



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **AT 395 155 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 7611/79

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

(22) Anmeldetag: 8. 3.1976

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 2.1992

(45) Ausgabetag: 12.10.1992

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

(30) Priorität:

7. 8.1975 US 602691 zuerkannt.

(56) Entgegenhaltungen:

DE-OS2537069 (1976 03 04)

(73) Patentinhaber:

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

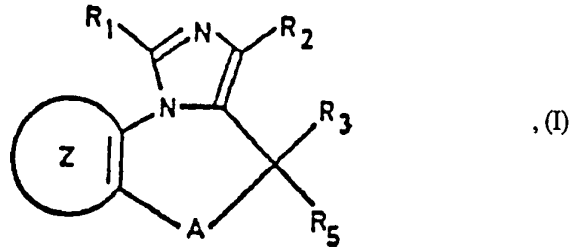
(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN IMIDAZO(1,5-A) (1,4) DIAZEPINVERBINDUNGEN

AT 395 155 B

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

5

10



15

20

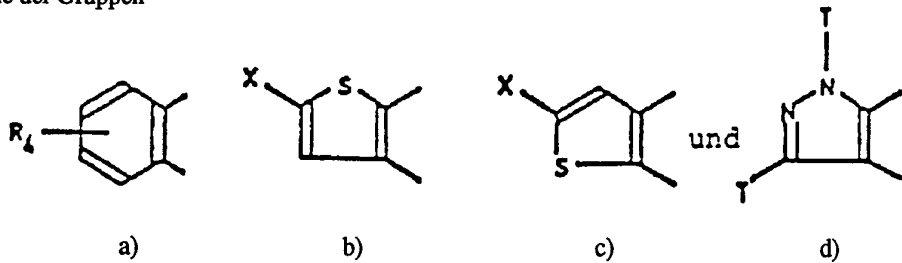
25

worin A entweder die Gruppe $-C(R_6)=N-$ bedeutet, R_1 Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkanoyloxy-nieder-alkyl, Phenyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Amino-nieder-alkyl, substituiertes Amino-nieder-alkyl, Pyridyl, Aralkyl oder die Gruppe $-COR_{10}$ (worin R_{10} Wasserstoff oder nieder-Alkyl darstellt) bedeutet, R_2 a) Cyan, b) die Gruppe $-CONR_{12}R_{13}$, worin R_{12} und R_{13} unabhängig voneinander Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkenyl, Aryl oder die Gruppe $-(CH_2)_nNR_{14}R_{15}$ darstellen (worin R_{14} und R_{15} unabhängig voneinander Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl oder nieder-Alkenyl darstellen, oder R_{14} und R_{15} zusammen einen Teil eines heterocyclischen Ringes bilden, und n 1 bis 4 ist) oder R_{12} und R_{13} zusammen einen Teil eines heterocyclischen Ringes bilden; oder c) die Gruppe $-CON(R_{16})NR_{17}R_{18}$ bedeutet, worin einer der Reste R_{16}, R_{17} und R_{18} Wasserstoff oder nieder-Alkyl oder die Gruppe $-(CH_2)_2NR_{14}R_{15}$ darstellt (worin n 1 bis 4 ist und R_{14} und R_{15} unabhängig voneinander Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl oder nieder-Alkenyl darstellen oder R_{14} und R_{15} zusammen einen Teil eines heterocyclischen Ringes bilden) und die übrigen Reste R_{16}, R_{17} und R_{18} Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeuten; R_3 Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeutet, R_6 Phenyl, mono-substituiertes Phenyl, disubstituiertes Phenyl, Pyridyl oder mono-substituiertes Pyridyl bedeutet und

eine der Gruppen

30

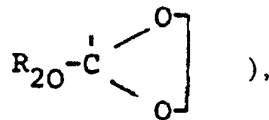
35



40

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

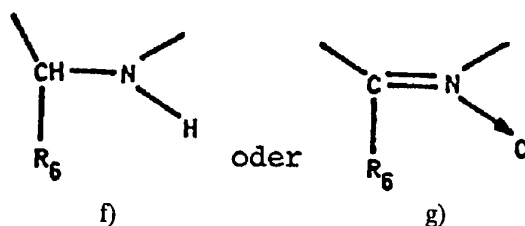
45



50

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

55



bedeutet, Z_i (eine der obigen Gruppen a), b) und c) bedeutet, R_5 Wasserstoff bedeutet, und R_1, R_2, R_3 und R_6 die

in Formel I angegebene Bedeutung haben, und von pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, welche gegebenenfalls eine Struktur aufweisen, in welcher der Diazepinring durch Spaltung der C/N-Doppelbindung in der 5,6-Stellung geöffnet ist, und von optisch aktiven Formen davon.

In dieser Beschreibung bedeutet der Ausdruck „nieder-Alkyl“ geradkettige oder verzweigte C_1 - C_7 -Kohlenwasserstoffreste, vorzugsweise C_1 - C_4 -Kohlenwasserstoffreste, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl u. dgl. Der Ausdruck „nieder-Alkyl“ bedeutet auch cyclische Kohlenwasserstoffreste, wie Cyclopropyl.

Der Ausdruck „nieder-Alkanoyl“ bedeutet den Säurerest einer C_1 - C_7 -, vorzugsweise C_1 - C_4 -, Alkansäure, z. B. Acetyl, Propionyl, Butyryl u. dgl., d. h. Reste der Formel $-\text{COR}_{20}$.

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

Der R_6 -Phenylrest kann mono- oder in der 2,3-, 2,5- oder vorzugsweise 2,6-Stellung disubstituiert sein. Geeignete Monosubstituenten sind Halogen und Nitro und stehen vorzugsweise in der 2-Stellung des Phenylrestes. Geeignete Disubstituenten sind 2,6- oder 2,5-Dihalogen und 2,6- oder 2,5-Halogen-Nitro. Im Fall von monosubstituiertem Pyridyl sind Halogen und Nitro geeignete Substituenten.

Im Falle von verschiedenen Substituenten R_3 und R_5 tritt optische Isomerie auf und solche optische Antipoden und Racemate werden von der vorliegenden Erfindung umfaßt.

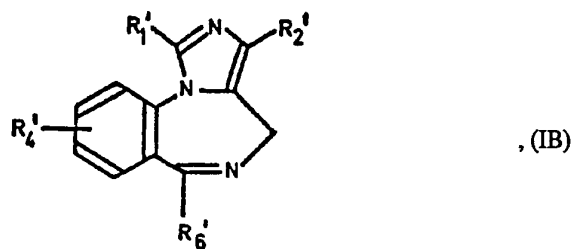
Der Ausdruck „Aryl“ bedeutet einen substituierten oder unsubstituierten monocyclischen aromatischen Rest, z. B. Phenyl, Chlorphenyl, Tolyly u. dgl. Wenn angegeben ist, daß verschiedene Reste einen Teil eines heterocyclischen Ringes bilden, so heißt das, daß diese Reste zusammen mit dem Stickstoffatom, mit welchem sie verbunden sind, vorzugsweise einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, welcher meistens ein zusätzliches Heteroatom, vorzugsweise Stickstoff oder Sauerstoff, enthält. Unter dem heterocyclischen Ring werden also Reste wie Morpholino, Piperazino, Piperidino und Pyrrolidino verstanden.

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

Der Ausdruck „substituiertes Amino“ bedeutet eine $-\text{NH}_2$ -Gruppe, welche durch nieder-Alkyl mono- oder disubstituiert sein kann, z. B. Methylamino- oder Dimethylaminogruppen, und eine nieder-Alkanoyl-Aminogruppe, z. B. Acetylamino, welche am Stickstoffatom durch eine nieder-Alkylgruppe, z. B. Methyl, substituiert sein kann.

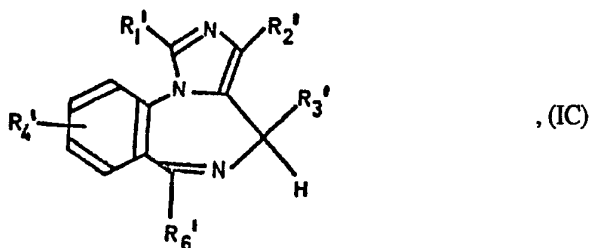
Der Ausdruck „Aralkyl“ bedeutet eine Kohlenwasserstoffgruppe mit aromatischen und aliphatischen Strukturen, d. h. eine Kohlenwasserstoffgruppe, in welcher ein Wasserstoffatom eines nieder-Alkylrestes durch eine Arylgruppe, z. B. Phenyl, Tolyly u. dgl., substituiert ist.

Bevorzugte Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung sind jene der allgemeinen Formel



worin R_1' Wasserstoff oder nieder-Alkyl, vorzugsweise Methyl, R_4' Wasserstoff, Nitro oder Halogen, vorzugsweise Chlor, das in einer besonders bevorzugten Ausführungsform in 8-Stellung des annelierten Benzolringes des Imidazobenzodiazepins sitzt und R_6' Phenyl oder durch Halogen, Nitro oder nieder-Alkyl substituiertes Phenyl, vorzugsweise Halophenyl, insbesondere Fluorphenyl, wobei das Fluoratom vorzugsweise in 2-Stellung des Phenylrings sitzt, R_2' Carbonsäurehydrazid, z. B. $-\text{CONHNH}_2$, oder Carboxamid, d. h. eine Gruppe der Formel $-\text{CONH}_2$, bedeuten.

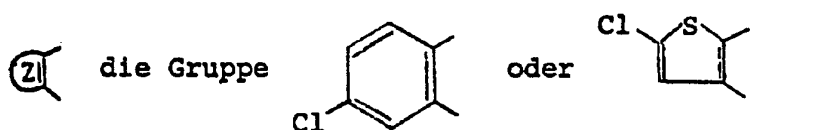
Eine andere bevorzugte Klasse von Verbindungen, die unter den Umfang Formel I fallen, sind diejenigen der allgemeinen Formel



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

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

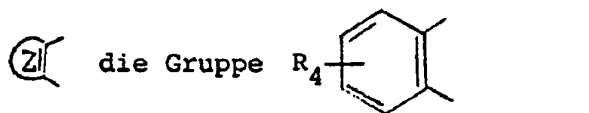
Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind diejenigen der Formel I, worin



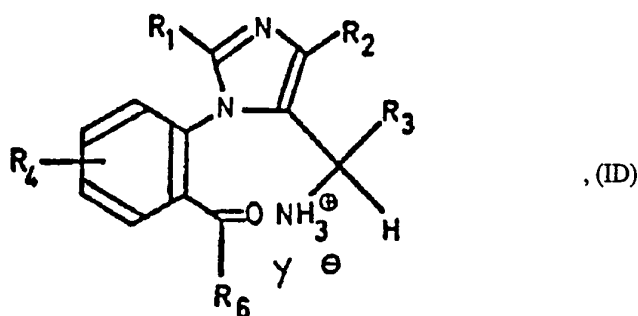
R_1 Wasserstoff oder Methyl, R_2 Carboxamido oder Dimethylcarboxamido, R_6 2'-Fluor- oder 2'-Chlorphenyl und R_3 und R_5 Wasserstoff bedeuten.

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

In den Rahmen vorliegender Erfindung fallen auch Verbindungen, welche durch Ringöffnung von Verbindungen der Formel I, worin A die Gruppe $-C(R_6)=N-$ und



bedeuten, erhalten werden. Solche Verbindungen haben die allgemeine Formel.



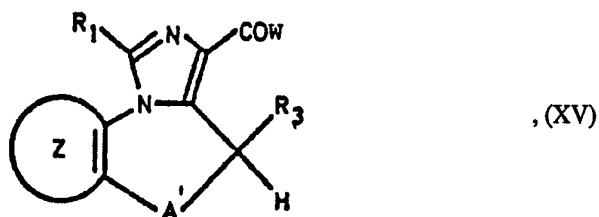
Y^\ominus das Anion einer organischen oder anorganischen Säure ist und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_6 die in Formel I angegebene Bedeutung haben.

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

Die Imidazo[1,5-a][1,4]diazepinverbindungen der Formel I, die pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalze

und die optisch aktiven Formen dieser Verbindungen können erfindungsgemäß hergestellt werden, indem man a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

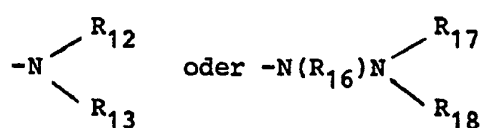
5



10

worin R_1 und Z die oben angegebene Bedeutung besitzen und A' die Gruppe $-C(R_6)=N-$ und W nieder-Alkoxy oder Chlor bedeuten, mit einer Verbindung der Formel HG zur Reaktion bringt, worin G die Gruppe

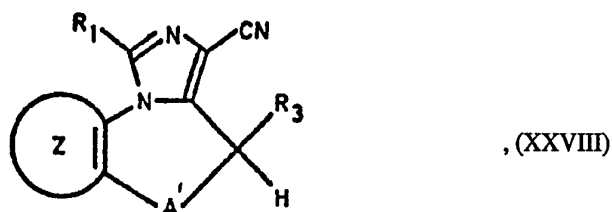
15



20

bedeutet, worin R_{12} , R_{13} , R_{16} , R_{17} und R_{18} die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit der Auflage, daß, falls W nieder-Alkoxy bedeutet, R_{13} Wasserstoff bedeutet, und b) erwünschtenfalls zur Herstellung eines Nitriles der allgemeinen Formel

25



30

worin R_1 und Z die oben angegebene Bedeutung besitzen und A' die Gruppe $-C(R_6)=N-$ bedeutet, eine entsprechende erhaltene $-CONH_2$ -Verbindung dehydratisiert, oder c) erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin Z , R_1 , R_3 und R_5 die oben angegebene Bedeutung besitzen, A die Gruppe $-C(R_6)=N-$ bedeutet

35

40

und R_2 a) Cyan, b) die Gruppe $-CONR_{12}R_{13}$, worin R_{12} und R_{13} unabhängig voneinander Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkenyl, Aryl oder die Gruppe $-(CH_2)_nNR_{14}R_{15}$ (worin R_{14} und R_{15} unabhängig voneinander Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl oder nieder-Alkenyl darstellen, oder R_{14} und R_{15} zusammen einen Teil eines heterocyclischen Ringes bilden, und n 1 bis 4 ist) oder R_{12} und R_{13} zusammen einen Teil eines heterocyclischen Ringes bilden; oder c) die Gruppe $-CON(R_{16})NR_{17}R_{18}$ bedeutet, worin einer der Reste R_{16} , R_{17} und R_{18} Wasserstoff oder nieder-Alkyl oder die Gruppe $-(CH_2)_nNR_{14}R_{15}$ (worin n 1 bis 4 ist und R_{14} und R_{15} unabhängig voneinander Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl oder nieder-Alkenyl darstellen oder R_{14} und R_{15} zusammen einen Teil eines heterocyclischen Ringes bilden) und die übrigen Reste R_{16} , R_{17} und R_{18} Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeuten, zur entsprechenden Verbindung, in der A jedoch die Gruppe $-CH(R_6)NH-$ bedeutet, reduziert, oder d) erwünschtenfalls einen in einer erhaltenen Verbindung der Formel I, worin aber, falls A die Gruppe f) bedeutet, R_6 nicht durch Nitro substituiert ist, vorhandenen R_4 -Amino-Substituenten mittels einer Sandmeyer-Reaktion in den entsprechenden Nitro-, Cyan-, Chlor- oder Brom-Substituenten umwandelt, oder

