

Brevet N° **82143**
 du **6 février 1980**
 Titre délivré : **10 SEP. 1981**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
 de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Industrielle
 LUXEMBOURG

H. Thom.
6.8.81

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: **F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELL-** (1)
SCHAFT, à **4002 BALE**, Suisse, représentée par Monsieur Jacques
 de **Muyser**, agissant en qualité de mandataire (2)

dépose ce **six février 1900 quatre-vingt** (3)
 à **15** heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
 "**Benzazepin-Derivate**". (4)

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
voir au verso (5)

2. la délégation de pouvoir, datée de **BALE** le **24 janvier 1980**
 3. la description en langue **allemande** de l'invention en deux exemplaires ;
 4. **//** planches de dessin, en deux exemplaires ;
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le **6 février 1980**

revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
 (6) **brevet** déposée(s)/en (7) **aux Etats-Unis d'Amérique**

le **7 février 1979 (No. 10,118)** au nom de **Eugene J. TRYBULSKI et le 1er** (8)
mars 1979 (No. 16,709) au nom des inventeurs **et en Suisse le 22 janvier 1980**

au nom de **la déposante** (No. **510/80**) (9)

élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
35, bld. Royal (10)

sollicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes
 susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à **18** mois.

Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du :

6 février 1980

à **15** heures



Pr. le Ministre
 de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes,
 p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il s'agit d'un lieu représenté par ... agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

- 1.- Rodney Ian FRYER, 5 Eton Drive, à NORTH CALDWELL, N.J.,
Etats-Unis d'Amérique
- 2.- Norman W. GILMAN, 5 Normandy Drive, à WAYNE, New Jersey,
Etats-Unis d'Amérique
- 3.- Eugene J. TRYBULSKI, 345 Claremont Avenue, à MONTCLAIR, N.J.,
Etats-Unis d'Amérique
- 4.- Armin WALSER, 19 Crane Avenue, à WEST CALDWELL, N.J.7
Etats-Unis d'Amérique

BEANSPRUCHUNG DER PRIORITÄT

der Patent/~~Gbm.~~ - Anmeldung

IN: DEN VEREINIGTEN STAATEN VON AMERIKA

Vom: 7. FEBRUAR 1979

Vom: 1. MÄRZ 1979

IN: DER SCHWEIZ

Vom: 22. JANUAR 1980

PATENTANMELDUNG

in

Luxemburg

Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT

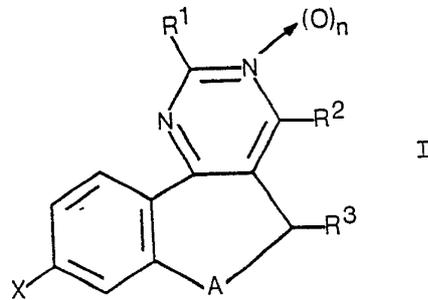
Betr.: "Benzazepin-Derivate".

Benzazepin-Derivate

5

Die vorliegende Erfindung betrifft Pyrimido-2-benzazepine der allgemeinen Formel

10

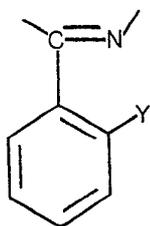


15

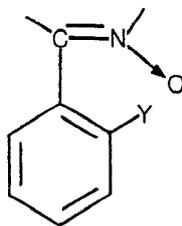
20

worin A eine der Gruppen

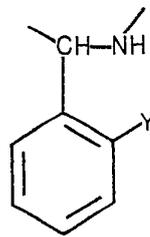
25



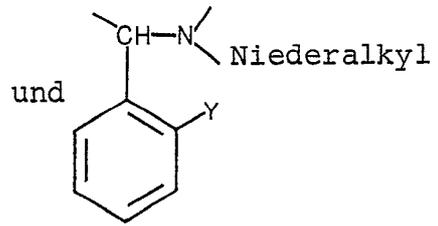
(a)



(b)



(c)



(d)

30

Bt/15.1.80

35

R¹ Wasserstoff, Chlor, Brom, niederes Alkyl, die Gruppe NR⁴R⁵, die Gruppe -CH₂-CO-R⁷, die Gruppe -NH(CH₂)_mNR⁸R⁹, Hydroxy, niederes Alkoxy, Mercapto oder niederes Alkylmercapto, R² Wasserstoff, Amino oder
5 Di-(nieder)-alkylamino, R³ Wasserstoff, niederes Acyloxy oder Hydroxy, X Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Aethyl, α-Hydroxyäthyl oder Acetyl, Y Wasserstoff oder Halogen, R⁴ und R⁵ je Wasserstoff oder niederes Alkyl
10 oder, zusammen mit dem Stickstoffatom, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus, welcher ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die Gruppe >N-Niederalkyl enthalten kann, R⁷ Wasserstoff, niederes Alkoxy oder NR⁸R⁹, R⁸ und R⁹ je Wasserstoff oder niederes Alkyl, n 0 oder 1 und m 1 bis 7 bedeuten, mit der Massgabe, dass

15

- (i) mindestens eines von R¹ und R² Wasserstoff ist;
- (ii) wenn R³ niederes Acyloxy oder Hydroxy bedeutet, A Gruppe (a), X Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Aethyl oder Acetyl und, wenn R¹ die Gruppe
20 -NH(CH₂)_mNR⁸R⁹ bedeutet, R⁸ und R⁹ je niederes Alkyl bedeuten;
- (iii) wenn A Gruppe (d) und R¹ die Gruppe -NH(CH₂)_mNR⁸R⁹ bedeuten, R⁸ und R⁹ je niederes Alkyl bedeuten; und
- 25 (iv) wenn n 1 bedeutet, R¹ Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Chlor, Brom oder die Gruppe -CH₂-CO-R⁷ (worin R⁷ obige Bedeutung besitzt) und A Gruppe (a) oder (b) bedeuten;

und pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze davon.
30 Diese Verbindungen zeigen pharmakologische Aktivität als Anxiolytica und Sedativa.

In der vorliegenden Beschreibung bezeichnet der Ausdruck "niederes Alkyl" geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen mit 1-7, vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Aethyl, Propyl, Isopropyl und dergleichen.
35

Sofern nicht ausdrücklich anders angegeben, bezeichnet der Ausdruck "Halogen" die 4 Formen Fluor, Chlor, Jod und Brom.

5 Die Ausdrücke "niederes Alkoxy" und "niederes Alkylmercapto" bezeichnen Reste der Formel -O-Niederalkyl bzw. -S-Niederalkyl, wobei "Niederalkyl" im Sinne der obigen Definition aufzufassen ist.

10 Wenn der Ausdruck "Nucleophile des Heteroatom- oder Kohlenstoff-Typs" verwendet wird, so sind damit Agenzien gemeint, wie sie in der belgischen Patentschrift Nr. 833, 249 beschrieben sind, deren Inhalt hierin als eingefügt anzusehen ist.

15 Der Ausdruck "pharmazeutisch akzeptable Salze" umfasst Salze mit sowohl anorganischen als auch organischen pharmazeutisch akzeptablen starken Säuren, wie Schwefelsäure, Salzsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure und
20 p-Toluolsulfonsäure. Solche Salze können vom Fachmann sehr leicht hergestellt werden, wenn er sich den Stand der Technik und die Natur der in Salze zu überführenden Verbindung vergegenwärtigt.

25 Unter den Verbindungen der obigen Formel I sind diejenigen bevorzugt, worin A Gruppe (a) und n O bedeuten. Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel I, worin A Gruppe (a), n O und

- R² und R³ je Wasserstoff und R¹ Wasserstoff, niederes
30 Alkyl, die Gruppe NR⁴R⁵ (worin R⁴ und R⁵ je Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten), Hydroxy, Chlor, Brom, die Gruppe -NH-(CH₂)_mNR⁸R⁹ (worin R⁸ und R⁹ je niederes Alkyl bedeuten) oder die Gruppe -CH₂-CO-R⁷ (worin R⁷ obige Bedeutung besitzt)
35 bedeuten, wobei als Bedeutungsmöglichkeiten von R¹ Wasserstoff, Amino und niederes Alkyl besonders bevorzugt sind;

- oder
- R^2 Wasserstoff, R^3 Hydroxy und R^1 Wasserstoff, niederes Alkyl oder die Gruppe NR^4R^5 (worin R^4 und R^5 je Wasserstoff oder niederes Alkyl sind) bedeuten;
- 5 oder
- R^1 und R^3 je Wasserstoff und R^2 Amino oder Di-(nieder)-alkylamino bedeuten, wobei Dimethylamino die bevorzugte Di-(nieder)-alkylaminogruppe ist.

10 Weiterhin sind unter den Verbindungen der Formel I diejenigen bevorzugt, worin X Halogen bedeutet, wobei Chlor besonders bevorzugt ist, und/oder worin Y Wasserstoff, Chlor oder Fluor bedeutet.

15 Eine besonders bevorzugte Verbindung im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist das 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin.

Weitere Beispiele bevorzugter Verbindungen im Rahmen
20 der vorliegenden Erfindung sind

-9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]-benzazepin;

-9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-2-methyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin;

25 -9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-N,N-dimethyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-4-amin;

-9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]-benzazepin-2-ol; und

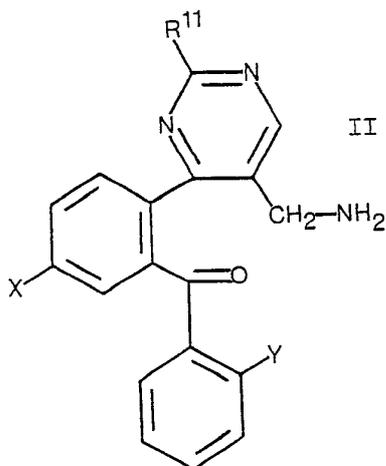
30 -9-Chlor-N,N-dimethyl-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amin.

Die Verbindungen der Formel I und pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze davon können erfindungsgemäss dadurch hergestellt werden, dass man

35

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

5



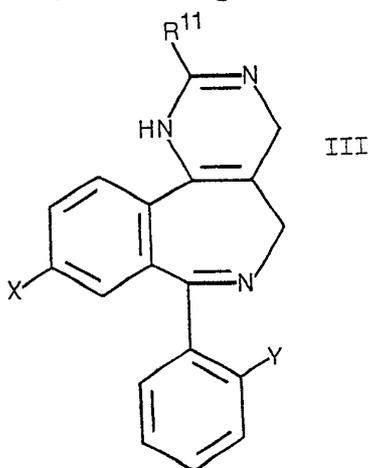
10

worin X und Y obige Bedeutung besitzen und R^{11} Wasserstoff, niederes Alkyl oder NR^8R^9 , worin R^8 und R^9 obige Bedeutung besitzen, bedeutet, cyclisiert oder

15

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel

20

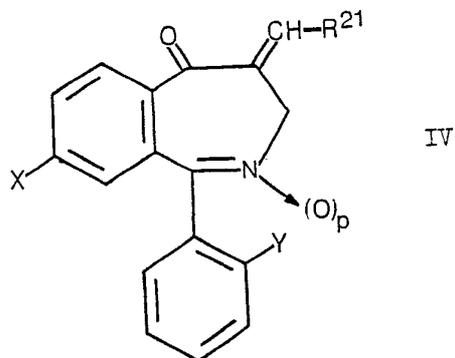


25

worin X , Y und R^{11} obige Bedeutung besitzen, dehydriert oder

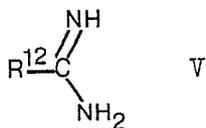
30 c) eine Verbindung der allgemeinen Formel

35



10
worin X und Y obige Bedeutung besitzen und p 0 oder
1 und R²¹ Di-(nieder)-alkylamino bedeuten,
mit Cyanamid umgesetzt oder

- 15 d) eine Verbindung der obigen allgemeinen Formel IV
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



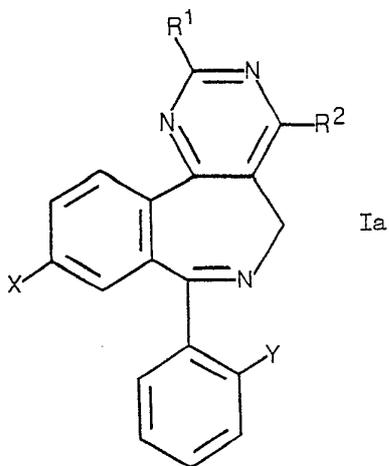
25
worin R¹² Wasserstoff, Mercapto, niederes
Alkylmercapto, niederes Alkyl oder NR⁸R⁹, worin R⁸
und R⁹ obige Bedeutung besitzen, bedeutet,
umsetzt oder

- e) eine Verbindung der allgemeinen Formel

30

35

5

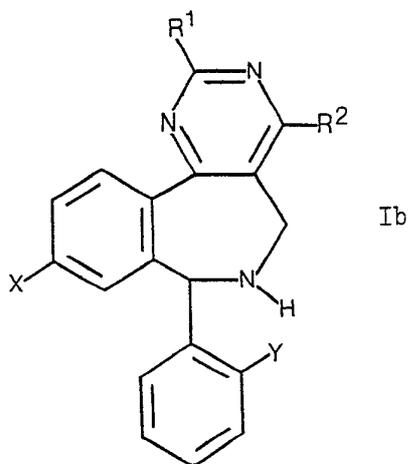


10

worin X, Y, R¹ und R² obige Bedeutung besitzen,
reduziert oder

15 f) eine Verbindung der allgemeinen Formel

20



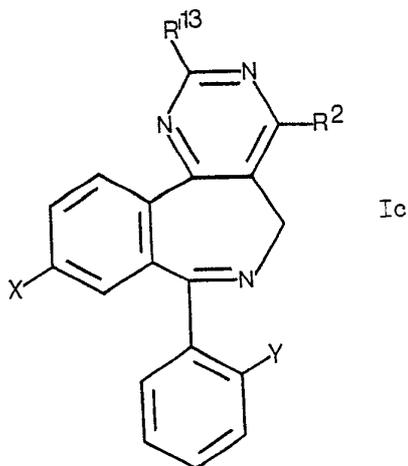
25

worin X, Y, R¹ und R² obige Bedeutung besitzen,
niederalkyliert oder

30 g) eine Verbindung der allgemeinen Formel

35

5



10

15

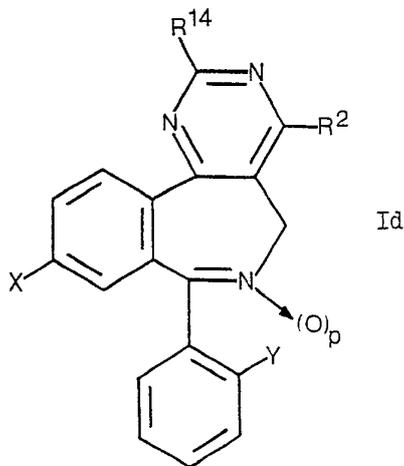
20

worin X, Y und R^2 obige Bedeutung besitzen und R^{13} Wasserstoff, niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy, $NR^{41}R^{51}$ (worin R^{41} und R^{51} je Wasserstoff oder niederes Alkyl oder, zusammen mit dem Stickstoffatom, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus, welcher ein Sauerstoffatom enthalten kann, bedeuten), Chlor, Brom oder die Gruppe $-CH_2-CO-R^7$ (worin R^7 obige Bedeutung besitzt) bedeutet, mit der Massgabe, dass mindestens eines von R^{13} und R^2 Wasserstoff sein muss,
oxidiert oder

h) eine Verbindung der allgemeinen Formel

25

30

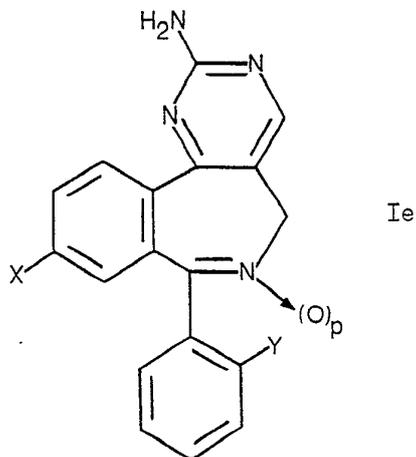


35

worin X, Y und p obige Bedeutung besitzen und R^{14} Mercapto oder Hydroxy bedeuten, niederalkyliert oder

i) eine Verbindung der allgemeinen Formel

5



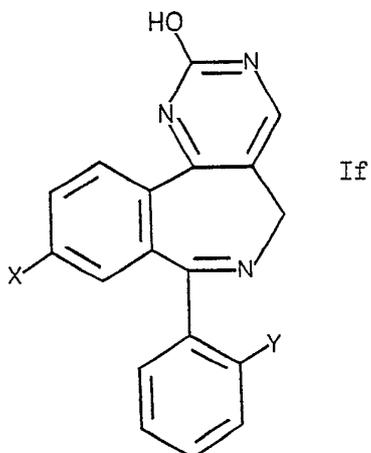
10

worin X, Y und p obige Bedeutung besitzen,
in die entsprechende 2-Hydroxyverbindung überführt oder

15

k) eine Verbindung der allgemeinen Formel

20



25

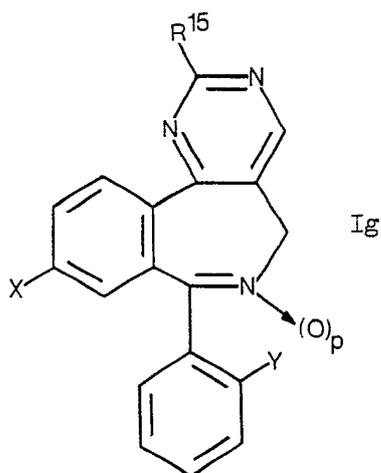
worin X und Y obige Bedeutung besitzen,
in eine entsprechende 2-Chlor- oder 2-Bromverbindung
überführt oder

30

l) eine Verbindung der allgemeinen Formel

35

5

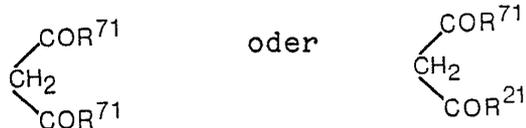


10

worin X, Y und p obige Bedeutung besitzen und R¹⁵
Chlor oder Brom bedeutet,

mit Schwefelwasserstoff, mit einem niederen Alkylmercaptan,
mit einem niederen Alkanol, mit einer Verbindung der Formel
15 HNR^4R^5 , worin R⁴ und R⁵ obige Bedeutung besitzen, mit
einer Verbindung der Formel $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^8\text{R}^9$, worin R⁸,
R⁹ und m obige Bedeutung besitzen, oder mit dem Carbanion
einer Verbindung der Formel

20



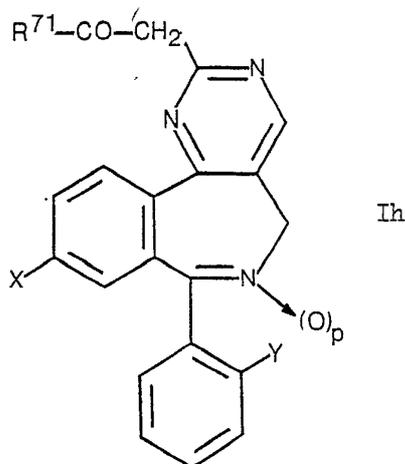
25

30 worin R⁷¹ niederes Alkoxy bedeutet und R²¹ obige
Bedeutung besitzt,
umsetzt oder

m) eine Verbindung der allgemeinen Formel

35

5



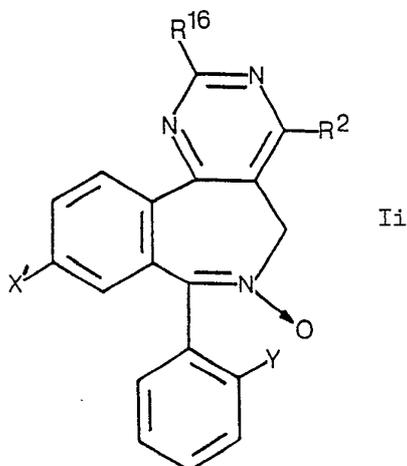
10

worin R^{71} , X, Y und p obige Bedeutung besitzen,
in die entsprechende freie Säure oder in ein entsprechen-
des Amid, Niederalkylamid oder Di-niederalkylamid über-
führt oder

