



**SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT**  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 487/04  
C 07 D 487/14  
C 07 D 495/14

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



**PATENT** A5

**632 511**

① Gesuchsnummer: 4672/81

② Teilgesuch von: 2902/76

③ Anmeldungsdatum: 09.03.1976

④ Priorität(en): 07.08.1975 US 602691  
04.03.1976 US 663660

⑤ Patent erteilt: 15.10.1982

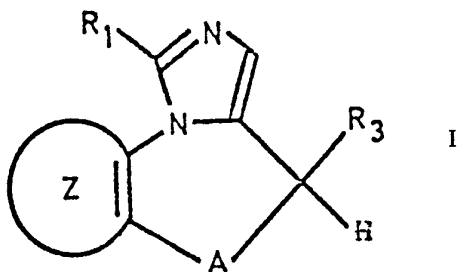
⑥ Patentschrift veröffentlicht: 15.10.1982

⑦ Inhaber:  
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,  
Basel

⑧ Erfinder:  
Armin Walser, West Caldwell/NJ (US)  
Rodney Ian Fryer, North Caldwell/NJ (US)

**⑨ Verfahren zur Herstellung von Diazepinderivaten.**

⑩ Imidazo[1,5-a][1,4]diazepinverbindungen der Formel



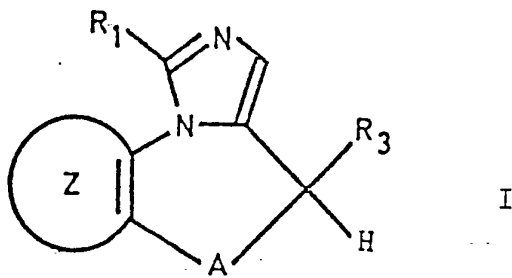
worin die Symbole  $\text{Z}$ , A, R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> die in

Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, sowie pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze dieser Verbindungen besitzen wertvolle muskelrelaxierende, sedierende und antikonvulsive Eigenschaften.

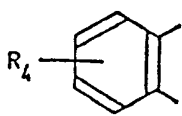
Die Verbindungen werden durch Decarboxylierung von entsprechenden 3-Carbonsäuren hergestellt.

## PATENTANSPRÜCHE

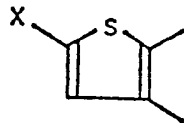
1. Verfahren zur Herstellung von neuen Imidazo [1,5-a] [1,4]-diazepinverbindungen der allgemeinen Formel



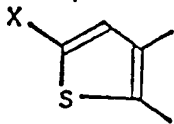
worin  $\text{Z}$  eine der Gruppen



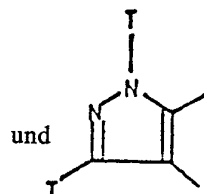
a)



b)

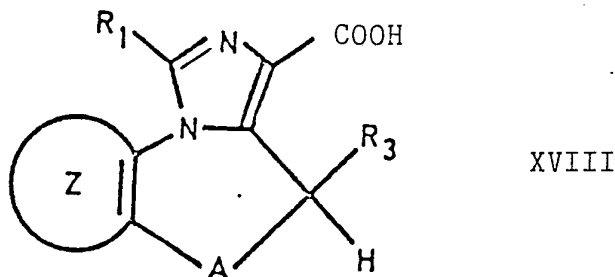


c)



d)

A die Gruppe  $-\text{C}(\text{R}_6)=\text{N}-$ ,  $\text{R}_1$  Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, Acyloxy-nieder-alkyl, Phenyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Halogen-nieder-alkyl, Amino-nieder-alkyl, substituiertes Amino-nieder-alkyl, substituiertes Phenyl, Pyridyl, Aryl-nieder-alkyl oder die Gruppe  $-\text{COR}_{10}$  (worin  $\text{R}_{10}$  Wasserstoff oder nieder-Alkyl darstellt) oder  $-\text{COOR}$ , (worin  $\text{R}$  nieder-Alkyl darstellt),  $\text{R}_3$  Wasserstoff oder nieder-Alkyl,  $\text{R}_4$  Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyan, Trifluormethyl, nieder-Alkyl, substituiertes Amino, Amino, Hydroxy-nieder-alkyl oder nieder-Alkanoyl,  $\text{R}_6$  Phenyl, mono-substituiertes Phenyl, di-substituiertes Phenyl, Pyridyl oder mono-substituiertes Pyridyl, X Wasserstoff, Chlor, Brom oder Jod und T Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeuten, und von pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

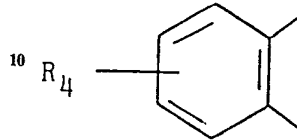


worin  $\text{Z}$ , A,  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_3$  die oben angegebene Bedeutung

2

besitzen, decarboxyliert und erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in ein pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin  $\text{Z}$  die Gruppe



$\text{R}_1$  Wasserstoff oder nieder-Alkyl,  $\text{R}_4$  Wasserstoff, Nitro oder Halogen,  $\text{R}_6$  Phenyl oder halogen-, nitro- oder nieder-alkyl-substituiertes Phenyl und  $\text{R}_3$  Wasserstoff bedeuten und A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt, oder ein pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz davon herstellt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass  $\text{R}_4$  8-Halogen und  $\text{R}_6$  2-Halogenphenyl bedeuten.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass  $\text{R}_4$  8-Chlor und  $\text{R}_6$  2-Chlor- oder 2-Fluorphenyl bedeuten.

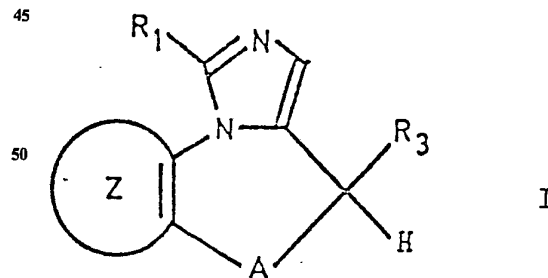
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass  $\text{R}_1$  Methyl bedeutet.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  $\text{R}_3$  Methyl bedeutet.

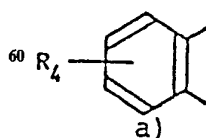
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass  $\text{Z}$  eine 8-Chlorphenyl- oder eine 8-Chlorthieno[3,2-f]-Gruppe,  $\text{R}_1$  Wasserstoff oder Methyl,  $\text{R}_6$  2-Fluor- oder 2-Chlorphenyl und  $\text{R}_3$  Wasserstoff bedeuten.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]-benzodiazepin herstellt.