45

50

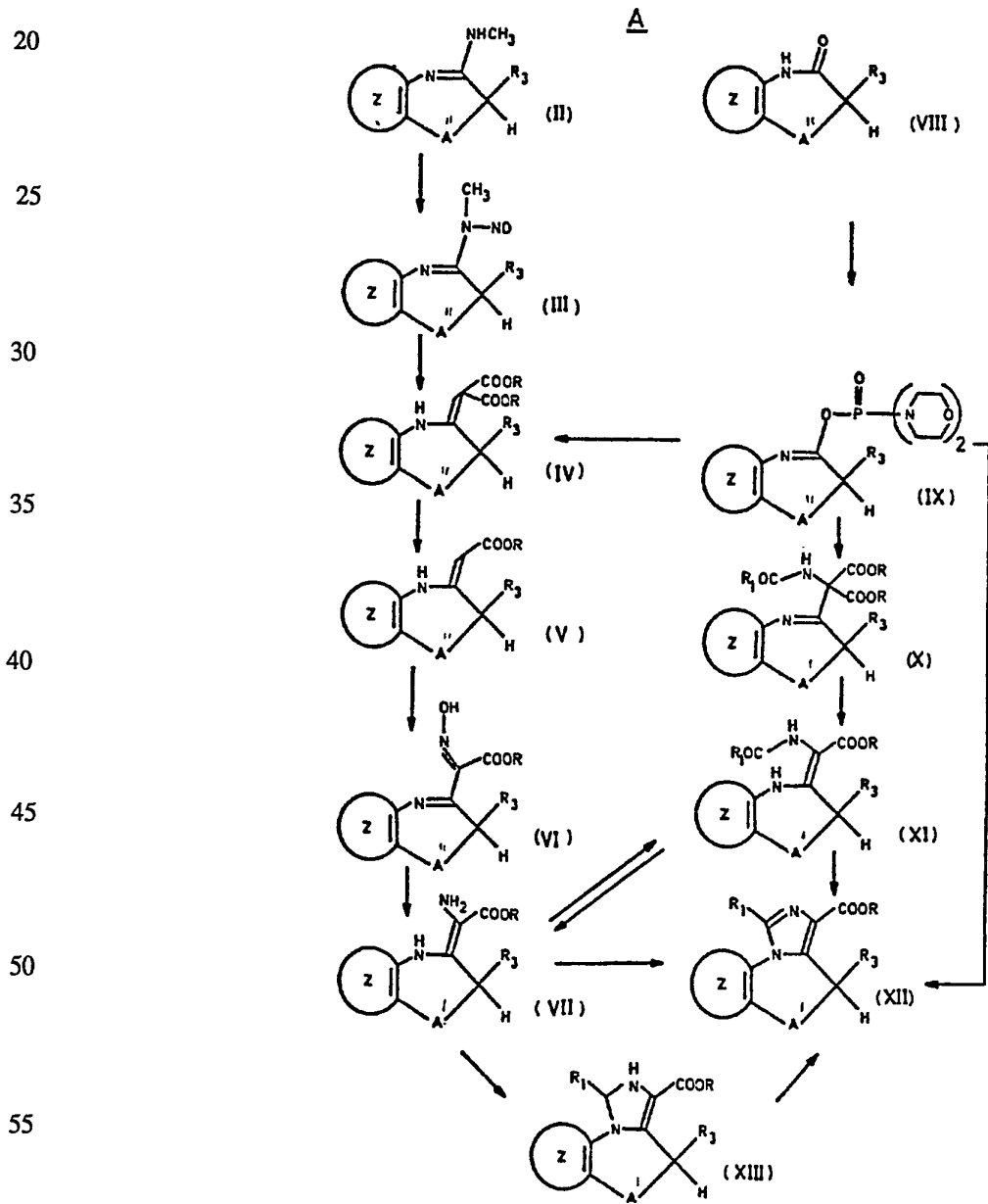
c) erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin Z die Gruppe a), b) oder c) und R_5 Wasserstoff bedeuten, in das entsprechende N-Oxyd umwandelt, oder f) erwünschtenfalls ein erhaltenes N-Oxyd einer Verbindung der Formel I, worin Z die Gruppe a), b) oder c) und R_5 Wasserstoff bedeutet, durch Um-

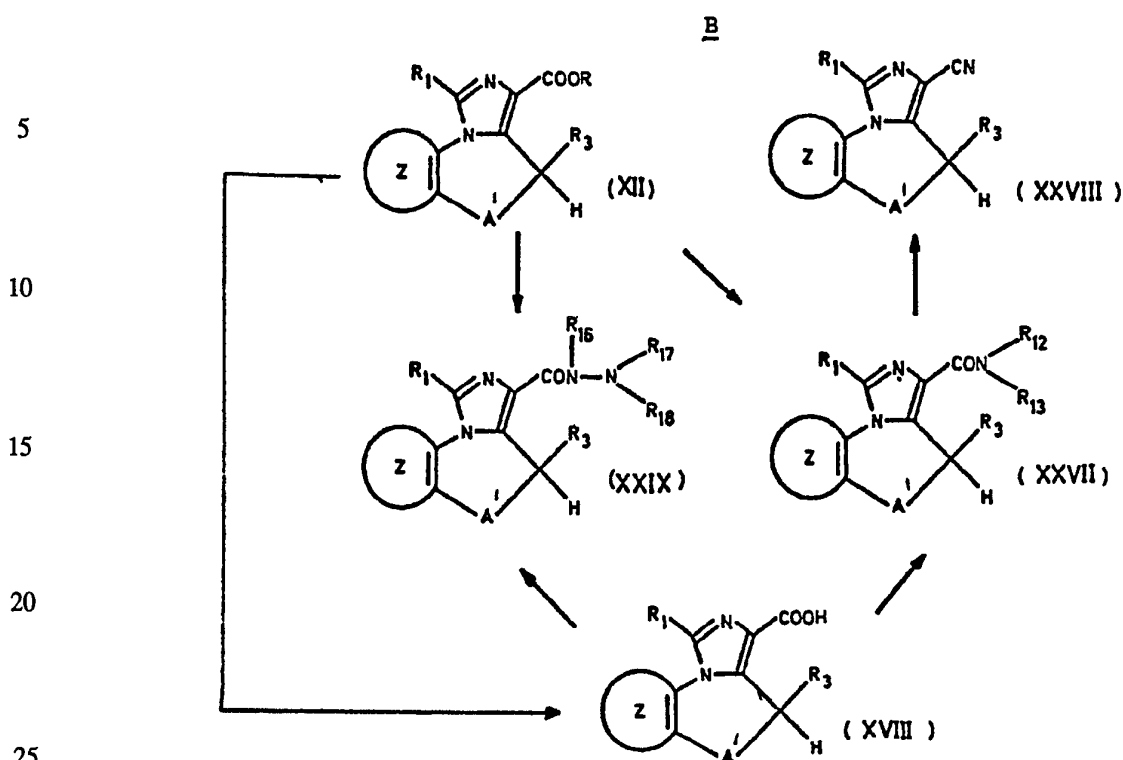
55

setzen mit einem nieder-Alkansäureanhydrid in die entsprechende Verbindung der Formel I, worin R_5 Alkanoyloxy bedeutet, umwandelt, oder g) erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin Z die Gruppe

a), b) oder c) und R_5 Alkanoyloxy bedeuten, in die entsprechende Verbindung der Formel I, worin R_5 Hydroxy bedeutet, umwandelt, oder h) erwünschtenfalls eine erhaltene racemische Verbindung der Formel I in ihre optischen Enantiomere auftrennt, oder i) erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz überführt.

Die folgenden allgemeinen Reaktionsschemas A und B illustrieren einige der Reaktionen, welche zur Herstellung von Verbindungen der Formel I brauchbar sind. In diesen Reaktionsschemas bedeuten A' die Gruppe $-(R_6)=N-$, A'' die Gruppe $-(CR_6)=N-$ oder $-C(R_6)=N \rightarrow O$ und R nieder-Alkyl und haben R_1, R_3, R_4 und R_6 die in Formel I angegebene Bedeutung, falls nichts anderes angegeben ist. Es ist für den Fachmann offensichtlich, daß bestimmte Substituenten während den angegebenen Reaktionen angegriffen werden können, daß aber solche angreifbare Gruppen vor oder nach solchen Reaktionen modifiziert werden können. Die Reaktionen gemäß Schema A können auch mit den entsprechenden N-Oxyden durchgeführt werden, aber jeder in den Verbindungen der Formel VI vorliegende N-Oxydrest wird während der Umwandlung $VI \rightarrow VII$ entfernt werden.



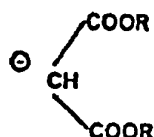
Stufe II \rightarrow III

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

Stufe VIII \rightarrow IX

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

Es ist klar, daß jede Amino- oder substituierte Aminogruppe in dieser Reaktionsstufe in geschützter Form vorliegen sollte und die Schutzgruppe nachher in einer geeigneten Stufe, z. B. nach der Bildung der Verbindung der Formel XII, entfernt werden kann. Stufe III oder IX \rightarrow IV Verbindungen der Formel III oder IX können mit dem Anion, das sich vom Malonsäureester der Formel



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

Stufe IV \longrightarrow V

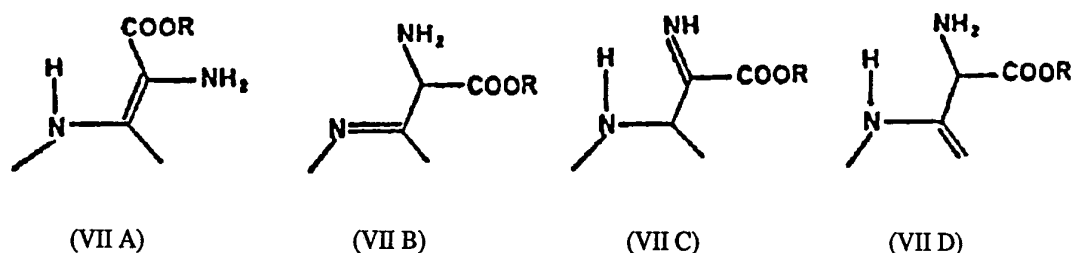
Verbindungen der Formel V werden durch Decarboxylierung von Verbindungen der Formel IV durch Umsetzen der Verbindung der Formel IV mit einem Alkalimetallhydroxid wie NaOH oder KOH in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Alkoholen, Äthern oder DMSO, bei einer Temperatur im Bereich von Raumtemperatur bis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

Stufe V \longrightarrow VI

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

Stufe VI \longrightarrow VII

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



Es wird darauf hingewiesen, daß in obiger Reduktionsstufe angreifbare Gruppen reduziert werden, wie z. B. eine NO₂- oder CN-Gruppe in 7-Stellung. Diese Gruppen können in bekannter Weise und wie im folgenden angegeben, ersetzt werden.

Stufe VII \longrightarrow XII

Verbindungen der Formel XII werden dann durch Umsetzen von Verbindungen der Formel VII mit einem Alkansäureorthoester der Formel

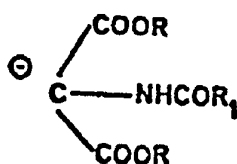


worin R nieder-Alkyl und R₁ Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl oder Halogen-nieder-alkyl bedeuten, hergestellt, zweckmäßig in Gegenwart eines Säurekatalysators, z. B. einer organischen oder anorganischen Säure, z. B. p-Toluolsulfonsäure, Phosphorsäure usw., und bei Raumtemperatur oder einer Temperatur darüber, d. h. 25 bis 150 °C, unter welchen Umständen die Cyclisierung zur Verbindung XII spontan eintritt. Technische Äquivalente des Orthoesters sind Orthoamide, z. B. das Dimethylacetal von N,N-Dimethylformamid; N,N,N',N',N'',N''-Hexamethylmethantriamin; Nitrile, z. B. Acetonitril; Iminoester, z. B. CH₃-C(=NH)-OC₂H₅.

Es ist klar, daß jede vorhandene Amino- oder Alkylaminogruppe während dieser Reaktion geschützt werden muß.

Stufe IX \longrightarrow X

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



5

ableitet, worin R nieder-Alkyl und R₁ Wasserstoff, nieder-Alkyl, Phenyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, substituiertes Phenyl, Pyridyl oder Aralkyl bedeuten, hergestellt werden. Das Anion wird durch Deprotonierung von Acylaminomalonsäureester mit einer geeigneten starken Base, wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetallalkoxiden, Hydriden oder Amiden, gebildet. Die Reaktion der Verbindungen der Formel IX mit dem Acylaminomalonsäureesteranion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel, wie einem Kohlenwasserstoff, z. B. Benzol, Toluol, Hexan, einem Äther, z. B. Dioxan, THF, Diäthyläther, DMF, DMSO usw., bei einer Temperatur im Bereich von unterhalb von Raumtemperatur bis 150 °C, vorzugsweise 0 bis 100 °C, bevorzugt Raumtemperatur, durchgeführt.

15

Stufe X \longrightarrow XI

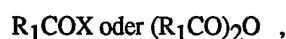
Verbindungen der Formel XI und Isomere davon werden durch Decarboxylierung von Verbindungen der Formel X mit einem Alkalimetallalkoxid in einem Lösungsmittel, wie einem Äther, einem Alkohol, DMSO, DMF usw., oberhalb oder unterhalb von Raumtemperatur, vorzugsweise bei Raumtemperatur, gebildet. Verbindungen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

20

Stufe VII \longrightarrow XI

Verbindungen der Formel XI können durch Acylierung von Verbindungen der Formel VII mit einer Verbindung der Formel

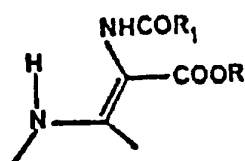
25



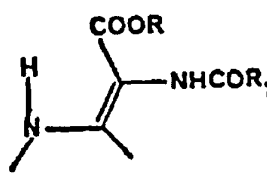
30

worin X Halogen und R₁ Wasserstoff, nieder-Alkyl, Phenyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, substituiertes Phenyl, Pyridyl oder Aralkyl bedeuten, gebildet werden. Lösungsmittel für diese Verfahrensstufe sind Methylchlorid, Äther, chlorierte Kohlenwasserstoffe usw., vorzugsweise in Kombination mit einem Säureakzeptor, wie einer organischen oder anorganischen Base, z. B. Triäthylamin, Pyridin oder einem Alkalimetallcarbonat. Die Reaktion kann oberhalb oder unterhalb von Raumtemperatur ausgeführt werden, vorzugsweise bei Raumtemperatur. Verbindungen der Formel XI sind isomer, d. h. sie können die folgenden stereochemischen Strukturen zeigen.

