

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 753334 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 753334

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07D243/26

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 26.11.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 26.11.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 30.05.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

29.11.1974 GB 7451711

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Aktieselskabet Grindstedvaerket, 53, Jens Baggesens vej Århus, Danmark, TANSKA, (DK)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Mandrup, Michael, Danmark, TANSKA, (DK)

2 • Nedenskov, Poul, Danmark, TANSKA, (DK)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

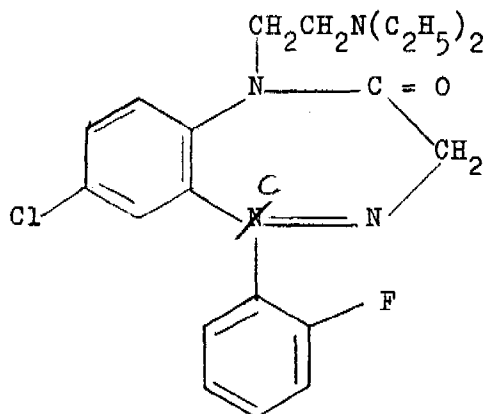
Menetelmä 7-kloori-1-(2-(dietyyliamino)-etyyli)-5-(o-fluorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onin valmistamiseksi

Förfarande för framställning av 7-klor-1-(2-(dietylamino)-etyl)-5-(o-fluorfenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-bensodiazepin-2-on

Aktieselskabet Grindstedvaerket, 53, Jens Baggesens vej, Århus, Tanska

Menetelmä 7-kloori-1-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-5-(o-fluorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onin valmistamiseksi - Förfarande för framställning av 7-klor-1-[2-(dietylamino)-etyl]-5-(o-fluorfenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Keksinnön kohteena on erikoinen menetelmä 7-kloori-1-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-5-(o-fluorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onin valmistamiseksi, jolla on kaava



I

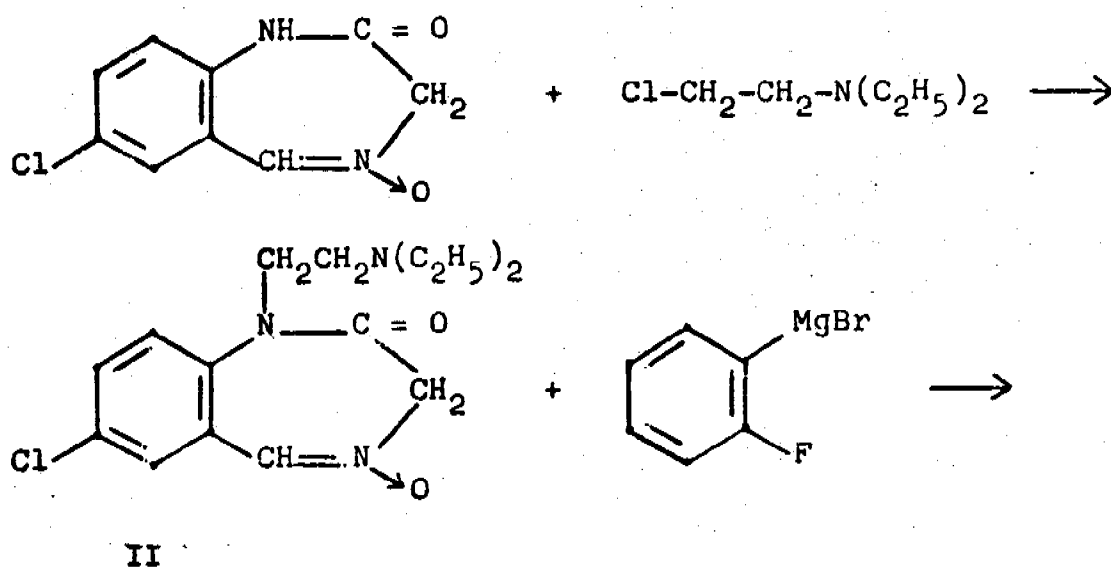
joka on tunnettu yhdiste, jota käytetään lääkeaineena, jolla on hypnoottisia vaikutuksia.

