

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 800943 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 800943

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D487/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 27.03.1980

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 27.03.1980

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

29.03.1979 US 25219

22.10.1979 US 86909

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F Hoffmann-La Roche & Co, Basel Switzerland, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Field, George Francis, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Zally, William Joseph, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

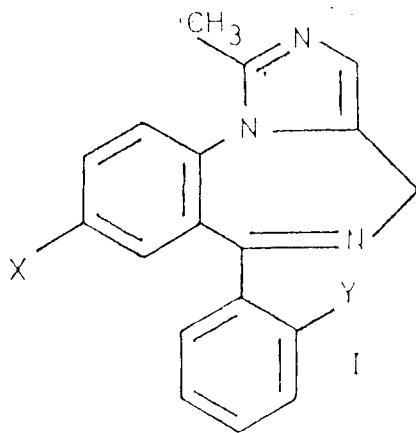
Menetelmä bentsodiatsepiinijohdannaisten valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av benzodiazepinderivat.

F. Hoffman-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel, Sveitsi

Menetelmä bentsodiatsepiini johdannaisten valmistamiseksi - För-
farande för framställning av benzodiazepinderivater

Esillä oleva keksintö koskee uutta tapaa valmistaa imidatso-
bentsodiatsepiinejä, joilla on yleinen kaava



jossa X ja Y merkitsevät vetyä, halogeenia tai trifluorimetyyliä, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja.

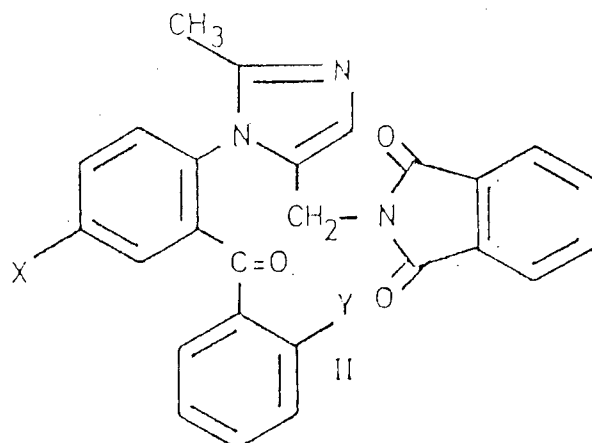
Esillä olevassa kuvauksessa käytetty nimitys "halo" tai "halogeeni" tarkoittaa fluoria, klooria, bromia tai jodia.

Nimitys "alempi alkyyli" tarkoittaa suoraketjuisia tai haarautuneita, tyydytettyjä hiilivetytähteitä, joissa on korkeintaan seitsemän, edullisesti korkeintaan neljä hiiliatomia.

Nimitys "farmaseuttisesti hyväksyttävä suola" tarkoittaa suoloja epäorgaanisten ja orgaanisten farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa, kuten suolahapon, bromivetyhapon, typpihapon, rikkihapon, fosforihapon, sitruunahapon, muurahaishapon, maleiinihapon, etikkahapon, meripihkahapon, viinihapon, metaanisulfonihapon, p-tolueenisulfonihapon ja vastaavien kanssa. Näitä suoloja voi jokainen asiantuntija helposti valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti.

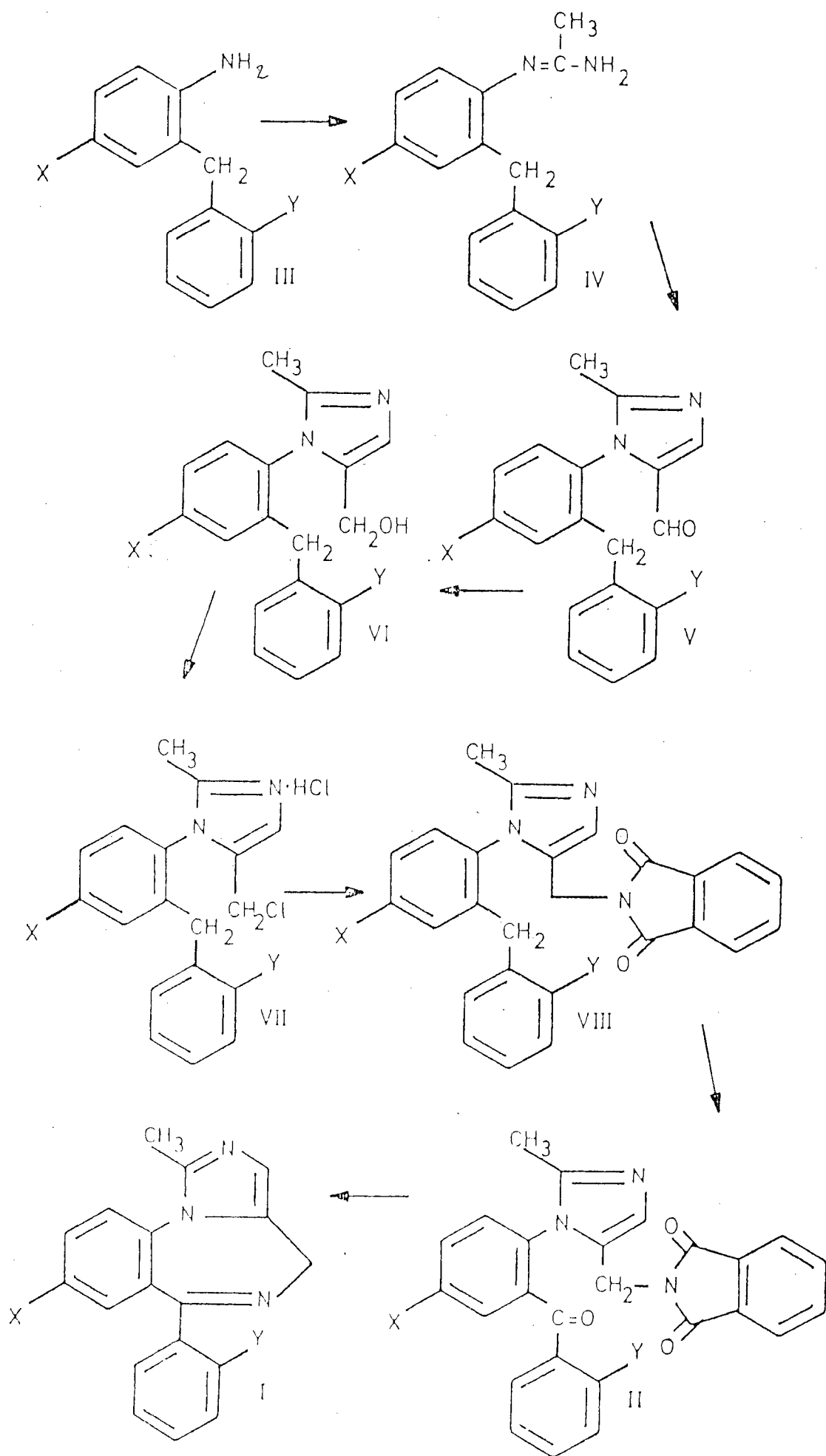
Edullisena pidetään 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-l-metyyli-4H-imidatso[1,5-a][1,4]bentsodiatsepiinin ja sen maleiinihapposuolan valmistusta.

