



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C07 D 487/04

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



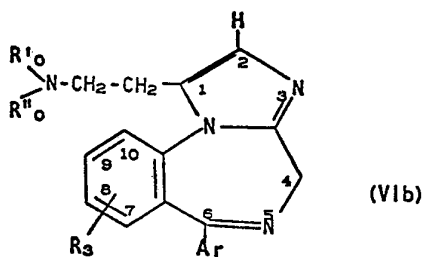
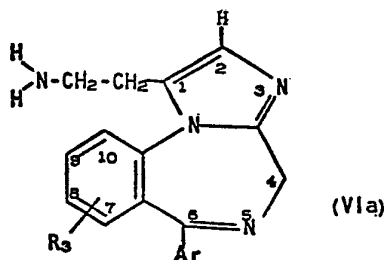
PATENT SCHRIFT A5

623 588

②① Gesuchsnummer: 12154/76 ②② Anmeldungsdatum: 24.09.1976 ③③ Priorität(en): 29.09.1975 US 617851 ②④ Patent erteilt: 15.06.1981 ④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 15.06.1981	⑦③ Inhaber: The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US) ⑦② Erfinder: Martin Gall, Kalamazoo/MI (US) ⑦④ Vertreter: E. Blum & Co., Zürich
---	--

⑤④ Verfahren zur Herstellung von neuen Benzodiazepinen.

⑤⑦ Es werden neue Benzodiazepine der Formeln

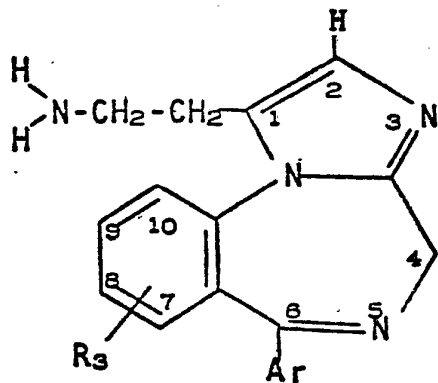


worin die Substituenten in den Ansprüchen 1 und 5 definiert sind, hergestellt. Die Verbindungen VIa werden erhalten, indem man ein entsprechendes 1,3-Dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thion mit 4-Amino-2-butyne-1-ol umsetzt. Das erhaltene 4-[3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino]-2-butyne-1-ol wird dann bei 0 - 50° C in einem inerten Lösungsmittel mit Triphenylphosphin, Phthalimid und einem Dialkylazodicarboxylat umgesetzt. Dann cyclisiert man das Reaktionsprodukt bei 0 - 70° C und schliesslich wird die erhaltene Verbindung mit Hydrazin, einem Mono- oder Dialkylamin zum Benzodiazepin VIa umgesetzt. Die Verbindung VIb erhält man aus der Verbindung VIa durch Umsetzung mit Formaldehyd oder Acetaldehyd und einem Alkalimetallborhydrid. Die Verbindungen VIa und VIb können in die entsprechenden pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze überführt werden.

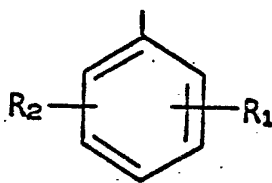
Die neuen Verbindungen können als Antidepressiva verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Benzodiazepinen der Formel

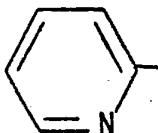


worin bedeuten: Ar einen Rest der Formel:



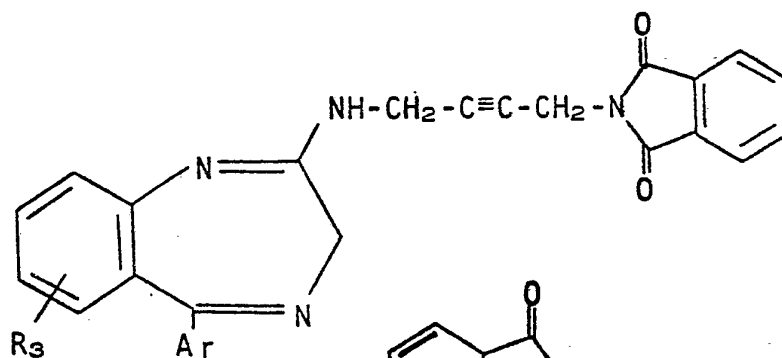
in welcher

R₁ für ein Wasserstoff-, Chlor- oder Fluoratom steht und R₂ ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellt, wobei gilt, dass R₂ kein-Fluoratom darstellt, wenn R₁ für ein Chloratom steht, oder der Formel:



worin R₃ und Ar die angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt,

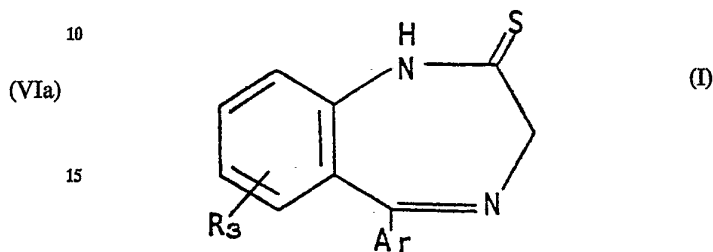
3) die erhaltene Verbindung der Formel IV bei einer Temperatur von 0° bis 70 °C mit einem Cyclisierungsmittel zu einer Verbindung der Formel:



(IV)

und R₃ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder einen Trifluormethyl- oder Nitrorest, bzw. der entsprechenden pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man

1) eine Verbindung der Formel:



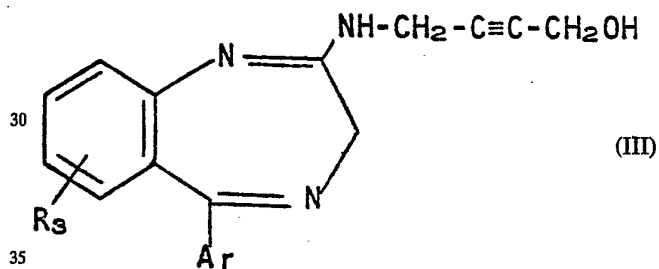
(VIa)

20

worin R₃ und Ar die angegebene Bedeutung besitzen, bei einer Temperatur von 25° bis 150 °C mit 4-Amino-2-butyne-1-ol der Formel H₂N-CH₂-C≡C-CH₂OH

(II)

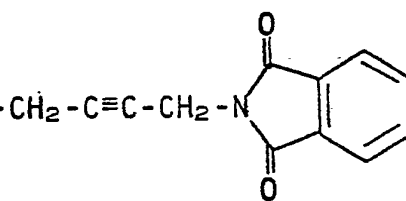
zu einer Verbindung der Formel:



(III)

worin R₃ und Ar die angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt,

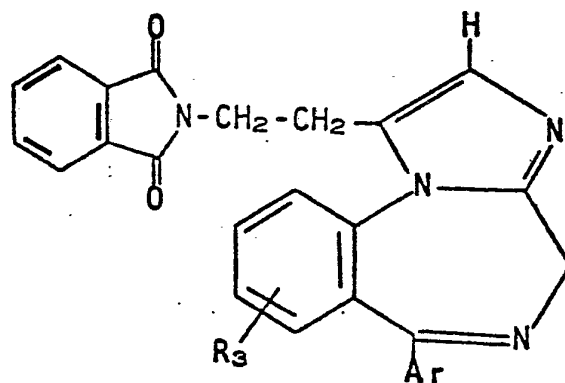
2) die erhaltene Verbindung der Formel III bei einer Temperatur von 0° bis 50 °C in einem inerten organischen Lösungsmittel mit Triphenylphosphin, Phthalimid und anschließend einem Dialkylazodicarboxylat zu einer Verbindung der Formel:



(IV)

60

65



(V)

worin R_3 und Ar die angegebene Bedeutung besitzen, cyclisiert und

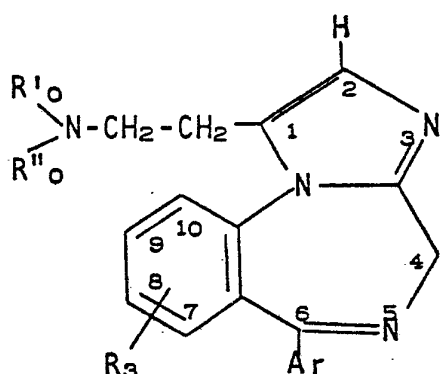
4) die erhaltene Verbindung der Formel V mit Hydrazin, einem Mono- oder Dialkylamin, einer wässrigen Base oder einer Mineralsäure zu einem Benzodiazepin der Formel VIa umsetzt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechende pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in Stufe 2 als Dialkylazodicarboxylat Diäthylazodicarboxylat verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in Stufe 3 als Cyclisierungsmittel Schwefelsäure und ein Quecksilber(II)salz verwendet.

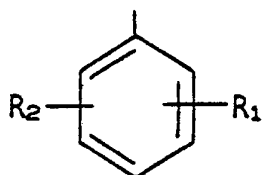
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in Stufe 4 Hydrazin als Hydrat verwendet.

