



RAN 4008/98

335966

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZODIACEPINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

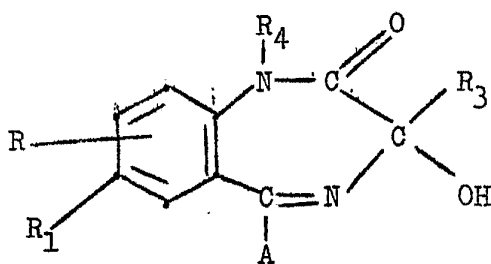
Este invento se refiere a un nuevo procedimiento químico para la preparación de derivados de benzodiazepina. Más particularmente, el invento se refiere a un procedimiento para la preparación de 3-hidroxi-1,4-benzodiazepin-2-onas, a

5. nuevos intermediarios en dicho procedimiento y a la preparación de dichos intermediarios.

Las citadas 3-hidroxi-1,4-benzodiazepin-2-onas tienen la fórmula general



335966



I

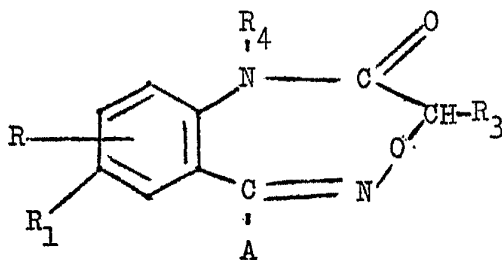
5.

en la que A representa R<sub>2</sub>-fenilo, alquilo inferior o cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono; R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo o alquilo inferior; y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan hidrógeno o alquilo inferior.

10.

El procedimiento para la preparación de las 3-hidroxi-1,4-benzodiazepin-2-onas de la fórmula anterior comprende tratar un derivado de benzoxadiazocina de la fórmula general

15.



II



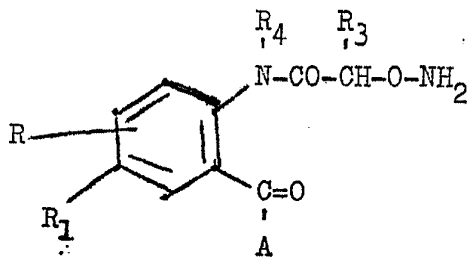
335966

en la que A, R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado indicado antes,

con una base.

Los derivados de benzoxadiazocina de la fórmula anterior pueden obtenerse por un procedimiento que comprende el cierre del anillo de un compuesto aminoxílico de la fórmula general

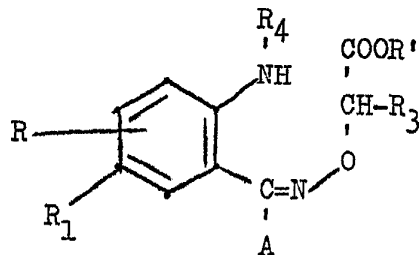
10.



III

o el cierre del anillo de una imina de la fórmula general

15.



IV

(configuración sin)



335966

donde A, R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado expuesto antes, mientras que R' representa hidrógeno o alquilo inferior.

- En el diagrama de circulación que sigue puede verse
5. una síntesis comprensiva de los diversos aspectos del procedimiento del invento que aquí se expone, incluida la preparación de los materiales de partida. En dicho diagrama, los símbolos A, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R' tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes; X designa un átomo de halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo; y Z denota un sistema protector del nitrógeno fácil de eliminar. De preferencia, R, en las fórmulas representadas en dicho diagrama de circulación, es hidrógeno. En una modalidad todavía más preferida, R y R<sub>3</sub> son ambos hidrógeno. En una variante igualmente preferida, A es la agrupación R<sub>2</sub>-fenilo. Aún más preferidos son los compuestos en los que R y R<sub>3</sub> son ambos hidrógeno, A es la agrupación R<sub>2</sub>-fenilo y R<sub>1</sub> es halógeno, lo más ventajosamente cloro. En la modalidad más preferida, A es fenilo, R y R<sub>3</sub> son ambos hidrógeno y R<sub>1</sub> es halógeno, de preferencia cloro. Cuando A es la agrupación
  10. R<sub>2</sub>-fenilo y R<sub>2</sub> es distinto de hidrógeno, R<sub>2</sub> está ventajosamente unido al grupo fenílico en la posición 2 del mismo y representa, de preferencia, flúor.
  - 15.
  - 20.
  - 25.

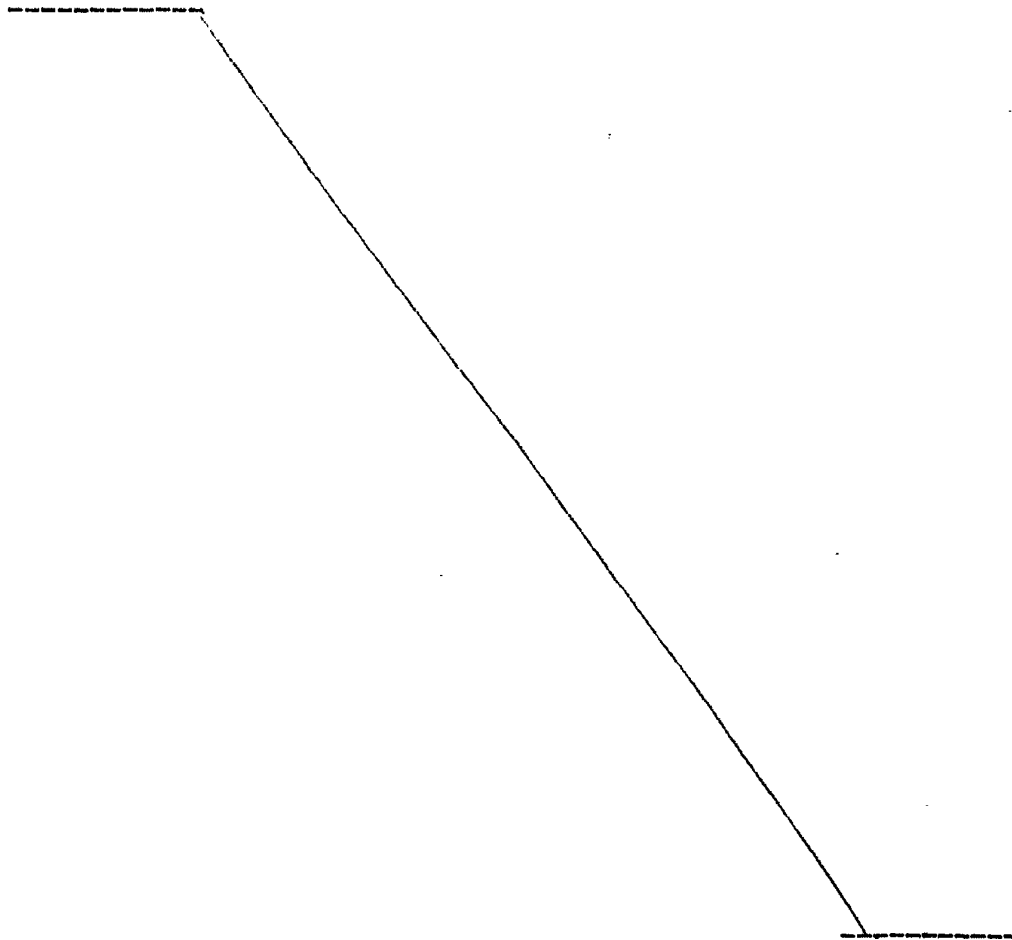
La expresión "alquilo inferior", tal como se ha utilizado aquí, se entiende que representa grupos hidrocarburos de cadena lineal o ramificada, tales como metilo, etilo, propilo,

