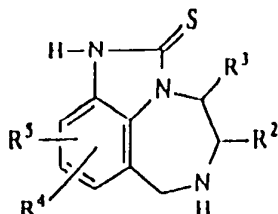
ii) durch Thionierung mit 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-dithion oder Phosphorpentasulfid in einem inerten Lösungsmittel;

c) N-Alkylierung eines Zwischenprodukts der Formel



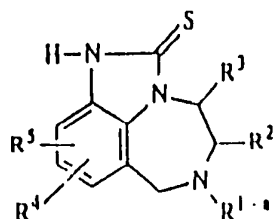
(V),

in der R², R³, R⁴ und R⁵ die für Formel (I) definierten Bedeutungen haben, mit einem Reagens der Formel R¹-W (VI-a), wobei W eine reaktionsfähige Abgangsgruppe darstellt und R¹ der Definition unter Formel (I) entspricht, in einem inerten Lösungsmittel;
d) N-Alkylierung eines Zwischenprodukts der Formel



(V),

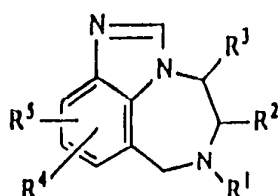
in der R², R³, R⁴ und R⁵ die für Formel (I) definierten Bedeutungen haben, mit einem Keton oder Aldehyd der Formel R^{1-b}=O (VI-b), in der R^{1-b} ein geminaler zweiwertiger Rest ist, der sich von R^{1-a}-H ableitet, wobei R^{1-a} C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder durch Aryl oder durch C₃₋₆-Cycloalkyl substituiertes C₁₋₆-Alkyl ist, in dem zwei geminale Wasserstoffatome durch =O ersetzt sind, in einem inerten Lösungsmittel, so daß eine Verbindung der Formel



(I-a);

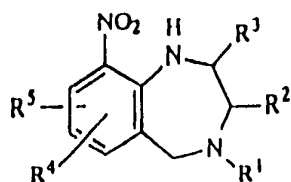
gewonnen wird;

e) Schwefelung eines Tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepins der Formel



(VII),

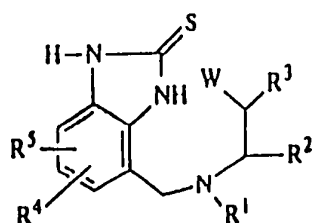
in der R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die für Formel (I) definierten Bedeutungen haben, mit elementarem Schwefel bei erhöhter Temperatur;
f) Reduktion und Thiocarbonylierung eines 9-Nitrobenzodiazepins der Formel



(VIII),

in der R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die für Formel (I) definierten Bedeutungen haben, in Gegenwart eines Alkalisulfids oder Alkalihydrogensulfids und von Kohlenstoffdisulfid.

g) Ringschluß eines Benzimidazol-2-thions der Formel



(IX),

in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die für Formel (I) definierten Bedeutungen haben und W eine reaktionsfähige Abgangsgruppe bedeutet, in einem inerten Lösungsmittel, und – falls erwünscht – Umwandlung der Verbindungen der Formel (I) in eine therapeutisch wirksame Salzform durch Behandlung mit einer Säure oder umgekehrt Umwandlung des Salzes in die freie Base mit Alkali; und/oder Herstellung der stereoisomeren Formen derselben.

Die Verbindungen der Formel (I) können auch in ihrer tautomeren Form existieren. Diese tautomere Form soll in den Geltungsbereich der Erfindung einbezogen werden, auch wenn sie in der vorstehenden Formel nicht ausdrücklich angegeben ist. In den obenangeführten Definitionen ist Halogen der Oberbegriff für Fluor, Chlor, Brom und Iod; C_{1-6} -Alkyl steht für unverzweigte und verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen wie Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, Hexyl u. a. m.; C_{3-6} -Alkenyl steht für unverzweigte und verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit einer Doppelbindung und 3 bis 6 Kohlenstoffatomen wie 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methyl-2-propenyl, Pentenyl, Hexenyl u. a. m.; C_{3-6} -Alkynyl steht für unverzweigte und verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit einer Dreifachbindung und 3 bis 6 Kohlenstoffatomen wie 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, Pentinyl, Hexinyl u. a. m.; C_{3-6} -Cycloalkyl bedeutet Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

In Abhängigkeit von der Natur der verschiedenen Substituenten können die Verbindungen der Formel (I) verschiedene asymmetrische Kohlenstoffatome besitzen. Falls nicht anders erwähnt oder angegeben, bezeichnet die chemische Benennung der Verbindungen das Gemisch aller möglichen stereoisomeren Formen, wobei diese Gemische alle Diastereomeren und Enantiomeren der molekularen Grundstruktur enthalten. Die absolute Konfiguration jedes chiralen Zentrums kann durch die stereochemischen Deskriptoren R und S angegeben werden; diese R- und S-Notation entspricht den in Pure Appl. Chem. 45 (1976) S. 11–30 beschriebenen Regeln. Die stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formel (I) gehören offensichtlich zum Geltungsbereich der Erfindung.

Die reinen stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formel (I) sind unter Anwendung bekannter Verfahren erhältlich. Die Diastereoisomeren können durch physikalische Trennverfahren wie selektive Kristallisation und chromatographische Verfahren, z. B. Gegenstromverteilung und Flüssigkeitschromatographie usw., getrennt werden; die Enantiomeren können durch selektive Kristallisation ihrer diastereomeren Salze mit optisch aktiven Säuren getrennt werden. Die reinen stereoisomeren Formen können auch von den entsprechenden reinen stereoisomeren Formen der geeigneten Ausgangsstoffe abgeleitet werden, wenn die Reaktion stereospezifisch abläuft.

Die Verbindungen der Formel (I) haben basische Eigenschaften; folglich können sie durch Behandlung mit geeigneten Säuren wie anorganischen Säuren, z. B. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure und dgl., Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und dgl., oder organischen Säuren, z. B. Essigsäure, Propansäure, Hydroxyessigsäure, 2-Hydroxypropansäure, 2-Oxopropansäure, Ethandisäure, Propandisäure, Butandisäure, (Z)-2-Butendisäure, (E)-2-Butendisäure, 2-Hydroxybutandisäure, 2,3-Dihydroxybutandisäure, 2-Hydroxy-1,2,3-propantricarbonsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzensulfonsäure, 4-Methylbenzonsulfonsäure, Cyclohexansulfaminsäure, 2-Hydroxybenzoesäure, 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure und dgl., in ihre therapeutisch wirksamen nichttoxischen Hydrogensalze überführt werden. Umgekehrt können die Salze durch Behandlung mit Alkali in die freie Base umgewandelt werden. Der Begriff „pharmazeutisch annehmbare Hydrogensalze“ umfaßt auch die Solvate, die die Verbindungen der Formel (I) bilden können, und diese Solvate sollen in den Geltungsbereich der Erfindung einbezogen werden. Beispiele für derartige Solvate sind Hydrate, Alkoholate und dgl.

Spezielle Verbindungen der Formel (I) sind Verbindungen, bei denen R^1 C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, C_{3-6} -Alkynyl oder durch Aryl oder durch C_{3-6} -Cycloalkyl substituiertes C_{1-6} -Alkyl ist und/oder R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, Halogen, Cyan, Nitro, Trifluormethyl, Hydroxy oder C_{1-6} -Alkoxy sind.

Speziellere Verbindungen sind jene speziellen Verbindungen, bei denen R^1 C_{3-6} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl oder durch C_{3-6} -Cycloalkyl substituiertes C_{1-6} -Alkyl und/oder R^2 C_{1-6} -Alkyl und/oder R^5 Wasserstoff sind.

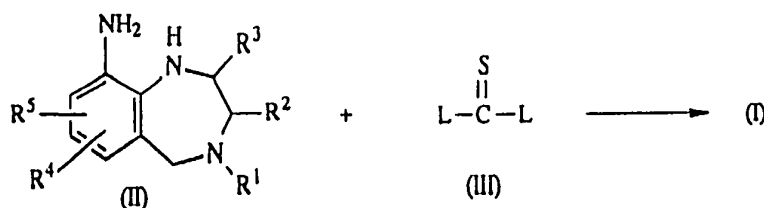
Eine erste spezielle Untergruppe umfaßt jene spezielleren Verbindungen, bei denen R^1 C_{3-6} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl oder (C_{3-6} -Cycloalkyl)methyl und/oder R^2 Methyl und/oder R^3 Wasserstoff und/oder R^4 Wasserstoff, Methyl, Halogen, Cyan, Nitro oder Trifluormethyl ist.

Eine zweite spezielle Untergruppe umfaßt jene spezielleren Verbindungen, bei denen R^2 Methyl und/oder R^3 Wasserstoff und/oder R^4 Hydroxy oder C_{1-6} -Alkoxy ist.

Besonders interessante Verbindungen innerhalb der ersten speziellen Untergruppe sind jene Verbindungen, bei denen R^1 Propyl, 2-Propenyl, 2-Butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl oder Cyclopropylmethyl und/oder R^4 Wasserstoff oder Chlor ist und/oder das Kohlenstoffatom, an dem R^2 sitzt, die (S)-Konfiguration hat.

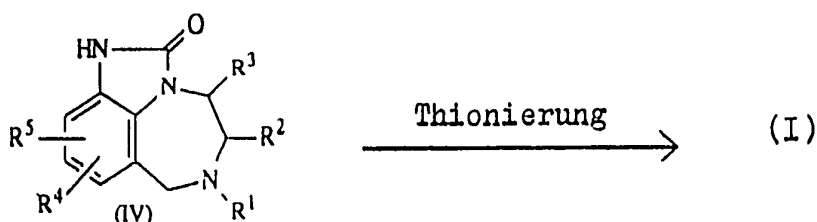
Die interessantesten Verbindungen sind 4,5,6,7-Tetrahydro-5-methyl-6-propylimidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-thion, (+)-(S)-4,5,6,7-Tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)imidazo [4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-thion, (+)-(S)-9-Chlor-4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)imidazo [4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-thion und (+)-(S)-6-(Cyclopropylmethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-5-methylimidazo [4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-thion.

Die Verbindungen der Formel (I) können im allgemeinen durch Kondensation eines 9-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepins der Formel (II) mit einem Reagens der Formel (III) hergestellt werden, in der L eine geeignete Abgangsgruppe bedeutet.



In Formel (II) haben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die gleichen Bedeutungen wie in Formel (I). Geeignete Agenzien der Formel (III) sind beispielsweise Thioharnstoff, Thiocarbonyldichlorid, Kohlenstoffdisulfid, 1,1'-Carbonothio-ylbis[1H-imidazol], Xanthogenat, Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumisothiocyanat, Phenylisothiocyanat, Benzoylisothiocyanat, 1,3-Dithiolan-2-thion und dgl.

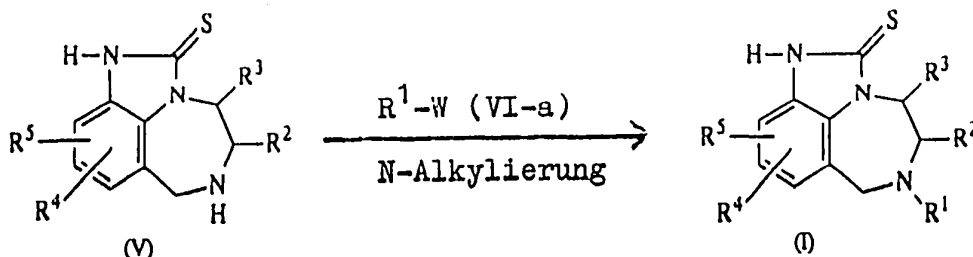
Die Kondensationsreaktion kann zweckmäßig unter Rühren und wahlfrei unter Erwärmen der Reaktionspartner in einem inerten, vorzugsweise relativ hochsiedenden Lösungsmittel wie beispielsweise in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, z. B. Benzen, Methylbenzen, Dimethylbenzen und dgl., einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z. B. Trichlormethan, Tetrachlormethan, Chlorbenzen und dgl., einem Ether, z. B. Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, 1,1'-Oxybisbutan, 1,1'-Oxybis(2-methoxyethan), 1,2-Bis(2-methoxyethoxy)ethan und dgl., einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel, z. B. N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, 1-Methyl-2-pyrrolidinon, Pyridin, Methylpyridin, Dimethylpyridin, Tetrahydrothiophen-1,1-dioxid und dgl. oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel durchgeführt werden. Manchmal ist es jedoch vorteilhaft, die Reaktionspartner ohne Lösungsmittel zu erwärmen. Ferner kann es zweckmäßig sein, dem Reaktionsgemisch eine Base, beispielsweise ein tertiäres Amin, z. B. N,N-Diethylethanamin, N-(1-Methylethyl)-2-propanamin, 4-Methylmorpholin und ähnliche Amine, zuzufügen. Wenn das Reagens der Formel (III) Kohlenstoffdisulfid ist, kann die Reaktion zweckmäßig auch in einem Alkanol wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol usw. in Gegenwart einer Base wie Natrium- oder Kaliumhydroxid und dgl. oder in Kohlenstoffdisulfid als Lösungsmittel und in Gegenwart einer geeigneten Base wie beispielsweise eines Alkylmagnesiumhalogenids, z. B. Ethylmagnesiumbromid, eines Lithiumalkyls, z. B. Butyllithium, eines Amins, z. B. N,N-Diethylethanamin, eines Carbodilimids, z. B. N,N-Dicyclohexylcarbodilimid, und ähnlicher Reagenzien durchgeführt werden. Oder die letztgenannte Reaktion kann in einem basischen Lösungsmittel wie z. B. Pyridin und dgl. in Gegenwart eines Phosphits wie z. B. Diphenylphosphit durchgeführt werden. Die Verbindungen der Formel (I) können auch durch Thionierung eines 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2-ons der Formel (IV) nach bekannten Reaktionen zur Überführung von Carbonyl in Thiocarbonyl hergestellt werden.