35



(XI A)



(XI B)

40

45

Stufe XI \longrightarrow XII

Verbindungen der Formel XII können auch durch Dehydratisierung von Verbindungen der Formel XI oder Isomeren davon unter gleichzeitiger Cyclisierung durch Erhitzen gebildet werden. In dieser Reaktionsstufe ist die Bedeutung des Symbolen R₁ in Verbindungen der Formeln XI und XII beschränkt auf Wasserstoff, nieder-Alkyl, Phenyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, substituiertes Phenyl, Pyridyl und Aralkyl. Diese Reaktionsstufe kann mit oder ohne Lösungsmittel, z. B. DMF, Äthylenglykol, Hexamethylphosphorsäuretriamid, bei einer Temperatur im Bereich von 100 bis 300 °C, vorzugsweise 150 bis 250 °C, z. B. 200 °C, mit oder ohne Katalysator und Wasserbindemitteln, durchgeführt werden.

50

55

Stufe VII \longrightarrow XIII

Verbindungen der Formel XIII werden durch Umsetzen von Verbindungen der Formel VII mit einem Aldehyd

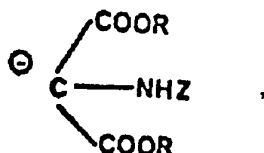
der Formel $R_1\text{CHO}$, worin R_1 die in Formel I angegebene Bedeutung hat, erhalten, wobei jede Amino oder substituierte Aminogruppe und vorzugsweise jede RCO-Gruppe in geschützter Form vorliegen sollte. Die Schutzgruppe kann später, z. B. nach der Bildung einer Verbindung der Formel XII, entfernt werden. Geeignete Lösungsmittel für diese Reaktionsstufe sind Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Alkohole, Äther, chlorierte Kohlenwasserstoffe, DMF, DMS usw. Die Reaktion kann mit oder ohne Wasserbindemittel, z. B. Molekularsieb, oberhalb oder unterhalb von Raumtemperatur, vorzugsweise von Raumtemperatur bis Rückflußtemperatur des Lösungsmittels, durchgeführt werden.

Stufe XIII \longrightarrow XII

Verbindungen der Formel XIII können durch Oxydation in situ mit einem Oxydationsmittel, wie Mangandioxid, Luft, Sauerstoff usw., in Verbindungen der Formel XII übergeführt werden.

Eine Verbindung der Formel XII, worin R_4 Amino bedeutet, kann in eine entsprechende Verbindung, worin R_4 Nitro oder Cyano bedeutet, mittels einer Sandmeyer-Reaktion, wie im folgenden angegeben, übergeführt werden.

Ein anderes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel XII, worin R_4 Nitro oder Cyano bedeutet, geht von einer entsprechenden Verbindung der Formel VII aus. Die letztgenannte Verbindung kann durch Umsetzen einer entsprechenden Verbindung der Formel IX mit einem geschützten Aminomalonsäureester der Formel



worin R nieder-Alkyl und Z Benzyloxycarbonyl bedeuten, Überführen der so erhaltenen Verbindung der Formel X, worin R_1 Benzyloxy und R_4 Nitro oder Cyano bedeuten, zu einer entsprechenden Verbindung der Formel XI entsprechend der obigen Stufe X \longrightarrow XI und Behandeln der so erhaltenen Verbindung mit Bromwasserstoff in Eisessig hergestellt werden. Die Zwischenprodukte der Formel X und XI brauchen nicht isoliert zu werden. Die so erhaltene Verbindung der Formel VII wird weiter in die Verbindung der Formel XII über die oben beschriebenen Reaktionsstufen VII \longrightarrow XIII und XIII \longrightarrow XII übergeführt.

Stufe XII \longrightarrow XVIII

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

Es ist klar, daß während dieser Reaktionsstufe eine vorhandene nieder-Alkanoyloxy-nieder-alkylgruppe zu der entsprechenden Hydroxyalkylgruppe hydrolysiert wird, welche weiters in einer geeigneten späteren Stufe in die nieder-Alkanoyloxy-nieder-alkylgruppe rücküberführt werden kann. Eine R_1 -Gruppe mit der Bedeutung $-\text{COOR}_{10}$ wird auch zu einer entsprechenden Verbindung, worin R_1 Wasserstoff ist, hydrolysiert und decarboxyliert werden. Die $-\text{COOR}_{10}$ -Gruppe kann in bekannter Weise mit einer Formyl- oder Hydroxymethylgruppe wieder eingeführt werden. Eine vorhandene Halogenalkylgruppe kann in dieser Reaktionsstufe angegriffen werden, wobei eine entsprechende Hydroxyalkylverbindung entsteht, welche auch in einer späteren Stufe in üblicher Weise in die Halogenalkylverbindung rücküberführt werden kann. Jede Verbindung der Formel XII, worin R_4 Hydroxyalkyl bedeutet, sollte während dieser Halogenierungsreaktionsstufe, z. B. in Form ihres Tetrahydropyranylätherderivates, geschützt werden.

Stufe XII oder XVIII \longrightarrow XXVII

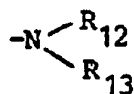
Verbindungen der Formel XXVII können, durch direkte Aminolyse von Verbindungen der Formel XII mit einer Verbindung der Formel



bedeutet, worin R_{12} die oben angegebene Bedeutung besitzt oder durch Umwandlung einer Verbindung der Formel

XVIII zu einem Säurechlorid, z. B. durch Behandlung mit Phosphorpentachlorid, und nachfolgender Aminolyse mit einer Verbindung der Formel HG, worin G die Gruppe

5



10

bedeutet, worin R₁₂ und R₁₃ die oben angegebene Bedeutung besitzen, hergestellt werden.

Die Stufe XII → XXVII wird zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe, z. B. Hexan, Toluol, Äther, z. B. Tetrahydrofuran, Alkohole, z. B. Methanol, Äthanol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretriamid. Diese Umsetzung wird vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen etwa 50 und 200 °C, besonders bevorzugt zwischen etwa 100 und 150 °C, bei Atmosphärendruck oder einem Druck oberhalb

15

Atmosphärendruck, durchgeführt. Es ist klar, daß jeder Halogenalkyl- oder ROOC-Substituent nach der Herstellung der Verbindung der Formel XXVII gebildet werden muß.

20

Die Stufe XVIII → XXVII wird zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe, z. B. Hexan, Toluol, Äther, z. B. Tetrahydrofuran, chlorierte Kohlenwasserstoffe, z. B. Methylenchlorid, Chlorbenzol. Vorzugsweise wird diese Reaktion bei einer Temperatur zwischen etwa -20 °C und dem Siedepunkt der Reaktionsmischung, besonders bevorzugt zwischen etwa 0 und 50 °C, durchgeführt.

Es ist klar, daß ein Hydroxyalkyl-Substituent während dieser Umsetzung geschützt werden muß.

25

Stufe XXVII → XXVIII

Verbindungen der Formel XXVIII werden durch Dehydratisierung von Verbindungen der Formel XXVII, worin R₁₂ und R₁₃ Wasserstoff bedeuten, gebildet. Die Dehydratisierung wird mit Reagentien, wie Phosphorpentoxid, Phosphoroxichlorid, in einem verträglichen Lösungsmittel erreicht. Geeignete Lösungsmittel sind Pyridin, Kohlenwasserstoffe, z. B. Hexan, Toluol, chlorierte Kohlenwasserstoffe, z. B. Methylenchlorid. Diese Reaktion wird vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt der Reaktionsmischung, bevorzugt zwischen etwa 50 und 120 °C, durchgeführt.

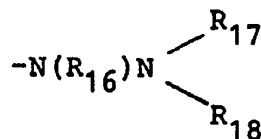
30

Stufe XII oder XVIII → XXIX

Verbindungen der Formel XXIX werden durch direkte Hydrazinolyse einer Verbindung der Formel XII oder Umwandlung einer Verbindung der Formel XVIII zu einem Säurechlorid, z. B. durch Behandlung mit Phosphorpentachlorid, und nachfolgender Hydrazinolyse mit HG, worin G die Gruppe

35

40



45

bedeutet, worin R₁₆, R₁₇ und R₁₈ die oben angegebene Bedeutung besitzen, hergestellt. Die gleichen Reaktionsbedingungen, welche für die Stufe XVIII → XXVII angegeben wurden, können auch für die Stufe XVIII → XXIX angewendet werden und dieselben Beschränkungen bezüglich der während der Reaktion angreifbaren Substituenten sollten beachtet werden. Die Reaktion XII → XXIX wird zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe, wie Hexan, Toluol, Äther, z. B. Tetrahydrofuran; Alkohole, wie Methanol, Äthanol. Vorzugsweise wird diese Reaktion bei einer Temperatur zwischen etwa 50 und 150 °C, bevorzugt zwischen etwa 80 und 100 °C, durchgeführt. Es sollten die gleichen Beschränkungen hinsichtlich der während dieser Umsetzung angreifbaren Substituenten beachtet werden, wie sie für die Stufe XXII → XXVII angegeben wurden.

50

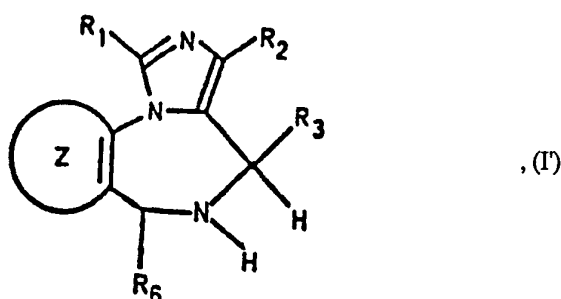
55

Verbindungen der Formel I, worin A die Gruppe -C(R_G)=N(→ O) bedeutet, werden durch Umwandlung der entsprechenden Verbindungen der Formel I in die N-Oxide erhalten. Die Umwandlung wird durch Umsetzen einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe -C(R_G)=N- bedeutet, mit einer organischen Persäure bewirkt. Eine

übliche organische Persäure, wie z. B. Peressigsäure, Perpropionsäure, m-Chlorperbenzoesäure usw., kann bei Durchführung dieser Reaktion verwendet werden. Die Oxidation kann bei Raumtemperatur, oder oberhalb oder unterhalb Raumtemperatur durchgeführt werden.

Verbindungen der Formel I, worin A die Gruppe $-C(R_6)=N(\longrightarrow O)$ bedeutet, können dann zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_5 nieder-Alkanoyloxy oder Hydroxy bedeutet, verwendet werden. Dies erfolgt nach an sich bekannten Methoden, wie z. B. eine Polonovski-Umlagerung unter Verwendung eines Säureanhydrids unter Bildung eines H-nieder-Alkanoyloxyrestes, welcher durch Hydrolyse mit einem Alkalimetallhydroxid, wie Natriumhydroxid, in Hydroxy übergeführt werden kann. Ein Beispiel einer Polonovski-Umlagerung ist in der US-PS 3 296 249 beschrieben.

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



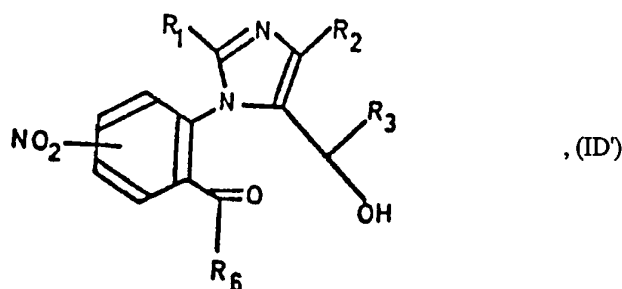
worin R_1, R_2, R_3, R_6 und \textcircled{Z} die in Formel I angegebene Bedeutung haben, werden durch Reduktion entsprechender Verbindungen der Formel I hergestellt.

Die Reduktion von Verbindungen der Formel I zu Verbindungen der Formel I' wird mit jedem geeigneten Reduktionsmittel, bevorzugt aber mit Wasserstoff in Gegenwart eines Platinoxid-Katalysators oder Zink in Gegenwart von Essigsäure, durchgeführt. Falls R_4 Nitro ist oder R_6 durch Nitro substituiert ist, wird die Verwendung eines Alkalimetallborhydrids, z. B. Natriumborhydrid, empfohlen.

Temperatur und Druck sind in diesem Verfahrensschritt nicht kritisch. Jedoch wird die Reaktion bevorzugt bei etwa Raumtemperatur und Atmosphärendruck durchgeführt.

Die Umwandlung von Verbindungen der Formel I, worin R_4 für Amino steht, zu Verbindungen, worin R_4 für Nitro steht, kann in geeigneter Weise z. B. durch die Sandmeyerreaktion, wobei die Aminogruppe durch eine

Nitrogruppe ausgetauscht wird, erfolgen. Die Behandlung einer Verbindung der Formel I, worin \textcircled{Z} Aminophenyl bedeutet, mit überschüssigen Natriumnitrit in Gegenwart einer Kupfersulfat/Natriumsulfit-Mischung und unter Verwendung von verdünnter Schwefelsäure als Lösungsmittel führt zu einem Zwischenprodukt der Formel



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

Die Sandmeyer-Reaktion ist auch anwendbar, um Verbindungen, welche eine Cyano-, Chlor- oder Bromgruppe an Stelle einer Nitrogruppe enthalten, herzustellen. Verbindungen der Formel ID' können in ihre ringgeschlossenen

Analogen in gleicher Weise, wie dies oben für die Nitroverbindungen beschrieben ist, übergeführt werden.

Es ist für den Fachmann klar, daß bestimmte Substituenten während obiger Reaktionen angegriffen werden können, z. B. wenn R₁ oder R₂ für primäres Amin, Alkohole, Carbonsäuren oder Ester davon usw. stehen, aber solche angreifbare Gruppen können durch eine geeignete Schutzgruppe blockiert oder modifiziert werden, bevor obige Reaktionsfolge ausgeführt wird. Solche Methoden des Modifizierens oder Schützens von angreifbaren Gruppen sind bekannt.

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

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

8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamid (Verbindung A);

8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-2,2-dimethylhydrazid (Verbindung B);

8-Chlor-N,N-diäthyl-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazol[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-3-carboxamid (Verbindung C).

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

Verbindung	Versuch an der geeigneten Ebene PD 50	Mäusekampftest 100 % Blockierungsdosis	Versuch an der nicht anästhesierten Katze MED
A	3 mg/kg p. o.	0,5 mg/kg p. o.	
B	5 mg/kg p. o.	0,5 mg/kg p. o.	0,5 mg/kg p. o.
C	24,5 mg/kg p. o.	1 mg/kg p. o.	2,5 mg/kg p. o.

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

Die Temperaturangaben in den nachfolgenden Beispielen stellen °C dar.

Beispiel 1:

26 g Kalium-t-butoxyd (0,232 M) werden zu einem Gemisch von 300 ml Dimethylformamid und 50 ml (0,44 M) Dimethylmalonat gegeben. Nach 10-minütigem Rühren unter Stickstoff wird eine Lösung von 66 g (0,209 M) 7-Chlor-2-(N-nitrosomethylamino)-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd in 100 ml Dimethylformamid während einer Zeit von 10 Minuten zugegeben. Das Gemisch wird dann langsam auf dem Dampfbad erwärmt und während 10 Minuten bei 65° gehalten. Nach Kühlen auf Raumtemperatur werden 40 ml Eisessig und anschließend während einer Zeit von 30 Minuten 1 Liter Wasser zugegeben, wobei zeitweilig gekratzt wird. Die ausgefallenen Kristalle werden gesammelt, mit Wasser gewaschen und in Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingeeengt. Durch Zugabe von Hexan fällt kristallines 7-Chlor-1,3-dihydro-2-(dimethoxymalonyliden)-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd vom Schmelzpunkt 188-190° an. Eine analytische Probe wird aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert und zeigt den Schmelzpunkt 194-195°.

