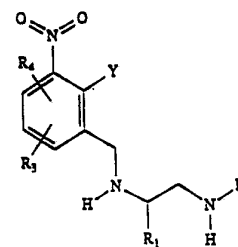
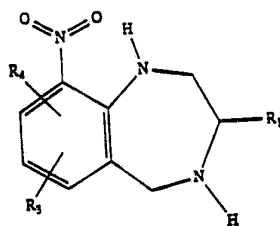
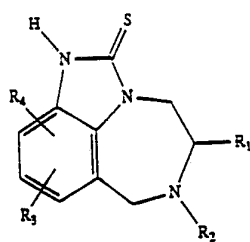


**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation<sup>5</sup> :</b> <b>C07D 243/14, 487/06</b> <b>C07C 211/29, A61K 31/55</b> <b>// (C07D 487/06, 243/00, 235/00)</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/08706</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Mai 1992 (29.05.92)</b>
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP91/02038 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 29. Oktober 1991 (29.10.91) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 40 36 552.2      16. November 1990 (16.11.90) DE <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) :</b> LEINERT, Herbert [DE/DE]; Essigkamm 11, D-6148 Heppenheim (DE). MERTENS, Alfred [DE/DE]; Beethovenstr. 20, D-6905 Schriesheim (DE). <b>(74) Anwälte:</b> WEBER, Manfred usw. ; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), BF (OAPI Patent), BG, BJ (OAPI Patent), BR, CA, CF (OAPI Patent), CG (OAPI Patent), CH (europäisches Patent), CI (OAPI Patent), CM (OAPI Patent), CS, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GA (OAPI Patent), GB (europäisches Patent), GN (OAPI Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), ML (OAPI Patent), MR (OAPI Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, RO, SE (europäisches Patent), SN (OAPI Patent), SU <sup>+</sup> , TD (OAPI Patent), TG (OAPI Patent), US.  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	

**(54) Title:** PROCESS FOR PRODUCING 4,5,6,7-TETRAHYDRO-IMIDAZO-(4,5,LJK) (1,4)-BENZODIAZEPINE-2-(1H)-THIONES AND INTERMEDIATE PRODUCTS

**(54) Bezeichnung:** VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 4,5,6,7-TETRAHYDRO-IMIDAZO-(4,5,LJK) (1,4)-BENZODIAZEPIN-2-(1H)-THIONEN SOWIE ZWISCHENPRODUKTE



**(57) Abstract**

An improved process for producing compounds of formula (I) in which R<sub>1</sub> is a hydrogen atom or a straight-chained or branched alkyl radical with 1-6 carbon atoms, R<sub>2</sub> is a hydrogen atom, a straight-chained or branched alkyl radical with 1-6 carbon atoms, a straight-chained or branched alkenyl radical with 3-6 carbon atoms, a C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkinyl radical, a C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cycloalkyl radical or a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl radical which can be substituted only by a phenyl radical or a C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cycloalkyl radical, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are the same or different and are mutually independently hydrogen, halogen, hydroxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl or amino, and intermediate products of formulae (IV and VI) in which R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> have the significances given and Y is a halogen atom, for the production of compounds of formula (I).

**(57) Zusammenfassung**

Verbessertes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), in der R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen, R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen, einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 3-6 Kohlenstoffatomen, einen C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, einen C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylrest oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, der noch durch einen Phenylrest oder einen C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylrest substituiert sein kann, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff-, Halogen-, Hydroxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder Amino bedeuten, sowie Zwischenprodukte der Formel (IV und VI), in denen R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> die angegebenen Bedeutungen besitzen und Y ein Halogenatom bedeutet, zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I).

**+ BENENNUNGEN VON "SU"**

Es ist noch nicht bekannt, für welche Staaten der früheren Sowjetunion eine Benennung der Sowjetunion gilt.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU <sup>+</sup>	Sowjet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TC	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

Verfahren zur Herstellung von 4,5,6,7-Tetrahydro-imidazo-  
(4,5,ljk)(1,4)-benzodiazepin-2-(1H)-thionen sowie Zwischen-  
produkte

---

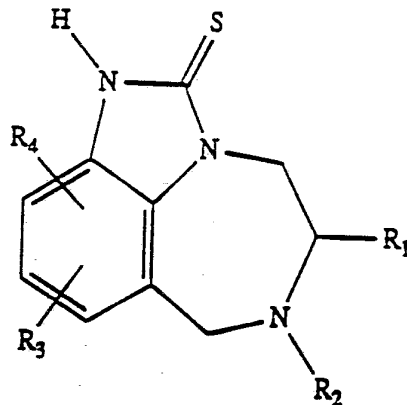
Gegenstand der Erfindung sind 2-[(3-Nitro-benzyl)amino]alkyl-amine und ein Verfahren zur Herstellung von 4,5,6,7-Tetrahydro-imidazo-[4,5,ljk][1.4]-benzodiazepin-2(1H)-thionen über die 2-[(3-Nitro-benzyl)amino]alkylamine als Zwischenprodukte.

In der Zeitschrift Nature, Vol. 343. S. 470 wird die Wirkung von 4,5,6,7-Tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)-imidazo-[4,5,ljk][1.4]-benzodiazepin-2(1H)thionen und dessen 9-Chlor-Derivat beschrieben. Diese Verbindungen hemmen die HIV-1 Replikation, aber nicht HIV-2 oder andere DNA- oder RNA-Viren, sodaß diese Verbindungen zur Behandlung von AIDS in Frage kommen.

Verfahren zur Darstellung 4,5,6,7-Tetrahydro-imidazo-[4,5,ljk][1.4]-benzodiazepin-2(1H)thionen sind zwar in der europäischen Patentanmeldung EP-A-0384522 beschrieben. Nach diesen Verfahren lassen sich die gewünschten Produkte jedoch nur in geringer Gesamtausbeute herstellen.