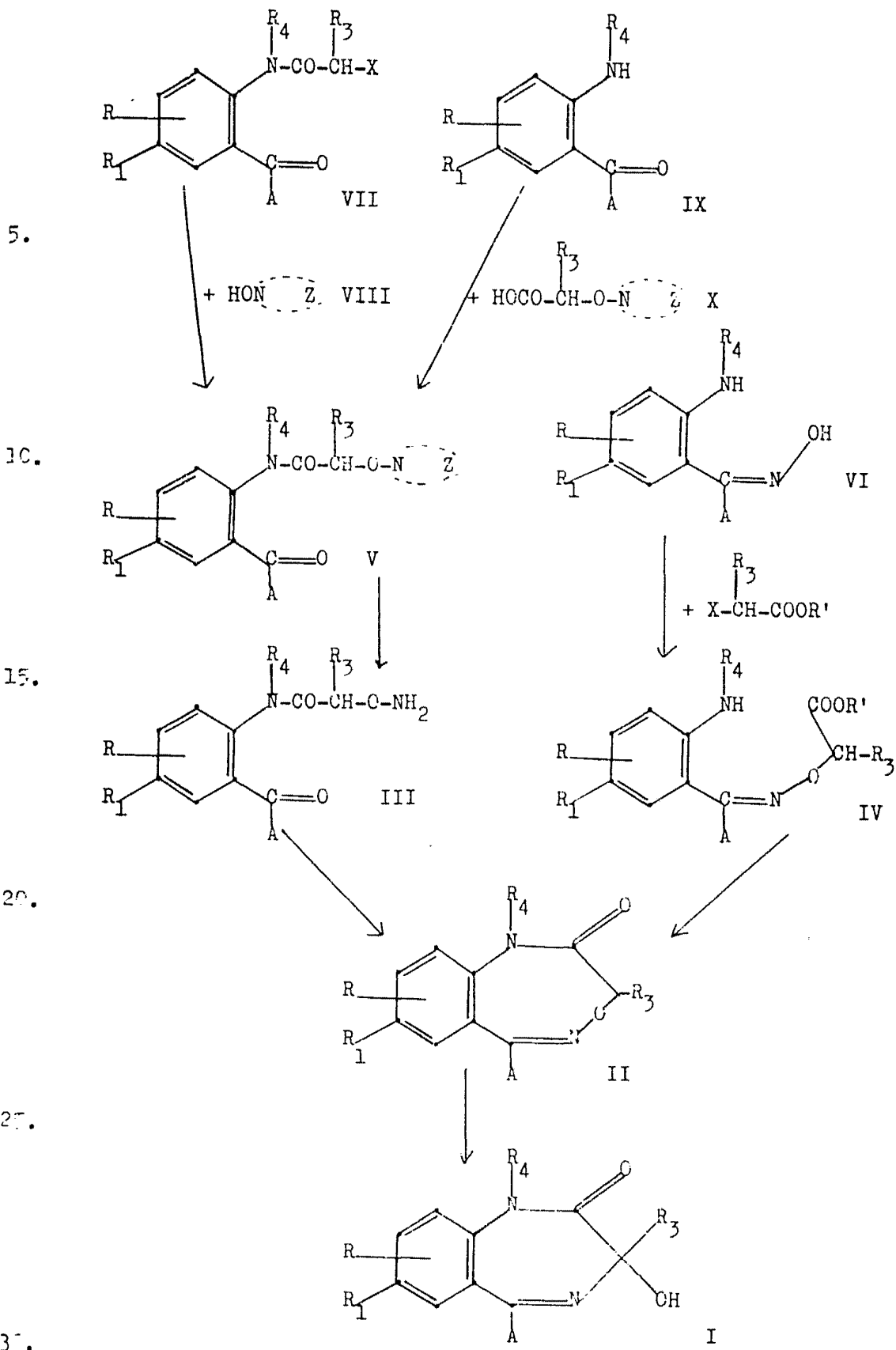


- 5 -

335966

isobutilo y análogos. La expresión "halógeno", tal como aquí se emplea, designa todas sus cuatro formas, o sea el cloro, fluor, el bromo y el yodo, a menos que se indique otra cosa. La expresión "cicloalquilo" denota grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo y cicloheptilo.







335966

- Con referencia al diagrama de circulación que se ha ilustrado aquí graficamente y considerando con detalle las diversas etapas y pasos del procedimiento que aquí se expone, la etapa VII ----> V comprende
5. la conversión de una 2-haloacetamidofenilcetona de la fórmula VII anterior (por ejemplo, una 2-haloacetamidobenzofenona) en una nueva 2-aminoxiacetanilida de la fórmula V (por ejemplo, una 2'-benzoil-2-aminoxiacetanilida) que tiene su función amínica terminal protegida por un sistema protector adecuado, mediante la reacción de la primera con un derivado de hidroxilamina de la fórmula VIII anterior que tenga su función de nitrógeno protegida por el citado sistema protector Z. Este sistema protector Z está integrado por un grupo o unos grupos fáciles de eliminar por procedimientos convencionales, bien documentados en la literatura. Todo lo que se requiere del sistema protector Z para que resulte apto para los fines del procedimiento que aquí se expone es que sea un sistema protector eficaz para la función de nitrógeno de un compuesto de la fórmula VIII anterior, o sea que protega contra la formación de productos secundarios indeseados, en cuanto atañe a este invento, los cuales se producirían si un compuesto de la fórmula VIII anterior tuviera que unirse al compuesto de la fórmula VII anterior por medio de la función 2-amino-nitrógeno del
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  25. último. Sistemas para los que se asigna la letra Z y que



335966

- actuan eficazmente para los fines de este procedimiento son los que constan del grupo ftaloílico, un grupo alquilidénico inferior (por ejemplo, isopropilidénico) un grupo benzálico o un grupo carbobenzoxílico y un átomo de hidrógeno.
5. Representantes de los derivados de hidroxilamina provistos de un grupo protector englobados dentro del ámbito abarcado por la fórmula VIII anterior, son la N-hidroxi-ftalimida, las oximas de alquilideno inferior (como la oxima de acetona), la N-carbobenzoxi-hidroxilamina, la benzaldoxima y análogos. Se entiende, desde luego, que los compuestos que aquí se han indicado expresamente como abarcados por el tipo ilustrado de la fórmula VIII anterior constituyen solamente ejemplos de los muchos que el experto en la materia podría reconocer. Asi pues, de lo dicho antes resulta evidente que el caracter del sistema Z, tal como se ilustra en las fórmulas que preceden, no es crítico y para que el sistema de Z sea utilizable en el procedimiento necesita únicamente proteger la función de nitrógeno de un compuesto de la fórmula VIII anterior impidiéndole participar en el paso de reacción de que se trata y contener grupos partientes que sean fáciles de eliminar por técnicas bien establecidas, para asi hacer al átomo de nitrógeno terminal capaz de participar en las etapas de reacción consecutivas.
  - 10.
  - 15.
  - 20.

