



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 282 689 A5

5(51) C 07 D 487/04 C 07 D 495/04
 C 07 D 243/38 C 07 D 451/00
 C 07 D 403/12 C 07 D 401/12
 C 07 D 403/06 A 61 K 31/55

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

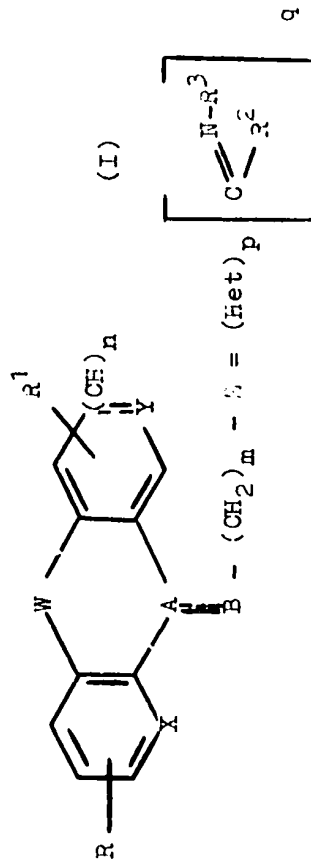
(21)	AP C 07 D / 319 831 8	(22)	15.09.88	(44)	19.09.90
(31)	21978A/87	(32)	21.09.87	(33)	IT

(71) siehe (73)
 (72) Turconi, Marco; Donetti, Arturo; Cereda, Enzo; Gil Quintero, Myrna; Schiavi, Giovanni B.; Micheletti, Rosamaria, IT
 (73) Istituto de Angeli S. p. A., Milan, IT
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von tricyclischen Amidinoderivaten

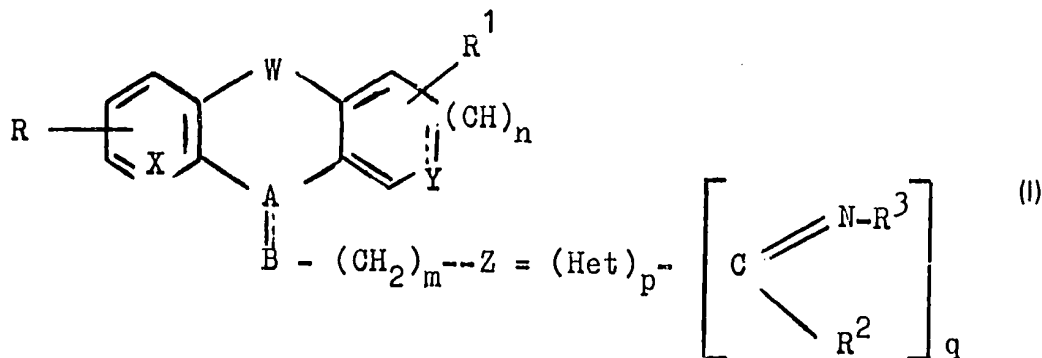
(55) Muscarinrezeptorblocker; Behandlung gastrointestinaler Störungen; keine unerwünschten Nebenwirkungen

(57) Die Erfindung beinhaltet ein Verfahren zur Herstellung von tricyclischen Amidinoderivaten. Erfindungsgemäß werden neue pharmakologisch wirksame tricyclische Amidinoderivate als Muscarinrezeptorblocker hergestellt, die zur Behandlung gastrointestinaler Störungen geeignet sind und folgende Formel haben: Die Substituenten haben die in der Beschreibung und in den Ansprüchen angegebene Bedeutung. Formel



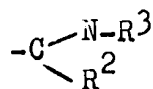
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Darstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

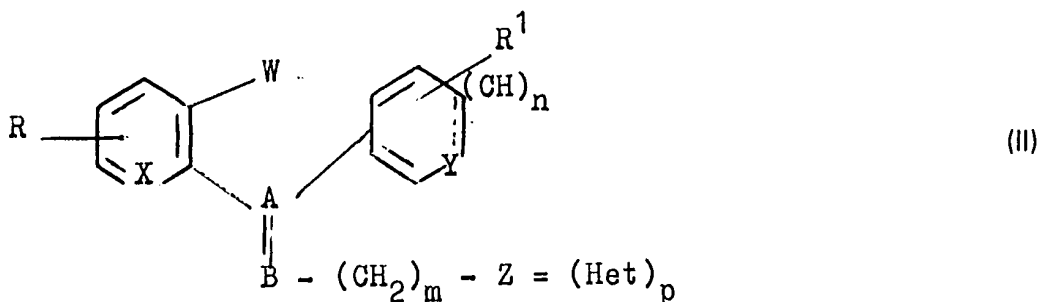


worin

- R ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom bedeutet;
- X Schwefel oder eine -CH-Gruppe bedeutet;
- W eine -NH-CO-, -CH=CH-, -CH₂-CH₂-Gruppe, Sauerstoff oder Schwefel bedeutet;
- R¹ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe bedeutet;
- n 0 oder 1 ist;
- Y Schwefel oder eine -CH=-Gruppe bedeutet;
- A Kohlenstoff oder Stickstoff bedeutet;
- B eine CH-Gruppe (vorausgesetzt, daß A nicht Stickstoff ist), -CH-O-, -CO- oder -CH₂-Gruppe ist;
- m eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist;
- Z eine -NH-, -CO-, -CO-O- oder -CH=-Gruppe ist oder fehlt;
- p 0 oder 1 ist;
- Het Piperazinyl, Homopiperazinyl, Piperidinyl, Tropyyl oder Tetrahydropyrimidinyl bedeutet, von denen jede Gruppe mit einer C₁-C₄-Alkylgruppe oder einer Aminogruppe substituiert sein kann;
- q 0 oder 1 ist;
- R² ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet, welche mit einer unverzweigten oder verzweigten C₁-C₄-Alkylgruppe oder einer Phenylgruppe substituiert sein kann;
- R³ eine unverzweigte oder verzweigte C₁-C₈-Alkylgruppe oder ein Wasserstoffatom bedeutet (vorausgesetzt, daß die Bindung zwischen Het und der Gruppe



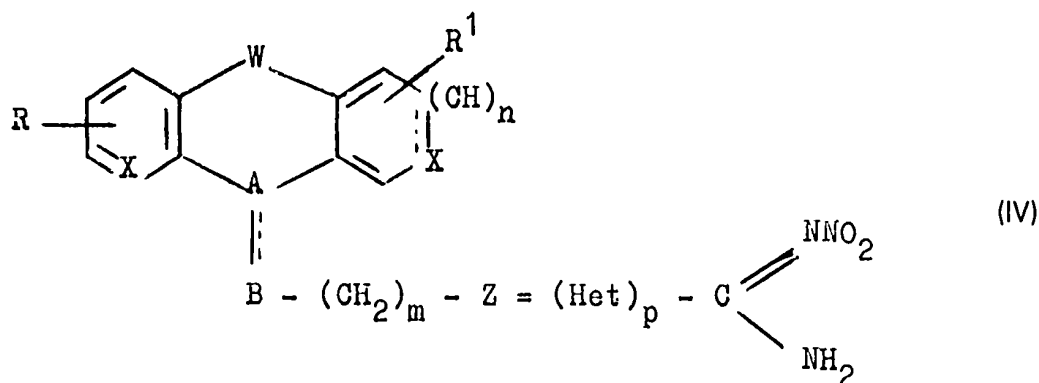
eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung ist oder A=C und B=-CH= ist) oder R² und R³ zusammen einen fünfgliedrigen heterocyclischen Ring bilden; Tautomeren davon und Salzen der genannten Verbindungen mit Säuren, **dadurch gekennzeichnet**, daß, a.) wenn q 1 ist und R² eine Aminogruppe ist, die mit einer unverzweigten oder verzweigten C₁-C₄-Alkylgruppe oder einer Phenylgruppe substituiert sein kann, eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



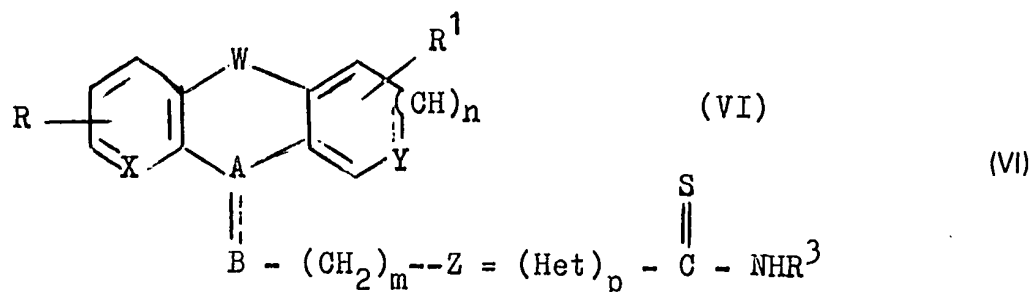
worin die verschiedenen Substituenten wie oben definiert sind, und vorausgesetzt, daß, wenn p 1 ist, Het von Tetrahydropyrimidin verschieden ist und mindestens eine sekundäre Aminofunktion enthält, in Form eines Salzes mit einer Mineralsäure der Formel HM mit Cyanamid, gegebenenfalls in Gegenwart eines protischen Lösungsmittels zwischen 50 und 160°C oder mit einer reaktiven Verbindung der Formel (III)



worin L eine Austrittsgruppe ist und R² und R³ wie oben definiert sind, in einem polaren Lösungsmittel zwischen 20 und 100°C umgesetzt wird, oder b.) daß ein Nitroguanidenderivat der allgemeinen Formel (IV)



vorausgesetzt, daß die Nitroguanyleinheit an das sekundäre Stickstoffatom von Het gebunden ist, wenn p 1 ist, in Gegenwart eines geeigneten Katalysators und gegebenenfalls eines geeigneten Lösungsmittels zwischen 10 und 100°C mit Wasserstoff oder einem Wasserstoffdonor reduziert wird, oder c.) daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (VI)



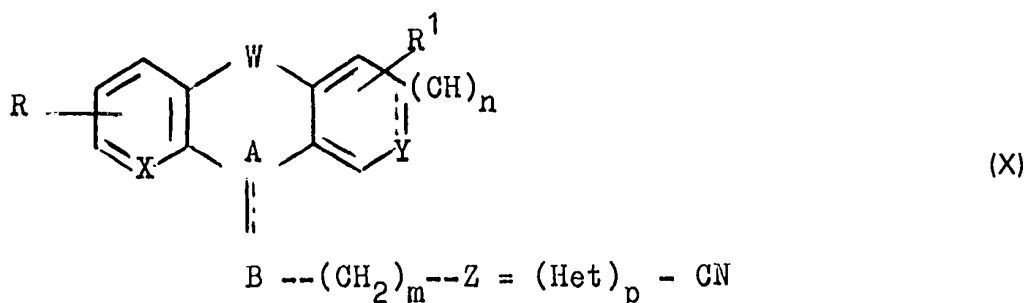
vorausgesetzt, daß die Thiocarbamoyleinheit an das sekundäre Stickstoffatom von Het gebunden ist, wenn p 1 ist, mit einem Alkylierungsmittel umgesetzt wird, und daß das entsprechende Isothiourenium-Zwischenprodukt in situ mit einem Amin der Formel R²-H, worin R² wie oben definiert ist, in Gegenwart eines polaren Lösungsmittels bei 20–100°C umgesetzt wird, oder d.) daß, wenn q 1 ist und R² ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe ist, eine Verbindung der Formel II gemäß 1 a, vorausgesetzt, daß, wenn p 1 ist, Het nicht Tetrahydropyrimidin ist und mindestens eine sekundäre Aminofunktion enthält, mit einem Salz einer Verbindung der Formel (VIII)



worin G eine Austrittsgruppe ist, wenn R² ein Wasserstoffatom ist, oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (IX)



worin G, R² und R³ wie oben definiert sind, wenn R² eine C₁-C₄-Alkylgruppe ist, in Gegenwart eines polaren Lösungsmittels zwischen 10 und 70°C umgesetzt wird, oder e.) daß, wenn R² Wasserstoff ist, eine Verbindung der Formel VI mit Raney-Nickel oder H₂O₂ in einem geeigneten Lösungsmittel bei 10 bis 70°C desulfuriert wird, oder f.) daß, wenn q 1 ist und R² eine Aminogruppe ist, die mit einer unverzweigten oder verzweigten C₁-C₄-Alkylgruppe oder einer Phenylgruppe substituiert sein kann, ein Cyanderivat der allgemeinen Formel (X)



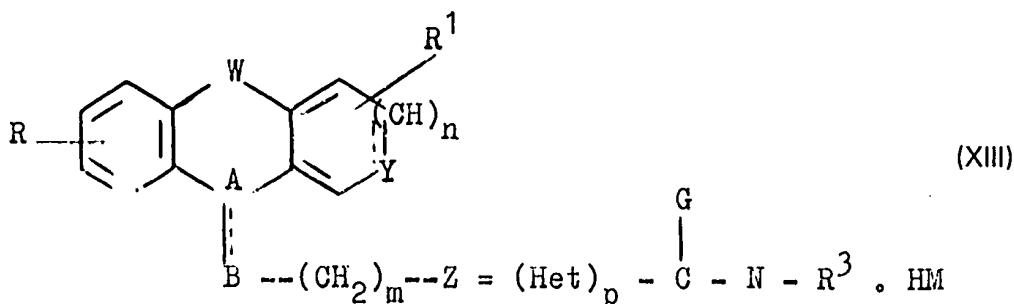
vorausgesetzt, daß die Cyangruppe an ein Kohlenstoffatom von Het gebunden ist, wenn p 1 ist, und Het nicht Tetrahydropyrimidin ist, mit einem substituierten oder unsubstituierten Ammoniumsalz der Formel (XI)



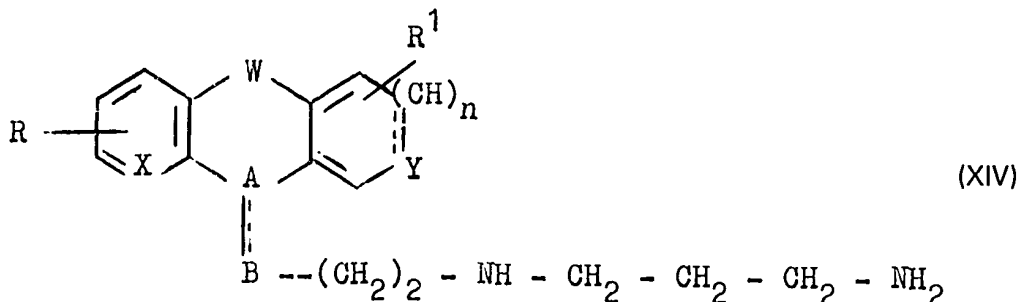
worin R² und HM wie oben definiert sind, oder mit einem substituierten oder unsubstituierten Thioharnstoff der Formel (XII)



bei 50-200°C umgesetzt wird, oder g.) daß eine Verbindung der Formel XI wie oben definiert als freie Base mit einem Imidat oder einem Imidoylderivat der allgemeinen Formel (XIII)



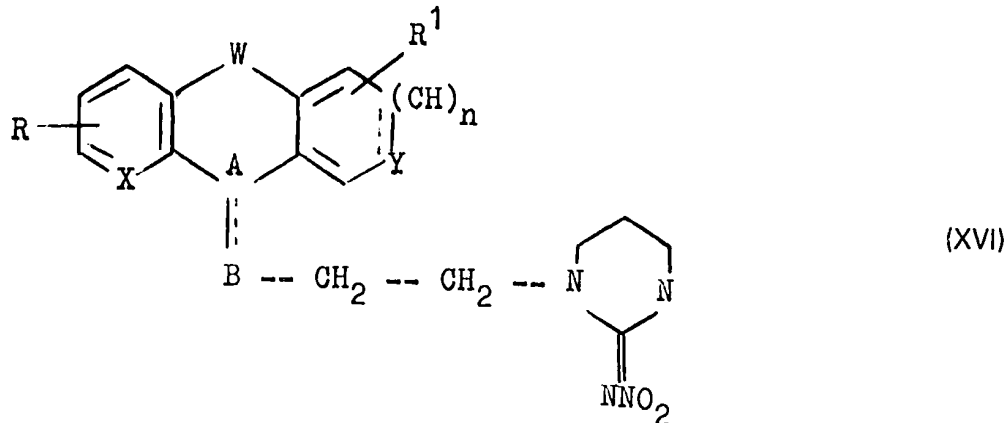
in Gegenwart eines Lösungsmittels bei 0-80°C umgesetzt wird, oder h.) daß, wenn m 2 ist, Het eine N-gebundene Tetrahydropyrimidinylgruppe ist, die mit einer C₁-C₄-Alkylgruppe oder einer Aminogruppe substituiert sein kann, Z fehlt und q 0 ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel (XIV)



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XV)



worin J ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder eine Aminogruppe ist, bei 0 bis 80°C in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, oder i.) daß, wenn Het eine mit einer Aminogruppe substituierte N-gebundene Tetrahydropyrimidinylgruppe ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel (XVI)



- mit Wasserstoff oder einem Wasserstoffdonor in Gegenwart eines geeigneten Katalysators und gegebenenfalls in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels bei 10 bis 100°C reduziert wird.
- Verfahren gemäß Anspruch 1 a, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Austrittsgruppe 3,5-Dimethylpyrazol-1-yl, niederes Alkylthio oder eine Sulfongruppe ist.
 - Verfahren gemäß Anspruch 1 b, **dadurch gekennzeichnet**, daß bei der Reduktion der Verbindungen der Formel IV der Wasserstoffdonor Ameisensäure, Essigsäure, Ammoniumformiat, Cyclohexen oder Cyclohexadien ist und das Lösungsmittel Ameisensäure, Methanol oder Ethanol ist.
 - Verfahren gemäß Anspruch 1 d, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Austrittsgruppe Halogen, niederes Alkoxy, Phenoxy oder Dichlorphosphoryl ist.
 - Verfahren gemäß Anspruch 1 i, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reduktion von Verbindungen der Formel XVI mit Ameisensäure, Essigsäure, Ammoniumformiat, Cyclohexen oder Cyclohexadien als Wasserstoffdonor und Ameisensäure, Wasser, Methanol oder Ethanol als Lösungsmittel durchgeführt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen pharmakologisch wirksamen tricyclischen Amidinoderivaten und pharmazeutische Zubereitungen, die sie enthalten. Die neuen Verbindungen sind Muscarinrezeptorblocker, die zur Behandlung von gastrointestinalen Störungen geeignet sind.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Bekanntlich verursacht die Verabreichung von Muscarinrezeptorblockern eine Reihe pharmakologischer Wirkungen, wie verminderte gastrointestinale Motilität, Störung der Säuresekretion, trockener Mund, Mydriasis, Harninkontinenz, Schweißvermindung, Tachykardie. Darüber hinaus können Antimuscarinmittel mit tertiärer Aminstruktur wegen ihres Durchdringens der Blut-Hirn-Barriere zentrale Effekte hervorrufen. Die fehlende Selektivität bei diesen Wirkungen erschwert eine Therapie für eine spezifische Indikation. Das gab Anlaß zur chemischen Modifizierung dieser Mittel. Eine dieser Modifizierungen besteht in der Quaternisierung der tertiären Aminfunktion, um ein Eindringen ins Hirn zu verhindern. Den quaternären Mitteln fehlt eine merkliche zentrale Wirkung, und außerdem zeigen sie eine größere selektive Wirkung auf den Magen-Darm-Trakt und eine geringere Neigung zu Nebenwirkungen. Ihr Hauptnachteil ist jedoch die geringe und unzuverlässige Adsorption bei oraler Verabreichung, die diese für therapeutische Zwecke ungeeignet macht.