5. Verfahren zur Herstellung von neuen Benzodiazepinen der Formel:



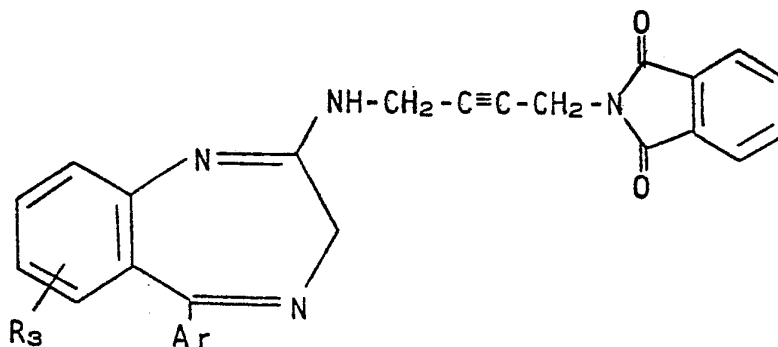
worin bedeuten:

R'_0 und R''_0 Methyl-, Äthyl- oder Propylrest;
Ar einen Rest der Formel:



in welcher

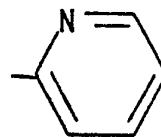
R_1 für ein Wasserstoff-, Chlor- oder Fluoratom steht und
 R_2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellt, wobei gilt, dass



worin R_3 und Ar die angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt,

3) die erhaltene Verbindung der Formel IV bei einer

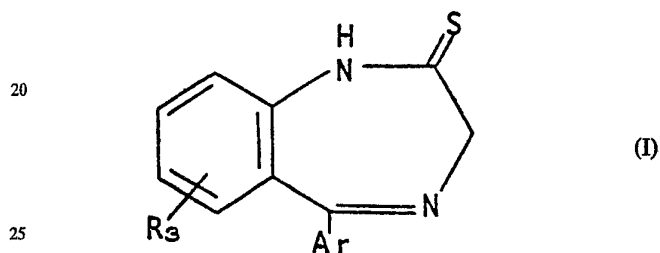
R_2 kein Fluoratom darstellt, wenn R_1 für ein Chloratom steht, oder der Formel:



und

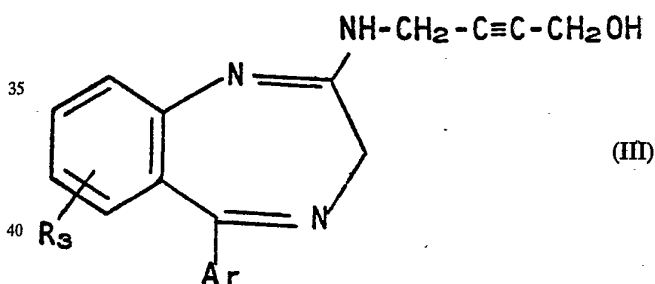
R_3 ein Wasserstoff-, Fluor, Chlor- oder Bromatom oder einen Trifluormethyl- oder Nitrorest, bzw. der entsprechenden pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man

1) eine Verbindung der Formel:



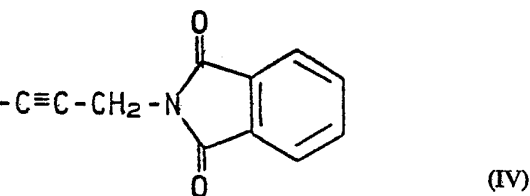
(VIb)

worin R_3 und Ar die angegebene Bedeutung besitzen, bei einer Temperatur von 25° bis 150 °C mit 4-Amino-2-butyne-1-ol der Formel $H_2N-CH_2-C\equiv C-CH_2OH$ zu einer Verbindung der Formel:

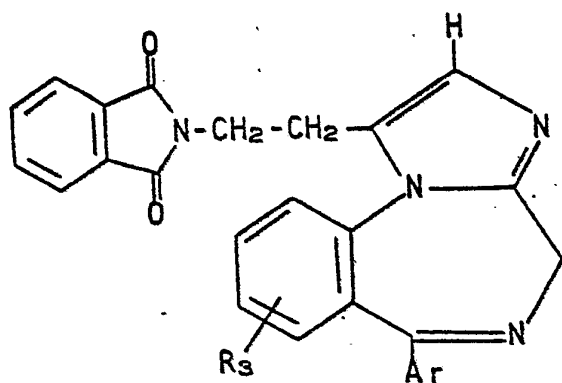


worin R_3 und Ar die angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt,

2) die erhaltene Verbindung der Formel III bei einer Temperatur von 0° bis 50 °C in einem inerten organischen Lösungsmittel mit Triphenylphosphin, Phthalimid und anschließend einem Dialkylazodicarboxylat zu einer Verbindung der Formel:



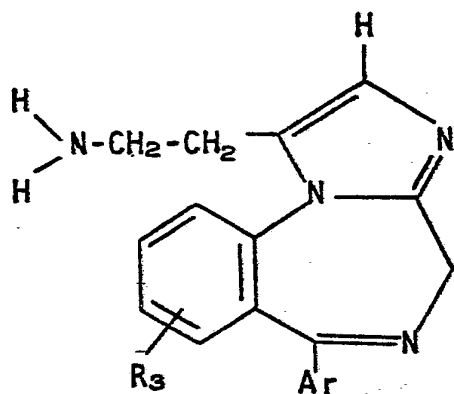
Temperatur von 0° bis 70 °C mit einem Cyclisierungsmittel zu einer Verbindung der Formel:



(V)

worin R_3 und Ar die angegebene Bedeutung besitzen, cyclisiert,

4) die erhaltene Verbindung der Formel V mit Hydrazin, einem Mono- oder Dialkylamin, einer wässrigen Base oder einer Mineralsäure zu einer Verbindung der Formel:



(VIa)

worin R_3 und Ar die angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt und

5) die erhaltene Verbindung der Formel VIa mit Formaldehyd, Acetaldehyd oder Propionaldehyd und einem Alkalimetallborhydrid zu einem Benzodiazepin der Formel VIb alkyliert und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze überführt.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man in Stufe 2 als Dialkylazodicarboxylat Diäthylazodicarboxylat verwendet.

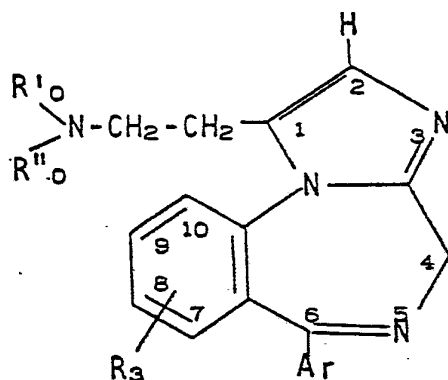
7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man in Stufe 3 als Cyclisierungsmittel konzentrierte Schwefelsäure und ein Quecksilber(II)salz verwendet.

8. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als Alkylierungsmittel in Stufe 5 Formaldehyd und als Alkalimetallborhydrid Natriumborhydrid verwendet.

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung neuer Benzodiazepine 1-Aminoäthyl-6-phenyl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepine bzw. der entsprechenden pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze. Diese Verbindungen können als Antidepressiva verwendet werden.

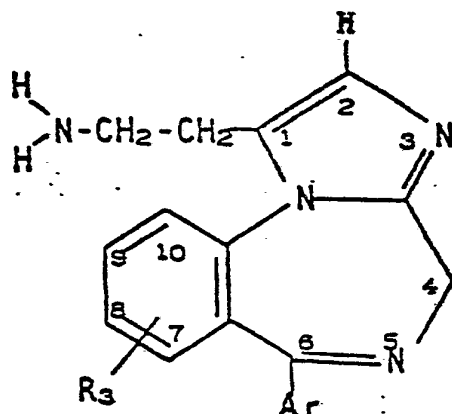
Die erfindungsgemäss herstellbaren neuen Verbindungen

weisen die folgenden Formeln auf:



(VIb)

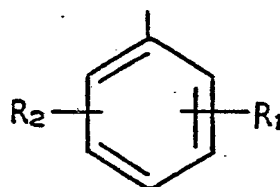
bzw.



(VIa)

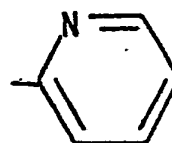
worin bedeuten:

R'_0 und R''_0 Methyl- oder Äthylreste;
Ar einen Rest der Formel:



in welcher

R_1 für ein Wasserstoff-, Chlor- oder Fluoratom steht und
 R_2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellt, wobei gilt,
dass R_2 kein Fluoratom darstellt, wenn R_1 für ein Chloratom steht, oder der Formel:



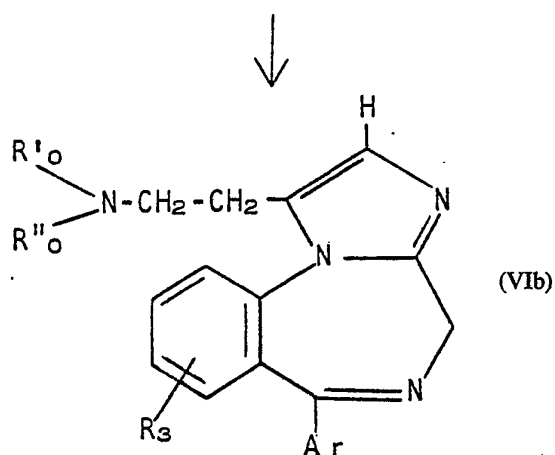
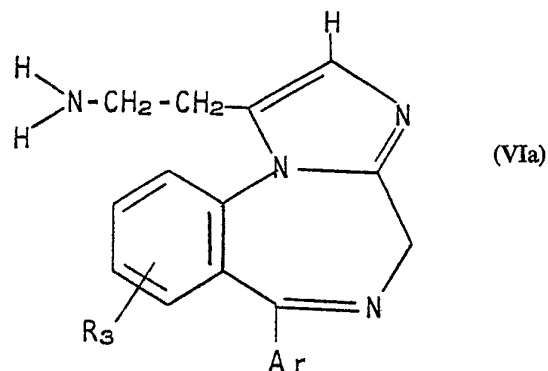
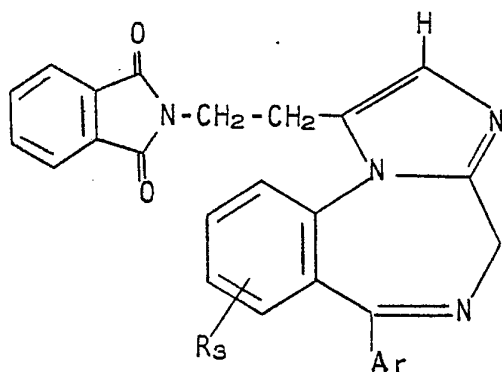
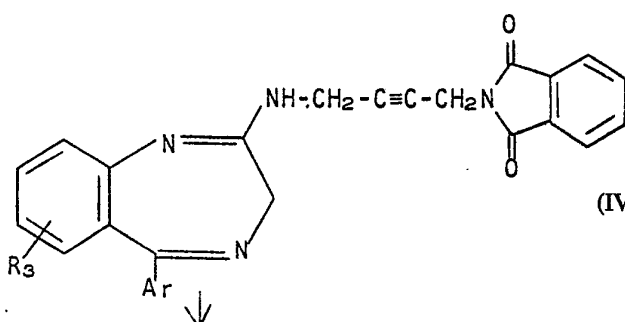
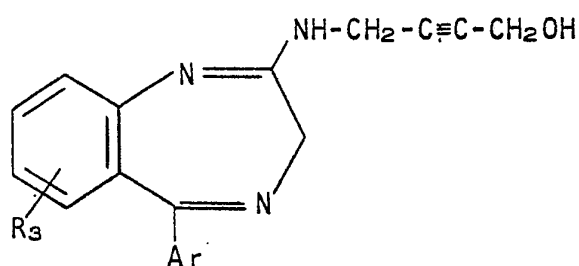
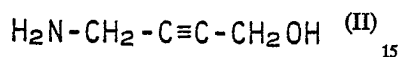
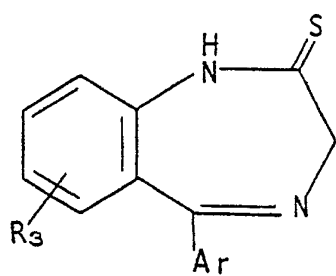
und

R_3 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder einen Trifluormethyl- oder Nitrorest.