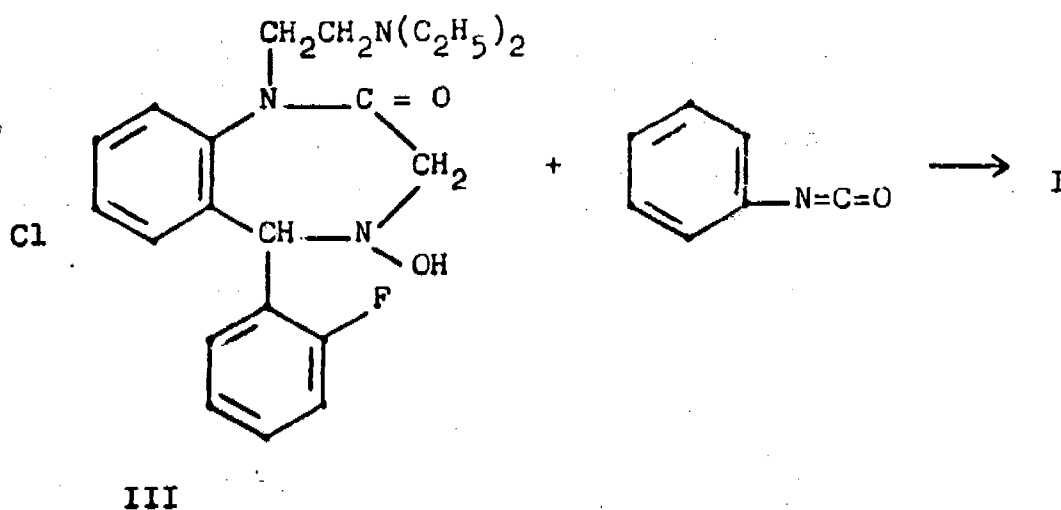
On tunnettua valmistaa samankaltaisia bentsodiatsepinoneja Grignard-reaktiolla bentsodiatsepinoni-4-oksidiasta lähtien; mutta jos tätä tunnettua menetelmää yritetään käyttää yhdisteen I valmistukseen, saadaan alle 5 %:n saalis, mahdollisesti sentähden, että Grignard-reaktio o-bromibentseeni-halogenidien kanssa tavanomaisella tavalla johtaa huomattavan määrän erittäin reaktiivista bentsyyniä muodostumiseen, joka antaa sivureaktioita, jotka alentavat halutun yhdisteen saalista.

Nyt on todettu, että yhdistettä I voidaan valmistaa suurella saaliilla minimimäärällä sivureaktioita, jos Grignard-reaktio saatetaan tapahtumaan erityisellä tavalla.

Keksinnön mukaisesti valmistetaan yhdistettä I sen tähden saattamalla 7-kloori-1-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-1,3-dihydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni-4-oksidi (II) Grignard-reaktioon in situ o-fluorifenyyli-magnesiumbromidin kanssa 1,2-dibromietaanin läsnäollessa, ja tästä saadusta 7-kloori-1-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-5-(o-fluorifenyyli)-1,3,4,5-tetrahydro-4-hydroksi-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onista (III) erotetaan vesi.

Tätä menetelmää kuvataan seuraavalla reaktiokaaviolla:





Menetelmä edullisen suoritusmuodon mukaan suoritetaan keksinnön mukainen synteesi eristämättä mitään välituotetta.

Grignard-reaktio saatetaan edullisesti tapahtumaan lämpötilassa väliltä 40 - 60°C ja erityisesti väliltä 40 - 42°C, koska tämä on osoittautunut antavan vähiten epäpuhtauksia saatavaan tuotteeseen.