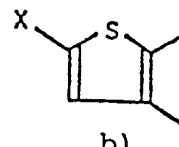
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von pharmakologisch aktiven Imidazo [1,5-a] [1,4]-diazepinverbindungen der allgemeinen Formel



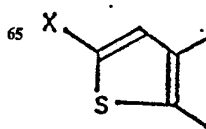
worin  $\text{Z}$  eine der Gruppen



a)

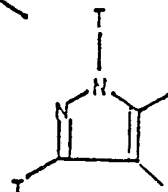


b)



c)

und

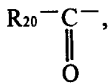


d)

A die Gruppe  $-C(R_6)=N-$ ,  $R_1$  Wasserstoff, nieder-Alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, Acyloxy-nieder-alkyl, Phenyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Halogen-nieder-alkyl, Amino-nieder-alkyl, substituiertes Amino-nieder-alkyl, substituiertes Phenyl, Pyridyl, Aryl-nieder-alkyl oder die Gruppe  $-COR_{10}$  (worin  $R_{10}$  Wasserstoff oder nieder-Alkyl darstellt) oder  $-COOR$ , (worin  $R$  nieder-Alkyl darstellt),  $R_3$  Wasserstoff oder nieder-Alkyl,  $R_4$  Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyan, oder nieder-Alkyl,  $R_4$  Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyan, Trifluormethyl, nieder-Alkyl, substituiertes Amino, Amino, Hydroxy-nieder-alkyl oder nieder-Alkanoyl,  $R_6$  Phenyl, mono-substituiertes Phenyl, di-substituiertes Phenyl, Pyridyl oder mono-substituiertes Pyridyl, X Wasserstoff, Chlor, Brom oder Jod und T Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeuten, und von pharmazeutisch verwendbaren Salzen davon.

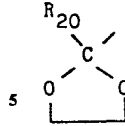
Der in dieser Beschreibung verwendete Ausdruck «nieder-Alkyl» bedeutet geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit 1-7, vorzugsweise 1-4 Kohlenwasserstoffatomen, wie Methyl, Aethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl u. dgl. Der Ausdruck «nieder-Alkyl» umfasst auch cyclische Kohlenwasserstoffreste, wie Cyclopropyl.

Mit dem Ausdruck «nieder-Alkanoyl» oder «Acyl», wie er hier verwendet wird, wird der Säurerest einer Alkanocarbonsäure mit 1-7, vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatomen gemeint, wie Propionyl, Butyryl u. dgl., d.h. Reste der Formel



worin  $R_{20}$  Wasserstoff oder Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen bedeutet. Der Ausdruck «nieder-Alkanoyl» umfasst auch ein geschütztes Keton, wie ein Acetal oder Ketal mit 2-7 Kohlen-

stoffatomen, beispielsweise eine Gruppe der Formel



worin  $R_{20}$  die oben angegebene Bedeutung besitzt. Die Ketal- oder Aldehydschutzgruppe wird verwendet, um eine Umwandlung des darin enthaltenen Ketons oder Aldehyds in Oxydations-, Reduktions- und Kondensationsreaktionen zu verhindern.

Der Ausdruck «Halogen» bezeichnet die vier Formen Brom, Chlor, Fluor und Jod.

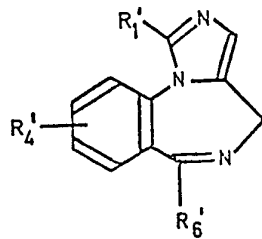
Der  $R_6$ -Phenylrest kann mono- oder in der 2,3-, 2,5- oder vorzugsweise 2,6-Stellung disubstituiert sein. Geeignete Monosubstituenten sind Halogen und Nitro und stehen vorzugsweise in der 2-Stellung des Phenylrestes. Geeignete Disubstituenten sind 2,6- oder 2,5-Dihalogen und 2,6- oder 2,5-Halogen-Nitro.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

Im Falle, dass  $R_3$  nieder-Alkyl bedeutet, tritt optische Isomerie auf und solche optische Antipoden und Racemate werden von der vorliegenden Erfindung umfasst.

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

Der Ausdruck «substituiertes Amino» bedeutet eine  $-NH_2$ -Gruppe, welche durch nieder-Alkyl mono- oder disubstituiert sein kann, z.B. Methylamino- oder Dimethylamino-gruppen, und eine nieder-Alkanoylaminogruppe, z.B. Acetylamino, welche am Stickstoffatom durch eine nieder-Alkylgruppe, z.B. Methyl, substituiert sein kann.

Der Ausdruck «Aryl-nieder-alkyl» bedeutet eine Kohlenwasserstoffgruppe mit aromatischen und aliphatischen Strukturen, d.h. eine Kohlenwasserstoffgruppe, in welcher ein H-Atom eines nieder-Alkyl durch eine monocyclische Arylgruppe, z.B. Phenyl, Tolylyl u. dg., substituiert ist. Bevorzugte Verbindungen sind diejenigen der allgemeinen Formel

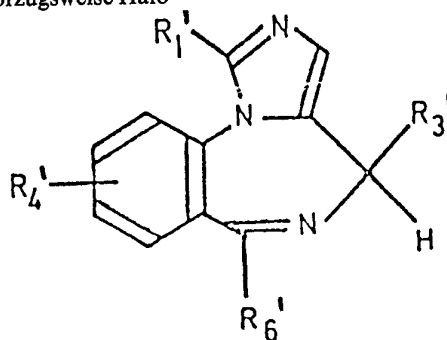


IB

worin  $R_{1'}$  Wasserstoff oder nieder-Alkyl, vorzugsweise Methyl,  $R_{4'}$  Wasserstoff, Nitro oder Halogen, vorzugsweise Chlor, welches in einer besonders bevorzugten Ausführungsform in 8-Stellung des anellierten Benzolringes des Imidazobenzodiazepins,  $R_{6'}$  Phenyl oder durch Halogen, Nitro oder nieder-Alkyl substituiertes Phenyl, vorzugsweise Halo-

phenyl, insbesondere Fluorphenyl, wobei das Fluoratom vorzugsweise in 2-Stellung des Phenylrestes sitzt, bedeuten.