Keksinnön mukaisesti voidaan yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja valmistaa siten, että yhdisteen, jolla on yleinen kaava,



jossa X ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, annetaan reagoida alemman alkyylimamiinin tai hydratsiinin kanssa, tai sille suoritetaan hapen tai emäksinen hydrolyysi ja mahdollisesti näin saatu yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Kaavan II mukaisten yhdisteiden muuttamista yleisen kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, sekä kaavan II mukaisten lähtöaineiden valmistusta selvennetään seuraavassa reaktiokaaviossa, jossa symbolit X ja Y merkitsevät samaa kuin edellä.



III → IV

Kaavan III mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa menetelmän mukaan, joka on kuvattu julkaisussa "Gassman et al. Chemical Communications, 1973, s. 488". Kaavan III mukaisen desfluoriyhdisteen valmistusta on kuvattu julkaisussa "Gall et al., J. Med. Chem., 19, 1057 (1976)".

Kaavan III mukaisen yhdisteen voidaan antaa reagoida Lewis-hapon, kuten suolahapon, sinkkikloridin tai alumiinikloridin ja asetonitriilin kanssa. Sopivia liuottimia tällaiselle reaktiolle ovat inertit orgaaniset liuottimet, kuten tetrahydrofuraani, metyleenikloridi, bentseeni, tolueeni tai ylimäärä asetonitriiliä. Reaktiolämpötila voi vaihdella suunnilleen huoneen lämpötilasta - noin 150°C:seen, jolloin valitun liuottimen kiehumislämpötilaa pidetään edullisena.

IV → V

Kaavan IV mukaisten yhdisteiden voidaan lopuksi antaa reagoida halogeenimalonialdehydin, kuten bromimalonialdehydin kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten C₁-C₄-alkoholissa, esim. etanolissa, tetrahydrofuraanissa tai dimetyyliformamidissa. Reaktio voidaan suorittaa lämpötila-alueella, joka on suunnilleen huoneen lämpötilasta noin valitun liuottimen kiehumislämpötilaan saakka, jolloin kiehumislämpötilaa pidetään edullisena. Voidaan myös lisätä puskuraineita, kuten trietyyliammoniumasetaattia.

V → VI

Kaavan V mukaisten yhdisteiden voidaan antaa reagoida metalli-hydridipelkistysaineiden kanssa, kuten litiumalumiinihydridin tai natriumboorihydridin kanssa liuottimessa, kuten C₁-C₄-alkoholissa, esim. etanolissa tai alhaalla kiehovassa eetterissä, kuten dioksaanissa. Reaktio voidaan suorittaa noin 0-80°C:seen välisessä lämpötilassa, edullisesti huoneen lämpötilassa.

VI → VII

Kaavan VI mukaiset yhdisteet voidaan lopuksi halogenoida reagenssilla, kuten tionyylikloridilla, fosforioksikloridilla tai fosforitrikloridilla, halogenoidussa hiilivedyissä, kuten kloroformissa tai metyleenikloridissa, tai jossakin muussa inertissä orgaanisessa

liuottimessa, kuten bentseenissä tai tolueenissa. Reaktio voidaan suorittaa lämpötila-alueella, joka on noin $0-100^{\circ}\text{C}$, edullisesti alueella $50-60^{\circ}\text{C}$.