Valmistettaessa Grignard-reagenssia 1-bromi-2-fluoribentseenistä, on tarkoituksenmukaista käyttää tätä yhdistettä ylimäärin 25 - 50 %, edullisesti 30 - 46 % maksimaalista saalista silmälläpitäen ilman että epäpuhtauksien määrä välituotteessa III lisääntyy suhteettomasti.

Magnesiumin ylimäärän käyttö takaa samanlaisen reaktion kulu Grignard-reaktion alusta loppuun.

Lähtöaine II on tähän asti tuntematon yhdiste, jota valmistetaan tunnetusta 7-kloori-1,3-dihydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni-4-oksidista ja 2-kloorietyyli-dietyyliamiinista.

Vedenpoisto yhdisteestä III suoritetaan edullisesti fenyylisosaanilla. Muita vedenpoistoaineita, joita voidaan käyttää ovat natriummetoksidinmetanolissa ja 1,4-dimetyylipiperatsiini.

Tähän asti tuntemattomat yhdisteet II ja III kuuluvat myös keksinnön piiriin.

Keksinnön mukaisia menetelmiä valaistaan seuraavassa muutamien esimerkein.

Esimerkki 1

7-kloori-1-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-1,3-dihydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni-4-oksidi (II)

Yllä mainitun lähtöaineen valmistamiseksi lisättiin 7-kloori-1,3-dihydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni-4-oksidia (80,0 g, 0,380 moolia) liuokseen, jossa oli natriummetoksidia (valmistettu 9,66 g:sta (0,420 moolia) natriumia ja 200 ml:sta metanolia ja haihduttamalla 150 ml metanolia) metano-

lissa (50 ml) ja N,N-dimetyyliformamidia (800 ml). Kirkasta liuosta, joka 30 sekunnin kuluttua sameni, sekoitettiin 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. 2-kloorietyyliamiinin (valmistettu hydrokloridista (72,3 g, 0,420 moolia)) liuosta kuivassa tolueenissa (440 ml) lisättiin 5°C:ssa yhtenä annoksena ja seosta kuumennettiin yksi tunti vesihauteella (100°C). Syntynyt vaaleanoranssin värinen suspensio haihdutettiin kuiviin vesihauteella (70°C) alennetussa paineessa. Haihdutusjäännökseen lisättiin metyleenikloridia (300 ml) ja saatu suspensio kaadettiin seokseen, jossa oli jätää (1000 g), vettä (1000 ml) ja 3N kloorivetyhappoa (133 ml, 0,400 moolia). Vesifaasi erotettiin, pestiin metyleenikloridilla (200 + 200 ml) ja asetettiin pH-arvoon väliltä 9 - 10 0°C:ssa 3N natriumhydroksidilla (133 ml, 0,400 moolia). Erottunut öljy uutettiin metyleenikloridilla (200 + 200 + 200 ml). Yhdistetyt metyleeniuutteet kuivattiin Drierite (R):lla (Siccon Fluca). Metyleenikloridin poistaminen vesihauteella (40°C) antoi lopuksi 15 mm Hg:n paineessa 99,3 g (84 %) yhdistettä II teen värisenä öljynä.

Tämä öljy (99,3 g) liuotettiin lämpimään eetteriin (200 ml) ja liuos jäädytettiin ja sen annettiin seistä 48 tuntia -30°C:ssa. Muodostunut kidekaku eristettiin dekantoimalla päällä olevasta eetterisestä emäliuoksesta, pestiin kylmällä eetterillä (15 + 15 ml) ja liuotettiin lämpimään metanoliin (30 ml). Sitten lisättiin eetteriä (300 ml) ja liuoksen annettiin seistä seuraavaan päivään -20°C:ssa. Erottunut kiteinen sakka suodatettiin erilleen, pestiin kylmällä eetterillä (25 + 25 ml) ja kuivattiin (20°C, 0,5 mm Hg), jolloin saatiin 48,0 g (41 %) yhdistettä II valkoisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 87 - 89°C. Emäliuos ja pesuliuokset haihdutettiin kuiviin vesihauteella (45°C) alennetussa paineessa ja haihdutusjäännös kiteytettiin eetteristä (100 ml) -20°C:ssa ja tällöin saatiin eristetyksi 23,4 g (20 %) yhdistettä II kellertävinä kiteinä, joiden sulamispiste oli 86 - 88°C. II:n kokonaissaalis oli täten 71,4 g (61 %). Näyte, jonka sulamispiste oli 88 - 90°C analysoitiin.