Die Zwischenprodukte der Formel (IV) können beispielsweise mit einem Halogenierungsmittel wie z. B. Phosphor(V)-oxidchlorid, Phosphor(III)-chlorid, Phosphor(III)-bromid, Thionylchlorid, Oxalylchlorid und dgl. Reagenzien wahlfrei bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemischs, und wahlfrei in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels und einer Base wie z. B. Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat und dgl. umgesetzt werden. Das so gewonnene 2-Halogen-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin kann durch Reaktion mit Thioharnstoff oder mit einem Alkalithiosulfat, z. B. Natriumthiosulfat, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie beispielsweise in Wasser oder einem Alkanol, z. B. Methanol, Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol, Butanol, 1,2-Ethandiol und dgl., wahlfrei bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemischs, weiter in die Verbindungen der Formel (I) umgewandelt werden.

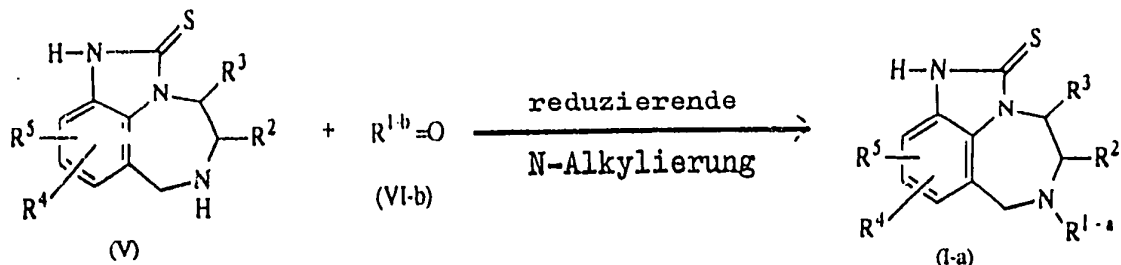
Anderenfalls können die Verbindungen der Formel (I) auch direkt aus den Zwischenprodukten der Formel (IV) durch Thionierung mit 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-dithion (Lawesson Reagens) in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie beispielsweise in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, z. B. Benzen, Methylbenzen, Dimethylbenzen, einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel, z. B. Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) und dgl. Lösungsmitteln, oder durch Thionierung mit Phosphor(V)-sulfid erhalten werden.

Die Verbindungen der Formel (I) können auch durch N-Alkylierung eines Zwischenprodukts der Formel (V) mit einem Reagens der Formel R¹-W (VI-a) gewonnen werden, in der W eine geeignete reaktionsfähige Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, z. B. Chlor, Brom oder Iod, oder eine Sulfonyloxygruppe, z. B. Benzensulfonyloxy, 4-Methylbensulfonyloxy, Methansulfonyloxy und dgl., bedeutet.



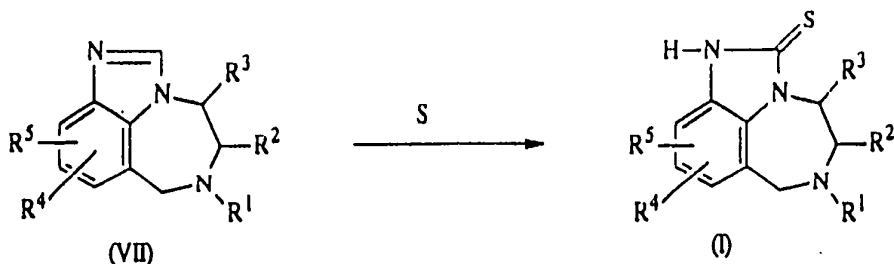
Die N-Alkylierungsreaktion kann zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, z. B. Benzen, Methylbenzen, Dimethylbenzen und dgl., einem niederen Alkanol, z. B. Methanol, Ethanol, 1-Butanol und dgl., einem Keton, z. B. 2-Propanon, 4-Methyl-2-pentanon und dgl., einem Ether, z. B. 1,4-Dioxan, 1,1'-Oxybisethan, Tetrahydrofuran und dgl., einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel, z. B. N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Nitrobenzen, Dimethylsulfoxid, 1-Methyl-2-pyrrolidinon und dgl., oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel durchgeführt werden. Der Zusatz einer geeigneten Base wie beispielsweise von Alkalicarbonat oder Alkalihydrogencarbonat, z. B. von Natriumcarbonat und Natriumhydrogencarbonat, von Natriumhydrid oder einer organischen Base wie z. B. von N,N-Diethylethanamin oder N-(1-Methylethyl)-2-propanamin und dgl. kann dazu dienen, die Säure zu binden, die im Laufe der Reaktion freigesetzt wird. Unter gewissen Umständen kann der Zusatz eines Iodids, vorzugsweise eines Alkaliiodids, z. B. von Kaliumiodid, dienlich sein. Etwas erhöhte Temperaturen und Rühren können die Reaktionsgeschwindigkeit vergrößern.

Die Verbindungen der Formel (I), bei denen R^1 nicht C_{3-6} -Alkenyl oder C_{3-6} -Alkynyl ist und das Kohlenstoffatom c' des Restes R^1 , das dem Stickstoffatom benachbart ist, an dem R^1 sitzt, mindestens ein Wasserstoffatom trägt, wobei diese Reste durch R^{1-a} und diese Verbindungen durch die Formel (I-a) wiedergegeben werden, können auch durch reduzierende N-Alkylierung eines Zwischenprodukts der Formel (V) mit einem Keton oder Aldehyd der Formel $R^{1-b}=O$ (VI-b) hergestellt werden. In der Formel (VI-b) ist R^{1-b} ein geminaler zweiwertiger Rest, der sich von $R^{1-a}-H$ ableitet, in dem zwei geminale Wasserstoffatome durch $=O$ ersetzt sind.



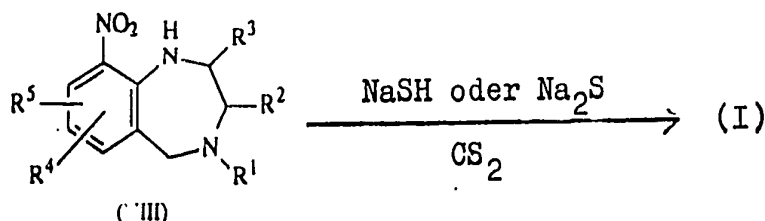
Diese reduzierende N-Alkylierung kann zweckmäßig durch katalytische Hydrierung der Reaktionspartner in einem geeigneten inerten organischen Lösungsmittel nach bekannten katalytischen Hydrierungsverfahren durchgeführt werden. Das Reaktionsgemisch kann gerührt und/oder erwärmt werden, um die Reaktionsgeschwindigkeit zu erhöhen. Geeignete Lösungsmittel sind zum Beispiel Wasser, C_{1-6} -Alkanole, z. B. 1,4-Dioxan und dgl., halogenierte Kohlenwasserstoffe, z. B. Trichlormethan und dgl., dipolare aprotische Lösungsmittel, z. B. N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und dgl., Ester, z. B. Ethylacetat und dgl., oder ein Gemisch solcher Lösungsmittel. Der Ausdruck „bekannte katalytische Hydrierungsverfahren“ bedeutet, daß die Reaktion unter Wasserstoff und in Gegenwart eines geeigneten Katalysators wie z. B. Palladium/Kohle-Katalysator, Platin/Kohle-Katalysator und dgl. durchgeführt wird. Um die unerwünschte Weiterhydrierung gewisser funktioneller Gruppen bei den Reaktionspartnern und Reaktionsprodukten zu verhindern, kann es vorteilhaft sein, dem Reaktionsgemisch ein geeignetes Katalysatorgift, z. B. Thiophen und dgl. zuzufügen. Anderenfalls kann die reduzierende N-Alkylierung auch nach bekannten Reduktionsverfahren durchgeführt werden, indem ein Gemisch der Reaktionspartner unter Rühren und – falls erwünscht – Erwärmen mit einem Reduktionsmittel wie z. B. Natriumborarat, Natriumcyanoborarat, Ameisensäure oder Formiat, insbesondere Ammoniumformiat, behandelt wird.

Die Verbindungen der Formel (I) können auch durch direkte Schwefelung eines Tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepins der Formel (VII) mit elementarem Schwefel bei erhöhter Temperatur erhalten werden.



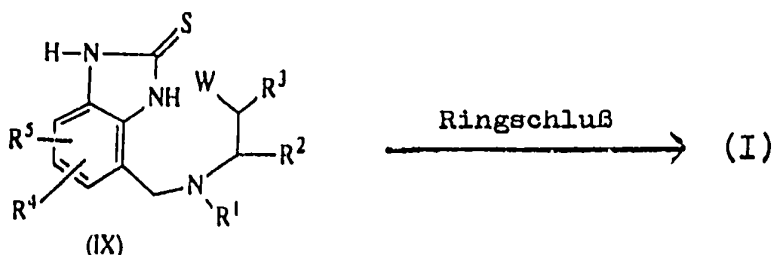
Diese Reaktion kann zweckmäßig ohne Lösungsmittel bei über 200°C , insbesondere im Temperaturbereich von 230°C bis 250°C , durchgeführt werden.

Die Verbindungen der Formel (I) können auch durch kombinierte Reduktion und Thiocarbonylierung eines 9-Nitrobenzodiazepins der Formel (VIII) in Gegenwart eines Alkalisulfids oder Alkalihydrogensulfids und von Kohlenstoffdisulfid hergestellt werden.



Diese Reduktions-Thiocarbonylierungs-Reaktion kann zweckmäßig durch Rühren der Reaktionspartner in einem inerten Lösungsmittel – wahlfrei bei erhöhter Temperatur – durchgeführt werden.

Die Verbindungen der Formel (I) können auch durch Ringschluß eines Benzimidazol-2-thions der Formel (IX) in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wahlfrei in Gegenwart einer Base und wahlfrei bei erhöhter Temperatur hergestellt werden.

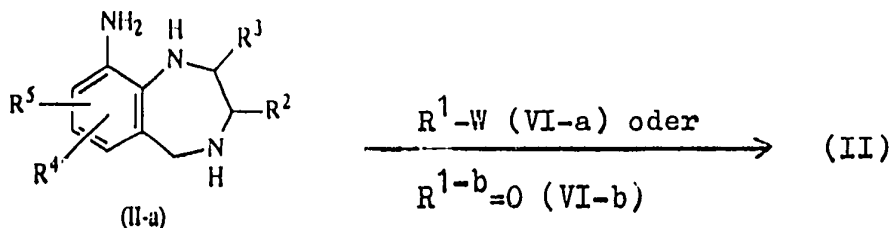


In Formel (IX) ist W eine vorstehend definierte reaktionsfähige Abgangsgruppe. Die Ringschlußreaktion kann zweckmäßig unter Rühren und – falls erwünscht – Erwärmen der Ausgangsstoffe durchgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise aromatische Kohlenwasserstoffe, z. B. Benzen, Methylbenzen, Dimethylbenzen und dgl., halogenierte Kohlenwasserstoffe, z. B. Trichlormethan, Tetrachlormethan, Chlorbenzen und dgl., Ether, z. B. Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan und dgl., dipolare aprotische Lösungsmittel, z. B. N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Acetonitril, Dimethylsulfoxid, Pyridin und dgl. Für diese Ringschlußreaktion geeignete Basen sind beispielsweise Carbonate, Hydrogencarbonate, Hydroxide, Oxide, Amide, Hydride usw. der Alkali- und Erdalkalimetalle. Unter gewissen Umständen kann der Zusatz eines Iodids, vorzugsweise eines Alkaliiodids, z. B. von Kaliumiodid, zum Reaktionsgemisch vorteilhaft sein.

Bei allen vorstehend genannten und den folgenden Herstellungsverfahren können die Reaktionsprodukte aus dem Reaktionsgemisch isoliert und nötigenfalls nach allgemein bekannten Verfahren weitergereinigt werden.

Eine Anzahl von Zwischenprodukten und Ausgangssubstanzen bei den vorstehend genannten Herstellungsverfahren sind bekannte Verbindungen, die nach bekannten Verfahren zur Herstellung dieser und ähnlicher Verbindungen hergestellt werden können; einige Zwischenprodukte sind neu. Eine Anzahl dieser Herstellungsverfahren soll nachstehend eingehender beschrieben werden.

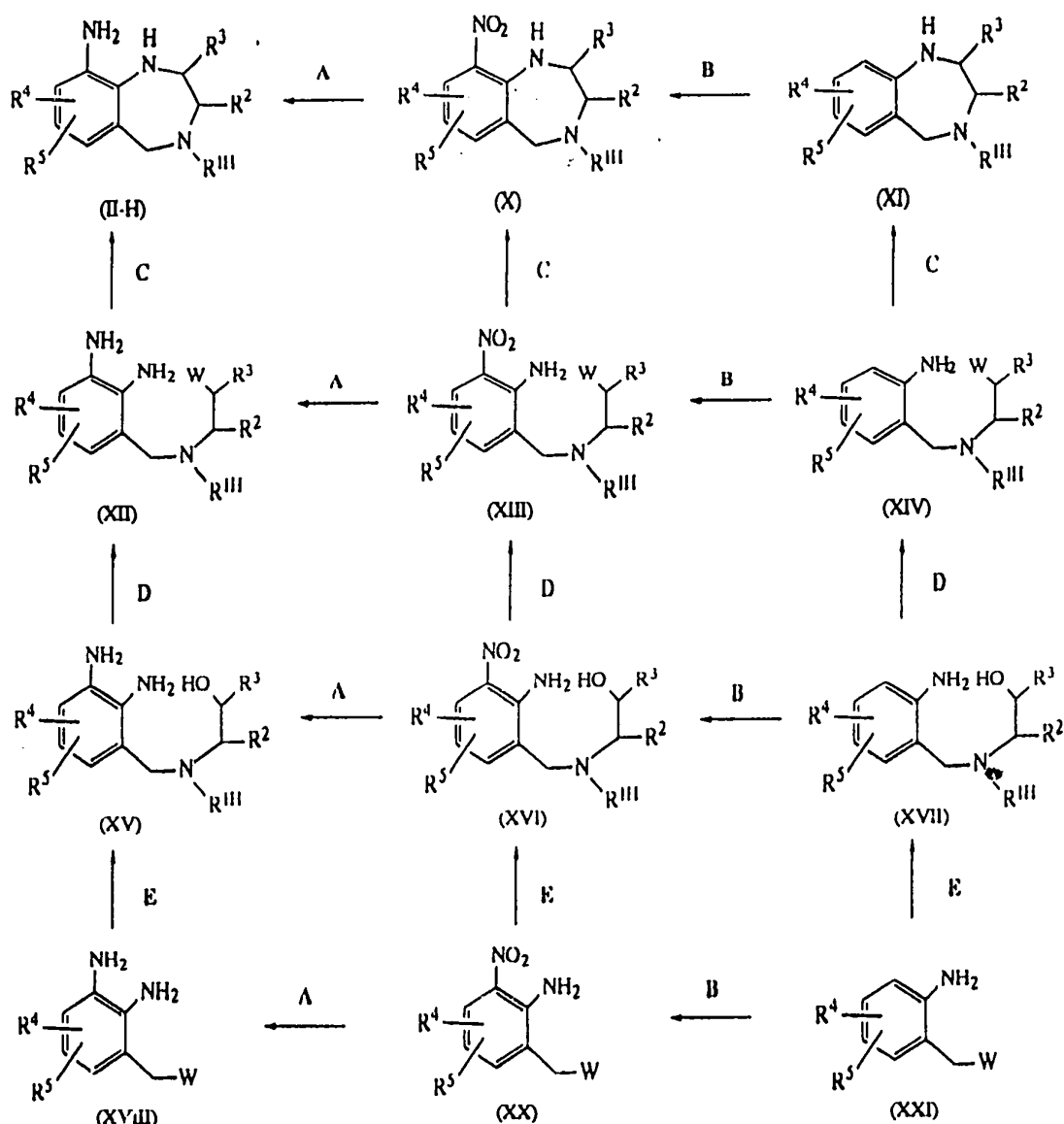
Die Zwischenprodukte der Formel (II) können im allgemeinen aus einem 9-Aminobenzodiazepin der Formel (II-a) nach vorstehend für die Herstellung von Verbindungen der Formel (I) aus einem Zwischenprodukt der Formel (V) beschriebenen N-Alkylierungsverfahren mit einem Alkylierungsmittel (VI-a) oder mit einem Aldehyd oder Keton der Formel (VI-b) hergestellt werden.



