



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 14 401 T2 2004.02.26**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 001 956 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 14 401.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/HU98/00071**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 936 578.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/006408**

(86) PCT-Anmeldetag: **27.07.1998**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **11.02.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **24.05.2000**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **07.05.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **26.02.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 487/04**  
**A61K 31/55**

(30) Unionspriorität:

**9701325 31.07.1997 HU**

(73) Patentinhaber:

**Gyógyszerkutató Intézet Kft., Budapest, HU**

(74) Vertreter:

**Beszédes, S., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,  
85221 Dachau**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**ABRAHAM, Gizella, H-1118 Budapest, HU;  
CSUZDI, Emese, H-1046 Budapest, HU; SOLYOM,  
Sándor, H-1144 Budapest, HU; BERZSENYI, Pál,  
H-1174 Budapest, HU; TARNAWA, István, H-1147  
Budapest, HU; ANDRASI, Ferenc, H-1125  
Budapest, HU; LING, István, H-1141 Budapest, HU;  
HAMORI, Tamás, H-1031 Budapest, HU;  
HORVATH, Katalin, H-1025 Budapest, HU;  
MORAVCSIK, Imre, H-1095 Budapest, HU;  
PALLAGI, István, H-1157 Budapest, HU; SIMAY,  
Antal, H-1124 Budapest, HU**

(54) Bezeichnung: **2,3-BENZODIAZEPIN-DERIVATE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## Hintergrund der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft halogensubstituierte tricyclische 2,3-Benzodiazepin-Derivate und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten.

[0002] Von den im Benzolring durch Dimethoxy oder Methylendioxy substituierten 2,3-Benzodiazepinen sind mehrere durch ihre biologische Aktivität und ihren therapeutischen Nutzen bekannt geworden. Die ungarischen Patentschriften Nr. 155 572, 179 018, 191 702 und 195 788 beschreiben 7,8-Dimethoxyderivate. Diese Verbindungen zeigen in erster Linie eine anxiolytische und/oder antidepressante sowie eine positive ionotrope Wirkung. An der gleichen Stelle im Benzolring durch Methylendioxy substituierte Verbindungen sind in den ungarischen Patentschriften Nr. 191 698, 191 702, 206 719, in der US-Patentschrift Nr. 5 459 137 und der publizierten internationalen Patentanmeldung Nr. WO 96/04283 beschrieben.

[0003] Abweichend von den vorerwähnten Verbindungen haben die durch Methylendioxy substituierten 2,3-Benzodiazepine in erster Linie eine krampflösende, muskelrelaxierende und neuroprotektive Wirkung. Aus der Literatur ist wohlbekannt, daß die Grundlage der Wirkung dieser Verbindungen die nichtkompetitive Hemmung des AMPA-Rezeptors ist [S. D. Donevan et al.: Neuron 10, 51–59 (1993). J. Pharmacol. Exp. Ther. 271, 25–29 (1994), I. Tarnawa et al.: Bioorg. Med. Chem. Lett., 3, 99–104 (1993)].

[0004] Es ist bekannt, daß im Zentralnervensystem der Säugetiere die L-Glutaminsäure der wichtigste erregende Neurotransmitter ist. Unter pathologischen Bedingungen steigt die extrazelluläre Glutaminsäurekonzentration krankhaft an, was zu einer akuten oder chronischen Schädigung der Zellen des Zentralnervensystems führt.

[0005] Die erregenden Aminosäuren (wie zum Beispiel Glutaminsäure) üben ihre Wirkung über die Aktivierung der sog. ionotropen (Innenkanal) und der an G-Proteine bindenden metabotropen Rezeptoren aus. Die Typen der ionotropen Glutamatrezeptoren wurden nach den für ihre selektive Erregung geeigneten Agonisten benannt. Dementsprechend unterscheidet man drei Rezeptortypen: NMDA-, AMPA- und Kainat- (früher Quisqualat)-Rezeptoren, die in weitere Untergruppen unterteilt werden [Ann. Rev. Neurosci. 17, 31 (1994)].

[0006] Es wurde nachgewiesen, daß bei Krankheiten, die das Zentralnervensystem angreifen, zum Beispiel Epilepsie, mit Muskelkrämpfen verbundene Krankheiten, unterschiedliche neurodegenerative Krankheiten, die Glutamatrezeptoren vom AMPA-Typ eine wichtige Rolle spielen und durch Hemmung der AMPA-Rezeptoren eine krampflösende, muskelrelaxierende und neuroprotektive Wirkung erzielt werden kann [Cerebrovasc. Brain Metab. Rev. 6, 225 (1994); Neurology 44, Suppl. 8, S14 (1994); 7. Pharmacol. Exp. Ther. 260, 742 (1992)].

[0007] Die Aktivierung der AMPA-Rezeptoren kann mit kompetitiven und nicht-kompetitiven Antagonisten gehemmt werden. Im allgemeinen ist die Verwendung von nichtkompetitiven Antagonisten vorteilhafter als die kompetitiver Antagonisten, weil sie im Fall extrem hoher endokriner Konzentrationen der erregenden Aminosäure einen größeren Schutz bieten [Epilepsy Res., 15, 179 (1993)].

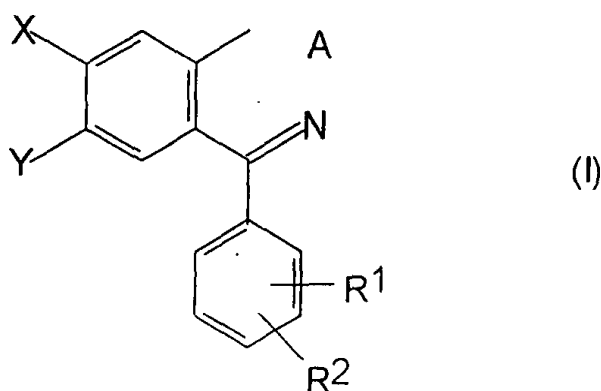
## Zusammenfassung der Erfindung

[0008] Auf der Grundlage dieser Ausführungen war es eine Beobachtung von größter Wichtigkeit, daß die in der Einleitung beschriebenen, durch Methylendioxy substituierten Typen der 2,3-Benzodiazepine infolge ihrer nem-kompetitiven AMPAantagonistischen Wirkung eine krampflösende, muskelrelaxierende und neuroprotektive Wirkung haben und deshalb in der Therapie als krampflösende, antiepileptische Mittel, bei akuten und chronischen neurodegenerativen Krankheiten sowie potentiell bei allen Krankheiten angewendet werden können, bei denen eine Hemmung der erresenden Aminosäure auf Rezeptorebene wünschenswert ist.

[0009] Forschungen betreffend die Synthese und die pharmakologische Untersuchung therapeutisch verwendbarer 2,3-Benzodiazepine ergaben, daß die im Benzolring durch Halogen substituierten, an dem Ring mit 7 Gliedern ankondensiert einen Heterocyclus enthaltenden erfindungsgemäßen 2,3-Benzodiazepin-Derivate eine signifikante AMPA-antagonistische Wirkung aufweisen und deshalb zur Behandlung der oben erwähnten Krankheiten des Zentralnervensystems verwendet werden können. Es wurde ferner gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaftere Eigenschaften haben als die bekannten Verbindungen.

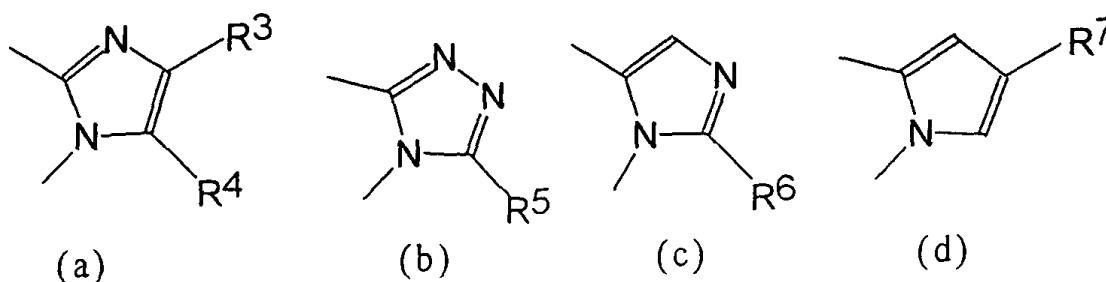
## Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0010] Auf dieser Grundlage betrifft die Erfindung 2,3-Benzodiazepine der allgemeinen Formel (I), deren mögliche Stereoisomeren und Säureadditionssalze



worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Nitro, Trifluormethyl oder eine Gruppe -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> steht, in der R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder eine Gruppe -COR<sup>10</sup> bedeuten, in der R<sup>10</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Cycloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Cycloalkoxy oder eine Gruppe -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> steht, in der R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl bedeuten, X für Wasserstoff oder Chlor, Y für Chlor oder Brom und A für eine Gruppe der allgemeinen Formel (a), (b), (c) oder (d) steht



worin

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> es R<sup>7</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Cycloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Alkoxy oder Amino ein- oder mehrfach substituiertes C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, ferner für Heteroaryl oder Gruppen der allgemeinen Formel -COOR<sup>13</sup> oder -CO-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> steht, in denen R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl stehen und R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten Heterocyclus mit 5-7 Gliedern bilden, der weitere Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome enthalten kann.