A) Die Mischung von 40,8 g (0,1 M) 7-Chlor-1,3-dihydro-2-(dimethoxymalonyliden)-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd, 250 ml Methanol, 250 ml Tetrahydrofuran und 1 Teelöffel Raneynickel wird während 5 Stunden bei Atmosphärendruck hydriert. Der Katalysator wird durch Filtrieren entfernt, und das Filtrat wird eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/2-Propanol erhält man 7-Chlor-1,3-dihydro-2-(dimethoxymalonyliden)-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 160-163°. Für Analysezwecke wird das Produkt aus 2-Propanol umkristallisiert und zeigt den Schmelzpunkt 165-166°.

Bei einigen Gelegenheiten wurde eine zweite Kristallmodifikation vom Schmelzpunkt 138-140° erhalten.

B) 4 ml Phosphortrichlorid werden zu einer Lösung von 4 g (0,01 M) 7-Chlor-1,3-dihydro-2-(2-dimethoxymalonyliden)-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd in 100 ml Methylenchlorid gegeben. Nach Stehenlassen über Nacht wird die Lösung mit einer 10%igen wäßrigen Natriumcarbonatlösung gewaschen. Die Methylenchloridphase wird getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus 2-Propanol und Umkristallisieren aus Methylchlorid/2-Propanol erhält man 7-Chlor-1,3-dihydro-2-(dimethoxymalonyliden)-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 165-166°.

Eine Mischung von 115 g (0,3 M) 7-Chlor-1,3-dihydro-2-(dimethoxymalonyliden)-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin, 1,5 l Methanol und 14,4 g (0,36 M) Natriumhydroxyd wird unter Stickstoff während 5 Stunden auf Rückfluß erhitzt. Das kalte Reaktionsgemisch wird unter Eiskühlung nach und nach mit 2,5 l Wasser verdünnt. Die ausgefallenen Kristalle werden gesammelt, mit Wasser gewaschen, im Vakuum bei 60° getrocknet und liefert 7-Chlor-1,3-dihydro-2-(methoxycarbonylmethylen)-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin als weißliches Produkt vom Schmelzpunkt 167-170°. Eine analytische Probe wird aus Äther umkristallisiert und zeigt den Schmelzpunkt 171-173°.

2,8 g (0,04 M) Natriumnitrit wird zu einer Lösung von 8 g (0,025 M) 7-Chlor-1,3-dihydro-2-(methoxycarbonylmethylen)-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin in 100 ml Eisessig gegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 10 Minuten unter Stickstoff gerührt. Nach wenigen Minuten kristallisiert ein Produkt aus. Nach Verdünnen mit 100 ml Wasser werden die ausgefallenen Kristalle gesammelt, mit Wasser gewaschen, getrocknet, aus Tetrahydrofuran/Methanol umkristallisiert und liefern 7-Chlor- α -hydroxyimino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-essigsäuremethylester als gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 235-237° (Zers.).

3,6 g (0,01 M) 7-Chlor- α -hydroxyimino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-essigsäuremethylester werden unter Erwärmen in einem Gemisch von 200 ml Tetrahydrofuran und 100 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 1 Teelöffel Raneynickel wird das Reaktionsgemisch bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme (1 Stunde und 10 Minuten) hydriert. Der Katalysator wird durch Filtrieren entfernt, und das Filtrat wird angedampft, wobei zum Schluß azeotrop mit Toluol eingedampft wird. Der Rückstand wird in 20 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 3 ml Triäthylorthoacetat und 0,3 ml äthanolischer Salzsäure (5%ig) wird die Lösung während 5 Minuten auf Rückfluß erhitzt. Der nach Eindampfen des Reaktionsgemisches erhaltene Rückstand wird zwischen Methylenchlorid und wäßriger Natriumcarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Äther erhält man 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäuremethylester, welcher nach Umkristallisation aus Methylenchlorid/Äther/Hexan den Schmelzpunkt 254-256° zeigt.

0,74 g (2 mMol) 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäuremethylester werden in 30 ml methanolischem Ammoniak während 18 Stunden in einem geschlossenen Behälter auf 120° erwärmt. Das Lösungsmittel wird eingedampft, und der Rückstand wird aus Methylenchlorid/Äthanol kristallisiert und liefert 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamid als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 335-340°.

Beispiel 2:

Ein Gemisch von 0,74 g (2 mMol) 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäuremethylester und 20 ml Äthanol, enthaltend 25 % Methylamin, werden während 18 Stunden in einem geschlossenen Behälter auf 120° erwärmt. Das Lösungsmittel wird eingedampft, und der Rückstand wird aus Methylenchlorid/Äthanol kristallisiert und liefert 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-N-methyl-carboxamid vom Schmelzpunkt 260-263°. Eine analytische Probe wird aus Tetrahydrofuran/Äthanol umkristallisiert.

Beispiel 3:

Eine Lösung von 200 g (0,695 M) 7-Chlor-1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in 2 l Tetrahydrofuran und 250 ml Benzol wird unter Köhlen in einem Eisbad mit Methylamin gesättigt. Eine Lösung von 190 g (1 M) Titan-tetrachlorid in 250 ml Benzol wird während 15 Minuten durch einen Tropfkanal zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch während 3 Stunden auf Rückfluß erhitzt. Zum gekühlten Reaktions-

gemisch wird langsam Wasser (600 ml) gegeben. Das anorganische Material wird durch Filtrieren entfernt und gut mit Tetrahydrofuran gewaschen. Die wäßrige Phase wird abgetrennt, und die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand bestehend aus 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2-methylamino-3H-1,4-benzodiazepin wird gesammelt; Schmelzpunkt 204-206°. Eine analytische Probe wird aus Methylchlorid/Äthanol umkristallisiert und zeigt den Schmelzpunkt 204-206°.

A) 8,63 g (0,125 M) Natriumnitrit wird während 15 Minuten in drei Portionen zu einer Lösung von 30,15 g (0,1 M) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2-methylamino-3H-1,4-benzodiazepin in 150 ml Eisessig gegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Wasser verdünnt und mit Methylchlorid extrahiert. Die Extrakte werden mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei zum Schluß azeotrop mit Toluol eingedampft wird. Man erhält 29 g rohes 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2-(N-nitrosomethylamino)-3H-1,4-benzodiazepin als gelbes Öl.

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

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

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

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

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

11,25 g (0,03 M) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)- α -hydroxyimino-3H-1,4-benzodiazepin-2-essigsäure-methylester werden in einem Gemisch von 750 ml Tetrahydrofuran und 500 ml Methanol bei Atmosphärendruck mit Raney-nickel hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat wird eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Methanol und 11 ml Triäthylorthoacetat gelöst, worauf 5 ml äthanolische Salzsäure (5%ig) zugegeben werden. Das Gemisch wird während 10 Minuten auf Rückfluß erhitzt und dann eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Methylchlorid und wäßriger Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die Methylchloridlösung wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an 300 g Silicagel chromatographiert, wobei Methylchlorid/Essigester (1:3) als Fließmittel verwendet wird. Die klaren Fraktionen werden vereinigt und eingedampft und der Rückstand wird aus Äther kristallisiert und liefert 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester vom Schmelzpunkt 162-164°. Eine analytische Probe wird aus Essigester/Hexan umkristallisiert.

Ein Gemisch von 7,7 g 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester, 100 ml Isobutanol und 20 ml Hydrazin wird während 1 Stunde auf Rückfluß erhitzt. Das nach Eindampfen erhaltene Rohprodukt wird an 250 g Silicagel chromatographiert, wobei eine 5%ige Lösung von Äthanol in Methylchlorid als Fließmittel verwendet wird. Die klaren Fraktionen werden vereinigt und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylchlorid/Äther erhält man 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-hydrazid als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 235-237°.

Beispiel 4:

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

Eine Mischung von 7,4 g 8-Chlor-5,6-dihydro-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester, 20 ml Hydrazin und 200 ml Isobutanol wird während 3 Stunden auf Rückfluß erhitzt. Der nach Eindampfen des Reaktionsgemisches unter vermindertem Druck erhaltene Rückstand wird aus Äthanol/Äther kristallisiert und liefert 8-Chlor-5,6-dihydro-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-hydrazid vom Schmelzpunkt 225-230°. Eine analytische Probe wird aus Essigester/Methanol umkristallisiert und zeigt den Schmelzpunkt 228-230°.

Beispiel 5:

Ein Gemisch von 7,7 g (0,02 M) 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester, 2,24 g (0,04 M) Kaliumhydroxyd, 200 ml Methanol und 6 ml Wasser wird während 3 1/2 Stunden auf Rückfluß erhitzt, worauf das Lösungsmittel zum Teil eingedampft wird. Der Rückstand wird mit Eisessig angesäuert und in der Wärme mit Wasser verdünnt. Die ausgefallenen Kristalle werden gesammelt und nach Kühlen in Eiswasser getrocknet. Man erhält 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure. Für analytische Zwecke wird das Produkt aus Methylenchlorid/Methanol/Essigester umkristallisiert und zeigt den Schmelzpunkt 271-274° (Zers.).

4 ml Pyrrolidin wird zu einer Lösung des Säurechlorides, hergestellt aus 1,85 g 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure und 1,25 g Phosphorpentachlorid, in 250 ml Methylenchlorid gegeben. Anschließend versetzt man mit 100 ml 10%iger wäßriger Natriumcarbonatlösung und rührt das Zweiphasengemisch während 1 Stunde bei Raumtemperatur. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus 2-Propanol/Äther erhält man 1-[8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-oyl]-pyrrolidin als farbloses Produkt, welches nach Umkristallisation aus Essigester/Hexan den Schmelzpunkt 220-221° zeigt.

Beispiel 6:

10 ml 2,2-Dimethylhydrazin werden zu einer Lösung des Säurechlorides, welches wie in Beispiel 5 beschrieben aus 1,85 g 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure und 1,25 g Phosphorpentachlorid hergestellt wurde, in 250 ml Methylenchlorid gegeben. Nach Zugabe von 100 ml 10%iger wäßriger Natriumcarbonatlösung wird das Reaktionsgemisch während 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Äther/Äthanol erhält man 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-2,2-dimethyl-hydrazid als farbloses Produkt. Eine analytische Probe wird an einer 30-fachen Menge Silicagel chromatographiert, wobei eine 10 %ige Lösung von Äthanol in Methylenchlorid als Fließmittel verwendet wird. Nach Kristallisation aus Methylenchlorid/Essigester/Hexan zeigt das Produkt einen Schmelzpunkt von 238-240°.

Beispiel 7:

1,25 g (0,006 M) Phosphorpentachlorid werden zu einer Suspension von 1,85 g (0,005 M) 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure in 250 ml Methylenchlorid gegeben. Nach 30-minütigem Rühren im Eisbad werden erst 15 ml Diäthylamin und dann 100 ml 10%ige wäßrige Natriumcarbonatlösung zugegeben. Das Zweiphasensystem wird während 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Äther erhält man 8-Chlor-N,N-diäthyl-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamid vom Schmelzpunkt 182-188°. Eine analytische Probe wird aus Essigester/Hexan umkristallisiert und zeigt den Schmelzpunkt 183-185°.

Beispiel 8:

5 ml 2-(Dimethylamino)äthylamin werden zu einer Lösung des Säurechlorides von 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure (hergestellt wie in Beispiel 7 aus 1,85 g (5 mMol) 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure und 1,25 g

Phosphorpentachlorid) in 250 ml Methylenchlorid gegeben. Nach Zugabe von 100 ml wäßriger Natriumcarbonatlösung wird das Reaktionsgemisch während 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Methylenchloridphase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus 2-Propanol/Äther erhält man 8-Chlor-N-(2-dimethylaminoäthyl)-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamid vom Schmelzpunkt 209-211°. Eine analytische Probe wird aus Essigester/Hexan umkristallisiert und zeigt den Schmelzpunkt 210-213°.

Beispiel 9:

20 ml 25%iges methanolisches Ammoniak werden zu einer Lösung des Säurechlorides von 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure (hergestellt wie in Beispiel 7 aus 1,85 g 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure und 1,25 g Phosphorpentachlorid) in 250 ml Methylenchlorid gegeben. Nach 10-minütigem Rühren werden 50 ml 10%ige wäßrige Natriumcarbonatlösung zugegeben, worauf während 1 weiteren Stunde bei Raumtemperatur gerührt wird. Die Methylenchloridphase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in einem Gemisch von Methylenchlorid und Äthanol gelöst. Die Lösung wird über Silicagel filtriert, und das Filtrat wird eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Äthanol erhält man 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamid als farblose Kristalle. Eine analytische Probe wird aus Äthanol/Tetrahydrofuran umkristallisiert und zeigt den Schmelzpunkt 300-305°.

Beispiel 10:

4 ml Dimethylamin werden zu einer Lösung des Säurechlorides von 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure (hergestellt wie in Beispiel 7 aus 1,85 g (0,005 M) 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure und 1,25 g (0,006 M) Phosphorpentachlorid) in 250 ml Methylenchlorid gegeben. Nach 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 10%iger wäßriger Natriumcarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an 40 g Silicagel chromatographiert, wobei eine 5%ige Lösung von Äthanol in Methylenchlorid als Fließmittel verwendet wird. Durch Kristallisation der vereinigten klaren Fraktionen aus Äther/Hexan erhält man 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1,N,N-trimethyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamid als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 177-179°. Eine niedriger schmelzende Modifikation (Schmelzpunkt 158-160°) wird ebenfalls beobachtet.

Beispiel 11:

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

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

Zu einer auf Rückfluß gekochten Lösung von 2,66 g (5,77 mMol) 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäuremethylester in 50 ml Methanol wird eine Lösung von 755 mg (11,5 mMol) Kaliumhydroxyd in 10 ml Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 2 1/2 Stunden auf Rückfluß erhitzt und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml heißer Essigsäure gelöst und die Lösung wird dann auf 100 ml kaltes Wasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird gesammelt, mit Wasser

gewaschen, an der Luft getrocknet und liefert 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure als weißlichen Feststoff. Eine analytische Probe wird aus Benzol umkristallisiert und zeigt den Schmelzpunkt 267-269°.

5 Eine Lösung von 1,0 g (2,31 mMol) 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure in 0,5 ml Thionylchlorid wird während einer 1/2 Stunde auf Rückfluß erhitzt und dann vorsichtig tropfenweise zu 70 ml einer kalten 40%igen Lösung von Dimethylamin in Wasser gegeben. Der ausgefallene braune Feststoff wird gesammelt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und an Silicagel chromatographiert, wobei Essigester als Eluiermittel verwendet wird. Man erhält N,N-Dimethyl-[8-chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin]-3-carboxamid als braunen Schaum. Durch dreimaliges Umkristallisieren aus Aceton/Wasser erhält man eine analytische Probe vom Schmelzpunkt 221-223°.