Die erfindungsgemässen Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel VIa und VIb sind in den Patentansprüchen 1 und 5 definiert.

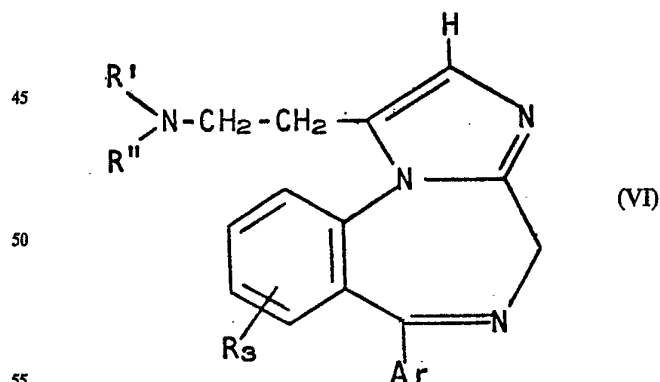
Schematisch werden die erfindungsgemässen Verfahren

folgendermassen dargestellt:



In den angegebenen Formeln haben die Substituenten die weiter oben angeführte Bedeutung.

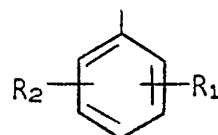
Gemäss den beiden erfindungsgemässen Verfahren werden also die neuen Verbindungen der Formeln VIa und VIb hergestellt. Diese neuen Benzodiazepine werden durch die nachfolgende Formel VI umfasst:



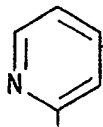
worin bedeuten:

(V) R' und R'' jeweils ein Wasserstoffatom oder einen Methyl- oder Äthylrest;

Ar einen Rest der Formel:



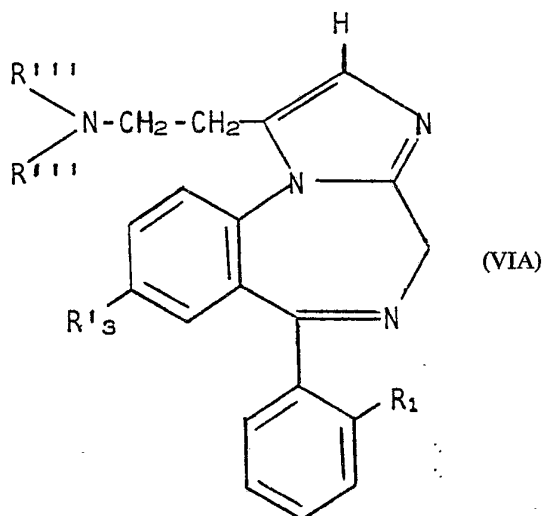
in welcher R_1 für ein Wasserstoff-, Chlor- oder Fluoratom steht und R_2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom bedeutet, wobei gilt, dass im Falle, dass R_1 für ein Chloratom steht, R_2 kein Fluoratom darstellen darf, oder der Formel:



und

R_3 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder einen Trifluormethyl- oder Nitrorest, sowie deren pharmakologisch akzeptable Säureadditionssalze.

Bevorzugte neue erfindungsgemäss herstellbare Benzodiazepine entsprechen der Formel:



worin bedeuten:

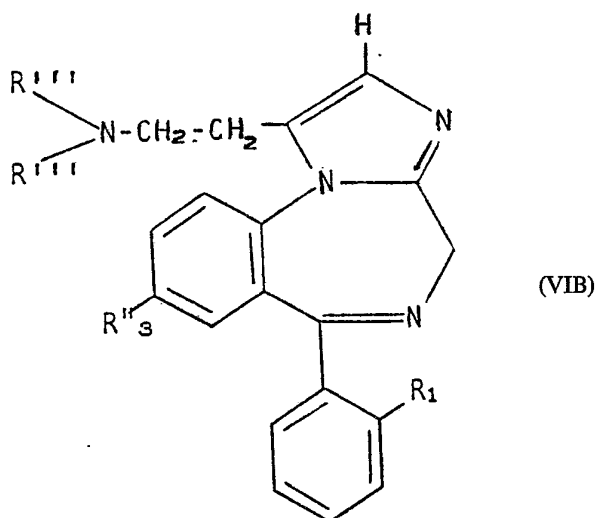
R''' ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest;

R'_3 ein Wasserstoff-, Chlor- oder Fluoratom oder einen Trifluormethyl- oder Nitrorest und

R_1 ein Wasserstoff-, Chlor- oder Fluoratom.

Entsprechend gut geeignet sind deren pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalze.

Weitere bevorzugte, erfindungsgemäss herstellbare Benzodiazepine entsprechend der Formel:



worin bedeuten:

R''' ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest;

R_1 ein Wasserstoff-, Chlor- oder Fluoratom und

R''_3 ein Chlor- oder Fluoratom oder einen Trifluormethylrest.

Entsprechend bevorzugt sind deren pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalze.

Die erfindungsgemässen Verfahren beruhen darauf, dass man

1. eine Verbindung der Formel I bei einer Temperatur von 25° bis 150 °C mit 4-Amino-2-buty-1-ol der Formel II zu der Verbindung der Formel III umsetzt,

2. die erhaltene Verbindung der Formel III in einem inerten organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von 0° bis 50 °C mit Triphenylphosphin, Phthalimid und anschliessend einem Dialkylazodicarboxylat zu der Verbindung der Formel IV umsetzt,

3. die erhaltene Verbindung der Formel IV mit einem Cyclisierungsmittel, z. B. konzentrierter oder rauchender Schwefelsäure, Phosphorsäure, Trifluoressigsäure oder einer Alkylsulfonsäure, bei einer Temperatur von 0° bis 70 °C zu der Verbindung der Formel V cyclisiert,

4. die erhaltene Verbindung der Formel V mit Hydrazin, einem Mono- oder Dialkylamin, einer wässrigen Base oder einer Mineralsäure, gegebenenfalls in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, zu der Verbindung der Formel VIa umsetzt und

5. die erhaltene Verbindung der Formel VIa mit Formaldehyd oder Acetaldehyd und einem Alkalimetallborhydrid zu der Verbindung der Formel VIb alkylt.

Andererseits besteht die Möglichkeit, sich zur Herstellung von Benzodiazepinen der Formel VIb, in welcher R'_0 für einen Methyl- oder Äthylrest steht und R''_0 ein Wasserstoffatom darstellt, des von R. A. Crochet und Mitarbeitern in «Synthesis (1974), Seite 55, beschriebenen Verfahrens zu bedienen.

Die Verbindungen der Formel VIa oder VIb lassen sich in üblicher bekannter Weise, beispielsweise durch direkte Umsetzung einer Verbindung der Formel VI in wässriger oder ätherischer Lösung, Aceton oder einem Alkohol, mit der gewünschten Säure in das jeweilige pharmakologisch akzeptable Säureadditionssalz überführen.

Die Benzodiazepine der die bevorzugten Benzodiazepine der Formeln VIa und VIb umfassenden Formel VI und deren Säureadditionssalze lassen sich bei Säugetieren, Menschen und Vögeln als Sedativa, Tranquilizer, Antikonvulsiva, Muskelentspannungsmittel und auch als Antidepressiva zum Einsatz bringen.

Pharmakologisch akzeptable Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel VI, VIa und VIb sind beispielsweise deren Hydrochloride, Hydrobromide, Hydrojodide, Sulfate, Phosphate, Cyclohexansulfamate, Methansulfonate, Äthansulfonate, Benzolsulfonate, Toluolsulfonate und dergleichen. Sie können durch Umsetzen einer Verbindung der Formel I mit der stöchiometrisch berechneten Menge der gewählten pharmakologisch akzeptablen Säure hergestellt werden.

Die beruhigende bzw. psychisch dämpfende Wirkung der erfindungsgemäss erhaltenen Benzodiazepine lässt sich aufgrund der folgenden Tests bei Mäusen ermitteln:

1. Kamintest («Med. Exp.», Band 4, Seite 145—1961):

Bei diesem Test wird die Fähigkeit von Mäusen, in einem senkrecht stehenden Glaszylinder innerhalb von 30 sec zurück- und aus diesem herauszuspringen, ermittelt. Bei der wirksamen Dosis vermögen dies 50% der Mäuse nicht mehr.

2. Schalentest:

In Petri-Schalen eines Durchmessers von 10 cm und einer Höhe von 5 cm, die teilweise in Holzspäne eingebettet sind, befindliche Mäuse klettern im unbehandelten Zustand innerhalb sehr kurzer Zeit aus den Petri-Schalen heraus. Wenn die Mäuse mehr als 3 min in den Petri-Schalen verbleiben, deutet dies auf eine Beruhigung bzw. psychische

Dämpfung hin. Die ED_{50} entspricht derjenigen Dosis der Testverbindung, bei der 50% der Mäuse in der Schale verbleiben.

