



Republik  
Österreich  
Patentamt

(11) Nummer: **AT 395 154 B**

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 7610/79

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

(22) Anmeldetag: 8. 3.1976

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 2.1992

(45) Ausgabetag: 12.10.1992

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

(30) Priorität:

7. 8.1975 US 602691 zuerkannt.

(56) Entgegenhaltungen:

DE-OS2537069 (1976 03 04)

(73) Patentinhaber:

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

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

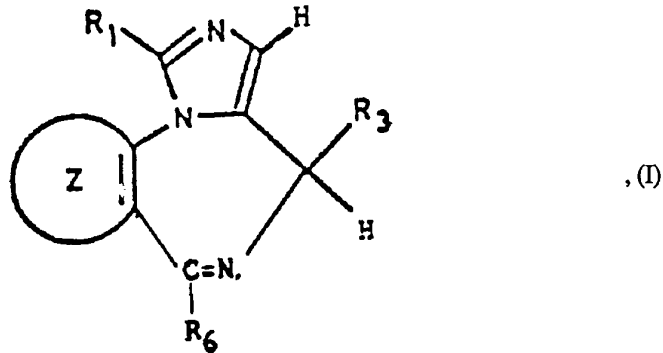
AT 395 154 B

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

5

10

15



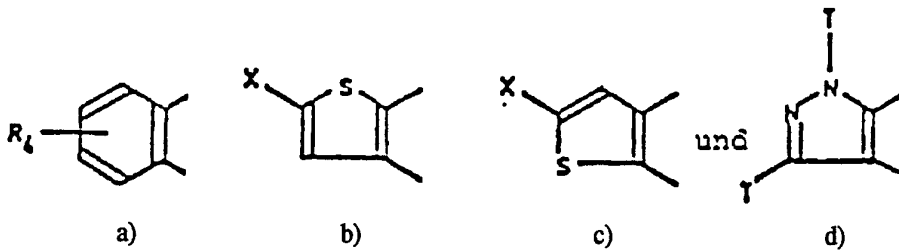
20

worin R<sub>1</sub> Wasserstoff, nieder-Alkyl, Phenyl, R<sub>3</sub> Wasserstoff oder nieder-Alkyl und R<sub>6</sub> Phenyl, durch Halogenatome und/oder Nitrogruppen mono- oder di-substituiertes Phenyl, Pyridyl oder durch Halogenatome oder Nitrogruppen

25

mono-substituiertes Pyridyl bedeuten und  $\left[ \begin{array}{c} \text{Z} \\ | \\ \text{---} \end{array} \right]$  eine der Gruppen

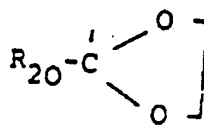
30



35

bedeuten, worin R<sub>4</sub> Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyan, Trifluormethyl, nieder-Alkyl, substituiertes Amino, Amino, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkanoyl oder die Gruppe

40



45

X Wasserstoff, Chlor, Brom oder Jod, T Wasserstoff oder nieder-Alkyl und R<sub>20</sub> Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten und von pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, welche gegebenenfalls eine Struktur haben, in welcher der Diazepinring durch Spaltung der C/N-Doppelbindung in der 5,6-Stellung geöffnet ist, und von deren optisch aktiven Formen.

50

In dieser Beschreibung bedeutet der Ausdruck „nieder-Alkyl“ geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Kohlenwasserstoffreste, vorzugsweise C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Kohlenwasserstoffreste, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl u. dgl. Der Ausdruck „nieder-Alkyl“ bedeutet auch cyclische Kohlenwasserstoffreste, wie Cyclopropyl.

Der Ausdruck „nieder-Alkanoyl“ bedeutet den Säurerest einer C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-, vorzugsweise C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, Alkansäure, z. B. Acetyl, Propionyl, Butyryl u. dgl., d. h. Reste der Formel -COR<sub>20</sub>.

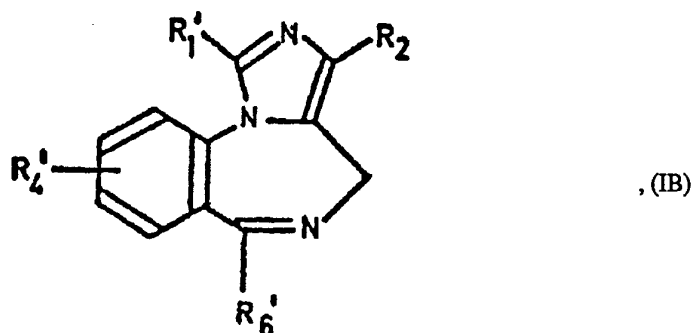
Der Ausdruck „Halogen“ bezeichnet die 4 Formen Brom, Chlor, Fluor und Jod.

55

Der R<sub>6</sub>-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<sub>3</sub> nieder-Alkyl bedeutet, tritt optische Isomerie auf und solche optische Antipoden und Racemate werden von der vorliegenden Erfindung umfaßt.