Beispiel 12:

15 Eine Lösung von 1,0 g (2,31 mMol) 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure in 5 ml Thionylchlorid wird während einer 1/2 Stunde auf Rückfluß erhitzt und dann vorsichtig tropfenweise zu 70 ml kaltem Ammoniumhydroxyd gegeben. Der rosafarbene Feststoff wird gesammelt, mit Wasser gewaschen, an der Luft getrocknet und an Silicagel chromatographiert, wobei Essigester als Eluiermittel verwendet wird. Man erhält 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamid als braunen Schaum. Durch Verreiben mit Aceton erhält man eine analytische Probe in Form eines weißen Pulvers vom Schmelzpunkt 260-262°.

Beispiel 13:

20 Eine gerührte Suspension von 4 g (0,09 M) einer 54%igen Dispersion von Natriumhydrid in Mineralöl in 315 ml Dimethylformamid wird unter Stickstoff in mehreren Portionen mit 21 g (0,096 M) Diäthylacetamidomalonat behandelt. Nach 30-minütigem Weiterführen bei Raumtemperatur werden auf einmal 31,4 g (0,06 M) 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-2-[bis(morpholino)-phosphinyloxy]-3H-1,4-benzodiazepin zugegeben. Nach 7-stündigem Weiterführen bei Raumtemperatur wird die schwarze Mischung unter Rühren auf Eis und Essigsäure gegossen und mit 2 l Wasser verdünnt, wobei man einen cremefarbenen Feststoff erhält. Der Feststoff wird filtriert, mit Wasser gewaschen, an der Luft getrocknet und liefert Acetylamino-[7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]-malonsäure-diäthylester. Das getrocknete Produkt wird mit einer geringen Menge 2-Propanol unter Wärmen auf dem Dampfbad gerührt, bis Lösung eintritt. Durch Kühlen auf Raumtemperatur erhält man einen weißlichen Feststoff. Durch Umkristallisation einer Probe aus einer 8-fachen Menge Äthanol erhält man weißliche Mikronadeln vom Schmelzpunkt 153-155°.

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

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

55 Eine gerührte Lösung von 4,1 g (0,01 M) 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a]-

[1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-äthylester in 100 ml Methanol, enthaltend 3 ml Wasser und 1,2 g (0,02 M) Kaliumhydroxyd, wird während 4 1/2 Stunden unter Stickstoff auf Rückfluß erhitzt. Hierauf wird das Methanol unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in kaltem Wasser gelöst und mit Essigsäure angesäuert. Man erhält einen weißlichen Feststoff, welcher über Nacht an der Luft getrocknet wird und 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure liefert. Durch Umkristallisation einer Probe aus Methylenechlorid/Äthanol (1:1) erhält man weiße Plättchen vom Schmelzpunkt 265-267° (Zers.).

Eine gerührte Suspension von 1,2 g (0,0031 M) 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure in 25 ml Methylenechlorid wird in einem Eisbad gekühlt und portionenweise mit 0,7 g (0,004 M) Phosphorpentachlorid behandelt. Das Reaktionsgemisch wird durch ein Trockenrohr geschützt und während weiteren 30 Minuten in der Kälte gerührt, in welcher Zeit das meiste des Feststoffes gelöst wird. Unter fortgesetztem Kühlen und Rühren wird das Reaktionsgemisch während 5 Minuten mit gasförmigem Ammoniak behandelt und während weiteren 30 Minuten in der Kälte gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum zu einem hellen Feststoff eingedampft. Dieser wird mit verdünntem wäßrigen Ammoniak gerührt, filtriert, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamid. Umkristallisieren einer Probe aus Methylenechlorid/Äthanol (2:1) liefert weiße Platten vom Schmelzpunkt 318-320° (Zers.).

Beispiel 14:

Ein Gemisch von 2,45 g (0,07 M) 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamid, 50 ml Pyridin und 7 g Phosphorpentoxyd wird während 15 Minuten auf Rückfluß erhitzt. Der nach Eindampfen des Pyridins unter vermindertem Druck erhaltene Rückstand wird zwischen Eis, 10%iger Natriumcarbonatlösung und Methylenechlorid verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an 50 g Silicagel chromatographiert, wobei Essigester/Methylenechlorid (1:1) als Eluiermittel verwendet wird. Durch Kristallisation aus Essigester/Hexan erhält man 8-Chlor-3-cyano-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin vom Schmelzpunkt 228-229°.

Beispiel 15:

5,3 g (0,01 M) 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-2-[bis(morpholino)-phosphinoyloxy]-3H-1,4-benzodiazepin werden zu einem Gemisch von 10 ml Dimethylmalonat, 20 ml Dimethylformamid und 2,2 g (0,02 M) Kalium-t-butoxyd, welches vorher während 5 Minuten bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt wurde, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird dann gerührt und während 15 Minuten auf dem Dampfbad erwärmt. Nach Zugabe von 1,5 ml Eisessig kristallisiert man das Produkt, indem man nach und nach mit Wasser verdünnt. Die ausgefallenen Kristalle werden gesammelt, mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und liefern 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-2-dimethoxymalonyliden-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin, welches für Analysezwecke aus Essigester umkristallisiert wird und den Schmelzpunkt 205-207° zeigt.

Ein Gemisch von 12,6 g (0,03 M) 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-2-dimethoxymalonyliden-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin, 300 ml Methanol und 2,1 g (0,0375 M) Kaliumhydroxyd wird unter Stickstoff während 4 1/2 Stunden auf Rückfluß erhitzt. 200 ml Methanol werden abdestilliert, und der Rückstand wird mit Wasser verdünnt. Die abgeschiedenen Kristalle werden gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet und liefern 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-2,3-dihydro-2-[(methoxycarbonyl)methylen]-1H-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 154-158°. Für Analysezwecke wird das Produkt aus Methylenechlorid/Methanol umkristallisiert und zeigt den Schmelzpunkt 158-159°.

2,2 g (0,031 M) Natriumnitrit werden portionenweise während 5 Minuten zu einer gerührten Lösung von 7,2 g (0,02 M) 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-2,3-dihydro-2-[(methoxycarbonyl)methylen]-1H-1,4-benzodiazepin in 75 ml Eisessig gegeben. Nach 15-minütigem Weiterrühren wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml Wasser verdünnt, worauf die ausgefallenen Kristalle gesammelt und mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen werden. Man erhält rohes 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)- α -hydroxyimino-3H-1,4-benzodiazepin-2-essigsäure-methylester, welcher aus Tetrahydrofuran/Methanol umkristallisiert wird und gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 223-225° (Zers.) liefert.

7,8 g (0,02 M) 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)- α -hydroxyimino-3H-1,4-benzodiazepin-2-essigsäure-methylester werden durch Erwärmen in einem Gemisch von 200 ml Tetrahydrofuran und 100 ml Äthanol gelöst. Die Lösung wird in Gegenwart von 2 Teelöffeln Raney-nickel während 2 Stunden bei Atmosphärendruck hydriert. Der Katalysator wird durch Filtrieren durch Celit entfernt, und das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Äthanol erhält man 2-[(Amino)methoxycarbonylmethylen]-7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin als orange Kristalle vom Schmelzpunkt 115-117° (Zers.). Durch Umkristallisation dieses solvatisierten Produktes aus Äther/Hexan erhält man gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 145-150° (Zers.).

2,4 g (0,02 M) Phenylacetaldehyd wird zu einer Lösung von 3,8 g (0,01 M) 2-[(Amino)methoxycarbonylmethylen]-

7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin in Methylenchlorid gegeben. Nach Zugabe von 10 g Molekular-Sieb 5A wird das Reaktionsgemisch während 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 10 g aktiviertem Mangandioxyd versetzt und weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das anorganische Material wird durch Filtrieren durch Celit entfernt. Das Filtrat wird eingedampft, und der Rückstand wird aus Äther/Hexan kristallisiert und liefert 1-Benzyl-8-chlor-6-(2-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 155-158°. Eine analytische Probe wird aus Essigester/Hexan kristallisiert und zeigt den Schmelzpunkt 160-162°.

Ein Gemisch von 2 g (4,2 mMol) 1-Benzyl-8-chlor-6-(2-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäuremethylester, 1 g Kaliumhydroxyd, 50 ml Methanol und 5 ml Wasser werden während 4 Stunden unter Atmosphärendruck und unter Stickstoff auf Rückfluß erhitzt. Der nach Eindampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird in Wasser gelöst und die Lösung mit Essigsäure angesäuert. Die ausgefallenen Kristalle werden gesammelt, mit Wasser gewaschen und in Methylenchlorid gelöst.

Die Lösung wird getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation aus Methylenchlorid/Essigester erhält man 1-Benzyl-8-chlor-6-(2-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure vom Schmelzpunkt 305-310° (Zers.).

Das gemäß obigem Absatz erhaltene Produkt wird in 30 ml Methylenchlorid suspendiert. Nach Zugabe von 0,8 g Phosphorpentachlorid wird das Reaktionsgemisch über Eiswasser während 30 Minuten gerührt. Bis zur basischen Reaktion wird hierauf Ammoniakgas eingeleitet. Nach 15-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird wäßriges Ammoniak zugegeben, und das Zweiphasengemisch wird während weiteren 15 Minuten gerührt. Die Methylenchloridphase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand wird aus Essigester/Methanol umkristallisiert und liefert 1-Benzyl-8-chlor-6-(2-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxyamid als farbloses Produkt vom Schmelzpunkt 282-284°.

Eine analytische Probe wird an einer 40-fachen Menge Silicagel chromatographiert, wobei Methylenchlorid/Essigester (1:1) als Eluiermittel verwendet wird. Dieses Produkt zeigt den Schmelzpunkt 286-288°.

Beispiel 16:

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

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

1,1 g (5,2 mMol) Phosphorpentachlorid wird zu einer in Eiswasser gekühlten Suspension von 1,6 g (4 mMol) 6-(2-Chlorphenyl)-1-methyl-8-nitro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure in 100 ml Methylenchlorid gegeben. Nach 30-minütigem Rühren in Eiswasser wird ein Ammoniakstrom eingeleitet, bis das Reaktionsgemisch basisch ist, worauf man während einer weiteren Stunde bei Raumtemperatur rührt. Nach Zugabe von Wasser wird die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methanol/Essigester erhält man 6-(2-Chlorphenyl)-1-methyl-8-nitro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamid als gelbliche Kristalle vom Schmelzpunkt > 300°. Eine analytische Probe wird aus demselben Lösungsmittel umkristallisiert.

Beispiel 17:

Eine Lösung von 50 g (0,161 M) 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-on in 900 ml trockenem Tetrahydrofuran und 300 ml trockenem Benzol wird im Eisbad gekühlt, mit Methylamin gesättigt

und unter Rühren tropfenweise mit 40 g (0,209 M) Titan-tetrachlorid in 100 ml Benzol versetzt. Nach 4-stündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur versetzt man mit wenigen Gramm Eis, worauf das Reaktionsgemisch filtriert wird. Der Niederschlag wird mehrmals mit heißem Tetrahydrofuran gewaschen, und die vereinigten Filtrate werden eingedampft. Der Rückstand wird zwischen 250 ml Dichlormethan und 200 ml Wasser verteilt und filtriert. Die

5

Dichlormethanolösung wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand und der Niederschlag werden aus einem Gemisch von Tetrahydrofuran und Äthanol umkristallisiert und liefert 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-2-methylamino-3H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin. Eine Probe wird für analytische Zwecke aus einem Gemisch von Tetrahydrofuran und Hexan umkristallisiert und liefert fahlgelbe Prismen vom Schmelzpunkt 259-262°.

10

Ein Gemisch von 40 g (0,123 M) 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-2-methylamino-3H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin, 700 ml Dichlormethan und 350 ml Pyridin wird im Eisbad gekühlt, worauf während 20 Minuten unter Rühren Nitrosylchlorid eingeleitet wird. Nach 1 Stunde wird nochmals während 5 Minuten Nitrosylchlorid eingeleitet, worauf langsam 600 ml Wasser zugegeben werden. Die Dichlormethanphase wird abgetrennt, mit 200 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Das erhaltene Öl wird in Dichlormethan gelöst und durch 400 g Florisil filtriert. Man eluiert mit Dichlormethan und dann mit Äther. Durch Kristallisation der Dichlormethanfraktion aus einem Gemisch von Äther/Petroläther erhält man 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-2-(N-nitrosomethylamino)-3H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin. Weiteres Produkt erhält man aus der Ätherfraktion. Eine Probe wird für analytische Zwecke aus einem Gemisch von Äther/Petroläther umkristallisiert und liefert gelbe Prismen vom Schmelzpunkt 104-107°.

15

20

Ein Gemisch von 3,4 g (0,03 M) Kalium-t-butoxyd, 7 ml Dimethylmalonat und 20 ml Dimethylformamid wird unter Stickstoff während 5 Minuten gerührt. Nach Zugabe von 3,55 g (0,01 M) 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-2-(N-nitrosomethylamino)-3H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin wird das Reaktionsgemisch unter Rühren während 5 Minuten auf dem Dampfbad erwärmt, dann durch Zugabe von 3 ml Essigsäure angesäuert und durch langsame Zugabe von Wasser auskristallisiert. Das abgeschiedene Material wird gesammelt, mit Wasser und Methanol gewaschen und in Methylenchlorid gelöst. Die Methylenchloridlösung wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Äthanol kristallisiert und liefert 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1,3-dihydro-2-dimethoxy-malonyliden-2H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin als rötliche Kristalle, welche für Analysenzwecke aus Äthanol umkristallisiert werden und den Schmelzpunkt 158-160° zeigen.

25

30

Ein Gemisch von 2,15 g (5 mMol) 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1,3-dihydro-2-dimethoxymalonyliden-2H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin, 50 ml Methanol und 0,7 g (1,25 mMol) Kaliumhydroxyd wird während 3 Stunden unter Stickstoff auf Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird teilweise entfernt, worauf der Rückstand zwischen Methylenchlorid und gesättigter Natriumbicarbonatlösung verteilt wird. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Man erhält rohes 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-2,3-dihydro-2-(methoxycarbonylmethylen)-2H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin, welches in 20 ml Eisessig gelöst wird. Diese Lösung wird mit 0,5 g Natriumnitrit versetzt, während 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser und Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Äther und Umkristallisation aus Tetrahydrofuran/Methanol erhält man 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)- α -hydroxyimino-3H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-essigsäure-methylester als gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 242-245° (Zers.).

35

40

0,4 g (1 mMol) 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)- α -hydroxyimino-3H-thieno[3,2-f][1,4]diazepin-2-essigsäure-methylester wird unter Erwärmen in 30 ml Tetrahydrofuran und 20 ml Äthanol gelöst. Nach Zugabe von einem halben Teelöffel Raney-nickel wird das Reaktionsgemisch während 45 Minuten bei Atmosphärendruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, und das Filtrat wird eingedampft. Der Rückstand wird in 10 ml Methanol gelöst und mit 0,4 ml Triäthylorthoacetat und 3 Tropfen äthanolischer Salzsäure behandelt. Nach 10-minütigem Rückflußerhitzen wird das Lösungsmittel eingedampft, und der Rückstand zwischen Methylenchlorid und Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Man chromatographiert den Rückstand an 10 g Silicagel, wobei Methylenchlorid/Essigester (3:5) als Eluiermittel verwendet wird. Der nach Entfernen des Eluiermittels erhaltene Rückstand wird aus Äthanol kristallisiert und liefert 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-3-carbonsäure-methylester vom Schmelzpunkt 211-212°.