VII $\rightarrow$ VIII

Kaavan VII mukainen yhdiste voidaan lopuksi neutraloida emäksellä, kuten alkoksidilla, esim. natrium- tai kaliummetoksidilla, kalium-t-butoksidilla, tai alkalimetallikarbonaatilla, esim. natrium- tai kaliumkarbonaatilla. Lopuksi lisätään alkalimetallifthaali-imidiä, kuten kaliumftaali-imidiä. Reaktiolämpötila voi vaihdella noin 0° :sta 100°C :seen, jolloin huoneen lämpötilaa pidetään edullisena.

VIII $\rightarrow$ II

Kaavan VIII mukaisen yhdisteen voidaan antaa reagoida kromitrioksidin tai kromihapon kanssa etikkahappo/vesi-seoksessa, jolloin voidaan työskennellä lämpötila-alueella, joka on noin $0-120^{\circ}\text{C}$. Edullisesti työskennellään käytetyn liuotinseoksen kiehumislämpötilassa, esim. $80-90^{\circ}\text{C}$:ssa.

II $\rightarrow$ I

Kaavan II mukaisen yhdisteen voidaan lopuksi antaa reagoida alemman alkyyliamiinin vesipitoisen liuoksen kanssa, esim. metyyliamiinin kanssa.

Liuottimena voidaan käyttää $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoholia, edullisesti etanolia. Reaktio suoritetaan edullisesti huoneen lämpötilassa. Loppuotuote voidaan eristää lopuksi käyttäen tunnettuja suodatustekniikkamenetelmiä.

Toinen menetelmä, yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi on tunnettu siitä, että annetaan kaavan II mukaisten yhdisteiden reagoida hydratsiinin kanssa inertissä liuottimessa, kuten etanolissa, etanolin ja kloroformin seoksessa, tetrahydrofuraanissa tai vesipitoisessa etanolissa. Reaktiolämpötila voi vaihdella suunnilleen huoneen lämpötilasta noin 100°C :seen, jolloin edullisesti työskennellään valitun liuottimen kiehumislämpötilassa. Muodostunutta tuotetta voidaan ravistella laimennetun mineraalihapon ja lopuksi tuote voidaan saada neutraloimalla hapan liuos.

Kolmas menetelmä, kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi perustuu siihen, että kaavan II mukaisille yhdisteille suoritetaan

hapan tai emäksinen hydrolyysi. Happameen hydrolyysiin voidaan käyttää esim. mineraalihapon, kuten suolahapon, bromivedyn, rikkihapon tai fosforihapon 30-%:ista liuosta. Edullisesti työskennellään kiehumislämpötilassa tai vähän sen alapuolella olevassa lämpötilassa. Emäksiseen hydrolyysiin voidaan käyttää alkalimetallihydroksideja, kuten kalium- tai natriumhydroksidia. Inerttejä liuottimia, jollaisia on mainittu edellä, voidaan lisätä liuotinvälittäjinä. Reaktio suoritetaan valitun liuottimen kiehumislämpötilassa tai vähän sen alapuolella olevassa lämpötilassa.

Seuraavien esimerkkien tarkoitus on selventää esillä olevaa keksintöä, mutta ei kuitenkaan rajoittaa sitä millään tavalla. Kaikki lämpötila-arvot on ilmoitettu Celsius-asteina.

Esimerkki 1

Saanto!

2,5 litraan 2-propanolia lisätään sekoittaen 500 g (2 mol) 2-amino-5-kloori-2'-fluoribentsofenonia. Seosta sekoitetaan, kunnes suurin osa lähtöaineesta on liuennut, lämmitetään noin 60^o:seen ja lisätään 25 g (0,66 mol) natriumboorihydridiä. Seosta kuumennetaan sekoittaen yhden tunnin ajan paluujäähdyttäen.

Lopuksi annetaan jäähtyä hitaasti ja lisätään 50 ml jääetikkaa, jolloin muodostuu hyytelömäinen sakka. Seos laimennetaan annoksittain kuudella litralla vettä, jolloin hyytelömäinen sakka liukenee ensimmäisen lisäyksen jälkeen. Lisäämistä jatketaan, kunnes liuos tulee sameaksi. Lopuksi ^{raaputaan} kuoritaan ("krätzen"), ympätään ja sekoitetaan, kunnes muodostuu raemainen sakka. Sitten lisätään loppu vesi annoksittain, jolloin kulloinkin odotetaan, kunnes muodostunut sakka on koaguloitunut. Viimeisen lisäyksen jälkeen sekoitetaan vielä 1,5 tunnin ajan, tuote suodatetaan ja pestään vedellä ja lopuksi 500 ml:lla heksaania. Annetaan kuivua ilmassa yön ajan ja näin saadaan 600-750 g raakaa 2-amino-5-kloori- α -(2-fluorifenyyli)bentsyylialkoholia, jota käsitellään suoraan edelleen. Näyte kiteytetään vesipitoisesta metanolista ja tulokseksi saadaan puhdas aine, jonka sp. on 94-98^o.