15

n) eine Verbindung der allgemeinen Formel

20

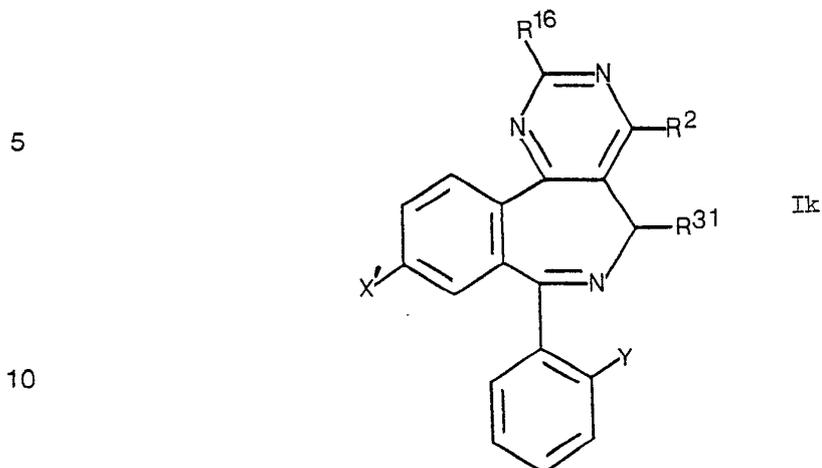


25

worin Y und R^2 obige Bedeutung besitzen, R^{16}
Wasserstoff, Chlor, Brom, niederes Alkyl, die Gruppe
 NR^4R^5 , die Gruppe $-CH_2-CO-R^7$, die Gruppe
30 $-NH(CH_2)_mNR^{81}R^{91}$, Hydroxy, niederes Alkoxy, Mercapto
oder niederes Alkylmercapto, X' Wasserstoff, Halogen,
Trifluormethyl, Aethyl oder Acetyl und R^{81} und R^{91}
je niederes Alkyl bedeuten und R^4 , R^5 und R^7 obige
Bedeutung besitzen, mit der Massgabe, dass mindestens
35 eines von R^{16} und R^2 Wasserstoff ist,

mit einem Niederacylierungsmittel zur Reaktion bringt
oder

o) eine Verbindung der allgemeinen Formel

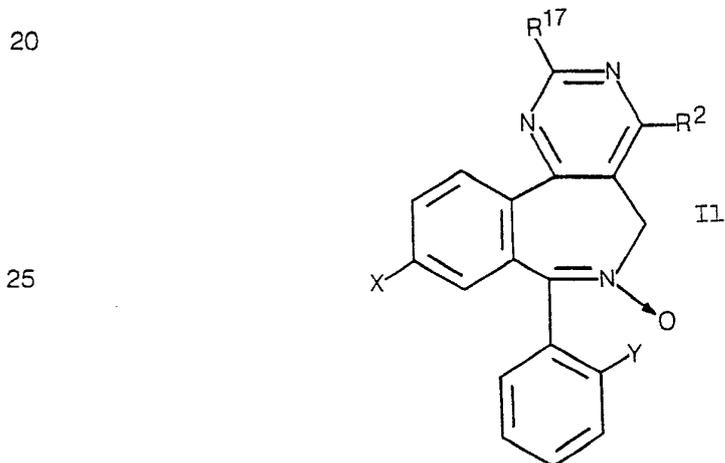


15

worin X', Y, R¹⁶ und R² obige Bedeutung besitzen und R³¹ niederer Acyloxy bedeutet, mit der Massgabe, dass mindestens eines von R¹⁶ und R² Wasserstoff ist,

hydrolysiert oder

p) eine Verbindung der allgemeinen Formel



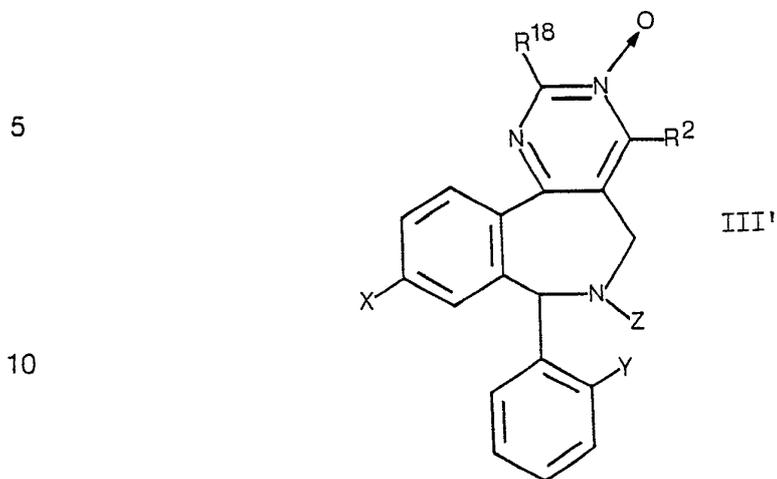
30

worin X, Y und R² obige Bedeutung besitzen, R¹⁷ Wasserstoff, niederer Alkyl, die Gruppe NR⁴R⁵, die Gruppe -CH₂-CO-R⁷, die Gruppe NH-(CH₂)_mNR⁸R⁹, Hydroxy, niederer Alkoxy, Mercapto oder niederer Alkylmercapto bedeutet und R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ und R⁹ obige Bedeutung besitzen, mit der Massgabe, dass mindestens eines von R¹⁷ und R² Wasserstoff ist,

35

deoxygeniert oder

q) aus einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin X, Y und R^2 obige Bedeutung besitzen und R^{18}
Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Chlor,
15 Brom oder die Gruppe $-CH_2-CO-R^7$ (worin R^7 obige
Bedeutung besitzt) und Z Wasserstoff oder eine leicht
abspaltbare Acylgruppe bedeuten, mit der Massgabe,
dass mindestens eines von R^{18} und R^2 Wasserstoff
ist,

20 die Elemente von H-Z entfernt oder

r) eine Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch
akzeptables Säureadditionssalz überführt.

25 Es ist zu beachten und jedem Fachmann klar, dass,
wenn die irgend einer der vorerwähnten Reaktionen zu unter-
ziehende Verbindung zusätzlich zu der bzw. den in die
Reaktion involvierten Gruppe(n) Gruppen enthält, welche
unter den Bedingungen einer solchen Reaktion verwundbar
30 sein könnten, entweder eine Methode zur Durchführung einer
derartigen Reaktion verwendet werden muss, welche eine
derartige verwundbare Gruppe nicht angreift (sofern eine
solche Methode sich anbietet) oder eine derartige ver-
wundbare Gruppe vor der Durchführung der Reaktion geschützt
35 werden und hernach die Schutzgruppe wieder entfernt wer-
den muss.

Die obigen Verfahrensvarianten a) und b) sowie die Herstellung der hierfür benötigten Ausgangsprodukte werden im Sinne eines Beispiels durch das folgende Reaktionsschema I illustriert, worin X, Y und R¹¹ obige Bedeutung besitzen:

10

15

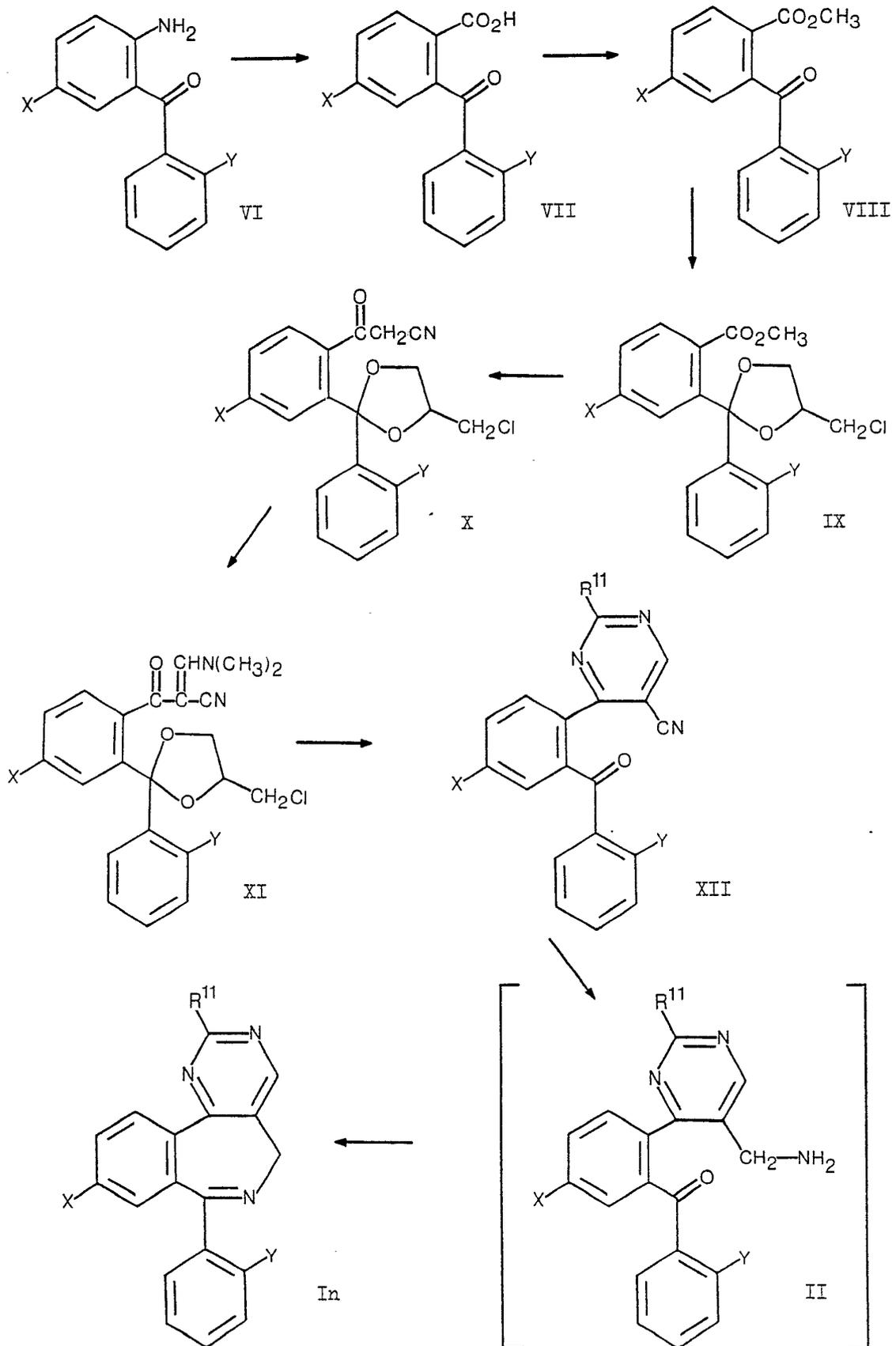
20

25

30

35

Reaktionsschema I



Die Verbindungen VI, VII und VIII gehören an sich bekannten Stoffklassen an. Eine Methode für deren Herstellung wird der Vollständigkeit halber erläutert.

5 VI → VII

Die wohlbekanntere Verbindung der Formel VI wird mit Kupfer-(I)-cyanid zur Reaktion gebracht, nachdem sie vorgängig nacheinander mit Schwefelsäure, Natriumnitrit und
10 fakultativ Natriumtetrafluoroborat behandelt worden ist. Anschliessend wird die Mischung mit einem Alkalimetallhydroxid, z.B. Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, bei Rückflusstemperatur hydrolysiert.

15 VII → VIII

Die Verbindung der Formel VIII bildet sich bei der Reaktion der Carbonsäure der Formel VII mit Methanol in Gegenwart eines sauren Katalysators, wie Schwefelsäure,
20 bei etwa der Rückflusstemperatur von Methanol während etwa 3-18 Stunden.

VIII → IX

25 Die Verbindung der Formel VIII behandelt man anschliessend mit 1-Chlor-2,3-epoxypropan oder anderen geeigneten Ketalisierungsreagenzien von Epoxid-Typus, wie Aethylenoxid und 1,2-Epoxypropan, in Gegenwart einer Lewis-Säure, wie Aluminiumchlorid, Bortrifluorid oder vorzugsweise
30 Zinntetrachlorid, in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Toluol, Tetrachlorkohlenstoff oder Benzol. Die Reaktionstemperatur liegt zweckmässigerweise zwischen etwa 20°C und 110°C, vorzugsweise bei etwa 25°C.

35 IX → X

Hierauf behandelt man die Verbindung der Formel IX

mit Acetonitril (CH_3CN) in Gegenwart eines Alkalimetallamids, wie Natriumamid oder Kaliumamid, in flüssigem Ammoniak in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan. Die Reaktionstemperatur kann zwischen etwa der Rückflusstemperatur von flüssigem Ammoniak und Raumtemperatur liegen.



Die Verbindung der Formel X wird danach mit einem Dialkoxyacetal von Dimethylformamid, wie Dimethylformamid-dimethylacetal, zur Reaktion gebracht. Geeignete Reaktionstemperaturen liegen zwischen etwa 25°C und 120°C , wobei die Rückflusstemperatur des Dimethylacetals bevorzugt ist.



Die Umwandlung der Verbindungen der Formel XI in die Verbindungen der Formel XII umfasst 2 Stufen, nämlich Reaktion mit einem geeigneten Säureadditionssalz eines Amidins or Guanidins der Formel



worin R^{11} obige Bedeutung besitzt, und saure Hydrolyse der Ketalfunktion. Wenn X und Y beide Wasserstoff sind, so erfolgt die saure Hydrolyse der Ketalfunktion vorzugsweise vor der Reaktion mit dem Amidin- oder Guanidinsalz; ist dagegen X und/oder Y von Wasserstoff verschieden, so erfolgt die saure Hydrolyse der Ketalfunktion vorzugsweise nach der Reaktion mit dem Amidin- oder Guanidinsalz. Zwischenprodukte müssen aus dem

Reaktionsgemisch entfernt werden, bevor weiter gearbeitet wird.

Die Reaktion mit einem geeigneten Säureadditionssalz
5 eines Amidins oder Guanidins der Formel Va, wie Formamidin-acetat, Acetamidin-hydrochlorid, Guanidin-carbonat oder einem substituierten Guanidin-carbonat erfolgt zweckmässigerweise in einem aprotischen polaren organischen Lösungsmittel, wie Dimethylsulfoxid, in einem Temperaturbereich von etwa 25°C bis 125°C, vorzugsweise in einem
10 Bereich von etwa 90°C bis 95°C.

Die Hydrolyse der Ketalfunktion erfolgt mittels einer wässrigen anorganischen Säure, wie Schwefelsäure, Phosphorsäure oder vorzugsweise einer Halogenwasserstoffsäure,
15 wie Salzsäure, in Gegenwart eines niederen Alkylalkohols als Lösungsmittel, vorzugsweise Aethanol. Die Reaktion wird bei etwa Raumtemperatur durchgeführt.

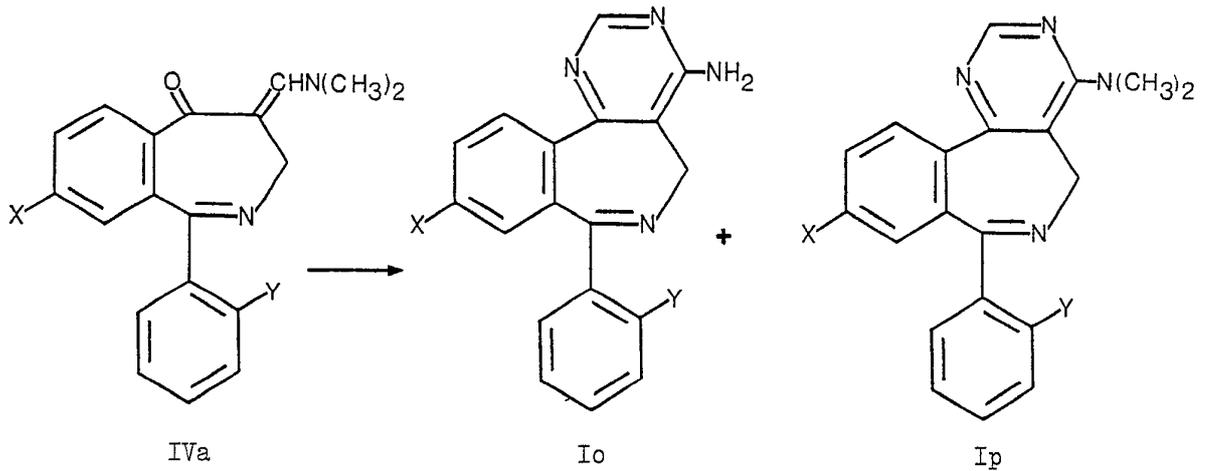
20 XII \longrightarrow II

Die Verbindung der Formel II bildet sich bei der Hydrierung der Verbindung der Formel XII in Gegenwart eines Metallkatalysators, wie Platin, Palladium oder Raney-Nickel, und cyclisiert spontan zu Verbindung In. Die
25 Hydrierung kann in einem geeigneten organischen Lösungsmittel durchgeführt werden, wie niedere Alkylalkohole oder niedere Alkylcarbonsäuren, z.B. Essigsäure. Je nach den für diese Hydrierung verwendeten Reaktionsbedingungen kann zusätzlich zur oder anstatt der Verbindung der Formel In eine Dihydropyrimidoverbindung der Formel III gebildet werden. Diese Dihydropyrimidoverbindung kann durch
30 Behandlung mit einem milden Oxidationsmittel, wie Mangan-dioxid, Luft oder dergleichen, in die Verbindung der Formel In übergeführt werden.
35

Verfahrensvariante c) wird im Sinne eines Beispiels

durch das nachfolgende Reaktionsschema II illustriert:

Reaktionsschema II



20



Die Verbindung der Formel IVa ist bekannt, siehe
beispielsweise U.S. Patente Nr. 3,947,585, 4,022,800 und
25 4,028,381. Die Verbindung wird in einem Alkohol (C₁-C₄),
beispielsweise Aethanol, bei einer Temperatur zwischen
etwa 25°C und 80°C, vorzugsweise bei der Rückflusstem-
peratur des verwendeten Alkohols, mit Cyanamid zur Reaktion
gebracht.

30

Man erhält eine Mischung der Aminoverbindung und
der N,N-disubstituierten Aminoverbindung, welche beispiels-
weise durch fraktionierte Kristallisation und/oder Chro-
matographie aufgetrennt werden kann.

35

Bei Verfahrensvariante d) handelt es sich um die
Reaktion einer Verbindung der Formel IV mit einem Amidin-

oder Guanidinsalz oder mit Thioharnstoff oder einem S-Niederalkyl-isothioharnstoff. Für die Reaktion mit dem Amidin- oder Guanidinsalz kann irgend ein inertes organisches Lösungsmittel verwendet werden, wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid, und die Reaktionstemperatur kann zwischen etwa Raumtemperatur und Rückflusstemperatur des Lösungsmittels liegen, wobei etwa Raumtemperatur bevorzugt ist. Die Reaktion mit Thioharnstoff oder mit einem S-Niederalkyl-isothioharnstoff kann in Gegenwart einer alkoholischen, z.B. methanolischen, Lösung eines Alkalimetallalkoxids, z.B. Natriummethoxid, erfolgen. Die Reaktion kann zwischen etwa 0°C und 65°C durchgeführt werden, vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur.

Verfahrensvarianten e) und f) werden im Sinne eines Beispiels durch das nachfolgende Reaktionsschema III illustriert, worin R¹¹ obige Bedeutung besitzt:

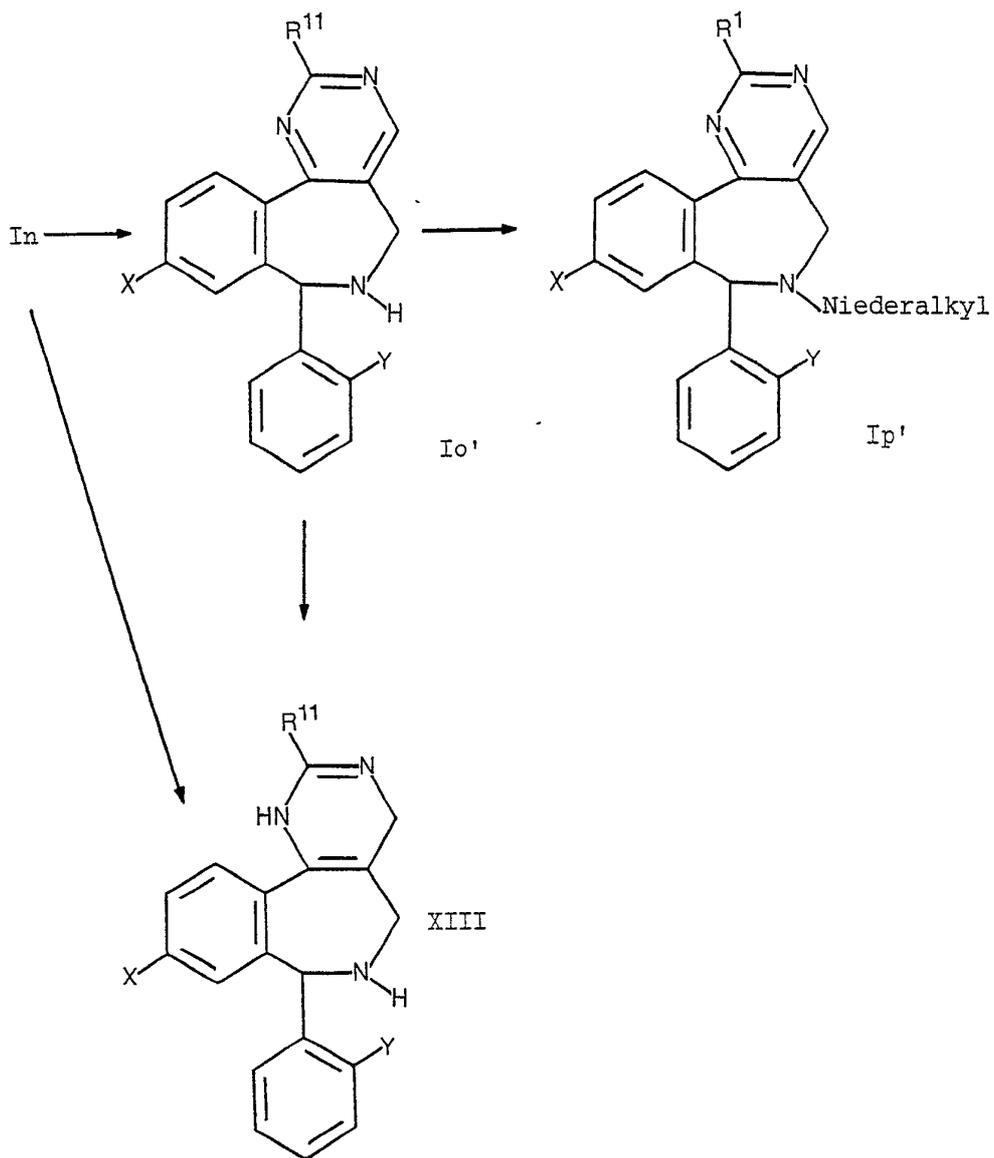
20

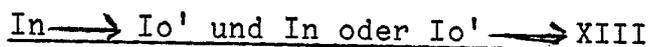
25

30

35

Reaktionsschema III



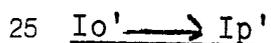


Durch Behandlung der Verbindung der Formel In (siehe Reaktionsschema I) mit einem Reduktionsmittel, wie Zink in Essigsäure bei einer Reaktionstemperatur von etwa -40°C bis 20°C erhält man Io'. Als Lösungsmittel kann man einen halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, verwenden.