Ziel der Erfindung

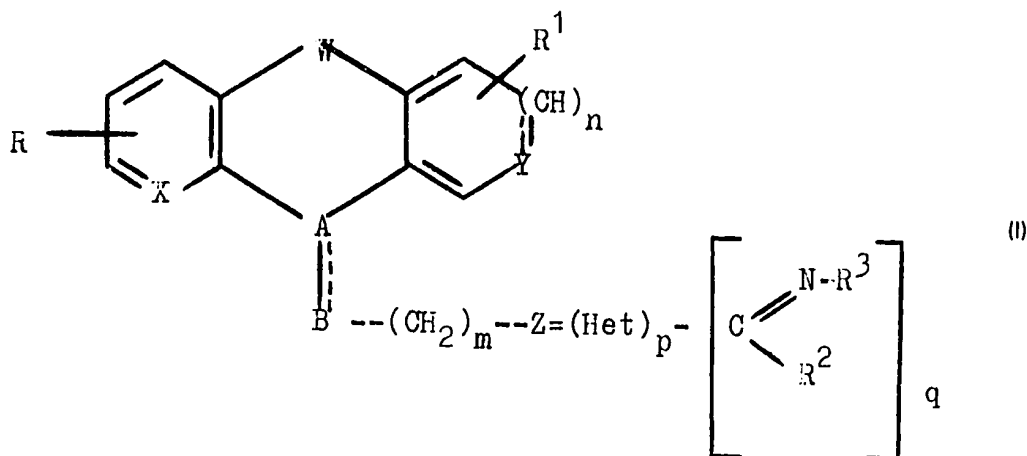
Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung einer neuen Klasse tricyclischer Amidinoderivate mit starker Antimuscarinwirkung, die eine verbesserte Wirkung auf den Magen-Darm-Trakt hat und die gleichzeitig frei von zentralen und peripheren Wirkungen wie Mydriasis, Tachykardie und trockener Mund ist. Darüber hinaus sollen die neuen tricyclischen Derivate brauchbar sein als

therapeutisch aktive Mittel zur Behandlung von gastrointestinalen Motilitätsstörungen wie Krampfstörungen des Darms, funktionelle Diarrhöe, Verstopfung, nervöses Bauchsyndrom, Herzkampf, Pylorospasmus, gastrooesophagealer Reflux, Magengeschwür, Krämpfe des Harn- und Gallentrakts und Harninkontinenz.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

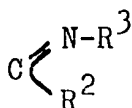
Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel I



hergestellt,
worin

- R ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom bedeutet,
- X ein Stickstoffatom oder eine -CH= -Gruppe bedeutet,
- W eine -NH-CO-, -CH=CH-, -CH₂-CH₂-Gruppe, Sauerstoff oder Schwefel bedeutet,
- R¹ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Gruppe bedeutet,
- n 0 oder 1 ist,
- Y Schwefel oder eine -CH-Gruppe bedeutet,
- A Kohlenstoff oder Stickstoff bedeutet,
- B eine -CH-Gruppe bedeutet (vorausgesetzt, daß A nicht Stickstoff ist) oder eine -CO-O-, -CO- oder -CH₂-Gruppe bedeutet,
- m eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist,
- Z eine -NH-, -CO-, -CO-O- oder -CH-Gruppe bedeutet oder fehlt,
- p 0 oder 1 ist,
- Het Piperazinyl, Homopiperazinyl, Piperidinyl, Tropylyl oder Tetrahydroprimidinyl bedeutet, wobei jede Gruppe mit einer C₁-C₄-Alkylgruppe oder einer Aminogruppe substituiert sein

- q 0 oder 1 ist,
 R^2 ein Wasserstoffatom, eine C_1-C_4 -Alkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet, welche mit einer unverzweigten oder verzweigten C_1-C_4 -Alkylgruppe oder einer Phenylgruppe substituiert sein kann,
 R^3 eine unverzweigte oder verzweigte C_1-C_8 -Alkylgruppe oder ein Wasserstoffatom bedeutet (vorausgesetzt, daß die Bindung zwischen Het und der Gruppe



eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung ist oder $A=C$ und $B=CH$), oder R^2 und R^3 können verbunden sein und einen heterocyclischen fünfgliedrigen Ring bilden,

Tautomere davon und Salze der genannten Verbindungen mit Säuren.

Für pharmazeutische Zwecke werden die Verbindungen I als solche oder in Form ihrer Tautomere oder physiologisch verträglichen Salze mit Säuren verwendet. Der Begriff „Salze mit Säuren“ umfaßt Salze mit anorganischen und organischen Säuren. Zu den physiologisch verträglichen Säuren zur Salzbildung gehören z. B. Maleinsäure, Citronensäure, Salzsäure, Weinsäure, Bromwasserstoffsäure, Fumarsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure und Iodwasserstoffsäure. Obwohl die Doppelbindung der Amidgruppe in der Formel I in einer bestimmten Position gezeichnet ist, sind auch andere tautomere Formen möglich. Die vorliegende Erfindung umfaßt daher sowohl bezüglich der Verbindungen als auch der Herstellungsverfahren auch solche tautomeren Formen.

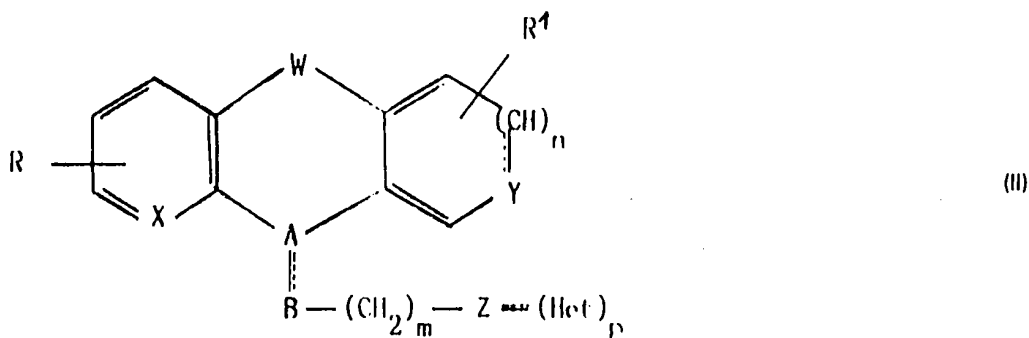
Einige Verbindungen der erfindungsgemäßen Formel I enthalten ein oder zwei asymmetrische Kohlenstoffatome. Die Verbindungen können daher als (+)- und (-)-Enantiomere, als Diastereomere oder Gemische davon auftreten. Die vorliegende Erfindung schließt daher sowohl die einzelnen Isomeren als auch ihre Gemische ein.

Natürlich können vorliegende Gemische optischer Isomere nach klassischen Trennverfahren getrennt werden, welche auf ihren unterschiedlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften beruhen, z. B. durch fraktionierte Kristallisation ihrer Salze mit einer geeigneten optisch aktiven Säure oder durch chromatographische Trennung mit einem geeigneten Lösungsmittelgemisch.

In der vorliegenden Erfindung bedeutet der Begriff „niederes Alkyl“ eine unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppe mit vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatomen. Der Begriff „Halogen“ bedeutet Fluor, Brom, Chlor und Iod.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können z. B. nach den folgenden bekannten Verfahren dargestellt werden.

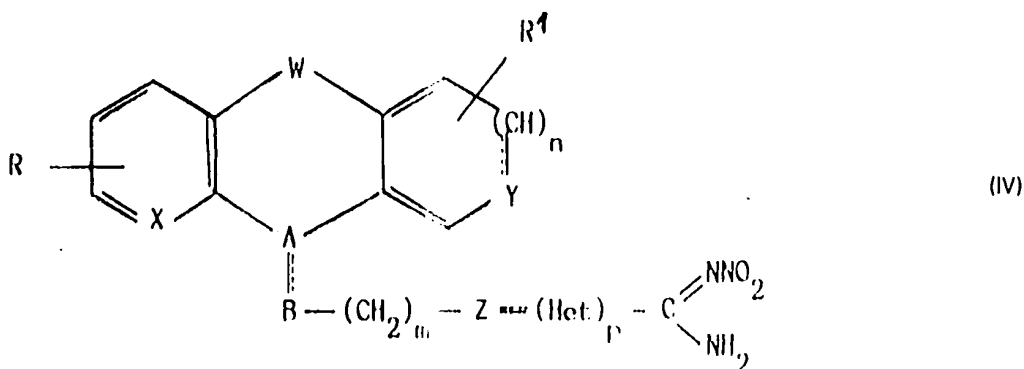
- a) Verbindungen der Formel I, worin $R, R^1, R^3, X, Y, W, A, B, Z, \text{Het}, n, m, p$ wie oben definiert sind, q 1 ist und R^2 eine Aminogruppe ist, die mit einer unverzweigten oder verzweigten C_1-C_4 -Alkylgruppe oder einer Phenylgruppe substituiert sein kann, können dargestellt werden durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II



(vorausgesetzt, daß Het nicht Tetrahydropyrimidin ist und p 1, wenn p 1 ist, mindestens eine sekundäre Aminofunktion enthält), worin $R, R^1, X, W, Y, A, B, Z, \text{Het}, m, n$ und p wie oben definiert sind, in Form ihres Salzes mit einer Mineralsäure der Formel HM wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Salpetersäure, Tetrafluoroborsäure, vorzugsweise Salzsäure, mit Cyanamid in Abwesenheit eines Lösungsmittels. Die Reaktion wird zweckmäßig bei 70 bis 160°C, vorzugsweise bei 100°C durchgeführt. Auf Wunsch kann die Reaktion auch in Gegenwart eines protischen Lösungsmittels wie Methanol, Ethanol, Wasser oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel bei 50 bis 100°C, vorzugsweise beim Siedepunkt des Lösungsmittels, durchgeführt werden. Die gleichen Verbindungen I können auch durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer reaktiven Verbindung der allgemeinen Formel III



umgesetzt werden, worin L eine geeignete Austrittsgruppe, gewählt aus 3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl, niederem Alkylthio, vorzugsweise Methylthio oder Sulfonyl, ist; die Verbindungen der Formel III können nötigenfalls in Form ihrer Salze mit einer Mineralsäure der Formel HM gemäß obiger Definition eingesetzt werden. Die Reaktion erfolgt in polaren Lösungsmitteln wie Methanol, Ethanol, Acetonitril, Aceton, Wasser oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel bei 20 bis 100°C, vorzugsweise beim Siedepunkt des Lösungsmittels. Die gleichen Verbindungen I können durch Reduktion eines Nitroguanidderivats der allgemeinen Formel IV

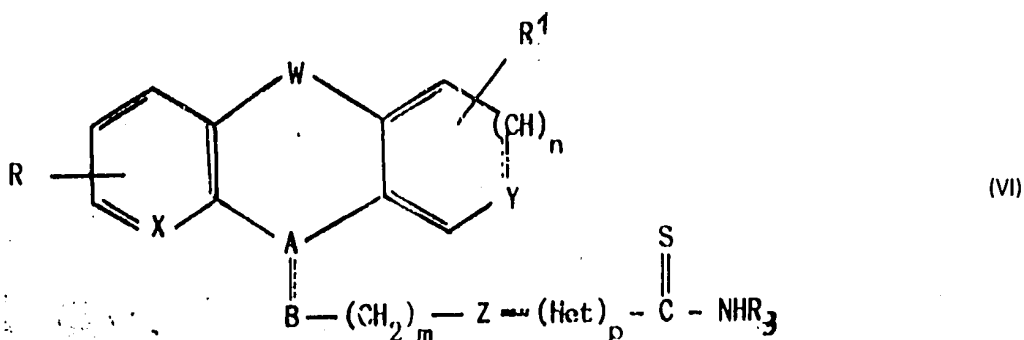


(vorausgesetzt, daß die Nitroguanyleinheit an das sekundäre Stickstoffatom von Het gebunden ist, wenn p 1 ist), worin R, R¹, X, Y, W, A, B, Z, Het, n, m, p wie oben definiert sind, mit Wasserstoff oder einem Wasserstoffdonator wie Ameisensäure, Essigsäure, Ammoniumformiat, Cyclohexen, Cyclohexadien, vorzugsweise Ameisensäure, in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, vorzugsweise Pd/C oder Platinschwarz, in Gegenwart oder Abwesenheit eines geeigneten Lösungsmittels wie Ameisensäure, Wasser, Methanol, Ethanol oder Gemischen derselben, vorzugsweise Ameisensäure, erhalten werden. Die gleiche Reduktion kann zweckmäßig mit Reduktionsmitteln wie Titanium(III)-chlorid in wäßrig-alkoholischen Lösungsmitteln oder Zinn(II)-chlorid in verdünnter Ameisensäure durchgeführt werden. Die Reaktionen werden bei 10 bis 100°C, vorzugsweise bei 40°C durchgeführt. Die Verbindungen der Formel IV, die als Ausgangsmaterial bei diesen Verfahren benutzt werden, können dargestellt werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einem reaktiven Zwischenprodukt der allgemeinen Formel V



worin L wie oben definiert ist. Die Reaktion wird in Lösungsmitteln wie Methanol, Ethanol, Chloroform, Methylenchlorid oder Gemischen derselben, vorzugsweise in einem 1:1-Gemisch von Methanol und Methylenchlorid bei 10 bis 80°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Als weitere Möglichkeit können die gleichen Verbindungen I durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



worin R, R¹, R³, X, Y, W, A, B, Z, Het, n, m, p wie oben definiert sind (vorausgesetzt, daß die Thiocarbonylgruppe an das sekundäre Stickstoffatom von Het gebunden ist, wenn p 1 ist), mit einem Alkylierungsmittel wie Methyljodid oder Dimethylsulfat und anschließende Umsetzung der entstehenden Isothiuronium-Zwischenverbindung in situ mit einem Amin der Formel R²-H, worin R² wie oben definiert ist, erhalten werden. Die Reaktion wird in einem polaren Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Acetonitril, Aceton, Wasser oder einem Gemisch derselben bei 20 bis 100°C, vorzugsweise beim Siedepunkt des Lösungsmittels durchgeführt. Das Thioharnstoffderivat der Formel VI, das bei dem oben beschriebenen Verfahren als Ausgangsmaterial dient, kann dargestellt werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II oder ihres Hydrochlorids mit einem Isothiocyanat der allgemeinen Formel VII



worin R³ wie oben definiert ist, oder mit Ammoniumthiocyanat. Die Reaktion wird in Lösungsmitteln wie Wasser, Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Aceton, vorzugsweise Tetrahydrofuran oder Wasser, oder ohne Lösungsmittel bei 0 bis 200°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, bei 100°C oder beim Schmelzpunkt des Reaktionsgemisches durchgeführt.

- b) Verbindungen der Formel I, worin R, R¹, R³, X, Y, W, A, B, Z, Het, n, m, p wie oben definiert sind, q 1 ist und R² ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe ist, können dargestellt werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II (vorausgesetzt, daß Het nicht Tetrahydropyrimidin ist und mindestens eine sekundäre Aminofunktion enthält) mit einem Salz einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII



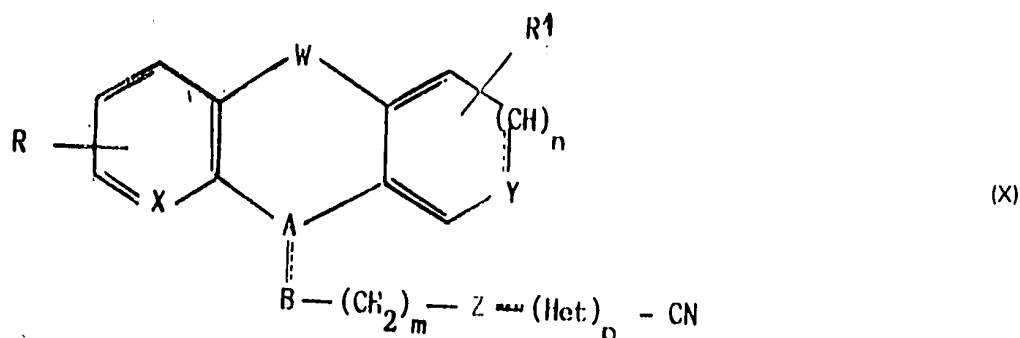
worin R³ und HM wie oben definiert sind und G eine geeignete Austrittsgruppe wie Halogen, niederes Alkoxy, Phenoxy, Dichlorphosphoryl, vorzugsweise Ethoxy oder Methoxy, wenn R² ein Wasserstoffatom ist; oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX



worin R^2 , R^3 und G wie oben definiert sind, wenn R^2 eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe ist. Die Verbindungen der Formel II und VIII oder IX können zweckmäßig als freie Basen oder als Salze mit Mineralsäuren HM gemäß obiger Definition eingesetzt werden. Die Reaktion wird zweckmäßig in einem polaren Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Acetonitril, Aceton, Essigester oder Gemischen derselben durchgeführt. Die Reaktionstemperatur wird allgemein zwischen 10 und 70°C gehalten und ist vorzugsweise Raumtemperatur.

Wenn R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet, können die gleichen Verbindungen auch durch Desulfurierung eines Thioharnstoffs der Formel VI mit Raney-Nickel oder H_2O_2 in einem geeigneten Lösungsmittel, gewählt aus Dichlormethan, Chloroform, Ethanol, Wasser oder einem Gemisch derselben, erhalten werden. Das Verfahren wird bei 10 bis 70°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt.