Con ventaja, la primera etapa VII----->V se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico inerte, como un

25. éter (por ejemplo, tetrahidrofurano) y análogos. Para asegurar buenos rendimientos de los compuestos de la fórmula V anterior,



335966

se prefiere disponer en la zona de reacción una base orgánica terciaria que actúe de aceptor de ácido, para aceptar el ácido halohídrico formado. Bases orgánicas apropiadas son las aminas terciarias, como las trialquilaminas inferiores, por ejemplo trietilamina, dimetilánilina, dietilánilina y análogos.

5. Aunque la temperatura no constituye un aspecto crítico de esta etapa, se prefieren las temperaturas elevadas, por ejemplo alrededor de la temperatura de reflujo del medio reaccional. Así pues, la reacción se efectúa convenientemente calentando los reactivos juntos, mientras se agita bien, de preferencia en presencia de una base orgánica terciaria como aceptor de ácido.

10.

Otra etapa en el procedimiento que se ha ilustrado antes diagramáticamente implica el paso de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IX con un compuesto de la fórmula X, para obtener un compuesto correspondiente de la fórmula V. Esta etapa comprende la conversión de los derivados de anilina de la fórmula IX que contienen el grupo 2-carbonílico, por ejemplo una 2-amino-benzofenona, una cetona de (2-metilaminofenil)-alquilo inferior o una cetona de (2-aminofenil)-cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, en la anilina de ácido 2-aminoxiacético de la fórmula V anterior, que tiene su función amínica protegida por el sistema protector Z. La conversión se efectúa haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula IX con un derivado aminoxiacético de la fórmula X que tiene su función de nitrógeno protegida por el sistema protector Z identificado antes. Repre-

15.

20.

25.



335966

- sentantes de los derivados de ácido aminoxiacético provistos de un grupo protector que se engloban en la clase abarcada por la fórmula X anterior son el ácido carbobenzoxiaminoxiacético, el ácido ftalimidoxiacético, el ácido alquilidenaminoxiacético inferior, el ácido benzaldaminoxiacético y análogos. Se entiende que los compuestos expresamente citados aquí y englobados en la clase ilustrada por la fórmula X anterior constituyen solo ejemplos de los muchos que el práctico podría reconocer con facilidad como aptos para los fines del procedimiento en cuestión.
5. 10.
- Ventajosamente, la conversión del compuesto de la fórmula IX anterior en el correspondiente compuesto de la fórmula V anterior se efectúa en presencia de un disolvente orgánico inerte, el cual puede ser un hidrocarburo clorado, como el cloruro de metileno; ésteres, como el tetrahidrofurano; un hidrocarburo aromático, como el benceno y el tolueno; etc. En un aspecto preferido, cuando se convierten los compuestos de la fórmula IX anterior en los correspondientes compuestos de la fórmula V anterior, se halla presente un agente de condensación.
15. 20.
- Entre los muchos agentes de condensación aptos para los fines de este invento, cabe incluir la N,N'-diciclohexilcarbodiimida, el cloruro de tionilo, el ácido polifosfórico y análogos. El más preferido es la N,N'-diciclohexilcarbodiimida. La temperatura y la presión no son aspectos críticos de esta variante del procedimiento. En consecuencia, el procedimiento puede efectuarse a la temperatura ambiente y a temperaturas elevadas. Sin
- 25.



335966

embargo, en un aspecto preferente, el procedimiento se lleva a cabo por debajo de la temperatura ambiente, lo más preferentemente a temperatura de 0°C a unos 15°C.

- La etapa V-----> III, o sea la etapa en que se realiza
5. la eliminación del sistema protector, se lleva a cabo utilizando procedimientos convencionales bien conocidos en la práctica. Por ejemplo, si Z en la fórmula V anterior está constituido por un grupo ftaloílico como grupo protector, el sistema y su función se eliminan tratando dichos
  10. compuestos con hidrato de hidracina, para así preparar el correspondiente compuesto de la fórmula III anterior. Si el sistema Z en un compuesto de la fórmula V anterior está constituido por un grupo de alquilideno inferior (por ejemplo, un grupo de isopropilideno), grupo que está unido al átomo
  15. de nitrógeno terminal del compuesto de la fórmula V anterior, la conversión del compuesto últimamente citado se realiza utilizando un ácido mineral diluido (por ejemplo, ácido clorhídrico diluido). Si Z en la fórmula V anterior está constituido
  20. por el grupo eliminable, el benzílico, la conversión de un compuesto así substituido de la fórmula V anterior en el compuesto correspondiente de la fórmula III anterior puede efectuarse igualmente utilizando ácidos minerales diluidos. Si el sistema Z está constituido por carbobenzoxilo como grupo eliminable e hidrógeno, la eliminación del sistema y su función
  25. se efectúa entonces utilizando una mezcla de bromuro de hidrógeno y ácido acético. De preferencia, la conversión de un



335966

compuesto de la fórmula V anterior en el correspondiente compuesto de la fórmula III anterior se efectúa en condiciones suaves, por ejemplo a la temperatura ambiente.

- La etapa III  $\longrightarrow$  II es un aspecto particularmente
5. novedoso de este invento, pues da por resultado el inesperado cierre del anillo de un compuesto de la fórmula III anterior, formándose un nuevo compuesto de la fórmula II anterior. De preferencia, esta etapa del procedimiento se realiza en presencia de una base orgánica, como la piridina, la picolina, la quinolina y análogos, o una sal suya o mezclas de la sal y la base
  10. libre. Alternativamente, puede servir de medio para la reacción cualquier disolvente orgánico inerte apropiado, como un alcohol inferior, un éter como el tetrahidrofurano, la dimetilformamida y análogos. Aunque antes se ha indicado que es
  15. preferible disponer una base orgánica en el medio reaccional, debe entenderse, como es lógico, que ella no es necesaria para el buen desarrollo de esta etapa del procedimiento y que el cierre del anillo puede efectuarse, aunque con rendimientos disminuidos, en un disolvente orgánico inerte solo y/o con
  20. reposo prolongado a la temperatura ambiente y/o a temperaturas elevadas. La temperatura y la presión no son aspectos críticos de esta etapa del procedimiento, y en consecuencia la reacción puede efectuarse a la temperatura ambiente o a temperatura superior o inferior a la ambiente y con presión atmosférica. Sin
  25. embargo, se prefieren las temperaturas elevadas, es decir,



335966

alrededor de la temperatura de reflujo del medio de reacción.

