

RAN 4008/34 A cip



300711

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

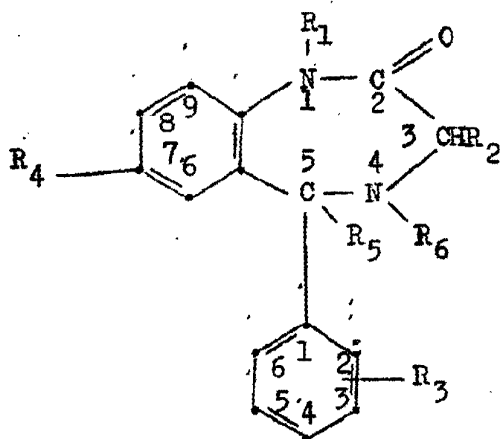
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZO-DIAZEPINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas 5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-onas que pueden representarse por medio de la fórmula general siguiente:

5.



(I)

10.

300711



donde

- R_1 y R_2 representan hidrógeno o alquilo,
 R_3 representa el grupo $-N \begin{matrix} \swarrow R_7 \\ \searrow R_8 \end{matrix}$,
 R_4 representa hidrógeno, halógeno, alquilo,
5. alcoxi, trifluorometilo o el grupo $-N \begin{matrix} \swarrow R_7 \\ \searrow R_8 \end{matrix}$,
 R_7 y R_8 representan individualmente alquilo y,
tomados juntos con el átomo de nitrógeno, un
anillo monoheterocíclico que contiene a lo
sumo otro heteroátomo más de oxígeno o ni-
trógeno, y
10. R_5 y R_6 representan individualmente hidrógeno o,
tomados juntos, una ligadura C-N adicional,
o bien,
 R_5 representa hidrógeno y
15. R_6 representa alquilo, en cuyo caso
 R_3 representa adicionalmente hidrógeno, halógeno,
alquilo, alcoxi o trifluorometilo, pero debe
estar presente por lo menos un grupo $-N \begin{matrix} \swarrow R_7 \\ \searrow R_8 \end{matrix}$
en la molécula,
20. y a sus sales.

Como se desprende de la definición anterior, los
compuestos abarcados son la 5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-
2(1H)-onas que llevan un grupo $-N \begin{matrix} \swarrow R_7 \\ \searrow R_8 \end{matrix}$ en el núcleo
5-fenilílico y opcionalmente también en la posición 5 de la
25. molécula. En el caso de una 4,5-dihidro-4-alquil-3H-1,4-
-benzodiazepin-2(1H)-ona, el grupo $-N \begin{matrix} \swarrow R_7 \\ \searrow R_8 \end{matrix}$ puede estar
ausente en el núcleo 5-fenilílico, pero en todo caso debe



estar presente por lo menos un grupo de tal índole en la molécula.

En una modalidad preferida, cuando R₃ es $\begin{matrix} R_7 \\ -N \\ R_8 \end{matrix}$,

está unido al núcleo 5-fenílico en la posición 2' o

5. 4'. En una modalidad todavía más preferida, cuando R₃ es

$\begin{matrix} R_7 \\ -N \\ R_8 \end{matrix}$, está unido al núcleo 5-fenílico en la posición

2'. Es preferible que los compuestos de la fórmula I anterior incluyan un solo grupo amino terciario.

La expresión "alquilo" se refiere a grupos al-

10. quílicos inferiores tanto de cadena recta como de cadena

ramificada, como metilo, etilo, propilo, isopropilo o aná-

logos. El anillo monoheterocíclico que puede estar presente

en la molécula se deriva de anillos heterocíclicos de 5 ó 6

miembros, que pueden contener uno o dos átomos de nitrógeno

15. o bien un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno. Ejemplos

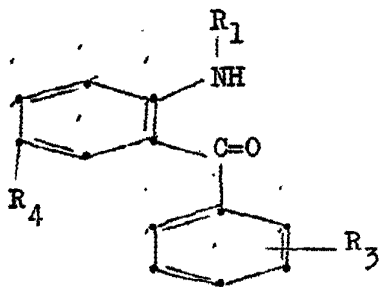
de tales anillos monoheterocíclicos son piperidino, morfolino

y análogos. La expresión "halógeno" incluye todos los cuatro

halógenos; se prefiere en especial el cloro.

