

RAN 4008/21 A cip I



282087

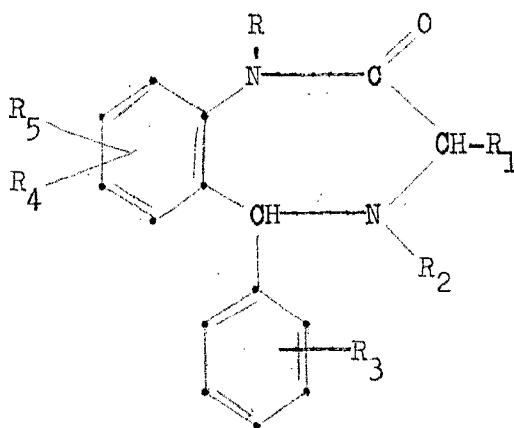
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE DERIVADOS BENZO-
DIAZEPINICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE
& Co. AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliada en BASILEA (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a derivados benzodia-
zepínicos de la fórmula general



5.

10.

282087



en que R representa hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, aralquilo, hidroxí-alquilo inferior o ciano-alquilo inferior,

5. R_1 representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, fenilo o hidroxibencilo,
- R_2 representa alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior y
10. R_3 , R_4 y R_5 representan hidrógeno, halógeno o alquilo inferior,

y a sus sales.

15. Según se usan en esta descripción, las expresiones que van a definirse tienen el significado siguiente: la expresión "alquilo inferior" se refiere a los grupos de alquilo inferior de cadena recta y de cadena ramificada, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terciobutilo y análogos. La expresión "alquenilo inferior" se refiere a grupos tales como alilo, butenilo (con inclusión de los diversos isómeros) y análogos.
20. La expresión "alquinilo inferior" se refiere a grupos tales como propargilo y análogos. La expresión "ciano-alquilo inferior" se refiere a grupos tales como el beta-cianoetilo y análogos. La expresión "hidroxí-alquilo inferior" se refiere a grupos tales como el

25.



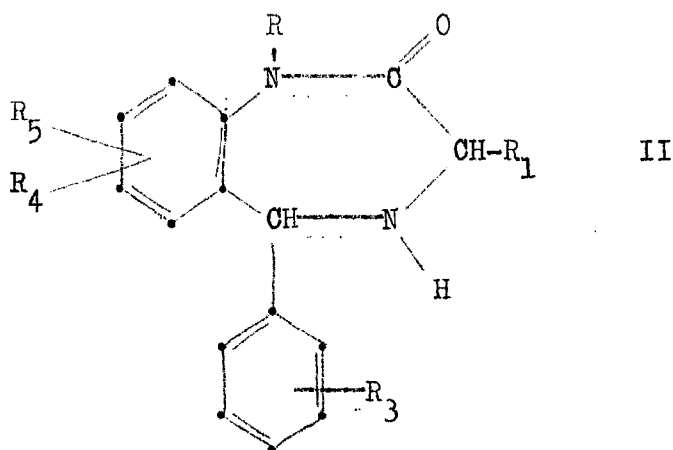
282087 3

hidroximetilo y el beta-hidroxietilo. La expresión "alcoxi inferior-alquilo inferior" se refiere a grupos tales como el metoximetilo y análogos. La expresión "halógeno" se refiere a todos los cuatro halógenos, es decir, yodo, bromo, cloro y flúor.

5.

El invento se refiere también a un procedimiento para la fabricación de los compuestos antes definidos. Este procedimiento comprende el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

10.



15.

20.

en que R , R_1 , R_3 , R_4 y R_5 tiene el significado expuesto antes, con un agente alquilante o alquilante y, si se desea, el transformar el compuesto obtenido en una sal.