45

50

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

55

Zu 0,8 g (0,00204 M) 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-3-

carbonsäure in 100 ml trockenem Dichlormethan werden unter Eiskühlung 0,46 g (0,0022 M) Phosphorpentachlorid gegeben. Nach 30 min wird während 5 min unter Rühren Ammoniak durch das Reaktionsgemisch geleitet. Nach 2 h wird das Reaktionsgemisch mit 75 ml Wasser versetzt. Das abgeschiedene Produkt wird abfiltriert, die Dichlormethanphase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Das durch Kristallisation des Rückstandes aus Äthanol erhaltene Produkt wird mit dem ersten Niederschlag vereinigt und aus einem Gemisch von Chloroform/Äthanol umkristallisiert, wobei man 8-Chlor-6-(2-chlor-phenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f]-[1,4]diazepin-3-carboxamid als weiße Stäbchen vom Fp. 300-305° erhält.

Beispiel 18:

Man gibt 0,46 g (2,2 mMol) Phosphorpentachlorid zu einer Suspension von 0,785 g (2 mMol) 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-3-carbonsäure in 50 ml Methylenchlorid. Nach 30 minütigem Rühren unter Stickstoff in einem Eisbad leitet man bis zur alkalischen Reaktion des Gemisches Dimethylamin ein, rührt während 30 Minuten bei Raumtemperatur, wäscht mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, trocknet und dampft ein. Kristallisation des Rückstandes aus Essigester/Äther liefert 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1,N,N-trimethyl-4H-imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f][1,4] diazepin-3-carboxamid in Form weißlicher Kristalle, welche für Analysezwecke aus Essigester umkristallisiert werden und dann bei 197-200° schmelzen.

Beispiel 19:

8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester
Eine Mischung von 8,5 g (0,02 m) 2-[(Amino)methoxycarbonyl-methylen]-7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-äthanol, 200 ml Toluol, 4 ml Pyridin-2-carboxaldehyd und 15 g Molekularsieve 4A wird am Rückfluß 10 min erhitzt. Nach Zusatz von 20 g aktiviertem Mangandioxid wird das Erhitzen und Rühren für weitere 10 min fortgesetzt. Die Mischung wird über Celite filtriert und das Filtrat wird eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Äthylacetat/Äther liefert weißliche Kristalle mit dem Schmelzpunkt 282-285°C. Die analytische Probe wird aus Methylenchlorid/Äthylacetat umkristallisiert, Schmelzpunkt 283-285°.

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

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

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

3 g (0,0145 Mol) Phosphorpentachlorid werden zu einer Suspension von 4 g (0,0089 Mol) 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure in 250 ml Methylenchlorid, gekühlt durch Eis/Wasser, gegeben. Nach Rühren für 30 min über Eis/Wasser wird Ammoniakgas eingeleitet, bis die Mischung alkalische Reaktion zeigt. 20 ml wässriges Ammoniak und 200 ml Methylenchlorid werden dann zugegeben und es wird weitere 15 min gerührt. Die organische Schicht wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und über ein Silicagel-Bett unter Verwendung von 5 % (v/v) Äthanol in Methylenchlorid geleitet. Die Lösung wird eingedampft und der Rückstand aus Äthanol/Äthylacetat kristallisiert; man erhält weißliche Kristalle, welche für die Analyse aus Methylenchlorid/Äthylacetat umkristallisiert werden, Schmelzpunkt 255-257°, nach Wiedererstarrung Schmelzpunkt 275-278°.

Beispiel 20:

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

Eine Mischung von 4,5 g (0,0107 m) 2-[(Amino)methoxycarbonyl-methylen]-7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-äthanolat, 100 ml Methylenchlorid, 2 ml Butylaldehyd und 5 g Molekularsieve 5A werden bei Raumtemperatur 15 min gerührt. 10 g aktiviertes Mangandioxid wird dann zugesetzt und das Rühren wird für weitere 15 min fortgesetzt. Die Mischung wird über Celite filtriert und das Filtrat wird eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Äther liefert ein Endprodukt mit dem Schmelzpunkt 196-198°. Die analytische Probe wird aus Äthylacetat/Tetrahydrofuran/Hexan umkristallisiert, Schmelzpunkt 197-198°.

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

Die Reaktion von 1,5 g (3,5 mMol) 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-propyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester mit 20 ml methanolischem Ammoniak liefert unter den in Beispiel 21, Absatz 2,

angegebenen Bedingungen ein Endprodukt, welches nach Kristallisation aus Methylenchlorid/Äthanol einen Fp. von 298-300° hat.

Beispiel 21:

5 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-isopropyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester
Nach dem Verfahren gemäß Beispiel 20, Absatz 1, jedoch durch Austausch von Butylaldehyd durch Isobutylaldehyd erhält man ein Endprodukt, das aus Äther umkristallisiert wird. Für die Analyse wird es aus Äthylacetat/Tetrahydrofuran/Hexan umkristallisiert, Fp. 234-235°.

10 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-isopropyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamid
Eine Mischung von 1,3 g (3 mMol) 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-isopropyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester und 20 ml Methanol, enthaltend 20 Gew.-% Ammoniak, wird in einem Autoklaven bei 130° 20 h erhitzt. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand aus Methylenchlorid/Äthanol kristallisiert, wobei man das Endprodukt mit dem Schmelzpunkt von 328-330° erhält. Die analytische Probe wird aus demselben
15 Lösungsmittel umkristallisiert.

Beispiel 22:

8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-(2-dimethylaminoäthyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester
20 5 ml Dimethylamin und 2 ml Acrolein werden zu einer Lösung von 4,5 g (0,0107 Mol) 2-[(Amino)methoxycarbonylmethylen]-7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-äthanolat in 100 ml Methylenchlorid gegeben. Nach Rühren für 10 min bei Raumtemperatur werden 12 g aktiviertes Mangandioxid zugesetzt und das Rühren 15 min fortgesetzt. Das MnO₂ wird durch Filtration über Celite entfernt und das Filtrat wird eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Äthanol/Äther liefert das Endprodukt, welches aus Äthylacetat/Methanol/Hexan
25 für die Analyse umkristallisiert wird, Schmelzpunkt 203-204°.

8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-(2-dimethylaminoäthyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamid
30 Eine Mischung von 0,46 g 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-(2-dimethylaminoäthyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester und 10 ml Methanol, enthaltend 20 Gew.-% Ammoniak, wird in der Bombe 20 h bei 130° erhitzt. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand an Silicagel (7 g) unter Verwendung von 20 % Äthanol in Methylenchlorid chromatographiert. Kristallisation der reinen Fraktionen aus 2-Propanol liefert das Reinprodukt mit dem Schmelzpunkt 249-251°.

Beispiel 23:

35 8-Chlor-1-chlormethyl-6-(2-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester
Eine Lösung von 5 ml Chloracetaldehyd, welcher durch Erhitzen einer Mischung von 50 ml 2N Chlorwasserstoffsäure und 50 ml Chloracetaldehyddimethylacetal für 30 min am Rückfluß erhalten wird, wird zu einer Lösung von 4,5 g (0,0107 Mol) 2-[(Amino)methoxycarbonylmethylen]-7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-1,3-dihydro-2H-
40 1,4-benzodiazepin-äthanolat in 200 ml Methylenchlorid gegeben. Nach Rühren für 15 min wird die Reaktionsmischung zwischen Methylenchlorid und gesättigter wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und mit 12 g aktiviertem Mangandioxid behandelt. Nach Rühren für 15 min bei Raumtemperatur wird das MnO₂ durch Filtration über Celite abgetrennt und das Filtrat wurde eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Äther liefert das Endprodukt. Die analytische Probe wird durch Chromatographie an der 30-fachen Menge Silicagel unter Verwendung von Methylenchlorid/Äthylacetat 7 : 3 (v/v) gereinigt. Das reine
45 Produkt wird aus Äther kristallisiert, Schmelzpunkt 237-239° Zers.

8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-N-methyl-1-methylaminomethyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamid

50 75 ml einer Lösung von 20 % Methylamin in Tetrahydrofuran wird zu einer Lösung von 3 g (6,9 mMol) 8-Chlor-1-chlormethyl-6-(2-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäuremethylester in 50 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Die Mischung wird in einem verschlossenen Gefäß 18 h auf 100° erhitzt. Das Lösungsmittel wird verdampft und der Rückstand aus Äthanol kristallisiert, man erhält das Endprodukt, welches durch Chromatographie über 50 g Silicagel unter Verwendung von 5 % (v/v) Äthanol in Methylenchlorid gereinigt wird. Die vereinigten reinen Fraktionen ergeben nach Eindampfen und Kristallisation aus Methylenchlorid/Äthanol
55 ein Produkt mit dem Schmelzpunkt 270-273°.

Beispiel 24:

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

Eine Mischung von 0,435 g (1 mMol) 8-Chlor-1-chlormethyl-6-(2-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester, 15 ml Tetrahydrofuran und 1,5 ml Dimethylamin wird in einem verschlossenen Rohr bei 100° 3 h erhitzt. Das Lösungsmittel wird verdampft und der Rückstand zwischen Methylenchlorid und wässriger Natriumbicarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft und der Rückstand aus Äther zum Endprodukt kristallisiert. Die analytische Probe wird aus Äthylacetat/Hexan umkristallisiert, Schmelzpunkt 181-183°.

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

Eine Mischung von 0,44 g (1 mMol) 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-dimethylaminomethyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester und 15 ml Methanol, enthaltend 20 % Ammoniak, wird 16 h bei 130° in einem Autoklaven erhitzt. Das Lösungsmittel wird verdampft und der Rückstand aus Äthanol/Äther zum Endprodukt kristallisiert. Die analytische Probe wird an Silicagel unter Verwendung von Methylenchlorid/Äthylacetat 1 : 1 (v/v) gereinigt und aus Äthylacetat kristallisiert, Schmelzpunkt 242-245°.

Beispiel 25:

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

Eine Mischung von 2,18 g (5 mMol) 8-Chlor-1-chlormethyl-6-(2-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester, 0,65 g (10 mMol) Natriumazid und 30 ml Dimethylformamid wird am Rückfluß 5 min erhitzt. Das Produkt wird durch Zusatz von Wasser ausgefällt, gesammelt und in Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird getrocknet und eingedampft. Kristallisation aus Äthylacetat/Äther liefert farblose Kristalle mit dem Schmelzpunkt von 187-189°. Die analytische Probe wird aus Äthylacetat/Hexan umkristallisiert, Schmelzpunkt 188-190°.

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

Eine Mischung von 4,4 g (0,01 Mol) 1-Azidomethyl-8-chlor-6-(2-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester, 200 ml Methanol, 10 ml Wasser und 1,7 g (0,03 Mol) Kaliumhydroxid wird am Rückfluß 3 h erhitzt. Nach teilweisem Eindampfen der Mischung wird mit Eisessig angesäuert und mit Wasser verdünnt. Das ausgefallene Produkt wird gesammelt und in Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird getrocknet und eingedampft und der Rückstand aus Methylenchlorid/Äthylacetat/Hexan kristallisiert, man erhält 1-Azidomethyl-8-chlor-6-(2-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure, welche in das Amid wie folgt übergeführt wird: 2,1 g (0,01 Mol) Phosphorpentachlorid werden zu einer Suspension des obigen Materials in 200 ml Methylenchlorid gegeben und die Mischung wird in Eiswasser 20 min gerührt. Ein Strom Ammoniak wird dann eingeleitet, bis die Reaktionsmischung alkalisch ist. Nach Rühren für weitere 15 min wird wässriger Ammoniak zugegeben und für 1 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Mischung wird mit Methylenchlorid verdünnt und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an 120 g Silicagel unter Verwendung von 2,5% (v/v) Äthanol in Methylenchlorid chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden gesammelt und eingedampft und der Rückstand aus Äthanol kristallisiert, man erhält das Endprodukt mit dem Schmelzpunkt 258-260° Zers. Die analytische Probe wird aus Methylenchlorid/Äthylacetat umkristallisiert.

Beispiel 26:

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

2 Teelöffel Raney-Nickel werden zu einer Lösung von 10 g (0,028 Mol) 7-Chlor-alpha-hydroximino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-essigsäure-methylester in einer Mischung von 200 ml Methanol und 200 ml Tetrahydrofuran gegeben. Die Mischung wird bei Atmosphärendruck 5 h hydriert. Der Katalysator wird durch Filtration über Celite abgetrennt und das Filtrat wird zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Methanol gelöst und die Lösung mit 10 ml Triäthylorthoformiat und 5 ml äthanolischem Chlorwasserstoff behandelt. Nach Erhitzen der Mischung am Rückfluß für 10 min wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand zwischen Methylenchlorid und gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Äther liefert das Endprodukt, welches für die Analyse aus Methylenchlorid/Äther umkristallisiert wird, Schmelzpunkt 235-236°.

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

Eine Mischung von 5 g 8-Chlor-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester und 100 ml Methanol, enthaltend 20 % Ammoniak, wird in einem Autoklaven 8 h auf 130° erhitzt. Die ausgefallenen

Kristalle werden gesammelt und aus Tetrahydrofuran/Methanol umkristallisiert, man erhält das Endprodukt mit dem Schmelzpunkt 295-296°. Die analytische Probe wird aus Dimethylformamid/Äther umkristallisiert, Schmelzpunkt 296-297°.

5 Beispiel 27:

11,25 g (0,03 M) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)- α -hydroxyimino-3H-1,4-benzodiazepin-2-essigsäure-methylester wird unter Erwärmen in einem Gemisch von 750 ml Tetrahydrofuran und 500 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 20 g Raney-nickel wird das Reaktionsgemisch während 4 Stunden bei Atmosphärendruck hydriert. Der Katalysator wird durch Filtrieren entfernt, und das Filtrat wird eingedampft, wobei zum Schluß noch azeotrop mit Toluol eingedampft wird. Der Rückstand wird in 100 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 10 ml Triäthylorthoformiat und 5 ml äthanolischer Salzsäure (5%ig) wird das Reaktionsgemisch während 10 Minuten auf Rückfluß erhitzt und dann eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Methylenchlorid und gesättigter Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die Methylenchloridphase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Äther kristallisiert und liefert 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäuremethylester, welcher nach Umkristallisation aus Methylenchlorid/Äther/Hexan den Schmelzpunkt 179-181° zeigt.