Um die folgenden Reaktionsschemata zu vereinfachen, werden die N-alkylierten Zwischenprodukte, bei denen R¹ der Definition unter Formel (I) entspricht, und die N⁴-unsubstituierten Zwischenprodukte (bei denen R¹ durch Wasserstoff ersetzt ist) nachstehend durch Formeln dargestellt, in denen N⁴ durch R^{1H} substituiert ist, wobei R^{1H} R¹ und Wasserstoff bedeutet. Ferner ist offensichtlich, daß die Zwischenprodukte, bei denen R^{1H} Wasserstoff ist, in allen folgenden Reaktionsschemata in Zwischenprodukte umgewandelt werden können, bei denen R^{1H} R¹ ist, indem die vorstehend beschriebenen N-Alkylierungsverfahren befolgt werden.

Die Zwischenprodukte der Formel (II-H) – diese Zwischenprodukte stehen für die Zwischenprodukte der Formel (II) und (II-a) – können im allgemeinen über die im Reaktionsschema I dargestellten Reaktionsstufen hergestellt werden.

Schema 1



- A: Reduktion von Nitro zu Amin
 B: Nitrierung
 C: Ringschluß
 D: $-\text{OH} \rightarrow -\text{W}$ -Aktivierung
 E: N-Alkylierung: $\text{R}^{\text{III}}-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^2)-\text{CH}(\text{R}^3)\text{OH}$ (XIX)

Die Anilinderivate in vorstehendem Reaktionsschema können bequem durch Reduktion der entsprechenden Nitrobenzenderivate nach bekannten Verfahren zur Reduktion von Nitro zu Amin hergestellt werden (Reaktionsstufe A). Die Reduktion kann zweckmäßig durchgeführt werden, indem die Nitrobenzene mit einem Reduktionsmittel wie beispielsweise einem komplexen Metallhydrid, z. B. Lithiumalanat, einem Hydrid, z. B. Diboran, Aluminiumhydrid und dgl., in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. 1,1'-Oxybisethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan und dgl. wahlfrei in Gegenwart eines zweiten Lösungsmittels wie eines aromatischen Kohlenwasserstoffes, z. B. Benzen, Methylbenzen und dgl. und – falls erwünscht – bei erhöhter Temperatur – behandelt werden. Als Alternative kann die Reduktion auch durchgeführt werden, indem die Nitrobenzenderivate mit Natriumdithionit, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfid, Titanium(III)-chlorid und ähnlichen Reduktionsmitteln in einem geeigneten Lösungsmittel, insbesondere Wasser, behandelt werden.

Die Reduktion von Nitro zu Amin kann auch nach bekannten katalytischen Hydrierungsverfahren erfolgen. Beispielsweise kann die Reduktion durchgeführt werden, indem die Reaktionspartner unter einer Wasserstoffatmosphäre und in Gegenwart eines geeigneten Katalysators wie z. B. Palladium/Kohle-Katalysator, Platin/Kohle-Katalysator, Raney-Nickel und dgl. gerührt werden. Geeignete Lösungsmittel sind z. B. Wasser, Alkanole, z. B. Methanol, Ethanol und dgl., Ester, z. B. Ethylacetat und dgl. Um die Geschwindigkeit der Reduktionsreaktion zu erhöhen, kann es vorteilhaft sein, die Temperatur und/oder den Druck des Reaktionsgemischs zu steigern. Unerwünschte Weiterhydrierung gewisser funktioneller Gruppen der Reaktionspartner und der Reaktionsprodukte kann verhindert werden, indem zum Reaktionsgemisch ein Katalysatorgift wie z. B. Thiophen und dgl. gegeben wird.

(II-H) auch aus einem 9-Amino- oder 9-Nitrobenzodiazepin-5-on der Formel (XXII) oder (XXIII) durch Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid, z. B. Lithiumalanat und dgl., in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie z. B. 1,2-Dimethoxyethan, 1,1'-Oxybis(2-methoxyethan), 2,5,8,11-Tetraoxadodecan, Methoxybenzen und dgl. hergestellt werden (Reaktionsstufen F und G). Um die Geschwindigkeit der Reduktionsreaktion zu vergrößern, kann es vorteilhaft sein, einen Reduktionsmittelüberschuß zu verwenden und die Reaktion bei erhöhter Temperatur des Reaktionsgemischs, insbesondere bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemischs, durchzuführen.

Die Zwischenprodukte der Formel (XXIII) können anderenfalls aus einem geeignet substituierten Nitrobenzen (XXXIV) durch Kondensation (Reaktionsstufe H) mit einem Diaminoreagens ($R^{1H}NH-CH(R^2)-CH(R^3)-NH_2$ der Formel (XXXV) in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie beispielsweise einem Alkanol, z. B. Methanol, Ethanol, 2-Propanol, 1-Butanol und dgl., einem aromatischen Kohlenwasserstoff, z. B. Benzen, Methylbenzen, Dimethylbenzen und dgl., einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z. B. Trichlormethan, Tetrachlormethan und dgl., einem Ether, z. B. Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, 1,1'-Oxybisbutan, 1,1'-Oxybis(2-methoxyethan) und dgl., einem Keton, z. B. 2-Propanon, 4-Methyl-2-pentanon und dgl., einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel, z. B. N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid und dgl., oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel gewonnen werden. Es kann zweckdienlich sein, zu dem Reaktionsgemisch eine Base wie ein Alkali- oder Erdalkalicarbonat, z. B. Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat und dgl., zu geben. Die Kondensationsreaktion kann zweckmäßig bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemischs, durchgeführt werden.

Die Nitrobenzenderivate in vorstehendem Reaktionsschema 1 können nach bekannten Nitrierungsverfahren aus Benzenaminderivaten hergestellt werden (Reaktionsstufe B). Beispielsweise können die Ausgangsstoffe durch Behandlung mit konzentrierter oder rauchender Salpetersäure in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure und wahlfrei in Gegenwart eines zweiten Lösungsmittels wie beispielsweise eines halogenierten Kohlenwasserstoffs, z. B. Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan und dgl., nitriert werden. Unter gewissen Umständen kann die Nitrierung auch erfolgen, indem das Nitrat des Ausgangsstoffs zu konzentrierter Schwefelsäure gegeben wird.

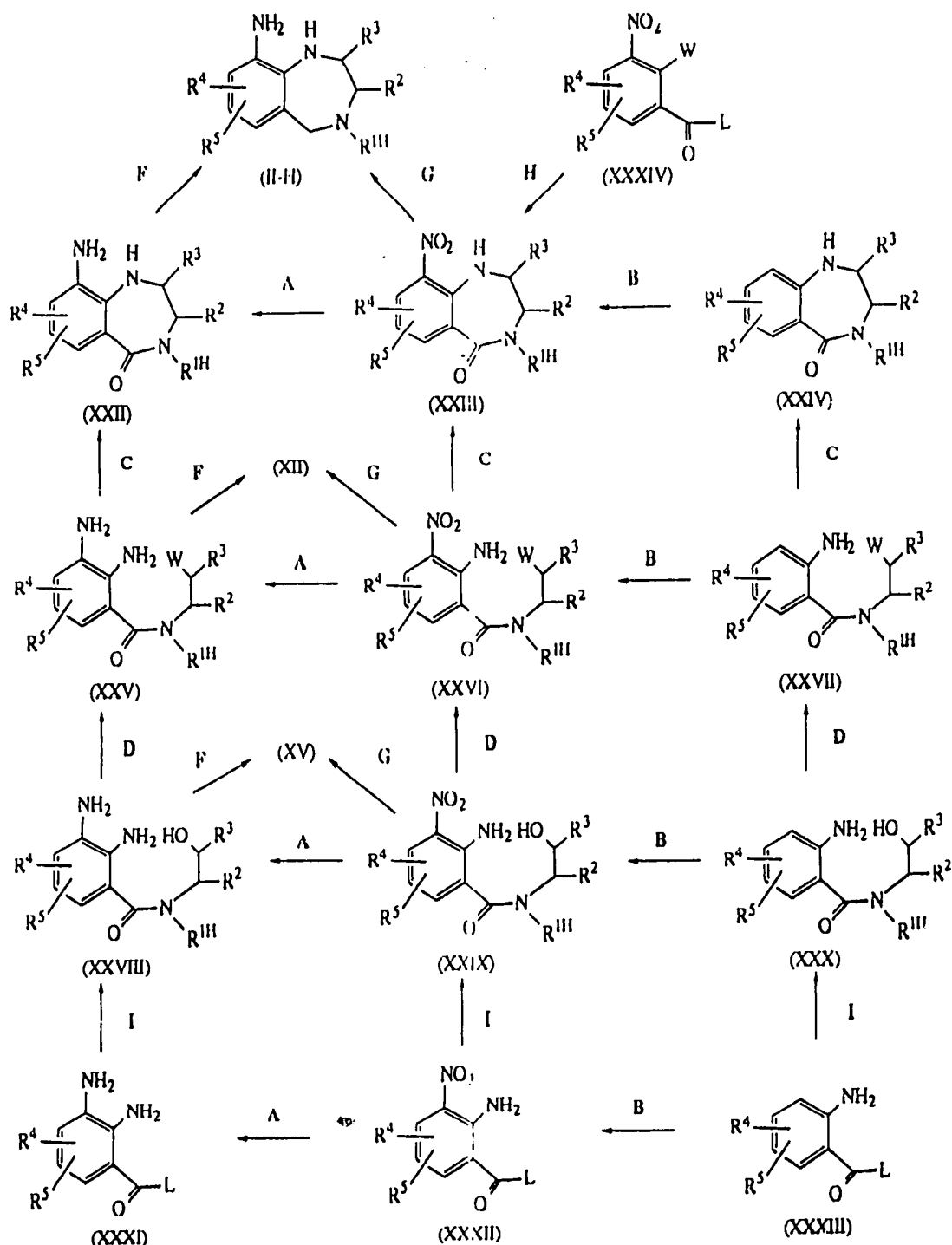
Die Benzodiazepinderivate (II-H), (X) und (XI) können aus den entsprechenden Anilinderivaten (XII), (XIII) und (XIV) nach Ringschlußverfahren gewonnen werden, wie sie zuvor für die Herstellung von Verbindungen der Formel (I) aus Zwischenprodukten der Formel (IX) beschrieben worden sind (Reaktionsstufe C).

Die Anilinderivate, bei denen W eine vorstehend definierte reaktionsfähige Abgangsgruppe ist, können ihrerseits aus den entsprechenden Alkanolen durch Behandlung mit einem Halogenierungsmittel wie z. B. Thionylchlorid, Phosphor(V)-oxidchlorid, Phosphor(III)-chlorid und dgl. oder durch Behandlung mit einem Sulfonylierungsmittel, z. B. mit Methansulfonylchlorid, 4-Methylbenzensulfonylchlorid und dgl., hergestellt werden (Reaktionsstufe D). Die Alkanole können durch N-Alkylierung geeignet substituerter Benzenderivate der Formel (XVIII), (XX) oder (XXI) mit einem Aminoethanolderivat der Formel $R^{1H}NH-CH(R^2)-CH(R^3)OH$ (XIX) nach bekannten N-Alkylierungsverfahren, wie sie zuvor beschrieben worden sind, hergestellt werden (Reaktionsstufe E).

Die Zwischenprodukte der Formel (II-H) können auch über die im nachstehenden Reaktionsschema 2 dargestellten Reaktionsstufen gewonnen werden. Die Reaktionsstufen A bis D entsprechen den analogen Reaktionsstufen im vorstehenden Reaktionsschema.