Durch Behandlung der Verbindung der Formel In oder Io' mit Wasserstoff in Gegenwart von Platinoxid oder vorhydriertem Platinoxid und in Essigsäure als Lösungsmittel erhält man XIII. Die Reaktion wird normalerweise bei etwa Raumtemperatur durchgeführt.

Andere für Verfahrensvariante e) geeignete Reduktionsmittel umfassen Natrium-cyanborhydrid, Natriumborhydrid und dergleichen.

In manchen Fällen erhält man Mischungen der 6,7-Dihydro- und der 4,5,6,7-Tetrahydroverbindungen. Die erwähnten 4,5,6,7-Tetrahydroverbindungen zeigen ebenfalls nützliche Wirksamkeiten auf das zentrale Nervensystem.



Bei der Behandlung der Verbindung der Formel Io' mit Formaldehyd in Ameisensäure unter Erhitzen, beispielsweise auf etwa Rückflusstemperatur, wird die Dihydroverbindung methyliert. Die Methylierung kann auch beispielsweise mit Methyljodid, Dimethylsulfat oder dergleichen durchgeführt werden.

Von Methyl verschiedene Niederalkyl-Substituenten erhält man unter Verwendung geeigneter Alkyl-Halogenide, -Sulfate, -Alkylsulfonate, -Tosylate oder dergleichen in einem Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Tetrahy-

drofuran, Glyme und Diglyme oder ätherische Lösungsmittel, oder unter Verwendung geeigneter Aldehyde unter reduktiven Reaktionsbedingungen.

5 Verfahrensvariante g) wird im Sinne eines Beispiels durch das nachfolgende Reaktionsschema IV illustriert, worin R¹¹ obige Bedeutung besitzt:

10

15

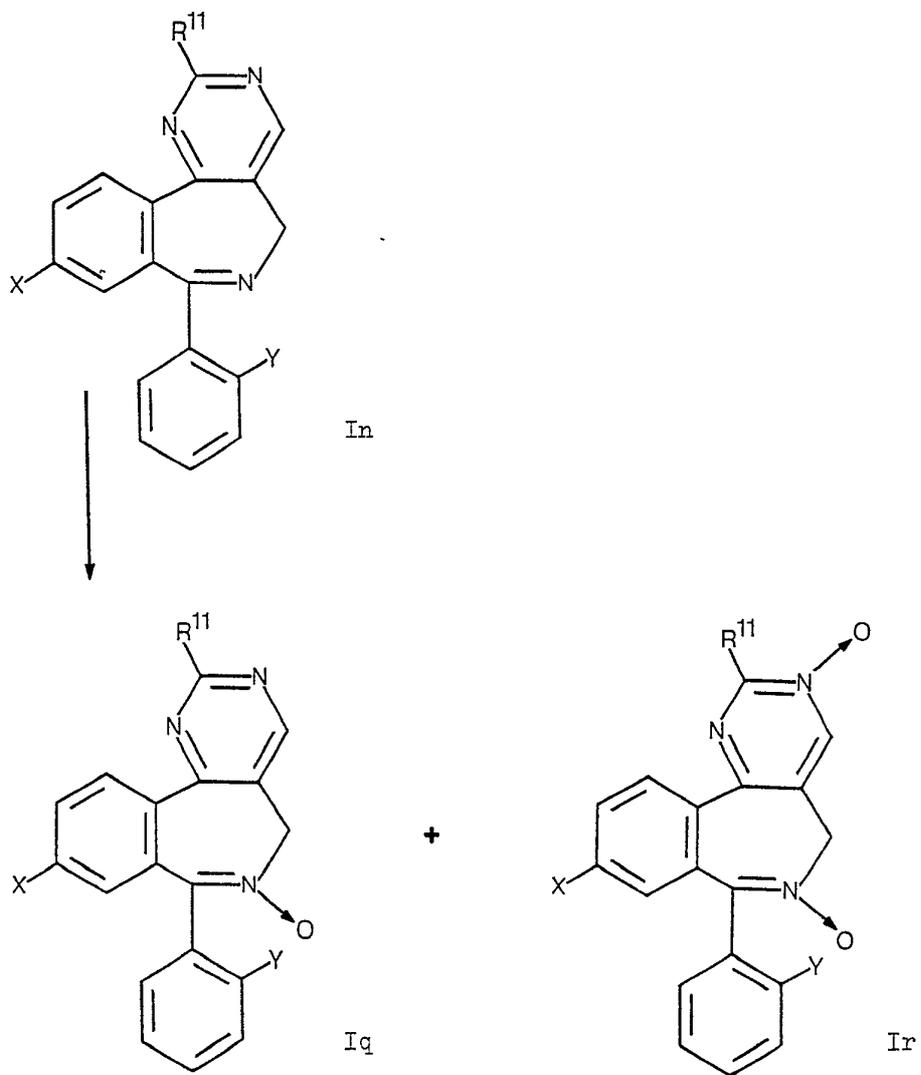
20

25

30

35

Reaktionsschema IV



Die Verbindung der Formel In behandelt man mit einem geeigneten Oxidationsmittel, wie Metachlorperbenzoesäure, in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Methylenchlorid. Die Reaktion kann zwischen etwa 0°C und Raumtemperatur durchgeführt werden, vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur. Die Reaktionszeit kann variiert werden, je nachdem ob man als Produkt das N-Oxid oder das Di-N-oxid wünscht. Wenn die Reaktionszeit zwischen etwa 2 und 25 Stunden liegt, so erhält man überwiegend das N-Oxid Iq; liegt dagegen die Reaktionszeit zwischen etwa 40 und 60 Stunden, so entsteht überwiegend das Di-N-oxid Ir.

Gemäss Verfahrensvariante h) wird eine Mercapto- oder Hydroxygruppe nach an sich bekannten Methoden nideralkyliert. Die Alkylierung der Mercaptogruppe erfolgt zweckmässigerweise mittels eines geeigneten Alkylhalogenids in Gegenwart einer Mischung eines Alkalimetallhydroxids, wie Natriumhydroxid, und eines Alkohols (C₁-C₄), wie Aethanol. Die Reaktion kann vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur durchgeführt werden.

Die Alkylierung der Hydroxygruppe erfolgt zweckmässigerweise mittels eines Dialkylsulfats, wie Dimethyl- oder Diäthylsulfat, unter basischen Bedingungen, beispielsweise in Gegenwart von Natriumhydroxid. Die Reaktion kann zwischen etwa 0°C und 65°C durchgeführt werden, vorzugsweise etwa bei Raumtemperatur.

Die Ueberführung einer 2-Aminoverbindung in die entsprechende 2-Hydroxyverbindung gemäss Verfahrensvariante i) kann mittels einer Säure, wie Schwefelsäure, durchgeführt werden. Die Reaktionstemperatur kann zwischen etwa 25°C und 125°C variieren, wobei etwa 100°C als Reaktionstemperatur bevorzugt ist.

Andere Methoden, welche für diese Ueberführung verwendet werden können, umfassen alkalische Hydrolyse und

Substitution von Diazoniumsalzen.

Die Umwandlung einer 2-Hydroxyverbindung in die entsprechende 2-Chlor- oder -Bromverbindung gemäss Verfahrensvariante k) kann mit einem geeigneten Chlorierungsmittel, wie Phosphortrichlorid bei Rückflusstemperatur der Mischung, bzw. mit einem geeigneten Bromierungsmittel, wie Phosphorylbromid oder Phosphorpentabromid, zwischen etwa Raumtemperatur und Rückflusstemperatur durchgeführt werden.

Gemäss Verfahrensvariante l) kann das Chlor- oder Bromatom in 2-Stellung der Verbindung der Formel Ig durch nucleophile Substitution mit verschiedenen Nucleophilen vom Heteroatom- und vom Kohlenstoff-Typ, wie Methanol, 3-Dimethylaminopropylamin, Methylamin, Dimethylamin, N-Methylpiperazin, das Carbanion von Malonsäurediäthylester und dergleichen, ersetzt werden; man kann in einem inertem polaren organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, zwischen etwa 0°C und Rückflusstemperatur des Lösungsmittel arbeiten, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Die Umwandlung einer Verbindung der Formel Ih in die entsprechende freie Säure gemäss Verfahrensvariante m) erfolgt zweckmässigerweise durch Hydrolyse unter alkalischen Bedingungen, beispielsweise mittels eines Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxids, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder dergleichen, in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels, beispielsweise eines niederen Alkanols, wie Aethanol.

Die Umwandlung einer Verbindung der Formel Ih in ein entsprechendes Amid gemäss Verfahrensvariante m) kann entweder durch Behandlung mit Ammoniak oder einem geeigneten Mono- oder Di-nieder-alkylamin bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur (zweckmässigerweise etwa 50-130°C) in Gegenwart eines inertem organischen Lösungs-

mittels, wie ein niederes Alkanol, z.B. Aethanol, erfolgen oder durch Hydrolyse zur entsprechenden freien Säure, Umwandlung dieser freien Säure in ein reaktionsfähiges Derivat, wie ein Säurechlorid oder ein gemischtes Anhydrid,
5 und anschliessende Behandlung dieses reaktionsfähigen Derivats mit Ammoniak oder einem geeigneten Mono- oder Di-nieder-alkylamin.

Verfahrensvarianten n) und o) werden im Sinne eines
10 Beispiels durch das nachfolgende Reaktionsschema V illustriert, worin X', Y, R¹¹ und R³¹ obige Bedeutung besitzen:

15

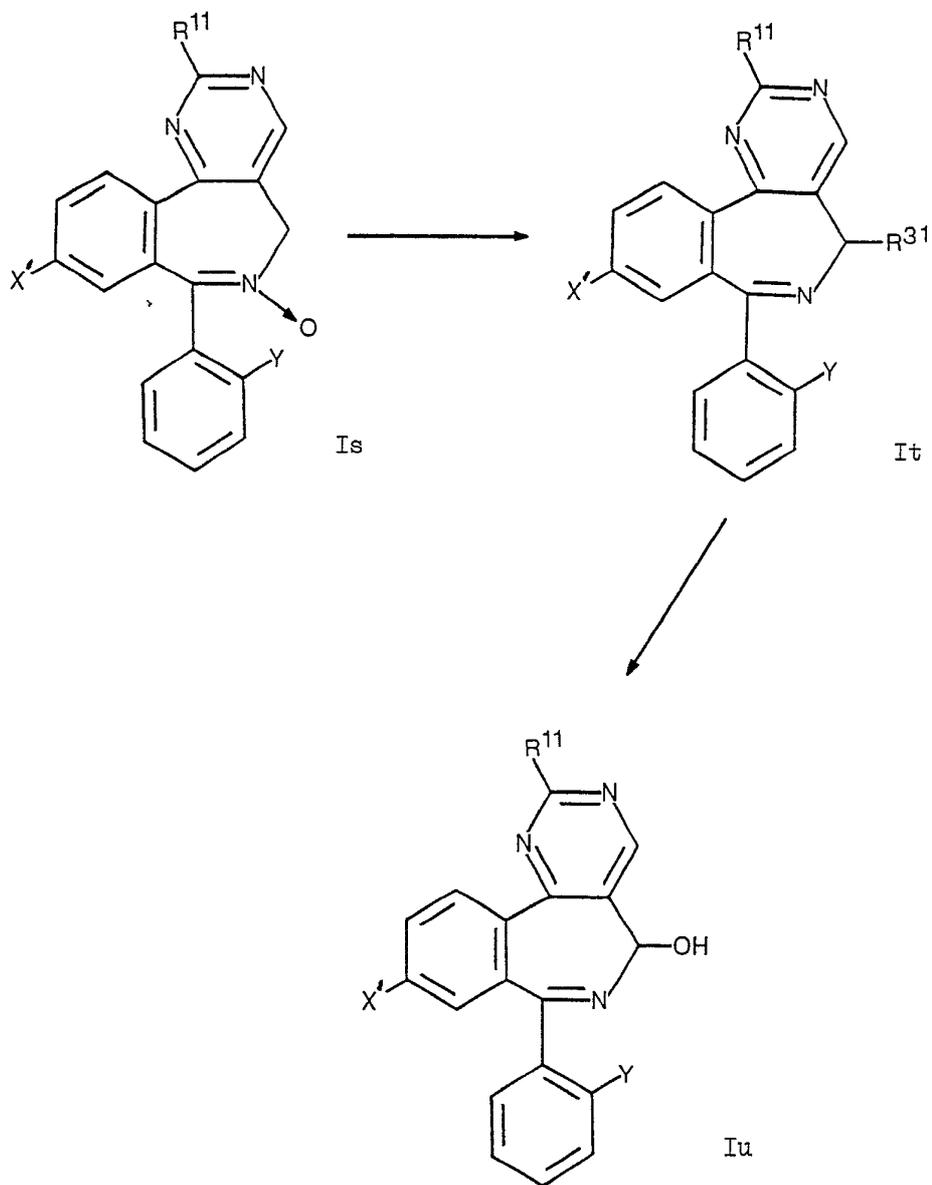
20

25

30

35

Reaktionsschema V



Is → It

Die Verbindung der Formel Is kann mit einem Säure-
anhydrid einer geeigneten Carbonsäure, wie Essigsäure-
5 oder Trifluoressigsäureanhydrid, zur Reaktion gebracht
werden. Die Reaktion wird vorzugsweise bei etwa der Rück-
flusstemperatur des verwendeten Anhydrids ausgeführt.
Anstelle eines Säureanhydrids kann auch ein Säurechlorid
verwendet werden.

10

It → Iu

Die Verbindung der Formel It kann mit einem Alkali-
metallcarbonat zur Reaktion gebracht werden, z.B. mit
15 Natrium- oder Kaliumcarbonat in einem Alkohol (C_1-C_4),
wie Methanol, bei einer Temperatur zwischen etwa $0^\circ C$ und
 $65^\circ C$, vorzugsweise etwa bei Raumtemperatur. Andere für
diesen Schritt geeignete Reaktionsbedingungen umfassen
die Verwendung von Alkalimetallhydroxiden, beispielsweise
20 Natrium- oder Kaliumhydroxid, und eines Alkohols (C_1-C_5)
in Gegenwart von Wasser oder, andererseits, eine saure
Hydrolyse unter Verwendung einer wässrigen Mineralsäure,
wie Salzsäure oder Schwefelsäure, in einem Lösungsmittel,
wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, und bei einer
25 Reaktionstemperatur zwischen etwa $0^\circ C$ und Raumtempera-
tur, vorzugsweise bei $0^\circ C$.

Die Deoxygenierung gemäss Verfahrensvariante p) kann
nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden, bei-
30 spielsweise mittels Reagenzien wie Phosphortrichlorid,
Tri-nieder-alkyl-phosphite (z.B. Triäthylphosphit), Hexa-
chlordisilan, Raney-Nickel und dergleichen.

Verfahrensvariante q) und die Herstellung der dafür
35 benötigten Ausgangsprodukte werden im Sinne eines Beispiels
durch das nachfolgende Reaktionsschema VI illustriert,
worin X, Y und R^{18} obige Bedeutung besitzen und Z' eine

leicht abspaltbare Acylgruppe bedeutet:

5

10

15

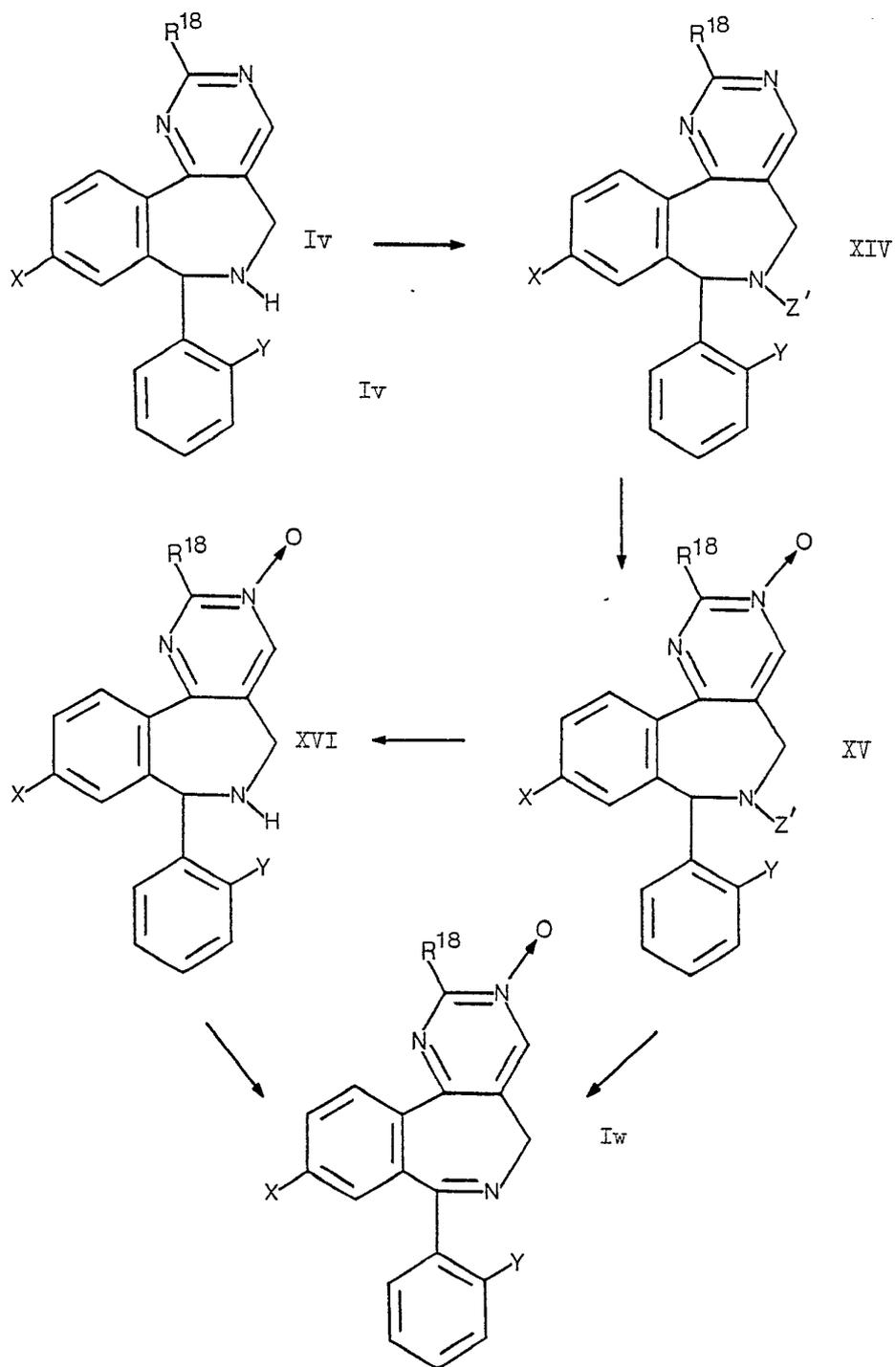
20

25

30

35

Reaktionsschema VI



Iv → XIV

Diese Umwandlung involviert eine Acylierung unter Verwendung eines geeigneten, die leicht abspaltbare Acyl-
5 gruppe Z' liefernden Acylierungsmittels, wie Trifluor-
acetylchlorid, p-Toluolsulfonylchlorid, Methansulfonyl-
chlorid, das gemischte Anhydrid von Ameisen- und Essig-
säure, Chlorameisensäureäthylester, Benzyloxycarbonyl-
chlorid und dergleichen. Die Bedingungen für die Durch-
10 führung einer derartigen Acylierung sind jedem Fachmann
geläufig.