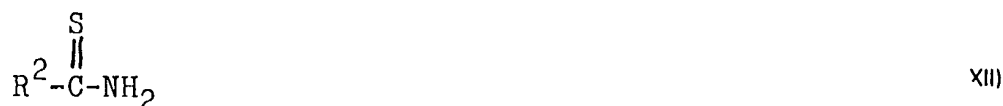
- c) Verbindungen der Formel I, worin R , R^1 , R^3 , X , Y , W , A , B , Z , Het, n , m , p wie oben definiert sind, q 1 ist und R^2 eine Aminogruppe ist, die mit einer unverzweigten oder verzweigten C_1 - C_4 -Alkylgruppe oder einer Phenylgruppe substituiert sein kann, können dargestellt werden durch Umsetzung eines Cyanderivats der allgemeinen Formel X



worin R , R^1 , X , Y , W , A , B , Z , Het, n , m , p wie oben definiert sind (vorausgesetzt, daß die Cyangruppe an ein Kohlenstoffatom von Het gebunden ist, wenn p 1 ist und Het nicht Tetrahydropyrimidin ist) mit einem substituierten oder unsubstituierten Ammoniumsalz der Formel XI

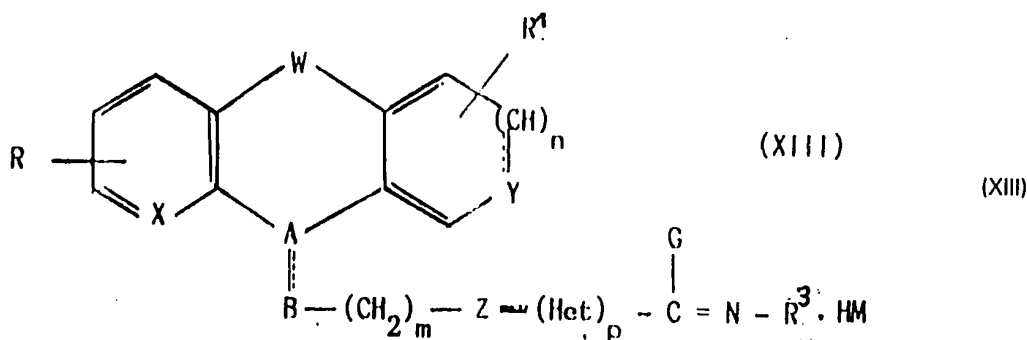


worin R^2 und HM wie oben definiert sind, oder mit einem substituierten oder unsubstituierten Thioharnstoff der Formel XII



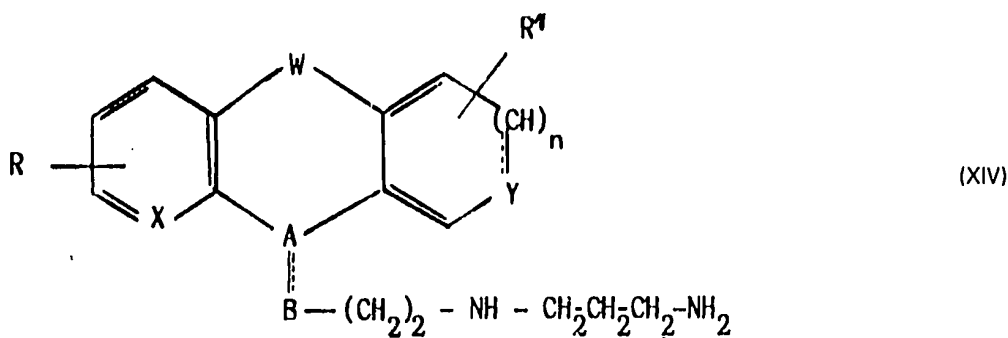
Die Umsetzung erfolgt durch einfaches Mischen der beiden Reagenzien und Erhitzen der Masse über ihren Schmelzpunkt bei 50 bis 200°C, vorzugsweise zwischen 100 und 200°C.

Die Reaktionszeit zwischen einer Verbindung der Formel X und einer Verbindung der Formel XI kann in Gegenwart einer Lewis-Säure wie Aluminiumchlorid, Zinkchlorid, Eisen(III)-chlorid, Zinn(IV)-chlorid, Triphenylzinnchlorid, vorzugsweise Aluminiumchlorid, durchgeführt werden. Die Reaktion wird in einem inerten, hochsiedenden Halogenkohlenwasserstoff wie Chlorbenzen, Tetrachlorethan oder ohne Lösungsmittel als Schmelze durchgeführt. Die Reaktionstemperatur liegt zwischen 50 und 200°C, vorzugsweise beim Siedepunkt des Lösungsmittels. Die gleichen Verbindungen können auch erhalten werden durch Umsetzung eines Imidats oder Imidoylederivats der allgemeinen Formel XIII



worin R , R^1 , R^3 , X , Y , W , A , B , Z , Het, n , m , p , HM und G wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel XI als freie Base. Die Reaktion wird zweckmäßig in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Acetonitril, Aceton oder Gemischen derselben bei 0 bis 80°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt.

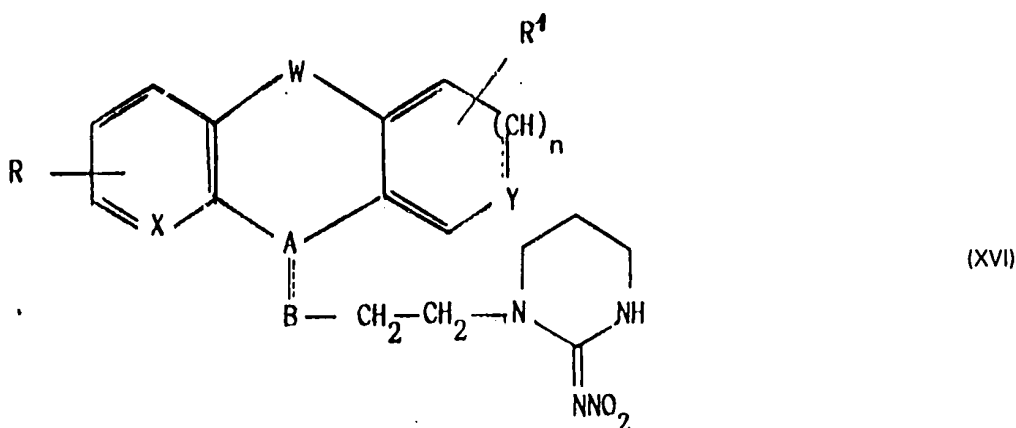
- d) Verbindungen der Formel I, worin R , R^1 , X , Y , W , A , B wie oben definiert sind, m 2 ist, Het eine N-gebundene Tetrahydropyrimidinylgruppe ist, die mit einer C_1 - C_4 -Alkylgruppe oder einer Aminogruppe substituiert sein kann, Z fehlt und q 0 ist, können dargestellt werden durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV



worin R, R¹, X, Y, W, A, B, n wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XV



worin J ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder eine Aminogruppe ist, als Salz mit einer Mineralsäure der Formel HM. Das Verfahren kann in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Acetonitril, Aceton, vorzugsweise Ethanol, bei 0 bis 80°C, vorzugsweise beim Siedepunkt des Lösungsmittels, durchgeführt werden. Die gleichen Verbindungen, worin Het eine N-gebundene Tetrahydropyrimidinylgruppe ist, die mit einer Aminogruppe substituiert ist, können auch dargestellt werden durch Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel XVI



worin R, R¹, X, Y, W, A, B, n wie oben definiert sind, mit Wasserstoff oder einem Hydrogendonorator wie Ameisensäure, Essigsäure, Ammoniumformiat, Cyclohexen, Cyclohexadien, vorzugsweise Ameisensäure, in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, vorzugsweise Pd/C oder Platinschwarz, in Gegenwart oder Abwesenheit eines geeigneten Lösungsmittels wie Ameisensäure, Wasser, Methanol, Ethanol oder Gemischen derselben, vorzugsweise Ameisensäure. Das Verfahren wird bei 10 bis 200°C, vorzugsweise bei 40°C, durchgeführt. Die Verbindungen der Formel XVI können zweckmäßig dargestellt werden durch Umsetzung einer Diaminoverbindung der Formel XIV mit einer Verbindung der Formel V. Das Verfahren wird in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Chloroform, Methylenechlorid oder Gemischen derselben, vorzugsweise in einem 1:1-Gemisch von Methanol und Methylenechlorid bei 10 bis 80°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Die Verbindungen der Formel I, die nach den oben beschriebenen Verfahren dargestellt wurden, können wahlweise noch mit anorganischen oder organischen Säuren in die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze übergeführt werden, z. B. nach herkömmlichen Methoden, wie durch Umsetzung der Verbindungen als Basen mit einer Lösung der entsprechenden Säure in einem geeigneten Lösungsmittel. Speziell bevorzugte Säuren sind z. B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Methansulfonsäure.

Wie bereits oben erwähnt, haben die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I interessante pharmakologische Eigenschaften auf Grund ihrer Fähigkeit, bei warmblütigen Tieren als Antagonist physiologischer Muscarineffekte zu wirken. Daher sind die neue Verbindungen zur Vorbeugung und Behandlung von Motilitätsstörungen unter Beteiligung von Muscarinrezeptoren zu empfehlen.

Die folgenden experimentellen Daten zeigen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen günstige Eigenschaften in dieser Beziehung haben.

Pharmakologie

Antimuscarinwirkung (In-vitro-Bindungsuntersuchungen)

Die Antimuscarinwirkung wird geprüft durch Untersuchung der Verdrängung von ³H-Pirenzepin aus Hirnrindenhomogenat nach dem nachfolgenden Verfahren:

Die Hirnrindensprenger waren männliche CD-COBB-S-Ratten von 220–250 g Körpergewicht. Der Homogenisierungsprozeß erfolgte in einem Potter-Evelhjem-Apparat in Gegenwart von Na⁺/Mg⁺⁺-HEPES-Puffer; pH 7,4 (100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 20 mM HEPES) durch Filtration der Suspension durch zwei Lagen Mull.

Bindungskurven für die untersuchten Verbindungen wurden indirekt aus Vergleichsversuchen gegen 0,5 nM ³H-Pirenzepin, mit dem die Muscarinrezeptoren der Hirnrinde markiert waren, abgeleitet. 1 ml Homogenat wurde 45 min bei 30°C in Gegenwart eines Markerliganden und verschiedener Konzentrationen des kalten Liganden inkubiert, Bedingungen, unter denen das Gleichgewicht erreicht wurde, wie durch geeignete Assoziationsversuche bestimmt wurde. Die Inkubation wurde durch Zentrifugieren beendet (12 000 UpM, 3 min) bei Raumtemperatur mit einer Eppendorf-Mikrozentrifuge. Das entstehende Pellet wird zur Entfernung der freien Radioaktivität zweimal mit 1,5 ml Salzwasser gewaschen und einige Stunden abtropfen gelassen. Die Spitzen der Röhren, die das Pellet enthielten, wurden abgeschnitten und 200 µl Gewebe-Lösungsvermittler (Lumasolve) zugegeben und über Nacht stehengelassen. Dann wurde nach Zugabe von 4 ml flüssiger Szintillationsmischung (Dimilume/Toluol 1:10 Vol., Packard) die Radioaktivität gezählt.

Die Messungen wurden drei- oder vierfach durchgeführt, und die nichtspezifische Bindung wurde definiert als die gebundene oder im Pellet eingeschlossene Radioaktivität, wenn das Inkubationsmedium 1 µM Atropinsulfat enthielt. Die nichtspezifische Bindung betrug durchschnittlich unter 30%. Die K_D-Werte (Dissoziationskonstanten) wurden erhalten durch nichtlineare Regressionsanalyse auf der Basis eines Ein-Bindungsstellen-Modells mit dem TOPFIT-pharmakokinetischen Programmpaket (G. Heinzel, „Pharmacokinetics during drug development: data analysis and evaluation techniques“, Hrsg. G. Bozer und J. M. van Rossum, S. 207, G. Fischer, New York, 1982) nach Korrektur für die Radioligandenbesetzungsverschiebung nach der Gleichung $K_D = IC_{50}/(1 + *C/*K_D)$, worin *C und *K_D die Konzentration und die Dissoziationskonstante des verwendeten Radioliganden bedeuten.

Die nachfolgende Tabelle I enthält die erhaltenen Ergebnisse.

Tabelle I
Antimuscarinwirkung. Dissoziationskonstanten (K_D) für die ³H-Pirenzepin-Bindung

Verbindung	K _D (nM)
3	6
19	4
20	3,2
26	9
31	7,7
60	2,7
61	5
62	8
72	4
78	5
81	10
82	10
83	7
84	2,5
85	5

Als weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung werden pharmazeutische Zubereitungen vorgestellt, die als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß obiger Definition oder ein pharmakologisch verträgliches Salz derselben mit Säuren sowie einen pharmazeutischen Träger oder Bindemittel enthält. Zur pharmazeutischen Verabreichung können die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Salze mit Säuren zu herkömmlichen pharmazeutischen Zubereitungen in fester oder flüssiger Form verarbeitet werden. Die Verbindungen können z. B. in einer zur oralen, rektalen oder parenteralen Verabreichung geeigneten Form vorgelegt werden. Bevorzugte Formen sind z. B. Kapseln, Tabletten, überzogene Tabletten, gefriergetrocknete Phiole, Suppositorien und orale Tropfen.

Der Wirkstoff kann in Bindemittel oder Träger eingebettet werden, wie sie für pharmazeutische Zubereitungen üblich sind, wie z. B. Talcum, Gummi arabicum, Lactose, Gelatine, Magnesiumstearat, Maisstärke, wäßrige oder nichtwäßrige Träger, Polyvinylpyrrolidin, Mannitol, halbsynthetische Fettsäureglyceride, Sorbitol, Propylenglycol, Citronensäure, Natriumcitrat. Die Zubereitungen werden vorteilhaft als Dosisseinheiten formuliert, wobei die Dosisseinheit so gewählt wird, daß sie eine Einzeldosis des Wirkstoffs enthält. Jede Dosisseinheit kann zweckmäßig 5 bis 500 mg, vorzugsweise 10 bis 100 mg Wirkstoff enthalten.

Ausführungsbeispiele

Die folgenden Beispiele illustrieren einige der neuen Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, diese Beispiele dürfen in keiner Weise einschränkend für den Umfang der Erfindung selbst angesehen werden.

Beispiel 1

3-Chlor-5,11-dihydro-11-[2-(piperazin-1-yl)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

- Ein Gemisch von 5,0 g 5,11-Dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, 15 ml Eisessig und 15 ml 120 vol. Wasserstoffperoxid wird unter Rühren auf 100°C erhitzt. Die Temperatur wird 1 h beibehalten und dann das Reaktionsgemisch über Nacht stehengelassen. Rohes 3-Chlor-5,11-Dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-1-oxid wird abfiltriert. Ausb. 2,1 g, F. 230–232°C.
- Ein Gemisch von 21,9 g 5,11-Dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on-1-oxid und 200 ml Phosphoroxchlorid wird unter Rückfluß 90 min erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und mit Eiswasser aufgenommen. Das feste 3-Chlor-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (19,7 g) wird abfiltriert. F. 220–223°C.

- c) Zu einer Suspension von 19,5 g 3-Chlor-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-on in 200 ml Dioxan werden 8 g Triethylamin zugegeben. Die Suspension wird unter Rückfluß erhitzt und dabei 18 g Chloracetylchlorid zugegeben. Der Rückfluß wird 4 h fortgesetzt und der nach dem Abkühlen abgesetzte Feststoff verworfen. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingedampft und das rohe 3-Chlor-11-(2-chloracetyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on mit Diethylether verrieben und abfiltriert. Ausbeute 19,8 g, F. 203–206 °C.
Analog wird dargestellt: 5-(2-Chlor-acetyl)-5H-dibenz[b,f]azepin, F. 188–190 °C.
- d) Zu einer Lösung von 11,7 g wasserfreiem Piperazin in 240 ml Tetrahydrofuran werden 8,8 g 3-Chlor-11-(2-chloracetyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, gelöst in 40 ml Tetrahydrofuran, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann filtriert. Der Feststoff wird sorgfältig mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Mutterlaugen werden zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Wasser verrieben und filtriert. Die vereinigten Feststoffe werden aus Ethanol umkristallisiert und liefern die reine Titelverbindung (3,0 g), F. 240–242 °C.
- Die folgenden Piperazinderivate werden analog aus den entsprechenden Chloracetylderivaten dargestellt:
5-[2-(Piperazin-1-yl)acetyl]-5H-dibenzo[b,f]azepin, F. 165–167 °C.
10,11-Dihydro-5-[2-(piperazin-1-yl)acetyl]-5H-dibenz[b,f]azepin, F. 163–164 °C.
5,11-Dihydro-11-[2-(piperazin-1-yl)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on, F. 249–250 °C.
4,9-Dihydro-4-[2-(piperazin-1-yl)acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on, F. 181–182 °C.

Beispiel 2**5,10-Dihydro-4-methyl-5-[2-(piperazin-1-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on**

- a) Ein Gemisch von 28,51 g 1-Brom-2-nitro-benzen, 32 g 3-Methyl-anthranilsäure, 29,25 g Kaliumcarbonat und 1 g Kupferpulver in 400 ml Isopentylalkohol wird 2 h unter Rückfluß erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Wasser verrieben. Die Feststoffe werden verworfen und die Mutterlaugen auf pH 2 angesäuert. 3-Methyl-N-(2-nitro-phenyl)anthranilsäure fällt aus und wird abfiltriert. Ausbeute 31,9 g, F. 182–183 °C.
- b) Eine Lösung von 31,0 g 3-Methyl-N-(2-nitro-phenyl)anthranilsäure in 700 ml Ethanol wird bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck in Gegenwart von 3,1 g 10% Pd/C hydriert. Nach Entfernung des Katalysators wird genügend reine 3-Methyl-N-(2-amino-phenyl)anthranilsäure (19,9 g) erhalten. F. 210 bis 212 °C.
- c) Eine Lösung von 19,0 g 3-Methyl-N-(2-amino-phenyl)anthranilsäure in 400 ml Xylen wird an einem Dean-Stark-Wasserabscheider erhitzt. Das Erhitzen wird 18 h fortgesetzt. Danach scheidet sich beim Abkühlen reines 5,10-Dihydro-4-methyl-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on ab. Ausb. 15,2 g, F. 212–213 °C.
- d) Zu einer Lösung von 15 g 5,10-Dihydro-4-methyl-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on in heißem Xylen werden innerhalb von 15 min tropfenweise 8,9 g Chloracetylchlorid zugegeben. Das Rühren und Erhitzen auf 100 °C wird 3 h fortgesetzt. Dann kristallisiert beim Abkühlen 5-(2-Chlor-acetyl)-5,10-dihydro-4-methyl-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on aus. Ausb. 18,8 g, F. 238–240 °C.
Das folgende (2-Chlor-acetyl)-Derivat wird ebenfalls nach dem oben beschriebenen Verfahren mit der entsprechenden tricyclischen Ausgangsverbindung dargestellt:
6-Chlor-5,10-dihydro-5-(2-chlor-acetyl)-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 243–244 °C.
Analog wird auch dargestellt:
5-(4-Chlor-butyl)-5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 230–232 °C.
- e) Die Titelverbindung wird nach dem in Beispiel 1 d) beschriebenen Verfahren dargestellt. F. 198–199 °C.
Analog wird dargestellt:
5,10-Dihydro-6-chlor-5-[2-(piperazin-1-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 200–202 °C.