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



IC

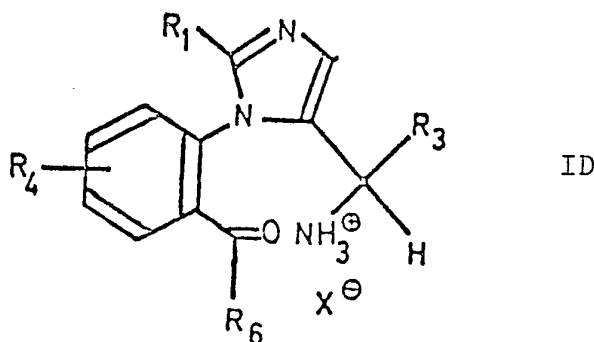
worin  $R_1'$ ,  $R_4'$  und  $R_6'$  die in Formel IB angegebene Bedeutung haben, und  $R_3'$  nieder-Alkyl, vorzugsweise Methyl, bedeutet.

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

Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind diejenigen der Formel I, worin  $\textcircled{Z}$  eine 8-Chlorphenyl- oder 8-Chlorthieno[3,2-f]-Gruppe,  $R_1$  Wasserstoff oder Methyl,  $R_6$  2'-Fluor- oder 2'-Chlorphenyl und  $R_3$  Wasserstoff bedeuten.

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

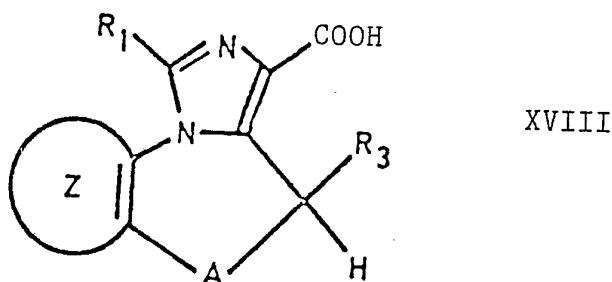
Es wurde gefunden, dass sich Verbindungen der Formel I, worin  $\textcircled{Z}$   $R_4$ -Phenyl bedeutet, in Lösung zu den entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel



worin  $X^\ominus$  das Anion einer organischen oder anorganischen Säure bedeutet, und  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_6$  die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen, öffnen. Solche offenen Verbindungen stehen in Lösung in einem pH-abhängigen Gleichgewicht mit Verbindungen der Formel I, d.h. ihren entsprechenden ringgeschlossenen Verbindungen. Die Verbindungen der Formel ID können als Säureadditionssalze durch Behandlung ihrer entsprechenden geschlossenen Ringverbindungen mit einer wässrigen Mine-

ralsäure und anschließender Verdampfung des Lösungsmittels isoliert werden. Diese isolierten Salze zeigen pharmakologische Wirksamkeit, welche jener ihrer entsprechenden ringgeschlossenen Verbindungen vergleichbar ist.

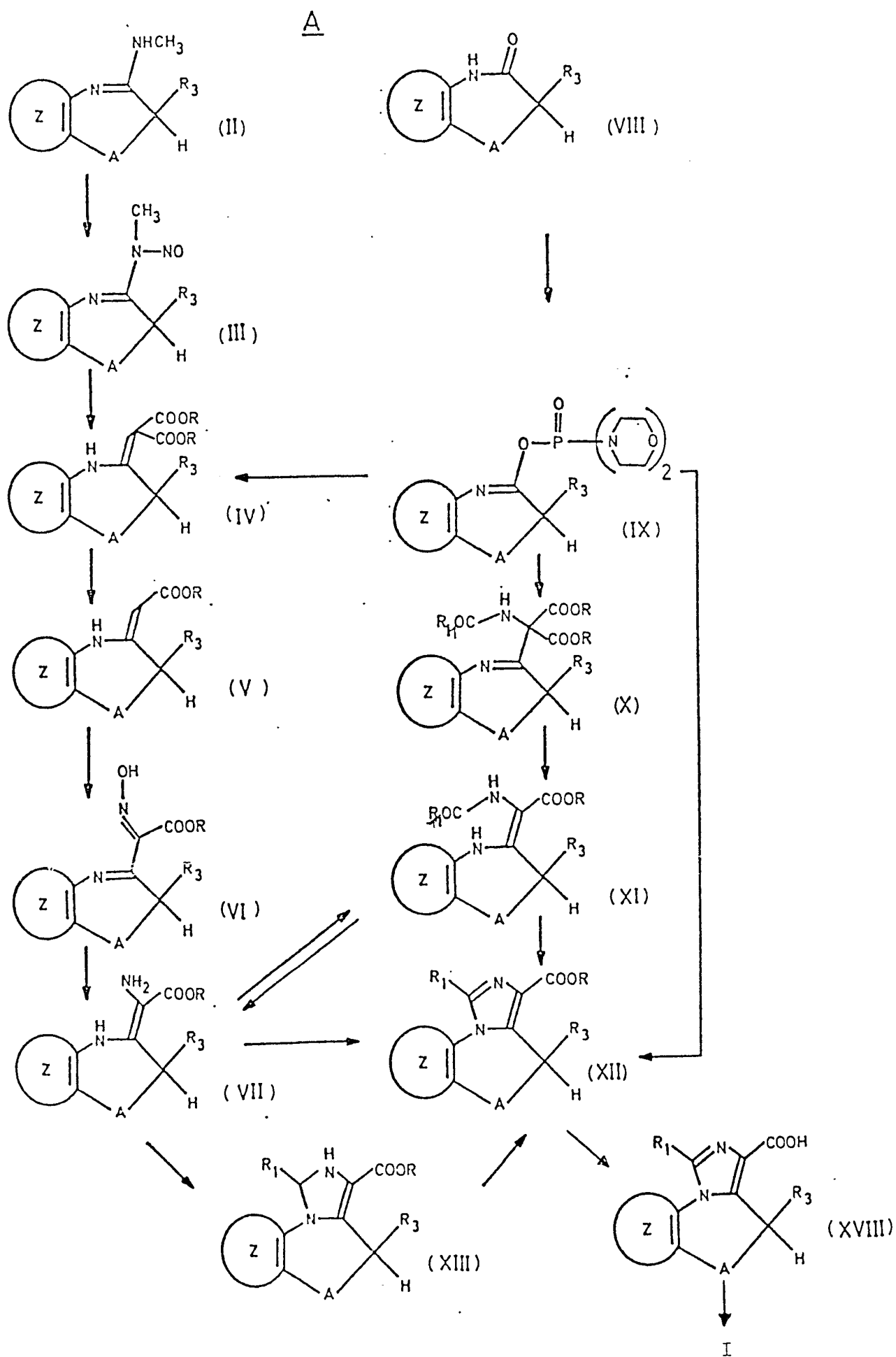
Die Imidazo[1,5-a][1,4]diazepine der Formel I und deren pharmazeutisch verwendbare Salze werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin  $\textcircled{Z}$ , A,  $R_1$  und  $R_3$  die oben angegebene Bedeutung besitzen, decarboxyliert und erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in ein pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz überführt.