- La última etapa del procedimiento ilustrado gráficamente antes implica tratar un compuesto de la fórmula II anterior con una base, para obtener, inesperadamente, la reordenación a las deseadas 3-hidroxi-benzodiazepin-2-onas de la fórmula I anterior. En esta etapa del procedimiento puede emplearse apropiadamente cualquier base adecuada que sea capaz de aportar el fin deseado. Representantes de tales bases son los hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, el hidróxido sódico); los hidróxidos de metal alcalinotérreo; y los alquilatos, por ejemplo alquilatos de metal alcalino, como el metóxido sódico, el etóxido sódico y análogos. La última etapa se realiza con ventaja en presencia de un disolvente orgánico inerte (como el dioxano, el tetrahidrofurano, la dimetilformamida y los alvanos inferiores como el etanol, el metanol, etc.) y a temperatura ambiente y con presión atmosférica, aunque el fin deseado puede lograrse también si la reacción se realiza a temperatura superior o inferior a la ambiente.
5. 10. 15.

- Otra etapa en el procedimiento que se ha ilustrado diagramáticamente antes implica la vía de VI  $\longrightarrow$  IV  $\longrightarrow$  II, que representa un método alternativo para la preparación de los compuestos de la fórmula II anterior. Cuando se convierte el compuesto de la fórmula VI anterior (un compuesto que contiene un grupo de oxima, sin respecto al grupo fenílico amino-sustituído), en la correspondiente nueva imina (base Schiff) de la fórmula IV anterior, con un ácido haloacético o un éster respec-
20. 25.



335966

- tivo, está presente como medio de la reacción un disolvente orgánico inerte, que puede ser un alcohol inferior, como el metanol, el etanol y análogos; un éter, como el dioctano; el tetrahidrofurano, la N,N'-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, etc. De preferencia, el medio de reacción en que se lleva a cabo la conversión de hace básico añadiéndole un material básico, de preferencia un material que sea intensamente básico, tal como un hidróxido inferior de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido sódico), un alcóxido inferior de metal alcalino (por ejemplo, metóxido sódico), etc. Aunque ni la temperatura ni la presión son aspectos críticos de esta variante del procedimiento, se prefiere actuar a temperaturas elevadas, lo más preferentemente alrededor de la temperatura de reflujo del medio de reacción.
- La conversión de los compuestos de la fórmula IV anterior en los compuestos correspondientes de la fórmula II anterior se efectúa convenientemente en presencia de un agente de ciclización y en un medio disolvente orgánico inerte, como el tetrahidrofurano y análogos. Cualquier agente de ciclización apropiado que sea capaz de aportar la finalidad deseada puede emplearse eficazmente en esta variante del procedimiento. Ejemplos de tales agentes de ciclización son la N,N'-diciclohexil-carbodiimida, el ácido p-toluensulfónico, el cloruro de tionilo, el ácido polifosfórico y análogos. En una modalidad preferida, el agente de ciclización utilizado en este paso de cierre del anillo, cuando R' es hidrógeno, es la N,N'-diciclohexil-
5.  
10.  
15.  
20.  
25.



335966

-carbodiimida. En esta etapa del procedimiento, la temperatura y la presión no son críticas. Sin embargo, cuando R' es hidrógeno, se prefiere actuar por debajo de la temperatura ambiente, de preferencia en una gama de 0°C aproximadamente a 25°C aproximadamente. Cuando R' es alquilo inferior, se prefieren temperaturas elevadas, por ejemplo alrededor de la temperatura de reflujo del medio de la reacción.

- Los compuestos de la fórmula II anterior en los que  $R_4$  es alquilo inferior pueden sintetizarse a partir de compuestos de la fórmula II anterior en los que  $R_4$  es hidrógeno, mediante alquilación de tales compuestos. La alquilación puede realizarse eficazmente tratando los compuestos correspondientes a la fórmula II anterior en los que  $R_4$  es hidrógeno, con, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino (como el hidroruro sódico) o un alcoholato de metal alcalino (como el metóxido sódico), en presencia de un disolvente orgánico inerte (como el tolueno, la dimetilformamida, etc.), para formar así el derivado sodio de tales compuestos, y haciendo reaccionar luego el derivado sodio con un agente de alquilación, por ejemplo con un sulfato de dialquilo inferior o un haluro de alquilo inferior. Los sulfatos de dialquilo apropiados pueden representarse por el sulfato de dimetilo. Del mismo modo, los haluros de alquilo apropiados pueden representarse por el yoduro de metilo.

- Como se ha indicado antes, los compuestos de las fórmulas II, III, IV y V son nuevos y resultan útiles en vista



335966

de su facultad de ser convertidos en compuestos terapéuticamente deseables. Así pues, tales compuestos forman parte de este invento.

- Los compuestos de la fórmula II anterior son útiles
5. no solamente como intermediarios en la preparación de compuestos de valor terapéutico conocido, sino que además son útiles como agentes anticonvulsivos, relajadores de la musculatura y sedantes. Particularmente útiles para tales fines son los compuestos de la fórmula II anterior, en los que  $R_4$  es alquilo inferior (por ejemplo, metilo) y A es la agrupación  $R_2$ -fenilo, donde  $R_2$  tiene el significado que ya se ha expuesto antes. Los compuestos de la fórmula II anterior pueden administrarse por vía parenteral o enteral, con régimen de dosificación ajustado para ceñirse a las exigencias de una situación farmacológica particular.
  - 10.
  15. Se los puede combinar en formas de dosificación farmacéutica convencionales, para formar cápsulas, pastillas, elixires, supositorios, suspensiones, emulsiones y análogos.

- Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones de este invento. Todas las temperaturas están indicadas en grados
20. centígrados.



335966

EJEMPLO 1

- Se sometió a calentamiento en reflujo y agitación por un período de 75 minutos una mezcla de 10 g (28 milimoles) de 2'-benzoil-2-bromo-4'-cloroacetanilida y 4,6 g (28 milimoles) de N-hidroxi-ftalimida en 60 cc de tetrahidrofurano que contenían 8,6 cc de trietilamina. Se filtró la mezcla resultante y, al añadir hexano al filtrado, se produjo la cristalización. La filtración separó 2'-benzoil-4'-cloro-2-ftalimidoxiacetanilida, fundente a 179-181,5°. La recrystalización en acetato de etilo dio el producto con punto de fusión de 183-184°.
- 5.
- 10.
- A una solución de 6,8 g (16 milimoles) de 2'-benzoil-4'-cloro-2-ftalimidoxiacetanilida en una mezcla de 80 cc de cloroformo y 80 cc de etanol, se añadieron 1,8 g (37 milimoles) de hidrato de hidracina y 1,8 cc de agua. Después de 18 horas de reposo a la temperatura ambiente, se filtró la mezcla, se concentró el filtrado hasta pequeño volumen bajo presión reducida y luego se distribuyó el residuo entre amoníaco diluido, agua y éter. Se separó la capa etérea y se la extrajo con una solución al 5% de ácido clorhídrico. Se combinaron los extractos ácidos, se basificaron ligeramente con hidróxido sódico diluido y se extrajeron con éter. Luego se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico y se la concentró hasta sequedad. El residuo cristalizó con el reposo. La recrystalización a partir de una mezcla de benceno y hexano dio 2-aminoxi-2'-benzoil-4'-
- 15.
- 20.