Der Ausdruck „substituiertes Amino“ bedeutet eine  $-NH_2$ -Gruppe, welche durch nieder-Alkyl mono- oder disubstituiert sein kann, z. B. Methylamino- oder Dimethylaminogruppen, und eine nieder-Alkanoylaminogruppe, z. B. Acetylamino, welche am Stickstoffatom durch eine nieder-Alkylgruppe, z. B. Methyl, substituiert sein kann. Bevorzugte Verbindungen sind diejenigen der allgemeinen Formel

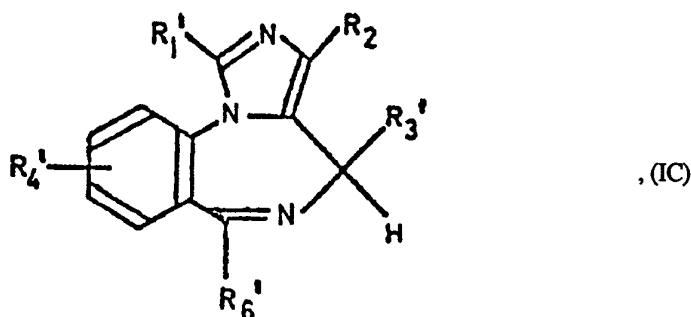


20

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 annelierten Benzolringes des Imidazobenzodiazepins sitzt und  $R_6'$  Phenyl oder durch Halogen, Nitro oder nieder-Alkyl substituiertes Phenyl, vorzugsweise Halophenyl, insbesondere Fluorphenyl, wobei das Fluoratom vorzugsweise in 2-Stellung des Phenylrestes sitzt, bedeuten.

25

Eine andere bevorzugte Klasse von Verbindungen sind jene der allgemeinen Formel



40

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

45

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

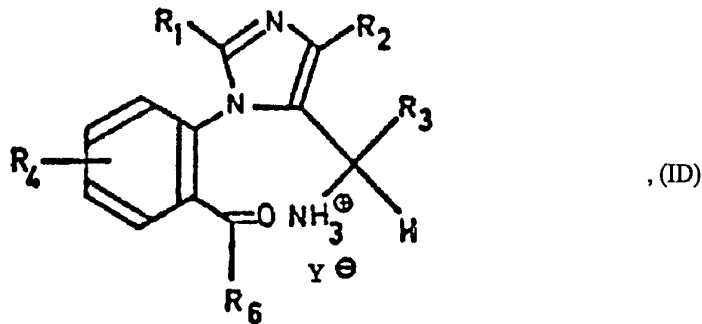
50

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.

55

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.

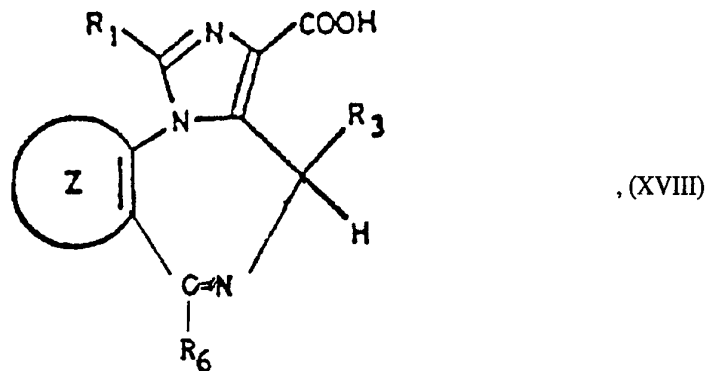
Erfindungsgemäß können auch Verbindungen hergestellt werden, welche durch Ringöffnung von Verbindungen der Formel I, worin A die Gruppe  $-C(R_6)=N-$  und  $\textcircled{Z}$  die Gruppe  $R_4$ -Phenyl bedeuten, erhalten werden. Solche Verbindungen haben die allgemeine Formel



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

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

Die Imidazo[1,5-a][1,4]diazepine der Formel I, die pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalze und die optisch aktiven Formen dieser Verbindungen können erfindungsgemäß hergestellt werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel

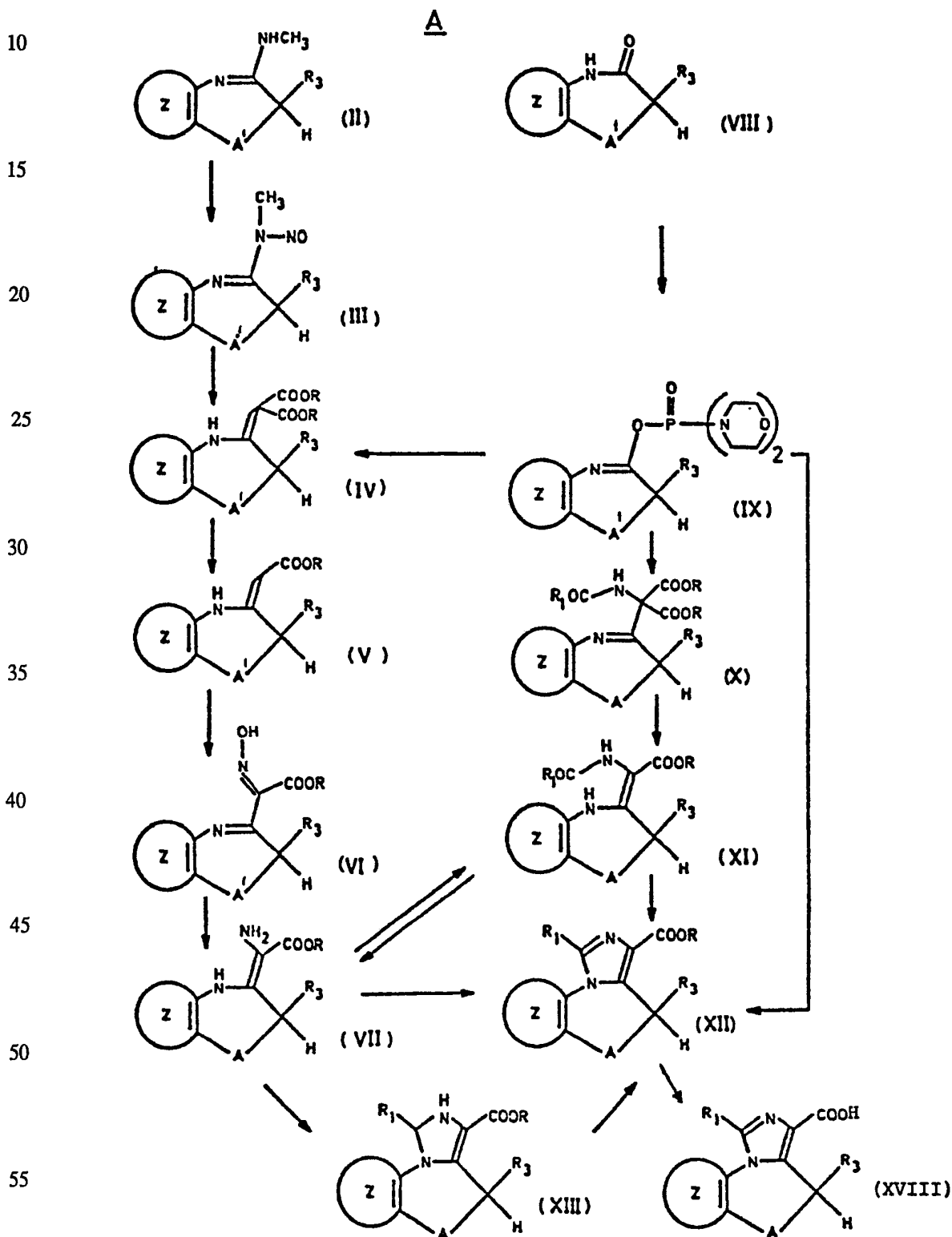


worin  $R_1, R_3, R_6$  und  $\textcircled{Z}$  die oben angegebene Bedeutung besitzen, decarboxyliert, erwünschtenfalls eine erhaltene racemische Verbindung der Formel I in ihre optischen Enantiomere auftrennt und erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch verwendbares Salz überführt.

Verbindungen der Formel I werden durch Decarboxylierung von Verbindungen der Formel XVIII 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  $Cu^+$ - oder  $Ag^+$ -Salze.

Das folgende allgemeine Reaktionsschema A illustriert einige der Reaktionen, welche zur Herstellung des

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



Stufe II  $\longrightarrow$  III

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

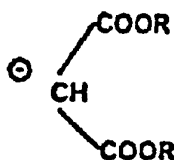
Stufe VIII  $\longrightarrow$  IX

Verbindungen der Formel IX können durch Umsetzen der Verbindungen der Formel VIII mit Dimorpholinophosphinylchlorid hergestellt werden. Das Umsetzen von Verbindungen der Formel VIII mit dem Phosphylierungsmittel 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.-butoxyd oder Natriummethoxid, Alkalimetallhydride, wie Natriumhydrid, und Alkyl-Lithium-Verbindungen, wie n-Butyllithium. Die Reaktionstemperatur liegt im Bereich von  $0$  bis  $100$  °C und die Reaktion wird vorzugsweise in einem aprotischen polaren inerten Lösungsmittel, d. h. einem Lösungsmittel, welches die umgebenden Salze der Verbindungen der Formel VIII vollkommen oder zumindest teilweise löst, durchgeführt. Bevorzugte Lösungsmittel sind Äther, z. B. Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder tert.-Amide, z. B. Dimethylformamid.