3. Sockeltest:

Eine nichtbehandelte Maus verlässt einen in einem Mäusekäfig befindlichen Sockel in weniger als 1 min und klettert während dieser Zeit zurück auf den Boden des Standardmäusekäfigs. Eine beruhigte bzw. psychisch gedämpfte Maus bleibt auf dem Sockel mehr als 1 min sitzen. Die ED_{50} (bei intraperitonealer Verabreichung) entspricht derjenigen Dosis, bei der 50% der Mäuse 1 min oder länger auf dem Sockel verbleiben.

4. Nikotinantagonismustest:

Einer Gruppe von 6 Mäusen wird die Testverbindung injiziert. 30 min später werden den Mäusen einschliesslich einer unbehandelten Kontrollmaus pro kg Körpergewicht 2 mg Nikotinsalicylat injiziert. Die Kontrollmaus zeigt eine Überstimulierung, d. h. (1) ununterbrochene Krämpfe, anschliessend (2) tonische Streckmuskelkrämpfe bzw. -zuckungen und (3) Tod. Die ED_{50} entspricht derjenigen Dosis, bei der 50% der Mäuse gegen die Zustände (2) und (3) geschützt sind.

5. Antagonismus gegenüber Strychnin (als Sulfat):

Der Test besteht in einer oralen Verabreichung der Testverbindung an Gruppen von 6 Mäusen, worauf 30 min später den behandelten Mäusen intraperitoneal 3 mg/kg Strychninsulfat verabreicht werden. Die nach 4 h überlebenden Mäuse spiegeln die Aktivität der betreffenden Verbindung als Muskelspannungsmittel und Antikonvulsivum wider. Eine Dosis von 3 mg/kg Strychninsulfat ist üblicherweise für sämtliche Kontrollmäuse verhängnisvoll. Die ED_{50} ist diejenige Dosis, bei der 50% der Mäuse bei diesem Test überleben.

Die Toxizität, der Verlust des Aufrichtreflexes und der Elektroschock wurden entsprechend den Angaben in «The Benzodiazepines», Monograph, Raven Press, New York 1973, Seite 285, bestimmt.

Antidepressive Aktivität: Die neuen Benzodiazepine potenzieren die durch Norepinephrine hervorgerufene Blutdruckerhöhung. Ferner wirken die genannten Benzodiazepine der durch Oxotremorine bedingten Körpertemperaturabnahme bei Mäusen entgegen.

Die erfindungsgemäss hergestellten Benzodiazepine eignen sich folglich insbesondere zur Behandlung von Angstzuständen und Depressionen bei Säugetieren, Menschen oder Vögeln.

Die genannten Verbindungen können in üblichen pharmazeutischen Zubereitungen zur oralen, parenteralen und rektalen Verabreichung, beispielsweise in Form von Tabletten, in bestimmten Pulvermengen, als Oblatenkapseln, Dragees, Kapseln, Lösungen, Suspensionen, in sterilen injizierbaren Verabreichungsformen, als Suppositorien, Bougies und dergleichen, verabreicht werden. Als Träger oder zur Herstellung von Überzügen können geeignete Verdünnungsmittel oder Träger, wie Kohlehydrate, z. B. Laktose, Proteine, Lipide, Calciumphosphat, Maisstärke, Stearinsäure, Methylcellulose und dergleichen, verwendet werden. Zur Zubereitung von Lösungen oder Suspensionen des aktiven Bestandteils eignen sich Wasser oder Öle, z. B. Kokosnussöl, Sesamöl, Saffloröl, Baumwollsaatöl, Erdnussöl und dergleichen. Ferner können auch noch Süssungsmittel, Farbstoffe und Aromastoffe zugesetzt werden.

Für Säugetiere und Vögel können Futtermittelvormischungen mit Stärke, Hafermehl, getrocknetem Fischfleisch, Fischmehl, Mehl und dergleichen zubereitet werden.

Als Mittel zur Bekämpfung von Angstzuständen, d. h. zur Linderung von Spannungs- und Angstzuständen bei Säu-

getieren oder Vögeln, beispielsweise während eines Transports, können die Benzodiazepine der Formel VI in Form oraler oder injizierbarer Zubereitungen in Dosen von 0,01 bis 0,50 mg/kg verabreicht werden.

Andere Säureadditionssalze von Benzodiazepinen der Formel VI, z. B. die Fluorsilikate, eignen sich bevorzugt zur Bekämpfung von Motten. Die Trichloracetate eignen sich auch als Herbizide gegen Johnson-Gras, Bermuda-Gras, gelbes und grünes Fuchsschwanzgras und Ackerquecke.

Erfindungsgemäss werden als Ausgangsverbindungen der Formel I 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-thione zum Einsatz gebracht. Diese Verbindungen können aus den bekannten 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-[1,4]-benzodiazepin-2-onen (vgl. Archer und Mitarbeiter in «J. Org. Chem.», Band 29, Seite 231 (1964) und US-PS 3 422 091) durch Behandeln mit Phosphorpentasulfid hergestellt werden.

Der Reaktionsteilnehmer der Formel II wird von Juenge und Mitarbeitern in «J. Org. Chem.», Band 29, Seite 226 (1964) beschrieben.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemässen Verfahren wird 1 Moläquivalent einer Verbindung der Formel I mit 1 bis 5 Moläquivalent(en) 4-Amino-2-butyn-1-ol der Formel II, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Lösungsmittels, bei einer Temperatur von 25° bis 150 °C behandelt. Vorzugsweise findet die Umsetzung in einem inerten organischen Lösungsmittel, z. B. Methanol, Äthanol, 1- oder 2-Propanol, n-Butanol, Propylenglykol, Tetrahydrofuran und dergleichen, statt. Obwohl auch längere Reaktionszeiten eingehalten werden können, dauert die Umsetzung in der Regel 30 min bis 6 h.

Nach Beendigung der Umsetzung kann das Reaktionsprodukt der Formel III in üblicher bekannter Weise, beispielsweise durch Extrahieren, Kristallisieren und Chromatographieren, isoliert werden.

Die Verbindung der Formel III wird dann mit Triphenylphosphin und Phthalimid sowie anschliessend einem Dialkylazodicarboxylat behandelt. Vorzugsweise erfolgt diese Umsetzung mit äquimolaren Mengen der Reaktionsteilnehmer in einem inerten organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -10° und +50 °C. Geeignete inerte organische Lösungsmittel sind Äther, Dioxan, Tetrahydrofuran, Cyclohexan oder Benzol (bei Temperaturen oberhalb seines Fp. von 5 °C) und dergleichen. Obwohl auch längere Reaktionszeiten eingehalten werden können, dauert die Umsetzung zweckmässigerweise 1 bis 24 h. Die Gewinnung und Reinigung des Reaktionsprodukts der Formel IV kann in üblicher bekannter Weise durch Einengen, Extrahieren, Neutralisieren, Chromatographieren und Kristallisieren erfolgen.

Das Reaktionsprodukt der Formel IV wird mit einem Cyclisierungsmittel, z. B. Phosphorsäure, Trifluoressigsäure, oder vorzugsweise mit konzentrierter oder rauchender Schwefelsäure, und insbesondere einer katalytischen Menge eines Quecksilber(II)salzes cyclisiert. Das Quecksilber(II)salz kann in situ gebildet werden, indem man der Säuremischung Quecksilberoxid zusetzt. Andererseits kann auch Quecksilber(II)sulfat oder -trifluoracetat zum Einsatz gelangen. Die Umsetzung dauert bei einer Temperatur zwischen 0° und 70 °C gewöhnlich bis 24 h. Nach beendeter Umsetzung kann das Reaktionsprodukt der Formel V in üblicher bekannter Weise, beispielsweise durch Extrahieren, Chromatographieren, Kristallisieren und dergleichen, abgetrennt und gereinigt werden.

Hierauf wird die Verbindung der Formel V mit einem Mittel zum Eliminieren des Phthalimidrestes, nämlich Hydrazin, einem Mono- oder Dialkylamin, z. B. Mono- oder Diäthylamin, einer wässrigen Base oder einer Mineralsäure, behandelt. Bei Verwendung von Hydrazin wird in der Regel

dessen Hydrat bevorzugt. Die Umsetzung kann gegebenenfalls in Anwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Bevorzugt werden kurzkettige Alkanole, wie Methanol, Äthanol, Propanol und dergleichen. Das gewünschte Endprodukt der Formel VIa, in welchem R' und R'' Wasserstoffatome darstellen, kann in üblicher bekannter Weise, beispielsweise durch Einengen und Extrahieren, Chromatographieren, Kristallisieren und dergleichen, isoliert und gereinigt werden.

Die Verbindung der Formel VIa kann in üblicher bekannter Weise, beispielsweise mit einem Aldehyd, wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, sowie Natriumborhydrid oder mit Natriumborhydrid in Ameisensäure oder Eisessig alkyliert werden. Zur Herstellung monoalkylsubstituierter Verbindungen bedient man sich vorzugsweise des von Juenge und Mitarbeitern in «J. Org. Chem.», Band 29, Seite 226 (1964) beschriebenen Verfahrens. Bei diesem Verfahren wird gewöhnlich eine Verbindung der Formel VIa mit einem Überschuss an Triäthylorthoformiat, vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators, z. B. von Trifluoressigsäure, behandelt. Vorzugsweise wird bei Rückflusstemperatur während einer Reaktionszeit von 1 bis 10 h gearbeitet. Der Überschuss an Reaktionsteilnehmer kann beispielsweise durch Vakuumdestillation entfernt werden, wobei man 1-[2-(Äthoxymethylenaminoäthyl)-6-phenyl-4H-imidazo[1,2-a]-[1,4]benzodiazepin erhält.

Bei einer Reduktion dieser Verbindung mit Natriumborhydrid, bevorzugt bei einer Temperatur von 0° bis 30 °C, erhält man z. B. 1-[2-(Methylamino)äthyl]-6-phenyl-4H-imidazo[1,2-a]-[1,4]benzodiazepin.

Die folgenden Herstellungsbeispiele und Beispiele sollen die erfindungsgemässen Verfahren näher veranschaulichen.