XIV → XV

15 Die Verbindung der Formel XIV wird mit einem geeig-
neten Oxydationsmittel zur Reaktion gebracht, wie Meta-
chlorperbenzoesäure in einem inerten organischen Lösungs-
mittel, wie Methylenchlorid. Die Reaktion kann zwischen
etwa 0°C und etwa Raumtemperatur durchgeführt werden,
20 vorzugsweise etwa bei Raumtemperatur. Die Reaktionszeit
beträgt etwa 40-60 Stunden.

XV → XVI

25 Die Acylgruppe Z' wird nach an sich bekannten, je-
dem Fachmann geläufigen Methoden abgespalten. Die Wahl
der zur Anwendung gelangenden Methode hängt selbstver-
ständlich von der Natur der Acylgruppe Z' ab. So kann
beispielsweise die Trifluoracetyl- oder Aethoxycarbonyl-
30 gruppe durch alkalische Hydrolyse entfernt werden, die
Formylgruppe durch saure Hydrolyse, die Benzyloxycarbonyl-
gruppe mittels Bromwasserstoff u.s.w.

XVI oder XV → Iw

35

Die Umwandlung von XVI in Iw involviert eine Dehyd-
rierung, welche nach an sich bekannten Methoden durch-

geführt werden kann, beispielsweise mittels Azodicarbon-
säurediäthylester oder durch N-Halogenierung (vorzugs-
weise N-Bromierung) und anschliessende Dehydrohalogenie-
rung unter alkalischen Bedingungen, beispielsweise mittels
5 einen tert. Amins, wie Triäthylamin.

Wenn Z' in Formel XV eine Gruppe wie Tosyl oder Me-
syl ist, so kann man eine Elimination von H-Z' unter alka-
lischen Bedingungen durchführen, beispielsweise mittels
10 eines Alkalimetallalkoxids im entsprechenden Alkanol,
wie methanolisches Natriummethoxid.

Falls sich das 7H-Isomere der Verbindung der Formel
Iw gebildet hat, so kann es durch Behandlung mit einer
15 geeigneten Base, beispielsweise mit methanolischem Na-
triummethoxid, zur Verbindung der Formel Iw isomerisiert
werden.

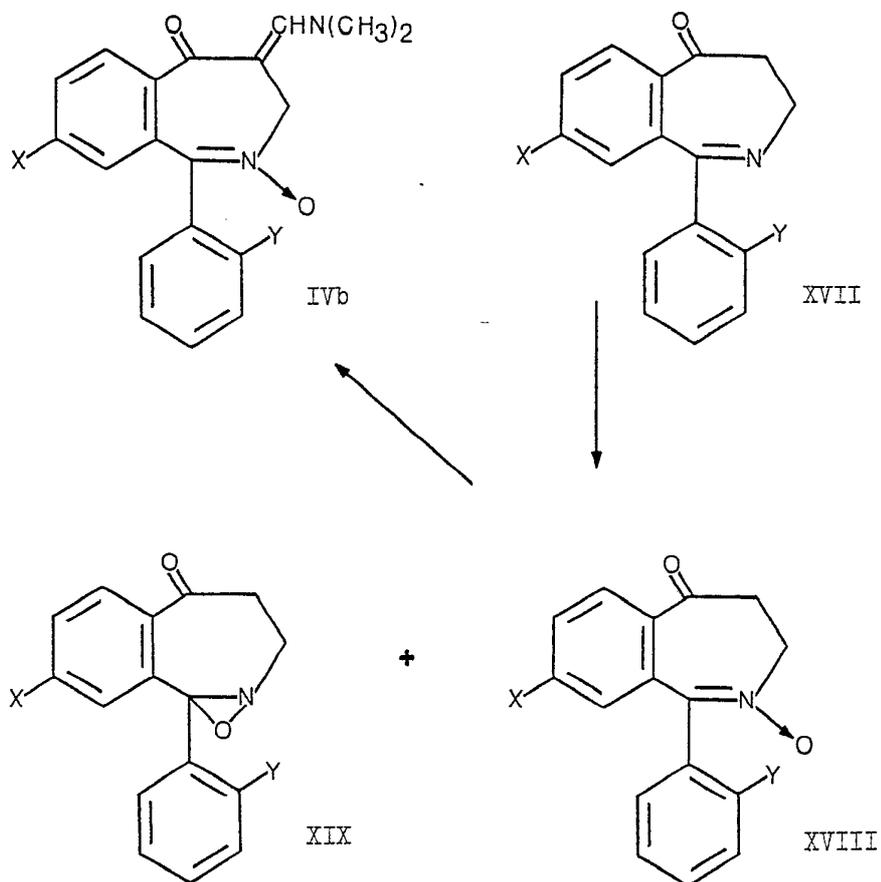
Der Vollständigkeit halber wird die Herstellung von
20 denjenigen unter den Zwischenprodukten der Formel IV,
worin p 1 ist, im Sinne eines Beispiels durch das nach-
folgende Reaktionsschema VII illustriert, worin X und
Y obige Bedeutung besitzen:

25

30

35

Reaktionsschema VII



Die Verbindung der Formel XVII kann mit einer Persäure, wie Metachlorbenzoesäure, in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, oder einem Aether, zur
5 Reaktion gebracht werden. Die Reaktion kann zwischen etwa 0°C und 40°C erfolgen, wobei Raumtemperatur bevorzugt ist. Das Produktgemisch kann danach durch fraktionierte Kristallisation aufgetrennt werden. Dünnschichtchromatographische Analyse zeigt die Anwesenheit beider Produkte
10 an.

Die Verbindung der Formel XVIII kann mit Dimethylformamid-dimethylacetal in einem inerten Lösungsmittel, wie halogenierte Kohlenwasserstoffe, z.B. Methylenchlorid,
15 Dimethylformamid oder hochsiedende Aether, zur Reaktion gebracht werden. Die Reaktionstemperatur kann zwischen etwa 0°C und 100°C liegen, wobei Raumtemperatur bevorzugt ist.

20 Die Pyrimido-2-benzazepine der obigen Formel I und deren pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze sind nützlich als Heilmittel und zeichnen sich durch sedative und anxiolytische Aktivität aus. Diese Verbindungen können in Form üblicher pharmazeutischer Zubereitungen verwendet
25 werden; beispielsweise können sie mit üblichen organischen oder anorganischen, inerten, für parenterale oder enterale Verabreichung geeigneten Trägerstoffen vermischt werden, beispielsweise mit Wasser, Gelatine, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, vegetabilen Ölen,
30 Gummi arabicum, Polyalkylenglykolen, Vaseline oder dergleichen. Sie können als übliche pharmazeutische Formen verabreicht werden, beispielsweise als feste Formen, wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Suppositorien oder dergleichen, oder als flüssige Formen, wie Lösungen, Suspensionen
35 oder Emulsionen. Darüber hinaus können die erfindungsgemäße Verbindungen enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen üblichen pharmazeutischen Operationen, wie Ste-

rilisierung, unterzogen werden, und sie können übliche pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten, wie Konservierungsmittel, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

5 Die Zubereitungen können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Resultate, welche erhalten wurden, als die nachfolgend aufgezählten Verbindungen bestimmten wohlbekanntesten Versuchen, wie dem Test an der geeigneten Ebene, dem Kampftest, dem Test an der unanästhesierten Katze und dem Antipentamethylentetrazoltest (Metrazoltest) unterzogen wurden, ebenso auch Angaben über ihre Toxizität:

15

A: 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-2-methyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin

20

B: 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin

C: 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-4-amin

25

D: 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-6,7-dihydro-2-methyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-dihydrochlorid

30

E: 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2-methyl-1H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-dihydrochlorid

F: 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-6,7-dihydro-2,6-dimethyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-methansulfonat (1:2)

35

G: 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-2-ol

H: 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin

zepin

I: 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-2-methoxy-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin

5

K: 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-N,N-dimethyl-5H-pyrimido-
[5,4-d][2]benzazepin-2-amin

10

15

20

25

30

35

TABELLE

Verbindung	Geneigte Ebene Maus (ED ₅₀)	Kampf-Test Maus (wirksame Dosis)	Unanästh. Katze (Kleinste wirksame Dosis)	Metrazol Maus (ED ₅₀)	Toxizität Maus (DL ₅₀)
A	> 400 mg/kg p.o.	10 mg/kg p.o.	0.5 mg/kg p.o.	0.74 mg/kg p.o.	>1000 mg/kg p.o., 450 mg/kg i.p.
B	215 mg/kg p.o.	2.5 mg/kg p.o.	2.5 mg/kg p.o.	0.59 mg/kg p.o.	>1000 mg/kg p.o., >1000 mg/kg i.p.
C	> 400 mg/kg p.o.	3.125mg/kg p.o.	1 mg/kg p.o.	0.52 mg/kg p.o.	>1000 mg/kg p.o., > 100 mg/kg i.p.
D	> 400 mg/kg p.o.	50 mg/kg p.o.		2.3 mg/kg p.o.	>1000 mg/kg p.o., 350 mg/kg i.p.
E	> 400 mg/kg p.o.	>200 mg/kg p.o.		34 mg/kg p.o.	650 mg/kg p.o., 170 mg/kg i.p.
F	> 400 mg/kg p.o.	>100 mg/kg p.o.	>20 mg/kg p.o.	7.7 mg/kg p.o.	>1000 mg/kg p.o., 450 mg/kg i.p.
G	> 400 mg/kg p.o.	50 mg/kg p.o.	20 mg/kg p.o.	6.3 mg/kg p.o.	>1000 mg/kg p.o., >1000 mg/kg i.p.
H	> 400 mg/kg p.o.	2 mg/kg p.o.	1 mg/kg p.o.	0.37 mg/kg p.o.	900 mg/kg p.o., >1000 mg/kg i.p.
I	> 400 mg/kg p.o.	30 mg/kg p.o.	20 mg/kg p.o.	2.6 mg/kg p.o.	>1000 mg/kg p.o., >1000 mg/kg i.p.
K	> 400 mg/kg p.o.	10 mg/kg p.o.	10 mg/kg p.o.	1.1 mg/kg p.o.	>1000 mg/kg p.o., >1000 mg/kg i.p.

Eine geeignete pharmazeutische Dosierungseinheit kann zwischen etwa 1 bis etwa 500 mg einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalzes davon enthalten, wobei ein Dosierungsbereich von etwa 1 mg bis etwa 100 mg für orale Verabreichung und ein Dosierungsbereich von etwa 1 mg bis etwa 50 mg für parenterale Verabreichung bevorzugt ist. In jedem Einzelfall muss jedoch die Person, welche die Verabreichung der fraglichen Verbindungen durchführt oder überwacht, die Dosierung nach ihrem fachlichen Urteil den individuellen Erfordernissen anpassen. Es ist zu beachten, dass die vorstehenden Dosierungen lediglich im Sinn von Beispielen angegeben sind und dass sie den Umfang und die Ausführung der vorliegenden Erfindung in keiner Weise einschränken.

Der Ausdruck "Dosierungseinheit", wie er in der vorliegenden Beschreibung verwendet wird, bezeichnet einzelne pharmazeutische Einheiten, welche sich als Einzeldosen für Säuger eignen und von welchen jede eine vorbestimmte Menge des Wirkstoffs enthält, welche so berechnet wurde, dass sie zusammen mit dem erforderlichen pharmazeutischen Verdünnungsmittel, Träger oder Vehikel den erwünschten therapeutischen Effekt zur Folge hat.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung illustrieren, jedoch nicht einschränken. Alle Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben, sofern nicht anders angegeben.

Beispiel 1

Eine unter Argon gerührte Suspension von 10 g (0,032 Mol) 8-Chlor-3,4-dihydro-4-[(dimethylamino)methylen]-1-phenyl-5H-2-benzazepin-5-on und 8,5 g (0,047 Mol) Guanidincarbonat in 250 ml Methanol wird bei Raumtemperatur in einer Portion mit 5,1 g (0,094 Mol) Natriummethylat versetzt. Nach 10 Minuten gibt man 150 ml Methylenchlorid hinzu und nach 2 Stunden bzw. 4 Stunden jeweils die selben Portionen an Natriummethylat und Guanidincarbonat. Nach Rühren über Nacht wird die Mischung mit 250 ml Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Aethanol und ergibt bräunliche Kristalle vom Smp. 209-210°. Durch Umkristallisieren einer Probe 2-Amino-9-chlor-7-phenyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin aus Methylenchlorid/Essigester erhält man weissliche Prismen vom Smp. 210-211°.

20

Beispiel 2

Eine unter Argon gerührte Suspension von 16 g (0,047 Mol) 8-Chlor-1-(2-fluorphenyl)-3,4-dihydro-4-[(dimethylamino)methylen]-5H-2-benzazepin-5-on und 12,5 g (0,07 Mol) Guanidincarbonat in 460 ml Methanol wird bei Raumtemperatur in einer Portion mit 7,5 g (0,14 Mol) Natriummethylat versetzt. Nach 10 Minuten gibt man 290 ml Methylenchlorid hinzu und nach 2 Stunden bzw. 4 Stunden jeweils die selben Portionen Natriummethylat und Guanidincarbonat. Nach Rühren über Nacht verdünnt man die Mischung mit 460 ml Methylenchlorid, wäscht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand kristallisiert aus Aethanol/Methylenchlorid und ergibt 2-Amino-9-chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin als weissliche Kristalle vom Smp. 245-248°.

35

Eine warme Lösung des obigen Produktes in 100 ml Methanol/Methylenchlorid (1:1) wird filtriert und auf dem Dampfbad auf das halbe Volumen eingeengt. Das Filtrat wird mit 5 ml einer 5,7N äthanolischen Salzsäurelösung behandelt und während 2 Stunden bei Raumtemperatur stengelassen. Das entsprechende Dihydrochlorid wird abfiltriert, mit Aethanol gewaschen und an der Luft getrocknet. Die schwach gelben Kristalle haben einen Smp. von 232-237°.

10

Beispiel 3

Eine unter Argon gerührte Suspension von 1,6 g (0,005 Mol) 8-Chlor-3,4-dihydro-4-[(dimethylamino)methylen]-1-phenyl-5H-2-benzazepin-5-on und 0,7 g (0,0075 Mol) Acetamidinhydrochlorid in 50 ml Methanol wird bei Raumtemperatur in einer Portion mit 0,8 g (0,015 Mol) Natriummethylat versetzt. Nach 10 Minuten gibt man 30 ml Methylenchlorid hinzu und nach 2 Stunden bzw. 4 Stunden jeweils die selben Portionen an Natriummethylat und Acetamidinhydrochlorid. Nach Rühren über Nacht verdünnt man die Mischung mit 50 ml Methylenchlorid, wäscht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Kristallisation erfolgt durch Aufnehmen des Rückstandes in 20 ml warmem Hexan und abkühlen lassen. Durch Entfernen des Lösungsmittels erhält man noch eine zweite Portion 9-Chlor-2-methyl-7-phenyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin. Durch Umkristallisieren aus Hexan (Aktivkohle) erhält man weissliche Kristalle vom Smp. 120-122°.

30

Beispiel 4

Eine unter Argon gerührte Suspension von 5,1 g (0,015 Mol) 8-Chlor-1-(2-fluorphenyl)-3,4-dihydro-4-[(dimethylamino)methylen]-5H-2-benzazepin-5-on und 2,1 g (0,0225 Mol) Acetamidinhydrochlorid in 150 ml Methanol wird bei Raumtemperatur in einer Portion mit 2,4 g (0,045 Mol)

35

Natriummethylat versetzt. Nach 10 Minuten gibt man 90 ml Methylenchlorid hinzu und nach 2 Stunden bzw. 4 Stunden jeweils dieselben Portionen an Natriummethylat und Acetamidinhydrochlorid. Nach Rühren über Nacht verdünnt man die Mischung mit 150 ml Methylenchlorid, wäscht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Durch Umkristallisieren des Rückstandes aus Hexan (Aktivkohle) erhält man 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-2-methyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin als weisse Kristalle vom Smp. 104-107°.

Beispiel 5

Eine Lösung von 7,0 g (0,0204 Mol) 8-Chlor-1-(2-fluorphenyl)-3,4-dihydro-4-[(dimethylamino)methylen]-5H-2-benzazepin-5-on und 3,5 g (0,0833 Mol) Cyanamid in 300 ml absolutem Aethanol wird während 18 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und anschliessend zur Trockene eingedampft. Nach Waschen mit Wasser wird der Rückstand abfiltriert und 2 mal aus Methanol umkristallisiert, dabei erhält man die N,N-Dimethylamino-Verbindung. Nach Einengen der Filtrate wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert, dabei erhält man die Amino-Verbindung. Nach Eindampfen der Filtrate wird der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und an Florisil chromatographiert. Durch Eluieren mit Methylenchlorid erhält man eine weitere Portion der N,N-Dimethylamino-Verbindung. Eine Probe 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-N,N-dimethyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-4-amin wird aus Methylenchlorid/Aether umkristallisiert und ergibt weisse Nadeln vom Smp. 175-180°.

Anschliessend wird die Säule mit einer 5 proz. Lösung von Aether in Methylenchlorid eluiert und dann mit Aether. Durch Eindampfen der Aetherfraktionen und Umkristallisieren des Rückstandes aus Methanol erhält man eine weitere Portion der Amino-Verbindung. Eine Probe 9-Chlor-7-(2-fluor-

phenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-4-amin wird aus Methanol umkristallisiert und ergibt weisse Prismen vom Smp. 242-247°.

5 Eine Lösung von 0,2 g (0,5 mMol) der N,N-Dimethylamino-Verbindung in 5 ml Methanol wird mit 0,05 g (0,5 mMol) Methansulfonsäure versetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand aus Isopropanol kristallisiert. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Aether
10 ther erhält man das entsprechende Methansulfonsäuresalz als gelbe Prismen vom Smp. 190-195°.

Beispiel 6

15 Eine Lösung von 2,0 g (7,19 mMol) [2-(2-Fluorbenzoyl)-4-chlorbenzoesäure] in 40 ml Methanol und 0,3 ml Schwefelsäure wird während 10 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und anschliessend eingedampft. Der Rückstand wird zwischen 50 ml Methylenchlorid und 30 ml
20 verdünnter Ammoniumhydroxidlösung verteilt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Oel wird in 20 ml Methylenchlorid gelöst und über 25 g Florisil filtriert unter Eluieren mit Methylenchlorid. Das nach Eindampfen des Lösungsmittels
25 erhaltene Oel wird aus Aether kristallisiert und aus Methylenchlorid/Aether/Petrol umkristallisiert. Dabei erhält man 2-(2-Fluorbenzoyl)-4-chlorbenzoesäure-methylester als weisse Stäbchen vom Smp. 115-116°.

30

Beispiel 7

Eine Lösung von 47 g (0,16 Mol) 2-(2-Fluorbenzoyl)-4-chlorbenzoesäure-methylester in 350 ml trockenem Toluol wird mit 21,4 ml (0,18 Mol) Zinntetrachlorid versetzt.
35 Nach 5 Stunden wird unter Rühren eine Lösung von 24 ml (0,308 Mol) 1-Chlor-2,3-epoxypropan in 25 ml Toluol über einen Zeitraum von 30 Minuten zugegeben. Nach 18 Stunden

gibt man weitere 12 ml (0,154 Mol) 1-Chlor-2,3-epoxypropan über einen Zeitraum von 15 Minuten hinzu. Nach 4 Stunden wird der Ansatz in einem Eisbad gekühlt und mit konzentrierter Ammoniumhydroxidlösung basisch gestellt. Anschließend filtrierte man über Celit unter Nachwaschen mit Toluol. Die vereinigten Filtrate werden mit 200 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Öl wird in 100 ml Methylenchlorid aufgenommen und an 500 g Alox chromatographiert. Durch Eluieren mit 4 l Methylenchlorid/Petroläther (2:1) erhält man ein Öl, dessen Reinheitsgrad (DC) etwa 90 bis 95% beträgt. Eine Probe wird aus Aether/Petrol umkristallisiert und ergibt 4-Chlor-1-[4-chlormethyl-2-(2-fluorphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]benzoesäure-methylester als weisse Prismen vom Smp. 117-122°.