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

Stufe III oder IX  $\longrightarrow$  IV

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



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

Stufe IV  $\longrightarrow$  V

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

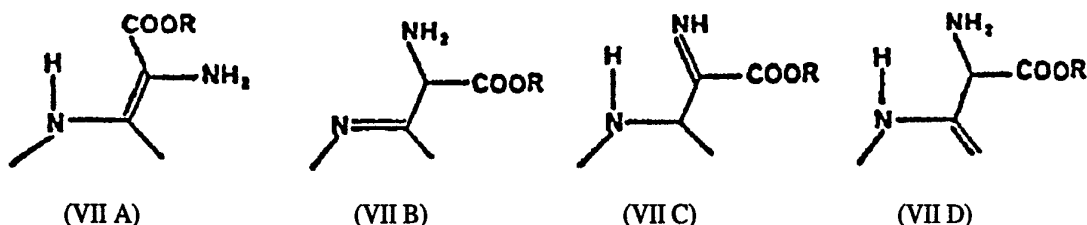
Stufe V  $\longrightarrow$  VI

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

Stufe VI  $\longrightarrow$  VII

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

5



10

(VII A)

(VII B)

(VII C)

(VII D)

15

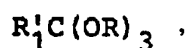
Es wird darauf hingewiesen, daß in obiger Reduktionsstufe angreifbare Gruppen reduziert werden, wie z. B. eine  $\text{NO}_2$ - oder  $\text{CN}$ -Gruppe in 7-Stellung. Diese Gruppen können in bekannter Weise und wie im folgenden angegeben, entfernt werden.

20

Stufe VII  $\longrightarrow$  XII

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

25



worin R die obige Bedeutung hat und  $\text{R}_1$  Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeutet, hergestellt, zweckmäßig in Gegenwart eines Säurekatalysators, z. B. einer organischen oder anorganischen Säure, z. B. p-Toluolsulfonsäure, Phosphorsäure usw., und bei Raumtemperatur oder einer Temperatur darüber, d. h. 25 bis 150 °C, unter welchen Umständen die Cyclisierung zur Verbindung XII spontan eintritt, gebildet. Technische Äquivalente des Orthoesters sind Orthoamide, z. B. das Dimethylacetal von N,N-Dimethylformamid; N,N,N',N',N"-Hexamethylmethantriamin; Nitrile, z. B. Acetonitril; Iminoester, z. B.  $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OC}_2\text{H}_5$ .

30

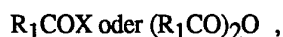
Es ist klar, daß jede vorhandene Amino- oder Alkylaminogruppe während dieser Reaktion geschützt werden muß.

35

Stufe VII  $\longrightarrow$  XI

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

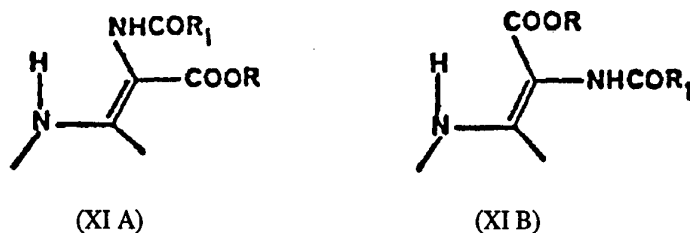
40



worin X Halogen bedeutet und  $\text{R}_1$  die obige Bedeutung besitzt, hergestellt werden. Lösungsmittel für diese Verfahrensstufe sind Methylenechlorid, Äther, chlorierte Kohlenwasserstoffe usw., vorzugsweise in Kombination mit einem Säureakzeptor, wie einer organischen oder anorganischen Base, z. B. Triäthylamin, Pyridin oder einem Alkalimetallcarbonat. Die Reaktion kann oberhalb oder unterhalb von Raumtemperatur ausgeführt werden, vorzugsweise bei Raumtemperatur. Verbindungen der Formel XI sind isomer, d. h. sie können die stereochemischen Strukturen zeigen.

45

50



55

(XI A)

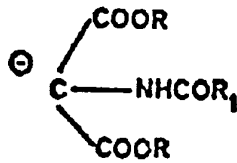
(XI B)

Stufe XI  $\longrightarrow$  XII

Verbindungen der Formel XII können auch durch Dehydratisierung von Verbindungen der Formel XI oder Isomeren davon unter gleichzeitiger Cyclisierung durch Erhitzen gebildet werden. Diese Reaktionsstufe kann mit oder ohne Lösungsmittel, z. B. DMF, Äthylenglykol, Hexamethylphosphorsäuretriamid, bei einer Temperatur im Bereich von 100 bis 300 °C, vorzugsweise 150 bis 250 °C, z. B. 200 °C, mit oder ohne Katalysator und Wasserbindemitteln, durchgeführt werden.

Stufe IX  $\longrightarrow$  X

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



ableitet, worin R und R<sub>1</sub> die obige Bedeutung besitzen, hergestellt werden. Das Anion wird durch Deprotonierung von Acylaminomalonsäureester mit einer geeigneten starken Base, wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetallalkoxiden, Hydriden oder Amiden, gebildet. Die Reaktion der Verbindungen der Formel IX mit dem Acylaminomalonsäureesteranion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel, wie einem Kohlenwasserstoff, z. B. Benzol, Toluol, Hexan, einem Äther, z. B. Dioxan, THF, Diäthyläther, DMF, DMSO usw., bei einer Temperatur im Bereich von unterhalb von Raumtemperatur bis 150 °C, vorzugsweise 0 bis 100 °C, bevorzugt Raumtemperatur, durchgeführt.