282087

Agentes apropiados de alquilación, alquenilación y alquinilación son los haluros de alquilo inferior, los haluros de alquenilo inferior y los haluros de alquinilo inferior, tales como los bromuros o los cloruros. Si estos

5. haluros se aplican durante un breve período de tiempo, el producto de la reacción es una base; mientras que el calentamiento prolongado, con un exceso del haluro, da por resultado la cuaternización del átomo de nitrógeno terciario en posición 4. En el caso de que el material de partida tenga un átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno de la posición 1, puede seguirse un procedimiento especial.
10. Los compuestos de esta índole pueden hacerse reaccionar con metóxido sódico, hidruro sódico o análogos para formar el derivado sódico del átomo de nitrógeno en posición 1. Este derivado sódico, cuando se hace reaccionar con un
25. exceso de haluro de alquilo inferior, de alquenilo inferior o de alquinilo inferior con calentamiento prolongado, da el compuesto 1,4-disustituido. Otros agentes alquilantes apropiados son los sulfatos de di-(alquilo inferior), tales como el sulfato de dimetilo o el sulfato de dietilo.

20. Los compuestos de este invento forman sales de adición de ácido con los ácidos inorgánicos y orgánicos; por ejemplo, con los ácidos halohídricos tales como el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico; con otros ácidos minerales, tales como el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico y análogos; y con ácidos orgánicos tales



282087

como el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido carfosulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido toluensulfónico, el ácido salicílico, el ácido ascorbico, el ácido maléico, el ácido succínico, el ácido mandélico, el ácido fórmico, el ácido acético y análogos. Los compuestos forman también sales cuaternarias con agentes de cuaternización convencionales, tales como los haluros de alquilo inferior y similares.

- 5.
- Los compuestos de este invento son útiles como sedantes, relajadores de la musculatura y anticonvulsivos, Pueden usarse como medicamentos en forma de preparaciones farmacéuticas que contengan los compuestos, sus sales o sus compuestos amónicos cuaternarios, en mezcla con un excipiente farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica, por ejemplo oral, o parentérica. Para confeccionar las preparaciones, pueden emplearse sustancias que no reaccionen con los compuestos, tales como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro excipiente conocido que se emplee para la preparación de medicamentos. Las preparaciones farmacéuticas pueden tener forma sólida, por ejemplo de comprimidos, grageas, supositorios o cápsulas, o bien forma líquida, por ejemplo de soluciones, emulsiones o suspensiones. Si se desea, pueden estar esterilizadas y/o contener sustancias auxiliares, tales como agentes de
- 10.
- 15.
- 20.



232-37

conservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. También pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.

5. En los ejemplos que siguen, las temperaturas se refieren todas a la escala centígrada.

EJEMPLO 1.

10. Una solución de 17,0 g de 5-(2-clorofenil)-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 50 cc de N,N-dimetilformamida se agitó e hirvió en reflujo durante 1 hora con 2,99 g de metóxido sódico (añadido en forma de una solución metanólica que contenía 4,35 milimoles de metóxido sódico por cc de solución). El derivado sódico así formado se trató con 78,6 g de yoduro de metilo y la solución
15. se hirvió en reflujo durante 2 horas más. Cuando se hubo destilado el exceso de yoduro de metilo, se virtió la mezcla reaccional en 1000 cc de agua y se extrajo cuatro veces con porciones de 150 cc de cloruro de metileno. Los extractos se combinaron, se trataron con carbón (Norite), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron.
20. Luego se eliminó el disolvente y el aceite residual se disolvió en un pequeño volumen de metanol y se trató con un equivalente de cloruro de hidrógeno, añadido en forma de una solución metanólica de cloruro de hidrógeno (0,9-n).

282037



5. A continuación se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se recristalizó el residuo en acetona/éter, para obtener el clorhidrato de 1,4-dimetil-5-(2-clorofenil)-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en forma de agujas blancas, de punto de fusión 240-241°.

EJEMPLO 2.

10. Se agitó y se hirvió en reflujo durante 1 hora, con 3,05 g de metóxido sódico (añadido en forma de una solución metanólica que contenía 4,35 milimoles de metóxido sódico por cc de solución), una solución de 15,0 g de 7-bromo-4,5-dihidro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 100 cc de N,N-dimetil-formamida. El derivado sódico así formado se trató con 155 g de yoduro de metilo y la solución se hirvió en reflujo durante 2 horas más. Después de destilar el exceso de yoduro de metilo, se virtió la mezcla

15. reaccional en 1000 cc de agua y se la extrajo cuatro veces con porciones de 150 cc de cloruro de metileno. Los extractos se combinaron, se trataron con carbón decolorante, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. Luego se eliminó el disolvente, y el aceite residual se disolvió en un pequeño volumen de metanol y se trató con un equivalente de cloruro de hidrógeno añadido en forma de solución

20. metanólica de cloruro de hidrógeno (0,9-n). A continuación se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se cristalizó el residuo en metanol/éter, con lo que se obtuvo la 7-bromo-1,4-dimetil-4,5-dihidro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, en forma de agujas blancas, que fundieron a

25. 166-172°.