Beispiel 8

Zu 800 ml flüssigem Ammoniak gibt man ein kleines Stück Natrium und einige Kristalle Eisen II nitrat hinzu. Anschließend werden über einen Zeitraum von 30 Minuten 8,7 g (0,378 Mol) Natrium unter Rühren zugegeben und 15 Minuten später eine Lösung von 20,1 ml (0,378 Mol) Acetonitril in 70 ml Aether über einen Zeitraum von 15 Minuten. Nach 10 Minuten wird eine Lösung von 56 g (0,145 Mol) des Endproduktes aus Beispiel 7 in 250 ml Aether über einen Zeitraum von 10 Minuten zugegeben. Nach 2 Stunden gibt man 700 ml Aether hinzu und lässt den Ammoniak über Nacht abdampfen. Nach Zugabe von Eis wird der Ansatz mit Essigsäure sauer gestellt und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung neutralisiert. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit 500 ml Aether ausgeschüttelt. Die vereinigten ätherischen Phasen werden mit 200 ml halbgesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in 150 ml Methylenchlorid aufgenommen und über 400 g Florisil filtrierte unter Nachspülen mit 1,5 l Me-

thylenchlorid. Das so erhaltene Oel weist einen Reinheitsgrad (DC) von 90-95% auf.

48 g dieses Produktes werden mit N,N-Dimethylformamid-
5 dimethylacetal während 90 Minuten unter Rückfluss zum
Sieden erhitzt und anschliessend zur Trockene eingedampft.
Nach Zerreiben des Rückstandes mit 300 ml Eiswasser wird
abdekantiert und das verbleibende Oel in 300 ml Methylen-
chlorid aufgenommen, mit 200 ml Wasser gewaschen und über
10 Natriumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen der Lösung
und Kristallisieren des Rückstandes aus Methylenchlorid/
Aether erhält man das Endprodukt. Die Mutterlaugen werden
eingedampft, in 100 ml Methylenchlorid aufgenommen und
über 300 g Florisil filtriert, unter Eluieren mit 400 ml
15 Methylenchlorid und 1,5 l Aether. Aus Methylenchlorid/Ae-
ther erhält man dabei kristallines 2-[4-Chlormethyl-2-(2-
fluorphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]- α -[(dimethylamino)-methy-
len]- β -oxo-(4-chlorphenyl)propionitril. Umkristallisie-
ren einer analytischen Probe ergibt weissliche Prismen
20 vom Smp. 143-147°. Die Mutterlaugen enthalten das End-
produkt als Oel, dessen Reinheitsgrad (DC) etwa 85% be-
trägt.

Beispiel 9

25 Eine Lösung von 1,0 g (0,00223 Mol) des Endproduktes
aus Beispiel 8 in 8 ml trockenem Dimethylsulfoxid wird
mit 4 g Molekularsieb (Typ 5A) und 0,7 g (0,00389 Mol)
Guanidincarbonat versetzt. Der Ansatz wird während 5 Stun-
30 den unter Rühren bei 90-95°C gehalten, abgekühlt und mit
50 ml Methylenchlorid versetzt. Die Lösung wird vom
Festkörper abdekantiert, unter mehrmaligem Nachwaschen
mit Methylenchlorid und Wasser. Nach Abtrennen der wäss-
rigen Phase wird die organische Phase 2 mal mit verdünnter
35 Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrock-
net und eingedampft. Der Rückstand wird an 4 Silicagel-
Dickschichtplatten chromatographiert (Methylenchlorid/Es-

sigester, 3:1, rf 0,4). 2-Amino-4-[2-[4-(chlormethyl)-2-(2-fluorphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-4-chlorphenyl]pyrimidin-5-carbonitril kristallisiert aus Methanol und ergibt weissliche Prismen vom Smp. 184-191°.

5

Beispiel 10

Eine Lösung von 0,2 g (0,448 mMol) des Endproduktes aus Beispiel 9 in 20 ml Methanol und 10 ml 3N Salzsäure wird während 20 Minuten unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und anschliessend eingedampft. Nach Verteilen des Rückstandes zwischen 50 ml Methylenchlorid und 30 ml verdünnter Ammoniumhydroxidlösung, wird die organische Phase getrocknet, eingeengt und über 15 g Florisil, unter Eluieren mit 200 ml Aether, filtriert. Das so erhaltene 2-Amino-4-[2-(2-fluorbenzoyl)-4-chlorphenyl]-pyrimidin-5-carbonitril wird aus Methylenchlorid/Aether/Petrol umkristallisiert und ergibt weisse Prismen vom Smp. 151-157°.

20

Beispiel 11

Eine Lösung von 50 ml (0,142 mMol) des Endproduktes aus Beispiel 10 in 10 ml Essigsäure wird mit wenig Raneynickel versetzt und während 2,5 Stunden hydriert. Nach 25 Filtrieren über Celit und eindampfen, wird der Rückstand zwischen 30 ml Methylenchlorid und 15 ml verdünnter Ammoniumhydroxidlösung verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. 30 Anschliessend wird der Rückstand in Aethanol aufgenommen, während 1 Stunde unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und zur Trockene eingedampft. Der so erhaltene Festkörper wird an einer Silicagel-Dickschichtplatte chromatographiert (Essigester/Aethanol, 20:1, rf 0,3). 2-Amino-9-chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin 35 kristallisiert aus Aether und weist einen Smp. von 243-248° auf, der Mischschmelzpunkt mit authentischem Material

aus Beispiel 2 beträgt 244-248°.

Beispiel 12

5 Eine Lösung von 33 g (0,138 Mol) 2-Benzoyl-benzoe-
säure-methylester in 200 ml trockenem Tetrachlorkohlen-
stoff wird mit 10,1 ml (0,13 Mol) 1-Chlor-3,4-epoxypro-
pan versetzt. Nach Abkühlen in einem Eisbad gibt man eine
Lösung von 1,5 ml (0,013 Mol) Zinntetrachlorid in 10 ml
10 Tetrachlorkohlenstoff unter Rühren über einen Zeitraum
von 20 Minuten hinzu. Nach Stehen übers Wochenende gibt
man jeweils die selben Portionen an 1-Chlor-2,3-epoxy-
propan und Zinntetrachlorid hinzu. Nach weiteren 18 Stun-
den wird die Reaktionsmischung in einem Eisbad abgekühlt
15 und mit konzentrierter Ammoniumhydroxidlösung neutrali-
siert. Der Niederschlag wird unter Nachwaschen mit Methy-
lenchlorid abfiltriert, die vereinigten Filtrate werden
mit 150 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrock-
net und eingedampft. Das entstandene Oel wird in 100 ml
20 Methylenchlorid aufgenommen und an 500 g neutralem Alox
chromatographiert. Durch Eluieren mit 3 l Methylenchlo-
rid erhält man 2-[4-(Chlormethyl)-2-phenyl-1,3-dioxolan-
2-yl]benzoesäure-methylester als Oel, dessen Reinheits-
grad (DC) etwa 95% beträgt. Durch Kristallisieren und
25 Umkristallisieren einer Probe aus Aether/Petroläther re-
sultieren weisse Stäbchen vom Smp. 90-91°.

Beispiel 13

30 Zu 75 ml flüssigem Ammoniak gibt man unter Rühren
ein kleines Stück Natrium und einige Kristalle Eisen II
nitrat hinzu. Ueber einen Zeitraum von 20 Minuten ver-
setzt man die Lösung mit 1,15 g (0,0502 Mol) Natrium und
5 Minuten später tropfenweise mit einer Lösung von 2,9 ml
35 (0,050 Mol) Acetonitril in 10 ml Aether. Anschliessend
tropft man eine Lösung von 6,6 g (0,0198 Mol) des End-
produktes aus Beispiel 12 in 40 ml Aether zu. Nach 2 Stun-

den versetzt man mit 100 ml Aether, lässt den Ammoniak abdampfen, gibt 100 g Eis hinzu, säuert mit Essigsäure an und neutralisiert mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, und die
5 wässrige Phase mit Aether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das verbleibende Oel nimmt man in 15 ml Methylenchlorid auf und filtriert, unter Nachspülen mit Methylenchlorid,
10 über 100 g Florisil. Das rohe 2-[4-(Chlormethyl)-2-phenyl-1,3-dioxolan-2-yl]- β -oxo-benzolpropionitril wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

Eine Lösung von 20 g (0,0585 Mol) des obigen Produktes in 75 ml N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal wird
15 während 90 Minuten unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und anschliessend zur Trockene eingedampft. Nach Zerreiben des öligen Rückstandes mit Eiswasser wird abdekantiert und der Rückstand zwischen 150 ml Methylenchlorid
20 und 150 ml Wasser verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und über 150 g Florisil, unter Eluieren mit Aether, filtriert. Das so erhaltene rohe 2-[4-(Chlormethyl)-2-phenyl-1,3-dioxolan-2-yl]- α -[(dimethylamino)-metylen]- β -oxo-benzolpropionitril kristallisiert aus Aethanol. Eine Probe wird aus
25 Methylenchlorid/Aether umkristallisiert und ergibt weisse Prismen vom Smp. 107-110°.

Beispiel 14

30 Eine Lösung von 2,0 g (0,00504 Mol) des Endproduktes aus Beispiel 13 in 10 ml Methylenchlorid wird mit 10 ml Methanol und 2 ml (0,0192 Mol) einer 9,6N äthanolischen Salzsäure-Lösung versetzt. Nach 90 Minuten entfernt man das Lösungsmittel und verteilt den Rückstand
35 zwischen 50 ml Methylenchlorid und 30 ml einer gesättigten Natriumbicarbonat-Lösung. Nach Abtrennen und Trocknen

der organischen Phase über Natriumsulfat wird eingedampft. Der ölige Rückstand (1,5 g) wird in 30 ml Methanol aufgenommen und mit 1,5 g (0,00833 Mol) Guanidincarbonat versetzt. Die Lösung wird während 90 Minuten gerührt und
5 anschliessend noch 2 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Eindampfen und Verteilen des Rückstandes zwischen 50 ml Methylenchlorid und 30 ml verdünnter Ammoniumhydroxid-Lösung wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und über 50 g Florisil, unter Eluieren mit 200 ml Methylenchlorid und 300 ml Aether, filtri-
10 riert. Aus der Methylenchlorid-Fraktion erhält man nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Petroläther 1-Oxo-3-phenyl-1H-inden-2-carbonitril als gelbe Stäbchen vom Smp. 173-175°.

15

Aus der Aether-Fraktion erhält man durch Kristallisieren aus Methylenchlorid/Petroläther 2-Amino-4-(2-benzoylphenyl)pyrimidin-5-carbonitril vom Smp. 195-199°. Eine analytische Probe wird aus Methanol umkristallisiert und
20 ergibt weissliche Prismen vom Smp. 197-200°.

Beispiel 15

Eine Lösung von 3,1 g (0,0103 Mol) 2-Amino-4-(2-
25 benzoylphenyl)pyrimidin-5-carbonitril in 60 ml Eisessig wird mit einem Teelöffel Raneynickel versetzt und während 8,5 Stunden hydriert, anschliessend filtriert man über Celit und entfernt das Lösungsmittel. Nach Verteilen des Rückstandes zwischen 50 ml Methylenchlorid und
30 30 ml verdünnter Ammoniumhydroxid-Lösung wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Oel wird in 75 ml Methanol aufgenommen, während 15 Minuten unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, eingedampft und in 100 ml Methylenchlorid gelöst. Anschlies-
35 send gibt man unter Rühren 3 g aktiviertes Mangandioxid hinzu und erhitzt während 30 Minuten unter Rückfluss. Nach Filtrieren und Eindampfen wird der erhaltene Rück-

stand an 100 g Florisil chromatographiert. Zuerst eluiert man mit 300 ml Methylenchlorid anschliessend mit 500 ml Aether und 1,5 l Essigester. Aus der Essigester-Fraktion erhält man durch Umkristallisieren aus Methylenchlorid/
5 Aether weisse Stäbchen vom Smp. 239-242°. Die Mutterlaugen und die Aether-Fraktion ergeben nach Eindampfen und Chromatographieren an Silicagel-Dickschichtplatten mit Essigester/Methanol (20:1) als Fließmittel eine weitere
10 Portion 7-Phenyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amin. Durch Umkristallisieren einer analytischen Probe aus Aether erhält man weisse Prismen vom Smp. 201-205°, die sich nach dem Abkühlen zu Stäbchen vom Smp. 240-243° umordnen.

15

Beispiel 16

In 5 gleichen Portionen gibt man 5,5 g (58 mMol) Acetamidinhydrochlorid und 15 ml (62 mMol) einer 4,12M methanolischen Lösung von Natriummethylat, über einen
20 Zeitraum von 3 Stunden, zu einer Lösung von 3,5 g (10 mMol) 8-Chlor-1-(2-chlorphenyl)-3,4-dihydro-4-[(dimethylamino)methylen]-5H-2-benzazepin-5-on in 140 ml Methanol und 140 ml Methylenchlorid. Die Mischung wird mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach
25 Waschen der Methylenchlorid-Lösung mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen im Vakuum erhält man ein gelbbraunes Oel. Durch Aufnehmen des Oeles in 10 ml (10 mMol) einer 1M Methansulfonsäure-Lösung in Methanol und Ausfällen des Salzes durch Zugabe von Aether bekommt
30 man 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-2-methyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin als gelbe Prismen vom Smp. 193-197°. Nach Umkristallisieren auf Methanol/Aether resultieren gelbe Prismen vom Smp. 197-198°.

35

Beispiel 17

In 5 gleichen Portionen gibt man 21 g (200 mMol) Formamidinacetat und 32,5 ml (135 mMol) einer 4,12M methanolischen Lösung von Natriummethylat, über einen Zeitraum von 3 Stunden, zu einer Lösung von 7,2 g (20 mMol) 8-Chlor-1-(2-chlorphenyl)-3,4-dihydro-4-[(dimethylamino)methylen]-5H-2-benzazepin-5-on in 270 ml Methanol und 270 ml Methylenchlorid. Nach Verdünnen der Lösung mit Wasser und Extrahieren mit Methylenchlorid wird die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, dabei erhält man ein gelbbraunes Oel. Die Reinigung von rohem 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin erfolgt durch Säulenchromatographie an 100 g Silicagel unter Eluieren mit Methylenchlorid/Essigester (1:1) und ergibt Kristalle vom Smp. 122-124°. Durch Umkristallisieren aus Aether erhält man blassgelbe Prismen vom Smp. 122-125°.

20

Beispiel 18

Eine Mischung aus 3,5 g (10 mMol) 1-(2-Chlorphenyl)-3,4-dihydro-4-[(dimethylamino)methylen]-5H-2-benzazepin-5-on, 4,8 g (40 mMol) Isobutyramidin-hydrochlorid, 10 ml (41 mMol) einer 4,12M methanolischen Lösung von Natriummethylat und 100 ml Methanol wird während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, dabei erhält man ein gelbes Oel. Kristallisation aus Aether ergibt 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-2-isopropyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin als gelber Festkörper vom Smp. 127-129°. Durch Umkristallisieren aus Aether/Petroläther erhält man farblose Stäbchen vom Smp. 127-129°.

Beispiel 19

In 2 gleichen Portionen gibt man 14,4 g (80 mMol) Guanidincarbonat und 20 ml (82 mMol) einer 4,12M methanolischen Natriummethylat-Lösung, über einen Zeitraum von 90 Minuten, zu einer Lösung von 3,6 g (10 mMol) 8-Chlor-1-(2-chlorphenyl)-3,4-dihydro-4-[(dimethylamino)methylen]-5H-2-benzazepin-5-on in 100 ml Methanol. Nach Verdünnen der Mischung mit Wasser und Ausschütteln mit Methylenchlorid wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das so erhaltene gelbe Oel kristallisiert aus Methylenchlorid und ergibt einen weissen Festkörper vom Smp. 240-241°. Durch Umkristallisieren aus Aether/Methylenchlorid erhält man 2-Amino-9-chlor-7-(2-chlorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin als farblose Nadeln vom Smp. 240-241°.

Beispiel 20

In 4 gleichen Portionen gibt man 7,2 g (76 mMol) Acetamidin-hydrochlorid und 18 ml (80 mMol) einer 4,46M methanolischen Natriummethylat-Lösung, über einen Zeitraum von 3 Stunden, zu einer Lösung von 4,5 g (14 mMol) 1-(2-Chlorphenyl)-3,4-dihydro-4-[(dimethylamino)methylen]-5H-2-benzazepin-5-on in 180 ml Methanol und 180 ml Methylenchlorid. Nach Verdünnen der Mischung mit Wasser und Ausschütteln mit Methylenchlorid wäscht man die organische Phase mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Nach Aufnehmen des gelbbraunen Oeles in einer Mischung von 15 ml Isopropanol und 1,3 g (14 mMol) Methansulfonsäure dampft man im Vakuum ein. Der Rückstand wird aus Aether/Methylenchlorid kristallisiert, dabei erhält man 7-(2-Chlorphenyl)-2-methyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-methansulfonat als gelben Festkörper vom Smp. 147-151°. Durch Umkristallisieren aus Aether/Methylenchlorid bekommt man das entsprechende Halbhydrat als gelbe Prismen vom Smp. 159-160°.

Beispiel 21

In 5 gleichen Portionen gibt man 9,0 g (95 mMol) Acetamidin-hydrochlorid und 22,5 ml (0,1 Mol) einer 4,46M
5 methanolischen Natriummethylat-Lösung, über einen Zeitraum von 3 Stunden, zu einer Lösung von 4,5 g (15 mMol) 1-Phenyl-3,4-dihydro-4-[(dimethylamino)methylen]-5H-2-benzazepin-5-on in 180 ml Methanol und 180 ml Methylenchlorid. Die Methylenchloridphase wird mit Wasser gewaschen,
10 über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Lösen des erhaltenen Oels in überschüssiger 6 proz. methanolischer Salzsäure-Lösung dampft man im Vakuum zur Trockene ein. Durch Kristallisieren des Rückstandes aus Aether/Methylenchlorid erhält man 2-Methyl-7-phenyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-dihydrochlorid als weissen Festkörper vom Smp. 211-221°. Beim Umkristallisieren aus Methanol/Aether erhält man weisse Plättchen vom Smp. 217-227°.

20

Beispiel 22

Eine Lösung von 2,0 g (5,6 mMol) 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-2-methyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin und 2,2 g (10,8 mMol) m-Chlor-perbenzoesäure (85%) in 100 ml Methylenchlorid wird während 21 Stunden bei Raumtemperatur
25 gerührt. Nach Waschen mit kalter verdünnter Natriumhydroxid-Lösung wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Die Reinigung von 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-2-methyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-6-oxid erfolgt durch Filtration
30 über 25 g Silicagel unter Eluieren mit 1000 ml Aether/Methylenchlorid (1:1), dabei erhält man einen farblosen Festkörper vom Smp. 215-216°.

35

Beispiel 23

Eine Lösung von 3,8 g (10,7 mMol) 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-2-methyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin und 9,6 g
5 (47 mMol) m-Chlor-perbenzoesäure (85%) in 400 ml Methylenchlorid wird während 55 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Waschen der organischen Phase mit kalter verdünnter Natriumhydroxid-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft.
10 Die Reinigung von 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-2-methyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-3,6-dioxid erfolgt durch Filtration über 25 g Silicagel unter Eluieren mit 400 ml Aether/Methylenchlorid (1:1) und 200 ml Methylenchlorid/Methanol (9:1), dabei erhält man einen farblosen Festkörper vom Smp. 241-243°.
15

Beispiel 24

Eine Mischung aus 3,7 g (10,5 mMol) 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-2-methyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin,
20 1,3 g Zinkstaub, 40 ml Essigsäure und 90 ml Methylenchlorid wird während 30 Minuten zwischen -15° und -20° gerührt. Nach Filtrieren über Hyflo wird die Mischung mit kalter verdünnter Natronlauge basisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über
25 Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, dabei erhält man ein gelbes Oel. Dieses Oel kristallisiert aus überschüssiger 6 proz. methanolischer Salzsäure-Lösung und ergibt 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-6,7-dihydro-
30 2-methyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-dihydrochlorid als weissen Festkörper vom Smp. 272-274°. Durch Umkristallisieren aus Methanol erhält man farblose Stäbchen von Smp. 272-274°.

35 Eine Probe des obigen Materials wird zwischen verdünnter Natronlauge und Methylenchlorid verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und

im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Aether und ergibt die freie Base als crème-farbene Prismen vom Smp. 176-177°.

5 Wird die Reaktion in Essigsäure mit einem vorhydrierten Platinoxid-Katalysator durchgeführt, so werden 2 äquivalente Wasserstoff aufgenommen und man erhält nach dem Aufarbeiten die in Beispiel 40 beschriebene Tetrahydroverbindung. Solche Tetrahydroverbindungen entfalten ebenfalls
10 nützliche Wirkungen auf das zentrale Nervensystem.