El procedimiento de este invento consiste en

20. a) hacer reaccionar una benzofenona de la fórmula general



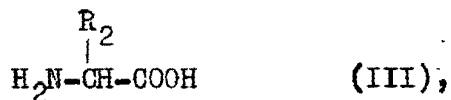
(II),

25.

300711



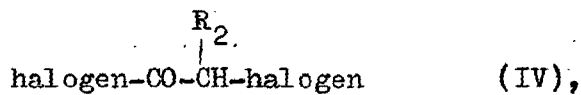
con un aminoácido de la fórmula general



o un éster suyo;

5. o bien en

b) hacer reaccionar dicha benzofenona con un haluro de haloacilamida de la fórmula general

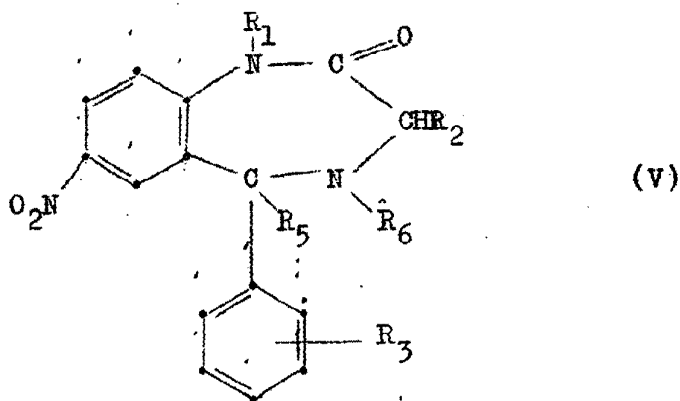


10. y tratar con amoníaco la 2-(alfa-halo-alcanoil-amido)-benzofenona formada;

o bien en

c) alquilar, por reducción, un compuesto de la fórmula general

15.



20.



300711

(el significado de los símbolos R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 es el mismo que se ha expuesto antes)

5. y, si se desea, reducir los compuestos 4,5-insaturados que se obtienen, alquilar los compuestos que llevan un átomo de hidrógeno en la posición 1 y/o la posición 4 y/o transformar en una sal el producto obtenido.

10. La reacción de la benzofenona con un alfa-aminoácido se efectúa preferentemente con un éster de alfa-aminoácido, como un éster alquílico inferior. La reacción se desarrolla convenientemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, como la piridina, la dimetilformamida o análogos. También es preferible utilizar uno de los materiales presentes. o una fracción de él, en forma de la sal de un ácido orgánico o inorgánico fuerte, como clorhidrato de glicina, clorhidrato del éster etílico de glicina, clorhidrato de piridina o análogos.

20. La alquilación reductiva se realiza de preferencia empleando hidrogeno como agente reductor, en presencia de un catalizador de hidrogenación, como el níquel Raney. En una modalidad preferida de la reacción para obtener compuestos de la fórmula I anterior en los que R_7 y R_8 son metilo, se usa como agente alquilante el formaldehido. Esta alquilación reductiva puede efectuarse a temperatura ambiente o a temperatura elevada y de preferencia se realiza en presencia de un disolvente orgánico inerte convencional, como metanol, etanol o análogos.

- 25.



300711

Los derivados 4,5-dihidro pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes con una ligadura doble en la posición 4,5, mediante reducción. Por ejemplo, este último compuesto puede reducirse con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, como el óxido de platino, para formar el compuesto citado primeramente.