Laskettu $C_{15}H_{20}ClN_3O_2$:lle (309,8): C 58,1 H 6,5 N 13,6 Cl 11,4

Löydetty: : C 58,3 H 6,7 N 13,5 Cl 11,5

7-kloori-1-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-5-(o-fluorifenyyli)-1,3,4,5-tetrahydro-4-hydroksi-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni (III)

Sekoituksenalaista magnesiumlastujen (1,32 g, 0,055 moolia) suspensiota seoksessa, jossa oli 1,2-dibromietaania (1,0 g, 0,005 moolia) ja tetrahydrofuraania (10 ml) kuumennettiin kuivassa keittopullossa n. 60°C:een etyleenin kehittymisen alkamiseen asti. Yhdisteen II (4,7 g, 0,015 moolia) liuos seoksessa, jossa oli 1,2-dibromietaania (4,6 g, 0,025 moolia), 1-bromi-

2-fluoribentseeniä (3,5 g, 0,02 moolia) ja tetrahydrofuraania (30 ml), lisättiin tiputtaen ja sekoittaen 56 - 58°C:ssa 35 minuutin aikana. Syntynyt tummanpunaruskeata liuosta sekoitettiin ja jäähdytettiin yhden tunnin aikana 30°C:een. Syntynyt viskoosinen liuos pantiin yhtenä annoksena sekoittaen 0,5N kloorivetyhappoon (300 ml, 0,15 moolia) 5°C:ssa. Muodostunut miltei kirkas punaruskea liuos asetettiin pH-arvoon 10 40 %:lla natriumhydroksidilla (15 ml). Syntynyttä emulsiota uutettiin eetterillä (100 + 100 + 100 ml) ja yhdistetyt eetteriuutokset kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Ruskea suodos haihdutettiin kuiviin ja saatiin öljymäinen aine (5,4 g). Tämä liuotettiin kloroformin, ja metanolin seokseen (9:1) liuokseksi, joka sisälsi 0,10 g/ml. 4 ml tätä liuosta kaadettiin neljälle levyille, jotka oli valmistettu ohutlevykromatografiaa varten (20 x 20 cm, 2 mm:n kerros Merck'in pihappogeeliä F 254). Kehittäminen tapahtui eetteri-trietyyliamiinilla (19:1) n. 3 tunnin aikana. Sopiva jae poistettiin ja uutettiin kloroformi-etanolilla (9:1) (100 + 100 + 100 ml). Suodos haihdutettiin kuiviin ja saatiin ruskehtava puolikiteinen öljy (0,33 g).

Laskettu $C_{21}H_{25}ClFN_3O_2$:lle (405,9): C 62,1 H 6,2 Cl 8,7 N 10,4
 Löydetty : C 62,0 H 6,5 Cl 8,7 N 10,2.