Esimerkki 2

2,5 litraa 6N suolahappoa lämmitetään 50-75^o:seen ja sekoittaen lisätään 300-340 g raakaa 2-amino-5-kloori- α -(2-fluorifenyyli)bentsyylialkoholia. Tällöin voi muodostua tumma öljy. Lämmitystä ja

sekoittamista jatkaen lisätään lopuksi 400-425 g sinkkipölyä 15-20 min sisällä ja sekoitetaan yhden tunnin ajan paluujäähdyttäen. Lopuksi jäähdytetään jäähauteella sekoittaen noin 5-10^o:seen, jolloin muodostuu raemainen, keltainen sakka. Tämä sakka suodatetaan ja jae-
taan 1,5 litran eetteriä ja 500 ml:n vettä välillä, jolloin sinkin jäljet eivät häiritse. Seos saatetaan emäksiseksi 300 ml:lla konsentroitua ammoniakkaa, jolloin vesipitoisesta faasista soastuu valkoinen sakka, joka liukenee jälleen. Vesipitoinen faasi erotetaan; eetteripitoinen faasi pestään 500 ml:lla vettä, kuivataan kaliumkarbonaatilla ja haihdutetaan vakuumissa. Näin saatu oranssinvärinen öljy liuotetaan 250 ml:aan tolueenia ja haihdutetaan jälleen. Lopuksi jäännös liuotetaan 400-500 ml:aan eetteriä ja tämän liuoksen läpi johdetaan kloorivetyä, ensiksi huoneen lämpötilassa ja sitten jäähdyttäen jäähauteella. Sen jälkeen, kun on kyllästetty kloorivedyllä, annetaan seoksen seistä jäähauteella tunnin ajan ja muodostunut sakka suodatetaan. Kiteyttämällä näyte uudelleen asetonitriilistä, saadaan 4-kloori-2-(2-fluoribentsyyli)aniliini, jonka sp. on 175-181^o.

Esimerkki 3

Seosta, jossa on 500 g (3,056 moolia) malonialdehydi-bis-(dimetyyliasetaalina), 550 ml vettä ja 22 ml konsentroitua suolahappoa, sekoitetaan 15 min ajan, kunnes muodostuu kirkas liuos. Lopuksi lisätään 20 min sisällä 160 ml (3,11 mol) bromia, jolloin reaktiolämpötila pidetään jäähdyttämällä jäähauteella 20-30^o:seen välillä. Päättäneen lisäyksen jälkeen sekoitetaan vielä tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja lopuksi tiivistetään vakuumissa noin 700 ml:aan, jolloin haudelämpötila on noin 50-60^o. Annetaan seistä yön yli jääkaapissa, sakka suodatetaan ja pestään annoksittain 250 ml:lla kylmää 50-%:ista metanolia. Bromimalonialdehydi kuivataan vakuumiuunissa, jolloin 60^o:n lämpötilaa ei tulisi ylittää.

Esimerkki 4

Suspension läpi, jossa on 13,65 g (50 mmol) 4-kloori-2-(2-fluoribentsyyli)aniliinia 200 ml:ssa asetonitriiliä, johdetaan sekoittaen kloorivetyä, jolloin lämpötila kohoaa noin 38^o:seen. Lopuksi kuumennetaan kiehuvaan, jolloin kloorivedyn virtausta ylläpidetään edelleen. Tunnin kuluttua haihdutetaan seos vakuumissa, jol-

loin muodostuu vaalea puolikiinteä sakka. Tämä jaetaan 100 ml:n metyleenikloridia ja noin 30 ml:n 3N natronlipeää välillä. Vesipitoista faasia ravistellaan 100 ml:n metyleenikloridia kanssa, ja yhdistetyt orgaaniset faasit pestään 50 ml:lla puoliksiyllästettyä keittosuolaliuosta, kuivataan kaliumkarbonaatilla ja haihdutetaan vakuuissa. Näin saatu vaaleankeltainen öljy kiteytetään heksaanista, joka sisältää vähän metyleenikloridia ja tulokseksi saadaan 4-kloori-2-(2-fluoribentsyyli)-N-(1-aminoetylideeni)aniliini, jonka sp. on 115-119°.

Esimerkki 5

Sekoitettuun suspensioon, jossa on 98,7 g (0,357 mol) 4-kloori-2-(2-fluoribentsyyli)-N-(1-aminometylideeni)aniliinia 500 ml:ssa 2-propanolia lisätään 55 g (0,364 mol) bromimalonialdehydiä, 250 ml 2-propanolia, 25 ml jääetikkaa ja 59 ml trietyyliamiinia. Seosta sekoitetaan tunnin ajan paluujäähdyttämällä, jolloin muodostuu oranssinvärisen liuos. Annetaan jäähtyä yön ajan ja tiivistetään vakuuissa, jolloin muodostuu oranssin värisen jäänäkö. Jäänäkö liuotetaan kahteen litraan jäävettä ja 100 ml:aan eetteriä, joka sisältää joitakin ympäryskiteitä. Tätä seosta sekoitetaan noin kahden tunnin ajan, kunnes tuote on kiinteytynyt ja suurin osa eetteristä on haihtunut. 2-metyyli-1-[4-kloori-2-(2-fluoribentsyyli)fenyyli]-1H-imidatsoli-5-karboksialdehydi suodatetaan ja pestään vedellä ja heksaanilla. Näyte kiteytetään uudelleen heksaanista ja tulokseksi saadaan puhdas aine, jonka sp. on 88-90°.