335966

-cloroacetanilida.

- Una solución de 5 g (16 milimoles) de 2-aminoxi-2'-benzoil-4'-cloroacetanilida en 100 cc de piridina se añadió cuidadosamente, en el período de 1 hora, a una solución agitada y en reflujo de 5 g de clorhidrato de piridina en 600 cc de piridina. Al terminar, se prosiguió el reflujo durante 6 horas más. Luego se destiló el disolvente bajo presión reducida y se distribuyó el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se lavó la fase orgánica, sucesivamente, con ácido clorhídrico diluido, con solución al 5% de bicarbonato sódico y con agua. Después de secar sobre sulfato sódico, se eliminó el disolvente por destilación y se cristalizó el residuo en acetato de etilo. Se destiló el filtrado para eliminar el acetato de etilo y se cristalizó el residuo en benceno, lo que dió 8-cloro-1,3-dihidro-6-fenil-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona, fundente a 197-198,5°. La ulterior cristalización no alteró el punto de fusión.

- Se agitó durante 20 horas una solución de 1 g (3,5 milimoles) de 8-cloro-1,3-dihidro-6-fenil-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona en 100 cc de dioxano que contenían 3,5 cc de hidróxido sódico 2-n (7-milimoles). Se formó un sólido al cabo de unas 3 horas de agitación. Separando este sólido por filtración, se obtuvo la sal sódica de 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 190-205°. Una solución de este producto en 100 cc de etanol y 45 cc de agua



335966

(pH 12,2) fue acidificada a pH 1,7 por adición de ácido clorhídrico 3-n. La concentración de la solución ácida bajo presión reducida hizo cristalizar 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 85-87,5°.

5. EJEMPLO 2

Se sometió a calentamiento en reflujo y agitación durante 75 minutos una mezcla de 21,6 g (59 milimoles) de 2'-benzoil-2-bromo-4'-nitroacetanilida y 9,6 g (59 milimoles) de N-hidroxiftalimida en 130 cc de tetrahidrofurano y 18,1 cc de trietilamina. Se filtró luego y, al añadir hexano al filtrado de tetrahidrofurano, cristalizó 2'-benzoil-4'-nitro-2-ftalimidoxiacetanilida, fundente a 185,5-185°. La recristalización en acetato de etilo dio agujas de color crema, fundentes a 203-204°.

15. Como en el ejemplo 1, se preparó 2-aminoxil-2'-benzoil-4'-nitroacetanilida a partir de 2'-benzoil-4'-nitro-2-ftalimidoxiacetanilida. El producto fundió a 141-143° después de cristalización en una mezcla de benceno y hexano.

20. Procediendo como en el Ejemplo 1, se preparó 1,3-dihidro-8-nitro-6-fenil-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona a partir de 2-aminoxil-2'-benzoil-4'-nitroacetanilida. El producto así preparado presentó un punto de fusión de 253-255° después de cristalización en cloruro de metileno y hexano.



335966

EJEMPLO 3

Se sometió a calentamiento en reflujo y agitación por 75 minutos una mezcla de 24,2 g (63 milimoles) de 2'-benzoil-2-bromo-4'-trifluorometilacetanilida y 10,3 g (63 milimoles) de N-hidroxi-ftalimida en 135 cc de tetrahidrofurano y 19,3 cc de trietilamina. Se filtró la mezcla resultante y, al añadir hexano al filtrado, se produjo la cristalización. La filtración separó 2'-benzoil-4'-trifluorometil-2-ftalimidoxiacetanilida bruta, fundente a 184-189°. La recrystalización en acetato de etilo dio el producto con punto de fusión en 191-193°.

Como en el Ejemplo 1, se preparó 2-aminoxi-2'-benzoil-4'-trifluorometilacetanilida a partir de 2'-benzoil-4'-trifluorometil-2-ftalimidoxiacetanilida. El producto cristalizó del hexano en forma de placas incoloras, fundentes a 79-81°.

Procediendo como en el Ejemplo 1, se preparó 1,3-dihidro-8-trifluorometil-6-fenil-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona a partir de acetanilida de 2-aminoxi-2'-benzoil-4'-trifluorometilo. El producto así preparado presentó un punto de fusión de 212-214° después de cristalización en cloruro de metileno y hexano.



335966

EJEMPLO 4.

Utilizando el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 1, se preparó 2'-benzoil-2-ftalimidoxiacetanilida, fundente a 174-176°, por reacción de 2'-benzoil-2-bromacetanilida con N-hidroxi-ftalimida:

Como en el ejemplo 1, se preparó 2-aminoxi-2'-benzoil-acetanilida a partir de 2'-benzoil-2-ftalimidoxiacetanilida.

Como en el ejemplo 1, se preparó 1,3-dihidro-6-fenil-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona a partir de la 2-aminoxi-2'-benzoilacetanilida. El producto resultó tener un punto de fusión de 236-238° después de cristalización en benceno.

EJEMPLO 5.

A una solución de 1,0 g (3,5 milimoles) de 8-cloro-1,3-dihidro-6-fenil-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona en 50 cc de metanol, se añadieron 2,5 cc de metóxido sódico 2,79-n en metanol (7 milimoles). Se agitó durante 195 minutos el medio reaccional resultante y el sólido que se segregó fue separado por filtración, lo que dio la sal sódica de 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 196-210° (descomposición). Se disolvió esta sal en 70 cc de etanol acuoso al 50% y se acidificó la solución a pH 2 con ácido clorhídrico 3-n. Cristalizó la 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 197-200°. Pudo obtenerse más producto acidificando



= 22 -

335966

el filtrado metanólico obtenido antes.

EJEMPLO 6.

- A una solución de 2,0 g (7 milimoles) de 8-clorop-1,3-dihidro-6-fenil-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona en 25 cc de dimetilformamida, se añadieron 0,5 g (11 milimoles) de hidruro sódico (al 60% en aceite mineral). Después de 15 minutos de agitación a la temperatura ambiente, se añadió 1 cc (2,27 g, 16 milimoles) de yoduro de metilo y se prosiguió la agitación durante 45 minutos. Al añadir hielo se separó un sólido blanco.
5. La filtración segregó 8-cloro-1,3-dihidro-1-metil-6-fenil-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona bruta, fundente a 78-82°. La re-cristalización en hexano dio el producto puro, fundente a 130,5-131,5°.

EJEMPLO 7.