Beispiel 3**5,6-Dihydro-11-[2-(piperazin-1-yl)ethyliden]-11H-dibenzo[b,e]azepin-6-on**

- a) 20 g 5,6-Dihydro-11H-dibenzo[b,e]azepin-6,11-dion werden portionsweise zu einer Lösung von 1,3 M Vinylmagnesiumbromid in 140 ml Tetrahydrofuran zugegeben, wobei in einer Stickstoffatmosphäre bei 0–5 °C gerührt wird. Nach Beendigung der anfangs exothermen Reaktion wird die Temperatur auf 25 °C erhöht, 2 h weiter gerührt und das Reaktionsgemisch über Nacht stehengelassen. Nach dem Abschrecken mit gesättigter Ammoniumchloridlösung werden die Phasen getrennt und die organische Phase wird zur Trockne eingedampft. Nach Umkristallisation aus Essigester werden 16,7 g 5,6-Dihydro-11-hydroxy-11-vinyl-11H-dibenzo[b,e]azepin-6-on erhalten. F. 185–187 °C.
- b) Zu einer Lösung von 20,0 g 5,6-Dihydro-11-hydroxy-11-vinyl-11H-dibenzo[b,e]azepin-6-on in 500 ml Methylenchlorid werden bei –10 °C 20,7 g Phosphorpentachlorid, gelöst in 500 ml Methylenchlorid, zugegeben. Die Zugabe dauert 20 min, dann läßt man die Temperatur auf 25 °C steigen. Es wird 2,5 h weitergerührt. Dann wird 1 l gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und getrocknet. Das Rohmaterial wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel Methylenchlorid/Methanol 95:5) gereinigt. Es werden 9,4 g reines 5,6-Dihydro-11-(2-chlor-ethyliden)-11H-dibenzo[b,e]azepin-6-on gewonnen. F. 189–191 °C.
- c) Die Titelverbindung wird nach dem in Beispiel 1 d) beschriebenen Verfahren erhalten, F. 122–124 °C.

Beispiel 4**5,11-Dihydro-11-[2-(homopiperazin-1-yl)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on**

Zu einer Lösung von 6,96 g Homopiperazin in 250 ml Tetrahydrofuran werden portionsweise 4,0 g 11-(2-Chlor-acetyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt und dann das unlösliche Material abfiltriert. Die Mutterlaugen werden eingedampft und die reine Titelverbindung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel Methylenchlorid/Methanol/32% NH₄OH 80:20:2) und Umkristallisation aus Benzen erhalten. 2,7 g, F. 230–232 °C.

Die folgenden Homopiperazinderivate werden aus den entsprechenden Chloracetylverbindungen und Homopiperazin nach dem oben beschriebenen Verfahren dargestellt:

5,10-Dihydro-5-[2-(homopiperazin-1-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 190–192 °C.

4,9-Dihydro-4-[2-(homopiperazin-1-yl)acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on. F. 185–187 °C.

Beispiel 5

5,10-Dihydro-5-[2-(2,5-dimethyl-piperazin-1-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

Zu einer Lösung von 4,26 g 2,5-Dimethyl-piperazin (Gemisch von cis- und trans-Isomer) in Tetrahydrofuran wird eine Lösung von 1,5 g 5-(2-Chlor-acetyl)-5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on in 150 ml Tetrahydrofuran tropfenweise unter Rühren zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur weitere 24 h gerührt, dann wie oben beschrieben aufgearbeitet. 1,34 g, F. 140–143°C.

Die folgenden 2,5-Dimethyl-piperazinderivate werden ebenfalls nach dem oben beschriebenen Verfahren aus den entsprechenden Chloracetylverbindungen dargestellt:

5,11-Dihydro-11-[2-(2,5-dimethyl-piperazin-1-yl)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on. F. 150–155°C.

4,9-Dihydro-4-[2-(2,5-dimethyl-piperazin-1-yl)acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on. F. 130–134°C.

Beispiel 6

5-(2-Brom-acetyl)-5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

Zu einer Lösung von 20,0 g 5,10-Dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on in 200 ml heißem Xylen (100°C) werden 17,9 g Bromacetylchlorid tropfenweise innerhalb von 15 min zugegeben. Das Erhitzen wird 90 min fortgesetzt, dann wird nach dem Abkühlen die Titelverbindung abgetrennt. Ausb. 28 g, F. 215–216°C.

Beispiel 7

11-(2-Brom-acetyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

Zu einer Suspension von 28 g 5,11-Dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on in 500 ml Tetrahydrofuran werden 14,7 g Triethylamin zugegeben und das Ganze unter Rückfluß erhitzt. Innerhalb von 30 min werden tropfenweise 53,5 g Bromacetylchlorid zugegeben, und das Erhitzen wird unter Rühren 16 h fortgesetzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch filtriert und die Feststoffe verworfen. Die Mutterlaugen werden eingedampft und die reine Titelverbindung durch Umkristallisation aus Acetonitril erhalten. Ausb. 10,2 g, F. 207–208°C.

Beispiel 8

4-(2-Brom-acetyl)-4,9-dihydro-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on

Eine Suspension von 7,9 g 4,9-Dihydro-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on in 300 ml trockenem Dioxan wird bei Raumtemperatur über Nacht in Gegenwart von 9,6 g Bromacetylchlorid gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft, und nach Verreiben des Rückstandes mit Diethylether werden 3,05 g der Titelverbindung erhalten. F. 195–197°C.

Beispiel 9

5,10-Dihydro-5-[2-(piperidin-4-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

a) Ein Gemisch von 20 g 5-(2-Brom-acetyl)-5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on und 20 g Triethylphosphit wird bis zum Eintreten der Reaktion auf 150°C erhitzt. Die Temperatur wird 30 min beibehalten. Dann wird an das Reaktionsgefäß Vakuum angelegt. Der Rückstand wird in Methylchlorid gelöst und mit Petrolether verdünnt. Es erfolgt Kristallisation, wobei 22,3 g 5,10-Dihydro-5-(2-diethoxyphosphoryl-acetyl)-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on erhalten werden. F. 195–196°C.

Analog werden dargestellt:

5,11-Dihydro-11-(2-diethoxyphosphoryl-acetyl)-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on. F. 210–211°C.

4,9-Dihydro-4-(2-diethoxyphosphoryl-acetyl)-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on. F. 180–182°C.

b) 4,86 g 80%iges Natriumhydrid in 350 ml Tetrahydrofuran werden unter Stickstoffatmosphäre in einen Kolben gegeben. Zu der Suspension werden 5 g 5,10-Dihydro-5-(2-diethoxyphosphoryl-acetyl)-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on zugegeben und die entstehende Suspension zwei Stunden leicht unter Rückfluß erhitzt. Bei dieser Temperatur werden tropfenweise 18,9 g 1-Benzoyloxycarbonyl-piperidin-4-on in 150 ml Tetrahydrofuran zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 2 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben und die wässrige Phase zweimal mit Essigester gewaschen. Nach Eindampfen der organischen Phasen zur Trockne verbleiben 30 g eines Gemisches von 5,10-Dihydro-5-[2-(1-benzoyloxycarbonyl-piperidin-4-yliden)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on und 5,10-Dihydro-5-[2-(1-benzoyloxycarbonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on.

Dünnschichtchromatographie an Kieselgelplatten (Benzol-Essigsäure-Essigester 9:0,5:1). R_f = 0,3 und 0,4.

Analog werden die folgenden Isomerengemische oder Einzelverbindungen aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen dargestellt:

5,11-Dihydro-11-[2-(1-benzoyloxycarbonyl-piperidin-4-yliden)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 5,11-Dihydro-11-[2-(1-benzoyloxycarbonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

Dünnschichtchromatographie (Methylenchlorid–Methanol–32% NH₄OH 90:10:1) an Kieselgelplatten: R_f = 0,61 und 0,67.

4,9-Dihydro-4-[2-(1-benzoyloxycarbonyl-piperidin-4-yliden)acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on und 4,9-Dihydro-4-[2-(1-benzoyloxycarbonyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

Dünnschichtchromatographie (Methylenchlorid–Methanol–32% NH₄OH 90:10:1) an Kieselgelplatten: R_f = 0,65 und 0,70.

5,10-Dihydro-5-[2-(1-benzyl-piperidin-3-yliden)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 133–135°C.

Dünnschichtchromatographie (Methylenchlorid–Methanol–32% NH₄OH 90:10:1): R_f = 0,68.

Aus 8-Vinylloxycarbonyl-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-on (siehe Beispiel 12 a) wird in ähnlicher Weise ein Gemisch von 5,10-Dihydro-5-[2-(8-vinylloxycarbonyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yliden)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on und 5,10-Dihydro-5-[2-(3,4-didehydro-8-vinylloxycarbonyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on erhalten.

Dünnschichtchromatographie (Essigester–Cyclohexan 60:40) an Kieselgelplatten: R_f = 0,28 und 0,30.

c) Eine Suspension von 5,4 g des Gemisches von 5,10-Dihydro-5-[2-(1-benzoyloxycarbonyl-piperidin-4-yliden)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on und 5,10-Dihydro-5-[2-(1-benzoyloxycarbonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on in 80 ml Methanol wird bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck in Gegenwart von 0,55 g 10% Pd/C hydriert. Nach der Absorption der theoretischen Wasserstoffmenge wird der Katalysator abfiltriert, das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Diethylether verrieben. Ausb. 3,34 g, F. 254–257°C.

Analog wird dargestellt:

5,11-Dihydro-11-[2-(piperidin-4-yl)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on. F. 222–225°C.

In ähnlicher Weise, jedoch in Gegenwart von PtO₂ und Salzsäure, wird dargestellt:

5,10-Dihydro-5-[2-(piperidin-3-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 96–97°C.

Beispiel 10

4,9-Dihydro-4-[2-(piperidin-4-yl)acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on, 4,9-Dihydro-4-[2-(piperidin-4-yliden)acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on und 4,9-Dihydro-4-[2-(1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on

Eine Lösung von 8,0g des Isomerengemisches von 4,9-Dihydro-4-[2-(1-benzyloxycarbonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on in 100ml Ameisensäure wird vorsichtig unter Stickstoff auf 3,0g 10% Pd/C gegeben. Die entstehende Suspension wird unter Rühren 24h auf 70°C erhitzt, dann wird der Katalysator abfiltriert und die klare Lösung zur Trockne eingedampft. Das dunkelbraune Öl wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel Methylenchlorid–Methanol – 32% NH₄OH 80:20:2) gereinigt. Als erstes werden 0,4g 4,9-Dihydro-4-[2-(piperidin-4-yliden)acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on eluiert. F. 205–208°C.

Als nächstes werden 0,45g 4,9-Dihydro-4-[2-(1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on eluiert. F. 198–201°C.

Als drittes werden 0,85g 4,9-Dihydro-4-[2-(piperidin-4-yl)acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on eluiert. F. 210–212°C.

Beispiel 11

5,10-Dihydro-5-[2-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

a) Zu einer Lösung von 2,2g eines Isomerengemisches von 5,10-Dihydro-5-[2-(8-vinylloxycarbonyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yliden)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on und 5,10-dihydro-5-[2-(8-vinylloxycarbonyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-3-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on in trockenem Dioxan (80 ml) wird trockener Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeblasen. Das Reaktionsgemisch wird dann zur Trockne eingedampft und der Rückstand in Ethanol gelöst. Die entstehende Lösung wird 1h bei 60°C gehalten und dann wieder zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in saurem Wasser gelöst und die Lösung mit Essigester gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und mit Essigester extrahiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels verbleiben 1,5g eines Gemisches von 5,10-Dihydro-5-[2-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yliden)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on und 5,10-Dihydro-5-[2-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-3-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on.

Dünnschichtchromatographie (Methylenchlorid–Methanol – 32% NH₄OH 80:20:2): R_f = 0,45 und 0,47.

b) 1,4g des Gemisches von 5,10-Dihydro-5-[2-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yliden)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on und 5,10-Dihydro-5-[2-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-3-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on wird in 70 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck in Gegenwart von 0,25g 10% Pd/C hydriert und liefert 1,25g der Titelverbindung, F. 231–233°C.

Beispiel 12

4,9-Dihydro-4-[2-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on

a) 3 g N-Vinylloxycarbonyl-tropin in 1 l Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur mit 13 g Pyridinium-trifluoracetat und 67 g Pyridinium-dichromat umgesetzt. Nach Beendigung der exothermen Reaktion wird das Rühren noch 3h fortgesetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert, mit verdünnter Salzsäure gewaschen und zur Trockne eingedampft. Es werden 13,6g 8-Vinylloxycarbonyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-on erhalten. F. 53–55°C.

b) Zu einer Suspension von 2,3g 80%igem Natriumhydrid in 50ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden tropfenweise 18,9g Ethoxycarbonylmethylphosphonsäurediethylester bei Raumtemperatur zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird weitere 15min gerührt, dann wird das Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt und 15g 8-Vinylloxycarbonyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-on in 50ml THF zugegeben. Bei 0°C wird 1,5h weitergerührt, dann die Reaktion mit Wasser unterbrochen und das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft. Das entstehende Öl wird in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen und wiederum zur Trockne eingedampft. Dabei werden 23,5g genügend reiner 8-Vinylloxycarbonyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylidenessigsäureethylester als bräunliches Öl erhalten. IR (cm⁻¹) 1720–1705 (breit), 1655–1645 (breit).

c) 12,5g 8-Vinylloxycarbonyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylidenessigsäureethylester werden in trockenem Dioxan gelöst und mit HCl gesättigt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingedampft, in absolutem Ethanol aufgenommen und 30min auf 60°C erwärmt. Das Ethanol wird im Vakuum abgedampft, das Rohmaterial in Wasser aufgenommen, mit 10% NaOH alkalisch gemacht und mit Diethylether extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels werden 6,2g genügend reiner 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylidenessigsäureethylester erhalten. IR (cm⁻¹) 1720, 1655.

d) 6,2g 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylidenessigsäureethylester werden in 150ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck über 0,5g PtO₂ hydriert. Dabei werden 4,7g 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-yllessigsäureethylester erhalten. Dickflüssiges Öl. IR (cm⁻¹) 1735.

e) 4,1g 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-yllessigsäureethylester werden mit 4,25g Chlorameisensäurebenzylester in Gegenwart von 3,15g Triethylamin in 110ml THF bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach 2h wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft, in Essigester aufgenommen, mit verdünnter HCl gewaschen, dann mit verdünntem NaHCO₃ gewaschen und wieder zur Trockne eingedampft. Dabei werden 6,2g 8-Benzylloxycarbonyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yllessigsäureethylester als rötliches Öl erhalten. IR (cm⁻¹) 1735, 1705.

f) 8,5g 8-Benzylloxycarbonyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yllessigsäureethylester werden mit 3,4g 85%igem Kaliumhydroxid in 85ml Ethanol behandelt. Nach 30min setzt sich ein Feststoff ab, der abfiltriert wird. Der Feststoff wird in Wasser gelöst, die Lösung mit Essigester gewaschen, mit verdünnter HCl angesäuert und mit Essigester extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels werden 6g 8-Benzylloxycarbonyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yllessigsäure erhalten. IR (cm⁻¹) 1730, 1705.

g) 4,3g 8-Benzylloxycarbonyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yllessigsäure werden in 100ml CHCl₃ gelöst und mit 3,37g Thionylchlorid unter Rückfluß umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingedampft und das rohe 8-Benzylloxycarbonyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylacetylchlorid als solches verwendet. 3,5g. IR: 1800, 1700 (breit).

- h) 6,3g 8-Benzyloxycarbonyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylacetylchlorid werden in 65 ml trockenem Dioxan gelöst und portionsweise unter Rühren 2,96g 4,9-Dihydro-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on zugegeben. Die Temperatur wird auf 60°C erhöht und dabei 3 ml Triethylamin langsam zugegeben. Dann wird noch 1 h gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft, in Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird das Rohmaterial durch Flash-Chromatographie gereinigt (Elutionsmittel Essigester–Cyclohexan 6:4). Es werden 4,7g 4,9-Dihydro-4-[2-(8-benzyloxycarbonyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on erhalten. F. 187–190°C.
- i) 3,7g 4,9-Dihydro-4-[2-(8-benzyloxycarbonyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on werden in 40 ml Ameisensäure gelöst und 2g 10% Pd/C unter Inertgasatmosphäre zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren auf 80°C erwärmt und zwei Tage bei dieser Temperatur gehalten. Dann wird der Katalysator abfiltriert, die Ameisensäure abgedampft und das Rohmaterial in Wasser aufgenommen und mit Essigester gewaschen. Nach Behandlung mit 10% NaOH wird die wäßrige Phase mit Essigester extrahiert, und nach Abdampfen des Lösungsmittels werden 2,4g reine Titelverbindung erhalten. F. 212–214°C.

Beispiel 13**5,10-Dihydro-5-(piperidin-4-ylaminocarbonyl)-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on**

- a) Eine Suspension von 4,2g 5,10-Dihydro-5-chlorformyl-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on und 5,86g 1-Benzyl-4-aminopiperidin in 150 ml trockenem Dioxan wird 2 h unter Rühren auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch filtriert und die Festkörper verworfen. Die Mutterlaugen werden zur Trockne eingedampft. Verreiben mit Wasser liefert nach Filtration und Trocknung 6,5g 5,10-Dihydro-5-(1-benzyl-piperidin-4-ylaminocarbonyl)-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 119–120°C.
Ähnlich wird dargestellt:
5,10-Dihydro-5-(1-benzyloxycarbonyl-piperazin-4-ylcarbonyl)-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 178–180°C.
- b) Eine Suspension von 5,5g 5,10-Dihydro-5-(1-benzyl-piperidin-4-ylaminocarbonyl)-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on in 120 ml Methanol wird bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck in Gegenwart von 1,1g 10% Pd/C 7 Tage hydriert. Nach Filtration und Abdampfen des Lösungsmittels werden 3,17g der Titelverbindung erhalten. F. 142–143°C.
Ähnlich wird dargestellt:
5,10-Dihydro-5-(piperazin-1-ylcarbonyl)-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 138–140°C.