Das folgende Reaktionsschema A illustriert einige der Reaktionen, welche zur Herstellung von Verbindungen der Formel I brauchbar sind. In diesem Reaktionsschema bedeutet R nieder-Alkyl und haben A,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_6$  die in Formel I angegebene Bedeutung, falls nicht anderes ange-

geben ist. Es ist für den Fachmann offensichtlich, dass bestimmte Substituenten während den angegebenen Reaktionen angegriffen werden können, dass aber solche angreifbare Gruppen vor oder nach solchen Reaktionen modifiziert werden können. Die Reaktionen gemäss Schema A können auch mit den entsprechenden N-Oxyden durchgeführt werden, aber jeder in den Verbindungen der Formel VI vorliegende N-Oxydrest wird während der Umwandlung VI  $\rightarrow$  VII entfernt werden.



## Stufe II → III

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

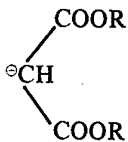
## Stufe VIII → IX

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

Es ist klar, dass jede Amino- oder substituierte Amino-Gruppe in dieser Reaktionsstufe in geschützter Form vorliegen sollte und die Schutzgruppe nachher in einer geeigneten Stufe, z.B. nach der Bildung der Verbindung der Formel XII, entfernt werden kann.

## Stufe III oder IX → IV

Verbindungen der Formel III oder IX können mit dem Anion, das sich vom Malonsäureester der Formel



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

6

## Stufe IV → V

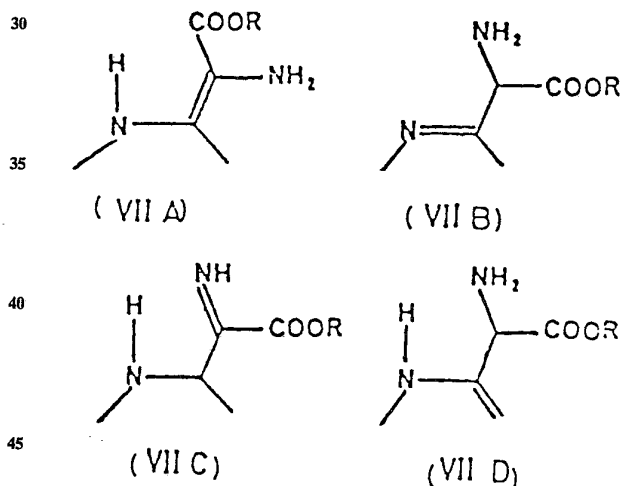
Verbindungen der Formel V werden durch Decarboxylierung von Verbindungen der Formel IV durch Umsetzen der Verbindungen der Formel IV mit einem Alkalimetallhydroxid, wie NaOH oder KOH, in einem geeigneten Lösungsmittel wie Alkoholen, Aethern oder DMSO, bei einer Temperatur im Bereich von Raumtemperatur bis Rückflusstemperatur, vorzugsweise  $60$  bis  $100^{\circ}\text{C}$ , hergestellt.

## Stufe V → VI

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

## Stufe VI → VII

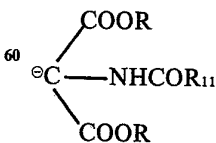
Verbindungen der Formel VII werden durch Reduktion von Verbindungen der Formel VI, z.B. mit Raney-Nickel und Wasserstoff oder mit Zink und Essigsäure, hergestellt. Diese Reduktion liefert hauptsächlich Verbindungen der Formel VII und gleichzeitig kleine Mengen verschiedener möglicher Isomere, d.h. Verbindungen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



Es wird darauf hingewiesen, dass in obiger Reduktionsstufe angreifbare Gruppen reduziert werden, wie z.B. eine  $\text{NO}_2$ - oder  $\text{CN}$ -Gruppe in 7-Stellung. Diese Gruppen können in bekannter Weise und wie im folgenden angegeben, ersetzt werden.

## Stufe IX → X

Verbindungen der Formel X können durch Kondensation einer Verbindung der Formel IX mit dem Anion von einem Acylaminomalonsäureester der Formel



worin R nieder-Alkyl und  $\text{R}_{11}$  Wasserstoff, nieder-Alkyl, Phenyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, substituiertes Phenyl, Pyridyl oder Aryl-nieder-alkyl bedeuten, hergestellt werden. Das Anion, worin R nieder-Alkyl und  $\text{R}_{11}$  Wasserstoff,

nieder-Alkyl, Phenyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, substituiertes Phenyl, Pyridyl oder Aryl-nieder-alkyl bedeuten, hergestellt werden. Das Anion wird durch Deprotonierung eines Acylaminomalonsäureesters mit einer geeigneten starken Base, wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetallalkoxiden, -hydriden, -amiden, hergestellt. Die Umsetzung der Verbindung der Formel IX mit dem Acylaminomalonsäureesteranion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel, wie einem Kohlenwasserstoff, z.B. Benzol, Toluol, Hexan, einem Äther, z.B. Dioxan, THF, Diäthyläther, DMF, DMSO usw., bei einer Temperatur bis 150°C, vorzugsweise 0 bis 100°C, vorzugsweise Raumtemperatur, durchgeführt.