La alquilación en la posición 1 puede efectuarse haciendo reaccionar el compuesto 1-insustituído, en forma de una sal de metal alcalino, con sulfato de dialquilo inferior, haluro de alquilo inferior o agentes alquilantes similares. La reacción puede desarrollarse en un medio disolvente orgánico inerte, como éter, benceno, alcohol, dimetilformamida, dioxano o análogos, de preferencia a la

temperatura ambiente o a temperatura inferior. Los compuestos de la fórmula I en que R_6 es alquilo inferior pueden prepararse de manera semejante a partir de compuestos de la fórmula I anterior en que R_6 es hidrógeno, mediante reacción de estos últimos con un agente alquilante del tipo que se ha detallado inmediatamente antes, en presencia de

un disolvente orgánico inerte. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula I en que R_6 es hidrógeno con un alcoholato sódico, para formar un derivado sódico del primero, y este derivado puede hacerse reaccionar con un agente alquilante, como un haluro de alquilo

inferior, para formar un compuesto correspondiente a la fórmula I anterior en el que R_6 es alquilo inferior.



300711

- Los compuestos de la fórmula I anterior forman sales. Constituyen sales de adición de ácido lo mismo con los ácidos orgánicos que con los ácidos inorgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido canfosulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido toluensulfónico, el ácido ascórbico, el ácido fórmico, el ácido acético y análogos.
5. Asimismo, en cuanto existe un átomo de amino-nitrógeno terciario en la molécula, los compuestos de la fórmula I anterior forman sales amónicas cuaternarias con los agentes de cuaternización convencionales, como los haluros de alquilo inferior, los sulfatos de alquilo inferior, los haluros de aralquilo y los sulfatos de aralquilo.
10. Los materiales de partida benzofenónicos de la fórmula II anterior en que R₄ representa el grupo $\begin{matrix} & R_7 \\ & / \\ -N & \\ & \backslash \\ & R_8 \end{matrix}$, pueden prepararse a partir de las correspondientes 5-halo-2-amino-benzofenonas con un perácido, tratando la 5-halo-2-nitro-benzofenona obtenida con la amina secundaria apropiada y reduciendo la amino-2-nitro-benzofenona 5-sustituída que se obtiene.
15. La primera etapa, o sea el tratamiento con el perácido, puede efectuarse en cualquier disolvente orgánico inerte convencional, como cloruro de metileno, cloroformo, benceno y análogos, Se la puede realizar a temperatura am-
- 20.
- 25.

300711

-6



biente o a temperatura elevada, por ejemplo al punto de ebullición del disolvente que se use. En una modalidad preferida, el perácido utilizado es un perácido orgánico, por ejemplo un perácido carboxílico. Perácidos carboxílicos específicamente preferidos son los ácidos trihaloperacéticos, como el ácido trifluoroperacético y el ácido permaleico. Sin embargo, cabe emplear también otros perácidos orgánicos, como el ácido peracético.

5. La segunda etapa, o sea el tratamiento con la amina secundaria, puede realizarse en disolventes orgánicos inertes convencionales, como etanol, dioxano o análogos. También puede servir de medio para la reacción la propia amina que se hace reaccionar, como la dimetilamina, la piperidina, la morfolina o análogos. El tratamiento se lleva a cabo preferentemente a temperatura elevada.

10. La tercera etapa, o sea la reducción, puede realizarse convenientemente mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de hidrogenación, como el níquel Raney, y en presencia de un disolvente orgánico inerte convencional, como el etanol o análogos.

15. Los compuestos de la fórmula II anterior en los que R_1 es alquilo pueden prepararse a partir de 2-aminobenzofenonas por métodos ya conocidos por los expertos en la materia.

20. Los compuestos de la fórmula I anterior y sus sales aceptables farmacéuticamente son útiles como sedantes, relajadores musculares y anticonvulsivantes. Se los puede

25.