Es bestand nun die Aufgabe, ein wirtschaftliches und problemlos durchführbares Herstellungsverfahren für 4,5,6,7-Tetrahydro-imidazo-[4,5,ljk][1.4]-benzodiazepin-2(1H)thionen zu entwickeln. Diese Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst.

Gegenstand der Erfindung ist ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 4,5,6,7-Tetrahydro-imidazo-[4,5,1jk][1.4]-benzodiazepin-2(1H)thionen der allgemeinen Formel I



in welcher

- R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatom,
- R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen, einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 3-6 Kohlenstoffatomen, einen C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynylrest, einen C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylrest oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, der noch durch einen Phenylrest oder einen C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylrest substituiert sein kann,

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff-, Halogen-, Hydroxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder Amino bedeuten.

R<sub>1</sub> bedeutet ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind die Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, n-Pentyl-, Isopentyl-, n-Hexyl und die Isohexylgruppe

R<sub>2</sub> kann ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkylgruppe bedeuten. Bevorzugt sind die Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, n-Pentyl-, Isopentyl-, n-Hexyl- und Isohexylgruppe

R<sub>2</sub> kann auch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylengruppe bedeuten. Bevorzugt sind die Allyl-, 2-Methylallyl, Isobutenyl-, Pentenyl-, Isopentenyl-, Hexenyl- und Isohexenylgruppe.

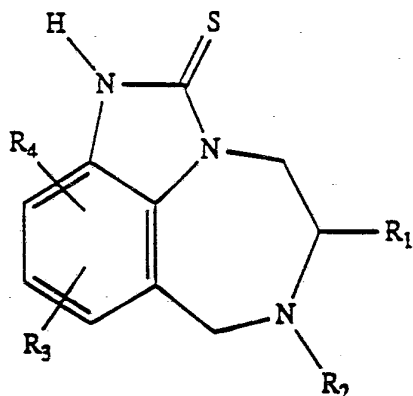
R<sub>2</sub> kann auch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynylgruppe bedeuten. Hierunter versteht man im besonderen einen 2-Propinyl-, 2-Butinyl-, 3-Butinyl-, Pentinyl- oder Hexinylrest. Unter einem C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylrest für R<sub>3</sub> versteht man einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest.

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> können gleich oder verschieden sein und bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, wie Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, Alkyl, wie Methyl oder Ethyl, oder Alkoxy, wie Methoxy oder Ethoxy,

Abhängig von der Natur der verschiedenen Substituenten können die Verbindungen der allgemeinen Formel I ein oder mehrere

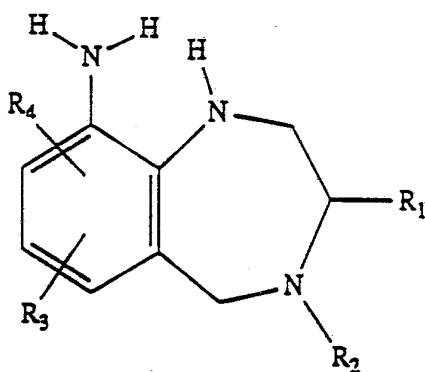
asymmetrische Kohlenstoffatome besitzen. Gegenstand der Erfindung sind daher auch sämtliche optisch aktiven und diastereomeren Formen und racemische und diastereomeren Gemische.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I,



I

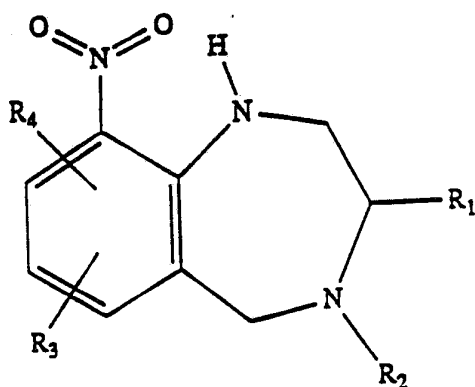
in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> die angegebenen Bedeutungen besitzen, werden hergestellt, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



II

in der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  die angegebenen Bedeutungen besitzen, nach einer herkömmlichen Methode mit einem die Thiocarbonyl-Gruppe übertragenden Reagenz, wie z.B. mit Schwefelkohlenstoff, Thiocarbonyl-diimidazol, Thiophosgen oder Thioharnstoff umgesetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II werden hergestellt, indem man in einer Verbindung der allgemeinen Formel III,

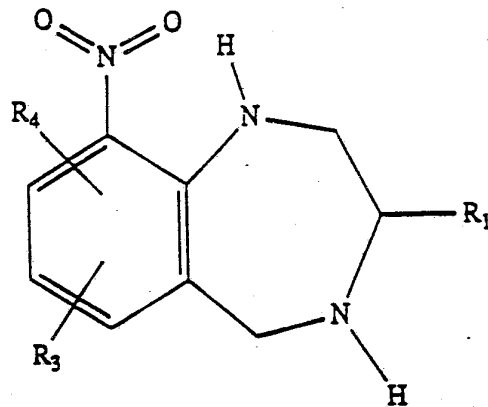


III

in der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  die angegebenen Bedeutungen besitzen, nach einer dem Fachmann bekannten üblichen Methode die Nitrogruppe in eine Aminogruppe überführt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III können dargestellt werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen

Formel IV,



IV

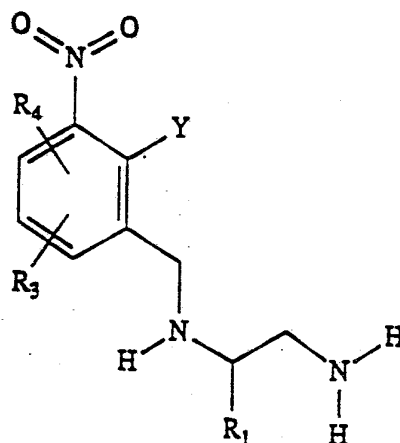
in der  $R_1$ ,  $R_3$  und  $R_4$  die angegebenen Bedeutungen besitzen,  
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V,

$R_2-X$

V

in der X ein Halogenatom oder eine Sulfonylgruppe  
darstellt, zur Reaktion bringt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV können dargestellt  
werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel VI,



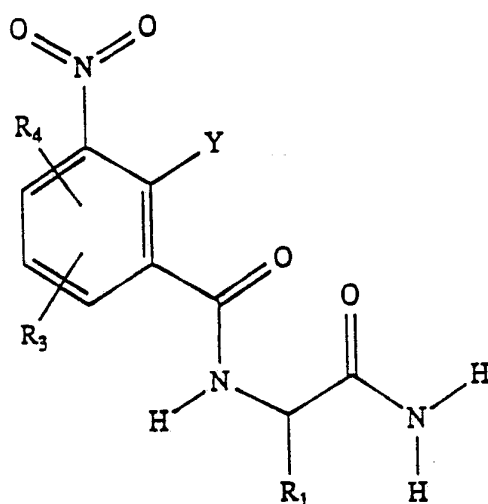
VI

ERSATZBLATT



in der  $R_1$ ,  $R_3$  und  $R_4$  die angegebenen Bedeutungen besitzen und  $Y$  ein Halogenatom bedeutet, einer Cyclisierungsreaktion unterwirft.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VI werden dargestellt, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel VII,

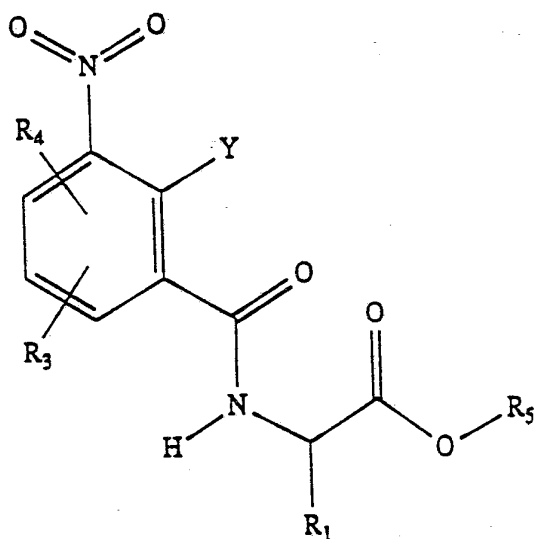


VII

in der  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $Y$  die angegebenen Bedeutungen besitzen, einer Reduktion mit Borwasserstoff oder Diboran unterwirft.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VII können dargestellt werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen

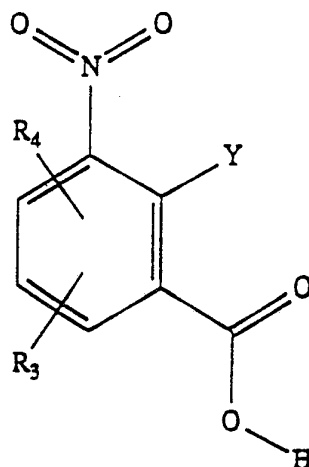
Formel VIII,



in der  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $Y$  die angegebenen Bedeutungen besitzen, und  $R_5$  Wasserstoff oder einen Alkylrest bedeutet, nach dem Fachmann bekannten Methoden einem Amidierungsreaktion unterzieht.

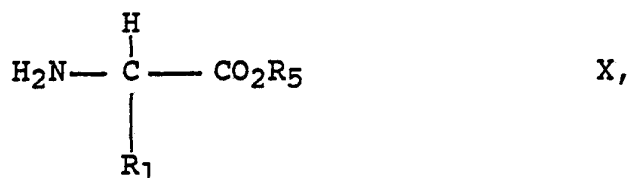
Die Verbindungen des allgemeinen Formel VIII können dargestellt werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen

Formel IX,



IX

in der  $R_3$ ,  $R_4$  und  $Y$  die angegebenen Bedeutungen besitzen mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X,



in der  $R_1$  die angegebenen Bedeutungen besitzen und  $R_5$  Wasserstoff oder einen Alkylrest bedeutet, in üblicher Weise zur Reaktion bringt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IX sind literaturbekannt oder können nach literaturbekannten Methoden dargestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel X sind literaturbekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt

werden und betreffen Racemate oder optisch aktive Verbindungen.

Die Umsetzungen der Verbindungen der allgemeinen Formel II mit einem eine Thiocarbonylgruppe übertragenden Reagenz zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I werden durchgeführt, indem man z.B. eine Verbindung der allgemeinen Formel II mit Schwefelkohlenstoff in einer wäßrig-alkoholischen Lösung in Gegenwart von Alkali nach einer dem Fachmann bekannten Methode zur Reaktion bringt oder indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II mit Thiocarbonyldiimidazol in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid zur Reaktion bringt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II werden hergestellt, indem man in einer Verbindung der allgemeinen Formel die Nitrogruppe nach einer dem Fachmann bekannten Methode in eine Aminogruppe überführt.

Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit Verbindungen der allgemeinen Formel V zu Verbindungen der allgemeinen Formel III werden durchgeführt, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit Verbindungen der allgemeinen Formel V in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Aceton, Methylethylketon oder Alkohol bei bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Lösungsmittels, vorzugsweise zwischen 40°C und 60°C in Gegenwart eines alkalischen Kondensationsmittels, wie z.B. Natriumkarbonat oder Kaliumcarbonat nach dem Fachmann bekannten Methoden zur Reaktion bringt.