Esimerkki 6

10°:seen jäähdytettyyn suepsnioon, jossa on 140 g raakaa 2-metyyli-1-[4-kloori-2-(2-fluoribentsyyli)fenyyli]-1H-imidatsoli-5-karboksialdehydiä litrassa metanolia lisätään 10 min sisällä annoksittain 27,6 g (0,73 mol) natriumboorihydridiä, jolloin lämpötila kohoaa noin 15°:seen. Sen jälkeen, kun on sekoitettu huoneen lämpötilassa tunnin ajan, seos neutraloidaan jääetikalla, haihdutetaan vakuuissa ja sekoittaen ja jäähdyttämällä laimennetaan vedellä. Sen jälkeen, kun on sekoitettu yön ajan suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan. Saadaan 2-metyyli-1-[4-kloori-2-(2-fluoribentsyyli)fenyyli]-1H-imidatsoli-5-metanoli, jonka sp. on 152-155°.

Esimerkki 7

10⁰:seen jäädytettyyn liuokseen, jossa on 100 g (0,303 mol) 2-metyyli-1-/4-kloori-2-(2-fluoribentsyyli)fenyyli/-1H-imidatsoli-5-metanolia litrassa kloroformia lisätään sekoittaen 15 min aikana 43,2 g (0,363 mol) tionyylikloridia. Lisäyksen aikana pidetään reaktioseoksen lämpötila jäädyttämällä jää/vesihauteella 10-20⁰:n välillä. Lopuksi sekoitetaan vielä kahden tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Liuos haihdutetaan vakuumissa, tällöin saadaan keltainen jäännös. Liuotetaan 400 ml:aan metyleenikloridia, suodatetaan, lisätään 400 ml eetteriä ja suodatetaan muodostunut sakka. Sen jälkeen, kun on kuivattu vakuumissa saadaan 5-(kloorimetyyli)-2-metyyli-1-/4-kloori-2-(2-fluoribentsyyli)fenyyli/-1H-imidatsoli, jonka sp. on 169-172⁰ (hajoten).

Esimerkki 8

10⁰:seen jäädytettyyn suspensioon, jossa on 89,4 g (0,232 mol) 5-(kloorimetyyli)-2-metyyli-1-/4-kloori-2-(2-fluoribentsyyli)fenyyli/-1H-imidatsolia 900 ml:ssa tetrahydrofuraania lisätään 26,2 g (0,232 mol) kalium-t-butoksidia. Reaktioseoksen lämpötila pidetään tällöin jäädyttämällä jäähauteella 20⁰:ssa. Lopuksi lisätään 51,5 g (0,278 mol) kaliumftaali-imidiä ja sekoitetaan kahden tunnin ajan paluujäädyttäen. Annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan, kaadetaan 1,2 litraan jäävettä ja ravistellaan kolme kertaa kulloinkin 600 ml:n metyleenikloridia kanssa. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäljelle jäävä öljy kiteytetään 180 ml:sta eetteriä; tällöin saadaan 2-metyyli-1-/4-kloori-2-(2-fluoribentsyyli)fenyyli/-5-ftaali-imidometyyli-1H-imidatsoli, jonka sp. on 152-156⁰.

Esimerkki 9

Liuokseen, jossa on 53,1 g (0,116 mol) 2-metyyli-1-/4-kloori-2-(2-fluoribentsyyli)fenyyli/-5-ftaali-imidometyyli-1H-imidatsolia 600 ml:ssa jääetikkaa lisätään sekoittaen kromihappoliuos /valmistettu 69,3 g:sta (0,693 moolista) kromitrioksidia, 200 ml:sta vettä ja 61,2 ml:sta konsentroitua rikkihappoa/. Lopuksi lämmitetään sekoittaen neljän tunnin ajan höyryhauteella. Jäädyttämisen jälkeen hävitetään ylimäärä kromihappoa lisäämällä hitaasti 300 ml 2-propanolia, jolloin lämpötila ei saisi kohota yli 25⁰:n. Neutra-

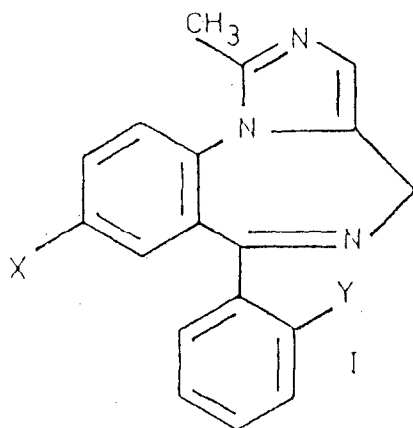
loidaan jäähdyttään kolmella litralla 6N natronlipeää ja uutetaan kuusi kertaa kulloinkin 600 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kaksi kertaa kulloinkin 750 ml:lla vettä ja 750 ml:lla puoliksi kyllästettyä keittosuolaliuosta, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan vakuuissa. Jäännös kiteytetään eetteristä ja tulokseksi saadaan 2-metyyli-1-/4-kloori-2-(2-fluoribentsoyyli)fenyyli-7-5-ftaali-imidometyyli-1H-imidatsoli, jonka sp. on 192-196°. Etikkaesteristä saadaan analyyttinen näyte, jonka sp. on 196-199°.