10711

- user como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos, sus sales o sus compuestos amónicos cuaternarios en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica (por ejemplo, oral), o paréntérica.
5. Para componer los preparados pueden emplearse sustancias que no reaccionen con los compuestos, como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida, por ejemplo de comprimidos, grageas, supositorios o cápsulas, o forma líquida, por ejemplo de soluciones, emulsiones o suspensiones, Si se desea, pueden estar esterilizados y/o contener sustancias auxiliares, como agentes de preservación, agentes de estabilización, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o reguladores. También pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.
10. Los ejemplos que siguen ilustran el invento, pero sin limitarlo. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.
- 15.
- 20.



200711

E J E M P L O 1

Se sometió a reflujo durante 18 horas, en 100 cc de piridina que contenían 1 cc de piperidina, una mezcla de 15,8 g de 2-amino-5-cloro-2'-piperidinobenzofenona y 21 g de clorhidrato de éster etílico de glicina. Se eliminaron por destilación unos 75 cc de piridina y luego se enfrió el residuo y se le distribuyó entre 100 cc de cloruro de metileno y 1 litro de agua. Se lavó con agua (3 x 100 cc) la capa de cloruro de metileno y luego se eliminaron los disolventes bajo presión reducida. El aceite residual fue cristalizado a partir de metanol, con lo que se obtuvo 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-piperidinofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 239-240°.

La 2-amino-5-cloro-2'-piperidinobenzofenona antes mencionada puede prepararse así:

Se somete a reflujo durante 24 horas una solución de 25 g de 2-amino-5-cloro-2'-fluorobenzofenina en 100 cc de piperidina y luego se la evapora bajo presión reducida hasta obtener un aceite. A continuación se extrae el residuo continuamente con hexano hirviente hasta que solo queda una pequeña cantidad de material obscuro, insoluble. Se combinan los extractos hexánicos, se tratan con carbón decolorante, se filtran, se concentran y se enfrían, con lo que se obtiene 2-amino-5-cloro-2'-piperidinobenzofenona en forma de prismas amarillos brillantes.



300711

La recristalización de una pequeña porción del producto a partir de hexano dió una muestra purificada, fundente a 110-114°.

E J E M P L O 2

5. Se sometió a reflujo durante 90 minutos una solución de 17,6 g de 2-amino-5-cloro-2'-dimetilaminobenzofenona y 15,5 g de bromuro de bromoacetilo en 200 cc de benceno. Se añadieron 100 cc de agua y se enfrió la mezcla. Luego se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con agua, con carbonato sódico al 30% (en peso), con agua y con salmuera saturada. La capa lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. La solución bencénica se concentró hasta unos 40 cc y se enfrió, lo que dió 2-bromoacetamido-5-2'-dimetilaminobenzofenona.
10. La recristalización del producto a partir de metanol dió prismas amarillos, de punto de fusión 106-107°.

- Una solución de 10,6 g de la 2-bromoacetamido-5-cloro-2'-dimetilaminobenzofenona en 50 cc de tetrahydrofurano se añadió con precaución a 200 cc de amoníaco líquido y se dejó reposar durante 40 minutos. Luego se evaporó el amoníaco en baño de vapor y se diluyó el residuo con 1 litro de agua. Se disolvió el producto en 200 cc de etanol, se le sometió a reflujo durante 16 horas, se le concentró hasta pequeño volumen y se dejó enfriar. El
- 20.



330711

producto resultante fue filtrado y recristalizado a partir de acetona, con lo que se obtuvo 7-cloro-5-(2-dimetilaminofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 240-241,5°.

5. La 2-amino-5-cloro-2'-dimetilaminobenzofenona antes citada puede prepararse así:

En una autoclave, se calienta a 110° durante 24 horas (presión inicial, 100 p.s.i. de N₂; presión máxima, 210 p.s.i.). Una mezcla de 20 g de 2-amino-5-cloro-

10. -2'-fluorobenzofenona, 71 cc de una solución etanólica de dimetilamina y 300 cc de etanol. La solución enfriada se concentra bajo presión reducida hasta obtener un aceite, se disuelve en éter, se lava con agua y se extrae con ácido clorhídrico 9-n (4 x 100 cc.). Se combinan los extractos sólidos, se lavan con éter (2 x 100 cc), se hacen

15. básicos con hidróxido sódico 10-n y se extrae en diclorometano (3 x 100 cc) el aceite precipitado. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran, lo que da 2-amino-5-cloro-

20. -2'-dimetilaminobenzofenona en forma de un aceite amarillo brillante. Una solución etérea del producto se filtra sobre 50 g de alumina, se concentra y se cristaliza despacio a partir de una mezcla de hexano/éter, lo que da prismas amarillos fundentes a 85-86°.