Die Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel VI zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IV kann durchgeführt werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen

Formel VI in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Aceton, Methylethylketon oder Alkohol in Gegenwart eines alkalischen Kondensationsmittels, wie z.B. Natriumkarbonat oder Kaliumkarbonat bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Lösungsmittels zur Reaktion bringt.

Die Cyclisierungsreaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel VI zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IV kann auch durchgeführt werden, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel IV in Gegenwart eines alkalischen Kondensationsmittels, wie z.B. Natriumkarbonat oder Kaliumkarbonat ohne Zusatz eines Lösungsmittels auf Temperaturen zwischen 100°C und 200°C, vorzugsweise zwischen 130°C und 170°C erhitzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VI werden dargestellt, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel VII mit Borwasserstoff oder Diboran in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether oder Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Lösungsmittels zur Reaktion bringt oder indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel VI in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. Methylenchlorid der Reduktion mit einem Tetraalkylammoniumborhydrid unterwirft.

Als Reduktionsmittel kommen übliche Boran-Komplexe in Frage wie z. B. ein Boran-Ammoniak-Komplex, Boran-tert.-Butylamin-Komplex, Boran-N,N-Diethylanilin-Komplex, Boran-Dimethylamin-Komplex, Boran-4-Dimethylaminopyridin-Komplex, Boran-Dimethylsulfid-Komplex, Boran-Dimethylsulfid-Komplex, Boran-N-Ethyl-diisopropylamin-Komplex, Boran-N-Ethylmorpholin-Komplex, Boran-2,6-Lutidin-Komplex, Boran-N-Methylmorpholin-Komplex, Boran-Morpholin-Komplex, Boran-1,4-Oxathian-Komplex, Boran-N-Phenylmorpholin-Komplex, Boran-Piperazin-Komplex,

Boran-Piperidin-Komplex, Boran-Poly-(2-vinylpyridin)-Komplex, Boran-Pyridin-Komplex, Boran-Tetrahydrofuran-Komplex, Boran-1,4-Thioxan-Komplex, Boran-Tributylphosphin-Komplex, Boran-Trimethylamin-Komplex oder Boran-Triphenylphosphin-Komplex.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VII werden dargestellt, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII nach dem Fachmann und literaturbekannten Methoden einer Amidbildungsreaktion unterzieht.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VIII können dargestellt werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel IX nach dem Fachmann bekannten Methoden mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X zur Reaktion bringt.

Gegenstand der Erfindung ist insbesondere ein neues und wirtschaftliches Verfahren zur Herstellung von

(+)-S-4,5,6,7-Tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)-imidazo-[4,5,1jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-thion,

(-)-R-4,5,6,7-Tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)-imidazo-[4,5,1jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-thion

(+)S-4,5,6,7-Tetrahydro-9-chlor-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)-imidazo-[4,5,1jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-thion  
und

(-)-R-4,5,6,7-Tetrahydro-9-chlor-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)-imidazo-[4,5,1jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-thion

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VI sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung. Bevorzugte Zwischenprodukte der Formel VI sind z. B.

S-2-[(2-Brom-3-nitro-benzyl)-amino]-propylamin

S-2-[(2-Chlor-3-nitro-benzyl)-amino]-propylamin

R-2-[(2-Brom-3-nitro-benzyl)-amino]-propylamin

R-2-[(2-Chlor-3-nitro-benzyl)-amino]-propylamin

S-2-[(2,5-Dichlor-3-nitro-benzyl)-amino]-propylamin

R-2-[(2,5-Dichlor-3-nitro-benzyl)-amino]-propylamin

Die Verbindungen der Formel IV sind ebenfalls neu und Gegenstand der Erfindung. Bevorzugte Zwischenprodukte der Formel IV sind z. B.

S-9-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-(1H)-1,4-benzodiazepin

R-9-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-(1H)-1,4-benzodiazepin

S-7-Chlor-9-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-(1H)-1,4-benzodiazepin

R-7-Chlor-9-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-(1H)-1,4-benzodiazepin

Das folgende Ausführungsbeispiel belegt insbesondere ein erfinderisches Verfahren zur Herstellung von (+)-S-4,5,6,7-Tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)-imidazo-[4,5,1jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-thion, auch unter dem

Namen TIBO bekannt, welches ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist.

### Experimenteller Teil

(+)-S-4,5,6,7-Tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)-imidazo-[4,5,ljk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-thion

1. Stufe: (-)-S-2-[(2-Brom-3-nitro-benzoyl)-amino]-propionsäureethylester

6.5 g L-Alaninethylester werden in einer Mischung aus 50 ml Methylenchlorid und 8 ml Triethylamin gelöst. Hierzu gibt man 13.2 g 2-Brom-3-nitro-benzoylchlorid, gelöst in 50 ml Methylenchlorid. Man rührt über Nacht, gibt 50 ml 2 N Salzsäure zu und trennt die Phasen. Die Methylenchloridphase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Eindampfrückstand wird mit 100 ml Ether durchgearbeitet, abgesaugt und mit Ether gewaschen. Man erhält 16.2 g (-)-S-2-[(2-Brom-3-nitro-benzoyl)-amino]-propionsäureethylester vom Schmp. 148°C.

2. Stufe: (-)-S-2-[(2-Brom-3-nitro-benzoyl)-amino]-propionsäureamid

16 g (-)-S-2-[(2-Brom-3-nitrobenzoyl)-amino]-propionsäureethylester werden 400 ml konz. Ammoniak suspendiert und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Alkohol und Ether gewaschen. Man erhält 14.5 g (-)-S-[(2-Brom-3-nitrobenzoyl)-amino]-propionsäureamid vom Schmp.: 198°C.