Esimerkki 10

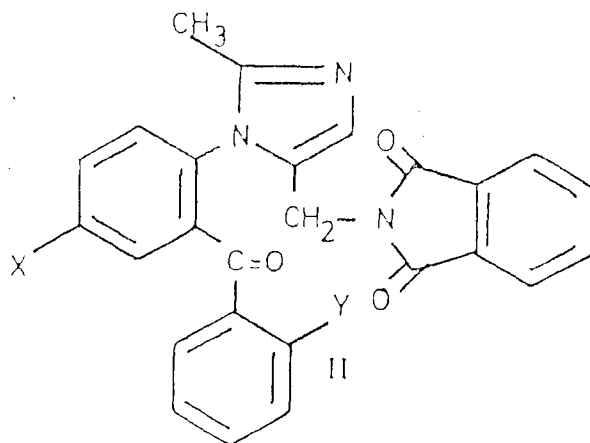
Sekoitettuun suspensioon, jossa on 2-metyyli-1-/4-kloori-2-(2-fluoribentsoyyli)fenyyli-7-5-ftaali-imidometyyli-1H-imidatsolia 175 ml:ssa etanolia lisätään 55,2 ml 40-%:ista vesipitoista metyyliamiiniliuosta. Seosta sekoitetaan yön ajan huoneen lämpötilassa, haihdutetaan vakuuissa ja jäännöstä käsitellään 350 ml:lla etikkaesteriä. Kiinteä aine suodatetaan, liuos haihdutetaan vakuuissa ja tällöin saatua jäännöstä käsitellään vielä kerran samalla tavalla. Suodos haihdutetaan vakuuissa ja tulokseksi saadaan öljy, joka liuotetaan 75 ml:aan kuumaa etanolia. Siihen lisätään liuos, jossa on 9,8 g (84,5 mmol) maleiinihappoa 10 ml:ssa kuumaa etanolia, liuos laimennetaan 175 ml:lla eetteriä ja jäähdytetään jäähauteessa. Tällöin saadaan 8-kloori-6-(2-fluorifenyyli)-1-metyyli-4H-imidatso-/1,5-a-/1,4/-bentsodiatsepiinin maleiinihapposuola sp:n ollessa 110-115°. Kiteyttämällä uudelleen etanoli/eetteristä saadaan puhdas tuote, jonka sp. on 114-117°.

Patenttivaatimukset:

1. Tapa valmistaa imidatsobentsodiatsepiinejä, joilla on yleinen kaava,



jossa X ja Y merkitsevät vetyä, halogeenia tai trifluorimetyyliä, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja, tunnettu siitä, että yhdisteen, jolla on yleinen kaava,



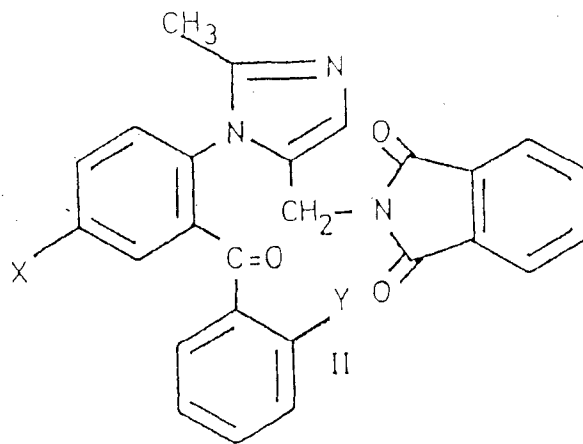
jossa X ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, annetaan reagoida alemman alkyyliamiinin tai hydratsiinin kanssa, tai sille suoritetaan hapan tai emäksinen hydrolyysi ja mahdollisesti näin saatu yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että yleisen kaavan II mukaista yhdistettä käsitellään
alemmalla alkyyliamiinilla.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että käytetään vesipitoista metyyliamiiniliuosta.

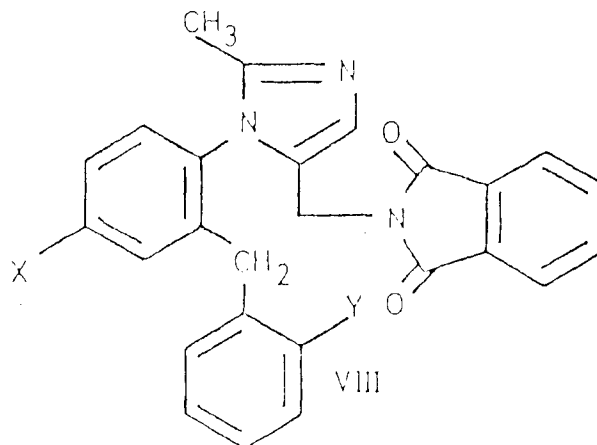
4. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että käytetään 2-metyyli-1-/4-kloori-2-
(2-fluoribentsoyyli)fenyyl-/5-ftaali-imidometyyli-1H-imidatsolia
lähtöaineena.

5. Yhdiste, jolla on yleinen kaava,



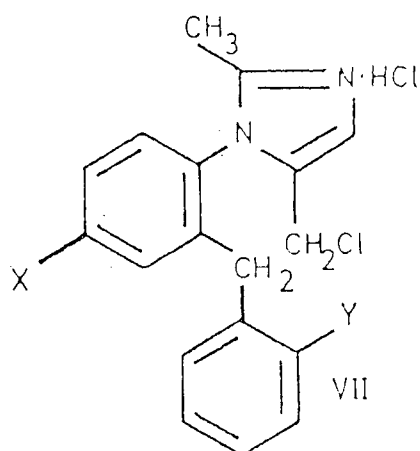
jossa X ja Y merkitsevät vetyä, halogeenia tai trifluorimetyyliä.