Stufe X  $\longrightarrow$  XI

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

Stufe VII  $\longrightarrow$  XIII

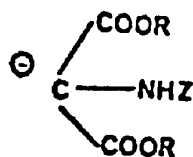
Verbindungen der Formel XIII werden durch Umsetzen von Verbindungen der Formel VII mit einem Aldehyd der Formel R<sub>1</sub>CHO, worin R<sub>1</sub> die oben angegebene Bedeutung hat, erhalten, wobei jede Amino- oder substituierte Aminogruppe in geschützter Form vorliegen sollte. Die Schutzgruppe kann später, z. B. nach der Bildung einer Verbindung der Formel XII, entfernt werden. Geeignete Lösungsmittel für diese Reaktionsstufe sind Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Alkohole, Äther, chlorierte Kohlenwasserstoffe, DMF, DMSO usw. Die Reaktion kann mit oder ohne Wasserbindemittel, z. B. Molekularsieb, oberhalb oder unterhalb von Raumtemperatur, vorzugsweise von Raumtemperatur bis Rückflußtemperatur des Lösungsmittels, durchgeführt werden.

Stufe XIII  $\longrightarrow$  XII

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

Eine Verbindung der Formel XII, worin R<sub>4</sub> Amino bedeutet, kann in eine entsprechende Verbindung, worin R<sub>4</sub> Nitro oder Cyano bedeutet, mittels einer Sandmeyer-Reaktion übergeführt werden.

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





worin R die obige Bedeutung besitzt und Z Benzyloxycarbonyl bedeutet, Überführen der so erhaltenen Verbindung der Formel X, worin R<sub>1</sub> Benzyloxy und R<sub>4</sub> Nitro oder Cyano bedeuten, zu einer entsprechenden Verbindung der Formel XI entsprechend der obigen Stufe X → XI und Behandeln der so erhaltenen Verbindung mit Bromwasserstoff in Eisessig hergestellt werden. Die Zwischenprodukte der Formel X und XI brauchen nicht isoliert zu werden. Die so erhaltene Verbindung der Formel XII Formel VII wird weiter in die Verbindung der über die oben beschriebenen Reaktionsstufen VII → XIII und XIII → XII übergeführt.

#### Stufe XII → XVIII

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

Jede Verbindung der Formel XII, worin R<sub>4</sub> Hydroxyalkyl bedeutet, sollte während dieser Halogenierungsreaktionsstufe, z. B. in Form ihres Tetrahydropyranylätherderivates, geschützt werden.

In Verbindungen der Formel I, in denen eine Ketalgruppe, z. B. eine Äthylendioxygruppe, in einem Imidazobenzodiazepin vorhanden ist, kann eine solche Ketalgruppe zum entsprechenden Keton übergeführt werden, indem die Ketalgruppe einer milden Säurehydrolyse unterworfen wird. Das Keton kann dann in einen sekundären oder tertiären Alkohol übergeführt werden, welcher racemisch ist. Die Reaktionsbedingungen für die obigen zwei Stufen sind in der US-PS 3,846,410 beschrieben.

Verbindungen der Formeln I und ID und ihre pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalze sind nützlich als Muskelrelaxantien, Sedativa und Antikonvulsiva und viele sind besonders nützlich, wenn sie in intravenösen und intramuskulösen 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 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 Formeln I und ID und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze können systemisch, beispielsweise parenteral oder enteral, in gebräuchlichen Dosierungsformen verabreicht werden. Beispielsweise können sie zur Herstellung von Tabletten, Elixieren, Kapseln, Lösungen, Emulsionen u. dgl. nach in der Pharmazie anerkannten Methoden in gebräuchliche flüssige oder feste Träger eingearbeitet werden, wie Wasser, Gelatine, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle u. dgl.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung. Alle Temperaturangaben sind in Celsiusgraden angegeben.

#### Beispiel 1:

Eine Suspension von 1,5 g 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-4H-imidazol[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure in 10 ml Mineralöl wird für 5 min 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-imidazol[1,5-a][1,4]benzodiazepin kristallisiert aus Essigester und liefert farblose Kristalle vom Fp. 195-196°.

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

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

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) Titan-tetrachlorid in 250 ml Benzol wird während 15 min durch einen Tropfkanal zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch während 3 h 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; Fp. 204-206°. Eine analytische Probe wird aus Methylenchlorid/Äthanol umkristallisiert und zeigt den Fp. 204-206°.

A) 8,63 g (0,125 M) Natriumnitrit wird während 15 min 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 h 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-(N-nitrosomethylamino)-3H-1,4-benzodiazepin als gelbes Öl.

B) 27,6 g (0,4 M) Natriumnitrit werden während einer Zeit von 30 min 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 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 1 l 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-(N-nitrosomethylamino)-3H-1,4-benzodiazepin als gelbes Öl.