15. Se enfrió hasta 0°, en un baño de hielo, una solución de 12,0 g (52 milimoles) de 2-amino-5-clorobenzofenona y 11,7 g (52 milimoles) de ácido carbobenxiaminoxiacético en 500 cc de cloruro de metileno y, en un período de 1 hora y a gotas, se añadió una solución de 11,6 g (0,57 milimoles) de dicitclohexil-carbodiimida en 125 cc de cloruro de metileno. Al cabo de 15 horas a la temperatura ambiente, se filtró el medio de la reacción, se añadió al filtrado ácido acético (3 cc), se destiló el disolvente y se agitó el residuo con benceno. Luego se volvió a filtrar la mezcla, se destiló el disolvente de este
- 25



- 23 -

335966

- último filtrado, bajo presión reducida y el residuo, disuelto en cloruro de metileno, se hizo pasar por una columna de Florisil. Luego se pasó cloruro de metileno por la columna y la elución con acetato de etilo separó un material. La cristalización
5. de este material en una mezcla de benceno y hexano dio 2'-benzoil-2-carbobenzoxiaminoxi-4'-cloroacetanilida, de punto de fusión 113-114°.
- Se agitó a la temperatura ambiente durante
10. 30 minutos una solución de 7,25 g de 2'-benzoil-2-carbobenzoxiaminoxi-4'-cloroacetanilida en 75 cc de ácido bromhídrico al 20% en ácido acético. Al añadir 750 cc de éter anhidro, se formó un sólido gomoso. Después de decantar el líquido sobrenadante, se distribuyó el residuo gomoso entre éter y bicarbonato sódico al 5%. Se secó la capa etérea sobre sulfato sódico y se la con-
15. centró hasta sequedad. La cristalización del residuo en una mezcla de benceno y hexano dio 2-aminoxi-2'-benzoil-4'-clorocetanilida (punto de fusión, 85-86°).
- A una solución, agitada y en reflujo, de 12,5 g de
20. clorhidrato de piridina en 1250 cc de piridina, se añadió despacio, en el curso de 90 minutos, una solución de 12,5 g de 2-aminoxi-2'-benzoil-4'-cloroacetanilida en 500 cc de piridina. Se prosiguió el reflujo durante 5 horas y luego se eliminó la piridina por destilación bajo presión reducida y se repartió
25. el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se separó la capa orgánica, se la lavó con ácido clorhídrico diluido y con bicar-



335966

bonato sódico diluído y se la secó sobre sulfato sódico. Luego se destiló el disolvente bajo presión reducida y se cristalizó el residuo en acetato de etilo. Se filtró el medio resultante, se concentró el filtrado hasta sequedad y se cristalizó el residuo en benceno, lo que dio 8-cloro-1,3-dihidro-6-fenil-2H-4,1-5-benzoxadiazocin-2-ona, de punto de fusión 193-197°. Otra cristalización en benceno dio prismas densos e incoloros del producto, que fundieron a 198-199°.

EJEMPLO 8.

10.

A una suspensión de 100 g (0,4 moles) de oxina sin de 2-amino-5-clorobenzofenona en 1500 cc de etanol, se añadieron 43,2 g (0,8 moles) de metóxido sódico, a lo que siguió la adición de 56 g (0,4 moles) de ácido bromoacético. Se sometió la mezcla a agitación y calentamiento en reflujo durante 2 horas y luego se eliminó el disolvente por destilación bajo presión reducida. Se distribuyó el residuo entre cloruro de metileno y agua, se separó la capa orgánica y se hizo más básica la capa acuosa por adición de hidróxido sódico al 10%. Se volvió a

15.

extraer la capa acuosa con cloruro de metileno y se la filtró a través de Hy-Flo para eliminar una pequeña cantidad de material insoluble. Con el reposo, cristalizó la sal sódica del ácido N-(2-amino-5-clorodifenilmetileno)-aminooxiacético (isómero sin). Se la separó por filtración, se la disolvió en 2 litros de agua y, después de acidificación con ácido clorhídrico 3-n, cristalizó el ácido libre. Después de recristalización en etanol

25



335966

acuoso, se obtuvo ácido N-(2-amino-5-clorodifenilmetileno)-  
-aminoxiacético (isómero sin) fundente a 164-166°.

5. Se enfrió hasta 5° una solución de 25,0 g (82 milimoles) de ácido N-(2-amino-5-clorodifenilmetileno)-aminoxiacético, isómero sin, en 1 litro de tetrahidrofurano y se añadió despacio una solución de 15 g (73 milimoles) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida en 100 cc de tetrahidrofurano. Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 15 horas y se la filtró. Al filtrado se añadieron 2 cc de ácido acético, seguidos por unos 200 cc de agua. La destilación bajo presión reducida eliminó el tetrahidrofurano. El residuo fue disuelto en cloruro de metileno y lavado sucesivamente con agua, con bicarbonato sódico al 5% y con solución de sal saturada. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato sódico, se eliminó el disolvente por destilación. El residuo se disolvió en benceno caliente y se filtró para eliminar un poco de material insoluble. Con el reposo, cristalizó la 8-cloro-1,3-dihidro-6-fenil-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona (de punto de fusión 198-203°). De las aguas madres, después de adición de hexano, cristalizó una fracción impura (punto de fusión, 184-192°).
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 9.

25. A una solución de 13,5 g (0,1 mol) de o-aminoacetofenona en 200 cc de éter, se añadieron 100 cc de agua. Agitando, se añadieron despacio 20,2 g (8,9 cc, 0,1 mol) de bromuro de bromoacetilo disueltos en 50 cc de éter. Al mismo tiempo se



335966

añadió hidróxido sódico diluido para mantener la mezcla ligeramente alcalina. Se separó la capa etérea, se la lavó con agua y se la secó sobre sulfato sódico. Luego se eliminó el disolvente por destilación. El residuo, cristalizando en una mezcla de cloroformo y hexano, dio 2'-acetil-2-bromoacetanilida, fundente a 64-66°.

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- Se sometió a calentamiento en reflujo y agitación, durante 1 1/4 horas, una mezcla de 25 g (98 milimoles) de 2'-acetil-2-bromoacetanilida y 16 g (98 milimoles) de N-hidroxifthalimida en 250 cc de tetrahidrofurano que contenían 30 cc de trietilamina. Se separó por filtración el sólido formado y se lo agitó con agua. El material insoluble en agua fundió a 183-185°. La recristalización de este último en una mezcla de cloroformo y hexano dio 2'-acetil-2-ftalimidoacetanilida pura, fundente a 185-186°. Mediante adición de agua al filtrado tetrahidrofuránico obtenido antes y eliminación del tetrahidrofurano por destilación bajo presión reducida, se obtuvo una cantidad adicional de 2'-acetil-2-ftalimidoacetanilida bruta, de punto de fusión 177-181°. La recristalización de esta última en una mezcla de cloroformo y hexano dio una nueva cantidad del producto puro.



335966

5. Se mantuvo a la temperatura ambiente durante 16 horas una solución de 25 g (74 milimoles) de 2'-acetil-2'-ftalimidoxi-acetanilida en una mezcla de 400 cc de alcohol y 400 cc de cloroformo que contenían 8,5 g de hidrato de hidracina y 8,5 cc de agua. El sólido que se formó fue separado por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida mientras se añadía agua.

10. El producto cristalino, 2'-acetil-2-aminoxiacetanilida, de punto de fusión 103-106°, fue separado por filtración. La recrystalización en una mezcla de cloruro de metileno y hexano dio un producto puro, fundente a 105-106°.