282087^{a1} OCT.

EJEMPLO 3.

5. Se agitó durante 1 hora, a temperatura ambiente, una mezcla de 6,0 g de 7-metil-4,5-dihidro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona y 1,34 g de metóxido sódico (añadido en forma de una solución metanólica que contenía 4,4,5 milimoles de metóxido sódico por cc de solución) en 25 cc de N,N-dimetilformamida. Luego se añadieron 33,8 g de yoduro de metilo y se calentó la mezcla en un baño de vapor durante 14 horas. La eliminación del disolvente bajo presión reducida dio un residuo cristalino, que se lavó con éter y se filtró. El filtrado etéreo dio la 1,4,7-trimetil-4,5-dihidro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, que, recristalizada del hexano, formó agujas incoloras que fundieron a 71-73°. El precipitado se lavó con agua y se recristalizó de una mezcla de metanol/éter, con lo que se obtuvo el yoduro de 1,2,4,5-tetrahidro-1,4,4,7-tetrametil-2-oxo-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepinio, en forma de prismas blancos que fundieron a 160-161° (descomposición).
- 10.
- 15.

EJEMPLO 4.

20. Se agitó y se hirvió en reflujo durante 1 hora, con 2,0 g de metóxido sódico (añadido en forma de una solución metanólica que contenía 4,35 milimoles de metóxido sódico por cc de solución), una solución de 10,0 g de 7-cloro-4,5-dihidro-5-o-tolil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 30 cc de N,N-dimetilformamida. El derivado sódico así formado se trató con 49,4 g de yoduro de metilo y la solu-



282087

5. ción se hirvió en reflujo durante 2 horas más. Después de destilar el exceso de yoduro de metilo, se virtió la mezcla reaccional en 1000 cc de agua y la extrajo cuatro veces con porciones de 150 cc de cloruro de metileno. Los extractos se combinaron, se trataron con carbón, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. Luego se eliminó el disolvente, y el aceite residual se disolvió en un pequeño volumen de metanol y se trató con un equivalente de cloruro de hidrógeno, añadido en forma de solución metanólica (0,9-n) de cloruro de hidrógeno. A continuación se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se recristalizó el residuo en metanol y éter, con lo que se obtuvo el clorhidrato de 7-cloro-1,4-dimetil-5-*o*-tolil-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(LH)-ona, en forma de prismas blancos que fundieron a 197-215°.
- 10.
15. EJEMPLO 5.
Se hirvió en reflujo en un baño de vapor, durante 16 horas, una mezcla de 10 g de 7-cloro-4,5-dihidro-1-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(LH)-ona y 7,9 g de bromuro de alilo en N,N-dimetilformamida (50 cc). La eliminación del disolvente bajo presión reducida dió un aceite, que se recogió en éter y se filtró en una corta columna de alúmina neutra Woelm, grado I (50 g). Se evaporó el eluato y el residuo se recristalizó del hexano, con lo que se obtuvo la 4-alil-7-cloro-4,5-dihidro-1-metil-5-fenil-3H-1,4-
- 20.



282037

-benzodiazepin-2(1H)-ona, en forma de agujas blancas que fundieron a 108,5-109°.

EJEMPLO 6.

5. Se calentó en un baño de vapor, durante 1 hora, una mezcla de 15 g de 7-cloro-4,5-dihidro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona y 3,32 g de metóxido sódico (añadido en forma de una solución metanólica que contenía 4,35 milimoles de metóxido sódico por cc de solución) en 50 cc de N,N-dimetilformamida. Se enfrió la solución y se añadieron 19,2 g de bromuro de alilo. Se reanudó el calentamiento durante 15 horas y luego se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El aceite residual fue disuelto en 100 cc de éter y filtrado sobre alúmina neutra Woelm, de grado I (50 g). El eluato etéreo se trató con un equivalente de cloruro de hidrógeno metanólico, se concentró y se recristalizó de una mezcla de cloruro de metileno/éter,
10. con lo que se obtuvo clorhidrato de 1,4-dialil-7-cloro-4,5-dihidro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, en forma de agujas blancas que fundieron a 190-191°.
- 15.