3. Stufe: S-2-[(2-Brom-3-nitro-benzyl)-amino]-propylamin

5.5 g (-)-S-2-[(2-Brom-3-nitro-benzoyl)-amino]-propion-säureamid werden in 100 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren bei 0°C zu 105 ml einer 1 molaren Lösung von Borwasserstoff in Tetrahydrofuran zugetropft. Nach beendeter Zugabe rührt man 1 Stunde bei Raumtemperatur weiter und erhitzt dann noch 1 Stunde am Rückfluß. Man kühlt ab, gibt 35 ml halbkonzentrierte Bromwasserstoffsäure zu und destilliert das Tetrahydrofuran ab. Der Rückstand wird mit verdünnter Natronlauge alkalisch gestellt und die Wasserphase mit Essigester ausgeschüttelt. Die Essigesterphase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 4,5 g eines amorphen Rückstands von S-2-[(2-Brom-3-nitro-benzyl)-amino]-propylamin.

4. Stufe: S-9-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-(1H)-1,4-benzodiazepin

5 g S-2-[(2-Brom-3-nitro-benzyl)-amino]-propylamin werden in 100 ml absol. Dimethylformamid gelöst. Hierzu gibt man 8 g Kaliumkarbonat und erhitzt die Mischung unter Rühren 3 Stunden auf 100°C. Dann wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit 50 ml Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende rotbraune Öl wird zur Reinigung an einer Kieselgelsäule chromatographiert. (Laufmittel: Aceton/Toluol 2:1). Nach Eindampfen der Säulenfraktionen erhält man 1.8 g (= 50 % d.Th.) eines rotbraunen Öls von S-9-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-(1H)-1,4-benzodiazepin.

5. Stufe: S-9-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-4-(3-methyl-2-butenyl)-(1H)-1,4-benzodiazepin

1,4 g S-9-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-(1H)-1,4-benzodiazepin werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 4,7 g Kaliumkarbonat und 0,95 ml 3,3-Dimethylallylbromid und erwärmt 1 Stunde unter Rühren auf 50°C. Man dampft i. Vak. ein, gibt 20 ml Wasser zu und extrahiert mit Essigester. Die Essigesterphase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an einer Kieselgelsäule chromatographiert. (Laufmittel:Ether). Man erhält 1,2 g (= 65 % d.Th.) eines orange-roten Öls von S-9-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-4-(3-methyl-2-butenyl)-(1H)-1,4-benzodiazepin.

6. Stufe: (+)-S-4,5,6,7-Tetrahydro-5-methyl-2-butenyl)-imidazo-[4,5,1jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-thion

1 g S-9-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-4-(3-methyl-2-butenyl)-(1H)-1,4-benzodiazepin wurden in 10 ml konz. Salzsäure gelöst. Hierzu gibt man im Verlauf von einigen Minuten 2 g Zinkstaub, wobei sich die rote Lösung sofort entfärbt. Dann wird die Reduktionslösung unter Kühlung mit Natronlauge alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird eingedampft und der Eindampfrückstand mit einer Lösung von 250 mg Kaliumhydroxid in einer Mischung aus 1 ml Wasser und 5 ml Ethanol versetzt. Hierzu gibt man 0,25 ml Schwefelkohlenstoff und erhitzt 3 Stunden am Rückfluß. Die Reaktionslösung wird abgekühlt, mit Salzsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird verworfen. Die salzsaure Lösung wird alkalisch gestellt

und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird zur Reinigung an einer Kieselgelsäule chromatographiert. (Laufmittel: Isohexan/Essigester 3:1). Man erhält 650 mg der Titelverbindung vom Schmp.: 174-175°C.

20  
[ $\alpha$ ] = + 16° (c = 1 in Ethanol).  
D

Analog wurden dargestellt:

(-)-R-4,5,6,7-Tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)-imidazo-[4,5,1jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)thion aus dem Reaktionsprodukt von 2-Brom-3-nitro-benzoesäure mit R-Alaninethylester.

Schmp.: 174-175°C;

20  
[ $\alpha$ ] : -15.8° (c = 1, in Ethanol).  
D

(+)-S-9-Chlor-4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)-imidazo-[4,5,1jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)thion aus dem Reaktionsprodukt von 2,5-Dichlor-3-nitro-benzoesäure mit L-Alaninethylester; Schmp: 186-187°C

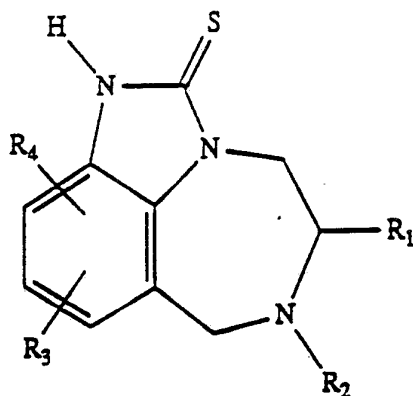
20  
[ $\alpha$ ] = +12°C (c = 1 in Methanol)  
D

(-)-R-9-Chlor-4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)-imidazo-[4,5,1jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)thion aus dem Reaktionsprodukt von 2,5-Dichlor-3-nitro-benzoesäure mit R-Alaninethylester; Schmp: 186-187°C

$$[\alpha]_D^{20} = 12.5^\circ\text{C} \quad (c = 1 \text{ in Methanol})$$

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I

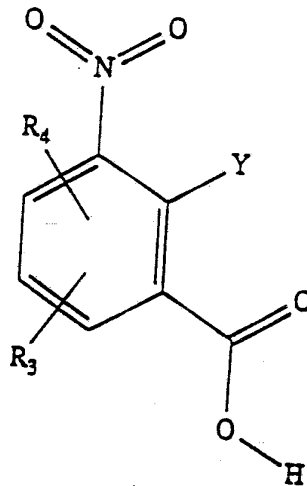


in welcher

- R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen,  
R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen, einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 3-6 Kohlenstoffatomen, einen C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynylrest, einen C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylrest oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylrest substituiert sein kann,  
sowie deren optisch aktive und diastereomeren Formen dadurch gekennzeichnet, daß man