Beispiel 25

Eine Mischung aus 18,6 g (61 mMol) 8-Chlor-3,4-dihydro-1-(2-chlorphenyl)-5H-2-benzazepin-5-on und 149 ml
15 Dimethylformamid-dimethylacetal wird während 12 Stunden auf ca. 50° erwärmt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand aus Aether/Methylenchlorid kristallisiert und ergibt 8-Chlor-1-(2-chlorphenyl)-3,4-
20 dihydro-4-[(dimethylamino)-methylen]-5H-2-benzazepin-5-on als gelben Festkörper vom Smp. 170-171°. Durch Umkristallisieren aus Aether erhält man gelbe Prismen vom Smp. 170-171°.

25

Beispiel 26

Eine Mischung aus 3,4 g (12,5 mMol) 1-(2-Chlorphenyl)-3,4-dihydro-5H-2-benzazepin-5-on und 28 ml Dimethylformamid-dimethylacetal wird während 2 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Einengen der Mischung im
30 Vakuum wird der erhaltene Festkörper mit Aether verrieben und ergibt einen braunen Festkörper vom Smp. 155-157°. Durch Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Aether erhält man 1-(2-Chlorphenyl)-3,4-dihydro-4-[(dimethylamino)methylen]-5H-2-benzazepin-5-on als gelbe Prismen vom Smp.
35 158-159°.

Beispiel 27

Eine Mischung aus 5,2 g (22 mMol) 3,4-Dihydro-1-phenyl-5H-2-benzazepin-5-on und 43 ml Dimethylformamid-dimethylacetal wird während 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Nach Kristallisieren des Rückstandes aus Aether erhält man 3,4-Dihydro-1-phenyl-4-[(dimethylamino)methylen]-5H-2-benzazepin-5-on als gelben Festkörper vom Smp. 131-133°. Durch Umkristallisieren aus Aether erhält man gelbe Prismen vom Smp. 131-132°.

Beispiel 28

Eine Mischung aus 1,1 g (3,0 mMol) 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-2-thiol, 1,0 ml (10 mMol) Dimethylsulfat, 20 ml 1N Natronlauge und 10 ml Aethanol wird während 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Eindampfen im Vakuum erhält man ein Öl, das aus Aether 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-2-(methylthio)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin als farblose Prismen vom Smp. 187-188° ergibt.

Beispiel 29

Durch Lösen äquivalenter Mengen des Produktes aus Beispiel 28 und Methansulfonsäure in Methanol und anschließendem Ausfällen des Salzes durch Zugabe von Aether erhält man 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-2-(methylthio)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-methansulfonat. Nach Umkristallisieren aus Aethanol resultieren cremefarbene Nadeln vom Smp. 165-166°.

Beispiel 30

Eine Mischung aus 2,8 g (7,8 mMol) 8-Chlor-1-(2-chlorphenyl)-3,4-dihydro-4-[(dimethylamino)methylen]-
5 5H-2-benzazepin-5-on, 2,8 g (37 mMol) Thioharnstoff, 8,0 ml
(32 mMol) einer 4,0M methanolischen Natriummethylat-Lösung und 80 ml Methanol wird während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnen der Mischung mit Wasser und Extrahieren mit Aether wird die wässrige Phase
10 mit Essigsäure neutralisiert und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Methylenchloridphase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei ein gelber Festkörper vom Smp. 238-239° anfällt. Durch Umkristallisieren aus Tetrahydrofuran erhält man 9-Chlor-
15 7-(2-chlorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-2-thiol als gelbe Kristalle vom Smp. 232-234°.

Beispiel 31

20 Eine Lösung von 1,2 g (0,00354 Mol) 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-2-amino-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin in 20 ml konzentrierter Schwefelsäure und 20 ml Wasser wird während 12 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und anschliessend abgekühlt. Nach Zugabe von Eis wird
25 der Ansatz mit Ammoniumhydroxid-Lösung basisch gestellt und mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die ausgefallenen Festkörper werden abfiltriert und aus Methylenchlorid/Methanol umkristallisiert, dabei erhält man 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-2-ol
30 als weisse Prismen vom Smp. 297-299° (Zers.). Nach Trocknen und Eindampfen des Methylenchloridextraktes wird der Rückstand aus Methylenchlorid/Methanol kristallisiert, wobei man eine zusätzliche Portion Produkt erhält.

35

Beispiel 32

Eine Lösung von 1,0 g (0,00294 Mol) 9-Chlor-7-(2-

fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-2-ol in 5 ml Phosphoroxychlorid wird während 4 Stunden auf dem Dampfbad erwärmt und anschliessend zur Trockene eingedampft. Der Festkörper wird aus Methylenchlorid/Aether kristallisiert und zwischen 50 ml Methylenchlorid und 40 ml gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung verteilt. Nach Trocknen und Eindampfen der organischen Phase wird der Rückstand aus Aether kristallisiert. Nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Aether erhält man 2,9-Dichlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin als weissliche Prismen von Smp. 157-160°.

Beispiel 33

Eine Lösung von 1 g (0,00279 Mol) 2,9-Dichlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin in 4 ml N,N-Dimethylformamid wird in einem Eisbad gekühlt und mit Methylamin gesättigt. Nach 64 Stunden bei Raumtemperatur versetzt man mit 50 ml Eiswasser und filtriert den Niederschlag ab. Der Niederschlag wird zwischen 50 ml Methylenchlorid und 50 ml Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit 25 ml halbgesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Nach Kristallisieren des Oeles aus Aether wird zuerst aus Methylenchlorid/Aether und dann Methanol umkristallisiert. Dabei erhält man 9-Chlor-N-methyl-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amin als weisse Prismen vom Smp. 172-179°.

Beispiel 34

Eine Lösung von 4,0 g (0,0112 Mol) 2,9-Dichlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin in 15 ml N,N-Dimethylformamid wird in einem Eisbad gekühlt und mit Dimethylamin gesättigt. Nach 18 Stunden bei Raumtemperatur versetzt man mit 80 ml Eiswasser und filtriert den Niederschlag ab. Durch 2xliges Umkristallisieren aus

Methanol erhält man 9-Chlor-N,N-dimethyl-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amin als weisse Stäbchen vom Smp. 175-179°.

5

Beispiel 35

Zu 3,5 g (0,00978 Mol) 2,9-Dichlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin in 7 ml N,N-Dimethylformamid gibt man unter Eiskühlung 2,7 ml (0,0215 Mol) 3-Dimethylamino-propylamin hinzu. Nach 66 Stunden bei Raumtemperatur versetzt man mit 50 ml Eiswasser und filtriert ab. Der Niederschlag wird in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen, mit 40 ml Wasser gewaschen und eingedampft. Nach Aufnehmen des Oeles in verdünnter Salzsäure wird die Lösung mit Ammoniumhydroxid auf pH 2 eingestellt. Nach Extrahieren der sauren Lösung mit 2 mal je 50 ml Methylenchlorid wird die wässrige Phase mit Ammoniumhydroxid basisch gestellt und mit 75 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Eindampfen der Methylenchloridphase wird der Rückstand aus Aether/Petroläther kristallisiert. Durch Umkristallisieren aus dem selben Lösungsmittelgemisch erhält man 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-N-(3-N,N-dimethylaminopropyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amin als weisse Nadeln vom Smp. 90-101°.

25

Beispiel 36

Zu 1,0 g (0,00279 Mol) 2,9-Dichlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin in 25 ml Methanol gibt man 0,18 g (0,00335 Mol) Natriummethylat und rührt während 18 Stunden. Nach Eindampfen wird der feste Rückstand in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen, mit 40 ml Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Nach Umkristallisieren des Rückstandes aus Aether/Petroläther und Aether erhält man 9-Chlor-2-methoxy-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin als weisse Prismen vom Smp. 137-141°.

35

Beispiel 37

Eine Mischung aus 34,2 g (0,1 Mol) 8-Chlor-3,4-dihydro-1-(2-fluorphenyl)-4-[(dimethylamino)methylen]-5H-2-benzazepin-5-on, 62,4 g (0,6 Mol) Formamidinacetat, 35 g (0,63 Mol) Natriummethylat und 700 ml Methanol wird während 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, unter gleichzeitigem Einleiten von Stickstoff. Nach Verdünnen der Mischung mit Wasser und Extrahieren mit Methylenchlorid wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das so erhaltene rote Öl wird in siedendem Hexan suspendiert. Nach Abdekantieren der noch heißen Hexan-Lösung lässt man abkühlen, wobei 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin ausfällt und abfiltriert wird. Durch Umkristallisieren aus Cyclohexan erhält man weissliche Kristalle vom Smp. 123-125°.

Beispiel 38

Eine Lösung von 3,2 g (10 mMol) 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin, 3 g (15 mMol) m-Chlorperbenzoesäure (85%) in 100 ml Methylenchlorid wird während 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit einem Ueberschuss kalter, verdünnter Natronlauge gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und über Hyflo filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Durch Kristallisieren des Rückstandes aus Methylenchlorid/Aether erhält man rohes 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-6-oxid vom Smp. 185-186°. Nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Aether erhält man das reine Produkt vom Smp. 187-188°.

Beispiel 39

Eine Mischung aus 2,5 g (7,4 mMol) 9-Chlor-7-(2-

fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-6-oxid und
50 ml Essigsäureanhydrid wird auf dem Dampfbad während
24 Stunden erwärmt. Nach Eindampfen des Ansatzes und Kri-
stallisieren des Rückstandes aus Methylenchlorid/Aether
erhält man das Rohprodukt vom Smp. 197-198°. Durch Um-
5 kristallisieren aus Methylenchlorid/Aether erhält man
das reine 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-
d][2]benzazepin-5-ol-acetat als cremefarbene Prismen vom
Smp. 200-201°.

Beispiel 40

Eine Lösung von 3,8 g (10,7 mMol) 9-Chlor-7-(2-chlor-
phenyl)-2-methyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin in 50 ml
15 Essigsäure wird bei Raumtemperatur und Normaldruck hy-
driert, wobei 0,5 g vorhydriertes Platinoxid als Kataly-
sator verwendet werden. Nach 3 Stunden und einer Aufnahme
von etwa 500 ml Wasserstoff (ca. 2 Aequivalente) wird
vom Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum
20 zur Trockene eingedampft und der Rückstand in Methylen-
chlorid aufgenommen, mit einem Ueberschuss verdünnter,
kalter Natronlauge gewaschen und über Natriumsulfat ge-
trocknet. Die Methylenchlorid-Phase wird mit überschüs-
siger methanolischer Salzsäure-Lösung verdünnt und im
25 Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Isopropanol
verrieben und abfiltriert. Durch Umkristallisieren aus
Methanol erhält man reines 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-
4,5,6,7-tetrahydro-2-methyl-1H-pyrimido[5,4-d][2]benza-
zepin-hydrochlorid vom Smp. 275-276°.

Beispiel 41

Ueber einen Zeitraum von 2 Stunden gibt man 28 g
(150 mMol) Guanidincarbonat und 38 ml (150 mMol) einer
35 4,09M methanolischen Natriummethylat-Lösung in 2 glei-
chen Portionen zu einer Lösung von 7,0 g (20 mMol) 8-
Chlor-1-(2-fluorphenyl)-3,4-dihydro-4-[(dimethylamino)-

methylen]-5H-2-benzazepin-5-on-2-oxid in 210 ml Methanol. Nach Verdünnen der Mischung mit Wasser und Extrahieren mit Methylenchlorid wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei
5 ein roter Festkörper anfällt. Durch Umkristallisieren aus Methanol/Essigester erhält man 2-Amino-9-chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-6-oxid als feine, gelbe Nadeln vom Smp. 320-323^o.

10

Beispiel 42

Eine Mischung aus 4 g (11 mMol) 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-6,7-dihydro-2-methyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin, 2 ml 88 proz. Ameisensäure und 2 ml 37,5 proz.
15 Formaldehyd-Lösung wird auf dem Dampfbad während 3 Stunden erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird auf einen Ueberschuss verdünnter, eiskalter Natronlauge gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene
20 eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Aether und ergibt das Rohprodukt vom Smp. 155-156^o. Durch Umkristallisieren aus Aether erhält man reines 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-6,7-dihydro-2,6-dimethyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin als farblose Prismen vom Smp. 156-157^o.

25

Beispiel 43

Methode A: Eine Mischung aus 7,2 g (25 mMol) 8-Chlor-1-(2-fluorphenyl)-3,4-dihydro-5H-2-benzazepin-5-on und
30 50 ml Dimethylformamid-dimethylacetal wird während 1 Stunde unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Durch Eindampfen der Mischung im Vakuum erhält man bräunliche Kristalle. Durch Umkristallisieren aus Aether erhält man 8-Chlor-1-(2-fluorphenyl)-3,4-dihydro-4-[(dimethylamino)methylen]-5H-
35 2-benzazepin-5-on als gelbe Prismen vom Smp. 228-233^o.

Methode B: Eine Mischung aus 10 g (35 mMol) rohem

8-Chlor-3,4-dihydro-1-(2-fluorphenyl)-5H-2-benzazepin-5-on und 10 g (84 mMol) Dimethylformamid-dimethylacetal in 10 ml Dimethylformamid wird während 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der erhaltene Niederschlag wird
5 abfiltriert und nacheinander mit Aethanol und Aether gewaschen, wobei bräunliche Kristalle anfallen, die in allen Belangen mit authentischem Material identisch sind.

Beispiel 44

10

Die Herstellung von 8-Chlor-1-phenyl-3,4-dihydro-4-[(dimethylamino)methylen]-5H-2-benzazepin-5-on erfolgt auf die gleiche Weise wie die Herstellung von 8-Chlor-1-(2-fluorphenyl)-3,4-dihydro-4-[(dimethylamino)methylen]-
15 5H-2-benzazepin-5-on (Methode A) und ergibt gelbe Prismen vom Smp. 180-183°.

Beispiel 45

20 Eine Mischung aus 6,4 g (22 mMol) 8-Chlor-1-(2-fluorphenyl)-3,4-dihydro-5H-2-benzazepin-5-on und 6,4 g (34 mMol) m-Chlorperbenzoesäure in 350 ml Methylenchlorid wird während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Methylenchlorid-Lösung wird mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat
25 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das gelbe Öl wird aus Aether/Petroläther kristallisiert und ergibt weisliche Prismen vom Smp. 166-168°. Durch Umkristallisieren aus Aether/Methylenchlorid erhält man 8-Chlor-
30 1-(2-fluorphenyl)-3,4-dihydro-5H-2-benzazepin-5-on-2-oxid als farblose Prismen vom Smp. 168-170°.

Beispiel 46

35

Die Herstellung von 8-Chlor-1-(2-chlorphenyl)-3,4-dihydro-5H-2-benzazepin-5-on-2-oxid erfolgt auf die gleiche Weise wie die Herstellung von 8-Chlor-1-(2-fluorphenyl)-3,4-dihydro-5H-2-benzazepin-5-on-2-oxid.

nyl)-3,4-dihydro-5H-2-benzazepin-5-on-2-oxid und ergibt gelbe Prismen vom Smp. 184-187°.

Beispiel 47

5

Eine Mischung aus 3,4 g (11 mMol) 8-Chlor-1-(2-fluorphenyl)-3,4-dihydro-5H-2-benzazepin-5-on-2-oxid und 26 ml Dimethylformamid-dimethylacetal wird während 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnen der Mischung mit Aether und Abfiltrieren des Niederschlages erhält man einen gelben Festkörper vom Smp. 175-178°. Durch Umkristallisieren aus Aether/Essigester bekommt man 8-Chlor-1-(2-fluorphenyl)-3,4-dihydro-4-[(dimethylamino)methylen]-5H-2-benzazepin-5-on-2-oxid als gelbe Nadeln vom Smp. 193-194°.

15

Beispiel 48

Die Herstellung von 8-Chlor-1-(2-chlorphenyl)-3,4-dihydro-4-[(dimethylamino)methylen]-5H-2-benzazepin-5-on-2-oxid erfolgt auf die gleiche Weise wie die Herstellung von 8-Chlor-1-(2-fluorphenyl)-3,4-dihydro-4-[(dimethylamino)methylen]-5H-2-benzazepin-5-on-2-oxid und ergibt gelbe Prismen vom 196-198°.

25

Beispiel 49

Eine Mischung aus 1 g (2,8 mMol) 8-Chlor-1-(2-chlorphenyl)-4-[(dimethylamino)methylen]-3,4-dihydro-5H-2-benzazepin-5-on-2-oxid, 1,0 g (11 mMol) Acetamidinhydrochlorid und 2,0 ml (9,9 mMol) einer 4,46M methanolischen Natriummethylat-Lösung in einer Mischung von 20 ml Methanol und 20 ml Methylenchlorid wird während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnen der Mischung mit Wasser und Extrahieren mit Methylenchlorid wird die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Um-

35

kristallisieren des Rückstandes aus Aether/Methylenchlorid ergibt 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-2-methyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-6-oxid als farblosen Festkörper vom Smp. 215-216°.

5

Beispiel 50

Eine Lösung von 3,7 g (9,7 mMol) 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-5-ol-acetat in
10 25 ml Tetrahydrofuran, 50 ml Methanol und 2 ml 3N Natronlauge wird während 0,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum
15 zur Trockene eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Methylenchlorid/Aether und ergibt rohes 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-5-ol vom Smp. 186-188°. Durch Umkristallisieren aus Aether/Methylenchlorid resultieren cremefarbene Prismen
20 vom Smp. 196-198°.

Beispiel 51

Eine Lösung von 6,8 g (20 mMol) 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin, 6 g (30 mMol)
25 m-Chlorperbenoesäure (85%) in 200 ml Methylenchlorid wird während 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird mit überschüssiger, kalter, verdünnter Natronlauge gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und über Hyflo
30 flo filtriert. Nach Eindampfen des Filtrates in Vakuum wird der Rückstand aus Methylenchlorid/Aether kristallisiert und ergibt das Rohprodukt vom Smp. 228-229°. Durch Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Aether erhält man
35 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-6-oxid vom Smp. 216-217°.

Beispiel 52

Eine Mischung aus 3 g (8 mMol) 9-Chlor-7-(2-chlor-phenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-6-oxid und 50 ml
5 Essigsäureanhydrid wird während 22 Stunden auf dem Dampf-
bad erwärmt. Nach Eindampfen der Reaktionsmischung wird
der Rückstand aus Methylenchlorid/Aether kristallisiert,
dabei erhält man 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-
d][2]benzazepin-5-ol-acetat vom Smp. 211-212^o.
10 Umkristallisieren aus dem selben Lösungsmittelgemisch
ergibt reines Produkt als farblose Prismen vom Smp.
211-212^o.

Beispiel 53

15 Eine Lösung von 4,8 g (12 mMol) 6-Chlor-7-(2-chlor-
phenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-5-ol-acetat in
50 ml Tetrahydrofuran, 50 ml Methanol und 4 ml 3N Natron-
lauge wird während 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.
20 Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und mit
Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird
abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum
zur Trockene eingedampft. Durch Kristallisieren des Rück-
standes aus Methylenchlorid/Aether erhält man 9-Chlor-7-
25 (2-chlorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-5-ol vom
Smp. 105-117^o. Das reine Produkt erhält man durch
Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Aceton, es
resultieren farblose Prismen vom Smp. 174-175^o.

30 Beispiel 54

Eine Lösung von 3,0 g (0,00838 Mol) 2,9-Dichlor-7-
(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin in 8 ml
N,N-Dimethylformamid wird mit 2 g (0,020 Mol) N-Methyl-
35 piperazin versetzt. Nach 20 Stunden gibt man 40 ml Eis-
wasser hinzu und filtriert den entstandenen Niederschlag
ab. Nach Verteilen des Festkörpers zwischen 50 ml Methy-

lenchlorid und 50 ml 1N Salzsäure wird der pH der wässrigen Phase mit Ammoniumhydroxid auf 1-2 eingestellt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und 2 mal aus Methanol umkristallisiert, dabei erhält man weisse Prismen von Smp. 187-194°. Die saure, wässrige Phase wird mit Ammoniumhydroxid basisch gestellt und mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchlorid-Lösung wird getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Oel wird mit 1N Salzsäure angesäuert und der pH mit Ammoniumhydroxid auf 1-2 eingestellt. Nach Abkühlen und Abfiltrieren wird der Niederschlag aus Methanol umkristallisiert, dabei erhält man eine weitere Portion 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-hydrochlorid.

15

Beispiel 55

Zu 25 ml Methanol gibt man 1,0 g (0,00279 Mol) 2,9-Dichlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin und 0,18 g (0,00335 Mol) Natriummethylat. Die Reaktionsmischung wird während 18 Stunden gerührt und anschließend zur Trockene eingedampft. Der feste Rückstand wird in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen, mit 40 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisieren und Umkristallisieren des Rückstandes aus Aether/Petroläther und Umkristallisieren aus Aether erhält man 9-Chlor-2-methoxy-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin als weisse Prismen vom Smp. 137-141°.