EJEMPLO 7.

20. Se calentó en baño de vapor, durante 30 minutos, una mezcla de 40,0 g de 4,5-dihidro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, 235,7 g de yoduro de metilo y 200 cc de N,N-dimetilformamida. La eliminación de los disolventes bajo presión reducida y la recristalización



282087³¹

del residuo en etanol dieron yoduro de 1,2,4,5-tetrahidro-4,4-dimetil-2-oxo-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepinio, en forma de prismas blancos que fundieron a 190-191°.

5. En un litro de agua aproximadamente se disolvieron 30 g de nitrato argéntico y se añadió un exceso de ácido clorhídrico. Se decantó el líquido sobrenadante y se lavó a fondo con agua (10 x 500 cc) el precipitado, decantando después de cada lavado. A continuación se agregó 1 litro de agua y 20 g de yoduro de 1,2,4,5-tetrahidro-4,4-dimetil-2-oxo-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepinio. La mezcla resultante
10. se agitó durante 4 horas y se filtró sobre una capa de Hy-flo. El precipitado se lavó con metanol. Las lavazas y el filtrado se combinaron y concentraron bajo presión reducida, con lo que se obtuvo una goma, que fue recristalizada de una mezcla de metanol/éter, para obtener el
15. cloruro de 1,2,4,5-tetrahidro-4,4-dimetil-2-oxo-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepinio, en forma de prismas blancos que fundieron a 199-201°.

EJEMPLO 8.

20. Se hirvió en reflujo durante 15 minutos, con 14,2 g de yoduro de metilo, una solución de 16 g de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 30 cc de benceno y 10 cc de N,N-dimetilformamida. Se evaporó el exceso de yoduro de metilo y se añadieron 50 cc de agua a la mezcla reaccional agitada, que
25. luego se dejó enfriar. Se diluyó la mezcla hasta 400 cc



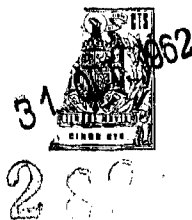
31 OCT

282087

5. con agua y se la extrajo cuatro veces con porciones de 100 cc de cloruro de metileno. Los extractos combinados se filtraron y secaron sobre sulfato sódico anhidro. La eliminación del disolvente y la recristalización del residuo en cloruro de metileno/éter de petróleo (30-60°) dieron la 7-cloro-4-metil-5-(2-fluorofenil)-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, en forma de prismas blancos que fundieron a 185,6°.

EJEMPLO 9.

10. Se agitó e hirvió en reflujo durante 1 hora, con 2,7 g de metóxido sódico (añadido en forma de una solución metanólica que contenía 4,35 milimoles de metóxido sódico por cc de solución), una solución de 13 g de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 30 cc de N,N-dimetilformamida. El derivado
15. sódico así formado se trató con 20 cc de yoduro de metilo y se hirvió la solución en reflujo durante 1 hora. Después de destilar el exceso de yoduro de metilo, se vertió la mezcla reaccional en 1000 cc de agua y se la extrajo cuatro veces con porciones de 150 cc de cloruro de metileno. Los extractos se combinaron, se trataron con carbón, se secaron
20. sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La eliminación del disolvente y la recristalización del residuo en éter dieron 7-cloro-1,4-dimetil-5-(2-fluorofenil)-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, en forma de agujas blancas que fundieron a 124-125°.



EJEMPLO 10.

5. Se hirvió en reflujo durante 1 hora, con 13,2 g de yoduro de metilo, una solución de 10 g de 7-cloro-5-fenil-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 30 cc de benceno y 10 cc de N,N-dimetilformamida. Se evaporó el exceso de yoduro de metilo y se añadieron 50 cc de agua a la mezcla reaccional filtrada, que luego se dejó enfriar. Se diluyó la mezcla hasta 400 cc con agua y se la extrajo cuatro veces con porciones de 100 cc de cloruro de metileno. Los extractos combinados se filtraron y secaron sobre
10. sulfato sódico anhidro. La eliminación del disolvente y la recristalización del residuo en cloruro de metileno/éter de petróleo (30-60°) dieron 7-cloro-4-metil-5-fenil-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, en forma de prismas blancos que fundieron a 205-205,5°.