ERSATZBLATT

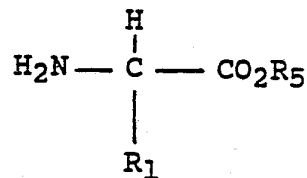
a) eine Verbindung der Formel IX



IX

in der  $R_3$  und  $R_4$  die angegebenen Bedeutungen haben und  $Y$  ein Halogenatom darstellt,

mit einer Verbindung der Formel X

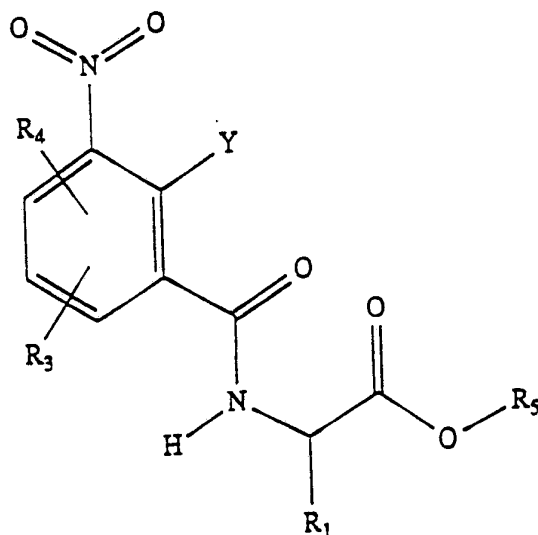


X

in der  $R_1$  die angegebene Bedeutung hat und  $R_5$  Wasserstoff oder einen Alkylrest bedeutet, umsetzt,

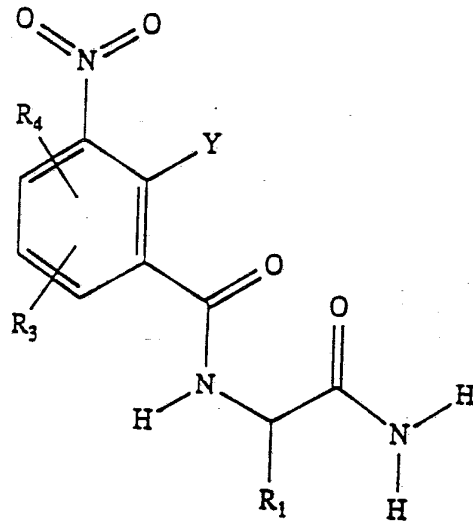
ERSATZBLATT

b) die erhaltene Verbindung der Formel VIII



in welcher  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  und  $Y$  die angegebenen Bedeutungen haben nach üblichen Methoden einer Amidierungsreaktion unterwirft,

c) die erhaltene Verbindung VII

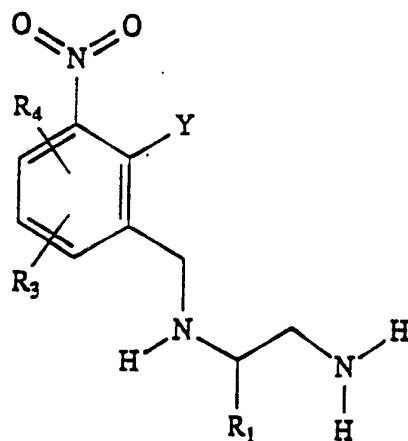


VII

in der R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und Y die angegebenen Bedeutungen haben, mit Borwasserstoff oder Diboran reduziert,



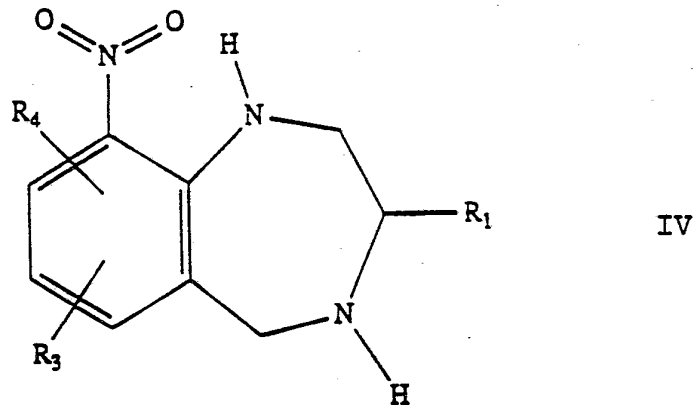
d) die erhaltene Verbindung der Formel VI



VI

in der R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und Y die angegebenen Bedeutungen haben, cyclisiert,

e) die erhaltene Verbindung der Formel IV

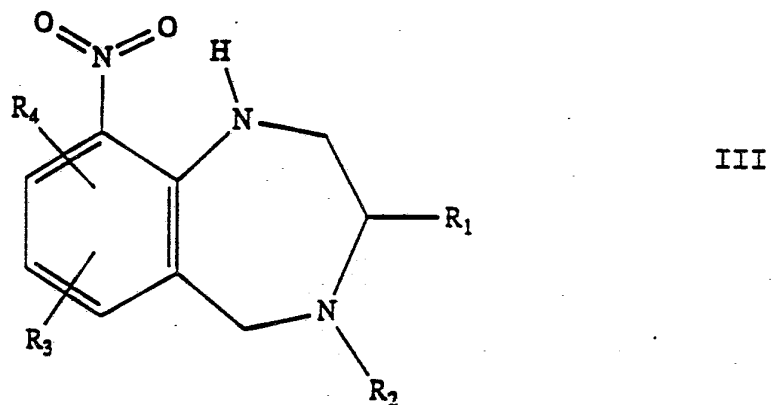


in der  $R_1$ ,  $R_3$  und  $R_4$  die angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel V



in der  $R_2$  die angegebene Bedeutung hat und X ein Halogenatom darstellt, umsetzt,