Beispiel 14**5,10-Dihydro-5-(piperidin-3-ylaminocarbonyl)-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on**

- a) 5,0g 5,10-Dihydro-5-chlorformyl-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on in 200 ml trockenem Dioxan werden unter Rühren auf 70°C erwärmt und 2,58g 3-Amino-pyridin in 25 ml trockenem Dioxan tropfenweise zugegeben. Es wird noch 30 min weitergerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in saurem Wasser aufgenommen, mit Essigester gewaschen und mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht. Dann wird die wäßrige Phase mit Methylchlorid extrahiert, woraus nach dem Trocknen reines 5,10-Dihydro-5-(pyrid-3-ylaminocarbonyl)-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on auskristallisiert. Ausb. 1,4g. Das Hydrochlorid wird aus Diethylether erhalten. F. 160°C.
- b) 1,3g 5,10-Dihydro-5-(pyrid-3-ylaminocarbonyl)-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on-hydrochlorid wird in 50 ml Methanol und 15 ml Wasser gelöst und bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck in Gegenwart von 0,6g PtO₂ hydriert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und basischer Aufbereitung werden 1,1g der Titelverbindung erhalten. F. 170°C.

Beispiel 15**5,10-Dihydro-5-(piperidin-4-ylcarbonyl)-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on**

- a) Ein Gemisch von 21,0g 5,10-Dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on, 23,0g Isonicotinylchlorid-hydrochlorid und 2 ml Pyridin in 300 ml trockenem Dioxan wird 6 h unter Rückfluß erhitzt und dann über Nacht stengelassen. Das Reaktionsgemisch wird wie üblich aufgearbeitet und liefert 40g Rohmaterial, das aus Methanol umkristallisiert wird (19,2g). Das Hydrochlorid von 5,10-Dihydro-5-(pyrid-4-ylcarbonyl)-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin wird aus Ethanol umkristallisiert. F. 236–238°C.
Ähnlich wird dargestellt:
5,10-Dihydro-5-(pyrid-3-ylcarbonyl)-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 240°C, Hydrochlorid.
- b) 10,9g 5,10-Dihydro-5-(pyrid-4-ylcarbonyl)-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on-hydrochlorid werden in einem Gemisch von 100 ml Wasser und 150 ml Methanol suspendiert und bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck in Gegenwart von 0,5g Platindioxid hydriert. Nach Filtration und Eindampfen der Lösungsmittel werden 10,5g der Titelverbindung als Hydrochlorid erhalten. Nach Basischmachen der wäßrigen Lösung kristallisiert die reine Base aus. F. 291–292°C. F. 280 bis 281°C.
Ähnlich wird dargestellt:
5,10-Dihydro-5-(piperidin-3-ylcarbonyl)-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on.

Beispiel 16**5,6-Dihydro-11-(piperazin-1-ylcarbonylmethyl)-11H-dibenz[b,e]azepin-6-on**

- a) Eine Suspension von 3g cis-trans-5,6-dihydro-6-oxo-11H-dibenz[b,e]azepin-11-ylidenessigsäure wird in 20 ml Thionylchlorid suspendiert und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels verbleibt das rohe Säurechlorid, das in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst wird und zu einem Gemisch von 2,33g 1-Benzoyloxycarbonyl-piperazin und 1,59g Triethylamin in 45 ml trockenem Tetrahydrofuran zugegeben wird. Die gebildete Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure gewaschen, dann mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels werden 3,55g 5,6-Dihydro-cis-trans-11-(4-benzyloxycarbonyl-piperazin-1-ylcarbonylmethylen)-11H-dibenz[b,e]azepin-6-on erhalten. F. 106–108°C.
- b) Eine Lösung von 2,45g 5,6-Dihydro-cis-trans-11-(4-benzyloxycarbonyl-piperazin-1-ylcarbonylmethylen)-11H-dibenz[b,e]azepin-6-on in 35 ml Methanol wird bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck in Gegenwart von 0,3g PtO₂ hydriert. Nach 10 Tagen erhält man nach Filtration und Abdampfen des Lösungsmittels ein Rohmaterial, das durch Flash-Chromatographie gereinigt wird (Elutionsmittel Methylchlorid–Methanol–32% HN₃OH 90:10:1) · 0,7g. F. 111–112°C.

Beispiel 17**5,6-Dihydro-cis-trans-11-(piperidin-4-yloxycarbonylmethylen)-11 H-dibenz[b,e]azepin-6-on**

a) 0,04 g 80%iges Natriumhydrid wird portionsweise zu einer Lösung von 1,59 g 1-Benzoyloxycarbonyl-4-hydroxy-piperidin in 3,5 ml trockenem THF zugegeben; nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung wird diese Alkoholatlösung zu einer Lösung von 2,0 g cis-trans-5,6-Dihydro-6-oxo-11 H-dibenz[b,e]azepin-11-ylidenessigsäure, die mit 1,22 g 1,1'-Carbonyl-diimidazol aktiviert ist, in 12 ml trockenem DMF zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 2,5 h gerührt und dann in Wasser gegossen, wobei sich ein Feststoff absetzt, der abfiltriert und mit Wasser gewaschen wird. Nach Chromatographie (Elutionsmittel Toluol-Essigester 7:3) werden 1,32 g 5,6-Dihydro-cis-trans-11-(1-benzoyloxycarbonyl-piperidin-4-yloxycarbonylmethylen)-11 H-dibenz[b,e]azepin-6-on erhalten. F. 82–83°C.

Ähnlich wird aus dem entsprechenden Säurederivat dargestellt:

5,6-Dihydro-11-(1-benzoyloxycarbonyl-piperidin-4-yloxycarbonylmethyl)-11 H-dibenz[b,e]azepin-6-on. F. 74–75°C.

b) Zu einer Lösung von 2,32 g 5,6-Dihydro-cis-trans-11-(1-benzoyloxycarbonyl-piperidin-4-yloxycarbonylmethylen)-11 H-dibenz[b,e]azepin-6-on in 40 ml trockenem Acetonitril werden 1,44 g Natriumiodid zugegeben. Danach werden tropfenweise unter Rühren 1,83 g Trimethylchlorosilan zugegeben und das entstehende Gemisch 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann zur Trockne eingedampft und die reine Titelverbindung (1,36 g) durch Flash-Chromatographie erhalten (Elutionsmittel Methylenchlorid-Methanol – 32% NH₄OH 90:10:1). F. 132–133°C.

Ähnlich wird dargestellt:

5,6-Dihydro-1-(piperidin-4-yloxycarbonylmethyl)-11 H-dibenz[b,e]azepin-6-on. F. 127–128°C.

Beispiel 18**5,10-Dihydro-5-(4-amino-butyryl)-11 H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on**

a) Eine Suspension von 20,0 g 5,10-Dihydro-5-(4-chlor-butyryl)-11 H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on und 12,9 g N-Kalio-phthalimid in 120 ml trockenem DMF wird 3 h bei 100°C gerührt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wird dann in Wasser gegossen, wo sich ein halbfestes Material absetzt. Nach Extraktion mit Essigester und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 16,3 g genügend reines 5,10-Dihydro-5-(4-phthalimido-butyryl)-11 H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 255–258°C.

Ähnlich werden auch dargestellt:

5,10-Dihydro-5-(3-phthalimido-propionyl)-11 H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 250–252°C.

5,10-Dihydro-5-(2-phthalimido-acetyl)-11 H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 245–247°C.

b) 3,0 g 85%iges Hydrazinhydrat wird zu einer Suspension von 16,3 g 5,10-Dihydro-5-(4-phthalimido-butyryl)-11 H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on in 400 ml Methanol zugegeben und das Gemisch unter leichtem Rückfluß 3 h gerührt. Dann wird zu dem abgekühlten Reaktionsgemisch methanolische Salzsäure zugesetzt und dieses weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Feststoffe werden abfiltriert und verworfen, die Mutterlaugen eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie gereinigt (Elutionsmittel Methylenchlorid-Methanol – 32% NH₄OH 70:30:2). Ausb. 9,5 g der Titelverbindung. F. 125–127°C.

Ähnlich werden dargestellt:

5,10-Dihydro-5-(3-amino-propionyl)-11 H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 195–198°C.

5,10-Dihydro-5-(2-amino-acetyl)-11 H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 192–194°C.

Beispiel 19**Xanthen-9-carbonsäure-2-amino-ethylester**

a) 2,34 g 2-Benzoyloxycarbonyl imino-ethanol und 1,33 g Triethylamin werden in trockenem Tetrahydrofuran gelöst und bei Raumtemperatur unter Rühren 3,0 g Xanthen-9-carbonylchlorid zu der gebildeten Lösung zugetropt. Nach weiterem 20stündigem Rühren wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 4,1 g Xanthen-9-carbonsäure-2-benzoyloxycarbonylamino-ethylester. F. 130–132°C.

b) Eine Lösung von 3,2 g Xanthen-9-carbonsäure-2-benzoyloxycarbonylamino-ethylester in 35 ml Ethanol wird in Gegenwart von 0,5 g 10% Pd/C und der stöchiometrischen Menge Salzsäure hydriert. Nach Filtration und Abdampfen des Lösungsmittels verbleibt die reine Titelverbindung als Hydrochlorid. F. 168–170°C.

Beispiel 20**9-(Piperidin-3-ylmethyl)thioxanthen**

1,93 g 9-(1-methyl-piperidin-3-ylmethyl)thioxanthen werden in 10 ml Chloroform gelöst und 4,3 g wasserfreies Kaliumcarbonat zugegeben. Unter Rühren werden bei Raumtemperatur 10,1 g Chlorameisensäureethylester zugetropt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Temperatur auf 60°C erhöht und über Nacht weitergerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird dann filtriert, die Feststoffe verworfen und die Mutterlauge zur Trockne eingedampft. Verteilung des Rückstandes zwischen verdünnter Salzsäure und Diethylether liefert 1,3 g des Zwischenprodukts 9-(1-Ethoxycarbonyl-piperidin-3-ylaminomethyl)thioxanthen, das mit 48%iger Bromwasserstoffsäure umgesetzt wird und 0,88 g der Titelverbindung liefert. Dickes Öl.

Beispiel 21**5,6-Dihydro-11-(piperidin-4-ylmethoxycarbonyl)-11 H-dibenz[b,e]azepin-6-on**

a) 26 ml 1 M Boran-Tetrahydrofuran-Komplex-Lösung in THF wird langsam zu einer auf –15°C gekühlten Lösung von 7 g 1-Benzoyloxycarbonyl-piperidin-4-carbonsäure in 15 ml THF zugegeben und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird vorsichtig durch Zugabe von Wasser zersetzt. Dann werden 5,5 g Kaliumcarbonat zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mit wäßriger NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und im Vakuum eingedampft und liefert 5,5 g 1-Benzoyloxycarbonyl-piperidin-4-ylmethanol als dickes Öl.

b) 1,6 g 1,1'-Carbonyl-diimidazol werden unter Stickstoff zu einer Lösung von 2,5 g 5,6-Dihydro-6-oxo-dibenz[b,e]azepin-11-carbonsäure in 20 ml trockenem Dimethylformamid zugegeben und das Gemisch 30 min auf 40°C erhitzt. Dann wird ein Gemisch von 3,7 g 1-Benzoyloxycarbonyl-piperidin-4-ylmethanol und 2,25 g 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en in 20 ml trockenem DMF zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 40°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird in Wasser gegossen, wo ein Feststoff ausfällt, der abfiltriert wird

und 4,5g reines 5,6-Dihydro-11-(1-benzyloxycarbonyl-piperidin-4-ylmethoxycarbonyl)-11 H-dibenz[b,e]azepin-6-on ist. F. 185°C (Zers.).

- c) Eine Lösung von 4,2g 5,6-Dihydro-11-(1-benzyloxycarbonyl-piperidin-4-ylmethoxycarbonyl)-11 H-dibenz[b,e]azepin-6-on in 60ml Methanol wird bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck in Gegenwart von 10% Pd/C hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Nach Verreiben mit Diisopropylether werden 3g der Titelverbindung erhalten. F. 222°C (Zers.).

Beispiel 22

5,6-Dihydro-11-(piperidin-4-ylaminocarbonyl)-11 H-dibenz[b,e]azepin-6-on

- a) 11,4g Natrium-cyanotrihydroborat wird zu einer Lösung von 1-Benzyloxycarbonyl-piperidin-4-on (6g) und 19,8g Ammoniumacetat in 90ml Methanol zugegeben. Das Gemisch wird 30min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit 2M HCl zersetzt und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird zwischen NaOH und Methylchlorid verteilt. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei 4,8g reines 1-Benzyloxycarbonyl-4-amino-piperidin als Öl erhalten werden.
- b) 2g 1,1'-Carbonyl-diimidazol werden unter Stickstoff zu einer Lösung von 3,12g 5,6-Dihydro-6-oxo-dibenz[b,e]azepin-11-carbonsäure in 90ml trockenem THF zugegeben und das Gemisch 30 min auf 40°C erhitzt. Dann wird eine Lösung von 4,5g 1-Benzyloxycarbonyl-4-amino-piperidin in 50ml THF zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 40°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird in Wasser gegossen, wobei ein Feststoff ausfällt, der abfiltriert wird und aus 4,8g reinem 5,6-Dihydro-11-(1-benzyloxycarbonyl-piperidin-4-ylaminocarbonyl)-11 H-dibenz[b,e]azepin-6-on besteht. F. 192°C (Zers.).
- c) Eine Lösung von 4g 5,6-Dihydro-11-(1-benzyloxycarbonyl-piperidin-4-ylaminocarbonyl)-11 H-dibenz[b,e]azepin-6-on in 120ml Ethanol wird bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck in Gegenwart von 10% Pd/C hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Nach Verreiben mit Diisopropylether werden 2,5g der Titelverbindung erhalten. F. 219°C (Zers.).

Analog wird die folgende Verbindung dargestellt:

5,6-Dihydro-11-piperazinocarbonyl-11 H-dibenz[b,e]azepin-6-on. F. 205°C (Zers.).

Beispiel 23

5,6-Dihydro-11-[2-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-yl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on

Eine Lösung von 7,8g 5,11-Dihydro-11-[2-(piperazin-1-yl)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on und 2-Methyl-N-nitrosothioharnstoff (3,1g) in 70ml Methanol wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der abgesetzte Feststoff wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert und liefert 4,7g der Titelverbindung. F. 200°C (Zers.).

Nach dem gleichen Verfahren werden aus den entsprechenden Zwischenprodukten ebenfalls die folgenden Verbindungen erhalten:

5,10-Dihydro-11-[2-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-yl]acetyl]-4-methyl-11 H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 214–217°C.

5,10-Dihydro-11-[2-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-yl]acetyl]-6-chlor-11 H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 206–208°C.

5,10-Dihydro-5-[2-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-yl]acetyl]-11 H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 210°C.

5-[2-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-yl]acetyl]-5H-dibenz[b,f]azepin. F. 218–221°C.

10,11-Dihydro-5-[2-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-yl]acetyl]-5H-dibenz[b,f]azepin. F. 224–225°C.

5,11-Dihydro-3-chlor-11-[2-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-yl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on. F. 196–200°C (Zers.).

4,9-Dihydro-4-[2-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-yl]acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on. F. 213–216°C.

5,6-Dihydro-11-[2-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-yl]ethyliden]-11 H-dibenz[b,e]azepin-6-on. F. 189–193°C (Zers.).

5,6-Dihydro-5-[2-[4-[imino(nitroamino)methyl]homopiperazin-1-yl]acetyl]-11 H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 207–210°C.

5,6-Dihydro-11-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-ylcarbonylmethylen]-11 H-dibenz[b,e]azepin-6-on. F. 180–181°C.

5,6-Dihydro-11-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-ylcarbonylmethyl]-11 H-dibenz[b,e]azepin-6-on. F. 248–249°C.

5,6-Dihydro-11-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-4-ylloxycarbonylmethyl]-11 H-dibenz[b,e]azepin-6-on. F. 150–151°C.

5,10-Dihydro-5-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-3-ylcarbonyl]-11 H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. > 250°C.

5,10-Dihydro-5-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-3-ylaminocarbonyl]-11 H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 270°C.

5,10-Dihydro-5-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-4-ylaminocarbonyl]-11 H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 253–255°C.

5,10-Dihydro-5-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-4-ylcarbonyl]-11 H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 222–223°C.

4,9-Dihydro-4-[2-[8-[imino(nitroamino)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-7-yl]acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on. F. 198–200°C.

5,10-Dihydro-5-[2-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-4-yl]acetyl]-11 H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 175–178°C.

4,9-Dihydro-4-[2-[1-[imino(nitroamino)methyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl]acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on. F. 148–151°C.

4,9-Dihydro-4-[2-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-4-yl]acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on. F. 180°C (Zers.).

4,9-Dihydro-4-[2-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-4-yliden]acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on. F. 190–193°C.

5,11-Dihydro-11-[2-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-4-yl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on. F. 204–206°C.

5,6-Dihydro-11-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-4-ylloxycarbonylmethylen]-11 H-dibenz[b,e]azepin-6-on. F. 238–239°C.

5,10-Dihydro-5-[2-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-3-yl]acetyl]-11 H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 98°C (Zers.).

5,10-Dihydro-5-[3-(3-nitro-guanidino)propionyl]-11 H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 273°C.

5,10-Dihydro-5-[2-(3-nitro-guanidino)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 230°C.

5,10-Dihydro-5-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-ylcarbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 210–212°C.

5,10-Dihydro-5-[2-[8-[imino(nitroamino)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 250–252°C.

Beispiel 24

5,10-Dihydro-5-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-3-yloxy-carbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on

Zu einer Lösung von 1 g 1-[imino(nitroamino)methyl]-3-hydroxy-piperidin (dargestellt aus 1-Nitro-2-methyl-isothioharnstoff und 3-Hydroxy-piperidin) in 25 ml trockenem THF wird die stöchiometrische Menge von 80%igem Natriumhydrid (0,16 g) portionsweise zugegeben und die Suspension bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung gerührt. Zu dieser Lösung werden 1,9 g 5,10-Dihydro-5-chloroformyl-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen, wobei sich ein Feststoff absetzt, der abfiltriert wird. Die reine Titelverbindung wird durch Flash-Chromatographie gewonnen (Elutionsmittel Methylenchlorid–Methanol 90:10). Ausb. 0,21 g. F. 215°C (Zers.).

Beispiel 25

5,6-Dihydro-11-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-4-yloxy-carbonyl]-11H-dibenz[b,e]azepin-6-on

a) Eine Lösung von 10 g 4-Hydroxy-piperidin und 11,1 g 2-Methyl-N-nitro-isothioharnstoff in 100 ml Ethanol und 50 ml Wasser wird 5 h auf 45°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und zur Trockne eingedampft. Zu einer Lösung des rohen Rückstandes in Methanol wird Ionenaustauscherharz Amberhyst 15 (Janssen) zugegeben, und nach Abfiltrieren des Harzes und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum werden 14,8 g reines 1-[imino(nitroamino)methyl]-4-hydroxy-piperidin erhalten. F. 126°C (Zers.).