Herstellungsbeispiel 1 (4-Phthalimido-2-buty-1-ol):

Eine Lösung von 164 g (1,58 Mole) 4-Chlor-2-buty-1-ol (vgl. W. J. Bailly und Mitarbeiter in «J. Am. Chem. Soc.», Band 77, Seite 165—1955) und 292 g (1,58 Mole) Kaliumphthalimid in 1500 ml Dimethylformamid wird unter Stickstoffatmosphäre 7 h lang auf einem Dampfbad erhitzt. Nachdem das Ganze über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen worden war, wird das Gemisch in kaltes Wasser eingegossen und mit dreimal 600 ml Chloroform extrahiert. Der filtrierte Extrakt wird mit Wasser und dann mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, hierauf über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und schliesslich im Vakuum eingengt. Der hierbei erhaltene ölige Rückstand wird in Methanol/Methylenchlorid gelöst, mit handelsüblicher Aktivkohle behandelt, auf ein kleines Volumen eingengt und gekühlt, wobei 237 g (70%ige Ausbeute) 4-Phthalimido-2-buty-1-ol eines Fp. von 171 bis 173 °C erhalten werden.

Herstellungsbeispiel 2 N-{2-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]äthyl}phthalimid:

6,45 g (30 mMol) des 4-Phthalimid-2-buty-1-ols in Form einer Suspension in 33,5 ml Äthylenglykol werden in ein Gemisch aus 0,45 g (2,06 mMole) roten Quecksilberoxids und 0,6 ml Bortrifluoridätherat in 1,5 ml Äthylenglykol eingetragen. Nachdem die einsetzende exotherme Reaktion beendet ist, wird das Gemisch zunächst auf einem Dampfbad 1 h lang erhitzt und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abschrecken auf Eis wird es mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung behandelt und schliesslich mit Chloroform extrahiert. Der erhaltene Chloroformextrakt wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann im Vakuum eingengt. Der hierbei angefallene feste Rückstand wird aus Äthylacetat/Hexan-Gemisch umkristallisiert, wobei 5,94 g (71%ige Ausbeute) N-{2-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]äthyl}phthalimid eines Fp. von 137° bis 140 °C erhalten werden.

Eine Elementaranalyse der Verbindung $C_{14}H_{15}NO_5$ ergibt folgende Werte:

berechnet: C 60,64% H 5,45% N 5,05%

gefunden: C 60,66% H 5,67% N 5,35%.

Herstellungsbeispiel 3 N-{2-[2-(Azidomethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]äthyl}phthalimid:

In eine Lösung von 2,77 g (10 mMole) N-{2-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]äthyl}phthalimid und 1,5 g (15 mMole) Triäthylamin in 50 ml Methylenchlorid, die auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt wird, werden innerhalb von 5 min mittels einer Spritze 1,56 g (13,6 mMole) Methansulfonylchlorid zutropfen gelassen. Nach 2-stündigem Rühren bei einer Temperatur von 0 °C wird das Reaktionsgemisch auf Eis abgeschreckt, mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung behandelt, mit Methylenchlorid extrahiert, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und schliesslich im Vakuum zu einem öligen Rückstand eingengt. Bei diesem öligen Rückstand handelt es sich, wie durch Kernresonanzspektralanalyse und Dünnschichtchromatographie ermittelt wurde, um das gewünschte Mesylat.

Das Rohöl wird in 25 ml Dimethylsulfoxid aufgenommen, mit 3,12 g (48 mMole) Natriumazid und 0,63 g (5 mMole) Kaliumjodid behandelt und über Nacht auf eine Temperatur von 130 °C erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch in einer wässrigen eiskalten Natriumcarbonatlösung abgeschreckt, mit Chloroform extrahiert, dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und schliesslich im Vakuum zu einem Öl eingengt.

Das erhaltene Öl wird über Silikagel unter Verwendung eines 1% Methanol/99% Chloroform-Gemisches als Eluiermittel chromatographiert, wobei 1 g Reaktionsprodukt erhalten wird. Dieses wird aus Äthylacetat/Hexan umkristallisiert, wobei 980 mg N-{2-[2-(Azidomethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]äthyl}phthalimid eines Fp. von 83,5° bis 85 °C erhalten werden.

Eine Elementaranalyse der Verbindung $C_{14}H_{14}N_4O_4$ ergibt folgende Werte:

berechnet: C 55,62% H 4,67% N 18,54%

gefunden: C 56,00% H 4,90% N 18,39%.

Andererseits kann das Produkt von Herstellungsbeispiel 3, N-{2-[2-(Azidomethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]äthyl}phthalimid, auch auf die in den Herstellungsbeispielen 3A und 3B gezeigte Weise hergestellt werden.

Herstellungsbeispiel 3A N-{2-[2-(Brommethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]äthyl}phthalimid:

Eine Lösung von 18 g (0,006 Mol) N-(4-Brom-3-oxobutyl)phthalimid (vgl. R. G. Jones und Mitarbeiter in «J. Am. Chem. Soc.», Band 72, Seite 4526—1950) und 37,2 g (0,06 Mol) Äthylenglykol in 180 ml Benzol, die einige Tropfen 97%ige Schwefelsäure enthält, wird 5 h lang unter Stickstoffatmosphäre auf Rückflusstemperatur erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser und einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, hierauf über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und schliesslich im Vakuum eingengt, wobei ein weisser kristalliner Niederschlag anfällt. Dieser wird aus Äthylacetat/Hexan-Gemischen umkristallisiert, wobei man insgesamt 20,4 g N-{2-[2-(Brommethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]äthyl}phthalimid eines Fp. von 121° bis 122 °C erhält.

Herstellungsbeispiel 3B N-{2-[2-(Azidomethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]äthyl}phthalimid:

Eine Lösung von 20,4 g (0,06 Mol) N-{2-[2-(Brommethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]äthyl}phthalimid und 19,5 g (0,3 Mol) Natriumazid in 150 ml Dimethylsulfoxid wird unter Stickstoffatmosphäre 18 h lang auf eine Temperatur von 120 °C

erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, in kaltem Wasser abgeschreckt, mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung behandelt und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte werden zunächst mit Wasser und dann einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, hierauf über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und schliesslich im Vakuum zu einem Öl eingeeengt. Dieses wird aus einem Äthylacetat/Hexan-Gemisch umkristallisiert, wobei 11,4 g (64%ige Ausbeute) N-{2-[2-(Azidomethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]äthyl}phthalimid eines Fp. von 81° bis 83 °C erhalten werden.

Herstellungsbeispiel 4 N-{2-[2-(Aminomethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]äthyl}phthalimid:

Eine Lösung von N-{2-[2-(Azidomethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]äthyl}phthalimid in 125 ml Äthylacetat wird 2 h lang in einer Parr-Bombe bei einem Druck von 2,8 kg/cm² über einem 10% Palladium auf Holzkohle (100 mg)-Katalysator hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird mit Äthylacetat gewaschen. Die Äthylacetatlösung wird im Vakuum auf 900 mg eines Öls eingeeengt. Bei einer dünnschichtchromatographischen Untersuchung und einer Kernresonanzspektralanalyse zeigt sich, dass dieses Öl aus etwa 80% der gewünschten Aminoverbindung besteht. Diese wird ohne weitere Reinigung bei der im Beispiel 6 beschriebenen Umsetzung weiterverwendet.

Beispiel 1 4-[(7-Chlor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl)amino]-2-butyln-1-ol:

Eine Mischung aus 31,3 g (0,11 Mol) 7-Chlor-1,3-dihydro-5-phenyl-1,4-benzodiazepin-2-thion und 18 g (0,235 Mol) 4-Amino-2-butyln-1-ol wird nach 4-stündigem Rühren in 400 ml Tetrahydrofuran unter Stickstoffatmosphäre im Vakuum eingeeengt. Der hierbei anfallende Rückstand wird in kaltem Wasser aufgenommen und mit zweimal 200 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte werden zunächst mit Wasser und dann einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, hierauf über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und schliesslich im Vakuum zu einem öligen Rückstand eingeeengt. Dieser wird über Silikagel unter Verwendung eines 30% Methanol/97% Chloroform-Gemischs als Eluiermittel chromatographiert, wobei 5 g Ausgangsverbindung und 17 g (57%ige Ausbeute) 4-[(7-Chlor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl)amino]-2-butyln-1-ol erhalten werden. Eine durch Umkristallisieren aus Äthylacetat/Hexan gereinigte analysenreine Probe letzterer Verbindung besitzt einen Fp. von 174° bis 175 °C.

Eine Elementaranalyse der Verbindung C₁₉H₁₈ClN₃O ergibt folgende Werte:

berechnet: C 67,55% H 4,78% N 12,49% Cl 10,49%
gefunden: C 67,53% H 4,92% N 12,78% Cl 10,63%.

Beispiel 2 N-{4-[(7-Chlor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl)amino]-2-butylnyl}phthalimid:

In einer Lösung von 6,74 g (0,02 Mol) 4-[(7-Chlor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl)amino]-2-butyln-1-ol, 5,2 g (0,02 Mol) Triphenylphosphin und 3 g (0,02 Mol) Phthalimid in 100 ml destillierten Tetrahydrofurans, die auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt wurde, werden 3,72 g (0,02 Mol) Diäthylazodicarboxylat zutropfen gelassen. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch zunächst bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, dann im Vakuum eingeeengt und schliesslich in Eiswasser aufgenommen, mit 10%iger wässriger Natriumhydroxidlösung neutralisiert und mit dreimal 100 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und schliesslich im Vakuum zu einer gummiartigen gelben Masse eingeeengt. Letztere wird in Methanol gelöst, wobei nach dem

Abkühlen 8,3 g (89%ige Ausbeute) N-{4-[(7-Chlor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl)amino]-2-butylnyl}phthalimid erhalten werden. Eine durch Umkristallisieren aus Methanol/Äthylacetat gewonnene analysenreine Probe besitzt einen Fp. von 203° bis 205 °C.

Eine Elementaranalyse der Verbindung C₂₇H₁₉ClN₄O₂ ergibt folgende Werte:

berechnet: C 69,45% H 4,10% N 12,00% Cl 7,59%
gefunden: C 69,33% H 4,11% N 12,02% Cl 7,80%.