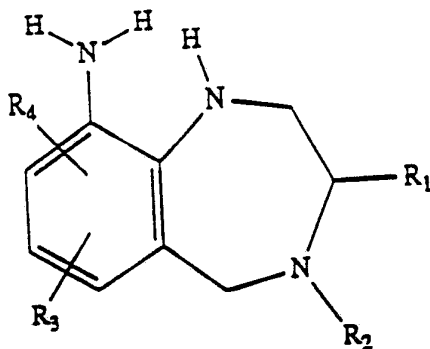
f) in der erhaltenen Verbindung der Formel III



ERSATZBLATT

in der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  die angegebenen Bedeutungen haben, die Nitro-Gruppen in üblicher Weise in eine Aminogruppe überführt und

- g) die erhaltene Verbindung der Formel II

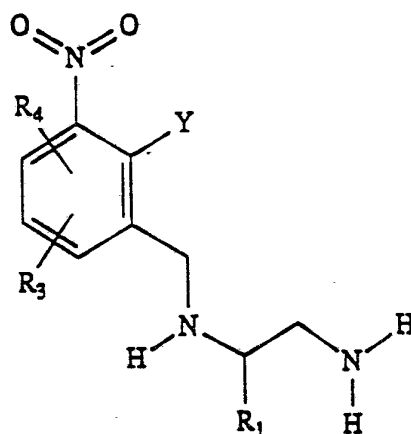


II

in der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  die angegebenen Bedeutungen haben mit Schwefelkohlenstoff, Thiocarbonyl-diimidazol, Thiophosgen oder Thioharnstoff in eine Verbindung der allgemeinen Formel I überführt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_1$  Methyl,  $R_2$  3-Methyl-2-butenyl,  $R_3$  Wasserstoff oder Chlor und  $R_4$  Wasserstoff bedeuten.

## 3. Verbindungen der Formel VI



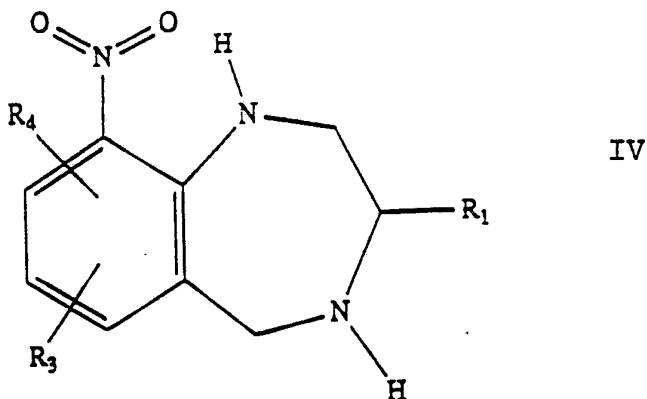
in der  $R_1$  ein Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen,

$R_3$  und  $R_4$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder Amino bedeuten und Y Halogen darstellt, sowie deren optisch aktive und diastereomeren Formen.

## 4. Verbindungen gemäß Anspruch 3,

wobei  $R_1$  Methyl,  $R_3$  Wasserstoff oder Chlor und  $R_4$  Wasserstoff und Y Brom oder Chlor bedeuten.

## 5. Verbindungen der Formel IV



in der

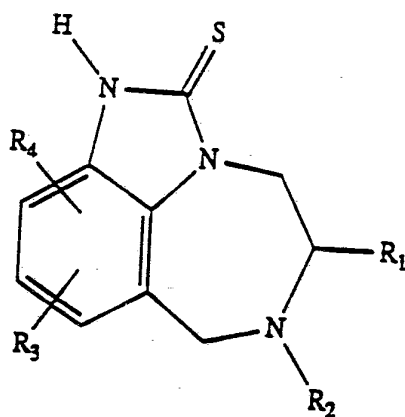
$R_1$  ein Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen,  $R_3$  und  $R_4$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder Amino bedeuten,

sowie deren optisch aktive und diastereomeren Formen.

6. Verbindungen gemäß Anspruch 5, wobei  $R_1$  Methyl,  $R_3$  Wasserstoff oder Chlor und  $R_4$  Wasserstoff bedeuten.
7. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 3 oder 4 zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, 2, 5 oder 6.
8. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 5 oder 6 zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2.

Zusammenfassung

Verbessertes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



in der

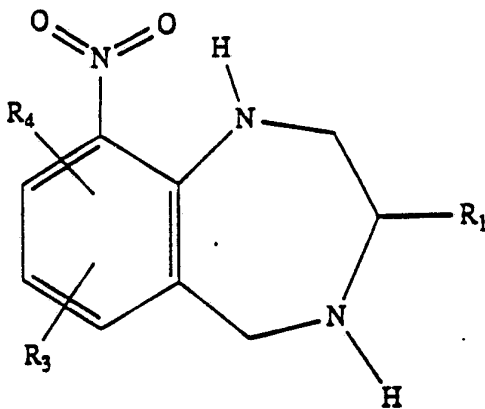
- R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatom,
- R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen, einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 3-6 Kohlenstoffatomen, einen C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynylrest,