Analog wird 1-[imino(nitroamino)methyl]-3-hydroxy-piperidin dargestellt. F. 101°C (Zers.).

b) 9 g 1,1'-Carbonyl-diimidazol werden unter Stickstoff zu einer Lösung von 5,75 g 5,6-Dihydro-6-oxo-dibenz[b,e]azepin-11-carbonsäure in 75 ml trockenem Dimethylformamid zugegeben, und das Gemisch wird 30 min auf 40°C erhitzt. Dann wird ein Gemisch von 9,9 g 1-[imino(nitroamino)methyl]-4-hydroxy-piperidin und 7,6 g 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en in 75 ml trockenem Dimethylformamid zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird noch 1 h auf 40°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie gereinigt (Elutionsmittel Methylenchlorid–Methanol 95:5), wobei 10,5 g der Titelverbindung erhalten werden. F. 230°C (Zers.).

Die folgenden Verbindungen werden nach der Methode von Beispiel 24 dargestellt:

5,6-Dihydro-11-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-1-yloxy-carbonyl]-11H-dibenz[b,e]azepin-6-on. F. 233°C (Zers.).

5,6-Dihydro-11-[2-nitroimino-piperimidin-1-yloxy-carbonyl]-11H-dibenz[b,e]azepin-6-on. F. 245°C (Zers.).

Beispiel 26

5,10-Dihydro-5-[2-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-yl]acetyl]-4-methyl-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on (Verbindung 1)

Eine Lösung von 1 g 5,10-Dihydro-4-methyl-5-[2-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on in 15 ml Ameisensäure wird vorsichtig auf 0,5 g 10% Pd/C getropft. Das Reaktionsgemisch wird 5 h auf 40°C erhitzt, filtriert und zur Trockne eingedampft. Der rohe Rückstand wird in Ethanol gelöst und anschließend Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Aus der abgekühlten Lösung kristallisiert die Titelverbindung als Hydrochlorid als weißer Feststoff aus. 0,75 g, F. > 240°C.

MS (C.I.): 387 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₁H₂₆Cl₂N₆O₂ Gef.: C 54,01; H 5,68; N 17,98%

Ber.: C 54,20; H 5,63; N 18,06%

Nach dem oben beschriebenen Verfahren werden die folgenden Verbindungen erhalten:

5,10-Dihydro-6-chlor-5-[2-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-yl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on (Verbindung 2)

Dihydrochlorid (Ethanol). F. > 240°C.

MS (C.I.): 413 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₀H₂₃Cl₃N₆O₂ Gef.: C 49,91; H 4,75; N 17,45%

Ber.: C 49,45; H 4,77; N 17,30%

5,10-Dihydro-5-[2-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on (Verbindung 3)

Dihydrochlorid (Ethanol). F. 243–245°C (Zers.).

MS (C.I.): 379 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₀H₂₄Cl₂N₆O₂ Gef.: C 52,98; H 5,46; N 18,35%

Ber.: C 53,21; H 5,36; N 18,62%

5,11-Dihydro-11-[2-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-yl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (Verbindung 4)

Dihydrochlorid (Ethanol). F. 229–230°C (Zers.).

MS (C.I.): 380 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₁₉H₂₃Cl₂N₇O₂ Gef.: C 50,11; H 5,22; N 21,50%

Ber.: C 50,44; H 5,12; N 21,68%

**5-[2-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-yl]acetyl]-5H-dibenz[b,f]azepin
(Verbindung 5)**

Diformiat (Diethylether-Aceton). F. 82–84°C (Zers.).

MS (C.I.): 362 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₅	Gef.: C 60,54; H 6,22; N 15,07%
	Ber.: C 60,91; H 6,00; N 15,44%

**5,10-Dihydro-5-[2-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-yl]acetyl]5H-dibenz[b,f]azepin
(Verbindung 6)**

Diformiat (Diethylether-Aceton). F. 65–70°C (Zers.).

MS (C.I.): 364 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₆	Gef.: C 60,28; H 6,59; N 15,04%
	Ber.: C 60,64; H 6,42; N 15,38%

**5,11-Dihydro-3-chlor-11-[2-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-yl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
(Verbindung 7)**

Dihydrochlorid (Ethanol). F. 235–238°C (Zers.).

MS (C.I.): 414 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₁₈ H ₂₂ Cl ₃ H ₇ O ₂	Gef.: C 47,04; H 4,60; N 19,89%
	Ber.: C 46,88; H 4,55; N 20,14%

**4,9-Dihydro-4-[2-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-yl]acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on
(Verbindung 8)**

Diformiat (Diethylether). F. 84–90°C (Zers.).

MS (C.I.): 385 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₀ H ₂₄ N ₆ O ₆ S	Gef.: C 50,33; H 5,13; N 17,41%
	Ber.: C 50,41; H 5,08; N 17,63%

**5,6-Dihydro-11-[2-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-yl]ethyliden]-11H-dibenz[b,e]azepin-6-on
(Verbindung 9)**

Dihydrochlorid (Isopropylalkohol). F. > 245°C

MS (C.I.): 362 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₁ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O	Gef.: C 57,86; H 5,71; N 16,01%
	Ber.: C 58,07; H 5,80; N 16,12%

**5,10-Dihydro-5-[2-[4-[imino(nitroamino)methyl]homopiperazin-1-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 10)**

Dihydrochlorid (Ethanol). F. 205–207°C (Zers.).

MS (C.I.): 392 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₁ H ₂₅ Cl ₂ N ₆ O ₂	Gef.: C 58,70; H 5,59; N 19,71%
	Ber.: C 58,94; H 5,65; N 19,64%

**5,6-Dihydro-11-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-ylcarbonylmethylen]-11H-dibenz[b,e]azepin-6-on
(Verbindung 11)**

Formiat (Diethylether). F. 120–121°C (Zers.).

MS (C.I.): 376 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₄	Gef.: C 62,36; H 5,62; N 16,50%
	Ber.: C 62,69; H 5,50; N 16,62%

**5,6-Dihydro-11-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-ylcarbonylmethyl]-11H-dibenz[b,e]azepin-6-on
(Verbindung 12)**

Formiat (Diethylether). F. 89–91°C (Zers.).

MS (C.I.): 378 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₄	Gef.: C 62,11; H 6,04; N 16,44%
	Ber.: C 62,40; H 5,95; N 16,54%

**5,6-Dihydro-11-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-4-yloxy-carbonylmethyl]-11H-dibenz[b,e]azepin-6-on
(Verbindung 13)**

Formiat (Ethanol). F. 246–247°C (Zers.).

MS (C.I.): 393 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₅	Gef.: C 62,85; H 6,06; N 12,59%
	Ber.: C 63,00; H 5,98; N 12,78%

5,10-Dihydro-5-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-3-ylcarbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 14)

Formiat (Ethanol-Diethylether). F. 196–199°C (Zers.).

MS (C.I.): 364 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₁H₂₃N₅O₄

Gef.: C 61,42; H 5,69; N 17,00%

Ber.: C 61,60; H 5,66; N 17,11%

5,10-Dihydro-5-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-4-ylaminocarbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 15)

Formiat (Diethylether). F. 207–210°C (Zers.).

MS (C.I.): 379 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₁H₂₄N₆O₄

Gef.: C 59,18; H 5,78; N 19,54%

Ber.: C 59,42; H 5,69; N 19,80%

5,10-Dihydro-5-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-3-ylaminocarbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 16)

Formiat (Ethanol-Diethylether). F. 190°C (Zers.).

MS (C.I.): 379 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₁H₂₄N₆O₄

Ber.: C 59,31; H 5,80; N 19,58%

Gef.: C 59,42; H 5,69; N 19,80%

5,10-Dihydro-5-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-4-ylcarbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 17)

Hydrochlorid (Ethanol). F. 235°C (Zers.).

MS (C.I.): 364 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₀H₂₂ClN₅O₂

Gef.: C 60,07; H 5,55; N 17,52%

Ber.: C 60,18; H 5,53; N 17,52%

5,10-Dihydro-5-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-3-yloxyacarbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 18)

Formiat (Aceton-Diethylether). F. 110–140°C (Zers.).

MS (C.I.): 380 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₁H₂₃N₅O₆

Gef.: C 59,08; H 5,60; N 16,15%

Ber.: C 59,28; H 5,45; N 16,46%

4,9-Dihydro-4-[2-[8-[imino(nitroamino)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on
(Verbindung 19)

Formiat (Diethylether). F. 60–64°C (Zers.).

MS (C.I.): 410 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₂H₂₅N₅O₄S

Gef.: C 57,78; H 5,63; N 15,02%

Ber.: C 58,00; H 5,53; N 15,37%

5,10-Dihydro-5-[2-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-4-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 20)

Hydrochlorid (Aceton-Diethylether). F. 115–118 (Zers.).

MS (C.I.): 378 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₁H₂₄ClN₅O₂

Gef.: C 60,77; H 5,81; N 17,03%

Ber.: C 60,93; H 5,84; N 16,92%

4,9-Dihydro-4-[2-[1-[imino(nitroamino)methyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl]acetyl]-4H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on
(Verbindung 21)

Hydrochlorid (Ethanol-Diethylether). F. 173–178°C (Zers.).

MS (C.I.): 382 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₁₉H₂₀ClN₅O₂S

Gef.: C 54,29; H 4,75; N 16,80%

Ber.: C 54,60; H 4,82; N 16,76%

4,9-Dihydro-4-[2-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-4-yl]acetyl]-4 H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on
(Verbindung 22)

Hydrochlorid (Wasser). F. 205–208°C (Zers.).

MS (C.I.): 384 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₁₉ H ₂₂ Cl ₆ N ₅ O ₂ S	Gef.: C 54,15; H 5,33; N 16,50%
	Ber.: C 54,34; H 5,28; N 16,68%

4,9-Dihydro-4-[2-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-4-yliden]acetyl]-4 H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on
(Verbindung 23)

Hydrochlorid (Ethanol–Diethylether). F. 198–204°C (Zers.).

MS (C.I.): 382 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₁₉ H ₂₀ ClN ₅ O ₂ S	Gef.: C 54,25; H 4,89; N 16,54%
	Ber.: C 54,60; H 4,82; N 16,76%

5,11-Dihydro-11-[2-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-4-yl]acetyl]-6 H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
(Verbindung 24)

Hydrochlorid (Ethanol). F. 183–186°C.

MS (C.I.): 379 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₀ H ₂₃ ClN ₆ O ₂	Gef.: C 57,60; H 5,62; N 20,31%
	Ber.: C 57,89; H 5,59; N 20,26%

5,6-Dihydro-11-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-4-yloxy-carbonylmethylen]-11 H-dibenz[b,e]azepin-6-on
(Verbindung 25)

Hydrochlorid (Ethanol–Diethylether). F. 200–204°C (Zers.).

MS (C.I.): 391 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ O ₃	Gef.: C 66,51; H 5,88; N 14,03%
	Ber.: C 66,64; H 5,84; N 14,13%

5,10-Dihydro-5-[2-[1-[imino(nitroamino)methyl]piperidin-3-yl]acetyl]-11 H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 26)

Hydrochlorid (Aceton–Diethylether). F. 145–148°C.

MS (C.I.): 378 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₁ H ₂₄ ClN ₅ O ₂	Gef.: C 60,65; H 5,94; N 16,69%
	Ber.: C 60,93; H 5,84; N 16,92%

5,10-Dihydro-5-(3-guanidino-propionyl)-11 H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 27)

Hydrochlorid (Aceton). F. 238–243°C (Zers.).

MS (C.I.): 324 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₁₇ H ₁₈ ClN ₆ O ₂	Gef.: C 56,67; H 5,12; N 19,31%
	Ber.: C 56,74; H 5,04; N 19,47%

5,10-Dihydro-5-(2-guanidino-acetyl)-11 H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 28)

Hydrochlorid (Ethanol). F. 230–232°C.

MS (C.I.): 310 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₁₆ H ₁₆ ClN ₅ O ₂	Gef.: C 55,32; H 4,75; N 20,09%
	Ber.: C 55,57; H 4,66; N 20,25%

5,10-Dihydro-5-(1-carbamimidoyl-piperazin-4-yl-carbonyl)-11 H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 29)

Hydrochlorid (Aceton–Diethylether). F. 206–209°C (Zers.).

MS (C.I.): 365 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₁₉ H ₂₁ ClN ₆ O ₂	Gef.: C 56,79; H 5,35; N 20,88%
	Ber.: C 56,92; H 5,98; N 20,97%

5,10-Dihydro-5-[2-(8-carbimimidoyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)acetyl]-11 H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 30)

Formiat (Diethylether). F. 160°C (Zers.).

MS (C.I.): 404 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₄ H ₂₇ N ₆ O ₄	Gef.: C 64,01; H 6,13; N 15,42%
	Ber.: C 64,12; H 6,05; N 15,58%

**5,6-Dihydro-11-(1-carbamimidoyl-piperidin-4-yloxy-carbonyl)-11H-dibenz[b,e]azepin-6-on
(Verbindung 31)**

Hydrochlorid (Acetonitril). F. 215°C.

MS (C.I.): 379 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₁ H ₂₃ ClN ₄ O ₃	Gef.: C 60,77; H 5,63; N 13,46%
	Ber.: C 60,79; H 5,59; N 8,55%.

**5,6-Dihydro-11-(1-carbamimidoyl-piperidin-3-yloxy-carbonyl)-11H-dibenz[b,e]azepin-6-on
(Verbindung 32)**

Hydrochlorid (Acetonitril). F. 167°C.

MS (C.I.): 379 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₁ H ₂₃ ClN ₄ O ₃	Gef.: C 60,75; H 5,56; N 13,50%
	Ber.: C 60,79; H 5,59; N 13,50%.

**5,6-Dihydro-11-(2-imino-piperimidin-5-yloxy-carbonyl)-11H-dibenz[b,e]azepin-6-on
(Verbindung 33)**

Hydrochlorid (Acetonitril). F. 320°C.

MS (C.I.): 351 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₁₉ H ₁₉ ClN ₄ O ₃	Gef.: C 60,03; H 4,90; N 14,55%
	Ber.: C 58,99; H 4,95; N 14,48%.

Beispiel 27**4,9-Dihydro-4-[2-(4-carbamimidoyl-homopiperazin-1-yl)acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on
(Verbindung 34)**

Ein Gemisch von 0,72 g 4,9-Dihydro-4-[2-(homopiperazin-1-yl)acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on-dihydrochlorid und 0,14 g Cyanamid in 0,15 ml Wasser wird 3h auf 100°C erhitzt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und Picrinsäure zugesetzt. Das Picrat wird abfiltriert und zwischen 30 ml konzentrierter Salzsäure und 60 ml Benzen suspendiert. Die Suspension wird auf 80°C erhitzt, bis sich zwei klare Schichten gebildet haben.

Die wäßrige Schicht wird abgetrennt und zur Trockne eingedampft. Das so erhaltene rohe Hydrochlorid der Titelverbindung wird durch Umkristallisation aus Ethanol gereinigt. 0,25 g.

F. 228–230°C (Zers.).

MS (C.I.): 399 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₁₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₆ O ₂ S	Gef.: C 48,08; H 5,19; N 17,60%
	Ber.: C 48,40; H 5,13; N 17,83%.

Nach der oben beschriebenen Methode werden auch die folgenden Verbindungen dargestellt:

**5,10-Dihydro-5-[2-(4-carbamimidoyl-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on.
(Verbindung 35)**

Dihydrochlorid (Ethanol–Diethylether). F. 240–242°C (Zers.).

MS (C.I.): 407 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₂ H ₂₈ Cl ₂ N ₆ O ₂	Gef.: C 54,88; H 5,95; N 17,40%
	Ber.: C 55,11; H 5,88; N 17,53%.

**4,9-Dihydro-4-[2-(4-carbamimidoyl-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl)acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on
(Verbindung 36)**

Dihydrochlorid (Ethanol–Diethylether). F. 215–216°C (Zers.).

MS (C.I.): 413 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₀ H ₂₆ Cl ₂ N ₆ O ₂ S	Gef.: C 49,66; H 5,46; N 17,04%
	Ber.: C 49,48; H 5,40; N 17,31%.

**5,11-Dihydro-11-[2-(4-carbamimidoyl-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
(Verbindung 37)**

Dihydrochlorid (Ethanol–Diethylether). F. 172–178°C (Zers.).

MS (C.I.): 408 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₁ H ₂₇ Cl ₂ N ₇ O ₂	Gef.: C 52,41; H 5,71; N 20,18%
	Ber.: C 52,50; H 5,66; N 20,41%.

**5,11-Dihydro-11-[2-(4-carbamimidoyl-homopiperazin-1-yl)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
(Verbindung 38)**

Dihydrochlorid (Ethanol–Diethylether). F. 201–207°C (Zers.).

MS (C.I.): 394 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ N ₇ O ₂	Gef.: C 51,40; H 5,43; N 20,85%
	Ber.: C 51,50; H 5,40; N 21,03%.

9-(2-Guanidino-ethoxycarbonyl)xanthen**(Verbindung 39)**

Hydrochlorid (Ethanol-Diethylether). F. 80–85°C (Zers.).

MS (C.I.): 312 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₁₇ H ₁₈ ClN ₃ O ₂	Gef.: C 58,53; H 5,24; N 11,97%
	Ber.: C 58,69; H 5,21; N 12,08%

9-(1-Carbamimidoyl-piperidin-3-ylmethyl)thioxanthen**(Verbindung 40)**

Hydrochlorid (Aceton). F. 190–193°C.

MS (C.I.): 338 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₀ H ₂₄ ClN ₃ S	Gef.: C 64,09; H 6,58; N 11,05%
	Ber.: C 64,24; H 6,74; N 11,24%

5,6-Dihydro-11-(1-carbamimidoyl-piperidin-4-ylmethoxycarbonyl)-11H-dibenz[b,e]azepin-6-on**(Verbindung 41)**

Formiat (Acetonitril). F. 241°C.

MS (C.I.): 393 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₆	Gef.: C 63,08; H 5,99; N 12,71%
	Ber.: C 63,00; H 5,98; N 12,78%

5,6-Dihydro-11-[1-carbamimidoyl-piperidin-4-ylcarbonyl]-11H-dibenz[b,e]azepin-6-on**(Verbindung 42)**

Formiat (Acetonitril). F. 252°C.