Beispiel 3 8-Chlor-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-phenyl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

Eine Lösung von 4,66 g (0,01 Mol) N-[4-(7-Chlor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl)amino]-2-butylnylphthalimid in 20 ml konzentrierter Schwefelsäure wird in kleinen Anteilen mit 100 mg (0,3 mMol) Quecksilber(II) versetzt. Nach dem Rühren des erhaltenen Gemischs über Nacht unter Stickstoffatmosphäre wird es auf Eis abgeschreckt, mit einer 10%igen wässrigen Natriumhydroxidlösung neutralisiert und mit dreimal 200 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte werden zunächst mit Wasser und dann mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, hierauf über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und schliesslich im Vakuum zu einem gelben Öl eingeeengt. Das erhaltene Öl wird über Silikagel unter Verwendung eines 30% Methanol/97% Äthylacetat-Gemischs als Eluiermittel chromatographiert, wobei 2,5 g (50%ige Ausbeute) 8-Chlor-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-phenyl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin in Form eines Öls erhalten werden. Das erhaltene Öl wird in einem 50:50-Gemisch aus Methanol und Äthylacetat gelöst, auf ein kleines Volumen eingeeengt und abgekühlt, wobei sich 1,5 g (32%ige Ausbeute) reines 8-Chlor-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-phenyl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin mit einem Fp. von 227° bis 229 °C abscheiden.

Beispiel 4 8-Chlor-1-(2-aminoäthyl)-6-phenyl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

Beim Rühren einer Suspension von 466 mg (0,001 Mol) 8-Chlor-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-phenyl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin und 250 mg (0,005 Mol) Hydrazinhydrat in 10 ml absoluten Äthanols unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur über Nacht fällt ein weisser Niederschlag (Phthalizin) aus. Dieser wird abfiltriert und mit Äthanol gewaschen. Die äthanolische Lösung wird dann im Vakuum zur Trockene eingeeengt, worauf der Eindampfdruckstand in Chloroform gelöst wird. Die Chloroformlösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wobei 306 mg (84%ige Ausbeute) 8-Chlor-1-(2-aminoäthyl)-6-phenyl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin in Form eines Öls erhalten werden.

Beispiel 5 8-Chlor-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-phenyl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

Eine Lösung von 5,4 g (16,0 mMol) 8-Chlor-1-(2-aminoäthyl)-6-phenyl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin und 16 ml einer 37%igen Formalin-lösung (186 mMol) in 55 ml Methanol wird bei Raumtemperatur 1 h lang unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Nach beendeter Iminbildung wird die Reaktionslösung in einem Eisbad auf eine Temperatur von 0 °C abgekühlt und portionsweise mit 2,13 g (56,0 mMol) Natriumborhydrid behandelt. Nach beendeter Zugabe wird die erhaltene Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht (18 h) gerührt. Die Dünnschichtchromatographie zeigt die Anwesenheit von Imin, so dass das Reaktionsprodukt noch einen weiteren Tag lang (24 h lang) in Bewegung gehalten wird. Da zu diesem Zeitpunkt sowohl

durch Dünnschichtchromatographie (auf Silikagel unter Verwendung von 10% Methanol/90% Chloroform als Eluiermittel) als auch durch Kernresonanzspektalanalyse festgestellt wird, dass die Umsetzung immer noch unvollständig ist, wird das gesamte Reaktionsgemisch in Wasser abgeschreckt, mit Chloroform extrahiert, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zu einem Öl eingengt. Das erhaltene Öl wird mit denselben Mengen an Reaktionsteilnehmern erneut der geschilderten Umsetzung unterworfen. Nach 18-stündiger Umsetzung erhält man durch die geschilderte Aufarbeitung 6,3 g einer gummiartigen Masse. Diese wird auf einer vorgepackten Silikagelsäule (Grösse C) einer Hochdruckflüssigkeitschromatographie unterworfen, wobei mit 1 l eines 2% Methanol/98% Chloroform-Gemischs, 1 l eines 10% Methanol/90% Chloroform-Gemischs und 2 l eines 15% Methanol/85% Chloroform-Gemischs eluiert wird. Nach einem Vorlauf von 500 ml werden die folgenden Fraktionen miteinander vereinigt (15-ml-Fractionen werden gesammelt; die Fließgeschwindigkeit beträgt in der Regel 5 ml/min).

- A) 113 bis 128 500 mg Öl
 B) 129 bis 160 1,8 g Öl
 C) 161 bis 180 600 mg Öl

Die Öle lassen sich durch Einengen ätherischer Lösungen derselben im Vakuum in halbkristalline Schäume überführen.

Beispiel 6 4-{[7-Chlor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol:

In der im Beispiel 1 geschilderten Weise werden 7-Chlor-1,3-dihydro-5-(o-chlorphenyl)-1,4-benzodiazepin-2-thion und 4-Amino-2-butyln-1-ol in Tetrahydrofuran zu 4-{[7-Chlor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol umgesetzt.

Beispiel 7 N-(4-{[7-Chlor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid:

In der im Beispiel 2 geschilderten Weise wird 4-{[7-Chlor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol in Tetrahydrofuran mit Phthalimid, Triphenylphosphin und anschliessend Diäthylazodicarboxylat zu N-(4-{[7-Chlor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid umgesetzt.

Beispiel 8 8-Chlor-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 3 geschilderten Weise wird N-(4-{[7-Chlor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid in Schwefelsäure mit Quecksilber(II)-sulfat zu 8-Chlor-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 9 8-Chlor-1-(2-aminoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 4 geschilderten Weise wird 8-Chlor-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin mit Hydrazinhydrat in Äthanol zu 8-Chlor-1-(2-aminoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 10 8-Chlor-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 5 geschilderten Weise wird 8-Chlor-1-(2-aminoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,5]benzodiazepin in Methanol mit einer Formalinlösung und Natriumborhydrid zu 8-Chlor-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 11 4-{[7-Fluor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol:

In der im Beispiel 1 geschilderten Weise werden 7-Fluor-1,3-dihydro-5-(o-chlorphenyl)-1,4-benzodiazepin-2-thion und 4-Amino-2-butyln-1-ol in Tetrahydrofuran zu 4-{[7-Fluor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol umgesetzt.

Beispiel 12 N-(4-{[7-Fluor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid:

In der im Beispiel 2 geschilderten Weise wird 4-{[7-Fluor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol in Tetrahydrofuran mit Phthalimid, Triphenylphosphin und anschliessend mit Diäthylazodicarboxylat zu N-(4-{[7-Fluor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)-phthalimid umgesetzt.

Beispiel 13 8-Fluor-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-phenyl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 3 geschilderten Weise wird N-(4-{[7-Fluor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)-phthalimid in Schwefelsäure mit Quecksilber(II)sulfat zu 8-Fluor-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-phenyl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 14 8-Fluor-1-(2-aminoäthyl)-6-phenyl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 4 geschilderten Weise wird 8-Fluor-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-phenyl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin mit Hydrazinhydrat in Äthanol zu 8-Fluor-1-(2-aminoäthyl)-6-phenyl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 15 8-Fluor-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-phenyl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 5 geschilderten Weise wird 8-Fluor-1-(2-aminoäthyl)-6-phenyl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin in Methanol mit einer Formalinlösung und Natriumborhydrid zu 8-Fluor-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-phenyl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 16 4-{[7-Fluor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol:

In der im Beispiel 1 geschilderten Weise werden 7-Fluor-1,3-dihydro-5-(o-chlorphenyl)-1,4-benzodiazepin-2-thion und 4-Amino-2-butyln-1-ol in Tetrahydrofuran zu 4-{[7-Fluor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol umgesetzt.

Beispiel 17 N-(4-{[7-Fluor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid:

In der im Beispiel 2 geschilderten Weise wird 4-{[7-Fluor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol in Tetrahydrofuran mit Phthalimid, Triphenylphosphin und anschliessend mit Diäthylazodicarboxylat zu N-(4-{[7-Fluor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid umgesetzt.

Beispiel 18 8-Fluor-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 3 geschilderten Weise wird N-(4-{[7-Fluor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid in Schwefelsäure mit Quecksilber(II)-sulfat zu 8-Fluor-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 19 8-Fluor-1-(2-aminoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 4 geschilderten Weise wird 8-Fluor-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a]

[1,4]benzodiazepin mit Hydrazinhydrat in Äthanol zu 8-Fluor-1-(2-aminoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a]-[1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 20 8-Fluor-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 5 geschilderten Weise wird 8-Fluor-1-(2-aminoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin in Methanol mit einer Formalinlösung und Natriumborhydrid zu 8-Fluor-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 21 4-{[7-Nitro-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol:

In der im Beispiel 1 geschilderten Weise werden 7-Nitro-1,3-dihydro-5-(o-chlorphenyl)-1,4-benzodiazepin-2-thion und 4-Amino-2-butyln-1-ol in Tetrahydrofuran zu 4-{[7-Nitro-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol umgesetzt.

Beispiel 22 N-(4-{[7-Nitro-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid:

In der im Beispiel 2 geschilderten Weise wird 4-{[7-Nitro-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol in Tetrahydrofuran mit Phthalimid, Triphenylphosphin und anschliessend mit Diäthylazodicarboxylat zu N-(4-{[7-Nitro-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid umgesetzt.

Beispiel 23 8-Nitro-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 3 geschilderten Weise wird N-(4-{[7-Nitro-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid in Schwefelsäure mit Quecksilber(II)-sulfat zu 8-Nitro-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 24 8-Nitro-1-(2-aminoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 4 geschilderten Weise wird 8-Nitro-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a]-[1,4]benzodiazepin mit Hydrazinhydrat in Äthanol zu 8-Nitro-1-(2-aminoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a]-[1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 25 8-Nitro-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 5 geschilderten Weise wird 8-Nitro-1-(2-aminoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin in Methanol mit einer Formalinlösung und einer Natriumborhydridlösung zu 8-Nitro-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 26 4-{[7-Trifluormethyl-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol:

In der im Beispiel 1 geschilderten Weise werden 7-Trifluormethyl-1,3-dihydro-5-(o-chlorphenyl)-1,4-benzodiazepin-2-thion und 4-Amino-2-butyln-1-ol in Tetrahydrofuran zu 4-{[7-Trifluormethyl-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol umgesetzt.