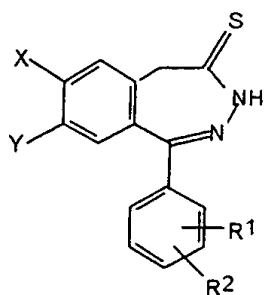
[0011] Die Alkyl- und Alkenylgruppen in der allgemeinen Formel (I) können gerade oder verzweigt sein. Cycloalkyl kann Cyclopropyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl sein. Aryl kann für Phenyl oder Naphthyl stehen. Der Heterocyclus kann ein aromatischer Heterocyclus sein, wie zum Beispiel Thienyl, Furyl, Pyridyl usw.

[0012] Falls die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ein chirales Zentrum haben, bezieht sich der Ausdruck „Isomer“ auf beide Enantiomere, ferner wegen der bei bestimmten Substitutionen gegebenenfalls auftretenden Stereoisomeren auf E- und Z-Isomere, Diastereomere, Tautomere sowie deren Gemische, zum Beispiel Racemate.

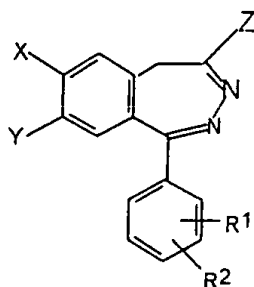
[0013] Die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind mit anorganischen und organischen Säuren gebildete, physiologisch verträgliche Salze. Geeignete anorganische Säuren sind zum Beispiel Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure und Schwefelsäure. Geeignete organische Säuren sind Ameisensäure, Essigsäure, Maleinsäure und Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Citronensäure oder Methansulfonsäure.

[0014] Eine bevorzugte Gruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird von den Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) gebildet, in denen die Bedeutung von X und Y oder wenigstens von Y Chlor ist, R<sup>1</sup> für eine Aminogruppe in 4-Stellung und R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht und einer der Substituenten R<sup>3</sup> oder R<sup>4</sup> Methyl bedeutet.

[0015] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden hergestellt, indem man a) eine Verbindung der allgemeinen Formel (II) oder (III),

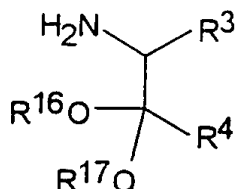


(II)



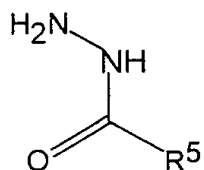
(III)

worin die Bedeutung von  $R^1$ ,  $R^2$ , X und Y die gleiche wie oben ist und Z für  $C_1$ - $C_3$ -Alkylthio steht, mit  $\alpha$ ) einem Aminoacetal oder Aminoketal der allgemeinen Formel (IV),



(IV)

worin die Bedeutung von  $R^3$  und  $R^4$  die gleiche wie oben ist,  $R^{16}$  und  $R^{17}$  unabhängig voneinander für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl stehen oder zusammen eine  $C_2$ - $C_4$ -Alkylengruppe bilden, umgesetzt, das dabei entstandene Intermediär einem sauren Ringschluß unterzieht, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel (I) entstehen, in denen die Bedeutung von  $R^1$ ,  $R^2$ , X und Y die gleiche wie oben ist und (A) für eine Gruppe der Formel (a) steht, in der die Bedeutung von  $R^3$  und  $R^4$  die gleiche wie oben ist, oder  $\beta$ ) einem Säurehydrazid der allgemeinen Formel (V),

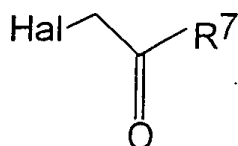


(V)

worin die Bedeutung von  $R^5$  die gleiche wie oben ist, oder die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) oder (III) zuerst mit Hydrazinhydrat umgesetzt und das erhaltene Intermediär mit einem Säureanhydrid behandelt, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel (I) entstehen, in denen die Bedeutung von  $R^1$ ,  $R^2$ , X und Y die gleiche wie oben ist und (A) für eine Gruppe der allgemeinen Formel (b) steht, in der  $R^5$  die gleiche Bedeutung wie oben hat, oder

b) in einer Verbindung der allgemeinen Formel (III), in der die Bedeutung von  $R^1$ ,  $R^2$ , X und Y die gleiche wie oben ist und Z für Hydroxymethyl steht, diese Hydroxymethylgruppe acyliert und zum Ring schließt, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel (I) entstehen, in denen (A) für eine Gruppe der allgemeinen Formel (e) steht, in der die Bedeutung von  $R^6$  die gleiche wie oben ist, oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel (III), in der die Bedeutung von  $R^1$ ,  $R^2$ , X und Y die gleiche wie oben ist und Z für Methyl steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VI) umgesetzt,



(VI)

worin die Bedeutung von  $R^7$  die gleiche wie oben ist und Hal Chlor oder Brom bedeutet, wobei Verbindungen der Formel (I) entstehen, in denen (A) für eine Gruppe der allgemeinen Formel (d) steht, in der die Bedeutung von  $R^7$  die gleiche wie oben ist, und in der nach einer der Prozeßvarianten erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel (I) gewünschtenfalls die Nitrogruppe acyliert, alkyliert oder über eine Diazotierung durch Halogen oder Wasserstoff ersetzt und auf diese Weise zu einer anderen Verbindung der allgemeinen Formel (I) gelangt und/oder die Stereoisomeren voneinander trennt und gegebenenfalls ein Salz bildet.

[0016] Die zur Herstellung einiger der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendeten 4-Thioxo-2,3-benzodiazepine der allgemeinen Formel (II) können durch Thionieren der entsprechenden 4-Oxo-2,3-benzodiazepine hergestellt werden, wobei vorzugsweise Phosphorpentasulfid oder Lawesson's Reagenz verwendet und die Reaktion in Pyridin ausgeführt wird. Die Herstellung von 4-Oxo-2,3-benzodiazepinen ist aus der Literatur