MS (C.I.): 378 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₄	Gef.: C 62,51; H 6,04; N 16,47%
	Ber.: C 62,40; H 5,95; N 16,54%

5,6-Dihydro-11-(4-carbamimidoyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-11H-dibenz[b,e]azepin-6-on

Formiat (Acetonitril). F. 204°C.

MS (C.I.): 364 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₄	Gef.: C 61,50; H 5,58; N 16,97%
	Ber.: C 61,60; H 5,66; N 17,10%

Beispiel 28**5,10-Dihydro-5-[2-(4-carbamimidoyl-piperazin-1-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on****(Verbindung 3)**

Eine Lösung von 1,2 g 5,10-Dihydro-5-[2-(piperazin-1-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on und 0,8 g S-Methylisothioharnstoff-sulfat in 30 ml Ethanol wird 24 h unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft. Nach Flash-Chromatographie (Elutionsmittel Methanol-Essigsäure-Ammoniumhydroxid 100:2:3) wird die rohe Titelverbindung erhalten. Sie wird über das Ficrat gereinigt, aus dem sich das Hydrochlorid leicht erhalten läßt. 0,55 g. F. 241–243°C (Zers., aus Ethanol).

MS (C.I.): 379 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₆ O ₂	Gef.: C 53,02; H 5,31; N 18,70%
	Ber.: C 53,21; H 5,36; N 18,62%

Analog werden die folgenden Verbindungen erhalten.

5,11-Dihydro-11-[2-(4-carbamimidoyl-piperazin-1-yl)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on**(Verbindung 4)**

Dihydrochlorid (Ethanol). F. 229–230°C (Zers.).

MS (C.I.): 380 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₁₉ H ₂₃ Cl ₂ N ₇ O ₂	Gef.: C 50,21; H 5,23; N 21,57%
	Ber.: C 50,44; H 5,12; N 21,68%

5,10-Dihydro-5-(4-guanidino-butyl)-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on**(Verbindung 44)**

Hydrochlorid (Ethanol-Diethylether). F. 162–168°C (Zers.).

MS (C.I.): 338 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₁₈ H ₂₀ ClN ₆ O ₂	Gef.: C 57,60; H 5,43; N 18,61%
	Ber.: C 57,83; H 5,39; N 18,74%

Beispiel 29**5,11-Dihydro-3-chlor-11-[2-(4-carbamimidoyl-piperazin-1-yl)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
(Verbindung 7)**

Eine Lösung von 1,5 g 5,11-Dihydro-3-chlor-11-[2-[4-[imino(nitroamino)methyl]piperazin-1-yl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on in 30 ml Ameisensäure wird 8 h auf 50°C in Gegenwart von 5,9 g $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und zur Trockne eingedampft. Dann werden 30 ml Wasser und 3 ml 37%ige HCl zugesetzt und durch diese Lösung H_2S durchgeleitet. Das abgesetzte SnS wird abfiltriert, und aus der zur Trockne eingedampften Lösung wird die rohe Titelverbindung erhalten. Diese wird durch Umkristallisation aus absolutem Ethanol gereinigt. 0,35 g. F. 235–238 (Zers.).

MS (C.I.): 414 m/e [M + H]⁺

Analyse:

 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{N}_7\text{O}_2$

Gef.: C 46,73; H 4,62; N 20,01%

Ber.: C 46,88; H 4,55; N 20,14%

Beispiel 30**5,10-Dihydro-5-[2-[4-[methyl(thiocarbamoyl)]piperazin-1-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on**

Eine Lösung von 0,5 g 5,10-Dihydro-5-[2-(piperazin-1-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on und 0,2 g Methylisothiocyanat in Methanol wird 1 h unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und zur Trockne eingedampft. Die reine Titelverbindung wird durch Umkristallisation des Rückstandes aus absolutem Ethanol erhalten. 0,4 g. F. 235–236°C.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren werden aus den entsprechenden Zwischenprodukten die folgenden Verbindungen erhalten.

5,11-Dihydro-11-[2-[4-[methyl(thiocarbamoyl)]piperazin-1-yl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on. F. 250–251°C.

5,10-Dihydro-5-[2-[4-[isopropyl(thiocarbamoyl)]piperazin-1-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 139–143°C.

4,9-Dihydro-4-[2-[4-[isopropyl(thiocarbamoyl)]piperazin-1-yl]acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

F. 201–204°C.

5,10-Dihydro-5-[2-[1-[isopropyl(thiocarbamoyl)]piperidin-4-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 146–148°C.

5,10-Dihydro-5-[2-[1-[octyl(thiocarbamoyl)]piperidin-4-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 180–183°C.

5,10-Dihydro-5-[2-[4-[octyl(thiocarbamoyl)]piperazin-1-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 118–120°C.

4,9-Dihydro-4-[2-[4-[octyl(thiocarbamoyl)]piperazin-1-yl]acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on. F. 109–112°C.

5,10-Dihydro-5-[4-[octyl(thiocarbamoyl)]piperazin-1-ylcarbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 150–152°C.

5,10-Dihydro-5-[2-[4-[tert-butyl(thiocarbamoyl)]piperazin-1-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 135–138°C.

9-[2-(N-Methyl-thioureido)ethoxycarbonyl]thioxanthen. F. 140–142°C.

Beispiel 31**5,10-Dihydro-5-[2-(4-methyliminomethyl-piperazin-1-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on****(Verbindung 45)**

Eine Suspension von 0,89 g 5,10-Dihydro-5-[2-[4-[methyl(thiocarbamoyl)]piperazin-1-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on und 4 g Raney-Nickel in Dichlormethan wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird filtriert, Salzsäure in Ethanol zugesetzt und die klare Lösung zur Trockne eingedampft. Das rohe Hydrochlorid wird durch Umkristallisation aus Aceton gereinigt. 0,24 g. F. 182°C (Zers.).

MS (C.I.): 378 m/e [M + H]⁺

Analyse:

 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$

Gef.: C 55,80; H 5,63; N 15,41%

Ber.: C 56,00; H 5,59; N 15,55%

Die folgenden Verbindungen werden analog dargestellt.

5,10-Dihydro-5-[2-(1-isopropyliminomethyl-piperidin-4-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on**(Verbindung 46)**

Hydrochlorid (Ethanol–Ethylacetat). F. 204–206°C (Zers.).

MS (C.I.): 405 m/e [M + H]⁺

Analyse:

 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_2$

Gef.: C 65,15; H 6,80; N 12,57%

Ber.: C 65,22; H 6,84; N 12,67%

4,9-Dihydro-4-[2-(4-octyliminomethyl-piperazin-1-yl)acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,4]benzodiazepin-6-on**(Verbindung 47)**

Dihydrochlorid (Ethanol–Essigester). F. 160–162°C (Zers.).

MS (C.I.): 482 m/e [M + H]⁺

Analyse:

 $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$

Gef.: C 56,26; H 6,77; N 12,54%

Ber.: C 56,31; H 6,73; N 12,63%

5,10-Dihydro-5-[2-(1-octyliminomethyl-piperidin-4-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on**(Verbindung 48)**

Hydrochlorid (Ethanol–Diethylether). F. 230–235 (Zers.).

MS (C.I.): 475 m/e [M + H]⁺

Analyse:

 $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{ClN}_4\text{O}_2$

Gef.: C 68,05; H 7,73; N 10,82%

Ber.: C 68,16; H 7,69; N 10,96%

5,11-Dihydro-11-[2-(4-methyliminomethyl-piperazin-1-yl)acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
(Verbindung 49)

Dihydrochlorid (Aceton). F. 218–220°C (Zers.).

MS (C.I.): 379 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₆ O ₂	Gef.: C 53,07; H 5,41; N 18,54%
	Ber.: C 53,21; H 5,36; N 18,62%

Xanthen-9-carbonsäure-2-guanidino-ethylester
(Verbindung 50)

Hydrochlorid (Diethylether). F. 70–78 (Zers.; nach Gefriertrocknung).

MS (C.I.): 311 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₁₈ H ₁₈ ClN ₂ O ₃	Gef.: C 62,03; H 5,64; N 7,94%
	Ber.: C 62,33; H 5,55; N 8,08%

5,10-Dihydro-5-[2-(4-isopropyliminomethyl-piperazin-1-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 51)

Dihydrochlorid (Ethanol–Diethylether). F. 200°C (Zers.).

MS (C.I.): 406 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₃ H ₂₆ Cl ₂ N ₆ O ₂	Gef.: C 57,70; H 6,13; N 14,63%
	Ber.: C 57,74; H 6,11; N 14,64%

5,10-Dihydro-5-[2-(4-tert-butyliminomethyl-piperazin-1-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 52)

Dihydrochlorid (Ethanol–Diethylether). F. 230°C (Zers.).

MS (C.I.): 420 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₄ H ₃₁ Cl ₂ N ₆ O ₂	Gef.: C 58,47; H 6,40; N 14,08%
	Ber.: C 58,53; H 6,34; N 14,22%

5,10-Dihydro-5-(4-octyliminomethyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 53)

Hydrochlorid (Ethanol–Diethylether). F. 140–143°C (Zers.).

MS (C.I.): 462 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₅ H ₃₆ ClN ₅ O ₂	Gef.: C 65,06; H 7,31; N 13,98%
	Ber.: C 65,11; H 7,29; N 14,06%

4,9-Dihydro-4-[2-(4-isopropyliminomethyl-piperazin-1-yl)acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on
(Verbindung 54)

Dihydrochlorid (Aceton). F. 224–226°C (Zers.).

MS (C.I.): 412 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₁ H ₂₇ Cl ₂ N ₅ O ₂ S	Gef.: C 52,00; H 5,65; N 14,39%
	Ber.: C 52,06; H 5,62; N 14,46%

Beispiel 32**5,6-Dihydro-11-[2-(1-iminomethyl-piperazin-4-yl)ethyliden]-11H-dibenz[b,e]azepin-6-on**
(Verbindung 55)

Eine Lösung von 1,8 g Formimidsäureethylester und 5,6 g 5,6-Dihydro-11-[2-(1-iminomethyl-piperazin-4-yl)ethyliden]-11H-dibenz[b,e]azepin-6-on in 50 ml absolutem Ethanol wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingedampft, und aus dem rohen Rückstand wird durch Umkristallisation aus Isopropylalkohol die reine Titelverbindung erhalten.

2,2 g Dihydrochlorid. F. 245°C (Zers.).

MS (C.I.): 355 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₁ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O	Gef.: C 59,81; H 6,06; N 13,25%
	Ber.: C 60,00; H 5,99; N 13,33%

Analog wird die folgende Verbindung erhalten.

9-(1-iminomethyl-piperidin-3-ylmethyl)thioxanthen
(Verbindung 56)

Hydrochlorid (Aceton–Diethylether). F. 207–210°C (Zers.).

MS (C.I.): 323 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ S	Gef.: C 66,85; H 6,51; N 7,77%
	Ber.: C 66,93; H 6,46; N 7,80%

Beispiel 33

5,10-Dihydro-5-[2-[4-(1-imino-ethyl)piperazin-1-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on (Verbindung 57)

Eine Lösung von 0,5 g 5,10-Dihydro-5-[2-(piperazin-1-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]deazepin-11-on und 0,2 g Acetimidessäureethylester-hydrochlorid in 15 ml Ethanol wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der abgesetzte Feststoff wird abfiltriert und aus Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei 0,23 g der Titelverbindung als Hydrochlorid erhalten werden. F. 215°C (Zers.).

MS (C.I.): 378 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₁H₂₅Cl₂N₅O₂ Gef.: C 55,73; H 5,62; N 15,45%
Ber.: C 56,00; H 5,59; N 15,55%.

Nach dem beschriebenen Verfahren werden auch die folgenden analogen Verbindungen dargestellt.

5,11-Dihydro-11-[2-[4-(1-imino-ethyl)piperazin-1-yl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on (Verbindung 58)

Dihydrochlorid (Ethanol-Aceton). F. 200–202°C (Zers.).

MS (C.I.): 379 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₀H₂₄Cl₂N₆O₂ Gef.: C 53,04; H 5,41; N 18,55%
Ber.: C 53,21; H 5,36; N 18,62%.

4,9-Dihydro-4-[2-[4-(1-imino-ethyl)piperazin-1-yl]acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on (Verbindung 59)

Picrat (Wasser). F. > 280°C.

MS (C.I.): 384 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₃H₂₇N₁₁O₁₀S Gef.: C 44,33; H 3,18; N 18,40%
Ber.: C 44,23; H 3,23; N 18,31%.

5,10-Dihydro-5-[2-[1-(1-imino-ethyl)piperidin-4-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on (Verbindung 60)

Hydrochlorid (Aceton). F. 125–130°C (Zers.).

MS (C.I.): 377 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₂H₂₅ClN₄O₂ Gef.: C 63,66; H 6,15; N 13,40%
Ber.: C 63,99; H 6,10; N 13,57%.

5,10-Dihydro-5-[2-[1-(1-imino-ethyl)piperidin-3-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on (Verbindung 61)

Picrat (Wasser). F. > 280°C.

MS (C.I.): 377 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₈H₂₇N₇O₉ Gef.: C 55,60; H 4,53; N 16,12%
Ber.: C 55,53; H 4,49; N 16,19%.

5,10-Dihydro-5-[1-(1-imino-ethyl)piperidin-3-ylcarbonyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on (Verbindung 62)

Hydrochlorid (Aceton-Diethylether). F. 130°C (Zers.).

MS (C.I.): 363 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₁H₂₃ClN₄O₂ Gef.: C 63,02; H 5,85; N 13,98%
Ber.: C 63,23; H 5,81; N 14,05%.

9-[1-(1-imino-ethyl)piperidin-3-ylmethyl]thioxanthen (Verbindung 63)

Hydrochlorid (Ethanol-Diethylether). F. 295–198°C (Zers.). MS (C.I.): 337 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₁H₂₆ClN₂S Gef.: C 67,57; H 6,35; N 7,39%
Ber.: C 67,63; H 6,76; N 7,51%.

Beispiel 34**5,10-Dihydro-5-[2-[4-(1-methylimino-ethyl)piperazin-1-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on****(Verbindung 64)**

Eine Lösung von 0,5 g 5,10-Dihydro-5-[2-(piperazin-1-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on und 0,24 g N-Methylacetimidessäurephenylester in 15 ml Aceton und 5 ml Ethanol wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird eine Lösung von Chlorwasserstoff in Ethanol zugesetzt und das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Elutionsmittel Methanol-Essigsäure-NH₄OH 100:2:3) werden 0,4 g der reinen Titelverbindung erhalten.

F. 224–227°C (Zers.; Aceton).

MS (C.I.): 392 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₂H₂₇Cl₂N₅O₂

Gef.: C 56,82; H 5,90; N 15,01%

Ber.: C 56,89; H 5,86; N 15,08%

Beispiel 35**4,9-Dihydro-4-[2-[4-(Imino(methylamino)methyl)piperazin-1-yl]acetyl]-10H-[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on**

Eine Lösung von 1 g 4,9-Dihydro-4-[2-(piperazin-1-yl)acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on und 0,67 g 1,2-Dimethylthiouronium-iodid in 10 ml Ethanol wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird abgekühlt und das abgesetzte Salz der Titelverbindung abfiltriert. 0,28 g. F. 248–250°C (Zers.).

MS (C.I.): 399 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₁₉H₂₃N₆O₂S

Gef.: C 43,30; H 4,43; N 15,71%

Ber.: C 43,35; H 4,40; N 15,97%

Analog wird die folgende Verbindung dargestellt.

5,10-Dihydro-5-[2-[4-(imino(methylamin)methyl)piperazin-1-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on**(Verbindung 66)**

Dihydrochlorid (Ethanol). F. 240°C (Zers.).

MS (C.I.): 393 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₁H₂₆Cl₂N₆O₂

Gef.: C 54,04; H 5,66; N 17,98%

Ber.: C 54,19; H 5,63; N 18,06%

Beispiel 36**5,10-Dihydro-5-[2-[4-[isopropylimino(methylamino)methyl]piperazin-1-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on****(Verbindung 67)**

Eine Lösung von 2 g 5,10-Dihydro-5-[2-[4-[isopropyl(thiocarbonyl)piperazin-1-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on und 0,65 g Dimethylsulfat in 40 ml Acetonitril wird 1 h unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und zur Trockne eingedampft. Zu dem Rückstand wird eine 33%ige Lösung von Methylamin in Ethanol (15 ml) zugesetzt. Dieses Reaktionsgemisch wird 48 h bei Raumtemperatur gerührt und dann zur Trockne eingedampft. Nach Reinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie (Elutionsmittel Methanol-Essigsäure-NH₄OH 100:2:3) werden 0,22 g der Titelverbindung erhalten. Hydrochlorid (Aceton).

F. 230–234°C (Zers.).

MS (C.I.): 435 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₄H₃₂Cl₂N₆O₂

Gef.: 56,71; H 6,41; N 16,35%

Ber.: C 56,80; H 6,36; N 16,56%

Nach dem gleichen Verfahren werden aus den entsprechenden Zwischenprodukten die folgenden Verbindungen ebenfalls dargestellt.

4,9-Dihydro-4-[2-[4-[methylamino(methylimino)methyl]piperazin-1-yl]acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on**(Verbindung 68)**

Dihydrochlorid (Isopropylalkohol). F. 245–246°C (Zers.).

MS (C.I.): 413 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₀H₂₆Cl₂N₆O₂S

Gef.: C 49,35; H 5,44; N 17,06%

Ber.: C 49,48; H 5,41; N 17,32%

5,10-Dihydro-5-[2-[4-[methylamino(methylimino)methyl]piperazin-1-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on**(Verbindung 69)**

Hydrochlorid (Ethanol-Diethylether). F. 228–234°C (Zers.).

MS (C.I.): 407 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₂H₂₈Cl₂N₆O₂

Gef.: C 54,84; H 5,96; N 17,21%

Ber.: C 55,11; H 5,88; N 17,53%

Beispiel 37**5,10-Dihydro-5-[2-[4-(Δ^2 -imidazolin-2-yl)piperazin-1-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 70)**

Eine Lösung von 0,5 g 5,10-Dihydro-5-[2-(piperazin-1-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on und 0,4 g 2-Methylthio-4,5-dihydroimidazol-hydroiodid in 10 ml Ethanol wird 4 h unter Rückfluß gekocht und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Das abgesetzte Rohprodukt wird abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. 0,2 g der reinen Titelverbindung werden als Hydroiodid erhalten. F. 272°C (Zers.).

MS (C.I.): 405 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₂H₂₆IN₆O₂ Gef.: C 50,51; H 4,70; N 15,75%
Ber.: C 49,63; H 4,73; N 15,78%.

Die folgenden Verbindungen werden analog dargestellt.