ERSATZBLATT

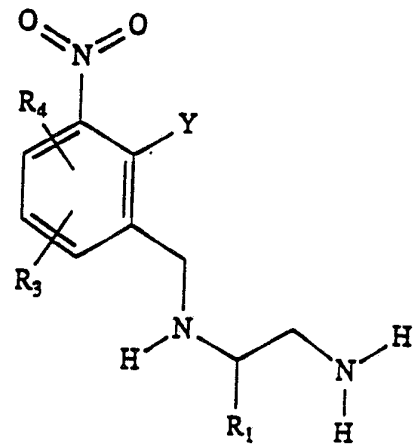
einen C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylrest oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, der noch durch einen Phenylrest oder einen C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylrest substituiert sein kann,

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff-, Halogen-, Hydroxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder Amino bedeuten,

sowie Zwischenprodukte der Formel IV und VI



IV



VI

in denen  
R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> die angegebenen Bedeutungen besitzen und Y ein Halogenatom bedeutet, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP91/02038

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl.5	C07D 243/14 /(C07D 487/06	C07D 487/06 C07D 243:00
		C07C 211/29 C07D 235:00
		A61K 31/55
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl.5	C07D 243/00 A61K 31/00	C07D 487/00 C07C 211/00
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup>		
Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	EP, A, 0384522 (JANSSEN PHARMACEUTICA) 29 August 1990; see page 7; claims 12,13 (cited in the application) -----	1,5
P,X	The Journal of Organic Chemistry, Vol. 56, No. 15, 19 July 1991 (Easton, US), K.A. Parker et al: "A four-step synthesis of TIBO R82150", pages 4600-4601, see page 4600 -----	1,3,5
A	EP, A, 0336466 (JANSSEN PHARMACEUTICA) 11 October 1989, see pages 4-7  -----	1,3,5
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>10</sup> Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
14 January 1992 (14.01.92)	20 February 1992 (20.02.92)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		



**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET****V.  OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE <sup>1</sup>**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1.  Claim numbers....., because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.  Claim numbers.....1....., because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- The substituents R3 and R4 in claim 1 are not defined. claim 1 has therefore been searched only with respect to the definition of the substituents as indicated on page 2.
3.  Claim numbers....., because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

**VI.  OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING <sup>2</sup>**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9102038  
SA 52453

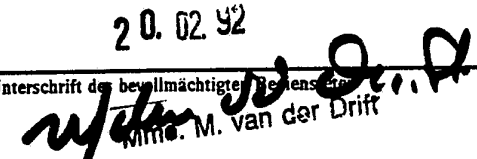
This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 07/02/92. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0384522	29-08-90	AU-A- 5003890	30-08-90
		JP-A- 2270876	05-11-90
EP-A- 0336466	11-10-89	AU-A- 3131089	21-09-89
		AU-A- 8360291	07-11-91
		JP-A- 1275582	06-11-89

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 91/02038

I. KLASSEIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int. Cl. 5	C 07 D 243/14	C 07 D 487/06
A 61 K 31/55	//(C 07 D 487/06	C 07 D 243:00
		C 07 C 211/29
		C 07 D 235:00 )
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. Cl. 5	C 07 D 243/00	C 07 D 487/00
	A 61 K 31/00	C 07 C 211/00
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN <sup>9</sup>		
Art. <sup>o</sup>	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
X	EP,A,0384522 (JANSSEN PHARMACEUTICA) 29. August 1990, siehe Seite 7; Ansprüche 12,13 (In der Anmeldung erwähnt) ---	1,5
P,X	The Journal of Organic Chemistry, Band 56, Nr. 15, 19. Juli 1991 (Easton, US), K.A. Parker et al.: "A four-step synthesis of TIBO R82150", Seiten 4600-4601, siehe Seite 4600 ---	1,3,5
A	EP,A,0336466 (JANSSEN PHARMACEUTICA) 11. Oktober 1989, siehe Seiten 4-7 -----	1,3,5
<p><sup>o</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen <sup>10</sup> :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nabeliegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	
14-01-1992	20.02.92	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des Bevollmächtigten/Beauftragten	
EUROPAISCHES PATENTAMT	 M. van der Drift	

## WEITERE ANGABEN ZU BLATT 2

V.  **BEMERKUNGEN ZU DEN ANSPRÜCHEN, DIE SICH ALS NICHT RECHERCHIERBAR ERWIESEN HABEN** <sup>1</sup>

Gemäß Artikel 17 Absatz 2 Buchstabe a sind bestimmte Ansprüche aus folgende Gründen nicht Gegenstand der internationalen Recherche gewesen:

1.  Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_ weil sie sich auf Gegenstände beziehen, die zu recherchieren die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich:
  
2.  Ansprüche Nr. 1 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich:  
**Die Substituenten R3 und R4 in Anspruch 1 sind nicht definiert. Anspruch 1 wurde daher nur im Hinblick auf die Definition der Substituenten wie auf Seite 2 angegeben recherchiert.**
  
3.  Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_ weil sie abhängige Ansprüche und nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4(a) PCT abgefaßt sind.

VI.  **BEMERKUNGEN BEI MANGELNDER EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG** <sup>2</sup>

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der Internationalen Anmeldung.
2.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der Internationalen Anmeldung, für die Gebühren gezahlt worden sind, nämlich
3.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; sie ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
4.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche eine Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde eine solche Gebühr nicht verlangt.

**Bemerkung hinsichtlich eines Widerspruchs**

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
 Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT  
 ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9102038  
 SA 52453

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.  
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 07/02/92  
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0384522	29-08-90	AU-A- 5003890 JP-A- 2270876	30-08-90 05-11-90
EP-A- 0336466	11-10-89	AU-A- 3131089 AU-A- 8360291 JP-A- 1275582	21-09-89 07-11-91 06-11-89

EPO FORM P0473