15.

EJEMPLO 11.

- A) Se agitó e hirvió en reflujo durante 1 hora, con 4,86 g de metóxido sódico (añadido en forma de una solución metanólica que contenía 4,35 milimoles de metóxido sódico por cc de solución), una solución de 24 g de 7-cloro-5-fenil-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en
20. 100 cc de N,N-dimetilformamida. El derivado sódico así formado se trató con 127,8 g de yoduro de metilo y la solución resultante se hirvió en reflujo durante 2 horas más.
25. Después de destilar el exceso de yoduro de metilo, se virtió la mezcla reaccional en 1000 cc de agua y se la



31 OCT. 1952

292087

5. extrajo cuatro veces con porciones de 150 cc de cloruro de metileno. Los extractos se combinaron, se trataron con carbón, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La eliminación del disolvente y la recristalización en hexano dieron la 7-cloro-1,4-dimetil-5-fenil-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, en forma de agujas blancas que fundieron a 90-91°.

10. B) Se preparó también el mismo producto hirviendo en reflujo una solución de 0,7 g de 7-cloro-1-metil-5-fenil-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 10 cc de metanol durante 1 1/2 horas con 1,02 g de yoduro de metilo. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el residuo se recogió en éter, se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se eliminó el éter y el residuo oleoso se cristalizó del hexano, con lo que se obtuvo el producto deseado, que fundió a 90-91°.

15.

EJEMPLO 12.

20. Se calentó en reflujo, en baño de vapor y durante 30 minutos, una mezcla de 10,0 g de 7-cloro-4,5-dihidro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, 14,2 g de yoduro de metilo, 30 cc de benceno y 10 cc de N,N-dimetilformamida. La eliminación de los disolventes bajo presión reducida y la recristalización del residuo en metanol y éter dieron el yoduro de 7-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-4,4-dimetil-2-oxo-



282087

5. -5-fenil-3H-1,4-benzodiazepinio, en forma de prismas incoloros que fundieron a 231-240°. Se advirtió que prolongando el período de reflujo podían obtenerse mayores rendimientos del producto cuaternario. Así, cuando, como antes, se hirvió en reflujo durante 30 minutos la mezcla reaccional, el rendimiento fue del 5% de la teoría; pero cuando se mantuvo la mezcla reaccional en reflujo durante 24 horas, el rendimiento fue del 60% de la teoría. Asimismo, cuando se mantuvo la mezcla reaccional en reflujo durante 30 minutos, se recobró el 50% del material de partida en forma de
10. 7-cloro-5-fenil-4-metil-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; pero cuando se hirvió en reflujo la mezcla reaccional durante 24 horas, no se obtuvo nada de este último producto.

EJEMPLO 13.

15. Se agitó y se hirvió en reflujo durante 1 hora, con 1,296 g de metóxido sódico (añadido en forma de una solución metanólica que contenía 4,35 milimoles de metóxido sódico por cc de solución), una suspensión de 8,0 g de
20. 7-bromo-5-(2-clorofenil)-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 25 cc de N,N-dimetilformamida. El derivado sódico así formado se trató con 34 g de yoduro de metilo y la solución se hirvió en reflujo durante 2 horas más. Después de destilar el exceso de yoduro de metilo, se vertió la mezcla reaccional en 1000 cc de agua y se la extrajo cuatro



282087

5. veces con porciones de 150 cc de cloruro de metileno. Los extractos se combinaron, se trataron con carbón, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La eliminación del disolvente y la recristalización del residuo en éter dieron 7-bromo-1,4-dimetil-5-(2-clorofenil)-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, en forma de prismas blancos que fundieron a 134-135°.

EJEMPLO 14.