Dieses Produkt wird in 300 ml Dimethylformamid gelöst und einem Gemisch von 150 ml Dimethylmalonat, 40,4 g Kalium-t-butoxyd und 500 ml Dimethylformamid, welches vorher während 10 min 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 Fp. 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 h 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-(dimethoxycarbonylmethylen)-2H-1,4-benzodiazepin vom Fp. 158-160°.

Für analytische Zwecke wird das Produkt aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert und zeigt den Fp. 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 min 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 Fp. 238-241° (Zersetzung).

11,25 g (0,03 M) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)- $\alpha$ -hydroxyimino-3H-1,4-benzodiazepin-2-essigsäure-methylester wird unter Erwärmen in einem Gemisch von 750 ml Tetrahydrofuran und 500 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 20 g Raney-Nickel wird das Reaktionsgemisch während 4 h 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 während 10 min 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 Fp. 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 h unter Stickstoffatmosphäre auf Rückfluß erhitzt. Das Methanol wird z. T. eingeengt, 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 Fp. 245-247° (Zersetzung).

#### Beispiel 2:

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 30-minütigem 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 Hexamethylphosphoramid gegeben, worauf man während 30 min 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 Fp. 198-203°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

Eine Lösung von 10 g (0,0358 M) 7-Cyano-2,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2-on in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran wird unter Stickstoff mit 2,4 g (0,0537 M) 54%igem Natriumhydrid behandelt, worauf das Reaktionsgemisch während 1 h unter Rühren auf Rückfluß erhitzt wird. Nach Abkühlen auf 0° werden 13,7 g (0,0537 M) Phosphordimorpholidchlorid zugegeben. Nach 18 h wird das Reaktionsgemisch filtriert, auf ein kleines Volumen eingeeengt und mit Äther versetzt. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und aus einem Gemisch aus Dichlormethan und Äther umkristallisiert. Man erhält 7-Cyano-5-(2-fluorphenyl)-2-bis(morpholino)-phosphinyloxy-3H-1,4-benzodiazepin als weiße Stäbchen vom Fp. 194-197°.

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) Acetamidodiäthylmalonat gegeben. Nach 30 min werden 10 g (0,02 M) 7-Cyano-5-(2-fluorphenyl)-2-bis(morpholino)phosphinyloxy-3H-1,4-benzodiazepin zugegeben. Nach 64 h 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 eingeeengt. Man chromatographiert an einer Florisilkolonne (Florisil = Mg-silicatgel) und eluiert mit 2 l Dichlormethan, welche verworfen werden. Danach wird mit 1 l 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 Fp. 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-Cyano-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure-äthylester als weißliche Prismen vom Fp. 272-274°.

### Beispiel 3:

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 1 1/2 h auf 190° erwärmt. Die dunkle Suspension wird mit Hexan verrührt und zweimal mit 1N Salzsäure extrahiert. Die wäßrige 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 analytische Probe wird durch Säulenchromatographie an Silicagel unter Verwendung von Essigester als Fließmittel erhalten. Fp. 241-243°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

Eine Lösung von 3,75 g (0,01 M) 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)- $\alpha$ -hydroxyimino-3H-1,4-benzodiazepin-2-essigsäuremethylester in 300 ml Tetrahydrofuran und 200 ml Methanol wird in Gegenwart von 1 Teelöffel Raney-Nickel während 1 1/2 h unter Atmosphärendruck hydriert. Der Katalysator wird durch Filtrieren durch Celit (= Kieselgur) entfernt, und das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedampft, wobei zum Schluß azeotrop mit Toluol eingedampft wird. Der Rückstand wird in 20 ml Pyridin gelöst und mit 4 ml Benzoylchlorid behandelt. Nach 15-minütigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch zwischen Methylenechlorid 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 Fp. 210-213°. Eine analytische Probe wird aus Essigester/Hexan umkristallisiert und zeigt den Fp. 217-219° (Sintern ab 150-160°).

Eine Lösung von 1,15 g (2,5 mMol) 2-[(Benzoylamino)methoxycarbonylmethylen]-7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin in 10 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid wird während 10 min auf Rückfluß erhitzt. Das dunkle Reaktionsgemisch wird zwischen Wasser und Äther/Methylenechlorid verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Methylenechlorid 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 Fp. 208-209°.

5 Zu einer auf Rückfluß gekochten Lösung von 2,66 g (5,77 mMol) 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäuremethylester in 50 ml Methanol wird eine Lösung von 755 mg (11,5 mMol) Kaliumhydroxyd in 10 ml Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 2 1/2 h 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  
10 Luft getrocknet und liefert 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure als weißlichen Feststoff. Eine analytische Probe wird aus Benzol umkristallisiert und zeigt den Fp. 267-269°.

#### Beispiel 4:

15 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 h auf Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Wasser und Methylenchlorid/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 analytische Probe wird aus Essigester/Hexan umkristallisiert und zeigt den Fp. 189-190°.