Beispiel 27 N-(4-{[7-Trifluormethyl-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid:

In der im Beispiel 2 geschilderten Weise wird 4-{[7-Trifluormethyl-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol in Tetrahydrofuran mit Phthalimid, Triphenylphosphin und anschliessend mit Diäthylazodicarboxylat zu N-(4-{[7-Trifluormethyl-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid umgesetzt.

Beispiel 28 8-Trifluormethyl-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 3 geschilderten Weise wird N-(4-{[7-Trifluormethyl-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid in Schwefelsäure mit Quecksilber(II)sulfat zu 8-Trifluormethyl-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 29 8-Trifluormethyl-1-[(2-amino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 4 geschilderten Weise wird 8-Trifluormethyl-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin mit Hydrazinhydrat in Äthanol zu 8-Trifluormethyl-1-[(2-amino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 30 8-Trifluormethyl-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 6 geschilderten Weise wird 8-Trifluormethyl-1-[(2-amino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin in Methanol mit einer Formalinlösung und Natriumborhydrid zu 8-Trifluormethyl-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 31 4-{[7-Brom-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol:

In der im Beispiel 1 geschilderten Weise werden 7-Brom-1,3-dihydro-5-(o-chlorphenyl)-1,4-benzodiazepin-2-thion und 4-Amino-2-butyln-1-ol in Tetrahydrofuran zu 4-{[7-Brom-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol umgesetzt.

Beispiel 32 N-(4-{[7-Brom-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid:

In der im Beispiel 2 geschilderten Weise wird 4-{[7-Brom-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol in Tetrahydrofuran mit Phthalimid, Triphenylphosphin und dann mit Diäthylazodicarboxylat zu N-(4-{[7-Brom-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid umgesetzt.

Beispiel 33 8-Brom-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 3 geschilderten Weise wird N-(4-{[7-Brom-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid in Schwefelsäure mit Quecksilber(II)-sulfat zu 8-Brom-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 34 8-Brom-1-(2-aminoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 4 geschilderten Weise wird 8-Brom-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a]-[1,4]benzodiazepin mit Hydrazinhydrat in Äthanol zu 8-Brom-1-(2-aminoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a]-[1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 35 8-Brom-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 5 geschilderten Weise wird 8-Brom-1-(2-aminoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin in Methanol mit einer Formalinlösung und Natriumborhydrid zu 8-Brom-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 36 4-{[5-(o-Chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol:

In der im Beispiel 1 geschilderten Weise werden 1,3-

Dihydro-5-(o-chlorphenyl)-1,4-benzodiazepin-2-thion und 4-Amino-2-butyn-1-ol in Tetrahydrofuran zu 4-{[5-(o-Chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyn-1-ol umgesetzt.

Beispiel 37 N-(4-{[5-(o-Chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butynyl)phthalimid:

In der im Beispiel 2 geschilderten Weise wird 4-{[5-(o-Chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyn-1-ol in Tetrahydrofuran mit Phthalimid, Triphenylphosphin und dann mit Diäthylazodicarboxylat zu N-(4-{[5-(o-Chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butynyl)phthalimid umgesetzt.

Beispiel 38 1-(2-Phthalimidoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 3 geschilderten Weise wird N-(4-{[5-(o-Chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butynyl)-phthalimid in Schwefelsäure mit Quecksilber(II)sulfat zu 1-(2-Phthalimidoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 39 1-(2-Aminoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 4 geschilderten Weise wird 1-(2-Phthalimidoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin mit Hydrazinhydrat in Äthanol zu 1-(2-Aminoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 40 1-[2-(Dimethylamino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 5 geschilderten Weise wird 1-(2-Aminoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin in Methanol mit einer Formalinlösung und Natriumborhydrid zu 1-[2-(Dimethylamino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 41 4-{[7-Chlor-5-(2,6-difluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyn-1-ol:

In der im Beispiel 1 geschilderten Weise werden 7-Chlor-1,3-dihydro-5-(2,6-difluorphenyl)-1,4-benzodiazepin-2-thion und 4-Amino-2-butyn-1-ol in Äthanol zu 4-{[7-Chlor-5-(2,6-difluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyn-1-ol umgesetzt.

Beispiel 42 N-(4-{[7-Chlor-5-(2,6-difluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butynyl)phthalimid:

In der im Beispiel 2 geschilderten Weise wird 4-{[7-Chlor-5-(2,6-difluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyn-1-ol in Tetrahydrofuran mit Phthalimid, Triphenylphosphin und anschließend mit Diäthylazodicarboxylat zu N-(4-{[7-Chlor-5-(2,6-difluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butynyl)phthalimid umgesetzt.

Beispiel 43 8-Chlor-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(2,6-difluorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 3 geschilderten Weise wird N-(4-{[7-Chlor-5-(2,6-difluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butynyl)phthalimid in Schwefelsäure mit Quecksilber(II)sulfat zu 8-Chlor-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(2,6-difluorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 44 8-Chlor-1-(2-aminoäthyl)-6-(2,6-difluorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 4 geschilderten Weise wird 8-Chlor-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(2,6-difluorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin mit Hydrazinhydrat in Äthanol zu 8-Chlor-1-(2-aminoäthyl)-6-(2,6-difluorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 45 8-Chlor-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-(2,6-difluorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 5 geschilderten Weise wird 8-Chlor-1-(2-aminoäthyl)-6-(2,6-difluorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin in Methanol mit einer Formalinlösung und Natriumborhydrid zu 8-Chlor-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-(2,6-difluorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 46 4-{[6-Chlor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyn-1-ol:

In der im Beispiel 1 geschilderten Weise werden 6-Chlor-1,3-dihydro-5-(o-chlorphenyl)-1,4-benzodiazepin-2-thion und 4-Amino-2-butyn-1-ol in Tetrahydrofuran zu 4-{[6-Chlor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyn-1-ol umgesetzt.

Beispiel 47 N-(4-{[6-Chlor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butynyl)phthalimid:

In der im Beispiel 2 geschilderten Weise wird 4-{[6-Chlor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyn-1-ol in Tetrahydrofuran mit Phthalimid, Triphenylphosphin und dann mit Diäthylazodicarboxylat zu N-(4-{[6-Chlor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butynyl)-phthalimid umgesetzt.

Beispiel 48 7-Chlor-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 3 geschilderten Weise wird N-(4-{[6-Chlor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butynyl)phthalimid in Schwefelsäure mit Quecksilber(II)sulfat zu 7-Chlor-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 49 7-Chlor-1-(2-aminoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 4 geschilderten Weise wird 7-Chlor-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin mit Hydrazinhydrat in Äthanol zu 7-Chlor-1-(2-aminoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 50 7-Chlor-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 5 geschilderten Weise wird 7-Chlor-1-(2-aminoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin in Methanol mit einer Formalinlösung und Natriumborhydrid zu 7-Chlor-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 51 7-Chlor-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 5 geschilderten Weise, jedoch unter Verwendung von Acetaldehyd anstelle von Formalin, wird 7-Chlor-(aminoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin zu 7-Chlor-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 52 8-Chlor-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-6-phenyl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 5 geschilderten Weise, jedoch unter Verwendung von Acetaldehyd anstelle von Formalin, wird 8-Chlor-(aminoäthyl)-6-phenyl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin zu 8-Chlor-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-6-phenyl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 53 8-Fluor-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 5 geschilderten Weise, jedoch unter Verwendung von Acetaldehyd anstelle von Formalin, wird 8-Fluor-(aminoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]-benzodiazepin zu 8-Fluor-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 54 8-Fluor-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-6-phenyl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 5 geschilderten Weise, jedoch unter Verwendung von Acetaldehyd anstelle von Formalin, wird 8-Fluor-(aminoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]-benzodiazepin zu 8-Fluor-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-6-phenyl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 55 8-Nitro-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 5 geschilderten Weise, jedoch unter Verwendung von Acetaldehyd anstelle von Formalin, wird 8-Nitro-1-(aminoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin zu 8-Nitro-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 56 8-Trifluormethyl-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 5 geschilderten Weise, jedoch unter Verwendung von Acetaldehyd anstelle von Formalin, wird 8-Trifluormethyl-1-(aminoäthyl)-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin zu 8-Trifluormethyl-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-6-(o-chlorphenyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beim Behandeln der Verbindung der Formel VI mit einer pharmakologisch akzeptablen Säure, z. B. Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Perchlorsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, p-Chlorbenzolsulfonsäure, p-Äthylbenzolsulfonsäure und dergleichen, erhält man die entsprechenden pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalze der Verbindungen der Formeln VIa und VIb.

In der im Beispiel 1 geschilderten Weise lassen sich auch andere Verbindungen der Formel III herstellen. Beispiele für derart erhältliche Verbindungen der Formel III sind:

4-{[9-Chlor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol;
4-{[6-Chlor-5-(o-fluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol;
4-{[9-Fluor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol;
4-{[8-Nitro-5-(phenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol;
4-{[7-Nitro-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol;
4-{[9-Nitro-5-(2,6-difluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol;
4-{[8-Trifluormethyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol;
4-{[9-Trifluormethyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol;
4-{[9-Trifluormethyl-5-(o-fluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol;
4-{[9-Trifluormethyl-5-(2,6-difluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol;
4-{[8-Chlor-5-(o-fluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol;
4-{[8-Brom-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol;

4-{[7-Brom-5-(o-fluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol;
4-{[6-Brom-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol;
4-{[8-Fluor-5-(phenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol;
4-{[8-Fluor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol und dergleichen.

In der im Beispiel 2 geschilderten Weise lassen sich auch andere Verbindungen der Formel IV aus den Verbindungen der Formel III herstellen. Beispiele für derart erhältliche Verbindungen der Formel IV sind:

N-(4-{[9-Chlor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}butynyl)phthalimid;
4-{[6-Chlor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid;
4-{[9-Fluor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid;
4-{[8-Nitro-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid;
4-{[7-Nitro-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid;
4-{[9-Nitro-5-(2,6-difluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid;
4-{[8-Trifluormethyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid;
4-{[9-Trifluormethyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid;
4-{[9-Trifluormethyl-5-(o-fluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid;
4-{[9-Trifluormethyl-5-(2,6-difluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid;
4-{[8-Chlor-5-(o-fluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid;
4-{[8-Brom-5-(phenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid;
4-{[7-Brom-5-(o-fluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid;
4-{[6-Brom-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid;
4-{[8-Fluor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid;
4-{[8-Fluor-5-(o-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid und dergleichen.