Beispielsweise können die Zwischenprodukte der Formel

Schema 2



F: Reduktion von Amid zu Amin

G: Reduktion von Nitro zu Amino und von Amid zu Amin

H: Ringschluß; R¹H-NH-CH(R²)-CH(R³)-NH₂ (XXXV)

I: N-Acylierung

Die Amidderivate (XXVIII), (XXIX) und (XXX) im vorstehenden Reaktionsschema können bequem durch N-Acylierung eines Ethanolamins der Formel R¹H-NH-CH(R²)-CH(R³)-OH (XIX) mit einem geeignet substituierten 2-Aminobenzoesäurederivat der Formel (XXXI), (XXXII) oder (XXXIII) hergestellt werden, wobei L eine Hydroxygruppe oder eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, z. B. Chlor oder Brom, Alkylcarboxyloxy, z. B. Acetyl, Alkylloxy, z. B. Methoxy, Ethoxy und dgl., oder Imidazolyl und ähnliche Abgangsgruppen bedeutet. Die N-Acylierung (Reaktionsstufe I) kann durch Rühren der Reaktionspartner in einem inerten Lösungsmittel, wahlfrei bei erhöhter Temperatur, durchgeführt werden. In den Fällen, in denen L eine Hydroxygruppe ist, kann die N-Acylierungsreaktion auch durchgeführt werden, indem die Reaktionspartner mit zur Amidbildung fähigen Reagenzien wie z. B. N,N-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), wahlfrei in Gegenwart eines Katalysators wie Hydroxybenzotriazol (HOBT) oder 4-Dimethylaminopyridin (DMAP), 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid, 1,1'-Carbonylbis[1H-

imidazol], 1,1'-Sulfonylbis[1H-imidazol] und dgl. Reagenzien behandelt werden. Geeignete Lösungsmittel sind halogenierte Kohlenwasserstoffe, z. B. Dichlormethan, Trichlormethan und dgl., Ether, z. B. Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan und dgl., dipolare aprotische Lösungsmittel, z. B. N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Pyridin und dgl., oder Gemische solcher Lösungsmittel.

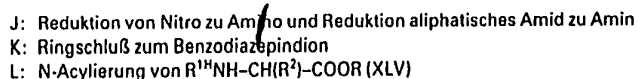
Die Zwischenprodukte der Formel (II-H), bei denen R³ Wasserstoff ist, wobei diese Zwischenprodukte durch die Formel



wiedergegeben werden, können auch aus einem Benzodiazepindion der Formel



nach Reduktionsverfahren hergestellt werden, wie sie vorstehend für die Umwandlung der Zwischenprodukte (XXII) oder (XXIII) in das Zwischenprodukt (II-H) beschrieben wurden. Die Herstellung der Zwischenprodukte der Formel (XXXVI) kann im allgemeinen über die im nachstehenden Reaktionsschema 3 beschriebenen Reaktionswege erfolgen. Bei allen folgenden Reaktionsschemata werden die Verbindungen, bei denen R³ Wasserstoff ist, durch Anhängen des Suffix a ihre Referenznummer bezeichnet.



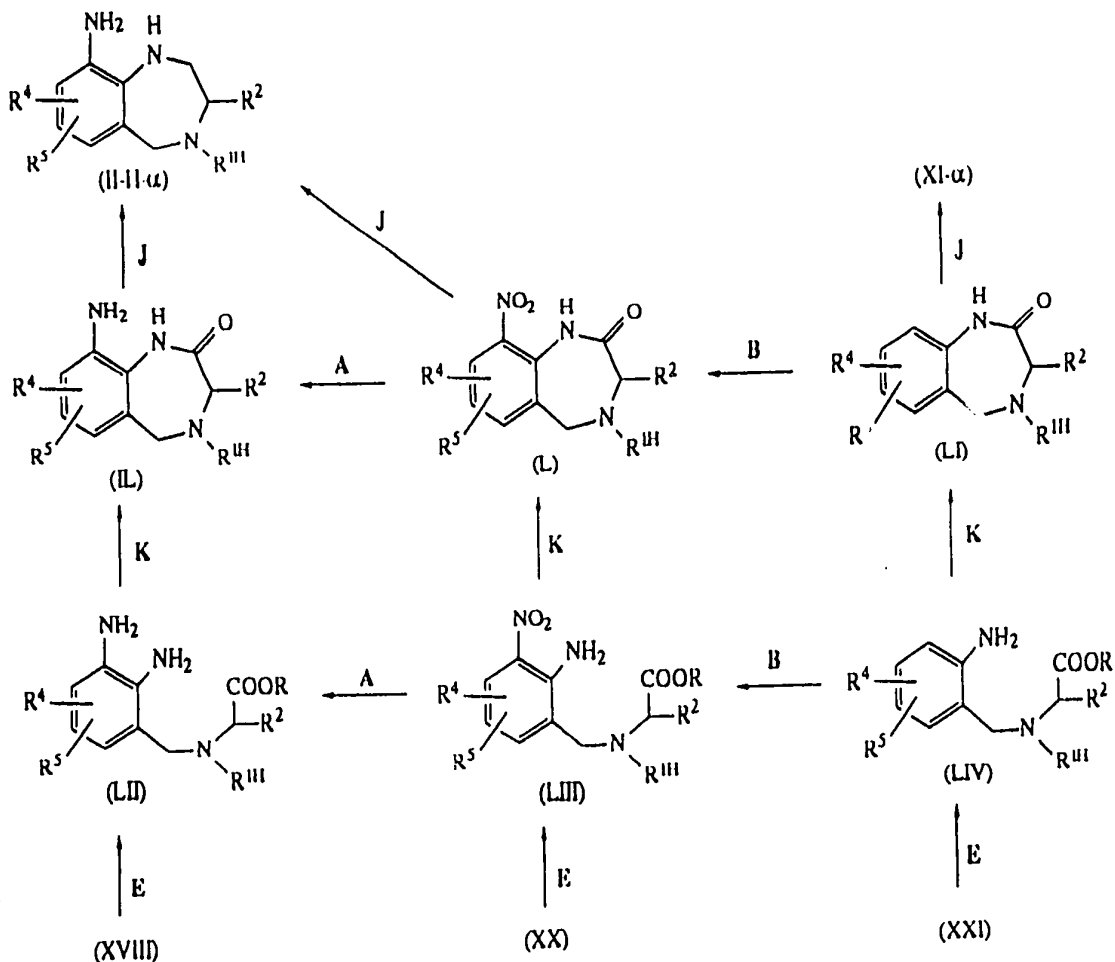
Bei einer Reihe der in Schema 3 dargestellten Zwischenprodukte, beispielsweise bei (XXXVI), (XXXVII), (XXXVIII), (XXXIX), (XL) und (XLI), ist es ferner möglich, funktionelle Gruppen wie die Nitrogruppe, die Estergruppe und/oder die aliphatische Amidgruppe in Gegenwart der aromatischen Amidgruppe selektiv zu reduzieren (Reaktionsstufe J). Diese selektive Reduktion kann durch Behandlung des geeigneten Ausgangsstoffs mit einem komplexen Metallhydrid wie z. B. Lithiumalanat in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan und dgl. durchgeführt werden. Anderenfalls kann die selektive Reduktion auch erfolgen, indem der geeignete Ausgangsstoff mit Natrium-bis(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid oder mit Natriumboranat in Gegenwart eines geeigneten Metallsalzes wie z. B. Calciumchlorid, Cerium(III)-chlorid, Aluminiumchlorid, Zirkonium(IV)-chlorid und ähnlicher Metallsalze in einem inerten Lösungsmittel, insbesondere einem Ether, behandelt wird. Die Benzodiazepindione in Schema 3 können durch Ringschluß (Reaktionsstufe K) der entsprechenden acyclischen Zwischenprodukte der Formel (XXXIX), (XL) und (XLI), wobei R eine Gruppe wie C₁₋₆-Alkyl oder Aryl bedeutet, a) durch Erwärmen ohne Lösungsmittel unter einer inerten Atmosphäre, wahlfrei unter vermindertem Druck, b) durch Behandlung mit einem bifunktionellen Katalysator wie z. B. Essigsäure, 2-Hydroxypyridin, Pyrazol, 1,2,4-Triazol und dgl., in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. einem aromatischen Kohlenwasserstoff, z. B. Methylbenzen, Dimethylbenzen und dgl., wahlfrei bei erhöhter Temperatur, oder

c) durch Hydrolyse des Esters und nachfolgende Behandlung der entsprechenden Carbonsäure ($R = H$) mit einer geeigneten Säure wie beispielsweise einer Halogenwasserstoffsäure, z. B. Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und dgl., oder mit einem Halogenierungsmittel wie z. B. Thionylchlorid und dgl. gewonnen werden.

Die Zwischenprodukte ihrerseits können aus einer in geeigneter Weise geschützten Aminosäure der Formel $R^{1H}-NH-CH(R^2)-COOR$ (XLV), wobei R C_{1-6} -Alkyl oder Aryl ist, durch N-Acylierung (Reaktionsstufe L) mit einem geeignet substituierten Isatosäureanhydridderivat oder einem geeigneten 2-Aminobenzoessäurederivat durch Rühren der Reaktionspartner bei der Rückflußtemperatur in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Trichlormethan, Pyridin und dgl. hergestellt werden.

Die Zwischenprodukte der Formel (II-H-a) können auch aus Benzodiazepin-2-enderivaten nach den in Schema 4 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

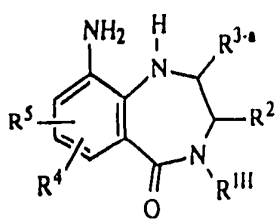
Schemā 4



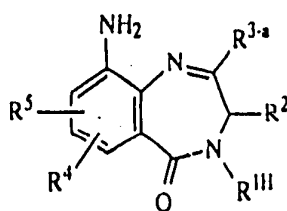
Die Zwischenprodukte der Formel (II-H), in der R^3 C_{1-6} -Alkyl ist, wobei dieser Rest durch R^{3-a} und die Zwischenprodukte durch die Formel



(wiedergegeben werden, können durch Reduktion eines Amins (XXII-b) oder eines Imins (LV) nach den vorstehend für die Herstellung von (II-H) aus (XXII) oder (XXIII) beschriebenen Reduktionsverfahren hergestellt werden.

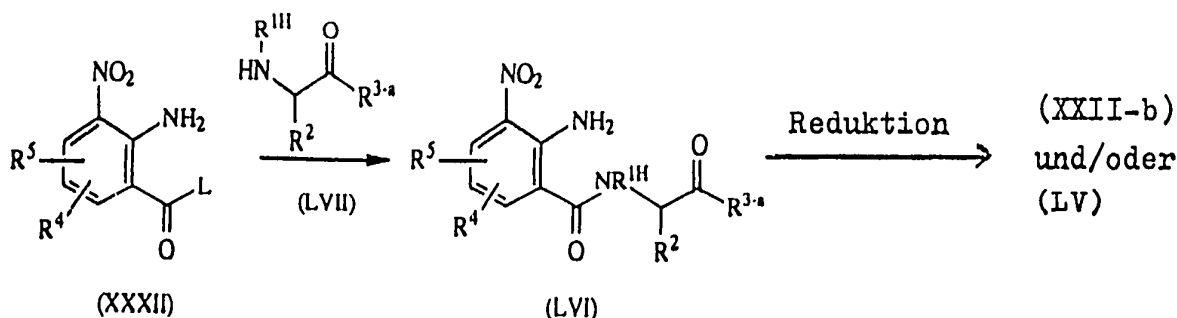


(XXII-b)

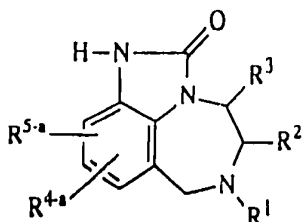


(LV)

Das Imin (LV) kann durch Reduktion eines Nitroderivats (LVI) in Gegenwart von Wasserstoff und eines geeigneten Metallkatalysators wie z.B. Palladium/Kohle-Katalysator, Platinoxid und dgl. hergestellt werden. Das Keton der Formel (LVI) kann aus einer 2-Amino-3-nitrobenzoesäure oder einem funktionellen Derivat derselben (XXXII) und einem α -Aminoketon (LVII) nach bekannten N-Acylierungsverfahren hergestellt werden.

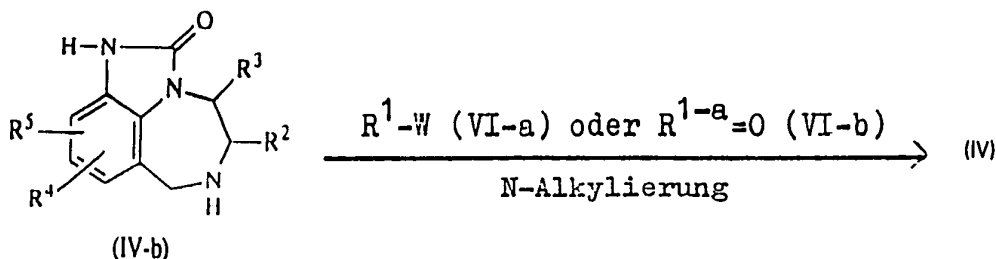


Die Zwischenprodukte der Formel (IV), in der R^1 , R^2 und R^3 der Definition unter Formel (I) entsprechen und
 a) R^4 und R^5 unabhängig voneinander C_{1-6} -Alkyl, Halogen, Cyan, Nitro, Trifluormethyl, Hydroxy, C_{1-6} -Alkoxy, Amino oder Mono- oder Di(C_{1-6} -alkyl)amino sind oder
 b) R^4 Wasserstoff ist und R^5 Cyan, Nitro, Trifluormethyl, Hydroxy, C_{1-6} -Alkoxy, Amino oder Mono- oder Di(C_{1-6} -alkyl)amino bedeutet,
 wobei die Reste R^4 und R^5 durch die Reste R^{4-a} bzw. R^{5-a} und die Zwischenprodukte durch die Formel (IV-a) wiedergegeben werden, sind neu.