15. Se sometió a calentamiento en reflujo y agitación durante 5 horas una solución de 5 g (24 milimoles) de 2'-acetil-2-aminoxiacetanilida en 200 cc de piridina que contenían 5 g de clorhidrato de piridina. Luego se eliminó la piridina por destilación bajo presión reducida. Se distribuyó el residuo entre cloruro de metileno y agua, se lavó la capa orgánica, sucesivamente, con ácido clorhídrico diluido, con bicarbonato sódico diluido y con agua y luego se la secó sobre sulfato sódico.

20. Después de eliminar el disolvente por destilación, se disolvió el residuo en acetato de etilo caliente y se filtró. Luego se concentró el filtrado hasta volumen reducido, con lo que se produjo la cristalización de la 1,3-dihidro-6-metil-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-ona, de punto de fusión 214-216°. Este producto, después de recrystalizado en benceno, resultó fundir a 216-217°.



335966

EJEMPLO 10.

- A una solución de 24,7 g (0,1 mol) de oxima sin de 2-amino-5-cloro-benzofenona en 500 cc de etanol y 36 cc de metóxido sódico 2,79-n en metanol, se añadieron 16,7 g (0,1 mol) de bromoacetato de etilo. Se sometió la mezcla a calentamiento en reflujo y agitación durante 2 horas y luego se la concentró hasta volumen pequeño bajo presión reducida. Una solución del residuo en cloruro de metileno se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. Luego se disolvió el residuo en benceno y se hizo pasar la solución por una columna de alúmina. El eluato de benceno, concentrado hasta sequedad y cristalizado en ciclohexano, dio éster etílico bruto de ácido N-(2-amino-5-clorodifenilmetileno)-aminoxiacético, isómero sin, fundente a 67-72°. La recristalización en hexano dio agujas incoloras del producto puro, fundentes a 82-84°.
- 5.
- 10.
- 15.

- Se sometió a calentamiento en reflujo y agitación durante 20 horas una solución de 5 g (15 milimoles) de éster etílico de ácido N-(2-amino-5-clorodifenilmetileno)-aminoxiacético, isómero sin, y 2,9 g (15 milimoles) de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en 250 cc de xileno. Luego se eliminó el xileno por destilación bajo presión reducida y se repartió el residuo entre cloruro de metileno y agua. Después de secar sobre sulfato sódico, se concentró hasta sequedad la capa orgánica, se trituró el residuo con benceno caliente, se filtró para
- 20.
- 25.



335966

eliminar el material insoluble y se volvió a concentrar hasta sequedad. A continuación se trituró el residuo con acetato de etilo para eliminar más material insoluble. El residuo que se obtuvo después de la evaporación del acetato de etilo se

5. disolvió en cloruro de metileno y se pasó por una columna de Florisil. La elución con éter dio 8-cloro-1,3-dihidro-6--fenil-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona, que fundió a 198-200° después de recristalización en benceno.

10. EJEMPLO 11.

Se sometió a calentamiento en reflujo y agitación durante 75 minutos una solución de 28 milimoles de oxima sin de 2'-benzoil-2-bromo-4'-cloro-propionanilida y 28 milimoles de N'-hidroxiftalimida y 8,6 cc de trietilamina en 60 cc de

15. tetrahidrofuran. Después del enfriamiento, la filtración separó bromhidrato de trietilamina. Añadiendo hexano al filtrado, se produjo cristalización. Separando el producto por filtración, se obtuvo 2'-benzoil-4'-cloro-2-(ftalimidooxi)-N-

20. -propionanilida, de punto de fusión 164-166°.

Se mantuvo a la temperatura ambiente durante 16 horas una solución de 0,2 moles de 2'-benzoil-4'-cloro-2-(ftalimidooxi)-

-propionanilida en una mezcla de 900 cc de cloroformo y 900 cc de etanol que contenía 21 g de hidrato de hidracina y 21 cc de

25. agua. Se separó por filtración el precipitado gelatinoso de ftalohidrácida formado y se concentró el filtrado bajo presión



335966

reducida, después de añadir agua para eliminar el cloroformo y el etanol. Eliminando por filtración el sólido que se había separado se obtuvo 2-aminoxi-2'-benzoil-4'-cloropropionanilida. Después de recristalización en acetato de etilo, el producto resultó tener un punto de fusión de 104-106°.

5.

Procediendo como en el ejemplo 1, se preparó 8-cloro-1,3-dihidro-3-metil-6-fenil-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona a partir de 2-aminoxi-2'-benzoil-4'-cloropropionanilida. El producto así preparado presentó un punto de fusión de 170-172° después de cristalización en cloruro de metileno y hexano.

10.

EJEMPLO 12.

Se preparó una formulación parenteral (para 10,000 cc) que contenía los ingredientes siguientes:

15.

	<u>Por cc</u>
8-cloro-1,3-dihidro-6-fenil-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona	0,5 mg
Propilenglicol	0,4 cc
20. Alcohol bencílico (sin benzaldehido)	0,015 cc
Etanol al 95%	0,10 cc
Benzoato sódico	48,8 mg



- 31 -

335966

Acido benzoico	1,2 mg
Agua para inyección, c.s. hasta	1,0 cc.

procediendo así:

5. se disolvieron en 150 cc de alcohol bencílico 5 g de 8-cloro-1,3-dihidro-6-fonil-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona y se añadieron a la solución 4,000 cc de propilenglicol y 1,000 cc de etanol. En la mezcla anterior se disolvieron 12 g de ácido benzoico y se añadieron 488 g de benzoato sódico disueltos en 3,000 cc de agua para inyección. Se ajustó la solución al volumen final de 10,000 cc con agua para inyección, se filtró a través de un filtro de candelilla, se envasó en ampollas de tamaño apropiado, se gasificó con  $N_2$  y se cerraron las ampollas. Luego se las sometió a autoclave a 0,7 atmósferas durante 30 minutos.
- 10.
- 15.



335966

EJEMPLO 13.

Se preparó una formulación dosificada para cápsulas que contenía los ingredientes siguientes:

	<u>Por cápsula</u>
8. 8-cloro-1,3-dihidro-6-fenil-2H-4,1,5-	
-benzoxadiazocin-2-ona	10 mg
Lactosa	165 mg
Almidón de maíz	30 mg
Talco	5 mg
10.	-----
Peso total	210 mg

15. Procediendo así: en una mezcladora apropiada se mezclaron la 8-cloro-1,3-dihidro-6-fenil-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona, la lactosa y el almidón de maíz. La mezcla así formada se combinó todavía pasándola por una máquina desmenuzadora con tamiz y con las cuchillas hacia adelante. El polvo combinado se devolvió a la mezcladora, se añadió el talco y se combinó a fondo la mezcla resultante. Luego se la ensavó en

20. cápsulas de gelatina de cáscara dura, en una máquina encapsuladora.



335966

EJEMPLO 14.