300711

E J E M P L O 3

- A una solución de 4,0 g de 7-cloro-5-(2-dimetilaminofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona [obtenida tal como se ha expuesto en el ejemplo 2] en 30 cc de dimetilformamida se añadió, agitando, una solución de 0,825 g de metóxido sódico en 3 cc de metanol. Se enfrió la mezcla hasta 0° y se le añadió a gotas una solución de 3,62 g de yoduro de metilo en 50 cc de dimetilformamida. Se mantuvo la temperatura entre 0° y 10°, se eliminó el exceso de yoduro de metilo en vacío, sin calentamiento, y se virtió la solución en agua helada. Se extrajo con éter la fase acuosa, se lavó el éter con agua, se secó y se evaporó. El residuo cristalizó con la adición de hexano y fue recristalizado a partir de éter, lo que dió prisnas blancos de 7-cloro-5-(2-dimetilaminofenil)-1-metil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 157-158°.

E J E M P L O 4

- A presión atmosférica y temperatura ambiente, se redujo una mezcla de 1,0 g de óxido de platino y 150 cc de ácido acético. A la suspensión del catalizador reducido se añadió una solución de 9,5 g de 7-cloro-5-(2-dimetilaminofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona [obtenida tal como se ha expuesto en el Ejemplo 2] en 200 cc de ácido

300711



acético y se hidrógeno la mezcla por completo. La filtración del catalizador sobre un material filtrante, empleando succión y concentración del filtrado bajo presión reducida, dió un residuo, que fue recristalizado a partir de

5. éter, para obtener 7-cloro-4,5-dihidro-5-(2-dimetilamino-fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, en forma de varillas incoloras, de punto de fusión 112-127°, resolidificación a 127° y nueva fusión a 160-168°.

10. Una solución de 4,0 g de 7-cloro-4,5-dihidro-5-(2-dimetilaminofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 25 cc de N,N-dimetilformamida se trató con una solución de 0,825 g de metóxido sódico en metanol y se calentó en baño de vapor durante 10 minutos. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadieron 3,86 g
15. de yoduro de metilo y luego se agitó la solución a 60° durante 3-1/2 horas y a continuación a temperatura ambiente durante 11 horas. Se eliminó la N,N-dimetilformamida bajo presión reducida y se distribuyó el residuo entre 100 cc de benceno y 100 cc de agua. Se separó la
20. fase acuosa, se lavó con agua la capa bencénica, se la secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró hasta un aceite. Este aceite fue extraído a fondo con éter y filtrado. La concentración del filtrado dió 7-cloro-4,5-dihidro-1,4-dimetil-5-(2-dimetilamino-
25. fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, en forma de un aceite. Durante la reacción se formó 7-cloro-4,5-dihidro-

300711



-1-metil-5-(2-dimetilaminofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-
-2(1H)-ona. No se la aisló, sino que se la convirtió di-
rectamente en el compuesto dimetilo.

- La sal diclorhidrato del compuesto anterior
5. se preparó disolviendo la fase en metanol y saturando la
solución con cloruro de hidrógeno. La evaporación del
metanol dejó un residuo cristalino, que fué recristali-
zado a partir de metanol para obtener, en forma de vari-
llas blancas, diclorhidrato de 7-cloro-4,5-dihidro-1,4-
10. -dimetil-5-(2-dimetilaminofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2-
-(1H)-ona, de punto de fusión 152-163°.