- bekannt [F. Gatta et al.: *Il Farmaco Ed. Sc.* 40, 942 (1985) und A. Chimirri et al.: *J. Med. Chem.* 40, 125 8 (1997)] und wurde im wesentlichen auf die dort beschriebene Weise ausgeführt.
- [0017] Fallweise kann es vorteilhaft sein, zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen von einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) auszugehen, in der Z für Alkylthio steht. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform werden als Ausgangsverbindungen 4-Methylthio-5H-2,3-benzodiazepine verwendet, die zweckmäßig durch Methylieren von Verbindungen der allgemeinen Formel (II) hergestellt werden. Zur Methylierung der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) wird vorzugsweise zum Beispiel Methyljodid in Aceton in Gegenwart eines Säurebindemittels verwendet.
- [0018] Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen (A) für eine Gruppe der allgemeinen Formel (a) steht, werden hergestellt, indem man die entsprechende 4-Thioxoverbindung der allgemeinen Formel (II) in einem organischen Lösungsmittel, zum Beispiel in Ethylenglycolmonomethylether, mit einem  $\alpha$ -Aminoacetal oder -ketal kondensiert. Die Acetal- oder Ketalgruppe kann offen sein oder eine Ringstruktur aufweisen. Zum Binden des während der Kondensation freiwerdenden Schwefels werden geeignete Reagentien, zum Beispiel Quecksilberoxyd oder Silbersalze, verwendet. Das entstandene Intermediat wird abgetrennt und im allgemeinen als Rohprodukt der Ringschlußreaktion unterworfen, welche zweckmäßig durch Erhitzen in einem Gemisch aus Ethanol und Salzsäure ausgeführt wird.
- [0019] Die als Reagentien verwendeten  $\alpha$ -Aminoacetale oder -ketale sind aus der Literatur bekannt und wie dort beschrieben herstellbar [Jiro Adachi et al.: *J. Org. Chem.* 37, 221 (1972); Skinzo Kano et al.: *Heterocycles* 26, 2805 (1987); *Org. Synth.* 64, 19 (1986)].
- [0020] Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen (A) für eine Gruppe der allgemeinen Formel (b) steht, werden bevorzugt hergestellt, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (III), in denen Z für Methylthio steht, in einem organischen Lösungsmittel, zum Beispiel in Ethylenglycolmonomethylether, mit einem Acylhydrazid in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure, zum Beispiel p-Toluol-sulfonsäure, umsetzt. In diesem Fall ergeben Kondensation und Ringschluß in einem einzigen Reaktionsschritt das erwartete Triazolo-2,3-benzodiazepin.
- [0021] Die gleichen Verbindungen können auch hergestellt werden, indem man zunächst die 4-Methylthio-2,3-benzodiazepine der allgemeinen Formel (III) mit Hydrazinhydrat umsetzt oder das entsprechende 4-Thioxobenzodiazepin der allgemeinen Formel (11) zum Beispiel in Gegenwart von Quecksilberoxyd mit Hydrazinhydrat kondensiert und dann das auf diese Weise erhaltene 4-Hydrazino-2,3-diazepin-Derivat mit dem gewählten Säureanhydrid umsetzt, wobei das gewünschte Triazolo-2,3-benzodiazepin entsteht.
- [0022] Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen (A) für eine Gruppe der allgemeinen Formel (c) oder (d) steht, können von den entsprechenden 4-Methyl-5H-2,3-benzodiazepinen ausgehend hergestellt werden. Letztere können zum Beispiel analog zu den in den ungarischen Patentschriften Nr. 179 018, 191 702, 194 529 und 194 550 beschriebenen Verfahren synthetisiert werden.
- [0023] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen (A) für eine Gruppe der allgemeinen Formel (c) steht, können vorteilhaft hergestellt werden, indem man die 4-Methylgruppe der entsprechenden 4-Methyl-5H-2,3-benzodiazepine - zum Beispiel durch Oxydation mit Selendioxyd - in eine Aldehydgruppe überführt und dann die Aldehydgruppe mit Natriumborhydrid zur Hydroxymethylgruppe reduziert. In der erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel (III), worin Z für  $-\text{CH}_2\text{OH}$  steht, wird die Hydroxylgruppe mit Hilfe der Mitsunobu-Reaktion (O. Mitsunobu, *Synthesis* 1, 1981) in eine Aminogruppe überführt. Das heißt, die Verbindung der allgemeinen Formel (III), in der Z für Hydroxymethyl steht, wird entweder unter bekannten Reaktionsbedingungen mit Phthalimid umgesetzt und die dabei gebildete Phthalimidomethylgruppe in eine Aminomethylgruppe umgewandelt, oder die Hydroxymethylverbindung wird in der Mitsunobu-Reaktion zuerst zur Azidomethylverbindung umgesetzt und dann zur Ausbildung der Aminogruppe mit literaturbekannten Methoden die Azidogruppe reduziert oder mit Triphenylphosphin behandelt. Der Ringschluß der nach dem Acylieren der 4-Aminomethyl-2,3-benzodiazepine erhaltenen Verbindungen wird bevorzugt zum Beispiel durch eine Reaktion mit Phosphoroxychlorid ausgeführt.
- [0024] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen (A) für eine Gruppe der allgemeinen Formel (d) steht, werden hergestellt, indem die genannten 4-Methyl-5H-2,3-benzodiazepine mit 3-Halogen-2-oxo-carbonsäureestern der allgemeinen Formel (VI), zum Beispiel mit Brombrenztraubensäureethylester, oder mit  $\alpha$ -Halogenketonen umgesetzt werden. Die Reaktionen werden in Analogie zu in der Literatur beschriebenen Ringschlußreaktionen ausgeführt [zum Beispiel C. Casagrande et al.: *J. Med. Chem.* 11, 765 (1968); C. Galera et al.: *J. Het. Chem.* 23, 1889 (1986); Y. Blache et al.: *J. Het. Chem.* 32, 1317 (1995)].
- [0025] Die Reduktion der Nitrogruppe in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird im allgemeinen in polaren Lösungsmitteln, bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen, in Gegenwart von Raneynickel-, Platin- oder Palladiumkatalysatoren vorgenommen. Außer Wasserstoffgas können als Wasserstoffquelle auch Hydrazinhydrat, Ammoniumformiat oder Cyclohexen dienen. Die Aminogruppe kann gewünschtenfalls in bekannter Weise, zum Beispiel durch Alkylieren, Acylieren oder mit Hilfe der Sandmeyer-Reaktion, weiter umgewandelt werden.
- [0026] Die AMPA-anatagonistische Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird durch folgende

Untersuchungen belegt.

### Hemmung der AMPA-Rezeptoren

[0027] Zum Nachweis dessen, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) die Aktivierung der AMPA-Rezeptoren hemmen, wurden zwei Versuchsmodelle verwendet. Im ersten Modell wurde die „spreading depression“ hervorrufende Wirkung von Glutamat-Agonisten studiert, während im zweiten Modell die durch die Aktivierung der Glutamatrezeptoren entstehenden Transmembran-Ionenströme direkt gemessen wurden.

Hemmung der durch AMPA und Kainat ausgelösten „spreading depression“ am isolierten Hühnerretinapräparat

[0028] Die Kainat und AMPA antagonisierende Wirkung wurde in vitro am retinalen „spreading depression“ Modell [M. 1. Sheardown: Brain Res. 607, 189 (1993)] untersucht. Die AMPA-/Kainat-Antagonisten verlängern die Latenz der Herausbildung der durch Kainat (5 µM) oder AMPA (5 µM) ausgelösten „spreading depression“.

[0029] Im Hühnerretinamodell hemmen die erfindungsgemäßen Verbindungen mit IC<sub>50</sub>-Werten zwischen 0,5 und 5 µM die durch Kainat ausgelöste „spreading depression“. Der IC<sub>50</sub>-Wert der Verbindung gemäß Beispiel 17 beträgt 2,5 µM, der der Verbindungen gemäß den Beispielen, 18 und 35 0,50 beziehungsweise 0,98 µM. Die durch AMPA ausgelöste Antwort ist im allgemeinen etwas weniger hemmbar, und die Mehrzahl der IC<sub>50</sub>-Werte fällt in den Bereich zwischen 3 µM und 15 µM. So wird die durch AMPA ausgelöste „spreading depression“ von einzelnen Verbindungen mit folgenden IC<sub>50</sub>-Werten gehemmt: Verbindung Beispiel 17: 7,3; Verbindung Beispiel 21: 4,3; Verbindung Beispiel 27: 3,1 µM. Dies zeigt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen nicht nur die AMPA-Rezeptoren stark hemmen, sondern auch auf eine andere Glutamatrezeptorgruppe des Typs non-NMDA, die spezifischen Kainatrezeptoren, eine starke Hemmwirkung ausüben.

### Hemmung der durch AMPA und Kainat ausgelösten Transmembranströme

[0030] Die Wirkung der Verbindung gemäß Beispiel 17 auf die durch 100 µM Kainat bzw. 5 µM AMPA ausgelösten Gesamtzellströme wurde an Purkinje-Zellen des Kleinhirns nach der Methode von Bleakman et al. [Neuropharmacology 12, 1689 (1996)] untersucht. Der IC<sub>50</sub>-Wert gegen Kainat betrug 4,97 µM, der gegen AMPA 2,02 µM. In diesem Präparat übt auch das Kainat seine Wirkung über die Aktivierung der AMPA-Rezeptoren aus. Auf Grund der erhaltenen IC<sub>50</sub>-Werte hemmt die Verbindung gemäß Beispiel 17 die durch die Aktivierung der AMPA-Rezeptoren ausgelösten Innenströme zweimal stärker als die als Referenz verwendete Verbindung GYKI 52466, ebenfalls ein Diazepinabkömmling [5-(4-Aminophenyl)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepin; ungarische Patentschrift Nr. 191 698, Beispiel 8], deren IC<sub>50</sub>-Werte bei 8,8 bzw. 11,0 liegen.

### Krampf lösende Wirkung

[0031] In der Therapie der Epilepsie werden zahlreiche Arzneimittel angewendet, die unglücklicherweise jedoch starke Nebenwirkungen haben. Außerdem bestehen Formen der Krankheit, die mit den bisher bekannten Arzneimitteln nicht beeinflusst werden können. Es besteht daher ein Bedarf an neuen antiepileptischen Arzneimitteln, deren Wirkungsmechanismus von dem der bisherigen Mittel abweicht. Die Einführung von Arzneimitteln, die durch Dämpfung der von Glutamat ausgelösten Überaktivierung des Zentralnervensystems wirken, wird mit großen Hoffnungen erwartet [TIPS 15, 456 (1994)].