Una formulación dosificada para pastillas, que contenía los ingredientes siguientes:

	<u>Por pastilla</u>
5. 8-cloro-1,3-dihidro-6-fenil-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona	5,00 mg
Dihidrato de fosfato dicálcico, sin moler	195,00 mg
Almidón de maíz	24,00 mg
10. Estearato magnésico	<u>1,00 mg</u>
Peso total	225,00 mg

- Se preparó así: se mezclaron conjuntamente la 8-cloro-1,3-dihidro-6-fenil-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona y el almidón de maíz y se pasó la mezcla por un tamiz en una máquina desmenuzadora; luego se combinó esta mezcla previa con el fosfato dicálcico y la mitad del estearato de magnesio, se pasó la masa por un tamiz en una máquina desmenuzadora y se formaron trociscos. Estos trociscos se pasaron por una placa de una máquina desmenuzadora a velocidad lenta y con las cuchillas hacia delante y se añadió el resto del estearato de magnesio. Por último, se combinó la mezcla y se la comprimió.



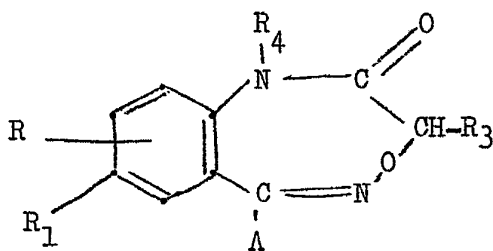
REIVINDICACIONES **335966**

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 522.397, del 24.1.66.

5.

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula general

10.



15.

en la que A representa R<sub>2</sub>-fenilo, alquilo inferior o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo o alquilo inferior; y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan hidrógeno o alquilo inferior,



335966

con una base.

5. 2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse un material de partida de la fórmula de la reivindicación 1, que lleva un sustituyente de 5-fenilo, 5-halofenilo, 5-nitrofenilo, 5-trifluorometilfenilo o 5-alquilfenilo inferior.

10. 3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado por usarse un material de partida que está insustituido en la posición 3 y que lleva en el anillo fundido de benceno un solo sustituyente, el cual se halla en la posición 7.

15. 4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 3, caracterizado por usarse un material de partida de la fórmula de la reivindicación 1 en el que  $R$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son hidrógeno, mientras que  $R_1$  es halógeno.

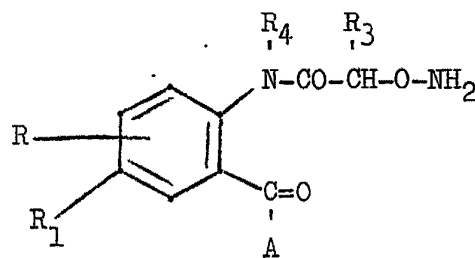
5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 4, caracterizado por tratarse 8-cloro-1,3-dihidro-6-fenil-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona con una base.

20. 6. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por usarse como base un hidróxido de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalinotérreo o un alquilato.



# 335966

7. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de derivados de benzoxadiazocina útiles como materiales de partida, que se caracteriza por comprender el cierre del anillo de un compuesto aminooxílico de la fórmula general
- 5.



10.

15.

en la que A representa  $R_2$ -fenilo, alquilo inferior o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; R,  $R_1$  y  $R_2$  representan hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo o alquilo inferior; y  $R_3$  y  $R_4$  representan hidrógeno o alquilo inferior,

y, si es preciso, la  $N_1$ -alquilación del producto así obtenido.

20.

8. Un procedimiento como se define en la reivindicación 7, caracterizado por usarse un material de partida de la fórmula de la reivindicación 7 en el que A es la agrupación  $R_2$ -fenilo.

9. Un procedimiento como se define en la reivindicación 8, caracterizado por usarse un material de partida de la fórmula de la reivindicación 7 en el que R y  $R_3$  son ambos hidrógeno, mientras que A es la agrupación  $R_2$ -fenilo.

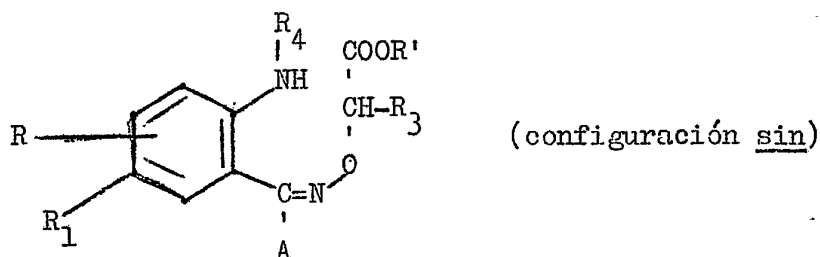


335966

10. Un procedimiento como se define en la reivindicación 9, caracterizado por usarse un material de partida de la fórmula de la reivindicación 7 en el que R y R<sub>2</sub> son ambos hidrógeno, A es fenilo y R<sub>1</sub> es halógeno.
5. 11. Un procedimiento como se define en la reivindicación 10, caracterizado por comprendet el cierre del anillo de la 2-aminoxil-2'-benzoil-4'-cloroacetanilida.
10. 12. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, caracterizado en que el cierre del anillo se efectua en presencia de una base orgánica.
13. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, caracterizado en que el cierre del anillo se efectua en presencia de una sal de una base orgánica, o en una mezcla de una base orgánica y una sal suya.
15. 14. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de derivados de benzoxadiazocina útiles como materiales de partida, que se caracteriza por comprender el cierre del anillo de una imina de la fórmula general



335966



5. en la que A representa R<sub>2</sub>-fenilo, alquilo inferior o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo o alquilo inferior; y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R' representan hidrógeno o alquilo inferior,
10. y, si es preciso, la N<sub>1</sub>-alquilación del producto así obtenido.
15. Un procedimiento como se define en la reivindicación 14, caracterizado por usarse un material de partida de la fórmula de la reivindicación 14 en el que R y R<sub>3</sub> son ambos hidrógeno, mientras R<sub>2</sub> es la agrupación R<sub>2</sub>-fenilo.
15. 16. Un procedimiento como se define en la reivindicación 15, caracterizado por usarse un material de partida de la fórmula de la reivindicación 14 en el que R y R<sub>3</sub> son ambos hidrógeno, A es fenilo y R<sub>1</sub> es halógeno.
20. 17. Un procedimiento como se define en la reivindicación 16, caracterizado por comprender el cierre del anillo del ácido N-(2-amino-5-clorodifenilmetileno)-aminoacético/ó de un éster alquílico inferior del mismo.



335966

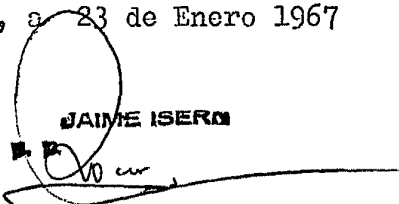
18. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, caracterizado en que el cierre del anillo se efectua en un medio disolvente orgánico inerte, en presencia de N,N'-d ciclohexil-carbodiimida, ácido p-toluensulfónico, cloruro de tionilo o ácido polifosfórico.

19. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 39 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 23 de Enero 1967

p.a.

  
JAIME ISERN

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