7-kloori-1-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-5-(o-fluorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni, dihydrokloridi (I)

Yhdistettä III (0,24 g, 0,590 mmoolia) liuotettiin kuivaan pyridiiniin (2 ml) 20°C:ssa. Vastatislattua fenyyli-isosyanaattia (0,13 ml, 1,2 mmoolia) lisättiin yhtenä annoksena sekoittaen. Kirkasta liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen kunnes CO₂-kehitys loppui (n. 40 minuuttia). Kirkas, vaalean teenvärisen liuos haihdutettiin kuiviin vesihauteella (60°C) alennetussa paineessa. Vaaleanruskeata, puolikiteistä haihdutusjäännöstä sekoitettiin 5 minuuttia metyleenikloridin kanssa (3 ml). Suspensio suodatettiin ja kiteet pestiin metyleenikloridilla (0,3 + 0,3 ml) ja kuivattiin (80°C), jolloin saatiin 0,110 g karbanilidia (88 %), sp. 243°C. Suodos ja pesuvedet saatettiin preparatiiviseen ohutlevykromatografiaan 1,50 mm:n kerroksella Merck-pihappogeeliä PF 254 lasilevyllä (korkeus 20 cm, leveys 45 cm), joka oli aktivoitu kuumentamalla 120°C:ssa 30 minuuttia. Kehittäminen tapahtui eetteri-trietyyliamiinilla (95:5), jolloin vähintään 4 yhdistettä voitiin erottaa. 30 mm leveä, väritön nauha keskellä kromatogrammia (asema määritetty ultraviolettivalossa) poistettiin levyiltä ja uutettiin 3 tuntia eetterillä Soxhlet-tyyppisessä laitteessa. Eetteriuutos kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa vesihauteella (45°C). Saatu öljy (0,214 g) kuivattiin antamalla seistä yli yön 50°C:ssa 0,4 mm Hg paineessa, jolloin saatiin 0,208 g (91 %) yhdistettä I vaalenakeltaisena öljynä. Tämän näytteen infra-

punakirjo (5 % CHCl_3 :ssa) oli identtinen autenttisen näytteen kirjon kanssa.

100 mg (0,258 mmoolia) öljyä liuotettiin 0,99N metanoliseen kloorivetyhappoliuokseen (0,58 ml, 0,57 mmoolia). Lisäämällä kuivaa eetteriä (5 ml) ja sekoittamalla 90 minuuttia saatiin valkea suspensio. Kiteet suodatettiin eroon, pestiin kuivalla eetterillä (1 + 1 ml) ja kuivattiin ($50^\circ\text{C} + 0,5 \text{ mm Hg}$, 2 tuntia), jolloin saatiin 102 mg I (86 %). Sulamispiste ja sekoitettu sulamispiste autenttisen näytteen kanssa oli $196 - 206^\circ\text{C}$ hajoten. (Kirjallisuus antaa sp. $190 - 220^\circ\text{C}$ hajoten). IR-kirjo ($^{\text{K}}\text{Br}$:ssa) oli sama kuin autenttiselle näytteelle.

Laskettu $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFN}_3\text{O}_2 \cdot 2 \text{HCl}$:lle (460,8):

C 54,7 H 5,5 N 9,1 Cl kok. 23,1 Cl ionog. 15,4

Löydetty: C 54,5 H 5,6 N 8,9 Cl kok. 22,6 Cl ionog. 14,9

Esimerkki 2

Tämä esimerkki kuvaa yhdisteen I dihydrokloridin valmistamista eristämättä välituotteita.

Sekoituksenalaista magnesiumlastujen (1,18 g, 0,049 mmoolia) suspensiota seoksessa, jossa oli 1,2-dibromietaania (1,5 g, 0,008 mmoolia) ja tetrahydrofuraania (20 ml, absoluuttisesti vapaa vedestä ja petroksidista), kuumennettiin typpi-atmosfäärissä kuivassa keittopullossa 60°C :ssa alkavaan etyleenin kehittymiseen saakka. Yhdisteen II (1,49 g, 0,0048 mmoolia) liuosta seoksessa, jossa oli 1,2-dibromietaania (2,5 g, 0,013 mmoolia), 1-bromi-2-fluoribentseeniä (1,22 g, 0,007 mmoolia) ja tetrahydrofuraania (20 ml, absoluuttisesti vapaa vedestä ja peroksidista) lisättiin sen jälkeen tiputtaen ja sekoittaen $40 - 42^\circ\text{C}$:ssa 45 minuutin aikana. Syntynyt tummanpunaruskea liuos kuumennettiin 50°C :een ja sitä sekoitettiin tässä lämpötilassa 30 minuuttia. Muodostunut, viskoosinen seos pantiin yhtenä annoksena jääsekoitteeseen 0,14N kloorivetyhappoon (150 ml, 0,021 mmoolia). Saatu punakeltainen, samea liuos suodatettiin reagoimattoman magnesiumin poistamiseksi (0,4 g saatiin takaisin). Liuoksen pH-arvo asetettiin n. 5:een 3N NaOH:lla (2 ml) ja sen jälkeen liuosta uutettiin jatkuvasti 6 tuntia metyleenikloridilla.