[0032] In der Tabelle I ist die krampf lösende Wirkung einiger der erfindungsgemäßen Verbindungen im Elektroschocktest zusammengestellt [J. Pharmacol. Exp. Ther. 106, 319 (1952)]. Die krampf lösende Wirkung wurde auch an durch unterschiedliche chemische Agentien, zum Beispiel Pentetrazol [J. Pharmacol. Exp. Ther. 108, 168 (1953)], Strychnin [J. Pharmacol. Exp. Ther. 129, 75 (1960)], Bemegrid, Nikotin, Bicucullin, 4-Aminopyridin und 3-Mercaptopropionsäure, ausgelösten Krämpfen studiert. Die Vorbehandlungszeit betrug 60 Minuten. Die Testverbindungen wurden oral in drei Dosen verabreicht, pro Dosis an 10 männliche CD 1-Mäuse. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1. Krampflösende Wirkung an Mäusen

Verbindung Beispiel Nr.	ED <sub>50</sub> (mg/kg p. o.)							
	ES	Pente- trazol	Strychnin	Beme- grid	Nikotin	Bicu- cullin	4-AP	3-MPA
Phenytoin	10	>400	160	>200	12	-	-	-
GYKI 52466	38	115	87	73	70	35	43	47
17	24	54	67	41	13	23	55	38
20	44	~100	>100	-	~25	~25	~50	50-100
27	24	62	44	40	18	22	7	67

Abkürzungen:

ES = Elektroschock

4-AP = 4-Aminopyridin

3-MPA = 3-Mercaptopropionsäure

[0033] Die Daten der Tabelle zeigen die signifikante krampflösende Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) im ES-Test. Die Verbindung gemäß Beispiel 17 weist auch im Vergleich mit dem in der Therapie verbreitet angewendeten Phenytoin eine krampflösende Wirkung breiten Spektrums auf.

#### Muskelrelaxierende Wirkung

[0034] In der klinischen Praxis werden zentrale Muskelrelaxanten angewendet, wenn der Tonus der Skelettmuskeln durch Muskelverletzungen, ein Rückenmark- oder Gehirntrauma oder infolge einer neurodegenerativen Krankheit angestiegen ist und Hyperreflexie oder Tremor auftreten. Muskelkrämpfe sind oft schmerzhaft und hindern die normale Bewegung.

[0035] Die muskelrelaxierende Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wurde im „inclined screen“-Test von Randall [J. Pharmacol. Exp. Ther. 129, 163 (1960)] und im Rotarod-Test [J. Am. Pharm. Assoc. 46, 208 (1975)] gemessen. Die Verbindungen wurden in 3 i.p.-Dosen an pro Dosis 10 CD 1 Mäuse verabreicht. Die muskelrelaxierende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde an den mit den Verbindungen der Beispiele 17 und 27 erhaltenen Ergebnissen gezeigt (Tabelle 2).

[0036]

Tabelle 2. Muskelrelaxierende Wirkung an Mäusen

Verbindung Beispiel Nr.	Inclined screen ED <sub>50</sub> i.p. (mg/kg)	Rotard ED <sub>50</sub> i.p. (mg/kg)
Baclofen	26	13
GYKI 52466	47	24
17	36	16
27	47	14

[0037] Die Wirksamkeit der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in den beschriebenen Muskelrelaxierungstests zeigt, daß sie in der Behandlung von Krankheiten, bei denen der erhöhte Muskeltonus ein zu lösendes Problem ist, einen therapeutischen Wert haben können.

#### Hemmung fokaler Ischemie

[0038] Die die fokale Ischemie hemmende Wirkung der Verbindung gemäß Beispiel 17 wurde im sog. „middle

cerebral artery occlusion"-Test (MCAO) an narkotisierten Ratten untersucht. Die Blutversorgung der Arteria cerebri media wurde mit einem intralaminar eingeführten Embolus vorübergehend gehemmt, dann wurde durch Entfernen des Embolus die Perfusion wieder hergestellt und dadurch experimentell, im Tierversuch an Ratten ein dem menschlichen „stroke“ vergleichbarer Zustand hervorgerufen. Nach der histologischen Aufarbeitung wurde die Größe des entstandenen Infarktgebietes mit einem computerisierten Scannerprogramm [R. T. Bar-tus: Stroke 11, 2265 (1994) und S. G. Sydserff: Brit. J. Pharmacol. 114, 1631 (1995)] gemessen. Die erhaltenen Ergebnisse zeigt die Tabelle 3.

Tabelle 3. Hemmung fokaler Ischemie an Ratten

[0039]

## a) Größe des Infarktgebietes

Verbindung Beispiel Nr.	Dosis (mg/kg) i.v.	N	Punktzahl des Infarktgebietes	Verände- rung in %
Träger	-	10	40518 ± 5924	
17	6x1	7	16122 ± 4368*	-60,2
17	6x2	10	13229 ± 2313*	-67,4

[0040]

## b) Infarktgebiet in Prozent der Gehirnhemisphäre

Verbindung Beispiel Nr.	Dosis (mg/kg) i.v.	N	Punktzahl des Infarktgebietes
Träger	-	10	33,7 ± 4,94
17	6x1	7	13,4 ± 3,64*
17	6x2	10	11,0 ± 1,93*

N = Anzahl der Tiere

\* berechnet mit dem Dunnet-Test nach z.B. 0,01 ANOVA

[C.W. Dunnet: J. Amer. Statist. Ass. 50, 1096-0021  
(1955)]

In diesem Versuch, im besten Tiermodell des menschlichen stroke, wurde die durch die Occlusion der mittleren Gehirnarterie ausgelöste Schädigung der Gehirnzellen durch Dosen von 6 × 1 mg/kg Verbindung des Beispiels 17 signifikant reduziert.

[0041] Auf Grund der beschriebenen pharmakologischen Ergebnisse können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) die Funktionsstörungen der AMPA-Rezeptoren beeinflussen. Daher sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von durch einen extremen Anstieg der Aktivierung der AMPA-Rezeptoren hervorgerufenen neurologischen und psychiatrischen Störungen geeignet. Sie können daher in der Therapie als Muskelrelaxanten, krampflösende und neuroprotektive Mittel angewendet werden. Die Verbindungen besitzen therapeutischen Wert in der Behandlung der Epilepsie, von mit Krämpfen der Skelettmuskulatur verbundenen Krankheiten, akuten und chronischen neurodegenerativen Störungen, zum Beispiel



der cerebralen Ischemie (stroke).

[0042] Neurologische Krankheiten, denen auf diese Weise vorgebeugt bzw. die auf diese Weise geheilt werden können, sind folgende: Parkinson-Krankheit, Alzheimer-Krankheit, Huntington-Chorea, amyotrophe laterale Sklerosis, olivopontocerebellare Atrophie, AIDS-Demenz und Altersdemenz. Ebenfalls geeignet sind die Verbindungen zur Behandlung neuro-degenerativer Zustände, die als Folge cerebrovascularer Katastrophen (stroke, Gehirn- und Rückenmarktrauma) eingetreten sind, bzw. zur Behandlung von Hypoxie-, Anoxie oder Hypoglycemiezuständen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können vorteilhaft zur Heilbehandlung unterschiedlicher psychiatrischer Erkrankungen, wie Angstzuständen, Schizophrenie, Schlafstörungen, sowie zur Abschwächung der Entzugssymptome von Alkohol, Arzneimitteln oder Rauschgiften verwendet werden. Auch zur Unterdrückung der sich gegen sedative Arzneimittel und schmerzstillende Mittel ausbildenden Toleranz können sie eine gute Wirkung haben.

[0043] Die Verbindungen sind voraussichtlich bei epileptischen Krankheitsbildern, zur Behandlung von Muskelkrämpfen zentralen Ursprungs und zur Bekämpfung pathologischer Schmerzen vorteilhaft anwendbar.

[0044] Für die therapeutische Anwendung können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zu enteral oder parenteral anwendbaren Arzneimitteln formuliert werden. Zu diesem Zweck können organische und anorganische Träger- und Hilfsstoffe verwendet werden, zum Beispiel Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchsüßholz, Stärke, Magnesiumstearat, Talkum, Pflanzenöl, Polyethylenglycole usw.

[0045] Die Arzneimittel können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Filmtabletten, Suppositorien oder Kapseln, oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösung, Suspension oder Emulsion, formuliert werden. Die oben erwähnten Hilfsstoffe können durch weitere Zusätze, zum Beispiel Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Emulgatoren, Puffer, ergänzt werden.

[0046] Für die parenterale Anwendung wird der Wirkstoff zu einer sterilen Lösung oder Suspension verarbeitet. Der sterile Träger kann zusätzlich Adjuvanten, zum Beispiel lokalanaesthetische Stoffe, Stabilisatoren oder Puffer, enthalten. Die Dosierung des Wirkstoffes hängt von der Art der Verabreichung, Art und Schwere der Erkrankung sowie vom Gewicht und dem Alter des Patienten ab. Die Tagesdosis liegt zwischen 0,5 mg und 1000 mg, bevorzugt 20–200 mg, und wird als einmalige Dosis oder in Teildosen unterteilt verabreicht.

[0047] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und das Verfahren zu ihrer Herstellung werden durch die folgenden, nicht einschränkenden Beispiele näher erläutert.

#### Beispiele 1–7

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen X für H, Y für Cl, R<sup>1</sup> für Nitro, R<sup>2</sup> für H und A für eine Gruppe der allgemeinen Formel (a) steht

[0048] 10 mM 8-Chlor-1-(4-nitrophenyl)-3H-4,5-dihydro-2,3-benzodiazepin-4-thion wurden mit 11–20 mM Aminoacetal oder Aminoketal der allgemeinen Formel (IV) und 10 mM rotem Quecksilberoxyd in Ethylenglycolmonomethylether 1–10 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, eingedampft und an einer Kieselgelsäule mit einem Gemisch aus Chloroform und Methanol im Verhältnis 98 : 2 gereinigt.