10. Se agitó y se hirvió en reflujo durante 1 hora, con 2,17 g de metóxido sódico (añadido en forma de una solución metanólica que contenía 4,35 milimoles de metóxido sódico por cc de solución), una solución de 8,0 g de 4,5-dihidro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 30 cc de N,N-dimetilformamida. El derivado sódico así formado se trató con 47,7 g de yoduro de metilo y se hirvió la solución en reflujo durante 2 horas más. Después de destilar el exceso de yoduro de metilo, se virtió la mezcla reaccional en 1000 cc de agua y se la extrajo cuatro veces con porciones de 150 cc de cloruro de metileno. Los extractos se combinaron, se trataron con carbono, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La eliminación del disolvente y la recristalización del residuo en cloruro de metileno dieron la 1,4-dimetil-4,5-dihidro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, en forma de prismas blancos que fundieron a 115-116°.
- 15.
- 20.



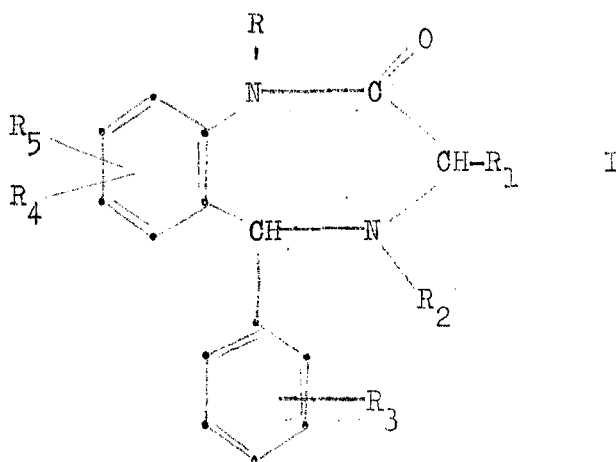
N O T A

282087

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense nº 149 527 del 2 de Noviembre de 1961.

1. Un procedimiento para la fabricación de derivados benzodiazepínicos de la fórmula general
- 5.

10.



15.

en que R representa hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquinilo inferior, aralquilo, hidroxi-alquilo inferior o ciano-alquilo inferior,

31 OCT.



282087

R_1 representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, fenilo o hidroxibencilo,

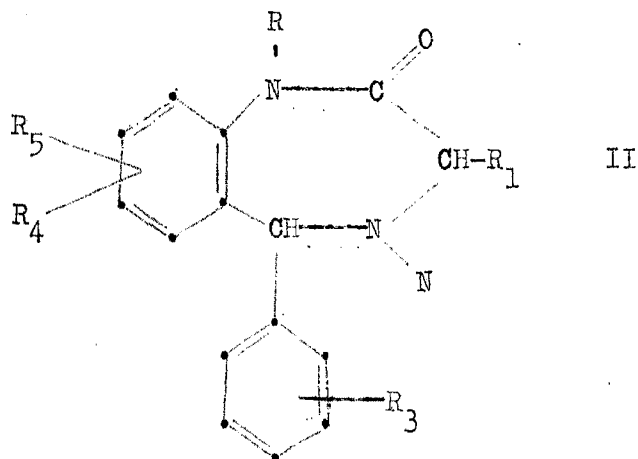
5.

R_2 representa alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior y

R_3 , R_4 y R_5 representan hidrógeno, halógeno o alquilo inferior,

y de sus sales, cuyo procedimiento comprende el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

10.



15.

20.

en que R , R_1 , R_3 , R_4 y R_5 tienen el significado expuesto antes,

con un agente de alquilación, alquencilación o alquencilación y, si se desea, el transformar el compuesto obtenido en una sal.

282087

31 OCT 1962



2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que comprende el hacer reaccionar el material de partida con un haluro de alquilo inferior, un haluro de alkenilo inferior o un haluro de alkinilo inferior.

3. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1 o la 2, caracterizado por el hecho de que el material de partida es una 5-fenil-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona halogenada en el núcleo.

4. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que el material de partida es una 5-fenil-7-halogen-4,5-dehidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona.

5. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que se metila en la posición 4 la 5-fenil-7-cloro-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona o la 1-metil-5-fenil-7-cloro-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-(1H)-ona.

6. Un procedimiento para la fabricación de derivados benzodiazepínicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 19 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 31 de Octubre de 1962

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.
[Handwritten signature]