6. Yhdiste, jolla on yleinen kaava,



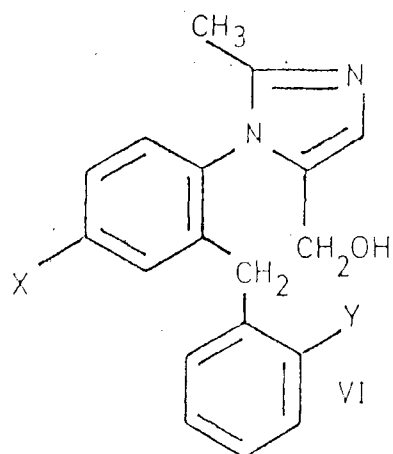
jossa X ja Y merkitsevät vetyä, halogeenia tai trifluorimetyyliä.

7. Yhdiste, jolla on yleinen kaava,



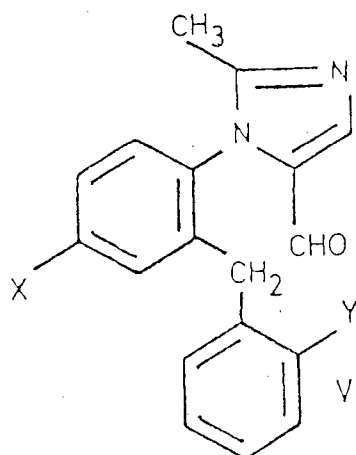
jossa X ja Y merkitsevät vetyä, halogeenia tai trifluorimetyyliä.

8. Yhdiste, jolla on yleinen kaava,



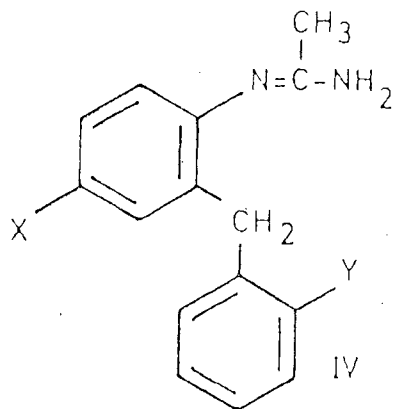
jossa X ja Y merkitsevät vetyä, halogeenia tai trifluorimetyyliä.

9. Yhdiste, jolla on yleinen kaava



jossa X ja Y merkitsevät vetyä, halogeenia tai trifluorimetyyliä.

10. Yhdiste, jolla on yleinen kaava

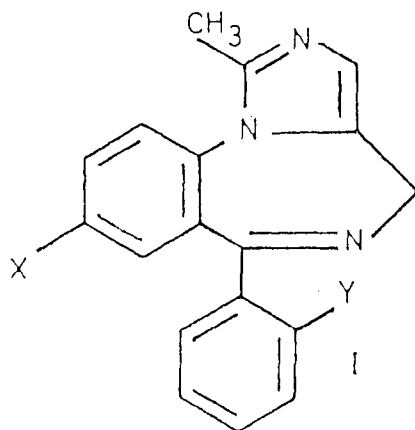


jossa X ja Y merkitsevät vetyä, halogeenia tai trifluorimetyyliä.

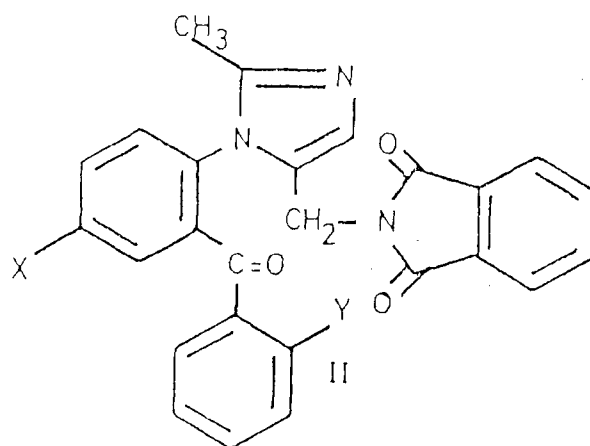
11. Jonkin patenttivaatimuksista 5-10 mukainen yhdiste, jossa X on kloori ja Y on fluori.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av imidazobenzodiazepiner med den allmänna formeln:



vari X och Y är väte, halogen eller trifluormetyl, och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalt därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en förening med den allmänna formeln:



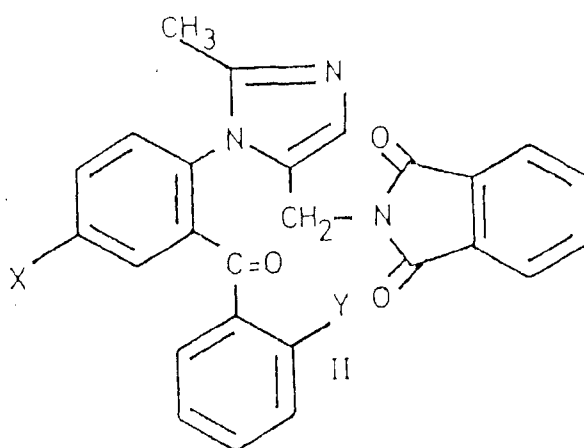
vari X och Y är ovan angivna betydelser, med en lägre alkylamin eller ett hydrazin, eller underkastar den en sur eller basisk hydrolys och, ifall önskvärt, överför en sålunda erhållen förening i ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man behandlar en förening med den allmänna for-
meln II med en lägre alkylamin.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t
därav, att man använder en vattenhaltig metylaminlösning.