25
30

Beispiel 56

Unter Stickstoff gibt man zu 20 ml Diäthylmalonat unter Rühren 1,9 g (16,8 mMol) Kalium-tert.-butylat und 15 Minuten später 2,0 g (5,59 mMol) 2,9-Dichlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin. Die Reaktionsmischung wird während 2 Stunden bei 110° und während 4 Stunden bei 140° gehalten. Nach Zugabe von Eis

35

wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit 100 ml Aether extrahiert. Die ätherische Phase wird mit 25 ml 3N Salzsäure extrahiert. Die vereinigten sauren Auszüge werden mit Ammoniumhydroxid basisch gestellt und 2 mal
5 mit je 100 ml Aether ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird getrocknet, über Aktivkohle filtriert und auf ein kleines Volumen eingengt. Nach Zugabe von Petroläther wird der 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-2-essigsäure-äthylester abfiltriert und
10 aus den selben Lösungsmitteln umkristallisiert, dabei erhält man weisse Stäbchen vom Smp. 98-103°.

Beispiel 57

15 Eine Lösung von 4,0 g (9,76 mMol) 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-2-essigsäure-äthylester in 30 ml Aethanol und 25 ml 1N Natronlauge wird während 3 Stunden auf dem Dampfbad erwärmt. Die Reaktionsmischung wird zwischen 75 ml Wasser und 75 ml Aether
20 verteilt. Der basische Auszug wird mit Essigsäure sauergestellt und 2 mal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach Eindampfen wird das erhaltene Öl aus Methanol kristallisiert und aus Methylenchlorid/Aether/Petroläther umkristallisiert. Man erhält 9-Chlor-7-(2-
25 fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-2-essigsäure als weissliche Prismen von Smp. 138-140°.

Beispiel 58

30 Während 10 Minuten leitet man Methylamin durch eine Lösung von 2,6 g (6,34 mMol) 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-2-essigsäure-äthylester in 60 ml Aethanol. Man lässt während 18 Stunden stehen, dampft die Reaktionsmischung ein und verteilt den Rückstand
35 zwischen 75 ml Methylenchlorid und 50 ml Wasser. Nach Trocknen und Eindampfen der organischen Phase wird der Rückstand aus Methylenchlorid/Aether kristallisiert.

Durch Umkristallisieren aus dem selben Lösungsmittelgemisch erhält man 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-N-methyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-2-acetamid als weisse Stäbchen vom Smp. 175-177°.

5

Beispiel 59

Eine Mischung aus 90,5 g (0,25 Mol) 8-Chlor-1-(2-chlorphenyl)-3,4-dihydro-4-[(dimethylamino)methylen]-
10 5H-2-benzazepin-5-on, 100 g (0,96 Mol) Formamidinacetat und 1,0 l Formamid wird während 16 Stunden auf dem Dampfbad erwärmt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf 0° wird der erhaltene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bis zum konstanten Gewicht getrocknet. Man
15 erhält 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]-benzazepin als weissliche Kristalle vom Smp. 120-121°.

Beispiel 60

Eine Mischung aus 0,4 g (1,1 mMol) 8-Chlor-1-(2-fluorphenyl)-3,4-dihydro-4-[(dimethylamino)methylen]-
20 5H-2-benzazepin-5-on-2-oxid, 1,0 g (9,6 mMol) Formamidinacetat und 20 ml Formamid wird während 6 Stunden auf dem Dampfbad erwärmt. Die Reaktionsmischung wird auf Eis gegossen und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Methylenchlorid-Lösung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Zugabe
25 von Aether/Methylenchlorid kristallisiert der Rückstand und ergibt 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]-
30 benzazepin-6-oxid als weissliche Kristalle vom Smp. 186-188°.

Beispiel 61

35 Eine Mischung aus 0,4 g (1,1 mMol) 8-Chlor-1-(2-chlorphenyl)-3,4-dihydro-4-[(dimethylamino)methylen]-5H-2-benzazepin-5-on-2-oxid und 1,0 g (9,6 mMol) Forma-

midinacetat in 20 ml Formamid wird während 7 Stunden auf dem Dampfbad erwärmt. Die Mischung wird auf Eis gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchlorid-Lösung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Aether verrieben, dabei erhält man 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-6-oxid als weisslicher Festkörper vom Smp. 215-217°.

10

Beispiel 62

Eine Mischung aus 0,5 g (1,3 mMol) 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-6-oxid, 1,0 ml (10 mMol) Phosphortrichlorid und 20 ml Methylenchlorid wird während 3 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen gibt man auf Eis, stellt mit Ammoniumhydroxid basisch und extrahiert mit Methylenchlorid. Die Methylenchloridphase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisiert durch Zugabe von Aether und ergibt 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin als farblose Prismen vom Smp. 121-123°.

25

Beispiel 63

Eine Mischung aus 0,5 g (1,5 mMol) 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-6-oxid, 1,0 ml (10 mMol) Phosphortrichlorid und 20 ml Methylenchlorid wird während 2 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Man giesst auf Eis, stellt mit Ammoniumhydroxid basisch und extrahiert mit Methylenchlorid. Die Methylenchlorid-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Aus Aether resultiert 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin als weissliche Kristalle vom Smp. 122-124°.

35

Beispiel 64

Eine Mischung aus 1,5 g (4 mMol) 8-Chlor-1-(2-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-4-[(dimethylamino)methylen]-5H-2-
5 benzazepin-5-on-2-oxid, 1,5 g (20 mMol) Thioharnstoff
und 5 ml einer 4M methanolischen Natriummethylat-Lösung
in 30 ml Methanol wird während 5 Stunden bei Raumtempera-
tur gerührt. Man giesst die Reaktionsmischung auf Wasser
und extrahiert mit Aether. Die wässrige Phase wird mit
10 Essigsäure sauer gestellt und mit Methylenchlorid aus-
geschüttelt. Die Methylenchlorid-Lösung wird über Natrium-
sulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rück-
stand wird mit Methylenchlorid zerrieben und ergibt einen
orangefarbenen Festkörper. Durch Umkristallisieren aus
15 Methylenchlorid erhält man 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-
pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-2-thiol-6-oxid als orange-
farbene Kristalle vom Smp. 323-325° (Zers.).

Beispiel 65

20 Eine Mischung aus 68 g (0,2 Mol) 9-Chlor-7-(2-chlor-
phenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin, 27 g Zinkstaub,
250 ml Essigsäure und 600 ml Methylenchlorid wird während
2 Stunden bei -30° gerührt. Die Mischung wird über Hyflo
25 in eine gerührte Mischung von 600 ml konzentrierter Ammo-
niumhydroxid-Lösung und 500 ml Eis filtriert. Die Methylen-
chloridphase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet
und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Methylen-
chlorid/Aether kristallisiert und ergibt 9-Chlor-7-(2-chlor-
30 phenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin als
farbloser Festkörper. Nach Umkristallisieren aus Aether/
Methylenchlorid resultieren farblose Nadeln vom Smp.
169-170°.

35

Beispiel 66

Eine Lösung von 14,5 g (42 mMol) 9-Chlor-7-(2-chlor-

phenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin, 14,5 g
(76 mMol) p-Toluolsulfonsäurechlorid, 30 ml Pyridin und
0,3 g 4-Dimethylaminopyridin in 300 ml Methylenchlorid
wird während 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die
5 Mischung wird mit einem Ueberschuss an kalter, verdünnter
Salzsäure und verdünnter Natronlauge gewaschen. Nach Trock-
nen der Methylenchlorid-Lösung über Natriumsulfat und
Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand aus Methylenchlo-
rid/ Aether kristallisiert. Dabei erhält man 9-Chlor-7-
10 (2-chlorphenyl)-6,7-dihydro-6-[(4-methylphenyl)-sulfonyl]-
5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin als weissen Festkörper
vom Smp. 200-201°. Durch Umkristallisieren aus Aether/Me-
thylenchlorid bekommt man das reine Produkt als farblose
Prismen vom Smp. 200-201°.

15

Beispiel 67

Bei 0° wird eine Lösung von 6,4 g (19 mMol) 9-Chlor-
7-(2-chlorphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrimido[5,4-d][2]benz-
20 azepin und 10 ml (12,8 mMol) Pyridin in 75 ml Methylen-
chlorid tropfenweise mit 5,0 ml (35 mMol) Trifluoressig-
säureanhydrid versetzt. Man rührt während 1 Stunde und
giesst auf kalte, verdünnte Salzsäure. Die Methylenchlorid-
Lösung wird abgetrennt, mit gesättigter Kochsalzlösung
25 gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum
eingedampft. Der Rückstand wird aus Aether kristallisiert
und ergibt rosafarbene Kristalle vom Smp. 178-179°. Durch
Umkristallisieren aus Aether erhält man 9-Chlor-7-
30 (2-chlorphenyl)-6,7-dihydro-6-(trifluoracetyl)-5H-pyrimi-
do[5,4-d][2]benzazepin als weissliche Kristalle vom Smp.
179-180°.

Beispiel 68

35 Eine Lösung von 7,6 g (15 mMol) 9-Chlor-7-(2-chlor-
phenyl)-6,7-dihydro-6-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-5H-py-
rimido[5,4-d][2]benzazepin und 4,0 g (20 mMol) m-Chlor-

perbenzoesäure in 300 ml Methylenchlorid wird während 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird mit kalter, verdünnter Natronlauge und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die Methylenchlorid-Lösung wird
5 über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Die Reinigung des Rückstandes (8,2 g) erfolgt durch Säulenchromatographie an 20 g Silicagel, unter Eluieren mit Methylenchlorid und anschliessend mit Essigester. Aus der Methylenchlorid-Fraktion erhält man
10 2,0 g des Ausgangsmaterials als farblosen Festkörper. Die Essigester-Fraktion ergibt 2,1 g 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-6,7-dihydro-6-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-3-oxid als weisslichen Festkörper vom Smp. 242-243°. Durch Umkristallisieren aus
15 Aether/Methylenchlorid erhält man farblose Kristalle vom Smp. 243-244°.

Beispiel 69

20 Methode A: Eine Mischung aus 2,0 g (3,9 mMol) 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-6,7-dihydro-6-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-3-oxid und 8 ml einer 4M methanolischen Natriummethylat-Lösung in 130 ml Tetrahydrofuran und 180 ml Methanol wird während 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird auf
25 kalte Kochsalzlösung gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Reinigung des Rückstandes erfolgt durch
30 Säulenchromatographie an 20 g Silicagel, unter Eluieren mit Aether/Methylenchlorid (1:4) und Methanol/Methylenchlorid (1:9). Durch Eindampfen der Aethanol/Methylenchlorid-Fraktion erhält man 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-3-oxid als weissen Festkörper.
35 Durch Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Aether erhält man lange, farblose Prismen vom Smp. 189-190°.

Methode B: Eine Mischung aus 1,5 g (4,3 mMol) 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrimido[5,4-d][2]-benzazepin-3-oxid, 6 ml einer 5 proz. Methylenchlorid-Lösung von Brom und 600 ml Methylenchlorid wird während
5 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird durch Zugabe von 4,5 ml (32 mMol) Triäthylamin basisch gestellt und während 10 Minuten gerührt. Die Mischung wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der
10 Rückstand wird durch Säulenchromatographie an 50 g Silicagel unter Eluieren mit Methylenchlorid, Essigester und schliesslich mit Tetrahydrofuran/Methylenchlorid (3:7), gereinigt. Die Essigester-Fraktion enthält einen farblosen Festkörper vom Smp. 242-244°. Es handelt sich dabei
15 um eine zum gewünschten Produkt isomere Verbindung, bezüglich der Iminbindung. Die Tetrahydrofuran/Methylenchlorid-Fraktion enthält 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-3-oxid als farblose Prismen vom Smp. 189-190°.

20

Beispiel 70

Die Herstellung von 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-6,7-dihydro-6-(trifluoracetyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-3-oxid erfolgt auf die gleiche Weise wie die Herstellung von 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-6,7-dihydro-6-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-3-oxid und ergibt farblose Kristalle vom Smp. 209-211°.

30

Beispiel 71

Eine Mischung aus 4,9 g (11 mMol) 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-6,7-dihydro-6-(trifluoracetyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-3-oxid, 50 ml 3N Natronlauge, 100 ml Äthanol und 100 ml Tetrahydrofuran wird während 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird im Vakuum auf ein kleines Volumen eingeeengt, und der entstan-

35

dene Niederschlag abfiltriert. Man erhält einen farblosen Festkörper vom Smp. 259-260°. Durch Umkristallisieren aus Tetrahydrofuran erhält man 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-3-oxid als farblose Kristalle vom Smp. 263-264°.

Beispiel A

HERSTELLUNG VON TABLETTEN (Nassgranulierung)

	<u>Bestand-</u>	<u>mg/Tablette</u>	<u>mg/Tablette</u>	<u>mg/Tablette</u>	<u>mg/Tablette</u>
	<u>teile</u>				
10					
15	1. 2-Amino-8-chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin oder	1	5	10	25
20	7-Phenyl-5H-pyrimido[5,4-d]benzazepin-2-amin				
	2. Lactose	202	232	261	280
25	2. Modifizierte Stärke	25	35	45	55
	4. Vorgelatinierte Stärke	20	25	30	35
	5. Destilliertes Wasser q.s.	-	-	-	-
30	6. Magnesiumstearat	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
	Tabletten-	250 mg	300 mg	350 mg	400 mg
	gewicht				

35

Man mischt die Bestandteile 1-4 in einem geeigneten Mixer und granuliert mit genügend Wasser um eine gute

Konsistenz zu erhalten. Nach dem Mahlen wird in einem geeigneten Ofen getrocknet. Anschliessend mahlt und vermischt man während 3 Minuten mit Magnesiumstearat. Schliesslich wird das Gemisch maschinell zu Tabletten 5 entsprechender Grösse verpresst.

Beispiel B

HERSTELLUNG VON TABLETTEN (Direkte Verpressung)

10	<u>Bestand-</u>	<u>mg/Tablette</u>	<u>mg/Tablette</u>	<u>mg/Tablette</u>	<u>mg/Tablette</u>
	<u>teile</u>				
15	1. 2-Amino-9-chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin	1	5	10	25
20	oder 7-Phenyl-5H-pyrimido[5,4-d]benzazepin-2-amin				
	2. Lactose	221	217	212	181
	3. Avicel	45	45	45	55
25	4. Stärke (Direkt verpressbar)	30	30	30	35
	5. Magnesiumstearat	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
30	Tabletten- gewicht	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg

Man mischt Bestandteil 1 mit einer äquivalenten Menge Lactose. Anschliessend wird diese Mischung mit den Bestand- 35 teilen 3, 4 und dem Rest von Bestandteil 2 gut vermischt. Nach Zugabe von Magnesiumstearat mischt man während 3 Minuten. Die Mischung wird schliesslich maschinell zu

Tabletten entsprechender Grösse verpresst.

Beispiel C

5 HERSTELLUNG VON KAPSELN

	<u>Bestand-</u>	<u>mg/Tablette</u>	<u>mg/Tablette</u>	<u>mg/Tablette</u>	<u>mg/Tablette</u>
	<u>teile</u>				
10	1. 2-Amino-9-chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin	1	5	10	25
15	oder				
	7-Phenyl-5H-pyrimido[5,4-d]benzazepin-2-amin				
	2. Lactose	203	293,5	328	372,5
20	3. Stärke	30	35	40	30
	4. Talk	15	15	20	20
	5. Aerosol OT	<u>1</u>	<u>1,5</u>	<u>2</u>	<u>2,5</u>
	Füllgewicht	250 mg	350 mg	400 mg	450 mg
25	der Kapseln				

Die Bestandteile 1, 2, 3 und 5 werden in einem geeigneten Mixer gut vermischt. Nach Zugabe von Talk wird wiederum gut vermischt und die Mischung mit einer geeigneten Maschine in Kapseln abgefüllt.

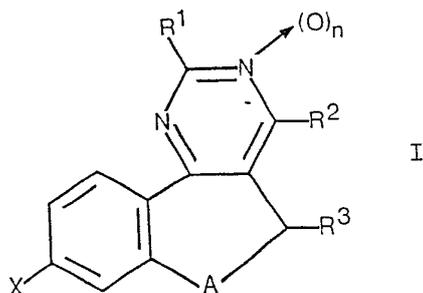
Patentansprüche

1. Pyrimido-2-benzazepine der allgemeinen Formel

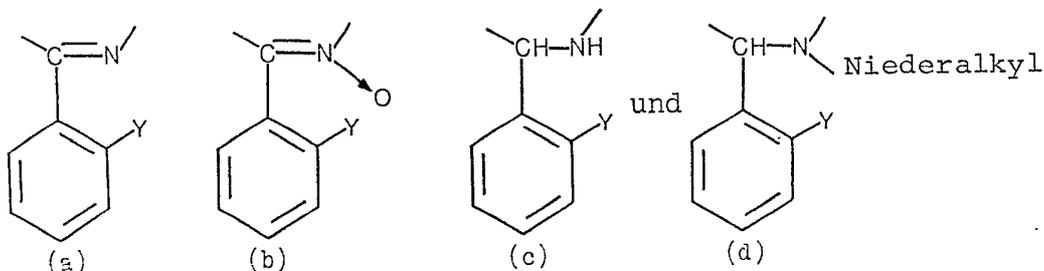
5

10

15



worin A eine der Gruppen



R^1 Wasserstoff, Chlor, Brom, niederes Alkyl, die Gruppe NR^4R^5 , die Gruppe $-CH_2-CO-R^7$, die Gruppe $-NH(CH_2)_mNR^8R^9$, Hydroxy, niederes Alkoxy, Mercapto oder
30 niederes Alkylmercapto, R^2 Wasserstoff, Amino oder Di-(nieder)-alkylamino, R^3 Wasserstoff, niederes Acyloxy oder Hydroxy, X Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Aethyl, α -Hydroxyäthyl oder Acetyl, Y Wasserstoff oder
35 Halogen, R^4 und R^5 je Wasserstoff oder niederes Alkyl oder, zusammen mit dem Stickstoffatom, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus, welcher ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die Gruppe $>N$ -Niederalkyl enthalten kann, R^7

Wasserstoff, niederes Alkoxy oder NR^8R^9 , R^8 und R^9 je Wasserstoff oder niederes Alkyl, n 0 oder 1 und m 1 bis 7 bedeuten, mit der Massgabe, dass

- 5 (i) mindestens eines von R^1 und R^2 Wasserstoff ist;
(ii) wenn R^3 niederes Acyloxy oder Hydroxy bedeutet, A Gruppe (a), X Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Aethyl oder Acetyl und, wenn R^1 die Gruppe $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^8\text{R}^9$ bedeutet, R^8 und R^9 je niederes
10 Alkyl bedeuten;
(iii) wenn A Gruppe (d) und R^1 die Gruppe $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^8\text{R}^9$ bedeuten, R^8 und R^9 je niederes Alkyl bedeuten; und
(iv) wenn n 1 bedeutet, R^1 Wasserstoff, niederes Al-
15 kyl, niederes Alkoxy, Chlor, Brom oder die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^7$ (worin R^7 obige Bedeutung besitzt) und A Gruppe (a) oder (b) bedeuten;
und pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze davon.

20 2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin A Gruppe (b), R^1 Amino, n 0, X Wasserstoff, Halogen mit einer Atomnummer von höchstens 35 oder Trifluormethyl und Y Wasserstoff oder Halogen mit einer Atomnummer von höchstens 35 bedeuten.

25

3. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^1 Wasserstoff, Chlor, Brom, niederes Alkyl, die Gruppe NR^8R^9 (worin R^8 und R^9 je Wasserstoff oder niederes Alkyl sind), die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^7$ (worin R^7 niederes Alkoxy ist),
30 Dialkylaminoalkylamino, Hydroxy, niederes Alkoxy, Mercapto oder niederes Alkylmercapto und R^2 Wasserstoff, Amino oder Dimethylamino bedeuten, mit der Massgabe, dass

- (i) wenn A Gruppe (b), (c) oder (d) ist oder wenn
35 A Gruppe (a) und R^3 niederes Acyloxy oder Hydroxy sind, R^1 Wasserstoff, niederes Alkyl oder NR^8R^9 bedeutet;

- (ii) wenn $n = 1$ ist, A Gruppe (b) bedeutet; und
- (iii) wenn A Gruppe (b), R^1 Amino, X Wasserstoff, Halogen mit einer Atomnummer von höchstens 35 oder Trifluor-methyl und Y Wasserstoff oder Halogen mit einer
- 5 Atomnummer von höchstens 35 sind, $n = 1$ bedeutet.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, worin A Gruppe (a) und $n = 0$ bedeuten.

10

5. Verbindungen nach Anspruch 4, worin R^2 und R^3 je Wasserstoff und R^1 Wasserstoff, niederes Alkyl, die Gruppe NR^4R^5 (worin R^4 und R^5 je Wasserstoff oder niederes Alkyl sind), Hydroxy, Chlor, Brom, die Gruppe

15 $-NH(CH_2)_mNR^8R^9$ (worin R^8 und R^9 je niederes Alkyl sind) oder die Gruppe $-CH_2-CO-R^7$ bedeuten.