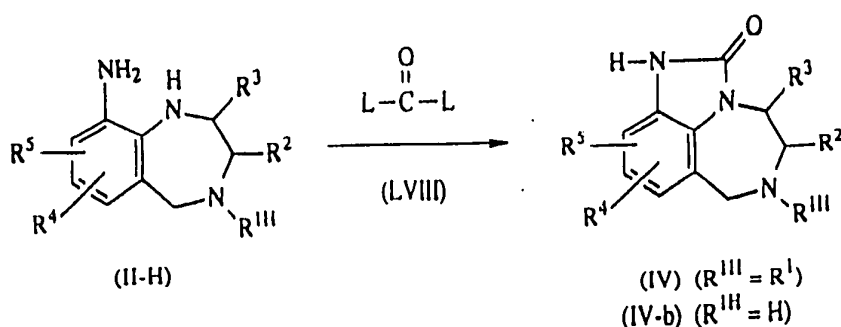


(IV-a)

Die Zwischenprodukte der Formel (IV) können nach den in der EP-A-0336466 beschriebenen Verfahren hergestellt werden, die durch Bezugnahme einbezogen wird. Beispielsweise können sowohl die bekannten als auch die neuen Zwischenprodukte der Formel (IV) durch N-Alkylierung eines Zwischenprodukts der Formel (IV-b) nach bekannten N-Alkylierungsverfahren hergestellt werden, wie sie vorstehend für die Umwandlung der Zwischenprodukte (V) in Verbindungen der Formel (I) beschrieben worden sind.

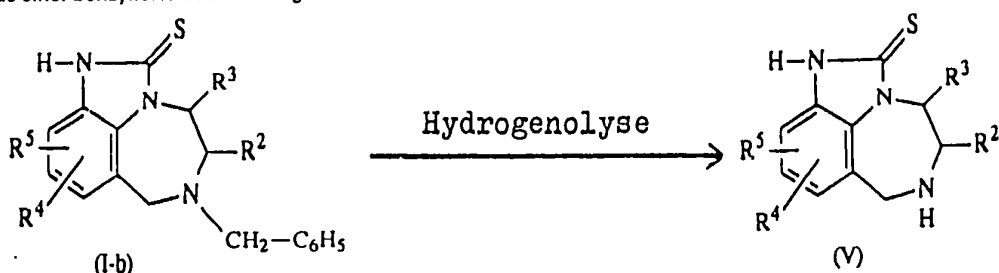


Die Zwischenprodukte der Formel (IV) und (IV-b) können aus einem Zwischenprodukt der Formel (II-i) durch Reaktion mit einem Reagens der Formel (LVIII) hergestellt werden, in der L eine geeignete Abgangsgruppe bedeutet.



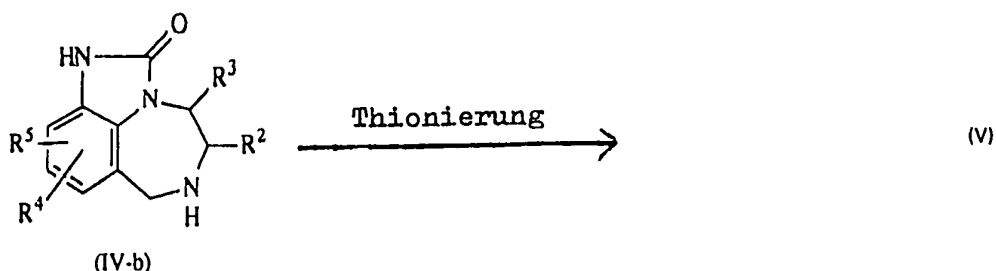
Geeignete Agenzien der Formel (LVIII) sind beispielsweise Harnstoff, Di(C₁₋₆-alkyl)carbonat, Carbonyldichlorid, Chlorameisensäuretrichlormethylester, 1,1'-Carbonylbis-[1H-imidazol], Chlorameisensäureethylester und dgl. Die Reaktion kann zweckmäßig nach den vorstehend für die Umwandlung der Zwischenprodukte der Formel (II) in die Verbindungen der Formel (I) beschriebenen Verfahren durchgeführt werden.

Die Zwischenprodukte der Formel (V), die sauren Additionssalze und die stereoisomeren Formen derselben sind neu und können aus einer benzylierten Verbindung der Formel (I-b) nach bekannten Hydrogenolyseverfahren gewonnen werden.



In den Formeln (V) und (I-b) haben R², R³, R⁴ und R⁵ die früher definierte Bedeutung. Die Debenzylierung kann durch Rühren einer Verbindung der Formel (I-b) in einem geeigneten inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Metallkatalysators und unter Wasserstoff erfolgen. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Alkanole, z. B. Methanol, Ethanol und dgl., Carbonsäureester, z. B. Ethylacetat, Carbonsäuren, z. B. Essigsäure, Propansäure und dgl. Als Beispiele für geeignete Metallkatalysatoren können Palladium/Kohle-Katalysator, Platin/Kohle-Katalysator u. a. genannt werden. Um die Weiterhydrierung des Ausgangsstoffs und/oder des Reaktionsprodukts zu verhindern, kann es vorteilhaft sein, zu dem Reaktionsgemisch ein Katalysatorgift, z. B. Thiophen, zu geben.

Die Zwischenprodukte der Formel (V) können auch durch Thionierung eines Zwischenprodukts der Formel (IV-b) nach den vorstehend für die Herstellung von Verbindungen der Formel (I) aus Zwischenprodukten der Formel (IV) beschriebenen Verfahren hergestellt werden.



Als Alternative können die Zwischenprodukte (V) auch aus einem Zwischenprodukt (II-a) nach der Kondensationsreaktion mit einem Reagens der Formel L-C(=S)-L (III) gewonnen werden, wie sie vorstehend für die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) aus den Zwischenprodukten der Formel (II) beschrieben worden ist.

In allen vorstehenden Reaktionsschemata umfaßt die chemische Benennung der Zwischenprodukte das Gemisch aller möglichen stereoisomeren Formen, Gemische einer Anzahl möglicher stereoisomerer Formen wie z. B. diastereomere Gemische, Enantiomergemische, z. B. Razemate und angereicherte Enantiomergemische, und die einzelnen reinen optischen Antipoden der molekularen Grundstruktur.

Die stereoisomeren Formen der in den vorstehenden Reaktionsschemata beschriebenen Zwischenprodukte und der Verbindungen der Formel (I) können unter Anwendung bekannter Verfahren gewonnen werden. Beispielsweise können die Diastereomeren durch physikalische Trennverfahren wie Destillation, selektive Kristallisation, chromatographische Verfahren, z. B. Gegenstromverteilung, Flüssigkeitschromatographie usw., getrennt werden.

Die einzelnen reinen spiegelbildisomeren Zwischenprodukte können bequem aus den reinen optischen Antipoden der geeigneten Ausgangsstoffe gewonnen werden, vorausgesetzt, daß die nachfolgenden Reaktionen stereospezifisch ablaufen. Besonders interessante reine spiegelbildisomere Ausgangsstoffe zur Verwendung in den obigen Reaktionsschemata sind Aminosäuren und/oder ihre substituierten Derivate mit der Formel R¹H-NH-CHR²-COOR (XLV) und die entsprechenden Aminoalkanole und/oder ihre substituierten Derivate mit der Formel R¹H-NH-CHR²-CH(R³)OH (XIX).

Andernfalls können die einzelnen reinen spiegelbildisomeren Zwischenprodukte durch Trennung der entsprechenden Razemate, z. B. durch selektive Kristallisation ihrer diastereomeren Salze mit optisch aktiven spaltenden Agenzien, Chromatographieren der diastereomeren Derivate, Chromatographieren des Razemats an einer chiralen stationären Phase und ähnliche Verfahren, erhalten werden.

Die Verbindungen der Formel (I) und die Zwischenprodukte der Formel (IV-a) zeigen antivirale und insbesondere antiretrovirale Eigenschaften. Bis in die jüngste Zeit wurden Retroviren als Krankheitserreger bei einer Reihe von nicht beim Menschen auftretenden Warmblüterkrankheiten angesehen, während von Viren schon recht lange bekannt war, daß sie die Ursache für eine große Zahl von Krankheiten sowohl bei Warmblütern als auch beim Menschen darstellen. Seit jedoch erwiesen ist, daß ein Retrovirus, nämlich menschliches Immun-Defekt-Virus (Human Immunodeficiency Virus, HIV), auch bekannt als LAV, HTLV-III oder ARV, die Krankheitsursache für die erworbene Immundefizienzkrankheit (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS) beim Menschen ist, haben Retrovirusinfektionen und die Behandlung von an daran leidenden Personen größte Beachtung gefunden. Das HIV infiziert bevorzugt menschliche T4-Zellen und zerstört sie oder verändert ihre normale Funktion, insbesondere die Koordinierung des Immunsystems. Im Ergebnis hat ein infizierter Patient eine ständig sinkende Zahl von T4-Zellen, die sich zudem anomal verhalten. Daher ist das immunologische Abwehrsystem nicht in der Lage, Infektionen und Neoplasmen zu bekämpfen, und der HIV-Infizierte stirbt gewöhnlich eher durch opportunistische Infektionen wie Pneumonie oder an Krebsleiden als im direkten Ergebnis der HIV-Infektionen. Andere mit der HIV-Infektion verbundene Zustände umfassen Thrombozytopenie, Kaposi-Sarkom und Infektion des Zentralnervensystems, die durch progrediente Demyelinisation charakterisiert ist, die in Demenz und Symptome wie progrediente Dysarthrie, Ataxie und Desorientiertheit hinausläuft. Die HIV-Infektion wurde ferner mit der peripheren Neuropathie, der progredienten generalisierten Lymphadenopathie (PGL) und dem AIDS-related complex (ARC) in Verbindung gebracht.

Die antiviralen, insbesondere antiretroviralen Eigenschaften und speziell die Anti-HIV-Eigenschaften der Verbindungen der Formel (I) und der Zwischenprodukte der Formel (IV-a) lassen darauf schließen, daß diese Verbindungen und Zwischenprodukte nützliche antivirale Chemotherapeutika für die Prophylaxe oder Therapie von Warmblütern sind, die an Virusinfektionen leiden, insbesondere für die Behandlung von durch HIV, speziell HIV-1 infizierte Menschen.

Wegen ihrer antiviralen und insbesondere ihrer antiretroviralen Eigenschaften sind die Verbindungen der Formel (I) und die Zwischenprodukte der Formel (IV-a), ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze und die stereoisomeren Formen derselben bei der Behandlung von Warmblütern, die durch Viren, insbesondere durch Retroviren infiziert sind, oder für die Prophylaxe dieser Warmblüter von Nutzen. Zu den Beispielen für retrovirale Infektionen beim Menschen gehören HIV, insbesondere HIV-1, und HTLV-I (human T-lymphotropic virus type I), die Leukämie und Lymphom verursachen. Als Beispiel für eine nicht beim Menschen auftretende retrovirale Infektion der Tiere soll das FeLV (feline leukemia virus = Katzen-Leukämievirus) erwähnt werden, das Leukämie und Immundefizit verursacht. Zu den Zuständen, denen mit den erfindungsgemäßen Verbindungen vorgebeugt werden kann oder die mit diesen behandelt werden können, speziell den Zuständen, die mit HIV und anderen pathogenen Retroviren im Zusammenhang stehen, gehören sowohl AIDS, AIDS-related complex (ARC), progrediente generalisierte Lymphadenopathie (PGL) als auch durch Retroviren verursachte chronische ZNS-Erkrankungen wie beispielsweise Demenz und multiple Sklerose mit HIV als Mediator.

In Anbetracht ihrer antiviralen, insbesondere antiretroviralen Wirksamkeit können die erfindungsgemäßen Verbindungen für Applikationszwecke in verschiedenen pharmazeutischen Formen formuliert werden. Um die erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen herzustellen, wird eine wirksame Menge der speziellen Verbindung als Base oder Hydrogensalz als der wirksame Bestandteil mit einem pharmazeutisch annehmbaren Carrier in inniger Durchmischung vereinigt, wobei der Carrier eine Vielzahl von Formen haben kann, was von der für die Applikation erwünschten Zubereitungsform abhängt. Wünschenswert ist, daß diese Arzneizubereitungen in einheitlicher Arzneiform vorliegen, die sich vorzugsweise für die orale, rektale und perkutane Applikation oder parenterale Injektion eignet. Beispielsweise können bei der Herstellung der Zubereitungen in einer oralen Arzneiform alle üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe wie z. B. Wasser, Glycole, Öle, Alkohole und dgl. im Falle von oralen flüssigen Zubereitungen wie Suspensionen, Sirupe, Elixiere und Lösungen oder feste Carrier wie Stärken, Zucker, Kaolin, Gleitmittel, Bindemittel, Desintegrationsmittel und dgl. im Falle von Pulvern, Pillen, Kapseln und Tabletten verwendet werden. Wegen ihrer leichten Applizierbarkeit stellen Tabletten und Kapseln die vorteilhafteste orale Arzneiform dar, wobei in diesem Fall offensichtlich feste pharmazeutische Carrier verwendet werden. Für parenterale Zubereitungen wird der Carrier gewöhnlich aus sterilem Wasser bestehen, zum mindesten zu einem großen Teil, obwohl andere Bestandteile, z. B. zur Verbesserung der Löslichkeit, enthalten sein können. Beispielsweise können Injektionslösungen hergestellt werden, bei denen der Carrier Kochsalzlösung, Glucoselösung oder ein Gemisch von Kochsalz- und Glucoselösung enthält. Ebenso können Injektionssuspensionen hergestellt werden, wobei geeignete flüssige Carrier, Suspendiermittel und dgl. verwendet werden können. Bei den Zubereitungen, die sich für die perkutane Applikation eignen, enthält der Carrier ein das Eindringen verstärkendes Mittel und/oder ein geeignetes Netzmittel, wahlfrei kombiniert mit geringfügigen Anteilen geeigneter Zusatzstoffe beliebiger Natur, wobei die Zusatzstoffe keine signifikante schädliche Wirkung auf die Haut ausüben. Die Zusatzstoffe können die Applikation auf der Haut erleichtern und/oder für die Herstellung der erwünschten Zubereitungen dienlich sein. Diese Zubereitungen können auf unterschiedliche Weise appliziert werden, z. B. als „transdermales Pflaster“, spot-on und als Salbe. Die Hydrogensalze von (I) und (IV-a) sind wegen ihrer erhöhten Wasserlöslichkeit im Vergleich zu den entsprechenden Basenformen bei der Herstellung wäßriger Zubereitungen offensichtlich geeigneter. Es ist besonders vorteilhaft, die oben erwähnten Arzneizubereitungen zwecks einfacher Applikation und gleichmäßiger Dosierung in Einheits-Arzneiform zu formulieren. Die Einheits-Arzneiform, wie sie in der Beschreibung und in den Patentansprüchen gebraucht wird, bezieht sich auf physikalisch diskrete Einheiten, die als Einzeldosen geeignet sind, wobei jede Einheit eine festgelegte Menge des wirksamen Bestandteils enthält, die so berechnet ist, daß die erwünschte therapeutische Wirkung in Verbindung mit dem erforderlichen pharmazeutischen Carrier erzielt wird. Beispiele für solche Einheits-Arzneiformen sind Tabletten (incl. Tabletten mit Bruchkerbe oder Überzugstabletten), Kapseln, Pillen, einzeldosierte Pulver, Oblaten, Injektionslösungen oder -suspensionen, Teelöffelmengen, Eßlöffelmengen und dgl. und abgeteilte Vielfache derselben.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Behandlung von Viruserkrankungen bei Warmblütern, die an diesen Viruserkrankungen leiden, durch Verabreichung einer antiviral wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines Zwischenprodukts der Formel (IV-a), eines pharmazeutisch annehmbaren Hydrogensalzes oder einer stereoisomeren Form derselben. Experten auf dem Gebiet der Behandlung von Viruserkrankungen können die antiviral wirksame Menge anhand der vorgelegten Prüfergebnisse leicht bestimmen. Im allgemeinen ist anzunehmen, daß eine wirksame Menge 0,01 mg/kg bis 20 mg/kg Körpermasse, insbesondere 0,1 mg/kg bis 5 mg/kg Körpermasse, beträgt. Es kann zweckdienlich sein, die erforderliche Dosis in zwei, drei, vier oder mehr Teildosen in geeigneten Zeitabständen über den Tag verteilt zu applizieren. Diese Teildosen können als Einheits-Arzneiformen formuliert werden, die z. B. 1 bis 1000 mg, besonders 5 bis 200 mg Wirkstoff je Einheits-Arzneiform enthalten. Die folgenden Beispiele sollen den Geltungsbereich der Erfindung in allen Aspekten verdeutlichen, ohne daß er dadurch eingeschränkt wird. Teile sind Masseteile, falls nicht anders angegeben.