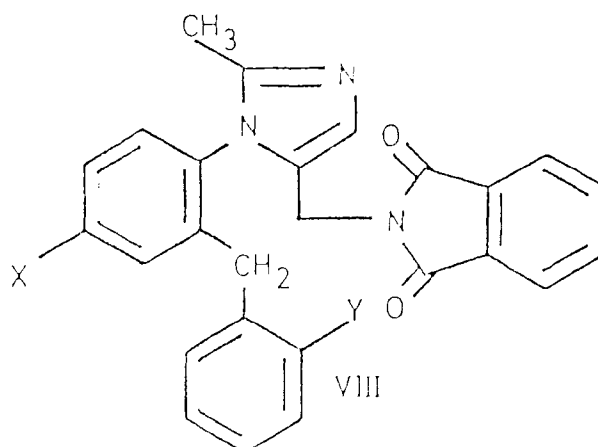
4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man använder 2-metyl-1-/4-klor-2-(2-fluor-
bensoyl)fenyl/-5-ftalimidometyl-1H-imidazol som utgångsmaterial.

5. Förening med den allmänna formeln:



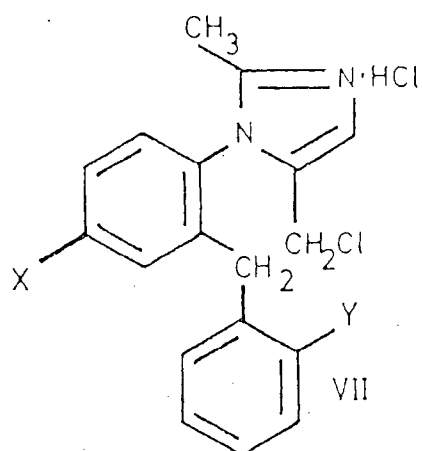
vari X och Y betyder väte, halogen eller trifluormetyl.

6. Förening med den allmänna formeln:



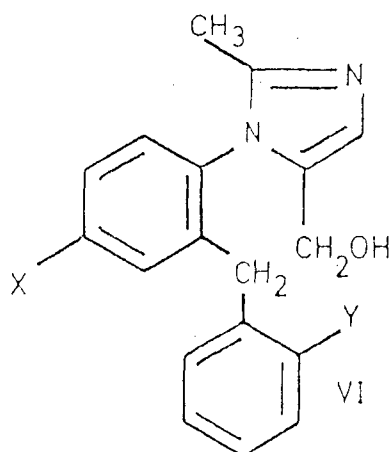
vari X och Y betyder väte, halogen eller trifluormetyl.

7. Förening med den allmänna formeln:



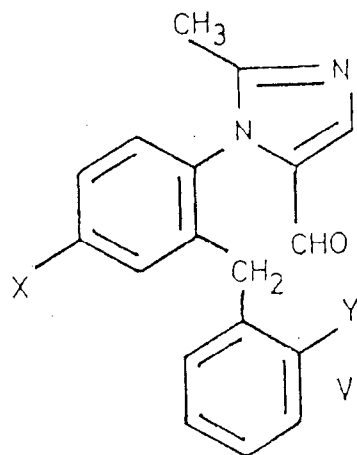
vari X och Y betyder väte, halogen eller trifluormetyl.

8. Förening med den allmänna formeln:



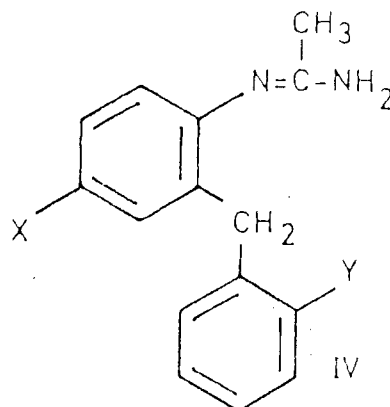
vari X och Y betyder väte, halogen eller trifluormetyl.

9. Förening med den allmänna formeln:



vari X och Y betyder väte, halogen eller trifluormetyl.

10. Förening med den allmänna formeln:



vari X och Y betyder väte, halogen eller trifluormetyl.

11. Förening enligt patentkraven 5-10, k ä n n e t e c k -
n a d därav, att X betyder klor och Y fluor.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland 63234 lk CORD 487/04 97104, lk CORD 53/06
 Iso-Britannia - Storbritannien 1040612, 1274142 lk CORD 27/52
1063891 lk CORD 53/06
 Norja - Norge _____
 Ranska - Frankrike 1335681 lk CORD
 Ruotsi - Sverige 2526380, 2526465, 2657809 lk CORD 487/04
 Saksa - BRD - Tyskland 2540522 lk CORD 487/04 2524048
 Sveitsi - Schweiz 573186, 578291 lk CORD 53/06
 Tanska - Danmark 3941803 lk CORD 233/66 x 4005099 lk CORD 487/04
 USA 3879413 3842690 lk CORD 57/02 4130716 CORD 487/04
76-Saksa 57126 lk 12p 10/01 3991070 CORD 487/04

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Denney: Named organic reactions: London 1969 s. 190-3

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

Op.

Allekirjoitus