**9-[1-(Δ^2 -imidazolin-2-yl)piperidin-3-ylmethyl]thioxanthen
(Verbindung 71)**

Hydroiodid (Ethanol). F. 240–244°C (Zers.).

MS (C.I.): 365 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₂H₂₆IN₃S Gef.: C 53,54; H 5,30; N 8,63%
Ber.: C 53,77; H 5,33; N 8,55%.

**5,10-Dihydro-5-[2-[1-(Δ^3 -imidazolin-2-yl)piperidin-4-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 72)**

Hydroiodid (Methanol). F. 255–260°C (Zers.).

MS (C.I.): 404 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₃H₂₆IN₅O₂ Gef.: C 52,04; H 5,00; N 13,05%
Ber.: C 51,98; H 4,93; N 13,18%.

**5,11-Dihydro-11-[2-[1-(Δ^2 -imidazolin-2-yl)piperidin-4-yl]acetyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
(Verbindung 73)**

Hydrochlorid (Ethanol – Aceton). F. 138–140°C

MS (C.I.): 405 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₂H₂₅ClN₆O₂ Gef.: C 59,75; H 5,76; N 18,98%
Ber.: C 51,98; H 5,72; N 19,06%.

Beispiel 38**5,10-Dihydro-5-[2-(4-cyan-piperidin-1-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on**

Eine Lösung von 3,44 g 5,10-Dihydro-5-(2-chlor-acetyl)-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on, 2,65 g Piperidin und 1,2 g Triethylamin in 40 ml Aceton wird 24 h bei 45°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingedampft und 10%ige HCl in Wasser und Essigester zugesetzt. Die wäßrige Lösung wird abgetrennt und mit 17%iger Na₂CO₃-Lösung der pH-Wert auf 8 eingestellt. Das abgesetzte feste Produkt wird abfiltriert und getrocknet und stellt die Titelverbindung dar. 3,6 g. F. 193–195°C. Ähnlich werden aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen die folgenden Verbindungen dargestellt.

4,9-Dihydro-3-[2-(4-cyan-piperidin-1-yl)acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on. F. 128–130°C.

5,10-Dihydro-5-[2-(3-cyan-piperidin-1-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on. F. 90°C.

Beispiel 39**5,10-Dihydro-5-[2-(4-carbamimidoyl-piperidin-1-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 74)**

Ein Gemisch von 2 g 5,10-Dihydro-5-[2-(4-cyan-piperidin-1-yl)acetyl]-11H-dibenzoy[b,e][1,4]diazepin-11-on und 2,12 g Thioharnstoff wird 2 h auf 180°C erhitzt. Aus dem rohen Rückstand werden nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Elutionsmittel Methylenechlorid–Methanol–NH₄OH 90:10:1) 0,28 g der Titelverbindung erhalten.

Dihydrochlorid. F. 100–105°C (Zers.).

MS (C.I.): 378 m/e [M + H]⁺

Analyse:
C₂₁H₂₅Cl₂N₆O₂ Gef.: C 56,12; H 5,63; N 15,44%
Ber.: C 56,00; H 5,59; N 15,55%.

Die folgenden Verbindungen werden nach dem gleichen Verfahren dargestellt.

**4,9-Dihydro-4-[2-(4-carbamimidoyl-piperidin-1-yl)acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on
(Verbindung 75)**

Dihydrochlorid (Aceton – Diethylether). F. 210–215°C (Zers.).

MS (C.I.): 384 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₁₉H₂₃Cl₂N₅O₂S Gef.: 50,13; H 5,14; N 15,21%
Ber.: C 49,99; H 5,08; N 15,35%.

5,10-Dihydro-5-[2-[4-[imino(methylamino)methyl]piperidin-1-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 76)

Dihydrochlorid (Aceton). F. > 270°C.

MS (C.I.): 392 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₂ H ₂₇ Cl ₂ N ₅ O ₂	Gef.: C 56,70; H 5,94; N 14,98 %
	Ber.: C 56,89; H 5,86; N 15,08 %.

4,9-Dihydro-4-[2-[4-[imino(methylamino)methyl]piperidin-1-yl]acetyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on
(Verbindung 77)

Dihydrochlorid (Isopropylalkohol). F. 215–220°C.

MS (C.I.): 398 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₀ H ₂₆ Cl ₂ N ₅ O ₂ S	Gef.: C 60,19; H 5,94; N 17,50 %
	Ber.: C 60,43; H 5,83; N 17,62 %.

5,10-Dihydro-5-[2-[3-[imino(methylamino)methyl]piperidin-1-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 78)

Dihydrochlorid (Aceton). F. 240°C (Zers.).

MS (C.I.): 392 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₂ H ₂₇ Cl ₂ N ₅ O ₂	Gef.: 56,95; H 5,94; N 15,01 %
	Ber.: C 56,89; H 5,86; N 15,08 %.

5,10-Dihydro-5-[2-[4-[tert-butylamino(imino)methyl]piperidin-1-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 79)

Dihydrochlorid (Aceton–Diethylether). F. 220–2925°C (Zers.).

MS (C.I.): 434 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₅ H ₃₃ Cl ₂ N ₅ O ₃	Gef.: C 59,07; H 6,62; N 13,77 %
	Ber.: C 59,28; H 6,57; N 13,83 %.

Beispiel 40**5,10-dihydro-5-[2-[4-[imino(phenylamino)methyl]piperidin-1-yl]acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on**
(Verbindung 80)

Ein Gemisch von 2 g 5,10-Dihydro-5-[2-(4-cyan-piperidin-1-yl)acetyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on, 0,5 g Anilin und 0,75 g AlCl₃ in Tetrachlorethan wird vorsichtig 1 h auf 130 bis 140°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, Wasser zugesetzt und die beiden Phasen getrennt. Durch Zugabe einer wäßrigen Lösung von Picrinsäure zu der wäßrigen Phase wird das rohe Picrat der Titelverbindung erhalten. Dieses wird in herkömmlicher Weise in das Dihydrochlorid umgewandelt. 0,75 g. F. 240–243°C (Zers.).

MS (C.I.): 454 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₂₇ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₂	Gef.: C 61,66; H 6,01; N 13,16 %
	Ber.: C 61,59; H 5,55; N 13,31 %.

Beispiel 41**5,10-Dihydro-5-[3-(3-amino-propylamino)propionyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on**

- a) Ein Gemisch von 6,5 g 5,10-Dihydro-5-(3-chlor-propionyl)-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on, 5 g 3-Amino-propylcarbamidsäure-benzylester und 6,2 g wasserfreiem K₂CO₃ in 200 ml THF und 20 ml DMF wird 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingedampft und das intermediäre 5,10-Dihydro-5-[3-(3-benzyloxycarbonylamino-propylamino)propionyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on wird durch Flash-Chromatographie erhalten (Elutionsmittel CH₂Cl₂–Methanol 9:1). 3,5 g. Wachsartiger Feststoff.
- b) 3 g dieses Produkts werden in 60 ml absolutem Ethanol gelöst und bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck in Gegenwart von 0,5 g 10% Pd/C als Katalysator hydriert.

Nach Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge wird das Reaktionsgemisch filtriert und zur Trockne eingedampft. 2,4 g der Titelverbindung werden als weißes dickes Öl erhalten und direkt in der folgenden Stufe verwendet. Sie wird zur Identifizierung und Aufbewahrung in das Hydrochlorid umgewandelt und aus Ethanol umkristallisiert.

Nach dem gleichen Verfahren werden aus den entsprechenden Zwischenprodukten die folgenden Verbindungen dargestellt.

5,11-Dihydro-11-[3-(3-amino-propylamino)propionyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on.

Oxalat (Ethanol). F. 175–180°C (Zers.).

4,9-Dihydro-4-[3-(3-amino-propylamino)propionyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on

Oxalat (Ethanol). F. 188–191°C (Zers.).

Beispiel 42**5,10-Dihydro-5-[3-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-1-yl)propionyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 81)**

Eine Lösung von 0,8 g 5,10-Dihydro-5-[3-(3-amino-propylamino)propionyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on und 0,25 g Formamidin-acetat in 10 ml Ethanol wird 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Aceton gelöst und gasförmiger Chlorwasserstoff eingeleitet.

Das Hydrochlorid der Titelverbindung kristallisiert aus und wird abfiltriert und getrocknet. 0,45 g. F. 120°C. (Zers.).

MS (C.I.): 349 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₀H₂₂Cl₂N₄O₂ Gef.: C 62,18; H 5,59; N 14,41%

Ber.: C 62,41; H 5,50; N 14,56%.

Analog werden die folgenden Verbindungen erhalten.

**5,11-Dihydro-11-[3-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-1-yl)propionyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-6-on
(Verbindung 82)**

Hydrochlorid (Aceton-Diethylether). F. 114–116°C (Zers.).

MS (C.I.): 350 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₁₉H₂₀ClN₅O₂ Gef.: C 50,40; H 6,23; N 16,57%

Ber.: C 50,68; H 6,16; N 16,72%.

**4,9-Dihydro-4-[3-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-1-yl)propionyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on
(Verbindung 83)**

Hydrochlorid (Aceton-Diethylether). F. 70–71°C (Zers.).

MS (C.I.): 356 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₁₈H₁₈ClN₄O₂S Gef.: C 55,08; H 5,01; N 14,20%

Ber.: C 55,30; H 4,90; N 14,33%.

Beispiel 43**5,10-Dihydro-5-[3-(2-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-1-yl)propionyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 84)**

Eine Lösung von 1,8 g 5,10-Dihydro-5-[3-(3-amino-propylamino)propionyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on und 0,5 g Acetamidin-hydrochlorid in 7 ml Ethanol wird über Nacht gerührt. Das auskristallisierte Produkt wird abfiltriert und getrocknet und liefert 1,4 g der Titelverbindung als Hydrochlorid.

F. 209–211°C (Zers.).

MS (C.I.): 363 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₁H₂₃ClN₄O₂ Gef.: C 63,16; H 5,92; N 13,98%

Ber.: C 63,23; H 5,81; N 14,05%.

Ähnlich wird dargestellt:

**5,11-Dihydro-11-[3-(2-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-1-yl)propionyl]-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-on
(Verbindung 85)**

Hydrochlorid (Ethanol). F. 210°C (Zers.).

MS (C.I.): 364 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₀H₂₂ClN₅O₂ Gef.: C 60,12; H 5,59; N 17,42%

Ber.: C 60,07; H 5,55; N 17,52%.

Beispiel 44**5,10-Dihydro-5-[3-(2-amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-1-yl)propionyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 86)**

a) Eine Lösung von 2 g 5,10-Dihydro-5-[3-(3-amino-propylamino)propionyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on und 0,8 g 2-Methyl-1-nitro-isothioharnstoff in Wasser wird bei Raumtemperatur 48 h gerührt. Der abgesetzte Feststoff wird abfiltriert. Nach Verreiben mit Diethylether werden 0,95 g des Zwischenprodukts 5,10-Dihydro-5-[3-(2-nitroamino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-1-yl)propionyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on erhalten. F. 160–164°C.

Ähnlich wird dargestellt:

4,9-Dihydro-4-[3-(2-nitroamino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-1-yl)propionyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on.
F. 80–81°C (Zers.).

b) Eine Suspension von 0,6 g 5,10-Dihydro-5-[3-(2-nitroamino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-1-yl)propionyl]-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on und 0,6 g 10% Pd/c in 15 ml Ameisensäure wird 4 Tage bei 45°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und zur Trockne eingedampft. Das Formiat der gewünschten Verbindung wird als weißer Feststoff (0,47 g) erhalten. F. 68–70°C (Zers.).

MS (C.I.): 364 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₁H₂₃N₅O₄ Gef.: C 61,80; H 5,59; N 17,24%

Ber.: C 61,60; H 5,66; N 17,11%.

Analog wird die folgende Verbindung dargestellt.

4,9-Dihydro-4-[3-(2-amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-1-yl)propionyl]-10H-thieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-on
(Verbindung 87)

Formiat (Diethylether). F. 58–62°C (Zers.).

MS (C.I.): 370 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₁₉H₂₁N₅O₄S Gef.: C 54,80; H 5,16; N 16,71 %
Ber.: C 54,92; H 5,09; N 16,86 %.

Beispiel 45

9-(1-Methyl-2-amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-yloxy-carbonyl)-xanthen
(Verbindung 88)

1,5 g Xanthen-9-carbonsäurechlorid werden langsam zu einer Lösung von 1 g 1-Methyl-2-amino-5-hydroxy-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-hydrochlorid in 20 ml wasserfreiem DMF zugegeben. Die Lösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockne eingedampft. Nach Reinigung des rohen Rückstandes durch Flash-Säulenchromatographie (Elutionsmittel Methylenchlorid–Methanol–Wasser 80:20:2) werden 0,8 g der Titelverbindung erhalten. F. 175–178°C (Zers.).

MS (C.I.): 338 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₁₉H₂₀ClN₃O₃ Gef.: C 60,85; H 5,43; N 11,08 %
Ber.: C 61,04; H 5,39; N 11,24 %.

Analog wird erhalten:

9-(2-Methyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-yloxy-carbonyl)xanthen
(Verbindung 89)

Hydrochlorid (Aceton – Diethylether). F. 110–115°C (Zers.).

MS (C.I.): 323 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₁₉H₁₉ClN₂O₃ Gef.: C 63,15; H 5,38; N 7,68 %
Ber.: C 63,59; H 5,33; N 7,81 %.

Beispiel 46

9-(1,2-Dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-yloxy-carbonyl)xanthen
(Verbindung 90)

- a) Eine Lösung von 1,64 g Methyljodid und 1,2 g 2-Methyl-5-hydroxy-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin in THF wird bei Raumtemperatur gerührt. Der abgesetzte Feststoff wird abfiltriert und aus Aceton und Diethylether umkristallisiert, wobei 0,4 g 1,2-Dimethyl-5-hydroxy-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin als Hydrojodid erhalten werden.
- b) 1,43 g Xanthen-9-carbonsäurechlorid werden langsam zu einer Lösung von 1,5 g des oben beschriebenen Zwischenprodukts in 15 ml wasserfreiem DMF zugegeben. Die Lösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann zur Trockne eingedampft. Nach Reinigung des rohen Rückstandes durch Flash-Säulenchromatographie (Elutionsmittel Methylenchlorid–Methanol–Wasser 85:15:1,5) werden 0,35 g der Titelverbindung als Hydrojodid erhalten. F. 248°C (Zers.).

MS (C.I.): 337 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₀H₂₁IN₂O₃ Gef.: C 51,72; H 4,58; N 6,12 %
Ber.: C 51,80; H 4,56; N 6,04 %.

Beispiel 47

5,10-Dihydro-5-(2-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-yloxy-carbonyl)-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on
(Verbindung 91)

- a) Eine Lösung von 8,8 g 5,10-Dihydro-5-chlorformyl-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on in 70 ml wasserfreiem DMF wird langsam in eine gut gerührte Suspension von 3,6 g 5-Hydroxy-2-methyl-pyrimidin und 1 g 80%igem NaH in 50 ml wasserfreiem DMF getropft. Nach 1 h Rühren werden 1500 ml Wasser zugesetzt und das Reaktionsgemisch mit Essigester extrahiert. Aus der organischen Lösung wird das rohe 5,10-Dihydro-5-(2-methyl-piperidin-5-yloxy-carbonyl)-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on erhalten. Dieses wird als Hydrochlorid durch Umkristallisation aus Ethanol–Aceton gereinigt (6,2 g). F. 200–202°C.
- b) 5 g dieses Zwischenprodukts werden in 25 ml Wasser und 70 ml Ethanol gelöst und bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck in Gegenwart von 1 g 10% Pd/C hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff wird das Reaktionsgemisch filtriert und zur Trockne eingedampft. Nach Verreiben in Diethylether werden 4,1 g der Titelverbindung als weißes Pulver erhalten. F. 183–186°C.

MS (C.I.): 351 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₁₉H₁₉ClN₄O₃ Gef.: C 58,71; H 5,04; N 14,59 %
Ber.: C 58,99; H 4,95; N 14,48 %.

Die folgenden nicht einschränkenden Beispiele erfindungsgemäßer pharmazeutischer Zubereitungen werden angegeben.

Beispiel 40

Tabletten

- Wirkstoff 20 mg
- Lactose 247 mg
- Maisstärke 30 mg
- Magnesiumstearat 3 mg

Herstellungsverfahren: Wirkstoff, Lactose und Maisstärke werden gemischt und homogen mit Wasser befeuchtet. Nach dem Sieben der feuchten Masse und Trocknen im Trockenschrank wird das Gemisch nochmals gesiebt und das Magnesiumstearat zugesetzt. Dann wird das Gemisch zu Tabletten von je 300mg verpreßt. Jede Tablette enthält 20mg Wirkstoff.

Beispiel 49

Gefriergetrocknete Phiolen

- Wirkstoff 10 mg
- Mannitol 50 mg

Herstellungsverfahren: Wirkstoff und Mannitol werden in der erforderlichen Menge Wasser zur Injektion gelöst. Die entstehende Lösung wird filtriert und unter sterilen Bedingungen in Phiolen gefüllt. Die Phiolen werden gefriergetrocknet und mit einem geeigneten Verschuß versehen.

Beispiel 50

Suppositorien

- Wirkstoff 50 mg
- halbsynthetische Fettsäureglyceride 750 mg

Herstellungsverfahren: Die halbsynthetischen Fettsäureglyceride werden geschmolzen und der Wirkstoff unter homogenem Rühren zugesetzt. Nach dem Abkühlen auf eine angemessene Temperatur wird die Masse in Suppositorienformen zu je 800mg gegossen. Jedes Suppositorium enthält 50mg Wirkstoff.

Beispiel 51

Orale Tropfen

- Wirkstoff 10 mg
- Sorbitol 350 mg
- Propylenglycol 200 mg
- Citronensäure 1 mg
- Natriumcitrat 3 mg
- Demineralisiertes Wasser ad 1 ml

Herstellungsmethode: Wirkstoff, Citronensäure und Natriumcitrat werden in einem Gemisch der notwendigen Mengen Wasser und Propylenglycol gelöst. Dann wird das Sorbitol zugesetzt und die fertige Lösung filtriert. Die Lösung enthält 1% Wirkstoff und wird über einen Tropfer abgegeben.

Beispiel 52

Kapseln

- Wirkstoff 20 mg
- Lactose 178 mg
- Magnesiumstearat 2 mg

Herstellungsmethode: Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt, das Gemisch durch ein Sieb gegeben und in einer geeigneten Vorrichtung homogen gemischt. Das entstehende Gemisch wird in Hartgelatine kapseln gefüllt (200 mg je Kapsel). Jede Kapsel enthält 20mg Wirkstoff.