#### Stufe X → XI

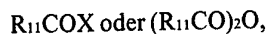
Verbindungen der Formel XI und Isomere davon werden durch Decarboxylierung von Verbindungen der Formel X mit einem Alkalimetallalkoxid in einem Lösungsmittel, wie einem Äther, einem Alkohol, DMSO, DMF usw., oberhalb oder unterhalb von Raumtemperatur, vorzugsweise bei Raumtemperatur, hergestellt. Verbindungen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

#### Stufe XI → XII

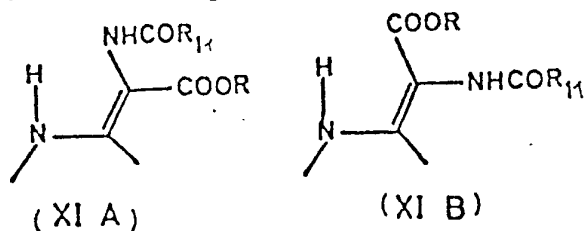
Verbindungen der Formel XII können durch Dehydratisierung von Verbindungen der Formel XI oder Isomeren davon unter gleichzeitiger Cyclisierung durch Erhitzen hergestellt werden. Die Bedeutung des Symbols R<sub>11</sub> in den Verbindungen der Formel XI ist auf Wasserstoff, nieder-Alkyl, Phenyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, substituiertes Phenyl, Pyridyl und Aryl-nieder-alkyl beschränkt. Diese Reaktionsstufe kann mit oder ohne Lösungsmittel, z.B. DMF, Aethylenglykol, Hexamethylphosphorsäuretriamid, bei einer Temperatur im Bereich von 100 bis 300°C, vorzugsweise 150 bis 250°C, z.B. 200°C, mit oder ohne Katalysator und Wasserbindemittel, durchgeführt werden.

#### Stufe VII → XI

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



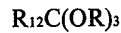
worin X Halogen und R<sub>11</sub> Wasserstoff, nieder-Alkyl, Phenyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, substituiertes Phenyl, Pyridyl oder Aryl-nieder-alkyl bedeuten, gebildet werden. Lösungsmittel für diese Verfahrensstufe sind Methylenchlorid, Äther, chlorierte Kohlenwasserstoffe usw., vorzugsweise in Kombination mit einem Säureakzeptor, wie einer organischen oder anorganischen Base, z.B. Triäthylamin, Pyridin oder einem Alkalimetallcarbonat. Die Reaktion kann oberhalb oder unterhalb von Raumtemperatur durchgeführt werden, vorzugsweise bei Raumtemperatur. Verbindungen der Formel XI sind isomer, d.h. sie können die folgenden stereochemischen Strukturen zeigen.



#### Stufe VII → XII

Verbindungen der Formel XII werden auch durch Umsetzen von Verbindungen der Formel VII mit einem Al-

kansäure-orthoester der allgemeinen Formel



5 worin R die oben angegebene Bedeutung besitzt, und R<sub>12</sub> Wasserstoff, nieder-Alkyl oder Alkoxy-nieder-alkyl bedeutet, hergestellt, zweckmässig in Gegenwart eines Säurekatalysators, wie einer organischen oder anorganischen Säure, z.B. p-Toluolsulfonsäure, Phosphorsäure usw., und bei Raumtemperatur oder einer Temperatur darüber, d.h. 25 bis 150°C, unter welchen Umständen die Cyclisierung zur Verbindung XII spontan eintritt, gebildet. Technische Äquivalente des Orthoesters sind Orthoamide, z.B. das Dimethylacetal von N,N-Dimethylformamid; N,N,N',N',N'',N''-Hexamethylmethantriamin; Nitrile z.B. Acetonitril; Iminoester, z.B. CH<sub>3</sub>-C(=NH)-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

Es ist klar, dass jede vorhandene Amino- oder Alkylamino-Gruppe während dieser Reaktion geschützt werden muss.

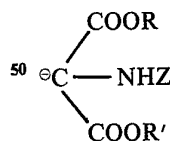
#### Stufe VII → XIII

Verbindungen der Formel XIII werden durch Umsetzen von Verbindungen der Formel VII mit einem Aldehyd der Formel R<sub>1</sub>CHO hergestellt, worin R<sub>1</sub> die in Formel I angegebene Bedeutung hat, jedoch jede Amino- oder substituierte Aminogruppe und vorzugsweise jede -COR<sub>10</sub>-Gruppe in geschützter Form vorliegen sollte. Die Schutzgruppe kann später wieder entfernt werden. Geeignete Lösungsmittel für diese Reaktionsstufe sind Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, 25 Alkohole, Äther, chlorierte Kohlenwasserstoff, DMF, DMSO usw. Die Reaktion kann mit oder ohne Wasserbindemittel, z.B. Molekularsieve, oberhalb oder unterhalb von Raumtemperatur, vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und Rückflusstemperatur des Lösungsmittels, durchgeführt werden.

#### Stufe XIII → XII

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

Ein anderes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel XII, worin R<sub>4</sub> Nitro oder Cyano bedeutet, besteht in der Herstellung einer entsprechenden Verbindung der Formel VII. Die letztgenannte Verbindung kann durch Umsetzen einer entsprechenden Verbindung der Formel IX mit einem geschützten Aminomalonsäureester der Formel



worin R nieder-Alkyl und Z Benzyloxycarbonyl bedeuten, 55 Überführen der so erhaltenen Verbindung der Formel X, worin R<sub>1</sub> Benzyloxy und R<sub>4</sub> Nitro oder Cyano bedeuten, in eine entsprechende Verbindung der Formel XI entsprechend der obigen Stufe X → XI und Behandlung der so erhaltenen Verbindungen mit Bromwasserstoff in Eisessig hergestellt werden. Die Zwischenprodukte der Formeln X und XI 60 brauchen nicht isoliert zu werden. Die so erhaltene Verbindung der Formel VII worin R<sub>4</sub> Nitro oder Cyano bedeutet, wird weiter in das Endprodukt der Formel I über die oben beschriebenen Reaktionsstufen VII → XIII und XIII → XII 65 übergeführt.

#### Stufe XII → XVIII

Verbindungen der Formel XVIII werden durch Hydrolyse

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

Es ist klar, dass während dieser Reaktionsstufe eine vorhandene Acyloxyalkylgruppe zu der entsprechenden Hydroxyalkylgruppe hydrolysiert wird, welche weiters in einer geeigneten späteren Stufe zu der Acyloxyalkylgruppe übergeführt werden kann. Eine R<sub>1</sub>-Gruppe mit der Bedeutung -COOR<sub>10</sub> wird auch zu einer entsprechenden Verbindung, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff ist, hydrolysiert und decarboxyliert werden. Die -COOR<sub>10</sub>-Gruppe kann in bekannter Weise mit einer Formyl- oder Hydroxymethylgruppe wieder eingeführt werden. Eine vorhandene Halogenalkylgruppe kann in dieser Reaktionsstufe angegriffen werden, wobei eine entsprechende Hydroxyalkylverbindung entsteht, welche auch in einer späteren Stufe in üblicher Weise zu der Halogenalkylverbindung zurücküberführt werden kann. Jede Verbindung der Formel XII, worin R<sub>4</sub> Hydroxyalkyl bedeutet, sollte während dieser Halogenierungsreaktionsstufe, z.B. in Form ihres Tetrahydropyranylätherderivates, geschützt werden.