In der im Beispiel 3 geschilderten Weise lassen sich aus den Verbindungen der Formel IV auch andere Verbindungen der Formel V herstellen. Beispiele für derart herstellbare Verbindungen der Formel V sind:

10-Chlor-6-(o-chlorphenyl)-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;
7-Chlor-6-(o-chlorphenyl)-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;
10-Fluor-6-(o-chlorphenyl)-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;
9-Nitro-6-phenyl-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;
8-Nitro-6-(o-chlorphenyl)-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;
10-Nitro-6-(2,6-difluorphenyl)-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;
9-Trifluormethyl-6-phenyl-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;
10-Trifluormethyl-6-phenyl-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;
10-Trifluormethyl-6-(o-fluorphenyl)-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;
10-Trifluormethyl-6-(2,6-difluorphenyl)-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

9-Chlor-6-(o-fluorphenyl)-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

9-Brom-6-phenyl-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

8-Brom-6-(o-fluorphenyl)-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

7-Brom-6-(o-chlorphenyl)-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

9-Fluor-6-phenyl-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

8-Fluor-6-(o-chlorphenyl)-1-(2-phthalimidoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin, und dergleichen.

In der im Beispiel 4 geschilderten Weise lassen sich aus den Verbindungen der Formel V auch andere Verbindungen der Formel VIa herstellen. Beispiele für derart herstellbare Verbindungen der Formel VIa sind:

10-Chlor-6-(o-chlorphenyl)-1-(2-aminoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

7-Chlor-6-(o-chlorphenyl)-1-(2-aminoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

10-Fluor-6-(o-chlorphenyl)-1-(2-aminoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

9-Nitro-6-phenyl-1-(2-aminoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

8-Nitro-6-(o-chlorphenyl)-1-(2-aminoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

10-Nitro-6-(2,6-difluorphenyl)-1-(2-aminoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

9-Trifluormethyl-6-phenyl-1-(2-aminoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

10-Trifluormethyl-6-phenyl-1-(2-aminoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

10-Trifluormethyl-6-(o-fluorphenyl)-1-(2-aminoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

10-Trifluormethyl-6-(2,6-difluorphenyl)-1-(2-aminoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

9-Chlor-6-(o-fluorphenyl)-1-(2-aminoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

9-Brom-6-phenyl-1-(2-aminoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

8-Brom-6-(o-fluorphenyl)-1-(2-aminoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

7-Brom-6-(o-chlorphenyl)-1-(2-aminoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

9-Fluor-6-phenyl-1-(2-aminoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

8-Fluor-6-(o-chlorphenyl)-1-(2-aminoäthyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin und dergleichen.

In der im Beispiel 5 geschilderten Weise lassen sich aus Verbindungen der Formel Va auch andere Verbindungen der Formel VIb herstellen. Beispiele für derart herstellbare Verbindungen der Formel VIb sind:

10-Chlor-6-(o-chlorphenyl)-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

7-Chlor-6-(o-chlorphenyl)-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

10-Fluor-6-(o-chlorphenyl)-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

9-Nitro-6-phenyl-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

8-Nitro-6-(o-chlorphenyl)-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

10-Nitro-6-(2,6-difluorphenyl)-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

9-Trifluormethyl-6-phenyl-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

10-Trifluormethyl-6-phenyl-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

10-Trifluormethyl-6-(o-fluorphenyl)-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

10-Trifluormethyl-6-(2,6-difluorphenyl)-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

5 9-Chlor-6-(o-fluorphenyl)-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

9-Brom-6-phenyl-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

8-Brom-6-(o-fluorphenyl)-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

10 7-Brom-6-(o-chlorphenyl)-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

9-Fluor-6-phenyl-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

15 8-Fluor-6-(o-chlorphenyl)-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin und dergleichen.

In der im Beispiel 51 geschilderten Weise lassen sich folgende Verbindungen der Formel VIb herstellen:

10-Chlor-6-(o-chlorphenyl)-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

20 7-Chlor-6-(o-chlorphenyl)-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

10-Fluor-6-(o-chlorphenyl)-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

25 9-Nitro-6-phenyl-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

8-Nitro-6-(o-chlorphenyl)-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

10-Nitro-6-(2,6-difluorphenyl)-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

30 9-Trifluormethyl-6-phenyl-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

10-Trifluormethyl-6-phenyl-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

35 10-Trifluormethyl-6-(o-fluorphenyl)-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

10-Trifluormethyl-6-(2,6-difluorphenyl)-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

40 9-Chlor-6-(o-fluorphenyl)-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

9-Brom-6-phenyl-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

8-Brom-6-(o-fluorphenyl)-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

45 7-Brom-6-(o-chlorphenyl)-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

9-Fluor-6-phenyl-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

50 8-Fluor-6-(o-chlorphenyl)-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

8-Brom-6-(o-chlorphenyl)-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

6-(o-Chlorphenyl)-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

55 8-Trifluormethyl-6-phenyl-1-[2-(diäthylamino)äthyl]-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin und dergleichen.

Beispiel 57 4-{[7-Brom-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol:

60 In der im Beispiel 1 geschilderten Weise werden 7-Brom-1,3-dihydro-5-(2-pyridyl)-1,4-benzodiazepin-2-thion und 4-Amino-2-butyln-1-ol in Tetrahydrofuran zu 4-{[7-Brom-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyln-1-ol umgesetzt.

65 Beispiel 58 N-(4-{[7-Brom-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butylnyl)phthalimid:

In der im Beispiel 2 geschilderten Weise wird 4-{[7-

Brom-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyn-1-ol in Tetrahydrofuran mit Phthalimid, Triphenylphosphin und dann mit Diäthylazodicarboxylat zu N-(4-{[7-Brom-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butynyl)-phthalimid umgesetzt.

Beispiel 59 8-Brom-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 3 geschilderten Weise wird N-(4-{[7-Brom-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butynyl)phthalimid in Schwefelsäure mit Quecksilber(II)-sulfat zu 8-Brom-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 60 8-Brom-1-(2-aminoäthyl)-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 4 geschilderten Weise wird 8-Brom-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin mit Hydrazinhydrat in Äthanol zu 8-Brom-1-(2-aminoäthyl)-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 61 8-Brom-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 5 geschilderten Weise wird 8-Brom-1-(2-aminoäthyl)-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin in Methanol mit einer Formalinlösung und Natriumborhydrid zu 8-Brom-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 62 4-{[7-Nitro-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyn-1-ol:

In der im Beispiel 1 geschilderten Weise werden 7-Nitro-1,3-dihydro-5-(2-pyridyl)-1,4-benzodiazepin-2-thion und 4-Amino-2-butyn-1-ol in Tetrahydrofuran zu 4-{[7-Nitro-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyn-1-ol umgesetzt.

Beispiel 63 N-(4-{[7-Nitro-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butynyl)phthalimid:

In der im Beispiel 2 geschilderten Weise wird 4-{[7-Nitro-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyn-1-ol in Tetrahydrofuran mit Phthalimid, Triphenylphosphin und dann mit Diäthylazodicarboxylat zu N-(4-{[7-Nitro-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butynyl)phthalimid umgesetzt.

Beispiel 64 8-Nitro-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 3 geschilderten Weise wird N-(4-{[7-Nitro-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butynyl)phthalimid in Schwefelsäure mit Quecksilber(II)-sulfat zu 8-Nitro-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 65 8-Nitro-1-(2-aminoäthyl)-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 4 geschilderten Weise wird 8-Nitro-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin mit Hydrazinhydrat in Äthanol zu 8-Nitro-1-(2-aminoäthyl)-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 66 8-Nitro-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 5 geschilderten Weise wird 8-Nitro-1-(2-aminoäthyl)-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin in Methanol mit einer Formalinlösung und Natriumborhydrid zu 8-Nitro-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 67 4-{[7-Chlor-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyn-1-ol:

In der im Beispiel 1 geschilderten Weise werden 7-Chlor-1,3-dihydro-5-(2-pyridyl)-1,4-benzodiazepin-2-thion und 4-Amino-2-butyn-1-ol in Tetrahydrofuran zu 4-{[7-Chlor-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyn-1-ol umgesetzt.

Beispiel 68 N-(4-{[7-Chlor-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butynyl)phthalimid:

In der im Beispiel 2 geschilderten Weise wird 4-{[7-Chlor-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butyn-1-ol mit Phthalimid, Triphenylphosphin und dann mit Diäthylazodicarboxylat zu N-(4-{[7-Chlor-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butynyl)phthalimid umgesetzt.

Beispiel 69 8-Chlor-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 3 geschilderten Weise wird N-(4-{[7-Chlor-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-yl]amino}-2-butynyl)phthalimid in Schwefelsäure mit Quecksilber(II)sulfat zu 8-Chlor-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 70 8-Chlor-1-(2-aminoäthyl)-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 4 geschilderten Weise wird 8-Chlor-1-(2-phthalimidoäthyl)-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin mit Hydrazinhydrat in Äthanol zu 8-Chlor-1-(2-aminoäthyl)-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

Beispiel 71 8-Chlor-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin:

In der im Beispiel 5 geschilderten Weise wird 8-Chlor-1-(2-aminoäthyl)-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin in Methanol mit einer Formalinlösung und Natriumborhydrid zu 8-Chlor-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin umgesetzt.

In der in den vorhergehenden Beispielen geschilderten Weise lassen sich auch andere Aminoäthyl-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepine herstellen. Beispiele hierfür sind:

8-Fluor-1-(2-aminoäthyl)-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

8-Fluor-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

8-Trifluormethyl-1-[2-(dimethylamino)äthyl]-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

1-[2-(Dimethylamino)äthyl]-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin;

1-(2-Aminoäthyl)-6-(2-pyridyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin und dergleichen.