Experimenteller Teil

A. Herstellung der Zwischenprodukte

Beispiel 1

- Zu einer Lösung von 11,8 Teilen 1-Propanamin in 24,9 Teilen 1,1'-Oxybisethan wurde in 3 min bei Raumtemperatur unter Rühren eine Lösung von 18,1 Teilen Ethyl-2-brompropanoat in 24,9 Teilen 1,1'-Oxybisethan gegeben. Nach 72 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch filtriert, und das Filtrat wurde mit einer kleinen Menge 1,1'-Oxybisethan gewaschen. Die vereinigten 1,1'-Oxybisethanschichten wurden unter vermindertem Druck abgedampft, wobei 15,9 Teile (100%) Ethyl-N-propylalanin als Rückstand gewonnen wurden (Zwischenprodukt 1).
- Ein Gemisch aus 9,90 Teilen 2-Amino-3-nitrobenzoesäure und 32,4 Teilen Thionylchlorid wurde 15 min bei der Rückflußtemperatur unter einer Argonatmosphäre gerührt. Nach 15 min wurde das überschüssige Thionylchlorid unter vermindertem Druck entfernt, wobei 10,8 Teile (100%) 2-Amino-3-nitrobenzoylchlorid als Rückstand gewonnen wurden (Zwischenprodukt 2).
- Zu einer gekühlten (0°C) Lösung von 8,65 Teilen Zwischenprodukt 1 und 5,52 Teilen N,N-Diethylethanamin in 53,2 Teilen Dichlormethan wurde unter Rühren im Laufe von 10 min eine Suspension von 10,83 Teilen Zwischenprodukt 2 in 119,7 Teilen Dichlormethan unter einer Argonatmosphäre gegeben. Nach 5 min wurde das Eisbad entfernt, und es wurde 1 h weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wurde nacheinander mit Wasser, NaHCO₃-Lösung (ges.), 2 n Citronensäure und erneut mit NaHCO₃-Lösung (ges.) extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet, filtriert und abgedampft, wobei 19,14 Teile (100%) Ethyl-N-(2-amino-3-nitrobenzoyl)-N-propylalanin gewonnen wurden (Zwischenprodukt 3).
- Eine Lösung von 17,5 Teilen Zwischenprodukt 3 in 80 Teilen Ethanol wurde bei 3,5 · 10⁵ Pa und Raumtemperatur mit 2,0 Teilen 10proz. Palladium/Kohle-Katalysator hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge wurde der Katalysator über Diatomeenerde abfiltriert, und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Das entstandene Öl wurde im Vakuum (3,3 · 10³ Pa) in einem Ölbad 1,5 h bei 100°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde das Öl durch Säulenchromatographie (Silicagel; CH₂Cl₂/CH₃OH, 20:1) gereinigt, wobei 4,6 Teile (34,4%) 9-Amino-3-methyl-4-propyl-3H-1,4-benzodiazepin-2,5 (1H, 4H)-dion als Zwischenprodukt gewonnen wurden (Zwischenprodukt 4).
- Zu einer gekühlten (0°C) Suspension von 1,28 Teilen Lithiumalanat in 52 Teilen 1,2-Dimethoxyethan wurden unter Rühren unter einer Argonatmosphäre im Laufe von 5 min 1,39 Teile Zwischenprodukt 4 gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst 2 h bei 0°C und dann 72 h bei Rückflußtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit einer Lösung von 1,3 Teilen Wasser und 3,6 Teilen Tetrahydrofuran, 1,3 Teilen 15proz. Natriumhydroxidlösung und 3,9 Teilen Wasser. Nach 1 h Rühren wurde das Ganze filtriert. Der Rückstand wurde 5 min in 45 Teilen Tetrahydrofuran unter Rückfluß gekocht und danach erneut filtriert. Die vereinigten Filtrate wurden getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck abgedampft, wobei 1,24 Teile (100%) 2,3,4,5-Tetrahydro-3-methyl-4-propyl-1H-1,4-benzodiazepin-9-amin gewonnen wurden (Zwischenprodukt 5).

Beispiel 2

- Zu einem gekühlten (-12°C) Gemisch von 9,10 Teilen 2-Amino-3-nitrobenzoesäure, 6,95 Teilen Methyl-L-α-alanin-Monohydrochlorid, 13,50 Teilen 1-Hydroxy-1H-1,2,4-benzotriazol-Monohydrat und 178 Teilen Tetrahydrofuran wurden unter Rühren in Portionen 5,05 Teile N-Methylmorpholin und nach 5 min 10,3 Teile N,N'-Methantetraylbis cyclohexanamin unter einer Argonatmosphäre gegeben. Es wurde 5 1/2 h bei -12°C und 15 h bei Raumtemperatur weitergeführt. Nach 1/2 h Abkühlen auf 0°C wurde das Reaktionsgemisch filtriert. Das Filtrat wurde abgedampft, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und NaHCO₃ (ges.) verteilt. Die Ethylacetatschicht wurde abgetrennt, mit NaHCO₃ (ges.) gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde abfiltriert und mit kaltem Ethanol und 1,1'-Oxybisethan gewaschen, wobei 13,08 Teile (97,9%) (-)-Methyl-(S)-2-[(2-amino-3-nitrobenzoyl)amino]propanoat vom F. 132,9°C gewonnen wurden (Zwischenprodukt 6).
- Ein Gemisch von 12,58 Teilen Zwischenprodukt 6, 3,50 Teilen 10proz. Palladium/Kohle-Katalysator und 158 Teilen Ethanol wurde 4 h in einer Parr-Bombe bei Raumtemperatur und einem Druck von 3,1 · 10⁵ Pa hydriert. Der Katalysator wurde über Diatomeenerde abfiltriert, und das Filtrat wurde abgedampft. Der ölige Rückstand wurde im Vakuum (3,3 · 10³ Pa) 10 min bei 150°C und 40 min bei 202°C unter Rühren erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde der zerkleinerte Feststoff mit Ethanol verrieben. Das Produkt wurde abfiltriert und mit kaltem Ethanol und 1,1'-Oxybisethan gewaschen, wobei 5,58 Teile (57,7%) (+)-Methyl-(S)-9-Amino-3,4-dihydro-3-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dion gewonnen wurden (Zwischenprodukt 7).
- 5,00 Teile Zwischenprodukt 7 wurden bei 25°C und unter einem Argonstrom zu einer Suspension von 5,55 Teilen Lithiumalanat in 154,5 Teilen 1,4-Dioxan gegeben. Nach dem Abkühlen auf 10°C wurden nacheinander 5,55 Teile Wasser, 9,16 Teile 15proz. NaOH und 16,65 Teile Wasser zugefügt. Das Ganze wurde 2 h gerührt und anschließend filtriert. Der Rückstand wurde nacheinander mit 178 Teilen heißem Tetrahydrofuran und 133 Teilen heißem Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde in eine Lösung von 7,36 Teilen N-Methylmorpholin in 133 Teilen Dichlormethan gegossen. Das Ganze wurde zu einer Lösung von 4,82 Teilen Chlorameisensäuretrichlormethylester in 160 Teilen Dichlormethan im Laufe von 15 min bei 0°C und unter einem Argonstrom gegeben. Nach 10 min Rühren bei 0°C wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und eingedampft. Zu dem Rückstand wurden 70 Teile einer (15proz.) wäßrigen 1,4-Dioxanlösung gegeben, und das Gemisch wurde 45 min auf einem Dampfbad unter einem Stickstoffstrom

erwärmt, abgekühlt und mit Dichlormethan (2 × 66,5 Teile) extrahiert. Die wäßrige Schicht wurde filtriert und mit NH₄OH (konz.) basisch gestellt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit wenig kaltem Wasser gewaschen, getrocknet und zweimal mit 6,24 Teilen 2-Propanol verrieben, wobei 1,59 Teile (32,1 %) (+)-(S)-4,5,6,7-Tetrahydro-5-methyl-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-on vom F. 206,5°C gewonnen werden (Zwischenprodukt 8).

d) Zu einem Gemisch von 0,64 Teilen Zwischenprodukt 8, 0,5 Teilen Natriumcarbonat, 0,52 Teilen Kaliumiodid und 9,4 Teilen N,N-Dimethylformamid wurden unter Rühren bei Raumtemperatur unter einer Argonatmosphäre 0,56 Teile 1-Brom-3-methyl-2-buten gegeben. Nach 24 h Rühren wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde zwischen 32 Teilen Dichlormethan und 35 Teilen Natriumchloridlösung verteilt. Die wäßrige Phase wurde nochmals mit 32 Teilen Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit 35 Teilen Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus 6,5 Teilen Acetonitril kristallisiert. Das kristallisierte Produkt wurde abfiltriert und 16 h bei 81 °C im Hochvakuum getrocknet, wobei 0,38 Teile (45 %) (+)-(S)-4,5,6,7-Tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2-(1H)-on vom F. 136,4°C gewonnen wurden (Zwischenprodukt 9).

e) Eine Suspension von 38,16 Teilen Zwischenprodukt 9 und 15 Teilen Natriumcarbonat in 578 Teilen Phosphor(V)-oxidchlorid wurde 2 Tage bei 60°C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Das überschüssige Phosphor(V)-oxidchlorid wurde im Vakuum bei 30–50°C abdestilliert. Der entstandene Feststoff wurde abgekühlt (Eisbad) und danach in 500 Teilen Wasser gelöst. Unter kräftigem Umschwenken wurde die Lösung durch langsame Zugabe von 1000 ml NaHCO₃ (ges.) basisch gestellt. Das Produkt wurde mit Dichlormethan (3 × 355 Teile) extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden mit NaHCO₃ (ges.) und NaCl (ges.) gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei 27 Teile (66,5 %) (S)-2-Chlor-4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)-imidazo-[4,5-1-jk][1,4]benzodiazepin gewonnen wurden (Zwischenprodukt 10).

Beispiel 3

a) Eine Lösung von 2,6 Teilen Methyl-2-brom-3-nitrobenzoat, 1,75 Teilen N-[(2-Amino-1-methyl)ethyl]benzenmethanamin und 1,06 Teilen Natriumcarbonat in 8 Teilen 1-Butanol wurde gerührt und 30 min unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde mit 20 Teilen Wasser versetzt, und das Produkt wurde zweimal mit 30 Teilen Trichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus der öligen freien Base wurde das Hydrochlorid in üblicher Weise hergestellt. Das Salz wurde abfiltriert, mit 2-Propanol gewaschen und getrocknet, wobei 3,4 Teile (89,5 %) Methyl-3-nitro-2-[[2-methyl-2-[(phenylmethyl)-amino]ethyl]amino]benzoat-Hydrochlorid vom F. 204°C gewonnen wurden (Zwischenprodukt 11).

b) Ein Gemisch aus 3,8 Teilen Zwischenprodukt 11, 15 Teilen 2 n Natriumhydroxidlösung und 4 Teilen 2-Propanol wurde gerührt und eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Zu dem kochenden Reaktionsgemisch wurde danach eine Lösung von 3 Teilen konz. Chlorwasserstoffsäure und 5 Teilen Wasser gegeben. Nach dem Abkühlen wurde das Produkt abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus 80 Teilen Eisessig umkristallisiert, wobei 3 Teile (82 %) 3-Nitro-2-[[[2-[(phenylmethyl)amino]-2-methyl]ethyl]amino]benzoesäure vom F. 227°C gewonnen wurden (Zwischenprodukt 12).