[0049] Das erhaltene Kondensationsprodukt wurde in einem 1 : 1-Gemisch aus konz. Salzsäure und Ethanol 1–2 Stunden lang am Rückfluß gekocht, wobei die in der Tabelle 4 aufgeführten Produkte in Form des Hydrochlorids erhalten wurden.

[0050] Als Base isolierte Produkte werden zweckmäßig wie folgt hergestellt: das erwähnte Kondensationsprodukt wird 1–2 Stunden lang mit Methansulfonsäure gerührt, das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und mit 5M Natriumhydroxyd alkalisch gemacht, schließlich wird das gebildete kristalline Produkt abfiltriert.

[0051] Auf die beschriebene Weise hergestellte Verbindungen der allgemeinen Formel 1 sind in der Tabelle 4 aufgeführt. Tabelle 4

Beispiel Nr.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Reagens	Ausbeute %	Fp., °C HCl-Salz
1	H	H	2-Aminomethyl-1,3-dioxolan	48	210-215
2	Me	H	2-(1-Aminoethyl)-1,3-dioxolan	34	215-220
3	H	Me	2-Aminomethyl-2-methyl-1,3-dioxolan	41	205-208
4	Me	Me	2-(1-Aminoethyl)-2-methyl-1,3-dioxolan	46	207-210
5	Et	H	2-(1-Aminopropyl)-1,3-dioxolan	20	150-153
6	H	4-NO <sub>2</sub> -phenyl	2,2-Diethoxy-2-(4-nitrophenyl)-ethylamin	30	270-272*
7	H	4-pyridyl	2,2-Diethoxy-2-(4-pyridyl)-ethylamin	30	250-252*

\*Base

Die Ausgangsverbindungen der Beispiele 1-7 können wie folgt hergestellt werden.

[0052] Die Ausgangsverbindungen der Beispiele 1-7 können wie folgt hergestellt werden.

Schritt a)

7-Chlor-1-(4-nitrophenyl)-isochromcin

[0053] 24,97 g (160 mM) 2-(4-Chlorphenyl)-ethanol und 24,17 g (160 mM) 4-Nitrobenzaldehyd wurden in 480 ml wasserfreiem Benzol gelöst, und die Lösung wurde mit 21,76 g (160 mM) wasserfreiem Zinkchlorid versetzt. In die Lösung wurde unter Rühren 4 Stunden lang trockenes HCl-Gas eingeleitet, danach wurde das Rühren über Nacht fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zuerst mit Wasser und dann mit einer Natriumhydrogensulfatlösung gewaschen, anschließend getrocknet, filtriert und dann eingedampft. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 26,2 g (56 %), Fp.: 98-101°C.

Schritt b)

4-Chlor-2-(4-nitrobenzoyl)-phenylethansäure

[0054] 26,1 g (90 mM) 7-Chlor-1-(4-nitrophenyl)-isochroman wurden in 360 ml Aceton gelöst, zu der Lösung wurden 260 ml Jones Reagens gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden lang gerührt. Das ausgefallene Chromsulfat wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde mit 10%iger wässriger Natriumcarbonatlösung und Dichlormethan behandelt. Die wässrige Phase wurde mit 36 %iger Salzsäure angesäuert, und das ausgefallene kristalline Produkt wurde abfiltriert.

Ausbeute: 18,1 g (63%), Fp.: 135-139°C.

Schritt C

8-Chlor-1-(4-nitrophenyl)-3H-4,5-dihydro-2,3-benzodiazepin-4-on

[0055] 17,6 g (55 mM) 4-Chlor-2-(4-nitrobenzoyl)phenylethansäure und 8 ml 85%iges Hydrazinhydrat wurden in 340 ml Ethanol 4 Stunden lang am Rückflug gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt, mit 115 ml 1 M Salzsäure angesäuert und dann eingedampft. Der Rückstand wurde mit 50 ml Wasser vermischt, die Kristalle wurden abfiltriert und getrocknet. Das gebildete Hydrazonderivat wurde in 300 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und mit einer Lösung von 13,4 g (65 mM) Dicyclohexylcarbodiimid in 210 ml wasserfreiem Dichlormethan behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, dann wurden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen.

Ausbeute: 12,5 g (72%), Fp.: 275-278°C.

## Schritt d)

## 8-Chlor-1-(4-nitrophenyl)-3H-4,5-dihydro-2,3-benzodiazepin-4-thion

[0056] 12,0 g (38 mM) 8-Chlorol-(4-nitrophenyl)-3H-4,5-dihydro-2,3-benzodiazepin-4-on und 13,3 g (60 mM) Phosphorpentasulfid wurden in 150 ml wasserfreiem Pyridin 2 Stunden lang auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch auf 1 kg Eis gegossen, die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde aus Ethylenglycolmonomethylether umkristallisiert. Ausbeute: 8,92 g (71%), Fp.: 231–234°C.

## Beispiele 8–11

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (Y), in denen X für H, Y für Br, R<sup>1</sup> für Nitro, R<sup>2</sup> für H und A für eine Gruppe der allgemeinen Formel (a) steht

[0057] 10 mM 8-Brom-1-(4-nitrophenyl)-3H-4,5-dihydro-2,3-benzodiazepin-4-thion wurden mit 11–20 mM Aminoacetal oder Aminoketal der allgemeinen Formel (IV) und 10 mM rotem Quecksilberoxyd 1–10 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Im weiteren wurde wie in den Beispielen 1–7 beschrieben vorgegangen.

[0058] Als Basen isolierte Verbindungen wurden auf die in den Beispielen 1–7 beschriebene Weise aufgearbeitet.

[0059] Auf diese Weise hergestellte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigt die Tabelle 5.

Tabelle 5

Beispiel Nr.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Reagens	Ausbeute %	Fp. °C (HCl-Salz)
8	Me	H	2-(1-Aminoethyl)-1,3-dioxolan	28	215-220
9	H	Me	2-Aminomethyl-2-methyl-1,3-dioxolan	50	194-202
10	Me	Me	2-(1-Aminoethyl)-2-methyl-1,3-dioxolan	42	212-219
11	H	4-Pyridyl	2,2-Diethoxy-2-(4-pyridyl)-ethylamin	60	Schaum*

\* Dünnschichtchr.: mit einem Gemisch aus Chloroform und Methanol (95:5) R<sub>F</sub>: 0,56

[0060] Die Ausgangsverbindungen der Beispiele 8–11 können wie folgt hergestellt werden:

## Schritt a)

## 7-Brom-1-(4-nitrophenyl)-isochroman

[0061] 20,1 g (100 mM) 2-(4-Bromphenyl)-ethanol und 15,1 g (100 mM) 4-Nitrobenzaldehyd wurden in 300 ml wasserfreiem Benzol gelöst. Die Lösung wurde mit 13,6 g (100 mM) wasserfreiem Zinkchlorid versetzt, und dann wurde unter Rühren 4 Stunden lang trockenes HCl-Gas in das Gemisch eingeleitet. Im weiteren ging man auf die im Schritt a) der Beispiele 1–7 beschriebene Weise vor. Das Rohprodukt wurde aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 20,7 g (62%), Fp.: 104–107°C.

## Schritt h)

## 4-Brom-2-(4-nitrobenzoyl)-phenyllessigsäure

[0062] 20,0 g (60 mM) 7-Brom-1-(4-nitrophenyl)-isochroman wurden in 240 ml Aceton gelöst, zu der Lösung 174 ml Jones Reagens gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden lang gerührt. Im weiteren ging

man auf die im Schritt b) der Beispiele 1–7 beschriebene Weise vor.  
Ausbeute: 13,3 g (61%), Fp.: 127–130°C.

## Schritt c)

## 8-Brom-1-(4-nitrophenyl)-3H-4,5-dihydro-2,3-benzodiazepin-4-on

[0063] 12,7 g (35 mM) 4-Brom-2-(4-nitrobenzoyl)-phenyllessigsäure und 5 mM 85 %iges Hydrazinhydrat wurden in 210 ml Ethanol 4 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Im weiteren arbeitete man auf die im Schritt c) der Beispiele 1–7 beschriebene Weise.

Ausbeute: 8,19 g (65%), Fp.: 264–267°C.

## Schritt d)

## 8-Brom-1-(4-nitrophenyl)-3H-4,5-dihydro-2,3-benzodiazepin-4-thion

[0064] 7,92 g (22 mM) 8-Brom-1-(4-nitrophenyl)-3H-4,5-dihydro-2,3-benzodiazepin-4-on und 7,78 g (35 mM) Phosphorpentasulfid wurden in 90 ml wasserfreiem Pyridin 2 Stunden lang auf 80°C erhitzt. Im weiteren arbeitete man auf die in den Beispielen 1–7 beschriebene Weise. Das Rohprodukt wurde aus Ethylenglycolmonomethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 5,55 g (67%), Fp.: 220–223°C.