Metyleenikloridi-uutos pestiin 20-%:lla KHCO_3 :lla (50 ml + 50 ml), kuivattiin vedettömällä kalsiumsulfaattilla ja suodatettiin. Vaaleanruskea suodos haihdutettiin n. 150 ml:ksi. Lisättiin metanolia (50 ml), aktiivihiiltä (0,2 g) ja suspensiota keitettiin sekoittaen ja palautusjäähdyttämällä 45 minuuttia. Suodosta sekoitettiin sen jälkeen piihappogeelin kanssa (3 g, Merck tyyppi G) 10 minuuttia. Suodos haihdutettiin sen jälkeen kuiviin (70°C , 0 mm Hg).

Jäljelle jäänyt öljy liuotettiin kuivaan pyridiiniin (12 ml) 20°C :ssa. Sekoituksenalaiseen liuokseen lisättiin vastatislattua fenyyli-isosyanaattia (1,0 ml, 0,009 mmoolia). Tummanruskea liuos kuumennettiin hitaasti sekoittaen typpi-atmosfäärissä kiehuvaan palautusjäähdyttämällä (45 minuutti). CO_2 :n

kehittyminen alkoi n. 80°C :ssa. Keittämistä palautusjäähdyttään jatkettiin 30 minuuttia ja sen jälkeen haihdutettiin kuiviin vesihauteella (70°C , 10 mm Hg) 10 minuutin aikana. Suspensio suodatettiin ja kiteet pestiin metyleenikloridilla (3 + 3 ml) ja kuivattiin (100°C , 10 mm Hg), jolloin saatiin 0,64 g heikosti punertavaa karbanilidia, sp. $238 - 241^{\circ}\text{C}$. Suodos haihdutettiin kuiviin vesihauteella (70°C , 10 mm Hg).

Jäljelle jäänyt öljy liuotettiin 2-propanoliin (10 ml) miedosti lämmittäen. Sekoituksenalaiseen, tummanruskeaan liuokseen lisättiin kloorivetyhapon 4,6N liuos 2-propanolissa (5 ml) yhtenä annoksena. Liuokseen lisättiin hitaasti dietyylieetteriä (n. 15 ml), sekoittaen. Ruskeahkon, tervamaisen tuotteen alkaessa saostua lopetettiin lisääminen, lisättiin muutamia kiteitä yhdistettä I ja seosta keitettiin muutamia minuutteja palautusjäähdyttään kunnes sakka oli liuonnut. Sekoitusta jatkettiin ja jäähdytettäessä alkoi muutamien minuuttien kuluttua yhdisteen I dihydrokloridin saostuminen. Sitten lisättiin hitaasti eetteriä (5 ml) ja suspensiota sekoitettiin 1 tunti. Suodatus ja pesu suhteellisen kylmällä 2-propanoli-eetterillä (1:1) (2 + 2 ml) ja eetterillä (2 + 2 ml), mitä seurasi kuivaus (100°C , 10 mm Hg, 4 tuntia) antoi 1,000 g heikosti värjäytuneitä kiteitä, joiden sulamispiste oli $199 - 203^{\circ}\text{C}+$ mikä vastasi 46 %:n kokoneissaalista.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä 7-kloori-1-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-5-(o-fluorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 7-kloori-1-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-1,3-dihydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni-4-oksidi saatetaan Grignard-reaktioon in situ o-fluorifenyylimagnesiumbromidin kanssa 1,2-dibromietaanin läsnäollessa ja tästä saadusta 7-kloori-1-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-5-(o-fluorifenyyli)-1,3,4,5-tetrahydro-4-hydroksi-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onista erotetaan vesi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktiot saatetaan tapahtumaan eristämättä välituotteita.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Grignard-reaktio saatetaan tapahtumaan lämpötilassa väliltä 40 - 60°C, edullisesti välillä 40 - 42°C.