#### Stufe XVIII → I

Verbindungen der Formel I werden durch Decarboxylierung mit oder ohne Katalysator und mit oder ohne Lösungsmittel gebildet. Diese Decarboxylierung wird zweckmässigerweise durch Anwendung von Wärme, z.B. einer Temperatur zwischen etwa 100 und 350°C, vorzugsweise etwa 150 und 230°C, ausgeführt. Lösungsmittel, welche in dieser Reaktionsstufe verwendet werden können, sind Kohlenwasserstoffe, z.B. Mineralöl, chlorierte Kohlenwasserstoffe, Äther, Alkohole, z.B. Äthylenglykol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretriamid. Brauchbare Katalysatoren sind z.B. Metalle, wie Kupferpulver, oder Metallsalze, wie Cu<sup>+</sup>- oder Ag<sup>+</sup>-Salze.

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

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

#### Beispiel 1

Eine Lösung von 200 g (0,695 M) 7-Chlor-1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in 2 l Tetrahydrofuran und 250 ml Benzol wird unter Kühlen in einem Eisbad mit Methylamin gesättigt. Eine Lösung von 190 g (1 M) Titantetrachlorid in 250 ml Benzol wird während 15 Minuten

aus einem Tropftrichter zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch während 3 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Zum gekühlten Reaktionsgemisch wird langsam Wasser (600 ml) gegeben. Das anorganische Material wird durch Filtrieren entfernt und gut mit Tetrahydrofuran gewaschen. Die wässrige Phase wird abgetrennt, und die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand bestehend aus 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2-methylamino-3H-1,4-benzodiazepin wird gesammelt; Schmelzpunkt 204–206°. Eine Analysenprobe wird aus Methylenchlorid/Äthanol umkristallisiert und zeigt den Schmelzpunkt 204–206°.

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

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

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

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

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

8,8 g (0,125 M) Natriumnitrit werden zu einer Lösung von 28 g (0,08 M) 7-Chlor-1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-2-



(dimethoxycarbonylmethylen)-2H-1,4-benzodiazepin in 250 ml Eisessig gegeben. Das Gemisch wird während 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 250 ml Wasser verdünnt. Das kristalline Produkt wird abfiltriert, mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)- $\alpha$ -hydroxyimino-3H-1,4-benzodiazepin-2-essigsäure-methylester als gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 238–241° (Zers.).

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

Ein Gemisch von 7,7 g (0,02 M) 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäuremethylester, 2,24 g (0,04 M) Kaliumhydroxyd, 200 ml Methanol und 6 ml Wasser wird während 3½ Stunden auf Rückfluss erhitzt, worauf das Lösungsmittel zum Teil eingedampft wird. Der Rückstand wird mit Eisessig angesäuert und in der Wärme mit Wasser verdünnt. Die ausgefallenen Kristalle werden gesammelt und nach Kühlen in Eiswasser getrocknet. Man erhält 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure. Für analytische Zwecke wird das Produkt aus Methylenchlorid/Methanol/Essigester umkristallisiert und zeigt den Schmelzpunkt 271–274° (Zers.).

Eine Lösung von 185 mg 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure in 5 ml Äthylenglykol wird 1 h am Rückfluss unter Stickstoffatmosphäre erhitzt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wird zwischen Äther, Toluol und gesättigter Bicarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird unter Verwendung einer 3%igen Lösung (v/v) von Äthanol in Methylenchlorid an 7 g Silicagel chromatographiert und liefert das wenig polare 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-6H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin mit dem Schmelzpunkt 177–179° und das 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin mit dem Schmelzpunkt 151–153°.

#### Beispiel 2

11,25 g (0,03 M) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)- $\alpha$ -hydroxyimino-3H-1,4-benzodiazepin-2-essigsäure-methylester werden unter Erwärmen in einem Gemisch von 750 ml Tetrahydrofuran und 500 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 20 g Raney-Nickel wird das Reaktionsgemisch während 4 Stunden bei Atmosphärendruck hydriert. Der Katalysator wird durch Filtrieren entfernt, und das Filtrat wird eingedampft, wobei zum Schluss noch azeotrop mit Toluol eingedampft wird. Der Rückstand wird in 100 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 10 ml Triäthylorthoformat und 5 ml äthanolischer Salzsäure (5%ig) wird das Reaktionsgemisch wäh-

rend 10 Minuten auf Rückfluss erhitzt und dann eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Methylenchlorid und gesättigter Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die Methylenchloridphase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Äther kristallisiert und liefert 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäuremethylester, welcher nach Umkristallisation aus Methylenchlorid/Äther/Hexan den Schmelzpunkt 179–181° zeigt.

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

Eine Suspension von 1,5 g 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure in 10 ml Mineralöl wird für 5 Minuten auf 230° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen 1N Salzsäure und Äther verteilt. Die wässrige Phase wird mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet und eingedampft, und der Rückstand wird an 60 g Silicagel chromatographiert, wobei eine 25%ige Lösung von Methylenchlorid in Essigester als Fließmittel verwendet wird. Das weniger polare 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-6H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin kristallisiert aus Essigester und liefert farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 195–196°.

Die stärker polare Komponente wird aus Äther kristallisiert und liefert 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin vom Schmelzpunkt 150–151°.