c) Ein Gemisch von 189,3 Teilen Zwischenprodukt 12, 400 Teilen Thionylchlorid und 400 Teilen Methylbenzen wurde gerührt und 2 h unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde in 600 Teilen Methylbenzen aufgenommen. Das Ganze wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung behandelt. Die abgetrennte organische Schicht wurde mit wasserfreiem Natriumcarbonat getrocknet, filtriert und auf ein Volumen von etwa 500 Teilen eingeeengt. Nach dem Stehen bei Raumtemperatur fiel das Produkt teilweise aus. Es wurde abfiltriert (das Filtrat wurde beiseite gestellt), nacheinander mit 2-Propanol und 1,1'-Oxybisethan gewaschen und getrocknet, wobei eine erste Fraktion von 123,5 Teilen rohem 2,3,4,5-Tetrahydro-3-methyl-9-nitro-4-(phenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-5-on gewonnen wurde. Das Lösungsmittel wurde von der Mutterlauge abgedampft. Der Rückstand wurde in 160 Teilen siedendem 2-Propanol gelöst und kristallisierte bei Raumtemperatur. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert, nacheinander mit 2-Propanol und 1,1'-Oxybisethan gewaschen und getrocknet, wobei eine zweite unreinere Fraktion von 28 Teilen 2,3,4,5-Tetrahydro-3-methyl-9-nitro-4-(phenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-5-on gewonnen wurde. Die beiden rohen Fraktionen wurden aus Ethanol umkristallisiert, wobei 137 Teile (85 %) 2,3,4,5-Tetrahydro-3-methyl-9-nitro-4-(phenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-5-on vom F. 125°C gewonnen wurden (Zwischenprodukt 13).

d) Zu einer Suspension von 14 Teilen Lithiumalanat in 40 Teilen Benzen und 50 Teilen Tetrahydrofuran, die gerührt und unter Rückfluß gekocht wurde, wurde eine Lösung von 20,2 Teilen Zwischenprodukt 13 in 200 Teilen Tetrahydrofuran gegeben, und das Ganze wurde 2,5 h weitergerührt und unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde in zerkleinertem Eis abgekühlt und zersetzt, indem nacheinander Wasser, 15proz. Natriumhydroxidlösung und wiederum Wasser zugefügt wurden. Der anorganische Anteil wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde eingedampft. Zu dem Rückstand wurden 40 Teile Methylbenzen gegeben, und diese Lösung wurde bis zur Trockne abgedampft, wobei 19,8 Teile (87,6 %) 9-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-4-(phenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-5-on als rücker, ölliger Rückstand gewonnen wurden (Zwischenprodukt 14), der ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet wurde.

e) Ein Gemisch von 19,8 Teilen Zwischenprodukt 14 und 7,2 Teilen Harnstoff wurde auf eine Temperatur zwischen 210 und 220°C erwärmt, bis das Schäumen und die Entwicklung von gasförmigem Ammoniak aufgehört hatten (etwa 10 Minuten). Das Reaktionsgemisch wurde auf etwa 100°C abgekühlt und mit 120 Teilen 1 n Chlorwasserstoffsäurelösung zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde vom ölligen Rückstand dekantiert, mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Das Filtrat wurde abgekühlt, mit Ammoniumhydroxid alkalisch gemacht, und das Produkt wurde einmal mit 75 Teilen Trichlormethan und einmal mit 150 Teilen Trichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 24 Teilen 2-Propanol verrieben, abfiltriert und aus Ethanol und danach aus 4-Methyl-2-pentanone umkristallisiert, wobei 2,5 Teile (11,5 %) 4,5,6,7-Tetrahydro-5-methyl-6-(phenylmethyl)imidazo-[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2-(1H)-on vom F. 205°C gewonnen wurden (Zwischenprodukt 15).

f) Ein Gemisch von 8 Teilen Zwischenprodukt 15 und 1 Teil 10proz. Palladium/Kohle-Katalysator in 80 Teilen Eisessig wurde bei etwa 38°C hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge wurde der Katalysator abfiltriert und die Essigsäure abgedampft. Der Rückstand wurde in 75 Teilen Wasser gelöst, und die Lösung wurde mit 30 Teilen konz. Ammoniumhydroxidlösung alkalisch gemacht. Das Produkt kristallisierte bei Raumtemperatur. Es wurde abfiltriert, mit Wasser

gewaschen und aus 20 Teilen 2-Propanol umkristallisiert, wobei 3,7 Teile (66,8%) 4,5,6,7-Tetrahydro-5-methyl-imidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-on vom F. 190,5°C gewonnen wurden (Zwischenprodukt 16).

g) Zu einer Lösung von 1,0 Teil Zwischenprodukt 16, 0,816 Teilen Kaliumiodid und 0,782 Teilen Natriumcarbonat in 56,4 Teilen N,N-Dimethylformamid wurde unter Rühren eine Lösung von 0,88 Teilen 1-Brom-3-methyl-2-buten in 14 Teilen N,N-Dimethylformamid zugetropft. Nach 22,5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum bei ~ 70°C eingengt. Der Rückstand wurde zweimal zwischen 130 Teilen Dichlormethan und 100 Teilen einer Mischung aus Wasser und einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung (50:50 Volumenteile) verteilt. Die vereinigten wäßrigen Schichten wurden mit 78 Teilen Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanschichten wurden vereinigt und mit 100 Teilen einer gesättigten Natriumchloridlösung extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet, filtriert und im Vakuum bei ~ 40°C eingengt. Der Rückstand wurde zweimal aus 16 Teilen Acetonitril kristallisiert. Das Ganze wurde 45 min bei 0–5°C gekühlt; das kristallisierte Produkt wurde abfiltriert, mit 4 Teilen kaltem (0–5°C) Acetonitril gewaschen und über Nacht im Vakuum bei 78°C getrocknet, wobei 0,805 Teile (60,3%) (±)-4,5,6,7-Tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-on vom F. 158,0°C gewonnen wurden (Zwischenprodukt 17).

h) Eine Suspension von 1,0 Teil Zwischenprodukt 17 in 8,25 Teilen Phosphor(V)-oxidchlorid wurde 15 h bei 90°C unter einer Stickstoffatmosphäre erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde eingengt, und der Rückstand wurde zwischen NaHCO₃ (ges.) und Dichlormethan verteilt. Die wäßrige Schicht wurde nochmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit NaHCO₃ (ges.) und NaCl (ges.) gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei 1,05 Teile (98,3%) 2-Chlor-4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin gewonnen wurden (Zwischenprodukt 18).

Beispiel 4

a) Ein Gemisch von 41,49 Teilen 6-Chlor-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-dion und 31,40 Teilen Methyl-L-α-alanin-Monohydrochlorid in 108 Teilen Pyridin wurde 10 h unter einer Argonatmosphäre unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Ethanol verrieben. Das Produkt wurde abfiltriert und mit Ethanol gewaschen, wobei 24,77 Teile (52,5%) (S)-7-Chlor-3,4-dihydro-3-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dion gewonnen wurden (Zwischenprodukt 19).

b) 24,55 Teile Zwischenprodukt 19 wurden bei 0°C und unter Argon in Portionen zu 142 Teilen Salpetersäure gegeben. Nach 3 1/2 Stunden bei 0°C wurde die Lösung langsam unter Rühren zu 450 Teilen Eis gegeben. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und über Nacht bei Raumtemperatur getrocknet, wobei 27,84 Teile (93,9%) (S)-7-Chlor-3,4-dihydro-3-methyl-9-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dion gewonnen wurden (Zwischenprodukt 20).

c) Zu einer gekühlten (0°C) Suspension von 18,2 Teilen Lithiumalanat in 261 Teilen 1,2-Dimethoxyethan wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in Portionen 16,14 Teile Zwischenprodukt 20 gegeben. Das Gemisch wurde 2 h bei 0°C und 40 h bei der Rückflußtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf 0°C wurde ein Gemisch von 18,2 Teilen Wasser und 48,1 Teilen Tetrahydrofuran, 21,1 Teilen 15proz. NaOH und 54,6 Teilen Wasser zugefügt. Das Gemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Der Niederschlag wurde 5 min in Tetrahydrofuran unter Rückfluß gekocht und wieder abfiltriert. Die vereinigten Filtrate wurden getrocknet, filtriert und abgedampft, und der Rückstand wurde in 399 Teilen Dichlormethan gelöst. Nach dem Trocknen und Filtrieren wurde diese Lösung mit 18,2 Teilen N-Methylmorpholin vereinigt, und das Ganze wurde bei 0°C und unter Argon zu einem Gemisch von 11,9 Teilen Chlorameisensäuretrichlormethylester und 665 Teilen Dichlormethan zugetropft. Das Ganze wurde abgedampft, und der Rückstand wurde in 150 ml Wasser/1,4-Dioxan (85:15) aufgenommen. Das Gemisch wurde 2 h auf einem Dampfbad unter Stickstoff erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde der Feststoff abfiltriert und in 80 Teilen Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit NH₄OH basisch gestellt und 45 min gerührt. Das Produkt wurde abfiltriert und nacheinander aus Acetonitril und 2-Propanol kristallisiert, wobei 2,28 Teile (16%) (+)-(S)-9-Chlor-4,5,6,7-tetrahydro-5-methylimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-on vom F. 202,2°C gewonnen wurden; [α]_D²⁰ = +72,6° (c = 0,98% in Methanol) (Zwischenprodukt 21).

d) Zu einem Gemisch von 2,99 Teilen Zwischenprodukt 21, 2,00 Teilen Natriumcarbonat, 2,08 Teilen Kaliumiodid und 37,6 Teilen N,N-Dimethylformamid wurden unter Rühren 2,24 Teile 1-Brom-3-methyl-2-buten unter einer Argonatmosphäre gegeben. Nach 4 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch abgedampft, und der Rückstand wurde zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Die organische Schicht wurde mit NaCl (ges.) gewaschen, getrocknet, filtriert und abgedampft. Der Rückstand wurde aus Acetonitril (2×) kristallisiert. Das Produkt wurde abfiltriert, mit kaltem Acetonitril gewaschen und getrocknet, wobei 1,74 Teile (45,2%) (+)-(S)-9-Chlor-4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-on vom F. 135,6°C gewonnen wurden (Zwischenprodukt 22).

e) Eine Suspension von 2,5 Teilen Zwischenprodukt 22 und 0,87 Teilen Natriumcarbonat in 33 Teilen Phosphor(V)-oxidchlorid wurde 24 h bei 90°C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Das überschüssige Phosphor(V)-oxidchlorid wurde im Vakuum abdestilliert. Der entstandene Feststoff wurde abgekühlt (Eisbad) und dann in Wasser aufgenommen. Unter kräftigem Umschwenken wurde das Gemisch durch langsame Zugabe von NaHCO₃ (ges.) basisch gestellt. Das Produkt wurde mit Dichlormethan (3 × 44,3 Teile) extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden mit NaHCO₃ (ges.) und NaCl (ges.) gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei 2,57 Teile (97,0%) (S)-2,9-Dichlor-4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin gewonnen wurden (Zwischenprodukt 23).

f) Ein Gemisch von 298,42 Teilen Zwischenprodukt 20 und 3324 Teilen Ethanol wurde bei 50°C und Normaldruck mit 21,04 Teilen 5proz. Platin/Kohle-Katalysator hydriert. Gegen Ende der Hydrierung wurde die Temperatur auf 70°C erhöht. Das Reaktionsgemisch wurde noch heiß filtriert, und der Katalysator wurde mit siedendem Ethanol gewaschen. Das Filtrat wurde über Nacht in einem Eisbad gerührt und danach eingengt. Der Rückstand wurde auf Eis abgekühlt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Methylbenzen gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet, wobei 187,7 Teile (74,6%) (S)-9-Amino-7-chlor-3,4-dihydro-3-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dion gewonnen wurden (Zwischenprodukt 24).

g) Zu einer gekühlten (Eisbad) Suspension von 29,3 Teilen Lithiumalanat in 392 Teilen 1,2-Dimethoxyethan wurden in Portionen 30,78 Teile Zwischenprodukt 24 unter einer Stickstoffatmosphäre gegeben. Das Gemisch wurde 22 h unter Rückfluß gekocht, auf 0–5°C abgekühlt und danach mit einem Gemisch aus 36,5 Teilen 1,2-Dimethoxyethan und 42 Teilen Wasser aufgearbeitet. Anschließend wurden 48,7 Teile 15proz. NaOH und 135 Teile Wasser zugefügt. Nach 15 min Rühren wurde das Ganze filtriert, und

der Niederschlag wurde mit 1,2-Dimethoxyethan gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden abgedampft, und der Rückstand wurde getrocknet, wobei 25,4 Teile (93,7%) (S)-7-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-1 H-1,4-benzodiazepin-9-amin gewonnen wurden (Zwischenprodukt 25).

h) Zu einer erwärmten (40°C) Lösung von 91 Teilen Zwischenprodukt 25 in 500 ml 1,2-Dimethoxyethan wurden nacheinander 1 253 Teile N,N-Dimethylformamid, 66,98 Teile Natriumcarbonat und 71,38 Teile Kaliumiodid gegeben. Nach dem Abkühlen auf 0–5°C wurde eine Lösung von 271,3 Teilen 1-Chlor-3-methyl-2-buten in 270 Teilen N,N-Dimethylformamid unter einer Stickstoffatmosphäre zugetropft. Das Ganze wurde 18 h bei 0–5°C gerührt und dann zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die wäßrige Schicht wurde abgetrennt und nochmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanschichten wurden mit Wasser gewaschen (7×), getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (Silicagel; $C_6H_5CH_3/i-C_3H_7OH$, 98:2). Das Elutionsmittel der erwünschten Fraktion wurde abgedampft, wobei 43,64 Teile (51,8%) (S)-7-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-4-(3-methyl-2-butenyl)-1 H-1,4-benzodiazepin-9-amin gewonnen wurden (Zwischenprodukt 26).

B. Herstellung der Endprodukte

Beispiel 5

Zu einer Lösung von 1,24 Teilen Zwischenprodukt 5 in 4,5 Teilen Ethanol und 1,1 Teilen Wasser wurden unter Rühren 0,36 Teile Kaliumhydroxid gegeben. Nach 8 min Rühren bei Raumtemperatur wurden 0,5 Teile Kohlenstoffdisulfid zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min gerührt und dann 1 h in einem Ölbad bei 90°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch mit 5,6 Teilen Wasser verdünnt, worauf 0,47 Teile Essigsäure zugefügt wurden. Das Gemisch wurde filtriert, und das Filtrat wurde mit konz. Ammoniumhydroxid behandelt. Das Ganze wurde zweimal mit 32,5 Teilen Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (Silicagel; CH_2Cl_2/CH_3OH , 10:1). Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, und das Elutionsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde in Acetonitril verrieben. Das Produkt wurde abfiltriert und getrocknet, wobei 0,30 Teile (20,4%) 4,5,6,7-Tetrahydro-5-methyl-6-propylimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1 H)-thion vom F. 149–151°C gewonnen wurden. (Verbindung 1).
Nach dem gleichen Verfahren und ausgehend von 2,3,4,5-Tetrahydro-3-methyl-4-allyl-1 H-1,4-benzodiazepin-9-amin kann auch 4,5,6,7-Tetrahydro-5-methyl-6-allylimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1 H)-thion hergestellt werden (Verbindung 2).