E J E M P L O 5

Formulación para comprimidos

		<u>Por comprimido</u>
15.	7-cloro-5-(2-dimetilamino-fenil)- -3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona	10,0 mg
	lactosa, secada por pulverización	62,0 mg
	almidón de maiz	2,0 mg
	estearato cálcico	<u>1,0 mg</u>
20.	Peso total	75,0 mg

Se mezclan en una mezcladora apropiada la subs-
tancia medicinal y la lactosa, el almidón de maíz y el es-
tearato cálcico. Se comprime el polvo en una máquina parti-
lladora para trabajos duros, a fin de hacer trociscos. Los



300711

trociscos se pasan por una máquina desmenuzadora apropiada, a fin de obtener gránulos de 1 mm aproximadamente con un mínimo de finos. La granulación se vuelve a comprimir en una pastilladora para formar pastillas de un peso medio de

5. 75 mg.

E J E M P L O 6

Formulación para cápsulas

	<u>Por cápsula</u>
7-cloro-5-(2-dimetilamino-fenil)-3H-	
10. 1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona	25 mg
lactosa	145 mg
almidón de maíz	30 mg
talco	5 mg
	<hr/>
	Peso neto total 205 mg

Se mezcla la substancia medicinal con la lactosa y el almidón de maíz en una mezcladora apropiada. Después se vuelve a combinar la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora. El polvo combinado se deposita en una mezcladora conveniente, se le añade el talco y se mezcla hasta homogeneidad. Se envasa el polvo en cápsulas de gelatina de cáscara dura, en una máquina encapsuladora apropiada, y se le almacena en recipientes herméticamente cerrados, al abrigo de la luz

20.



300711

E J E M P L O 17

Formulación parenteral

	<u>por cc</u>
7 cloro-5-(2-dimetilamino-fenil)- 3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona	2.02 mg
5. N,N-dimetilacetamida	0.1 cc
propilenglicol	0.5 cc
agua para inyección c.s. hasta	1.0 cc

Se disuelve la substancia medicamentosa en la N,N-dimetilacetamida, se añade luego el propilenglicol y

10. se mezcla bien. Se ajusta al volumen deseado con agua para inyección. Se filtra la solución por una candelilla y se la envasa en ampollas ambarinas de 2 cc, bajo atmósfera de nitrógeno, que luego se cierran. Se esterilizan las ampollas a 0,5 atmósfera de presión de vapor, durante 30 minutos, y

15. se las saca e inspecciona para descartar mermas, fibras, etc.



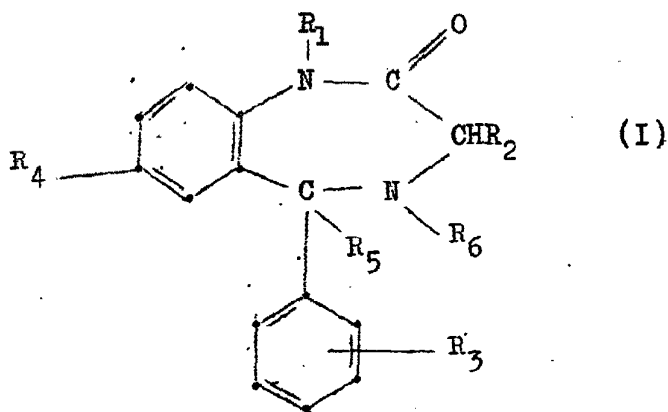
300711

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 286.169 del 7 de Junio 1963.

5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina de la fórmula general

10.