#### Beispiel 3

Zu 100 ml trockenem N,N-Dimethylformamid werden unter Rühren und Stickstoff 1,6 g (0,036 M) 54%iges Natriumhydrid und 8,3 g (0,038 M) Acetamidoäthylmalonat gegeben. Nach 30 Minuten werden 10 g (0,02 M) 7-Cyano-5-(2-fluorphenyl)-2-bis(morpholino)phosphinyloxy-3H-1,4-benzodiazepin zugegeben. Nach 64 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser, welches 4 ml Essigsäure enthält, gegossen. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und der Feststoff wird in 100 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mit 50 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zu einem kleinen Volumen eingengt. Man chromatographiert an einer Florisilkolonne und eluiert mit 2 l Dichlormethan, welche verworfen werden. Danach wird mit 1 Liter eines Gemisches von Dichlormethan und Äther (10:1) und dann mit 2 l Äther eluiert. Die Ätherfraktionen werden eingedampft und der Rückstand zweimal aus einem Gemisch von Dichlormethan und Äther umkristallisiert, wobei man (Acetylamino)[7-cyano-5-(2-fluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]-malonsäure-diäthyläther als weisse Prismen vom Schmelzpunkt 138–140° erhält.

Die Kolonne wird mit 1,5 l eines Gemisches von Essigester und Methanol (10:1) eluiert. Das Eluat wird konzentriert, und der Rückstand aus Äther kristallisiert. Durch Umkristallisieren aus einem Gemisch von Dichlormethan und Äther erhält man 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-äthylester als weissliche Prismen vom Schmelzpunkt 272–274°.

Eine Lösung von 0,5 g (0,00129 M) 8-Cyano-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-äthylester in 100 ml Äthanol und 10 ml Wasser wird mit 0,14 g (0,0026 M) Kaliumhydroxyd behandelt. Nach

30minütigem Rückflusserhitzen wird das Reaktionsgemisch eingedampft und mit 10 ml Wasser versetzt. Hierauf wird mit Essigsäure angesäuert, filtriert und mit 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die Extrakte werden abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Ungefähr 0,2 g hydrolysiertes Produkt werden durch die Filtration erhalten und ungefähr dieselbe Menge aus den Extrakten. Dieses Material wird zu 3 ml trockenem Hexamethylphosphortriamid gegeben, worauf man während 30 Minuten unter Stickstoff auf 200–205° erwärmt. Nach Kühlen werden 50 ml Eiswasser und 1 ml Ammoniumhydroxyd zugegeben. Die Lösung wird filtriert, und das Filtrat wird mit 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanextrakte werden eingedampft und getrocknet. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, und die Lösung wird filtriert. Die vereinigten Niederschläge werden in Dichlormethan gelöst und an 2 Silicageldickschichtplatten mit einer Lösung von Essigester, enthaltend 15% Methanol, entwickelt. Das Produkt vom Rf-Wert 4–5 wird abgekratzt, mit Methanol gerührt und filtriert. Durch Kristallisation aus einer Mischung von Isopropanol und Äther erhält man 8-Cyano-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin als weissliche Prismen vom Schmelzpunkt 198–203°.

#### Beispiel 4

Eine Lösung von 3,75 g (0,01 M) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)- $\alpha$ -hydroxyimino-3H-1,4-benzodiazepin-2-essigsäure-methylester in 300 ml tetrahydrofuran und 200 ml Methanol wird in Gegenwart von 1 Teelöffel Raney-Nickel während 1½ Stunden unter Atmosphärendruck hydriert. Der Katalysator wird durch Filtrieren durch Celit entfernt, und das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedampft, wobei zum Schluss azeotrop mit Toluol eingedampft wird. Der Rückstand wird in 20 ml Pyridin gelöst und mit 4 ml Benzoylchlorid behandelt. Nach 15minütigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch zwischen Methylenchlorid und 1N Natriumhydroxydlösung verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft, wobei zum Schluss azeotrop mit Toluol eingedampft wird. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Äther erhält man 2-[Benzoylamino]-methoxycarbonylmethylen]-7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 210–213°. Eine Analysenprobe wird aus Essigester/Hexan umkristallisiert und zeigt den Schmelzpunkt 217–219° (Sintern ab 150–160°).

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

Zu einer auf Rückfluss gekochten Lösung von 2,66 g (5,77 mMol) 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-methylester in 50 ml Methanol wird eine Lösung von 755 mg (11,5 mMol) Kaliumhydroxyd in 10 ml Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 2½ Stunden auf Rückfluss erhitzt und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml heisser Essigsäure gelöst und die Lösung wird dann auf

100 ml kaltes Wasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird gesammelt, mit Wasser gewaschen, an der Luft getrocknet und liefert 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure als weisslichen Feststoff. Eine Analysenprobe wird aus Benzol umkristallisiert und zeigt den Schmelzpunkt 267–269°.

Eine Suspension von 1,5 g (3,48 mMol) 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure in 20 ml Mineralöl wird unter heftigem Rühren während 1½ Stunden auf 190° erwärmt. Die dunkle Suspension wird mit Hexan verrührt und zweimal mit 1N Salzsäure extrahiert. Die wässrig saure Phase wird einmal mit Hexan gewaschen und dann mit 5%iger wässriger Natriumcarbonatlösung neutralisiert. Das ausgefallene Produkt wird gesammelt und an der Luft getrocknet. Durch Einengen des Filtrates gewinnt man zusätzliches 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin als weisslichen Feststoff. Eine Analysenprobe wird durch Säulenchromatographie an Silicagel unter Verwendung von Essigester als Fließmittel erhalten. Schmelzpunkt 241–243°.

#### Beispiel 5

11 g (0,25 M) einer 45%igen Dispersion von Natriumhydrid in Mineralöl wird unter Stickstoff portionenweise zu einer gerührten Lösung von 63,2 g (0,2 M) 7-Brom-1,3-dihydro-5-(2-pyridyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in 1 Liter Tetrahydrofuran gegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 1 Stunde auf dem Dampfbad erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt und portionenweise mit 56,2 g (0,3 M) Dimorpholinophosphinylchlorid behandelt. Das Reaktionsgemisch wird während weiteren 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann durch Celit filtriert. Durch Einengen des Filtrates im Vakuum und Kochen des dunklen Rückstandes in Äther erhält man 7-Brom-2-[bis(morpholino)phosphinyl]-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepin als braune Kristalle. Eine Probe wird durch Lösen in 2 ml Methylenchlorid, Filtrieren, Verdünnen mit 10 ml Essigester und Kühlen im Eisbad umkristallisiert und liefert hellbraune Plättchen vom Schmelzpunkt 180–182° (Zers.).