Beispiel 6

Zu einer Lösung von 2,57 Teilen Zwischenprodukt 23 in 27,7 Teilen Ethanol wurden 1,21 Teile Thioharnstoff gegeben. Nach 24 h Kochen unter Rückfluß wurde das Reaktionsgemisch eingeeengt, und der Rückstand wurde zwischen $NaHCO_3$ (ges.) und Dichlormethan verteilt. Die organische Schicht wurde mit $NaHCO_3$ (ges.), Wasser und NaCl (ges.) gewaschen, getrocknet, filtriert und abgedampft. Der Rückstand wurde zweimal durch Säulenchromatographie gereinigt (flash Chromatographie; Silicagel; CH_2Cl_2/CH_3OH , 30:1; HPLC; Silicagel; $CH_3COOC_2H_5/Hexan$, 4:6). Das Elutionsmittel der erwünschten Fraktion wurde abgedampft, wobei 0,34 Teile (13,3%) (+)-(S)-9-Chlor-4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1 H)-thion vom F. 180,3°C gewonnen wurden; $[\alpha]_D^{20} = +8,3^\circ$ (c = 0,96% in Methanol) (Verbindung 3).

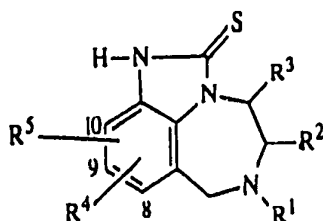
In ähnlicher Weise wurden hergestellt:

(±)-4,5,6,7-Tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1 H)-thion, F. 128,0°C (Zers.) (Verbindung 4),

(+)-(S)-4,5,6,7-Tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1 H)-thion, F. 174,5°C, $[\alpha]_D^{20} = +15,95^\circ$ (c = 1% in Ethanol) (Verbindung 5).

Beispiel 7

Ein Gemisch von 43,0 Teilen Zwischenprodukt 26, 3 152 Teilen Dichlormethan und 30,1 Teilen N,N-Diethylethanamin wurde bei 0–5°C unter einer Stickstoffatmosphäre und gegen Licht geschützt gerührt. Bei 0–5°C wurde eine Lösung von 16,3 Teilen Thiophosgen in 299 Teilen Dichlormethan zugetropft. Das Ganze wurde 1 h bei 0–5°C gerührt und dann auf etwa 1000 ml eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen (2×), getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (Silicagel; $C_6H_5CH_3/CH_3COOC_2H_5$, 88:12). Das Elutionsmittel der erwünschten Fraktion wurde abgedampft, wobei 19,5 Teile (51,2%) (+)-(S)-9-Chlor-4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)imidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1 H)-thion vom F. 186,3°C gewonnen wurden; $[\alpha]_D^{20} = +11,79^\circ$ (conc. = 1% in CH_3OH) (Verbindung 3).
Alle anderen in Tabelle I verzeichneten Verbindungen können nach dem Verfahren gemäß dem Beispiel hergestellt werden, auf das in der Spalte Beispiel Nr. verwiesen wird.



Verbin- dung	Beisp. Nr.	Physikalische Daten				
Comp. No.	Ex. No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴ , R ⁵	physical data
1	5	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	H	mp. 149–151°C
2	5	CH ₂ -CH=CH ₃	CH ₃	H	H	
3	6	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	9-Cl	(S); mp. 186,3°C/[α] _D ²⁰ = +11,79° (c = 1% in methanol)
4	6	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	mp. 128,0°C (dec.)
5	6	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	(S); mp. 174,5°C/[α] _D ²⁰ = +15,95° (c = 1% in ethanol)
6	6	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	(R); mp. 178,5°C/[α] _D ²⁰ = -16,43° (c = 0,1% in ethanol)
7	6	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	9-Cl	(S)/HCl; mp. > 270°C
8	6	CH ₂ -C(CH ₃)=CH ₂	CH ₃	H	H	(S); mp. 137,6°C/[α] _D ²⁵ = +26,2° (c = 1,09% in methanol)
9	6	CH ₂ -c.C ₃ H ₅	CH ₃	H	H	(S); mp. 197,4°C/[α] _D ²⁵ = +21,4° (c = 0,83% in CHCl ₃)
10	6	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	9-F	(S); mp. 168,5–171°C
11	6	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	9-CH ₃	(S);
12	6	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	9-OH	(S);
13	6	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	9-CN	(S);
14	6	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	9-NO ₂	(S);
15	6	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	8-CH ₃	(S); mp. 147,6°C/[α] _D ²⁵ = +7,4° (c = 0,33% in methanol)
16	6	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	9-CF ₃	(S);
17	6	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	9-Cl, 10-Cl	(S); mp. 168–172°C
18	6	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	9-OCH ₃ , 10-OCH ₃	(S);
19	6	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	8-CH ₃ , 9-Cl	(S);
20	6	CH ₂ -c.C ₃ H ₅	CH ₃	H	9-Cl	(S); mp. 171–174°C
21	6	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	H	H	(S);
22	6	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	H	9-Cl	(S);
23	6	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	(S);
24	6	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H	trans; 156°C
25	6	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H	cis
26	6	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	H	9-Cl	
27	6	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	9-OCH ₃	(S);
28	6	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	9-Cl	(R); mp. 183–184°C

mp. = F. (Schmelzpunkt); dec. = Zers. (Zersetzung)

C. Pharmakologisches Beispiel

Beispiel 8

Zur In-vitro-Beurteilung der Anti-HIV-Substanzen wurde eine schnelle, empfindliche und automatisierte Prüfmethode angewendet. Eine HIV-1-transformierte T4-Zelllinie MT-4, von der früher (Koyanagi et al., Int. J. Cancer 36 (1985) S. 445–451) gezeigt worden war, daß sie für eine HIV-Infektion hochanfällig und permissiv ist, diente als Targetzelllinie. Die Inhibierung des HIV-induzierten zytopathogenen Effekts wurde als Endpunkt benutzt. Die Lebensfähigkeit sowohl der HIV-infizierten als auch der mock-infizierten* Zellen wurde spektrophotometrisch über die In-situ-Reduktion von 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT) bestimmt. Die 50%ige zytotoxische Dosis (CD₅₀ in µg/ml) wurde als die Konzentration der Verbindung definiert, die die Extinktion der mock-infizierten Kontrollprobe um 50% reduzierte. Der Schutz in Prozent, der durch die Verbindung in HIV-infizierten Zellen erreicht wird, wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{(OD_T)_{HIV} - (OD_C)_{HIV}}{(OD_C)_{MOCK} - (OD_C)_{HIV}} \text{ in \%}$$

(OD_T)_{HIV} ist die optische Dichte, die mit einer gegebenen Konzentration der zu prüfenden Verbindung in HIV-infizierten Zellen gemessen wurde; (OD_C)_{HIV} ist die optische Dichte, die für die unbehandelten HIV-infizierten Zellen der Kontrolle gemessen wurde; (OD_C)_{MOCK} ist die optische Dichte, die für die unbehandelten mock-infizierten Zellen der Kontrolle gemessen wurde. Alle Werte der optischen Dichte wurden bei 540 nm bestimmt. Die Dosis, die entsprechend der vorstehenden Formel 50%igen Schutz bewirkt, wurde als 50%ige effektive Dosis (ED₅₀ in µg/ml) definiert. Das Verhältnis von CD₅₀ zu ED₅₀ wurde als Selektivitätsindex (SI) definiert.

* mock = Pseudo-, scheinbar

Tabelle 250%ige zytotoxische Dosis (CD₅₀), 50%ige effektive Dosis (ED₅₀) und Selektivitätsindex (SI)

	compound	CD ₅₀ (µg/ml)	ED ₅₀ (µg/ml)	SI
	1	147	0,155	948
	3	10	0,0005	20400
	4	25	0,013	1923
	5	325	0,008	40625
	6	≥ 250	0,045	≥ 5555
	7	23	0,0018	12778
	8	4,6	0,012	365
	9	> 250	0,0166	> 15029

D. Zubereitungsbeispiele**Beispiel 9****Orale Tropfen**

500 Teile Wirkstoff wurden bei 60–80°C in 0,5l 2-Hydroxypropansäure und 1,5l Polyethylenglycol gelöst. Nach dem Abkühlen auf 30–40°C wurden 35l Polyethylenglycol zugefügt, und die Mischung wurde gut gerührt. Danach wurde eine Lösung von 1750 Teilen Natrium-Saccharin in 2,5l gereinigtem Wasser zugegeben, und unter Rühren wurden 2,5l Kakaoaroma und Polyethylenglycol bis zu einem Volumen von 50l zugefügt, so daß eine orale Tropfenlösung mit 10mg/ml Wirkstoff gewonnen wurde. Die entstandene Lösung wurde in geeignete Gefäße abgefüllt.

Beispiel 10**Orale Lösung**

9 Teile Methyl-4-hydroxybenzoat und 1 Teil Propyl-4-hydroxybenzoat wurden in 4l siedendem gereinigtem Wasser gelöst. In 3l dieser Lösung wurden zunächst 10 Teile 2,3-Dihydroxybutandisäure und anschließend 20 Teile Wirkstoff gelöst. Die letztgenannte Lösung wurde mit dem Rest der erstgenannten Lösung vereinigt, und 12l 1,2,3-Propantriol und 3l 70proz. Sorbitlösung wurden zugefügt. 40 Teile Natrium-Saccharin wurden in 0,5l Wasser gelöst und mit 2ml Himbeer- und 2ml Stachelbeeressenz versetzt.

Die letztgenannte wurde mit der erstgenannten Lösung vereinigt, und es wurde mit Wasser auf ein Volumen von 20l aufgefüllt, so daß eine orale Lösung gewonnen wurde, die 5mg Wirkstoff je Teelöffelmenge (5ml) enthält. Die entstandene Lösung wurde in geeignete Gefäße abgefüllt.

Beispiel 11**Kapseln**

20 Teile Wirkstoff, 6 Teile Natriumlaurylsulfat, 56 Teile Stärke, 56 Teile Lactose, 0,8 Teile kolloides Silicium(IV)-oxid und 1,2 Teile Magnesiumstearat wurden kräftig verrührt. Die entstandene Mischung wurde danach in 1000 geeignete Hartgelatine kapseln abgefüllt, von denen jede 20mg Wirkstoff enthält.

Beispiel 12**Filmüberzugstabletten****Herstellung des Tablettenkerns**

Eine Mischung von 100 Teilen Wirkstoff, 570 Teilen Lactose und 200 Teilen Stärke wurde gut gemischt und anschließend mit einer Lösung von 5 Teilen Natriumdodecylsulfat und 10 Teilen Polyvinylpyrrolidon (Kollidon-K90®) in etwa 200ml Wasser angefeuchtet. Das feuchte Pulvergemisch wurde gesiebt, getrocknet und erneut gesiebt. Zugefügt wurden 100 Teile mikrokristalline Cellulose (Avicel®) und 15 Teile gehärtetes Pflanzenöl (Stereotex®). Das Ganze wurde gut gemischt und zu 10000 Tabletten gepreßt, von denen jede 10mg Wirkstoff enthält.

Überziehen

Zu einer Lösung von 10 Teilen Methylcellulose (Methocel 60 HG®) in 75ml vergälltem Ethanol wurde eine Lösung von 5 Teilen Ethylcellulose (Ethocel 22cps®) in 150ml Dichlormethan gegeben. Danach wurden 75ml Dichlormethan und 2,5ml 1,2,3-Propantriol zugefügt. 10 Teile Polyethylenglycol wurden geschmolzen und in 75ml Dichlormethan gelöst. Die letztgenannte wurde zu der erstgenannten Lösung gegeben, worauf 2,5 Teile Magnesiumoctadecanoat, 5 Teile Polyvinylpyrrolidon und 30ml konzentrierte Farbstoffsuspension (Opaspray K-1-2109®) zugefügt wurden, und das Ganze wurde homogenisiert. Die Tablettkerne wurden in einem Coater mit der so gewonnenen Mischung überzogen.

Beispiel 13**Injektionslösung**

1,8 Teile Methyl-4-hydroxybenzoat und 0,2 Teile Propyl-4-hydroxybenzoat wurden in etwa 0,5l siedendem Wasser (für Injektionen) gelöst. Nach dem Abkühlen auf etwa 50°C wurden unter Rühren 4 Teile Milchsäure, 0,05 Teile Propylenglycol und 4 Teile Wirkstoff zugefügt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser (für Injektionen) zu 1l aufgefüllt, wobei eine Lösung mit 4mg/ml Wirkstoff gewonnen wurde. Die Lösung wurde durch Filtrieren sterilisiert (U.S.P. XVII, S. 811) und in sterile Gefäße abgefüllt.

Beispiel 14

Suppositorien

3 Teile Wirkstoff wurden in einer Lösung von 3 Teilen 2,3-Dihydroxybutandisäure in 25 ml Polyethylenglycol 400 gelöst. 12 Teile oberflächenaktive Substanz (SPAN [®]) und Triglyceride (Witepsol 555 [®]) in einer 300 Teile ergebenden Menge wurden verschmolzen. Die letztgenannte Mischung wurde mit der erstgenannten Lösung gut vermischt. Die so erhaltene Mischung wurde bei einer Temperatur von 37–38°C in Formen zu 100 Suppositorien mit je 30 mg/ml Wirkstoff gegossen.

Beispiel 15

Injektionslösung

60 Teile Wirkstoff und 12 Teile Benzylalkohol wurden gut gemischt und mit Sesamöl zu 1 l aufgefüllt, so daß eine Lösung mit 60 mg/ml Wirkstoff entstand. Die Lösung wurde sterilisiert und in sterile Gefäße abgefüllt.