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

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

2,6 g (0,0125 ml) Phosphorpentachlorid werden zu einer Suspension von 3,55 g (0,01 m) 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure in 200 ml Methylenchlorid, gekühlt mit Eis/Wasser, gegeben. Nach Rühren für 30 min wird Ammoniakgas eingeleitet, bis die Reaktionsmischung alkalisch ist. Nach weiteren 15 min wird wässriger Ammoniak zugegeben und das Rühren 30 min fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wird dann zwischen Wasser und Methylenchlorid, enthaltend 10 % (v/v) Äthanol, verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und über ein Silicagelbett geschickt. Die Lösung wird eingedampft und der feste Rückstand aus Äthanol umkristallisiert, wobei man das Endprodukt erhält. Die analytische Probe wird aus Tetrahydrofuran/Äthanol umkristallisiert, Schmelzpunkt 292-294°.

Beispiel 28:

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

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

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

Eine Mischung von 5 g (0,013 Mol) 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester und 75 ml Methanol, enthaltend 20 % Ammoniak, wird in einem Autoklaven auf 130° erhitzt. Die Reaktionsmischung, aus welcher das Produkt kristallisiert, wird in Methanol/Methylenchlorid erhitzt bis die Lösung vollständig ist. Filtration und Einengung liefern das Endprodukt mit dem Schmelzpunkt >300°. Die analytische Probe wird aus Methylenchlorid/Äthanol umkristallisiert.

Beispiel 29:

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

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

1 g dieser Säure wird mit 1,3 g Phosphorpentachlorid und 100 ml Methylenchlorid bei Raumtemperatur 2 h verrührt. Dimethylamin wird in die Mischung unter Kühlung eingeblasen bis eine klare Lösung mit basischem pH-Wert entsteht. Die Lösung wird dann mit Natriumchloridlösung und Wasser gewaschen. Die Methylenchlorid-Schicht wird getrocknet und eingedampft.

Kristallisation des Rückstandes aus Äther liefert das Endprodukt, welches für die Analyse aus Methylenchlorid/Äthylacetat umkristallisiert wird, Schmelzpunkt 231-233°.

Beispiel 30:

5 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-N,N-dimethyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamid
 Eine Mischung von 2 g 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäuremethylester, 15 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid und 1,5 g Lithiumchlorid wird auf 225° erhitzt. Die gekühlte Reaktionsmischung wird zwischen Wasser und Methylenchlorid/Äther verteilt. Die organische Phase wird mit wässriger Bicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Kristallisation aus Äther liefert das Endprodukt, welche für die Analyse aus Äthylacetat/Methanol umkristallisiert wird, Schmelzpunkt 240-242°.

Beispiel 31:

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

20 8-Chlor-6-phenyl-1,N,N-trimethyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamid

Ein Gemisch von 1,5 g (4,2 mMol) 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure, 1,7 g (8 mMol) Phosphorpentachlorid und 100 ml Methylenchlorid wird unter Argon 3 h gerührt. Dimethylamin wird bei Raumtemperatur eingeleitet, bis eine klare Lösung mit basischem pH-Wert resultiert. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Äthylacetat/Äther/Hexan und Umkristallisation aus Äther erhält man das Endprodukt vom Schmelzpunkt 173-175°.

Beispiel 32:

30 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-N-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamid
 1,3 g (6,25 mMol) Phosphorpentachlorid werden zu einer Suspension von 1,9 g (5 mMol) 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure in 100 ml Methylenchlorid gegeben. Nach 30 min Rühren unter Kühlung mit Eis/Wasser werden 7 ml Anilin zugegeben und das Rühren 30 min lang bei Raumtemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen 10%iger wässriger Natriumcarbonat-Lösung und Methylenchlorid verteilt. Die organische Schicht wird getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Äther und Umkristallisation aus Methylenchlorid/Äthanol erhält man ein Endprodukt, welches nach Umkristallisation aus Tetrahydrofuran/Äthanol für die Analyse einen Schmelzpunkt von 228-288° aufweist.

Beispiel 33:

40 8-Chlor-N-cyclopropyl-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamid
 1,3 g (6,25 mMol) Phosphorpentachlorid werden zu einer Suspension von 1,9 g (5,1 mMol) 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure in 100 ml Methylenchlorid gegeben. Nach 30 min Rühren über Eis/Wasser werden 3 ml Cyclopropylamin zugesetzt und weitere 10 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit wässriger Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird über ein Silicagel-Bett unter Verwendung von 10 % (v/v) Äthanol in Methylenchlorid geführt. Durch Kristallisation des Produktes aus Äthylacetat/Hexan erhält man das Endprodukt als Kristalle mit dem Schmelzpunkt 196-197°.

Beispiel 34:

50 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1,N,N-trimethyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamid
 Eine gerührte Suspension von 3,6 g (0,0093 Mol) 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure in 75 ml Dichlormethan wird in einem Eisbad gekühlt und portionenweise mit 2,1 g (0,01 Mol) Phosphorpentachlorid behandelt. Die Reaktion wird mit Hilfe eines Trockenrohres geschützt und das Rühren in der Kälte weitere 30 min fortgesetzt. Unter weiterer Kühlung wird Dimethylamin 5 min lang in die Lösung eingeleitet und das Rühren weitere 30 min fortgeführt.

55 Das Gemisch wird bei vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der zähe Rückstand wird mit Wasser gerührt und mit Ammoniumhydroxid alkalisch gestellt. Extraktion mit Methylenchlorid und nachfolgende Trocknung und Eindampfen im Vakuum liefert gelb-braunen Schaum. Der Schaum wird in 600 ml siedendem Äther gelöst und

zur Entfernung unlöslichen Materials filtriert. Nach Einengung des Filtrates auf dem Dampfbad bis auf etwa 250 ml wird es erneut filtriert. Weiteres Einengen auf etwa 100 ml unter gelegentlichem Kratzen löst Kristallisation aus. Der Kolben wird vom Dampfbad genommen und über Nacht bei Raumtemperatur gekühlt. Die weißlichen Prismen werden filtriert, mit Äther gewaschen und im Abzug zum Endprodukt mit dem Schmelzpunkt 225-230° luftgetrocknet. Umkristallisation einer Probe aus Benzoläther erhöht den Schmelzpunkt auf 228-232°.

Beispiel 35:

8-Chlor-5,6-dihydro-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-2,2-dimethylhydrazid

Eine Mischung von 1,2 g (2,9 mMol) 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-2,2-dimethylhydrazid, 50 ml Methylenchlorid, 5 ml Eisessig und 2,5 g Zinkstaub wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das anorganische Material wird abgetrennt, das Filtrat mit Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Äthylacetat/Äther kristallisiert und liefert ein Endprodukt, das zur Analyse aus Äthylacetat umkristallisiert einen Schmelzpunkt von 218-219° zeigt.

Beispiel 36:

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

Eine gerührte Lösung von 7 g (0,018 Mol) 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamid in 70 ml Eisessig wird portionenweise 5,6 g (0,087 g Atom) Zinkstaub behandelt. Das gerührte Gemisch wird unter Argon in einem Ölbad auf 110° 5 h erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Gemisch filtriert und die Feststoffe mit Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wird zur Entfernung des Methylenchlorids unter vermindertem Druck bei 60° eingeeengt, der Rückstand in kaltes Wasser gegossen und mit eiskaltem Ammoniak alkalisch gestellt. Der erhaltene weiße Feststoff wird filtriert, mit Wasser gewaschen und im Abzug übertrocknet. 5-minütige Behandlung des feuchten Feststoffes mit 200 ml 1n-Salzsäure unter Rühren und anschließendes Filtrieren ergibt etwa 3 g nicht umgesetztes Material als weißen Feststoff. Wird das Filtrat mit kaltem, verdünntem Ammoniumhydroxid alkalisch gestellt, fällt ein weißer Feststoff aus, der durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und im Abzug luftgetrocknet das Endprodukt ergibt. Durch Umkristallisation aus Äthanol-Methylenchlorid werden weiße Plättchen mit einem Schmelzpunkt von 298-305°, Zers., erhalten.

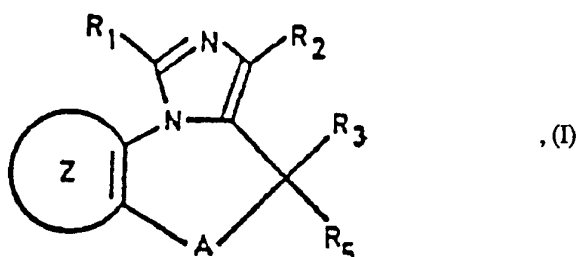
Beispiel 37:

8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-5,6-dihydro-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamid-hydrochlorid-1 1/3 Hydrat


Eine Suspension von 1,3 g (0,0034 Mol) der Base gemäß Beispiel 33 in 75 ml 95%igem Äthanol wird mit 10 ml 5,7 N Lösung von Chlorwasserstoff in Äthanol behandelt und auf dem Dampfbad gekocht, bis eine klare Lösung resultiert. Die Lösung wird filtriert und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Es scheiden sich weiße Nadeln aus. Das Produkt wird filtriert, mit Äthanol gewaschen und luftgetrocknet. Das erhaltene Endprodukt schmilzt bei 310-315°, Zers., nachdem es sich bei zirka 250° in Prismen umgewandelt hat. Eine weitere Menge an Endprodukt mit einem Schmelzpunkt von 305-310°, Zers., wird durch Einengen der Mutterlauge gewonnen.

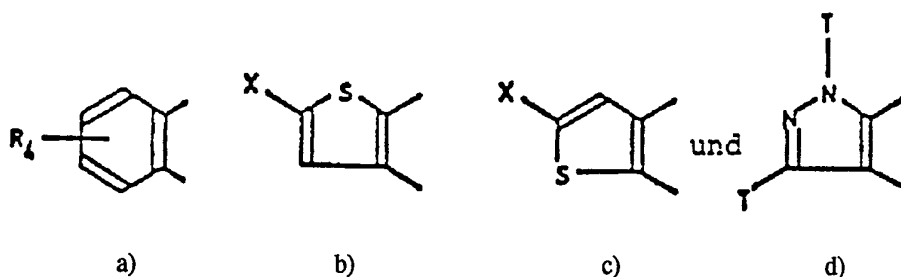
PATENTANSPRÜCHE

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

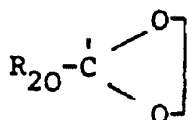


worin A entweder die Gruppe $-C(R_6)=N-$ bedeutet, R_1 Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkanoyloxy-nieder-alkyl, Phenyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Amino-nieder-alkyl, substituiertes Amino-nieder-alkyl, Pyridyl, Aralkyl oder die Gruppe $-COR_{10}$ (worin R_{10} Wasserstoff oder nieder-Alkyl darstellt) bedeutet, R_2 a) Cyan, b) die Gruppe $-CONR_{12}R_{13}$, worin R_{12} und R_{13} unabhängig voneinander Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkenyl, Aryl oder die Gruppe $-(CH_2)_nNR_{14}R_{15}$ darstellen (worin R_{14} und R_{15} unabhängig voneinander Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl oder nieder-Alkenyl darstellen, oder R_{14} und R_{15} zusammen einen Teil eines heterocyclischen Ringes bilden, und n 1 bis 4 ist) oder R_{12} und R_{13} zusammen einen Teil eines heterocyclischen Ringes bilden; oder c) die Gruppe $-CON(R_{16})NR_{17}R_{18}$ bedeutet, worin einer der Reste R_{16} , R_{17} und R_{18} Wasserstoff oder nieder-Alkyl oder die Gruppe $-(CH_2)_2NR_{14}R_{15}$ darstellt (worin n 1 bis 4 ist und R_{14} und R_{15} unabhängig voneinander Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl oder nieder-Alkenyl darstellen oder R_{14} und R_{15} zusammen einen Teil eines heterocyclischen Ringes bilden) und die übrigen Reste R_{16} , R_{17} und R_{18} Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeuten; R_3 Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeutet, R_6 Phenyl, mono-substituiertes Phenyl, disubstituiertes Phenyl, Pyridyl oder mono-substituiertes Pyridyl bedeutet und

 eine der Gruppen



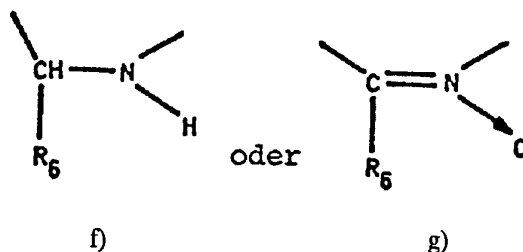
bedeutet, worin R_4 Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyan, Trifluormethyl, nieder-Alkyl, substituiertes Amino, Amino, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder Alkanoyl oder die Gruppe




X Wasserstoff, Chlor, Brom oder Jod und T Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeuten, R_{20} Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und R_5 Wasserstoff und zusätzlich nieder-Alkanoyloxy oder Hydroxy be-

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

oder worin A die Gruppe

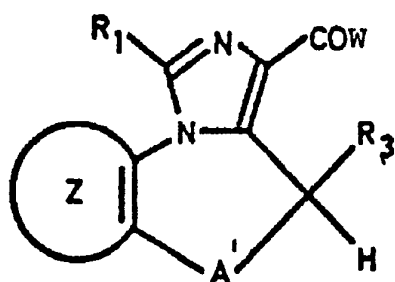


bedeutet,  eine der obigen Gruppen a), b) und c) bedeutet, R_5 Wasserstoff bedeutet und R_1 , R_2 , R_3 und R_6

die in Formel I angegebene Bedeutung haben, und von pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, welche gegebenenfalls eine Struktur aufweisen, in welcher der Diazepinring durch Spaltung der C/N-Doppelbindung in der 5,6-Stellung geöffnet ist und von optisch aktiven Formen davon, **dadurch gekennzeichnet**

net, daß man a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

5



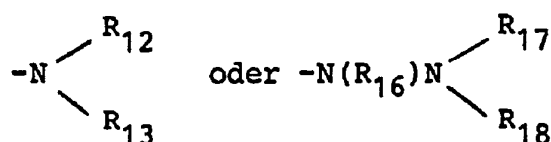
, (XV)

10

worin R_1 und Z die oben angegebene Bedeutung besitzen und A' $-C(R_G)=N-$ und W nieder-Alkoxy oder Chlor bedeuten, mit einer Verbindung der Formel HG zur Reaktion bringt, worin G die Gruppe

15

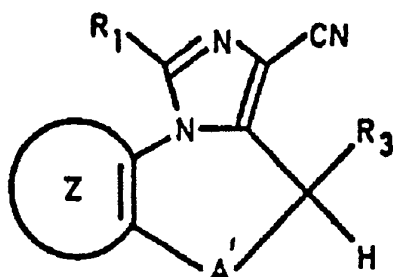
20



25

bedeutet, worin R_{12} , R_{13} , R_{16} , R_{17} und R_{18} die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit der Auflage, daß, falls W nieder-Alkoxy bedeutet, R_{13} Wasserstoff bedeutet, und b) erwünschtenfalls zur Herstellung eines Nitriles der allgemeinen Formel

30



, (XXVIII)

35

40

worin R_1 und Z die oben angegebene Bedeutung besitzen und A' die Gruppe $-C(R_G)=N-$ bedeutet, eine entsprechende erhaltene $-CONH_2$ -Verbindung dehydratisiert, oder c) erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der

45

Formel I, worin Z , R_1 , R_3 und R_5 die oben angegebene Bedeutung besitzen, A die Gruppe $-C(R_G)=N-$ bedeutet