43 g (0,2 M) Diäthylacetamidomalonat werden zu einer Suspension von 10 g (0,2 M) einer 50%igen Natriumhydriddispersion in Mineralöl in 500 ml trockenem Dimethylformamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Argon während 1 Stunde bei Raumtemperatur und 20 Minuten auf dem Dampfbad gerührt. Nach Zugabe von 53,4 g (0,1 M) 7-Brom-2-[bis(morpholino)phosphinyl]-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-Benzodiazepin wird das Reaktionsgemisch wieder auf Raumtemperatur gebracht. Nach 1stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird nochmals während 2 Stunden auf dem Dampfbad erwärmt. Die gekühlte Lösung wird zwischen Wasser und Methylenchlorid/Äther verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird unter Animpfen aus Essigester/Äther kristallisiert und liefert 8-Brom-1-methyl-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-äthylester als weissliche Kristalle vom Schmelzpunkt 240–243°. Die Impfkristalle werden durch Chromatographie an der 30fachen Menge Silicagel erhalten, wobei eine 5%ige Lösung von Methanol in Essigester als Eluiermittel verwendet wird. Eine analytische Probe wird aus Essigester kristallisiert und zeigt den Schmelzpunkt 243–244°.

Eine Mischung von 2,15 g (5 mMol) 8-Brom-1-methyl-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-äthylester, 50 ml Methanol, 0,84 g (15 mMol) Kaliumhydroxyd und 2,5 ml Wasser wird während 5 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Nach Eindampfen des Hauptanteils an Methanol wird der Rückstand zwischen Wasser und Äther

verteilt. Die wässrige Phase wird mit Essigsäure angesäuert und mit Methylchlorid extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylchlorid/Essigester erhält man 8-Brom-1-methyl-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure als farblose Kristalle, welche für Analysenzwecke aus Methanol umkristallisiert werden und den Schmelzpunkt 245–250° (Zers.) mit vorhergehendem Sintern zeigen.

Eine Lösung von 1,3 g 8-Brom-1-methyl-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure in 20 ml Äthylenglykol wird während 1 Stunde auf Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Wasser und Methylchlorid/Toluol verteilt. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Durch Kristallisation des Rückstandes aus Äther/2-Propanol erhält man 8-Brom-1-methyl-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin als braune Kristalle. Eine Analysenprobe wird aus Essigester/Hexan umkristallisiert und zeigt den Schmelzpunkt 189–190°.

#### Beispiel 6

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

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

Eine Mischung von 1,5 g 6-(2-Chlorphenyl)-1-methyl-8-nitro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure und 10 ml Äthylenglykol wird während 1 Stunde auf Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Methylchlorid und Toluol und gesättigter natriumbicarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 10 ml 2-Propanol gelöst und mit 0,6 g Maleinsäure behandelt. Durch Zugabe von Äther zu warmen Lösung kristallisiert das Salz aus. Es wird gesammelt, mit 2-Propanol und Äther

gewaschen und liefert 6-(2-Chlorphenyl)-1-methyl-8-nitro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-maleat als braune Kristalle, welche aus 2-Propanol für Analysenzwecke umkristallisiert werden und den Schmelzpunkt 150–152° zeigen. Die aus diesem Salz freigesetzte Base kristallisiert aus Essigester/Hexan und zeigt den Schmelzpunkt 170–173°.

#### Beispiel 7

6 g (0,125 M) Natriumhydriddispersion (50%ig in Mineralöl) wird zu einer Lösung von 28,1 g (0,1 M) 1,3-Dihydro-7-nitro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in 300 ml trockenem Tetrahydrofuran gegeben. Nach 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur werden 30,2 g (0,12 M) Dimorpholino-phosphinylchlorid zugegeben, worauf man während weiteren 4 Stunden rührt. Das Produkt wird durch Zugabe von Wasser und Äther auskristallisiert. Der Niederschlag wird gesammelt und in Methylchlorid gelöst. Die Lösung wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigester kristallisiert und liefert rohes 7-Nitro-2-[bis(morpholino)phosphinyloxy]-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin vom Schmelzpunkt 208–209°.

Ein Teil dieses Materials wird zu einer während 30 Minuten auf 40° erwärmten Mischung von 8,6 g (0,04 M) Diäthylacetaminomalonat, 2 g (0,04 M) Natriumhydridsuspension (50%ig in Mineralöl) und 75 ml Dimethylformamid gegeben. Hierauf wird das Reaktionsgemisch während 30 Minuten auf dem Dampfbad erwärmt und dann zwischen Wasser und Äther verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an 250 g Silicagel chromatographiert, wobei Essigester als Eluiermittel verwendet wird. Die vereinigten klaren Fraktionen werden eingedampft, und der Rückstand aus Methylchlorid/Äther kristallisiert. Man erhält 1-Methyl-8-nitro-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-äthylester als weissliche Kristalle vom Schmelzpunkt 240–241°. Eine Analysenprobe wird aus Essigester umkristallisiert.

Eine Mischung von 1,95 g (5 mMol) 1-Methyl-8-nitro-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-äthylester, 50 ml Methanol, 0,56 g (0,01 M) Kaliumhydroxyd und 2 ml Wasser wird unter Stickstoff während 3 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Nach teilweiser Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand mit 2 ml Eisessig angesäuert und zwischen Methylchlorid, enthaltend 10% Äthanol, und Wasser verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Essigester/Methanol erhält man 1-Methyl-8-nitro-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure als strohfarbene Kristalle, welche für Analysenzwecke aus demselben Lösungsmittel umkristallisiert werden und den Schmelzpunkt 240–243° (Zers.) zeigen.

Eine Suspension von 1,2 g 1-Methyl-8-nitro-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure in 15 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid wird während 3 Minuten auf Rückfluss erhitzt. Die gekühlte Lösung wird zwischen Methylchlorid/Äther und wässriger Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird mit Bicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an 30 g Silicagel chromatographiert, wobei eine 3%ige Lösung von Äthanol in Methylchlorid als Eluiermittel verwendet wird. Durch Kristallisation der klaren Fraktionen aus Äther/Methylchlorid/Essigester erhält man 1-Methyl-8-nitro-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin vom Schmelzpunkt 168–170°. Dieses Produkt wird in das Maleatsalz übergeführt, welches nach Kristallisation aus Essigester mit 0,5 M Lösungsmittel den Schmelzpunkt 125–128° (Zers.) zeigt.