20 Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

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 l Tetrahydrofuran gegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 1 h auf dem Dampfbad erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt und portionenweise mit 56,2 g (0,3 M) Dimorpholinophosphinchlorid behandelt. Das  
25 Reaktionsgemisch wird während weiteren 5 h 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)-phosphinyloxy]-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 Fp. 180-182° (Zersetzung).

30 43 g (0,2 M) Diäthylacetamidomalonat wird 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 h bei Raumtemperatur und 20 min auf dem Dampfbad gerührt. Nach Zugabe von 53,4 g (0,1 M) 7-Brom-2-[bis(morpholino)phosphinyloxy]-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepin wird das Reaktionsgemisch wieder auf Raumtemperatur gebracht. Nach 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird noch  
35 während 2 h 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 Fp. 240-243°. Die Impfkristalle werden durch Chromatographie an der 30-fachen 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  
40 Fp. 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-carbonsäureäthylester, 50 ml Methanol, 0,84 g (15 mMol) Kaliumhydroxyd und 2,5 ml Wasser wird während 5 h auf Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen des Hauptanteils an Methanol wird der Rückstand zwischen Wasser und Äther  
45 verteilt. Die wässrige Phase wird mit Essigsäure angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/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 Fp. 245-250° (Zersetzung) mit vorhergehendem Sintern zeigen.

#### Beispiel 5:

55 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 h auf Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Methylenchlorid 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 zur 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 Fp. 150-152° zeigen. Die aus diesem Salz freigesetzte Base kristallisiert aus Essigester/Hexan und zeigt den Fp. 170-173°.

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt hergestellt werden:

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

15 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 h auf Rückfluß erhitzt. Der nach Eindampfen der Hauptmenge an Methanol erhaltene Rückstand wird zwischen Wasser und Äther verteilt. Die wässrige Phase wird mit Äther gewaschen, mit Essigsäure angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Essigester erhält man 6-(2-Chlorphenyl)-1-methyl-8-nitro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure vom Fp. 272-274° (Zersetzung). Eine analytische Probe wird aus Methanol/Essigester umkristallisiert und zeigt den Fp. 274-276° (Zersetzung).

#### Beispiel 6:

25 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 min auf Rückfluß erhitzt. Die gekühlte Lösung wird zwischen Methylenchlorid/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 Methylenchlorid als Eluiermittel verwendet wird. Durch Kristallisation der klaren Fraktionen aus Äther/Methylenchlorid/Essigester erhält man 1-Methyl-8-nitro-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin vom Fp. 168-170°. Dieses Produkt wird in das Maleatsalz übergeführt, welches nach Kristallisation aus Essigester mit 0,5 M Lösungsmittel den Fp. 125-128° (Zersetzung) zeigt.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

35 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) Dimorpholinophosphinchlorid zugegeben, worauf man während weiteren 4 h rührt. Das Produkt wird durch Zugabe von Wasser und Äther auskristallisiert. Der Niederschlag wird gesammelt und in Methylenchlorid 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 Fp. 208-209°.

40 Ein Teil dieses Materials wird zu einer während 30 min 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 min 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 Methylenchlorid/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 Fp. 240-241°. Eine analytische Probe wird aus Essigester umkristallisiert.

45 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 h auf Rückfluß erhitzt. Nach teilweiser Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand mit 2 ml Eisessig angesäuert und zwischen Methylenchlorid, 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 Fp. 240-243° (Zersetzung) zeigen.

Beispiel 7:

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 Fp. 177-179° und das 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin mit dem Fp. 151-153°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

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 min 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 Fp. 162-164°. Eine analytische Probe 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-carbonsäure-methylester, 2,24 g (0,04 M) Kaliumhydroxyd, 200 ml Methanol und 6 ml Wasser wird während 3 1/2 h auf Rückfluß erhitzt, worauf das Lösungsmittel z. T. 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 Fp. 271-274° (Zersetzung).

Beispiel 8:

In analoger Weise wie in einem der Beispiele 1-7 beschrieben können die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

1-Methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin, Fp. 180-182°;

8-Äthyl-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin, Fp. 152-154°;

8-Amino-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-isopropanolat, Fp. 135-145°;

8-Acetyl-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-dipikrat, Fp. 225-230°;

rac. 8-(1-Hydroxyäthyl)-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-dipikrat, Fp. 223-225°;

8-Acetamido-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin, Fp. 326-331° (Zersetzung);

6-(2-Fluorphenyl)-1-methyl-8-methylamino-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin, Fp. 255-259°;

8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f][1,4]diazepin, Fp. 168-170° und

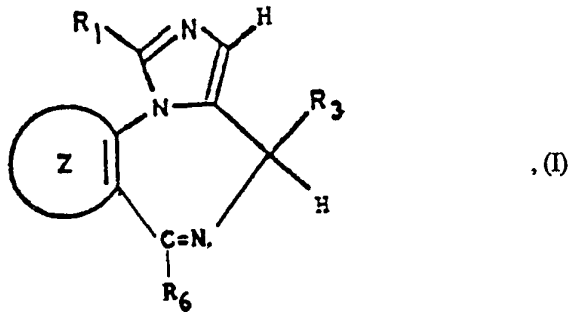
1-Methyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,5-a]thieno[2,3-f][1,4]diazepin, Fp. 223-225°.