15. donde

- R_1 y R_2 representan hidrógeno o alquilo;
 R_3 representa el grupo $-N \begin{matrix} R_7 \\ R_8 \end{matrix}$,
 R_4 representa hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo o el grupo $-N \begin{matrix} R_7 \\ R_8 \end{matrix}$,



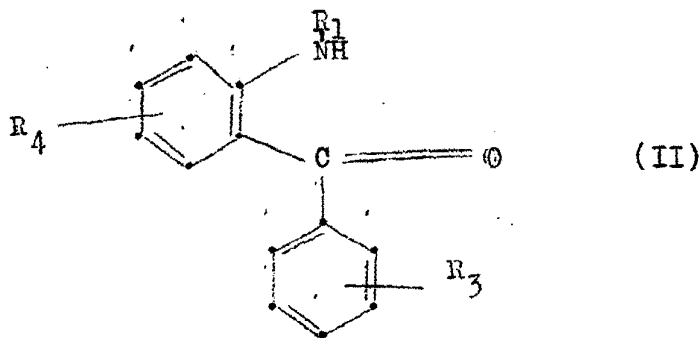
6 JUN 1964

300711

5. R_7 y R_8 representan individualmente alquilo y, tomados junto con el átomo de nitrógeno, un anillo monoheterocíclico que contiene a lo sumo otro heteroátomo más de oxígeno o nitrógeno, y
- R_5 y R_6 representan individualmente hidrógeno o, tomados juntos, una ligadura C-N adicional, o bien
- R_5 representa hidrógeno y
10. R_6 representa alquilo, en cuyo caso
- R_3 representa adicionalmente hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o trifluorometilo, pero debe estar presente por lo menos un grupo $-N \begin{matrix} R_7 \\ R_8 \end{matrix}$ en la molécula.

15. y de sus sales, procedimiento que consiste en:

a) hacer reaccionar una benzofenona de la fórmula general



20.

con un aminoácido de la fórmula general





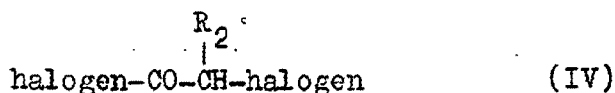
300711

o un éster de él;

o bien en

b) hacer reaccionar dicha benzofenona con un haluro de haloacilamida de la fórmula general IV

5.



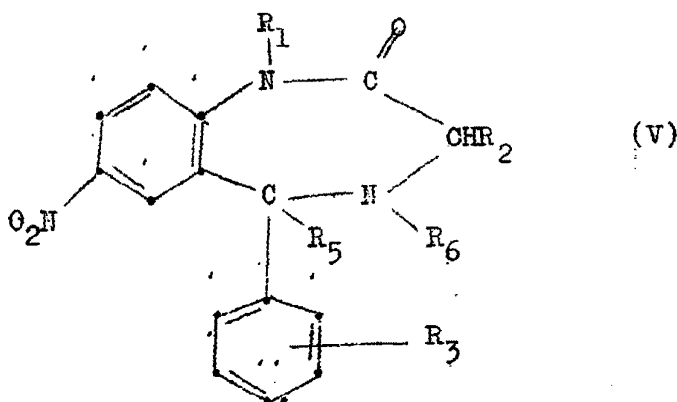
y tratar con amoníaco la 2-(alfa-halo-alcanoil-amido)-benzofenona formada;

o bien en

10.

c) alquilar, por reducción, un compuesto de la fórmula general

15.



20.

(el significado de los símbolos R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es el mismo que se ha expuesto antes)

y, si se desea, reducir los compuestos 4,5-insaturados que se obtienen, alquilar los compuestos que llevan un átomo de hidrógeno en la posición 1 y/o la posición 4 y/o transformar



300711

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por producirse 7-cloro-5-(2-piperidino-fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona.
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por producirse 7-halo-5-(2-dimetil-amino-fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona.
4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por producirse 7-halo-5-(2-dimetil-amino-fenil)-1-metil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona.
10. 5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por producirse 7-halo-4,5-dihidro-5-(2-dimetilamino-fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona.
15. 6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por producirse 7-halo-4,5-dihidro-1,4-dimetil-5-(2-dimetilamino-fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona.



300711

7. Procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 22 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a

p.a.

JAIME ISERN

D. P.