## Beispiele 12 und 13

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen X für Cl, Y für Cl, R<sup>1</sup> für Nitro, R<sup>2</sup> für H und A für eine Gruppe der allgemeinen Formel (a) steht.

[0065] 10 mM 7,8-Dichlor-1-(4-nitrophenyl)-3H-4,5-dihydro-2,3-benzodiazepin-4-thion und 11–20 mM Aminoacetal oder Aminoketal der allgemeinen Formel (IV) wurden mit 10 mM rotem Quecksilberoxyd 1–10 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Im weiteren arbeitete man auf die in den Beispielen 1–7 beschriebene Weise.

[0066] Die auf diese Weise hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind in der Tabelle 6 zusammengestellt.

Tabelle 6

Beispiel Nr.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Reagens	Ausbeute %	Fp. °C (HCl-Salz)
12	Me	H	2-(1-Aminoethyl)-1,3-dioxolan	13	221-224
13	H	Me	2-Aminomethyl-2-methyl-1,3-dioxolan	41	240-244

[0067] Die Ausgangsverbindungen der Beispiele 12 und 13 können wie folgt hergestellt werden.

## Schritt a)

## 6,7-Dichlor-1-(nitrophenyl)-isochroman

[0068] 19,1 g (100 mMol) 2-(3,4-Dichlorphenyl)-ethanol [G.J. Park et al.: J. Org. Chem 22, 93 (1957)] und 15,1 g (100 mM) 4-Nitrobenzaldehyd wurden in 300 ml wasserfreiem Benzol gelöst, die Lösung wurde mit 13,6 g (100 mM) wasserfreiem Zinkchlorid versetzt und dann unter Rühren 4 Stunden lang trockenes HCl-Gas in die Suspension eingeleitet. Im weiteren wurde auf die im Schritt a) der Beispiele 1–7 beschriebene Weise gearbeitet. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 9,11 g (30%), Fp.: 130–132°C.

## Schritt b)

## 4,5-Dichlor-2-(4-nitrobenzoyl)-phenylessigsäure

[0069] 8,70 g (26,8 mM) 6,7-Dichlor-1-(4-nitrophenyl)-isochroman wurden in 180 ml Aceton gelöst. Die Lösung wurde mit 78 ml Jones Reagens versetzt und das Reaktionsgemisch 16 Stunden lang gerührt. Das ausgefallene Chromsulfat wurde abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus 96 %iger Essigsäure umkristallisiert. Die erhaltenen Kristalle wurden abfiltriert und an einer Kieselgelsäule mit einem Gemisch von Chloroform und Methanol (9 : 1) gereinigt.

Ausbeute: 5,1 g, Fp.: 187–190°C.

## Schritt c)

## 7,8-Dichlor-1-(4-nitrobenzoyl)-3H-4,5-dihydro-2,3-benzodiazepin-4-on

[0070] 6,10 g (17,2 mM) 4,5-Dichlor-2-(4-nitrobenzoyl)-phenylessigsäure und 6 ml 85 %iges Hydrazinhydrat wurden in 300 ml 2-Propanol 6 Stunden lang am Rückflug gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und der Rückstand in einem Gemisch aus 45 ml 40%iger Essigsäure und 400 ml Dichlormethan gelöst. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, dann getrocknet, und unter Rühren wurden zu der Lösung 3,60 g (17,5 mM) Dicyclohexylcarbodiimid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde in 120 ml Methanol am Rückfluß gekocht und das Gemisch heiß filtriert.

Ausbeute: 4,40 g (73%), Fp.: 268–270°C.

## Schritt d)

## 7,8-Dichlor-1-(4-nitrophenyl)-3H-4,5-dihydro-2,3-benzodiazepin-4-thion

[0071] 2,21 g (6,31 mM) 7,8-Dichlor-1-(4-nitrophenyl)-3H-4,5-dichlor-2,3-benzodiazepin-4-on und 2,24 g (10,1 mM) Phosphor-pentasulfid wurden in 50 ml wasserfreiem Pyridin 3 Stunden lang auf 82°C erwärmt. Im weiteren arbeitete man auf die im Schritt d) der Beispiele 1–7 beschriebene Weise. Das Rohprodukt wurde aus Ethylenglycolmonomethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 1,41 g (61%), Fp.: 210–213°C.

## Beispiele 14 und 15

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen X für H, Y für Br, R<sup>1</sup> für 2-Cl, R<sup>2</sup> für N und A für eine Gruppe der allgemeinen Formel (a) steht

[0072] 2 mM 8-Brom-1-(2-chlorphenyl)-3H-4,5-dihydro-2,3-benzodiazepin-4-thion wurden mit 2,2–4 mM Aminoacetal oder Aminoketal der allgemeinen Formel (IV) und 2 mM rotem Quecksilberoxyd in Ethylenglycolmonomethylether 1–2 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Das Quecksilbersulfid wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Kondensationsprodukt wurde in einem Gemisch aus konzentrierter Salzsäure und Ethanol (1 : 1) 1–2 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Dann wurde das Gemisch eingedampft und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

[0073] Die auf diese Weise hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigt die Tabelle 7.

Tabelle 7

Beispiel Nr.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Reagens	Ausbeute %	Fp. °C (HCl-Salz)
14	Me	H	2-(1-Aminoethyl)-1,3-dioxolan	21	132-140
15	H	Me	2-Aminomethyl-2-methyl-1,3-dioxolan	48	210-215

## Beispiele 16–28

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R<sup>1</sup> für 4-Amino, R<sup>2</sup> für H und A für eine Gruppe der allgemeinen Formel (a) steht und die Reste X, Y, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die in der Tabelle 8 angegebene Bedeutung haben

[0074] 2 mM einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), in der R<sup>1</sup> für Nitrophenyl steht und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X und Y die oben angegebene Bedeutung haben, wurden in einem Gemisch aus Methanol und Dichlormethan gelöst. Die Lösung wurde mit 8–10 mM 85–98%igem Hydrazinhydrat und 0,1–0,2 g Raneynickel bei 20–40°C 1–5 Stunden lang gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert.

[0075] Die auf diese Weise hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind in der Tabelle 8 zusammengestellt.

Tabelle 8

	X	Y	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Ausgangs- verbindung Beispiel Nr.	Ausbeute %	Fp. °C
16	H	Cl	H	H	1	67	210-214
17	H	Cl	Me	H	2	79	229-230
18	H	Cl	H	Me	3	71	267-270
19	H	Cl	Me	Me	4	83	274-278
20	H	Cl	Et	H	5	72	247-250
21	H	Cl	H	4-NH <sub>2</sub> - -phenyl	6	84	250-253
22	H	Cl	H	4-Pyridyl	7	68	293-294*
23	H	Br	Me	H	8	64	248-251
24	H	Br	H	Me	9	77	263-268
25	H	Br	Me	Me	10	84	272-275
26	H	Br	H	4-Pyridyl	11	41	295-300*
27	Cl	Cl	Me	H	12	40	254-255
28	Cl	Cl	H	Me	13	71	284-286

\* Zers.

## Beispiele 29–32

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen X für H, Y für Cl, R<sup>4</sup> für Nitro, R<sup>2</sup> für H und A für eine Gruppe der allgemeinen Formel (b) steht

[0076] 10 mM 8-Chlor-4-methylthio-1-(4-nitrophenyl)-5H-2,3-benzodiazepin wurden mit 20–25 mM eines Acyihydrazids der allgemeinen Formel (V) in Dimethylformamid in Gegenwart von 0,5 mM konzentrierter Salzsäure bei 120–130°C 9–15 Stunden lang umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf zerstoßenes Eis gegossen und dann das Rohprodukt abfiltriert und durch Umkristallisieren gereinigt.

[0077] Die auf diese Weise hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind in der Tabelle 9 zusammengefaßt.

Beispiel Nr.	R <sup>5</sup>	Ausbeute %	Fp. °C
29	Methyl	72	271-274
30	4-Pyridyl	86	287-289
31	4-Nitrophenyl	68	287-290
32	Methoxymethyl	88	266-268

Tabelle 9

[0078] Die Ausgangsverbindungen der Beispiele 29–32 können wie folgt hergestellt wurden.

[0079] Zu einer Lösung von 10 mM 8-Chlor-1-(4-nitrophenyl)-5H-2,3-benzodiazepin-4-thion (Beispiele 1–7, Schritt d) in Aceton wurden 20 mM Kaliumcarbonat und 30 mM Methyljodid gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 3 Stunden lang gerührt. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und durch Umkristallisieren aus Dimethylformamid gereinigt.

[0080] Ausbeute 82%, Fp. 249–252°C.