PATENTANSPRÜCHE

5

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

10



15

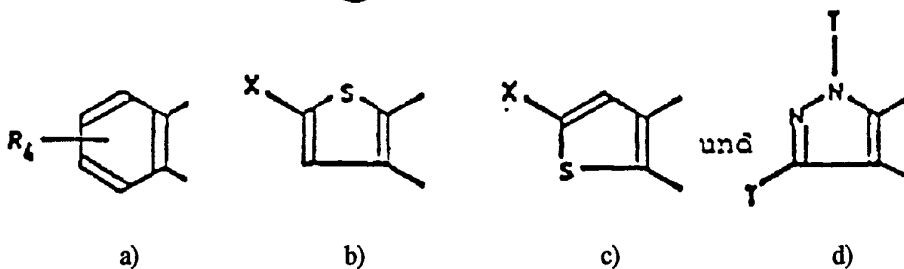
20

worin R<sub>1</sub> Wasserstoff, nieder-Alkyl, Phenyl, R<sub>3</sub> Wasserstoff oder nieder-Alkyl und R<sub>6</sub> Phenyl, durch Halogenatome und/oder Nitrogruppen mono- oder di-substituiertes Phenyl, Pyridyl oder durch Halogenatome oder Nitrogruppen

25

mono-substituiertes Pyridyl bedeuten und  $\left[ \begin{array}{c} \text{Z} \\ | \end{array} \right]$  eine der Gruppen

30

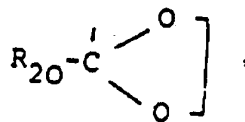


35

bedeuten, worin R<sub>4</sub> Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyan, Trifluormethyl, nieder-Alkyl, substituiertes Amino, Amino, Hydroxy-nieder-alkyl, nieder-Alkanoyl oder die Gruppe

40

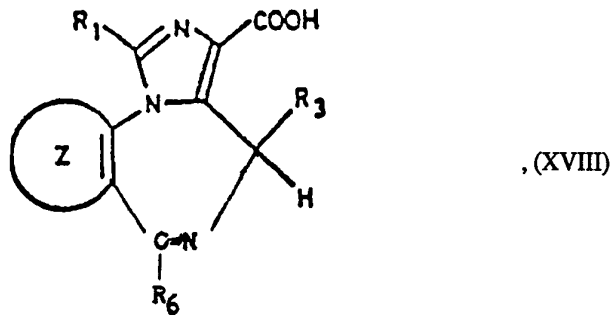
45



50

X Wasserstoff, Chlor, Brom oder Jod, T Wasserstoff oder nieder-Alkyl und R<sub>20</sub> Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten und von pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, welche gegebenenfalls eine Struktur haben, in welcher der Diazepinring durch Spaltung der C/N-Doppelbindung in der 5,6-Stellung geöffnet ist, und von deren optisch aktiven Formen, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

55



15 worin  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_6$  und  $Z$  die oben angegebene Bedeutung besitzen, decarboxyliert, erwünschtenfalls eine erhaltene racemische Verbindung der Formel I in ihre optischen Enantiomere auftrennt und erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch verwendbares Salz überführt.

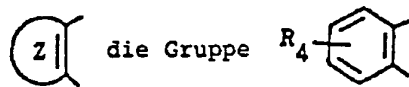
20 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X Chlor, Brom oder Jod bedeutet.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel XVIII, worin  $R_1$  Wasserstoff oder nieder-Alkyl,



30  $R_4$  Wasserstoff, Nitro oder Halogen,  $R_3$  Wasserstoff und  $R_6$  Phenyl oder halogen- oder nitro-substituiertes Phenyl bedeuten, decarboxyliert.

35 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel XVIII, worin



45  $R_4$  Halogen und  $R_6$  2-Halogenphenyl bedeuten, decarboxyliert.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel XVIII, worin



55  $R_4$  Chlor und  $R_6$  2-Chlor- oder 2-Fluorphenyl bedeuten, decarboxyliert.



6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel XVIII, worin  $R_1$  Methyl bedeutet, decarboxyliert.

5 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 2, 4, 5 oder 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung XVIII, worin  $R_3$  Methyl bedeutet, decarboxyliert.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 3, 4 oder 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel XVIII, worin

10



15

$R_1$  Wasserstoff oder Methyl,  $R_3$  Wasserstoff und  $R_6$  2-Fluor- oder 2-Chlorphenyl bedeuten, decarboxyliert.

20 9. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin, oder dem Maleinat davon, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure decarboxyliert und erwünschtenfalls die erhaltene Verbindung in das Maleinat überführt.

25 10. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1,4-dimethyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1,4-dimethyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carbonsäure decarboxyliert.

30

35

40

45

50

55