6. Verbindungen nach Anspruch 5, worin R^1 Wasserstoff, Amino oder niederes Alkyl bedeutet.

20

7. Verbindungen nach Anspruch 4, worin R^2 Wasserstoff, R^3 Hydroxy und R^1 Wasserstoff, niederes Alkyl oder die Gruppe NR^4R^5 (worin R^4 und R^5 je Wasserstoff oder niederes Alkyl sind) bedeuten.

25

8. Verbindungen nach Anspruch 4, worin R^1 und R^3 je Wasserstoff und R^2 Amino oder Di-niederalkylamino bedeuten.

30

9. Verbindungen nach Anspruch 8, worin R^2 Dimethylamino bedeutet.

10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 4-9, worin X Halogen bedeutet.

35

11. Verbindungen nach Anspruch 10, worin X Chlor bedeutet.

12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 4-11, worin Y Wasserstoff, Chlor oder Fluor bedeutet.

13. 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]-benzazepin.

14. 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]-benzazepin.

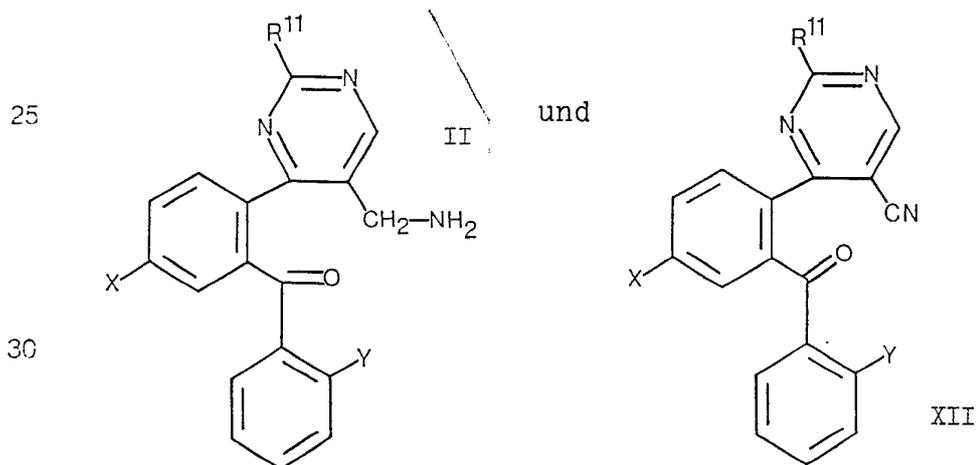
15. 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-2-methyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin.

16. 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-N,N-dimethyl-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-4-amin.

17. 9-Chlor-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]-benzazepin-2-ol.

18. 9-Chlor-N,N-dimethyl-7-(2-fluorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amin.

19. Verbindungen der allgemeinen Formeln



35

worin X und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und R^{11} Wasserstoff, niederes Alkyl oder NR^8R^9 bedeutet, worin R^8 und R^9 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen.

20. Verbindungen nach Anspruch 19, worin X und Y je Chlor und R¹¹ Wasserstoff bedeuten.

5

10

15

20

25

30

35

21. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-12 und 14-18 als pharmazeutische Wirkstoffe.

22. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-12 und 5 14-18 als Anxiolytika und Sedativa.

23. 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]-benzazepin als pharmazeutischer Wirkstoff.

10 24. 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]-benzazepin als Anxiolytikum und Sedativum.

15

20

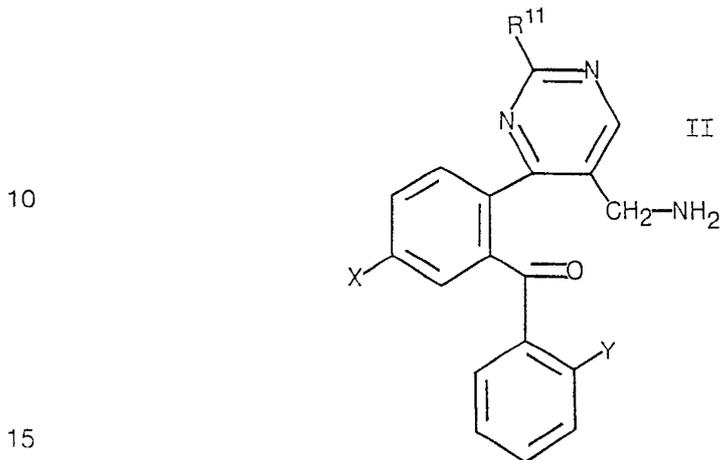
25

30

35

25. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-18, dadurch gekennzeichnet, dass man

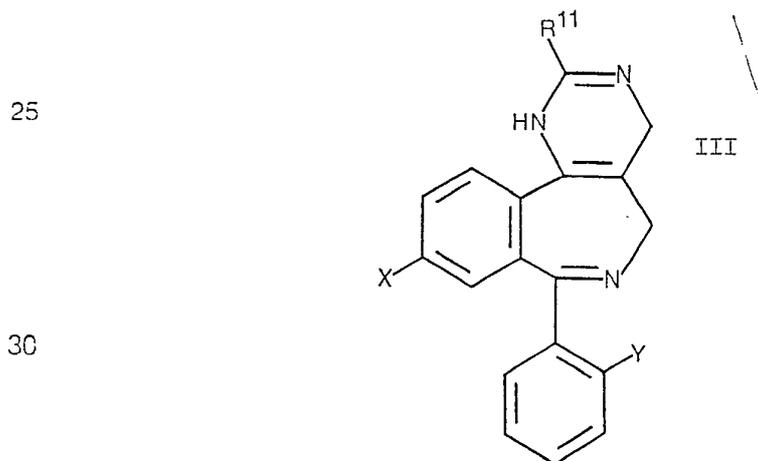
5 a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin X und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und R^{11} Wasserstoff, niederes Alkyl oder NR^8R^9 bedeutet, worin R^8 und R^9 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

20 cyclisiert oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel

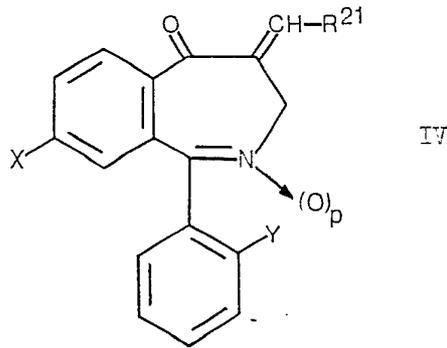


worin X und Y die in Anspruch 1 angegebene und R^{11} obige Bedeutung besitzen,

35 dehydriert oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel

DS 4008/301 k



5

10

worin X und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und p 0 oder 1 und R²¹

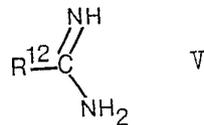
Di-niederalkylamino bedeuten,

mit Cyanamid zur Reaktion bringt oder

15

d) eine Verbindung der obigen allgemeinen Formel IV mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

20



worin R¹² Wasserstoff, Mercapto, niederes Alkylmercapto, niederes Alkyl oder NR⁸R⁹ bedeutet, worin R⁸ und R⁹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

25

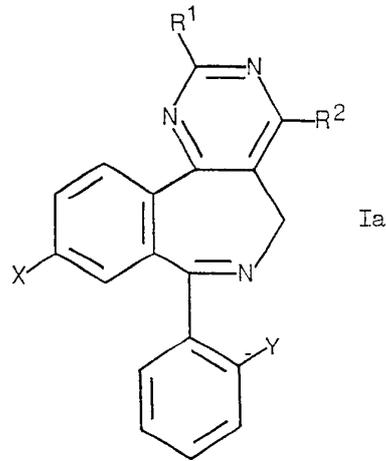
zur Reaktion bringt oder

30

e) eine Verbindung der allgemeinen Formel

35

5

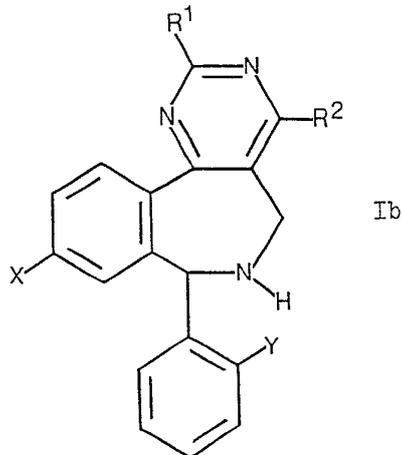


10

worin X, Y, R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebene
Bedeutung besitzen,
reduziert oder

15 f) eine Verbindung der allgemeinen Formel

20



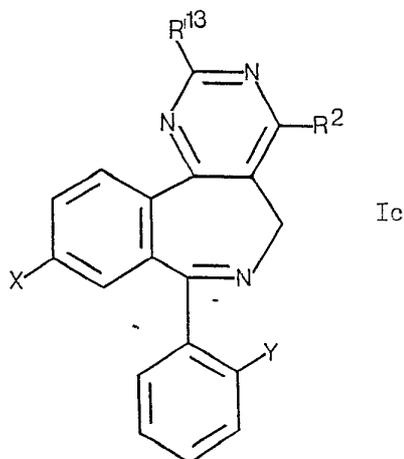
25

worin X, Y, R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebene
Bedeutung besitzen,
niederalkyliert oder

30 g) eine Verbindung der allgemeinen Formel

35

5



10

15

20

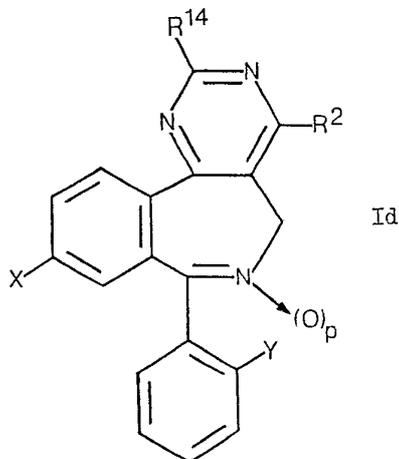
worin X, Y und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und R¹³ Wasserstoff, niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy, NR⁴¹R⁵¹ (worin R⁴¹ und R⁵¹ je Wasserstoff oder niederes Alkyl oder, zusammen mit dem Stickstoffatom, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus, welcher ein Sauerstoff enthalten kann, sind), Chlor, Brom oder die Gruppe -CH₂-CO-R⁷ (worin R⁷ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt) bedeutet, mit der Massgabe, dass mindestens eines von R¹³ und R² Wasserstoff sein muss,

oxidiert oder

25

h) eine Verbindung der allgemeinen Formel

30

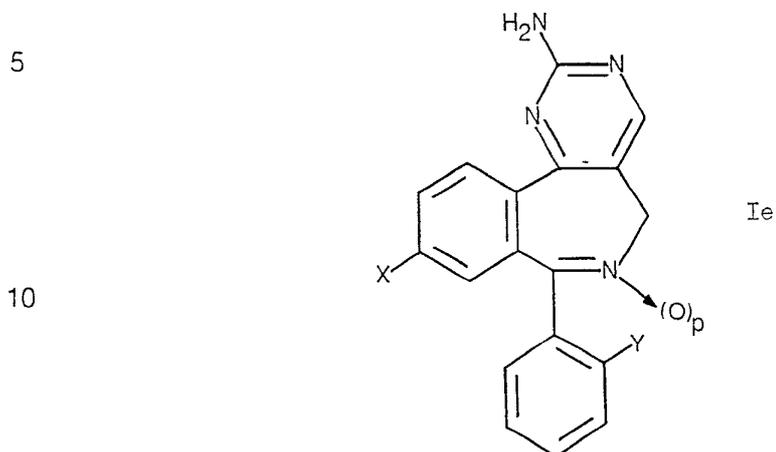


35

worin X und Y die in Anspruch 1 angegebene und p obige Bedeutung besitzen und R¹⁴ Mercapto oder Hydroxy bedeutet,

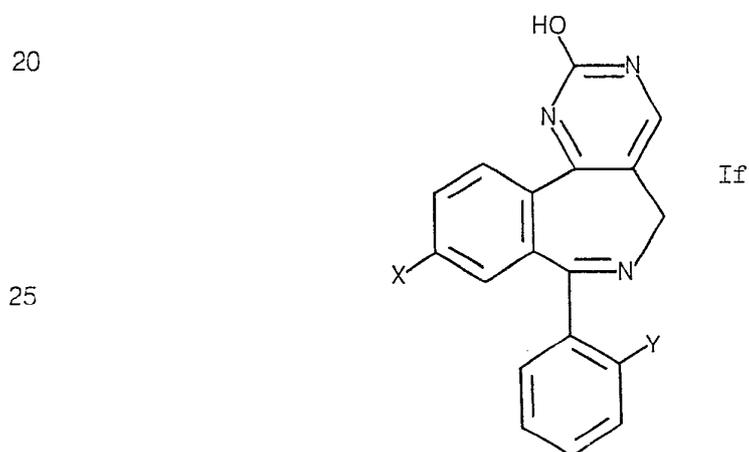
niederalkyliert oder

i) eine Verbindung der allgemeinen Formel



15 worin X und Y die in Anspruch 1 angegebene und p obige Bedeutung besitzen, in die entsprechende 2-Hydroxyverbindung überführt oder

k) eine Verbindung der allgemeinen Formel

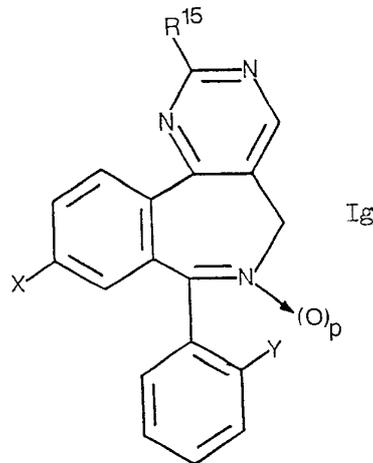


30 worin X und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, in eine entsprechende 2-Chlor- oder 2-Brom-Verbindung überführt oder

l) eine Verbindung der allgemeinen Formel

35

5

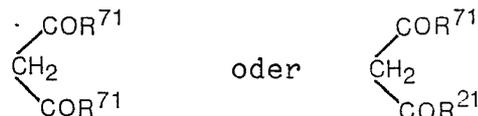


10

worin X und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung und p obige Bedeutung besitzen und R¹⁵ Chlor oder Brom bedeutet,

mit Schwefelwasserstoff, mit einem niederen Alkylmercaptan,
15 mit einem niederen Alkanol, mit einer Verbindung der Formel HNR^4R^5 , worin R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^8\text{R}^9$, worin R⁸, R⁹ und m die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, oder mit dem Carbanion
20 einer Verbindung der Formel

25



worin R⁷¹ niederes Alkoxy bedeutet und R²¹ obige Bedeutung besitzt,

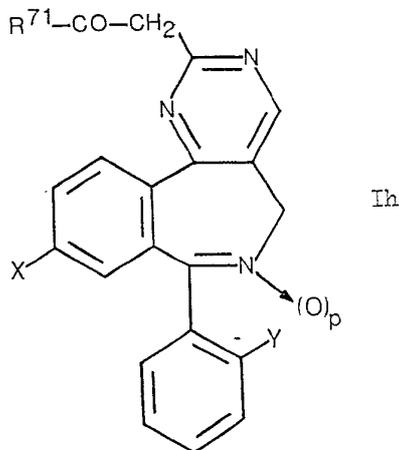
30

behandelt oder

m) eine Verbindung der allgemeinen Formel

35

5



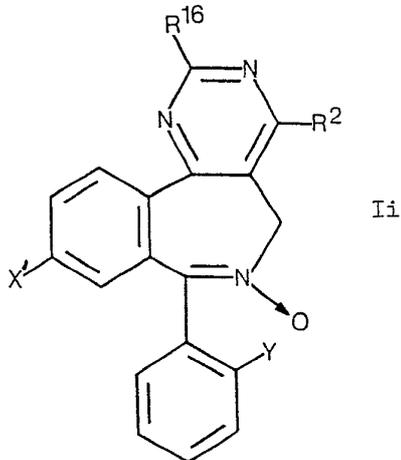
10

worin X und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung und R⁷¹ und p obige Bedeutung besitzen, in die entsprechende freie Säure oder in ein entsprechendes Amid, Niederalkylamid oder Di-nieder-alkylamid überführt oder

15

n) eine Verbindung der allgemeinen Formel

20



25

30

35

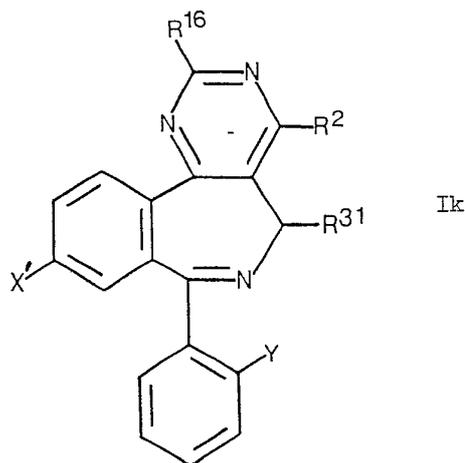
worin Y und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, R¹⁶ Wasserstoff, Chlor, Brom, niederes Alkyl, die Gruppe NR⁴R⁵, die Gruppe -CH₂-CO-R⁷, die Gruppe NH(CH₂)_mNR⁸¹R⁹¹, Hydroxy, niederes Alkoxy, Mercapto oder niederes Alkylmercapto, X' Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Aethyl oder Acetyl und R⁸¹ und R⁹¹ je niederes Alkyl bedeuten und R⁴, R⁵ und R⁷ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit der Massgabe, dass mindestens eines von R¹⁶ und R² Wasserstoff ist,

mit einem Niederacylierungsmittel zur Reaktion bringt
oder

o) eine Verbindung der allgemeinen Formel

5

10



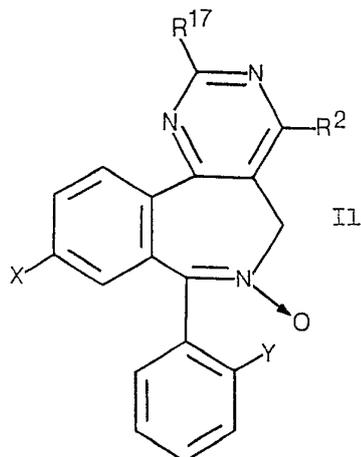
15 worin R^2 und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeu-
tung und X' und R^{16} obige Bedeutung besitzen und
 R^{31} niederes Acyloxy bedeutet, mit der Massgabe,
dass mindestens eines von R^{16} und R^2 Wasserstoff
ist,

20 hydrolysiert oder

p) eine Verbindung der allgemeinen Formel

25

30



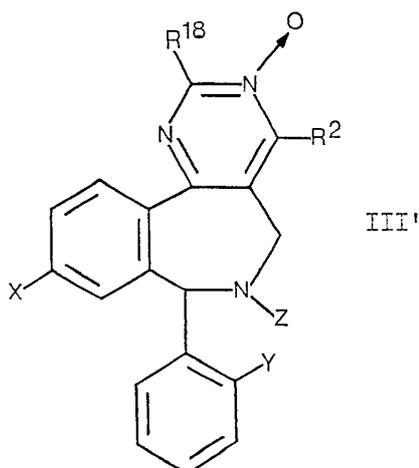
35 worin X, Y und R^2 die in Anspruch 1 angegebene
Bedeutung besitzen, R^{17} Wasserstoff, niederes Alkyl,
die Gruppe NR^4R^5 , die Gruppe $-CH_2-CO-R^7$, die Gruppe
 $NH-(CH_2)_m-NR^8R^9$, Hydroxy, niederes Alkoxy, Mercapto
oder niederes Alkylmercapto bedeutet und R^4 , R^5 ,

R^7 , R^8 und R^9 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit der Massgabe, dass mindestens eines von R^{17} und R^2 Wasserstoff ist, desoxydiert oder

5

q) aus einer Verbindung der allgemeinen Formel

10



15

worin X, Y und R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und R^{18} Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Chlor, Brom oder die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CO}-R^7$ (worin R^7 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt) und Z Wasserstoff oder eine leicht abspaltbare Acylgruppe bedeuten, mit der Massgabe, dass mindestens eines von R^{18} und R^2 Wasserstoff ist,

25 die Elemente von H-Z entfernt oder

r) eine Verbindung der in Anspruch 1 definierten Formel I in ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz überführt.

30

26. Verfahren nach Anspruch 25, worin 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin hergestellt wird.

35

27. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-12 und 14-18.

28. Anxiolytikum und Sedativum, enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-12 und 14-18.

29. Arzneimittel, enthaltend 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin oder ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz davon.

10

30. Anxiolytikum und Sedativum, enthaltend 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin oder ein pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz davon.

15

20

25

30

35

31. Verwendung von Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-12 und 14-18 bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten.

5 32. Verwendung von Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-12 und 14-18 bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Angst- und Erregungszuständen.

10 33. Verwendung von 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin oder von pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalzen davon bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten.

15 34. Verwendung von 9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin oder von pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalzen davon bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Angst- und Erregungszuständen.

20

25

30

35