50

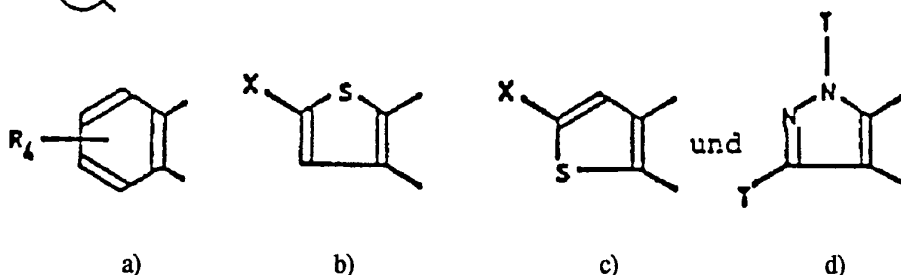
und R_2 a) Cyan, b) die Gruppe $-CONR_{12}R_{13}$, worin R_{12} und R_{13} unabhängig voneinander Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkenyl, Aryl oder die Gruppe $-(CH_2)_nNR_{14}R_{15}$ (worin R_{14} und R_{15} unabhängig voneinander Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl oder nieder-Alkenyl darstellen, oder R_{14} und R_{15} zusammen einen Teil eines heterocyclischen Ringes bilden, und n 1 bis 4 ist) oder R_{12} und R_{13} zusammen einen Teil eines heterocyclischen Ringes bilden; oder c) die Gruppe $-CON(R_{16})NR_{17}R_{18}$ bedeutet, worin einer der Reste R_{16} , R_{17} und R_{18} Wasserstoff oder nieder-Alkyl oder die Gruppe $-(CH_2)_nNR_{14}R_{15}$ (worin n 1 bis 4 ist und R_{14} und R_{15} unabhängig voneinander Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl oder nieder-Alkenyl darstellen oder R_{14} und R_{15} zusammen einen Teil eines heterocyclischen Ringes bilden) und die übrigen Reste R_{16} , R_{17} und R_{18} Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeuten, zur entsprechenden Verbindung, in der A jedoch $-CH(R_G)-NH-$ bedeutet, reduziert, oder d) erwünschtenfalls einen in einer erhaltenen Verbindung der Formel I, worin aber, falls A die Gruppe f darstellt, R_G nicht durch Nitro substituiert ist, vorhandene R_4 -Amino-Substituenten mittels

55

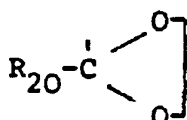
einer Sandmeyer-Reaktion in die entsprechenden Nitro-, Cyan-, Chlor oder Brom-Substituenten umwandelt, oder
 e) erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin $\textcircled{\text{Z}}$ die Gruppe a), b) oder c) und R_5
 5 Wasserstoff bedeuten, in das entsprechende N-Oxyd umwandelt, oder f) erwünschtenfalls ein erhaltenes N-Oxyd
 einer Verbindung der Formel I, worin $\textcircled{\text{Z}}$ die Gruppe a), b) oder c) und R_5 Wasserstoff bedeutet, durch Um-
 10 setzen mit einem nieder-Alkansäureanhydrid in die entsprechende Verbindung der Formel I, worin R_5 Alkanoyloxy
 bedeutet, umwandelt, oder g) erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin $\textcircled{\text{Z}}$ die Gruppe
 a), b) oder c) und R_5 Alkanoyloxy bedeuten, in die entsprechende Verbindung der Formel I, worin R_5 Hydroxy
 bedeutet, umwandelt, oder h) erwünschtenfalls eine erhaltene racemische Verbindung der Formel I in ihre optischen
 15 Enantiomere auf trennt, oder i) erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch
 verwendbares Säureadditionssalz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin A entweder die Gruppe
 - $\text{C}(\text{R}_6)=\text{N}$ - und R_1 Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkanoyloxy-nieder-alkyl, Phenyl,
 20 nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Halogen-nieder-alkyl, Amino-nieder-alkyl, substituiertes Amino-niederalkyl,
 substituiertes Phenyl, Pyridyl, Aralkyl oder die Gruppe - COR_{10} (worin R_{10} Wasserstoff oder nieder-Alkyl darstellt)
 oder - COOR (worin R nieder-Alkyl darstellt), bedeuten, R_2 Cyan, a) die Gruppe - $\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, worin R_{12} und R_{13}
 unabhängig voneinander Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkenyl, Aryl oder die Gruppe
 25 - $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ (worin R_{14} und R_{15} unabhängig voneinander Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl
 oder nieder-Alkenyl darstellen, oder R_{14} und R_{15} zusammen einen Teil eines heterocyclischen Ringes bilden, und
 n 1 bis 4 ist) oder R_{12} und R_{13} zusammen einen Teil eines heterocyclischen Ringes bilden; oder b) die Gruppe
 - $\text{CONR}_{16}\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ bedeutet, worin einer der Reste R_{16} , R_{17} und R_{18} Wasserstoff oder nieder-Alkyl oder die
 Gruppe - $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ darstellt (worin n 1 bis 4 ist und R_{14} und R_{15} unabhängig voneinander Wasserstoff oder
 30 nieder-Alkyl darstellen oder R_{14} und R_{15} zusammen einen Teil eines heterocyclischen Ringes bilden) und die
 übrigen Reste R_{16} , R_{17} und R_{18} Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeuten; R_3 Wasserstoff oder nieder-Alkyl be-
 deutet, R_6 Phenyl, mono-substituiertes Phenyl, di-substituiertes Phenyl, Pyridyl oder monosubstituiertes Pyridyl

bedeutet und $\textcircled{\text{Z}}$ eine der Gruppen



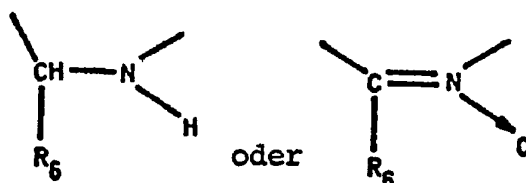
worin R_4 Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyan, Trifluormethyl, nieder-Alkyl, substituiertes Amino, Amino, Hydroxy-
 45 nieder-alkyl, nieder-Alkanoyl oder die Gruppe



X Chlor, Brom oder Jod, T Wasserstoff oder nieder-Alkyl und R_{20} Wasserstoff oder Alkyl mit 1-6 Kohlenstoff-
 55 atomen bedeuten, und R_5 Wasserstoff und zusätzlich Alkanoyloxy oder Hydroxy bedeutet, falls $\textcircled{\text{Z}}$ eine der

obigen Gruppen a), b) und c) bedeutet, worin A die Gruppe


5



10

f)

g)

bedeutet,  eine der obigen Gruppen a), b) und c) bedeutet, und R₅ Wasserstoff bedeutet und R₁, R₂, R₃

15

und R₆ die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, und von pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, welche gegebenenfalls eine Struktur aufweisen, in welcher der Diazepinring durch Spaltung der C/N-Doppelbindung in der 5,6-Stellung geöffnet ist, und von optisch aktiven Formen davon, **dadurch gekennzeichnet**, daß man nach einer der Ausführungsformen a) bis c) und e) bis i) gemäß Anspruch 1 vorgeht oder d) gewünschtenfalls einen in einer erhaltenen Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe -C(R₆)=N- bedeutet, vorhandenen R₄-Aminosubstituenten mit Hilfe einer Sandmeyer-Reaktion in den entsprechenden Nitro-, Cyan-, Chlor- oder Brom-Substituenten überführt.

20

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe -C(R₆)=N-, R₁ Wasserstoff oder nieder-Alkyl, R₂ die Gruppe -CONR₁₂R₁₃,

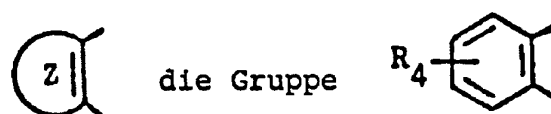
25



30

R₄ Wasserstoff, Nitro oder Halogen, R₆ Phenyl oder halogen-, nitro- oder nieder-alkyl-substituiertes Phenyl, R₁₂ und R₁₃ Wasserstoff oder nieder-Alkyl und R₃ und R₅ Wasserstoff bedeuten, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel XV, worin A die Gruppe -C(R₆)=N-, R₁ Wasserstoff oder nieder-Alkyl,

35



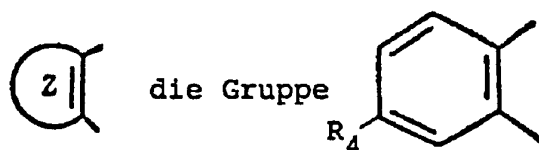
40

R₄ Wasserstoff, Nitro, Halogen oder Amino, R₃ Wasserstoff und R₆ Phenyl oder halogen-, nitro- oder nieder-alkyl-substituiertes Phenyl bedeuten, mit einer Verbindung HG, worin G die Gruppe -NR₁₂R₁₃ und R₁₂ und R₁₃ Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeuten, zur Reaktion bringt und einen Amino-Substituenten mittels einer Sandmeyer-Reaktion in den entsprechenden Nitro-, Chlor- oder Brom-Substituenten umwandelt.

45

50

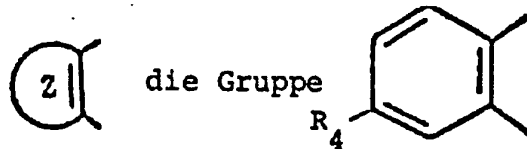
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe -C(R₆)=N-,



55

R₂ die Gruppe -CONR₁₂R₁₃, R₁₂ und R₁₃ Wasserstoff oder nieder-Alkyl, R₄ 8-Halogen und R₆ 2-Halogenphenyl bedeuten, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel XV, worin A die Gruppe -C(R₆)=N-,

5



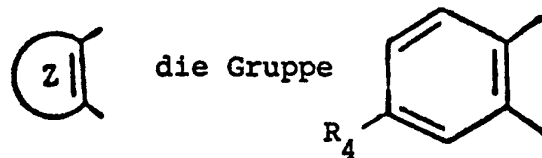
10

R₄ 8-Halogen oder 8-Aminophenyl und R₆ 2-Halogenphenyl bedeuten, mit einer Verbindung HG, worin G die Gruppe -NR₁₂R₁₃ und R₁₂ und R₁₃ Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeuten, zur Reaktion bringt und einen Amino-Substituenten mittels einer Sandmeyer-Reaktion in den entsprechenden Chlor- oder Brom-Substituenten umwandelt.

15

5. Verfahren nach Anspruch 4 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe -C(R₆)=N-,

20



25

R₂ die Gruppe -CONR₁₂R₁₃, R₁₂ und R₁₃ Wasserstoff oder nieder-Alkyl, R₄ Chlor und R₆ 2-Chlor- oder 2-Fluorphenyl bedeuten, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel XV, worin A die Gruppe -C(R₆)=N-, R₄ 8-Chlor oder 8-Amino und R₆ 2-Chlor- oder 2-Fluorphenyl bedeuten, mit einer Verbindung HG, worin G die Gruppe -NR₁₂R₁₃ und R₁₂ und R₁₃ Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeuten, zur Reaktion bringt und einen Amino-Substituenten mittels einer Sandmeyer-Reaktion in den entsprechenden Chlor-Substituenten umwandelt.

30

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe -C(R₆)=N-, R₂ die Gruppe -CONR₁₂R₁₃, R₁₂ und R₁₃ Wasserstoff oder nieder-Alkyl und R₁ Methyl bedeuten, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel XV, worin A die Gruppe -C(R₆)=N- und R₁ Methyl bedeuten, mit einer Verbindung HG, worin G die Gruppe -NR₁₂R₁₃ und R₁₂ und R₁₃ Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeuten, zur Reaktion bringt.

35

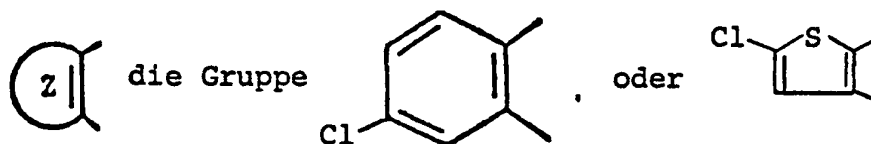
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 2, 4, 5 oder 6 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe -C(R₆)=N-, R₂ die Gruppe -CONR₁₂R₁₃, R₁₂ und R₁₃ Wasserstoff oder nieder-Alkyl und R₃ Methyl bedeuten, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel XV, worin A die Gruppe -C(R₆)=N- und R₃ Wasserstoff oder Methyl bedeuten, mit einer Verbindung HG, worin G die Gruppe -NR₁₂R₁₃ und R₁₂ und R₁₃ Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeuten, zur Reaktion bringt, und, falls R₃ Wasserstoff bedeutet, die gewonnene Verbindung in 4-Stellung methyliert.

40

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 2, 4 oder 5 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe -C(R₆)=N-,

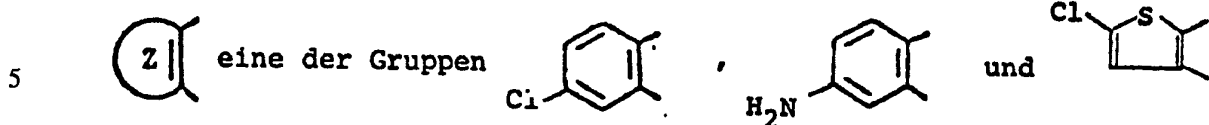
45

50



55

R₁ Wasserstoff oder Methyl, R₂ die Gruppe -CONR₁₂R₁₃, R₆ 2-Fluor- oder 2-Chlorphenyl, R₁₂ und R₁₃ Wasserstoff oder nieder-Alkyl und R₃ und R₅ Wasserstoff bedeuten, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel XV, worin A die Gruppe -C(R₆)=N-,



10 und R₃ Wasserstoff und R₆ 2-Fluor- oder 2-Chlorphenyl bedeuten, mit einer Verbindung HG, worin G die Gruppe -NR₁₂R₁₃ und R₁₂ und R₁₃ Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeuten, zur Reaktion bringt, und einen Amino-Substituenten mittels einer Sandmeyer-Reaktion in den entsprechenden Chlor-Substituenten umwandelt.

15 9. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäurechlorid oder einen entsprechenden 3-Carbonsäure-nieder-alkylester mit Hydrazin umsetzt.

20 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäurechlorid oder einen entsprechenden 3-Carbonsäure-nieder-alkylester mit Ammoniak umsetzt.

11. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-3-carbonsäurechlorid oder einen entsprechenden 3-Carbonsäure-nieder-alkylester mit Ammoniak umsetzt.

25 12. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-3-carbonsäurechlorid oder einen entsprechenden 3-Carbonsäure-nieder-alkylester mit Dimethylamin umsetzt.

30 13. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-carbonsäurechlorid oder einen entsprechenden 3-Carbonsäure-nieder-alkylester mit Dimethylamin umsetzt.

35 14. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäurechlorid oder einen entsprechenden 3-Carbonsäure-nieder-alkylester mit Dimethylamin umsetzt.

40 15. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-carbonsäurechlorid oder einen entsprechenden 3-Carbonsäure-nieder-alkylester mit Ammoniak umsetzt.

40

45

50

55