## Beispiele 33–36

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen X für H, Y für Cl, R<sup>4</sup> für 4-Amino, R<sup>2</sup> für H und A für eine Gruppe der allgemeinen Formel (b) steht

[0081] 10 mM einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), in der X für H, Y für Cl, R<sup>1</sup> für 4-Nitro, R<sup>2</sup> für H und A für eine Gruppe der allgemeinen Formel (b) steht, während R<sup>5</sup> die in der Tabelle 9 für die Beispiele 29–32 angegebene Bedeutung hat, wurden in einem Gemisch aus Methanol und Dichlormethan gelöst. Die Lösung wurde mit 35–45 mM 85–98%igem Hydrazinhydrat und 0,5–2,0 g Raneynickel als Katalysator bei 20–40°C 1–5 Stunden I gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

[0082] Die auf die beschriebene Weise hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind in der Tabelle 10 zusammengestellt.

Tabelle 10

Beispiel Nr.	R <sup>5</sup>	Ausbeute %	Fp. °C
33	Methyl	91	228-231
34	4-Pyridyl	92	284-288
35	4-Aminophenyl	85	191-193
36	Methoxymethyl	83	195-197

## Beispiel 37

## 6-(4-Acetylamino-phenyl)-8-chlor-2-methyl-11H-imidazo[1,2-c]-[2,3]-benzodiazepin

[0083] Eine Lösung von 0,46 g (1,42 mM) der Verbindung gemäß Beispiel 17 in 8 ml wasserfreiem Pyridin wurde mit 0,20 ml Acetylchlorid bei 5–10°C 1,5 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf zerstoßenes Eis gegossen, das ausgefallene Produkt abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute 0,33 g (63%), Fp. 265–266°C.

## Beispiel 38

## 6-Phenyl-8-chlor-3-methyl-11H-imidazol[1,2-c][2,3]-benzodiazepin

[0084] Eine Lösung von 1,10 g (3,2 mM) der Verbindung gemäß Beispiel 18 in 12 ml Dimethylformamid wurde bei 65°C mit 0,8 ml Isoamylnitrit behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 5 M Salzsäure verdünnt und mit Ether extrahiert. Die etherische Schicht wurde eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule mit einem Gemisch aus Chloroform und Methanol (98 : 2) gereinigt. Ausbeute 0,39 g (39%), Fp. 166–169°C.

## Beispiel 39

## 2-Ethoxycarbonyl-8-chlor-6-(4-nitrophenyl)-11H-pyrrolo[1,2-c][2,3]-benzodiazepin

[0085] Eine Lösung von 0,50 g (1,6 mM) 8-Chlor-4-methyl-1-(4-nitro-phenyl)-5H-2,3-benzodiazepin und 0,27 ml (2,2 mM) Brombrenztraubensäureethylester in 20 ml Ethanol wurde 12 Stunden lang am Rückflug gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und das Produkt an einer Kieselgelsäule mit Benzol als Eluent gereinigt.

Ausbeute 0,29 g (44%) des gewünschten Produktes, das ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktion verwendet wurde.

[0086] Die Startverbindung dieses Beispiels wurde wie folgt hergestellt:

## Schritt a)

## 7-Chlor-3-methyl-1-(4-nitrophenyl)-isochroman

[0087] 11,94 g (70 mM) 1-(4-Chlorphenyl)-2-propanol [J. Med. Chem. 21, 454 (1978)] und 10,57 g (70 mM) 4-Nitrobenzaldehyd wurden in 70 ml wasserfreiem Benzol gelöst. Die Lösung wurde mit 9,56 g (70 mM) frisch bereitetem wasserfreiem Zinkchlorid versetzt und 3 Stunden lang trockener Chlorwasserstoff in das Gemisch geleitet. Dann wurde das Gemisch 1,5 Stunden lang am Rückfluß gekocht, abgekühlt und mit Wasser verdünnt. Die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde zuerst mit Wasser, dann mit einer Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute 6,8 g (32%), Fp. 120–123°C.

## Schritt b)

## 7-Chlor-3-methyl-1-(4-nitrophenyl)-2-benzopyriliumperchlorat

[0088] Zu einer Lösung von 6,8 g (22,44 mM) des wie im Schritt a) angegeben hergestellten Isochromanderivates in 70 ml Aceton wurden innerhalb einer Stunde unter Eiskühlung tropfenweise 29 ml (78 mM) Jones Reagens gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde bei 25°C 4 Stunden lang gerührt. Das ausgefallene Chromsalz wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde in Wasser suspendiert und erneut abfiltriert. Das erhaltene kristalline Produkt wurde in 76 ml heißem Eisessig gelöst, die Lösung mit 1,48 ml 70%iger Perchlorsäure versetzt und nach Kühlung das ausgefallene kristalline Produkt abfiltriert und einige Male mit wenig Eisessig gewaschen.

Ausbeute 3,73 g (42%), Fp. 247–255°C.

## Schritt c)

## 8-Chlor-4-methyl-1-(4-nitrophenyl)-5H-2,3-benzodiazepin

[0089] 4,1 g (10,25 mM) des wie im Schritt b) angegeben hergestellten Benzopyrilium-perchlorates wurden unter Wasserkühlung zu einem Gemisch aus 20,5 ml Dimethylformamid und 1,5 ml (70,7 mM) 98%-igem Hydrazinhydrat gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 25°C 1,5 Stunden lang gerührt, dann mit 25 ml Wasser versetzt, das ausgefallene Rohprodukt wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde aus 25 ml Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute 2,82 g, Fp. 199–203°C.



## Beispiel 40

## 6-(4-Aminophenyl)-2-ethoxycarbonyl-8-chlor-11H-pyrrolo(1,2-c)[2,3]-benzodiazepin

[0090] 0,29 g (0,7 mM) 2-Ethoxycarbonyl-8-chlor-6-(4-nitrophenyl)-11H-pyrrolo[1,2-c][2,3]-benzodiazepin (Beispiel 39) wurden gemäß der in den Beispielen 16–28 beschriebenen allgemeinen Arbeitsvorschrift reduziert.

Ausbeute: 0,11 g (41%), Fp. 247–249°C.

## Beispiel 41

## 8-Chlor-3-methyl-6-(4-nitrophenyl)-11H-imidazo(3,4-c)[2,3]-benzodiazepin

[0091] 0,59 g (1,6 mM) 4-(Acetaminomethyl)-8-chlor-1-(4-nitrophenyl)-5H-2,3-benzodiazepin [Schritt e)] wurden in 30 ml wasserfreiem Dichlorethan gelöst. Die Lösung wurde mit 0,73 ml (7,95 mM) Phosphoroxchlorid versetzt und das Reaktionsgemisch 3 Stunden lang am Rückflug gekocht. Dann wurde die Lösung unter Eiskühlung mit einer Natriumhydrogencarbonatlösung vermischt, die Phasen wurden voneinander getrennt, und die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und dann eingedampft. Das Rohprodukt, ein Öl, wurde an einer Kieselgelsäule mit einem 4 : 1-Gemisch aus Ethylacetat und Benzol als Eluent gereinigt. Ausbeute 0,24 g (43%) eines Schaumes, der ohne weitere Reinigung der Reduktion gemäß Beispiel 42 unterzogen wurde.

[0092] Die Ausgangsverbindung für dieses Beispiel wurde wie folgt hergestellt.

## Schritt a)

## 4-Formyl-8-chlor-1-(4-nitrophenyl)-5H-2,3-benzodiazepin

[0093] 9,17 g (29,0 mM) 8-Chlor-4-methyl-1-(4-nitrophenyl)-5H-2,3-benzodiazepin (hergestellt auf die im Beispiel 39 beschriebene Weise) wurden in 120 ml Dioxan gelöst. Die Lösung wurde mit 2,27 g (20,5 mM) Selen-dioxydpulver versetzt und das Gemisch auf dem Wasserbad bei 90°C 40 Minuten lang gerührt. Dann wurde die Lösung mit Aktivkohle behandelt, filtriert und in 1500 ml Wasser eingegossen. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde an einer Kieselgelsäule mit Benzol als Eluent gereinigt.

Ausbeute 2,8 g (29%), Fp. 208–210°C (Zers.).

## Schritt b)

## 4-(Hydroxymethyl)-8-chlor-1-(4-nitrophenyl)-5H-2,3-benzodiazepin

[0094] 2,15 g (6,6 mM) 4-Formyl-8-chlor-1-(4-nitrophenyl)-5H-2,3-benzodiazepin [hergestellt gemäß Schritt a)] wurden in 88 ml eines 1 : 1-Gemisches aus Tetrahydrofuran und Wasser gelöst. Die Lösung wurde unter Eiskühlung portionsweise mit 0,12 g (3,3 mM) Natriumborhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 25°C 40 Minuten lang gerührt und dann mit 90 ml Wasser verdünnt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und an einer Kieselgelsäule mit einem 1 : 1-Gemisch aus Benzol und Ethylacetat als Eluent gereinigt.