4. Patenttivaatimusten 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Grignard-reagenssin valmistamiseksi käytetään 25 - 50 %:n, edullisesti 30 - 40 %:n ylimäärää 1-bromi-2-fluoribentseeniä.

5. Patenttivaatimusten 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että veden erottaminen tapahtuu fenyyli-isosyanaatilla, natriummetoksidilla metanolissä tai 1,4-dimetyylipiperatsiinilla.

6. Välituote patenttivaatimuksessa 1 käsitellyn 7-kloori-1-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-5-(o-fluorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että sen kemiallinen kokoomus on 7-kloori-1-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-1,3-dihydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni-4-oksidi.

7. Välituote patenttivaatimuksessa 1 käsitellyn 7-kloori-1-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-5-(o-fluorifenyyli)-1,3-dihydro-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että sen kemiallinen kokoomus on 7-kloori-1-[2-(dietyyliamino)-etyyli]-5-(o-fluorifenyyli)-1,3,4,5-tetrahydro-4-hydroksi-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av 7-klor-1-[2-(diethylamino)-etyl]-5-(o-fluorfenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, k ä n n e t e c k n a t därav, att 7-klor-1-[2-(diethylamino)-etyl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-4-oxid underkastas en Grignard-reaktion in situ med o-fluorfenylmagnesiumbromid i närvaro av 1,2-dibrometan och från det resulterande 7-klor-1-[2-(diethylamino)-etyl]-5-(o-fluorfenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-4-hydroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-on avspaltas vatten.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionerna genomförs utan isolering av mellanprodukter.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att Grignard-reaktionen genomföres vid en temperatur mellan 40 och 60°C, företrädesvis vid 40-42°C.

4. Förfarande enligt patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att för framställning av Grignard-reagensen används ett överskott av 1-brom-2-fluorbensen på 25-50 %, företrädesvis 30-40 %.

5. Förfarande enligt patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att avspaltningen av vatten sker med fenylisocyanat, natriummetoxid i metanol eller 1,4-dimetylpiperazin.

6. Mellanprodukt för framställning av det i patentkravet 1 behandlade 7-klor-1-[2-(diethylamino)-etyl]-5-(o-fluorfenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, k ä n n e t e c k n a t därav, att dess kemiska sammansättning är 7-klor-1-[2-(diethylamino)-etyl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-4-oxid.

7. Mellanprodukt för framställning av det i patentkravet 1 behandlade 7-klor-1-[2-(diethylamino)-etyl]-5-(o-fluorfenyl)-1,3-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-on, k ä n n e t e c k n a t därav, att dess kemiska sammansättning är 7-klor-1-[2-(diethylamino)etyl]-5-(o-fluorfenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-4-hydroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-on.

L. 9

Hak. n:o 753334

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-
nings- och patentskrifter:

Suomi - Finland 50112 Cord 243/30 47988 M Cord 53/06 49966 Cord 53/06 ⁴⁸⁸³⁹

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark 102 578 M 12 p 10/01 111 004 M Cord 53/06

USA _____

Hollanti 6908398 Cord 53/06

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Op.

Allekirjoitus