Ausbeute 1,62 g (75%), ab 163°C stufenweise Zersetzung

## Schritt c)

## 4-(Phthalimidomethyl)-8-chlor-1-(4-nitrophenyl)-5H-2,3-benzodiazepin

[0095] 1,62 g (4,9 mM) des 4-(Hydroxymethyl)-Derivates [Schritt b)], 2,54 g (9,7 mM) Triphenylphosphin und 1,42 g (9,7 mM) Phthalimid wurden in 72 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Zu der Lösung wurde tropfenweise die Lösung von 1,52 ml (9,7 mM) Azodicarbonsäurediethylester in wasserfreiem Tetrahydrofuran gegeben, dann wurde das Reaktionsgemisch 3 Stunden lang gerührt. Der nach dem Eindampfen erhaltene Rückstand wurde aus 20 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute 1,34 g (60%), Fp. 254–256°C (Zers.).

## Schritt d)

## 4-(Aminomethyl)-8-chlor-1-(4-nitrophenyl)-5H-2,3-benzodiazepin

[0096] 1,34 g (2,9 mM) des 4-(Phthaliminomethyl)-Derivates [Schritt c)] und 1,09 ml (21,7 mM) 98%iges Hydrazinhydrat wurden in 134 ml Methanol 4 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft, der Rückstand mit 50 ml Dichlormethan verrührt und der Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand in Wasser suspendiert und dann abfiltriert.

Ausbeute 0,97 g (100%), Fp. 105–107°C (Zers.). Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

## Schritt e)

## 4-(Acetaminomethyl)-8-chlor-1-(4-nitrophenyl)-5H-2,3-benzodiazepin

[0097] 0,97 g (3,0 mM) des gemäß Schritt d) hergestellten 4-(Aminomethyl)-Derivates wurden mit 8 ml Essigsäureanhydrid 2 Stunden lang gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit 40 ml Wasser verdünnt, die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und an einer Kieselgelsäule mit einem 4 : 1-Gemisch aus Ethylacetat und Benzol als Eluent chromatographisch gereinigt.

Ausbeute 0,59 g (54%), Fp. 216–218°C (Zers.).

## Beispiel 42

## 6-(4-Aminopaenyl)-8-chlor-3-methyl-11H-imidazo[3,4-e][2,3]-benzodiazepin

[0098] 0,24 g (0,7 mM) 8-Chlor-3-methyl-6-(4-nitrophenyl)-11H-imidazo[3,4-c][2,3]-benzodiazepin (Beispiel 41) wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift der Beispiele 16–28 reduziert. Das Rohprodukt wurde durch Kochen mit Ethanol am Rückfluß gereinigt.

Ausbeute: 0,12 g (56%), Fp. 256–258°C (Zers.).

## Beispiel 43

## 2-Phenyl-8-chlor-6-(4-nitrophenyl)-11H-imidazo[1,2-c][2,3]-benzodiazepin

[0099] 1,99 g (6,0 mM) 8-Chlor-1-(4-nitrophenyl)-3H-4,5-dihydro-2,3-benzodiazepin-4-thion wurden mit 1,79 g (12,0 mM) 2,2-Dimethoxy-1-phenyl-ethylamin [W. R. Boon: J. Chem. Soc. 2146 (1957)] gemäß dem in den Beispielen 1–7 beschriebenen Verfahren umgesetzt. Das entstandene Kondensationsprodukt wurde an einer Kieselgelsäule mit einem Gemisch aus Chloroform und Methanol (98 : 2) als Eluent gereinigt und dann mit Methansulfonsäure behandelt. Das Produkt wurde gemäß der in den Beispielen 1–7 beschriebenen Methode als Base isoliert.

Ausbeute 0,70 g (28%), Fp. 230–232°C.

## Beispiel 44

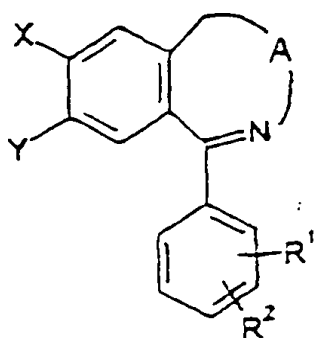
## 6-(4-Aminophenyl)-2-phenyl-8-chlor-11H-imidazo[1,2-e][2,3]-benzodiazepin

[0100] 0,62 g (1,5 mM) 2-Phenyl-8-chlor-1-(4-nitrophenyl)-11H-imidazo[1,2-c][2,3]-benzodiazepin wurden gemäß dem in den Beispielen 16–28 beschriebenen Verfahren reduziert. Das Rohprodukt wurde aus 90%igem Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute 0,47 g (81%), Fp. 223–226°C.

## Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), ihre Stereoisomere und Säureadditionssalze,



(I)

worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoffatom, Halogen, eine C<sub>1-4</sub> Alkyl-, C<sub>1-4</sub> Alkoxy-, Nitro-, Trifluormethyl-Gruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> bedeuten, worin

R<sup>3</sup> und R<sup>9</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, eine C<sub>1-4</sub> Alkylgruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel -COR<sup>10</sup> bedeuten, worin

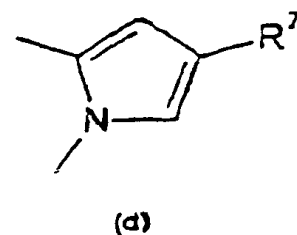
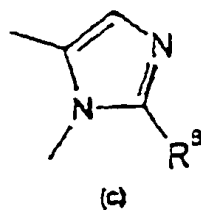
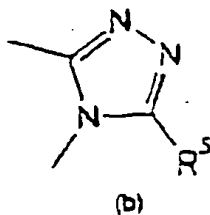
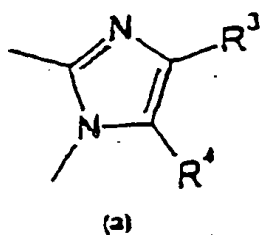
R<sup>10</sup> Wasserstoff, eine C<sub>1-4</sub> Alkylgruppe, C<sub>6-10</sub> Arylgruppe, C<sub>1-4</sub> Alkoxygruppe, C<sub>3-5</sub> Cycloalkylgruppe, C<sub>2-6</sub> Alkenylgruppe, C<sub>3-5</sub> Cycloalkoxygruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> bedeutet, worin

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, eine C<sub>1-4</sub> Alkylgruppe, C<sub>3-5</sub> Cycloalkylgruppe, oder C<sub>6-10</sub> Arylgruppe bedeutet,

X Wasserstoff- oder Chloratom bedeutet,

Y Chlor- oder Bromatom bedeutet,

A eine Gruppe der allgemeinen Formel (a), (b), (c) oder (d) bedeutet,



worin

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, eine C<sub>1-4</sub> Alkylgruppe, C<sub>3-5</sub> Cycloalkylgruppe, C<sub>2-4</sub> Alkenylgruppe, C<sub>2-4</sub> Alkylgruppe oder C<sub>6-10</sub> Arylgruppe bedeuten, die gegebenenfalls durch eine) oder mehrere Halogen, Nitro-, Alkoxy- oder Aminogruppe substituiert sein können; weiterhin Heteroarylgruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel -COOR<sup>13</sup> oder -CO-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> bedeuten, worin

R<sup>13</sup> Wasserstoff oder eine C<sub>1-4</sub> Alkylgruppe bedeutet,

R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine C<sub>1-4</sub> Alkylgruppe bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5-7 gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der weitere Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome enthalten kann.

2. 6-(4-Aminophenyl)-8-chlor-2-methyl-11H-imidazo[1,2-c][2,3]-benzodiazepin gemäss Anspruch 1 und sein Säureadditionssalze.

3. 6-(4-Aminophenyl)-8-chlor-3-methyl-11H-imidazo[1,2-c][2,3]-benzodiazepin gemäss Anspruch 1 und sein Säureadditionssalze. 4. 6-(4-Aminophenyl)-8-Brom-2-methyl-11H-imidazo[1,2-c][2,3]-benzodiazepin gemäss Anspruch 1 und sein Säureadditionssalze.

4. 6-(4-Aminophenyl)-8,9-dichlor-2-methyl-11H-imidazo[1,2-c][2,3]-benzodiazepin gemäss Anspruch 1 und sein Säureadditionssalze.

5. Eine pharmazeutische Komposition enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin R<sup>1</sup>-R<sup>15</sup>, X, Y und (A) die im Anspruch 1 beanspruchten Bedeutungen besitzen, oder seine Stereoisomere oder pharmazeutisch annehmbaren Salze zusammen mit in der Arzneimittelherstellung allgemein verwendeten Lösungsmitteln, Verdünnungsmitteln, Trägerstoffen oder Füllstoffen.

6. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1 für die Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behand-

lung von mit Muskelspasmen assoziierten Krankheiten geeignet sind.

7. Verwendung der Verbindungen nach Patentanspruch I für die Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung von Epilepsie geeignet sind.

8. Verwendung der Verbindungen nach Patentanspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung von akuten oder chronischen neurodegenerativen Krankheiten geeignet sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen