



MP/.

372708

memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>B</u>

CLASE DE REGISTRO una Patente de Invención, por veinte años en España,

NOMBRE NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE SANKYO COMPANY LIMITED (sociedad japonesa)

RESIDENCIA Y DOMICILIO Tokyo (Japón) No. 1-6, 3-chome, Nihonbarhi, Hon-cho, Chuo-ku

OBJETO "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA NUEVA CLASE DE SALES DE BENZODIACEPINIO".

INVENTORES: Ryuji Tachikawa, Hiromu Takagi, Tetsuo Miyadera, Toshihara Kamloka, Mitsunobu Fukunaga y Yoichi Kawano, todos de nacionalidad japonesa.

PRIORIDAD	Solicitud Patente japonesa	43-77502	del	24	Octubre	1968		
"	"	"	"	43-77831	del	25	Octubre	1968
"	"	"	"	44-68134	del	28	Stbre.	1969.



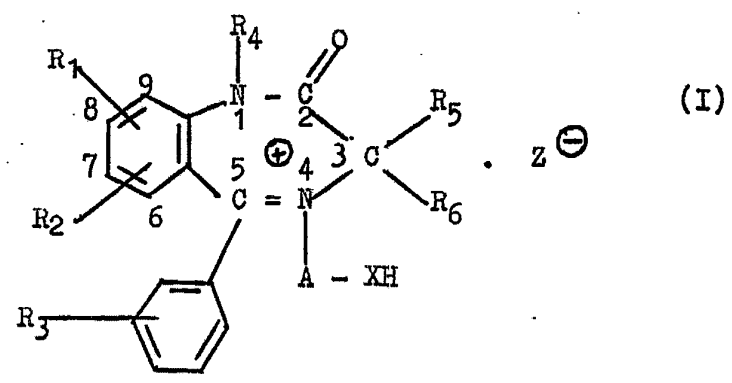
372708

1

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de una nueva clase de sales de benzodiazepinico y más particularmente a nuevas sales de benzodiazepinico, teniendo la fórmula

5

10



15

en que R₁, R₂, y R₃ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa, átomo de hidrógeno, un grupo de alquilo inferior, un grupo de alcoxi inferior, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, un grupo acilo grupo trifluorometilo, grupo amino, un grupo acilamino, un grupo N-mono(alquilo inferior)amino, un grupo N-di(alquilo inferior)amino, un grupo aciloxi, grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, carbamoilo, un grupo N-mono(alquilo inferior)carbamoilo, un grupo N-di(alquilo inferior)carbamoilo, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfinilo o un grupo alquilsulfinilo inferior;

25

R₄ representa, átomo de hidrógeno, un grupo de alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo aralquilo, un grupo arilo o grupo fenacilo;

30

R₅ y R₆ pueden ser iguales o diferentes y cada



372708

- 2.-

1 uno representa átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior;

5 A representa, un grupo polimetileno, que puede estar sustituido con un grupo de alquilo inferior o grupo fenilo; y

X representa, átomo de oxígeno o átomo de azufre,
Z representa un radical ácido.

10 En la arriba citada fórmula (I), el grupo de alquilo inferior puede ser un grupo de alquilo recto o ramificado, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo secundario, butilo terciario y semejantes. El grupo alcoxi inferior puede ser, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y semejantes. El átomo de halógeno puede ser fluor, cloro, bromo o yodo. El grupo acilo puede ser grupo acilo alifático y aromático, tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo, toluilo, naftoilo y semejantes. El grupo acilamino puede ser, por ejemplo, acetilamino, propionilamino, butirilamino, benzoilamino, toluilamino, naftoilamino y semejantes. El grupo N-mono(alquilo inferior)amino puede ser, por ejemplo, grupo N-metilo, -etilo, -propilo o -butilamino. El grupo N-di(alquilo inferior)amino puede ser, por ejemplo, grupo N-dimetil, -dietil, -dipropil o dibutilamino. El grupo aciloxi puede ser, por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, benzoiloxi y semejante. El grupo alcoxicarbonilo puede ser, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo y semejantes. El grupo N-mono(alcoxi inferior)carbonilo puede ser, por ejemplo, N-metilo, -etilo, -propilo o

30



372708

- 3.-

1 -butilo-carbamoilo. El grupo N-di(alquilo inferior)carba-
moilo puede ser, por ejemplo, N-dimetil-dietil, -dipropil -
o -dibutil-carbamoilo. El grupo alquiltio inferior puede ser,
5 por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio y seme-
jantes. El grupo alquilsulfinilo inferior puede ser, por
ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo,
butilsulfinilo y semejantes. El grupo alquilsulfonilo puede
ser, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsul-
10 fonilo, butilsulfonilo y semejantes. El grupo cicloalquilo
puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohe-
xilo y semejantes. El grupo aralquilo puede ser, por ejemplo,
bencilo, fenetilo y semejantes. El grupo arilo puede ser,
por ejemplo, fenilo, naftilo y semejantes. El grupo polime-
15 tileno puede ser, por ejemplo, etileno, propileno, trimeti-
leno, 1,2-butileno, 1,3-butileno, 2,3-butileno, tetrametile-
no, 1-feniletileno, 1-fenilmetiletileno y semejantes.

Las sales de benzodiacepinio de la fórmula arriba
citada (I) son todas nuevos compuestos desconocidos en la
20 técnica anterior y muestran elevada actividad psicosedativa.
Más particularmente ejercen, tanto actividades tranquilizan-
tes, como antidepresivas, sobre el sistema nervioso central
y producen calma y relajamiento. En adición a tales favora-
bles propiedades psicolépticas, las sales de benzodiacepina,
25 obtenidas según este invento, tienen una toxicidad extrema-
damente baja para el ser humano, menor tendencia a producir
efectos secundarios y una buena solubilidad en agua. Así,
las sales de benzodiacepina de este invento son útiles como
un tranquilizante menor en el alivio de varias depresiones

30



372708

1

psiconeuróticas.

Por lo tanto, es un objeto de este invento procurar una nueva clase de las sales de benzodiazepinio (I) que son valiosas como drogas tranquilizantes menores.

5

Otro objeto del invento es procurar un procedimiento para preparar la nueva sal (I) de benzodiazepinio, que pueden emplearse como una medicina.

10

Las sales de benzodiazepinio de la arriba citada fórmula (I) según este invento, como se ha explicado arriba, son útiles como un tranquilizante menor. Estos compuestos activos pueden ser empleados para el tratamiento de desórdenes psiconeuróticos en la forma de una preparación farmacéutica, que comprende las sales (I) de benzodiazepinio y un soporte farmacéuticamente aceptable.

15

La preparación farmacéutica puede presentarse en la forma preparaciones orales incluyendo tabletas, cápsulas, polvos, suspensiones y jarabes orales, o de preparaciones parentales, incluyendo soluciones y suspensiones inyectables. Al formar estas preparaciones pueden emplearse cualesquiera portadores farmacéuticamente aceptables, usados comúnmente en la técnica. Son ejemplos de tales soportes, vehículo aglutinante o relleno farmacéutico, tal como agua, almidón, gelatina, lactosa, talco, materiales celulósicos, estearato de magnesio, aceites vegetales, goma y cualquier otro material conocido. Estas preparaciones farmacéuticas, si se desea, pueden contener varias clases y tipos de aditivos, tales como agentes preservadores, agentes estabilizadores, agentes emulsionadores amortiguadores o sales para ajustar

20

25

30

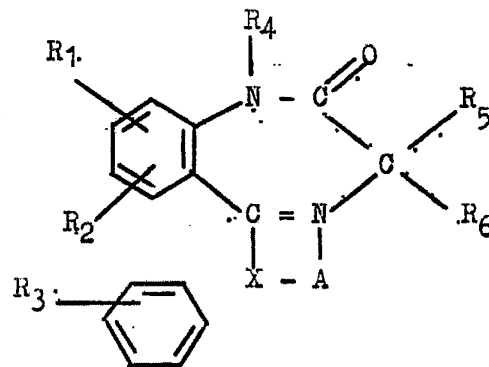


372708

1 presión osmótica y pueden ser también esterilizados de una
manera convencional.

La cantidad, que debe administrarse para el trata-
miento de desórdenes psiconeuróticos, es decir, la dosifi-
cación de la sal activa de benzodiazepinio (I) deberá deter-
minarse por médicos expertos, tomando en consideración las
edades y pesos de los pacientes, clases y gravedades de los
trastornos, posibles efectos secundarios y otros factores,
pero se emplea usualmente la dosis diaria total para adul-
tos de alrededor de 5 a 100 mg., preferentemente en dosis
múltiples, tales como tres o más veces al día, mientras que
mayores dosis diarias totales pueden emplearse eficazmente
en algunos casos. Además, los compuestos activos (I) de
este invento pueden administrarse continua y satisfactoria-
mente al ser humano durante un prolongado periodo de tiem-
po, basándose en las gravedades de los trastornos.

De acuerdo con el otro aspecto de este invento,
la nueva sal (I) de benzodiazepinio de este invento se pre-
para por un procedimiento que comprende (A) tratar un com-
puesto de benzodiazepina teniendo la fórmula



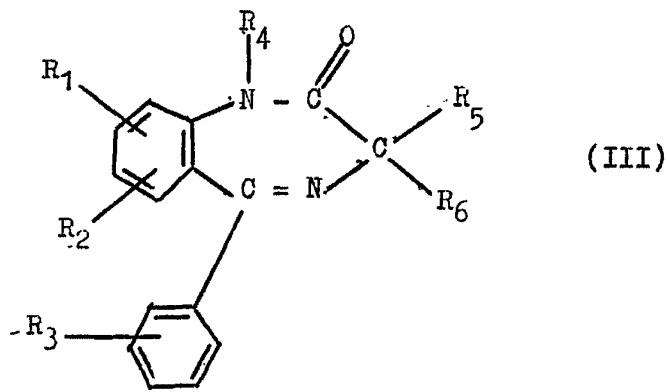
(II)



372708

1 en que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , A y X son como se define arriba, con un ácido

6 (B) haciendo reaccionar un compuesto de benzodiacetina teniendo la fórmula



15 con un compuesto teniendo la fórmula



en que A y X son como se define anteriormente é Y representa un átomo de halógeno.

20 En una ejecución del presente procedimiento, es decir la ejecución (A) que comprende la preparación de la sal (I) de benzodiacetina partiendo del compuesto (II) de benzodiacetina, la reacción puede ser ejecutada adecuadamente tratando el compuesto de benzodiacetina (II) de partida con un ácido adecuado en presencia de un disolvente inerte.

25 Los ejemplos representativos del disolvente, que debe emplearse, incluyen hidrocarburos aromáticos, por ejemplo, benceno, tolueno, y xileno; alcoholes inferiores, por ejemplo, metanol, etanol e isopropanol; éteres, es



372708

1 decir, dietil éter, dioxano y tetrahidrofurano; hidrocarburos halogenados, es decir, tetracloruro de carbono, cloroformo y diclorometano; ésteres de ácidos orgánicos, es decir
5 etil acetato y butil acetato; nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo; dialquilformamidas, es decir, dimetilformamida; dialquilsulfóxidos, es decir, dimetilsulfóxido; agua; y semejantes. Puede emplearse convenientemente cualquier otro
10 disolvente, que no afecte adversamente la presente reacción. Son preferibles los hidrocarburos aromáticos a causa de la fácil manipulación durante el procedimiento.

15 Los ejemplos representativos del ácido, que debe ser empleado, incluyen ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico y sulfúrico; y ácidos orgánicos, por ejemplo, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, trifluoroacético y pícrico.

La cantidad de ácido empleado en esta ejecución está generalmente en el alcance de uno o más equivalentes al compuesto (II) de partida de benzodiacetina.

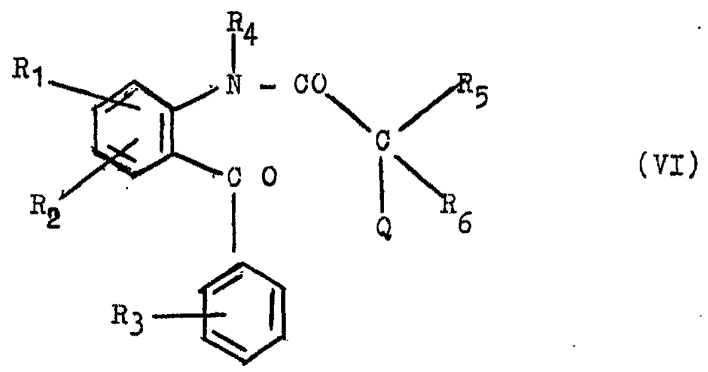
20 La temperatura de reacción no es crítica en esta ejecución, pero es usual y preferible realizar la reacción a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente. El periodo de tiempo de reacción tampoco es crítico, pero se requiere usualmente un periodo de tiempo extremadamente
25 breve para finalizar la reacción.

Después de completada la reacción, el producto (I) deseado puede ser recuperado de la mezcla de reacción por un método convencional. Por ejemplo, cuando se emplee hidrocarburo aromático, tal como benceno, como un disolvente de
30

372708

1 reacción, como el producto deseado se precipita en el lugar,
 a causa de su escasa solubilidad en tal disolvente, puede
 recuperarse por la eliminación del disolvente con decanta-
 5 ción, dos o más veces lavando con benceno, seguido de dese-
 cación. Cuando se emplee disolvente de reacción tal como
 agua o alcohol inferior, la mezcla de reacción es concentra-
 da a una temperatura inferior, para separar sustancia cris-
 talina, que entonces puede lavarse dos veces o más con ben-
 10 ceno y desecarse. El producto deseado, así recuperado, pue-
 de ser ulteriormente purificado por recristalización.

Los compuestos (II) de benzodiacetina, que pueden
 emplearse como un material de partida en esta ejecución (A)
 son todos nuevos compuestos y pueden prepararse fácilmente,
 por ejemplo, por un procedimiento, que comprende hacer reac-
 15 cionar un derivado sustituido de acetilaminobenzofenona,
 teniendo la fórmula



25 en que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son como se define arriba
 y Q es un radical ácido de un éster reactivo con un deriva-
 do primario de amina teniendo la fórmula





372708

1

en que A y X son como se define arriba.

5

En otra ejecución de este invento, es decir, la ejecución (B) que comprende la preparación de la sal (I) de benzodiazepinio partiendo del compuesto de benzodiazepina (III), la reacción puede ejecutarse adecuadamente poniendo el compuesto (III) de benzodiazepina de partida en contacto íntimo con el compuesto (IV) y el ácido en presencia o ausencia de un disolvente inerte.

10

15

20

Los ejemplos representativos del disolvente, si se emplea, incluyen hidrocarburos aromáticos, por ejemplo, benceno, tolueno y xileno; éteres, por ejemplo, dietiléter, dioxano y tetrahidrofurano; ésteres de ácidos orgánicos, es decir etil acetato y butil acetato; hidrocarburos halogenados, cloroformo, tetracloruro de carbono y diclorometano; acetonitrilo; dialquilformamidas, es decir, dimetilformamida; dialquilsulfóxidos, es decir dimetil sulfóxido; y semejantes. En general, son preferibles los éteres, es decir dioxano. La presencia del disolvente se prefiere, a causa del suave progreso de la reacción y fácil elaboración de la mezcla de reacción.

25

30

Son ejemplos representativos del ácido, que debe emplearse, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y fosfórico; y ácidos orgánicos, como trifluoroacético, tricloroacético y pícrico. Tales ácidos pueden utilizarse en esta reacción en estado gaseoso, líquido o sólido. Es preferible dividir en porciones e incorporar continuamente el ácido en el sistema de reacción, durante la reacción, ya que la reacción suave prosigue suprimiendo



20 1069

372708

- 10.-

1 cualquier reacción secundaria, que produce un rendimiento incrementado del producto final.

5 En la reacción de esta ejecución, algunas veces es deseable emplear disolvente anhidro y ácido, ya que es ventajoso el sistema de reacción anhidra.

10 El periodo de tiempo de reacción no es crítico en esta ejecución pero es usual y preferible calentar la mezcla de reacción a alrededor de 120 - 150°C. si está ausente un disolvente de reacción, o a temperatura de reflujo del disolvente, si se emplea.

15 El compuesto (III) de benzodiacetina de partida y el reactivo (IV) se emplean usualmente en cantidades equimolares, pero un mayor exceso de este último da un mejor resultado. Las cantidades mayores del ácido pueden emplearse preferentemente, en lugar de aquellas, tanto de material de partida, como de reactivo.

20 El periodo de reacción puede variarse ampliamente, dependiendo principalmente del tipo y clase del material de partida y ácido empleado, de la temperatura de reacción aplicada y semejantes, pero usualmente requiere 10 - 30 horas. La incorporación y presencia de una pequeña cantidad de un yoduro, por ejemplo, yoduro sódico y yoduro potásico en el sistema de reacción, puede procurar frecuentemente un periodo de tiempo de reacción mucho más reducido.

25 Después de completada la reacción, el producto deseado puede ser recuperado de la mezcla de reacción por un método convencional. Por ejemplo, cuando no se emplea el disolvente de reacción, el producto puro deseado puede

30



372708

1 ser obtenido por recristalización de la mezcla de reacción
como tal desde un adecuado disolvente orgánico, por ejemplo
cloroformo, cuando se emplee el disolvente de reacción,
5 puede obtenerse el producto puro deseado por eliminación del
disolvente de reacción desde la mezcla de reacción con des-
tilación y subsiguiente recristalización del residuo desde
un disolvente adecuado, por ejemplo, cloroformo-éter.

10 Las sales (I) de benzodiazepinio de este invento
pueden convertirse también al compuesto de benzodiazepina
(II) que también es útil como tranquilizante menor, por tra-
tamiento con agua o una base. Naturalmente se considera in-
cluir en este invento esta conversión dentro del alcance de
este invento.

15 Esta conversión está basada en el descubrimiento
de que la sal de benzodiazepinio (I) tiene una tendencia a
experimentar cierre de anillo dentro de un alcance más alto
de pH. Por lo tanto, tal conversión puede efectuarse adecua-
damente tratando una solución de la sal (I) de benzodiazepi-
20 nio en un disolvente adecuado con agua o una base inorgáni-
ca u orgánica.

25 Son ejemplos representativos del disolvente, que
debe emplearse, alcoholes inferiores, por ejemplo, metanol
y etanol; hidrocarburos halogenados, por ejemplo cloroformo
y diclorometano; y semejantes.

30 Los ejemplos representativos de la base inorgáni-
ca u orgánica que pueden emplearse en esta conversión inclu-
yen, carbonatos de metal de álcali y carbonatos de metal
alcalino térreo, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato

200



372708

- 12.-

1 potásico; aminas alifáticas, por ejemplo, trietilamina;
piridina; y semejantes. Sin embargo, puede emplearse satis-
factoriamente cualquier otra base orgánica o inorgánica que
5 pudiera llevar a un más alto nivel desde el valor pH inicial
de una solución de la sal (I) de benzodiazepinio.

10 Cuando la sal de benzodiazepinio (I) deba ser
convertida al compuesto de benzodiazepina (II) en medio
acuoso, tal conversión puede realizarse fácilmente disol-
viendo inicialmente el material de partida en una cantidad
en gran exceso de agua sin empleo subsiguiente de agua adi-
cional para conversión.

15 Después del tratamiento, el compuesto (II) de
benzodiazepina puede aislarse fácilmente por un método con-
vencional. Por ejemplo, si se emplea el disolvente, en que
es escasamente soluble el compuesto (II) de benzodiazepina,
tal como agua o etanol, el producto final precipitado puede
ser recuperado por filtración y, si se emplea el disolvente,
20 en que el compuesto (II) de benzodiazepina es fácilmente so-
luble, tal como cloroformo o diclorometano, el producto fi-
nal puede recuperarse por eliminación del disolvente con
destilación y subsiguiente recristalización del residuo des-
de un disolvente adecuado, por ejemplo, etanol.

25 Los siguientes ejemplos se dan solamente con el
propósito de ilustrar este invento. No deberán interpretarse
como limitando el alcance de este invento.

Los ejemplos 1 a 15 describen la ejecución (A),
es decir, la preparación de la sal (I) de benzodiazepinio

288



372708

1
5
10
15
20
25
30

partiendo del compuesto de benzodiazepina (II).

Los ejemplos 16 a 27 describen la ejecución (B), es decir la preparación de la sal de benzodiazepinio (I) partiendo del compuesto de benzodiazepina (III).

Los ejemplos 28 a 34 describen la conversión de la sal (I) de benzodiazepinio al compuesto (II) de benzodiazepina.

Las reacciones en el procedimiento de este invento pueden ilustrarse esquemáticamente como sigue:

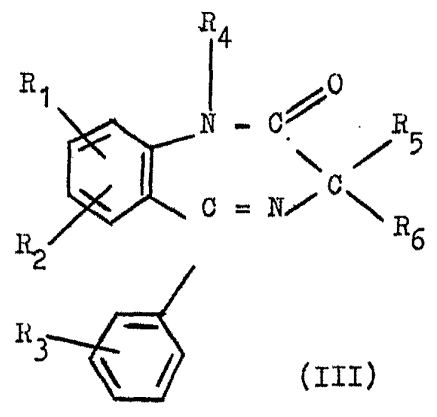
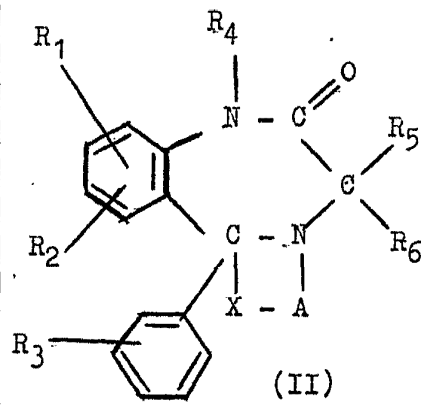
2000



372708

+ 14.0

1
5
10
15
20
25
30

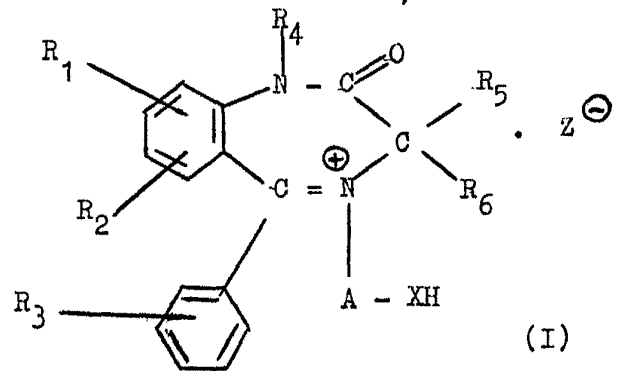


Agua o

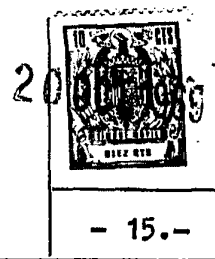
Acido

Base

Y - A - XH (IV)
(en la presencia de un ácido)



30



372708

1
5
10
15
20
25
30

En las fórmulas arriba citadas, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, A, X y Z son como se define arriba.

EJEMPLO 1.

Cloruro de 7-cloro-5-fenil-2-oxo-4-(2-hidroxi-etil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepinio.

En una solución de 4,8 g. de 7-cloro-5-fenil-[5,4-b] -oxazolidino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 100 ml. de benceno se introdujo gas desecado de cloruro de hidrógeno a una temperatura por debajo de 40°C. La sustancia, que se precipitó en el lugar, se separó de la capa de benceno por decantación, se lavó con dos o tres porciones de benceno y se desecó para dar el producto deseado como cristales amarillos a 243°C. (con descomposición).

Ejemplo 2

cloruro de 7-cloro-5-fenil-2-oxo-4-(2-hidroxi-n-propil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepinio.

Siguiendo el procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, y usando 7-cloro-5-fenil-[5,4-b] -5'-metiloxazolidino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se obtuvo el producto deseado, que se hizo viscoso alrededor de 160°C y se descompuso a 237°C. con espumación.

Ejemplo 3

Cloruro de 7-cloro-1-(4-clorobencil)-5-fenil-2-oxo-4-(2-hidroxi-n-propil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepinio.

Siguiendo el procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 y utilizando 7-cloro-1-(4-clorobencil)-5-fenil-[5,4-b] -5'-metiloxazolidino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-ben

372708



- 16.-

1 zodiacepin-2-ona, se obtuvo el producto deseado, que se fundió a alrededor de 140°C. y se descompuso gradualmente con espumación a temperatura más alta.

5 Ejemplo 4

Cloruro de 7-bromo-5-fenil-2-oxo-4-(2-hidroxi-etil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepino.

10 Siguiendo el procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, y usando 7-bromo-5-fenil-[5,4-b]-oxazolidino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se obtuvo el producto deseado que se hizo viscoso a alrededor de 160°C y se descompuso con espumado a 231°C.

15 Siguiendo el procedimiento similar al descrito en este ejemplo y usando yoduro de hidrógeno, se obtuvo yoduro de 7-bromo-5-fenil-2-oxo-4-(2-hidroxi-etil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina, que se hizo viscoso a alrededor de 150 - 160°C y se descompuso a alrededor de 245°C.

Ejemplo 5

20 Cloruro de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-2-oxo-4-(2-hidroxi-etil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepino.

25 Siguiendo el procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 y usando 7-cloro-5-(2-clorofenil)-[5.4-b]-oxazolidino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se obtuvo el producto deseado como cristales amarillos, que se hicieron viscosos a alrededor de 170°C y se descompusieron a alrededor de 197°C.

Ejemplo 6

30 Cloruro de 7-cloro-5-(4-nitrofenil)-2-oxo-4-(2-hidroxi-n-propil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepino.



372708

1 Siguiendo el procedimiento similar al descrito en
el Ejemplo 1 y usando 7-cloro-5-(4-nitrofenil)-[5.4-b]-5'-
metiloxazolidino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiacepin-2-
ona, se obtuvo el producto deseado como cristales amarillos
5 que se hicieron viscosos a alrededor de 170°C y se descompu-
sieron a 180°C.

Ejemplo 7

Cloruro de 7-cloro-3-metil-5-fenil-2-oxo-4-(2-hidroxi-n-pro-
10 pil)2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiacepinio.

15 Siguiendo el procedimiento similar al descrito en
el Ejemplo 1, y usando 7-cloro-3-metil-5-fenil-[5.4-b]-5'-
metiloxazolidino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiacepin-2-
ona, se obtuvo el producto deseado como cristales amarillos,
que se hicieron viscosos a alrededor de 169°C, y se descom-
pusieron a 189°C.

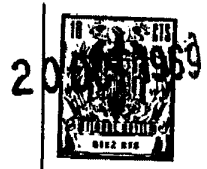
Ejemplo 8

20 Cloruro de 7-bromo-5-(2-clorofenil)-[5.4-b]-oxazolidinó-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiacepin-2-ona, se obtuvo
el producto deseado como cristales amarillos, que se hicieron
viscosos a alrededor de 150°C. y gradualmente se fundieron
a líquido alrededor de 209°C.

Ejemplo 9

25 Cloruro de 7-cloro-5-fenil-2-oxo-4-(3-hidroxi-n-propil)-2,3-
dihidro-1H-1,4-benzodiacepinio.

30 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el
ejemplo 1 y usando 7-cloro-5-fenil-[5.4-b]-tetrahidro-2H-
1',3'-oxacino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiacepin-2-ona.



372708

1

se obtuvo el producto deseado como cristales amarillos que se hicieron viscosos a alrededor de 170°C. y se descompusieron a 238°C.

5

Ejemplo 10

p-toluenosulfonato de 7-cloro-5-fenil-2-oxo-4-(2-hidroxi-n-propil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepinio).

10

A una solución de 3,2 g. de 7-cloro-5-fenil-[5.4-b]-5'-metiloxazolidino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 100 ml. de etanol se agregaron 1,7 g. de ácido p-tolueno sulfónico y la mezcla resultante fué calentada durante alrededor de 10 minutos. El etanol fué eliminado por destilación y el residuo fué lavado dos o tres veces con benceno y después se desecó para dar el producto deseado que comenzó a fundirse a alrededor de 130°C y se descompuso a 228°C.

15

Ejemplo 11.

Bromuro de 3,7,9-trimetil-5-fenil-2-oxo-(2-hidroxi-n-propil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepinio.

20

Siguiendo el procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 y usando 3,7,9-trimetil-5-fenil-[5.4-b]-5'-metiloxazolidino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona y bromuro de hidrógeno, respectivamente, se obtuvo el producto deseado como cristales amarillo, que se hicieron viscosos con calentamiento y se fundieron a alrededor de 200°C.

25

Ejemplo 12.

Cloruro de 7-cloro-1-etil-5-fenil-2-oxo-4-(2-hidroxi-n-propil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepinio.

30

**372708**

1 Siguiendo el procedimiento similar al descrito en
el Ejemplo 1 y usando 7-cloro-1-etil-5-fenil-[5.4-b]-5'-
metiloxazolidino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-
ona, se obtuvo el producto deseado como cristales amarillos,
5 que comenzaron a fundirse gradualmente a alrededor de 150°C,
se hicieron viscosos a 165°C. y finalmente se fundieron a
180°C.

Ejemplo 13.

10 Cloruro de 7-cloro-5-(o-tolil)-2-oxo-4-(2-hidroxi-n-propil)-
-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepinio.

15 Siguiendo el procedimiento similar al descrito en
el Ejemplo 1, y usando 7-cloro-5-(o-tolil)-[5.4-b]-5'-me-
tolaxozilidino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-
ona, se obtuvo el producto deseado como cristales amarillos,
que se hicieron viscosos a alrededor de 170°C y se fundieron
enteramente a 197°C.

Ejemplo 14

20 Cloruro de 7-5-fenil-2-oxo-4-(hidroxi-etil)-2,3-dihidro-1H-
1,4-benzodiazepinio.

25 Siguiendo el procedimiento similar al descrito en
el Ejemplo 1 y usando 7-nitro-5-fenil-[5.4-b]-oxazolidino-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona se obtuvo el
producto deseado como cristales que se fundieron a 224 -
230°C. (con descomposición).

Ejemplo 15

30 Cloruro de 7-cloro-5-fenil-2-oxo-4-(2-mercaptoetil)-2,3-di-
hidro-1H-1,4-benzodiazepinio.



20 OCT 1952

- 20.-

372708

1 Siguiendo el procedimiento similar al descrito en
el Ejemplo 1 y usando 7-cloro-5-fenil-[5.4-b]-tiazolidino-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se obtuvo el
5 producto deseado como cristales amarillos que se hicieron
viscosos a alrededor de 180°C - 185°C, y se fundieron ente-
ramente con descomposición a 257°C.

Ejemplo 16

10 Cloruro de 7-cloro-5-fenil-2-oxo-4-(2-hidroxi-etil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepinio.

15 Una solución de 8.1 g. de 7-cloro-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona y 4,1 g. de bromhidrina de etileno en 50 ml. de dioxano se calentó a reflujo durante 30 horas, mientras que se mantuvo una introducción muy moderada de gas de cloruro de hidrógeno desecado. Después de completada la reacción, el disolvente fue separado por destilación desde la mezcla de reacción y el residuo fue recristalizado desde cloroformo-éter para dar el producto deseado como cristales amarillos fundiéndose a 243°C (con descomposición).

Ejemplo 17.

20 Cloruro de 7-cloro-5-fenil-2-oxo-4-(2-hidroxi-n-propil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepinio.

25 Una mezcla de 4,8 g. de 7-cloro-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona y 2,9 g. de 1-bromo-2-hidroxipropano se calentó a 100 - 120°C. durante 25 horas, mientras se mantuvo una muy moderada introducción de cloruro de hidrógeno desecado. Después de completada la reacción, la

50



1 mezcla de reacción se concentró y el residuo fué recristaliza
do desde cloroformo-éter para dar el deseado producto como
cristales, que se ablandaron a alrededor de 160°C y se descom
pusieron con espuna a 237°C.

5 Ejemplo 18

Cloruro de 7-cloro-1-(4-clorobencil)-5-fenil-2-oxo-4-(2-hi
droxi-n-dihidro-1H-1,4-benzodiazepinio.

10 Siguiendo el procedimiento similar al descrito en
el Ejemplo 19 y usando 7-cloro-1-(4-clorobencil)-5-fenil-
2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se obtuvo el produc
to deseado como cristales, que se fundieron a alrededor de
140°C. y se descompusieron gradualmente con espuna a tempe
ratura más elevada.

15 Ejemplo 19

Cloruro de 7-bromo-5-fenil-2-oxo-4-(2-hidroxietil)-2,3-di
hidro-1H-1,4-benzodiazepinio.

20 Siguiendo el procedimiento similar al descrito en
el Ejemplo 18 y usando 7-bromo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-
benzodiazepin-2-ona, se obtuvo el producto deseado como cris
tales, que se reblandecieron a alrededor de 160°C. y se des
compusieron con espuma a 231°C.

25 Siguiendo el procedimiento similar al descrito en
este Ejemplo y usando yoduro de hidrógeno se obtuvo yoduro
de 7-bromo-5-fenil-2-oxo-4-(2-hidroxietil)-2,3-dihidro-1,4-
benzodiazepinio como cristales, que se reblandecieron a
160°C. y se descompusieron a 245°C.

Ejemplo 20.

30 Cloruro de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-2-oxo-4-(2-hidroxietil)

2006



372708

- 22.-

1 -2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepinio.

5 Siguiendo el procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18 y usando 7-cloro-5-(2-clorofenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona se obtuvo el producto deseado como cristales, que se ablandaron a alrededor de 17°C y se descompusieron a 197°C.

Ejemplo 21

10 Cloruro de 7-cloro-5-(4-nitrofenil)-2-oxo-4-(2-hidroxi-n-propil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepinio

15 Siguiendo el procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18 y usando 7-cloro-5-(4-nitrofenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se obtuvo el producto deseado como cristales amarillos, que se reblandecieron a alrededor de 170°C y descompusieron a 180°C.

Ejemplo 22

Cloruro de 7-cloro-3-metil-5-fenil-2-oxo-4-(2-hidroxi-n-propil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepinio

20 Siguiendo el procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18 y usando 7-cloro-3-metil-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona se obtuvo el producto deseado como cristales amarillos, que se reblandecieron a 169°C y fundieron enteramente a 189°C.

Ejemplo 23

25 Cloruro de 7-bromo-5-(2-clorofenil)-2-oxo-4-(2-hidroxietil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepinio

30 Siguiendo el procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18 y usando 7-bromo-5-(2-clorofenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se obtuvo el producto deseado



372708

1 como cristales amarillos, que se reblandecieron a alrededor de 150°C y fundieron gradualmente a líquido a 209°C.

Ejemplo 24

5 Cloruro de 7-cloro-5-(o-tolil)-2-oxo-4-(2-hidroxi-n-propil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepinio

10 Siguiendo el procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18 y usando 7-cloro-5-(o-tolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se obtuvo el producto deseado como cristales amarillos, que se hicieron líquidos a alrededor de 200°C.

Ejemplo 25

Bromuro de 3,7,9-trimetil-5-fenil-2-oxo-4-(2-hidroxi-n-propil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepinio

15 Siguiendo el procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18 y usando 3,7,9-trimetil-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona se obtuvo el producto deseado como cristales amarillos, que se hicieron líquidos a alrededor de 200°C.

20 Ejemplo 26

Cloruro de 7-cloro-1-etil-5-fenil-2-oxo-4-(2-hidroxi-n-propil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepinio

25 Siguiendo el procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18 y usando 7-cloro-1-etil-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se obtuvo el producto deseado como cristales amarillos, que se reblandecieron a alrededor de 150°C. y se fundieron enteramente a 180°C.

Ejemplo 27

30



20

: 24.-

372708

1 Cloruro de 7-nitro-5-fenil-2-oxo-4-(2-hidroxietil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepinico.

5 Siguiendo el procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 18 y usando 7-nitro-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se obtuvo el producto deseado como cristales fundiéndose a 224 - 230°C. (con descomposición).

Ejemplo 28

10 7-cloro-fenil- [5.4-b] -oxazolidino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona

15 A una solución de 3,6 g. de cloruro de 7-cloro-5-fenil-2-oxo-4-(2-hidroxietil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepinico en 50 ml. de agua se agregó continuamente una solución acuosa al 5% de carbonato sódico hasta que el pH de la solución alcanzó pH 8.0 - 9.0. Después se recuperó la sustancia, que se precipitó en el lugar, por filtración y se desecó para dar el producto deseado como cristales fundiendo a 175 - 176.5°C.

20 Siguiendo al procedimiento similar al descrito arriba, pero sustituyendo la correspondiente sal de benzodiazepinico por cloruro de 7-cloro-5-fenil-2-oxo-4-(2-hidroxietil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepinico, se obtuvieron los siguientes compuestos de benzodiazepina:

25 7-nitro-5-fenil- [5.4-b] -oxazolidino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (punto de fusión 180 - 182°C);
7,8-dicloro-5-fenil- [5.4-b] -5'-metioxazolidino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (punto de fusión 196 - 197,5°C.);

30



- 1 7-cloro-1-metil-5-fenil- [5.4-b] -oxazolidino-2,3,4,5-tetra-
hidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (punto de fusión 181-183°C)
- 3,7,9-trimetil-5-fenil- [5.4-b] -oxazolidino-2,3,4,5-tetra-
hidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (punto de fusión 218-221°C)
- 5 7-cloro-1-metil-5-(2-clorofenil)- [5.4-b] -oxazolidino-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona- (punto de
fusión 155 - 158°C.);
- 7-nitro-1-metil-5-fenil- [5.4-b] -5'-metiloxazolidino-2,3-
10 4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona- (punto de fusión
156 - 158°C.);
- 7-cloro-5-(2-clorofenil)- [5.4-b] -5'-metiloxazolidino-2,3,
4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (punto de fusión
190-192°C. con descomposición);
- 15 7-cloro-5-(2-fluorofenil)- [5.4-b] -oxazolidino-2,3,4,5-
tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona- (punto de fusión
181 - 183°C.);
- 7-bromo-5-(2-clorofenil)- [5.4-b] -oxazolidino-2,3,4,5-te-
trahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona- (punto de fusión 204,5
20 - 207°C. con descomposición);
- 7-bromo-5-(2-clorofenil)- [5.4-b] -5'-metiloxazolidino-2,3,
4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (punto de fusión
196 - 198°C. con descomposición);
- 25 7-cloro-5-(2-metilfenil)- [5,4-b] -5'-metiloxazolidino-2,3,
4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (punto de fusión
203 - 205°C. con descomposición);
- 7-cloro-5-(4-nitrofenil)- [5.4-b] 5'-metiloxazolidino-2,3,
30 4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (punto de fusión
193 - 195°C.);



372708

1 7-cloro-3-metil-5-fenil- [5.4-b] -5'-metiloxazolidino-2,3-
4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (punto de fusión
216 - 217°C.);

5 7-cloro-3-metil-5-fenil- [5.4-b]-tiazolidinó-2,3,4,5-tetra-
hidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (punto de fusión 205 -
207°C.); y

7-cloro-5-fenil- [5.4-b]-tiazolidino-2,3,4,5-tetrahidro-
1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (punto de fusión 241 - 243°C.).

10 Ejemplo 29

7-cloro-5-fenil-[5.4-b] -5'-metiloxazolidino-2,3,4,5-tetra-
hidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15 A una solución de 4,8 g. de bromuro de 7-cloro-
5-fenil-2-oxo-4-(2-hidroxipropil)-2,3-dihidro-1H-1,4-
benzodiazepinio en 40 ml. de etanol se añadieron a porcio-
nes 3 ml. de piridina. Después se recuperó por filtración
la sustancia, que se precipitó en el sitio, se lavó con eta-
nol y desecó para dar el producto deseado como cristales
fundiéndose a 186 - 188°C.

20 Ejemplo 30

7-cloro-9-metil-5-fenil-[5.4-b]-5'-metiloxazolidino-2,3,4,
5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25 A una mezcla de 3,4 g. de cloruro de 7-cloro-9-
metil-5-fenil-2-oxo-4-(2-hidroxipropil)-2,3-dihidro-1H-
1,4-benzodiazepinio en 50 ml. de benceno, se agregaron, a
porciones con agitación, 2,0 g. de trietilamina. Después se
continuó la agitación durante alrededor de 1 hora. El ben-
ceno fué separado por destilación, el residuo se lavó con

2000



372708

1

agua y después recristalizó desde etanol para dar el producto deseado fundiéndose a 251 - 253°C.

5

Siguiendo el procedimiento similar al arriba descrito y usando p-tolueno sulfonato de 7-cloro-1-etil-5-fenil-2-oxo-4-(2-hidroxi-n-propil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepino se obtuvo 7-cloro-1-etil-5-fenil- [5.4-b] -5'-metiloxazolidino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona como cristales fundiendo a 158 - 160°C.

10

Ejemplo 31

7-cloro-5-(2-clorofenil)- [5,4-b]-oxazolidino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15

Siguiendo el procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 30 y usando cloruro de 7-cloro-(2-clorofenil)-2-oxo-4-(2-hidroxietil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepino, el producto deseado se obtuvo como cristales fundiendo a 201 - 204°C. (con descomposición)

20

Ejemplo 32

7-cloro-5-fenil- [5.4-b] -tetrahidro-2H-1',3'-oxacino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25

Siguiendo el procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 30 y usando yoduro de 7-cloro-5-fenil-2-oxo-4-(3-hidroxi-n-propil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepino, el producto deseado se obtuvo como cristales fundiendo a 221 - 223° C.

30

Ejemplo 33

7-cloro-3-etil-5-fenil- [5.4-b]-oxazolidino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.



20

372708

- 28.-

1

Siguiendo el procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 30 y usando bromuro de 7-cloro-5-fenil-3-etil-2-oxo-4-(2-hidroxietil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepinio, se obtuvo el producto deseado como cristales fundiendo a

5

183 - 184°C.

Ejemplo 34.

7-cloro-1-bencil-5-fenil-[5.4-b]-5'-metiloxazolidino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10

A una solución de 5,8 g. de cloruro de 7-cloro-1-bencil-5-fenil-2-oxo-4-(2-hidroxipropil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepinio en 30 ml. de agua se agregó lentamente y a porciones una cantidad sustancial de agua hasta que la solución se hizo turbia y después la sustancia cristalina así precipitada, se recuperó por filtración y se desecó para dar el producto deseado como cristales, fundiendo a 154 - 157°C.

15

20

N O T A . -

=====

25

La presente patente de invención consta de las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la preparación de una nueva clase de sales de benzodiazepinio, particularmente teniendo la fórmula (I)

30



20

-29.-

372708

1

5

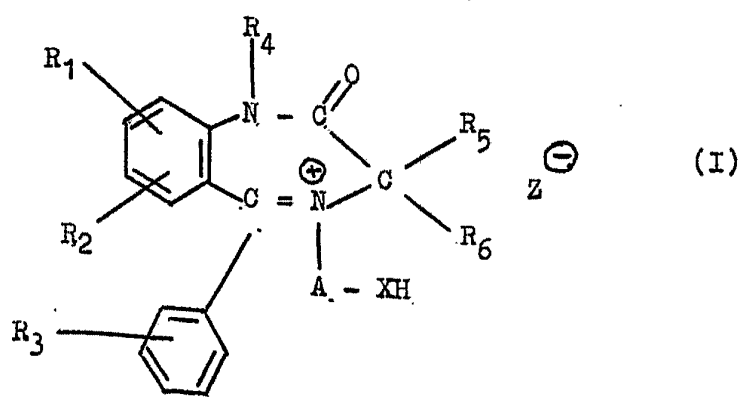
10

15

20

25

30



en que R_1 , R_2 , R_3 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa, átomo de hidrógeno, un grupo de alquilo inferior, un grupo de alcoxi inferior, un átomo de halógeno, grupo hidroxil, grupo nitro, grupo ciano, un grupo de acilo, grupo trifluormetilo, grupo amino, un grupo acilamino, grupo N-mono(alquilo inferior)amino, un grupo N-di(alquilo inferior)amino, un grupo aciloxi, grupo carboxilo, un grupo alcoxicarboxilo, carbamoilo, un grupo N-mono(alquilo inferior)carbamoilo, un grupo N-di(alquilo inferior)carbamoilo, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfinilo inferior o un grupo alquilsulfonilo inferior;

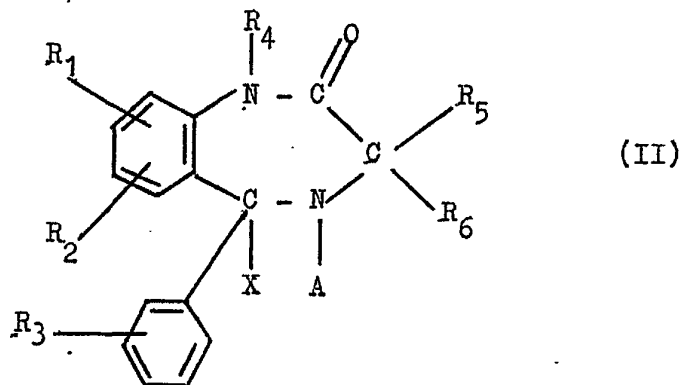
R_4 representa, átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo aralquilo, grupo fenacilo; R_5 y R_6 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa, átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior; A representa un grupo polimetileno, que puede estar sustituido con un grupo de alquilo inferior o grupo fenilo;



1

X representa átomo de oxígeno o átomo de azufre; y
 Z representa un radical ácido, caracterizado porque compren
 de las operaciones de (A) tratar un compuesto teniendo la
 fórmula (II)

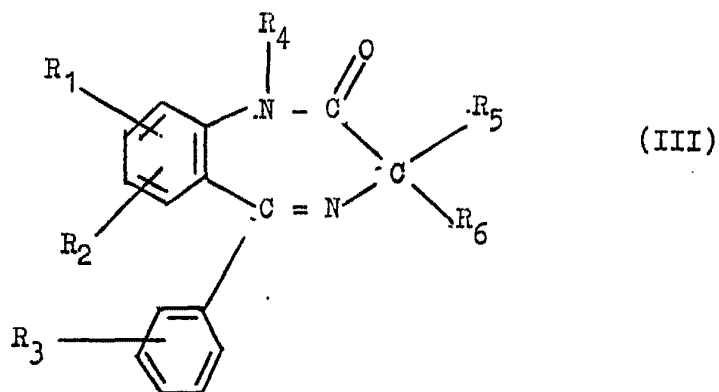
5



10

en que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , A y X son como se define
 arriba, con un ácido, o (B) hacer reaccionar un compuesto
 teniendo la fórmula (III)

15



20

25

en que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son como se define anterior-
 mente, con un compuesto teniendo la fórmula (IV)



en que A y X son como se ha definido anteriormente é Y re-

30



372708

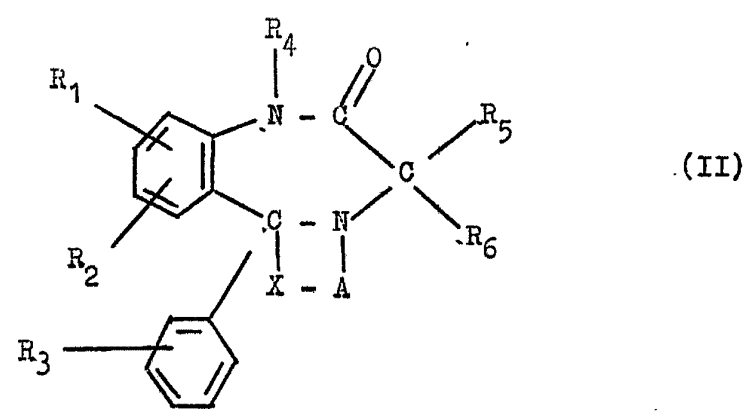
1

presenta un átomo de halógeno en presencia de un ácido.

5

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por comprender la operación de tratar un compuesto teniendo la fórmula (II)

10



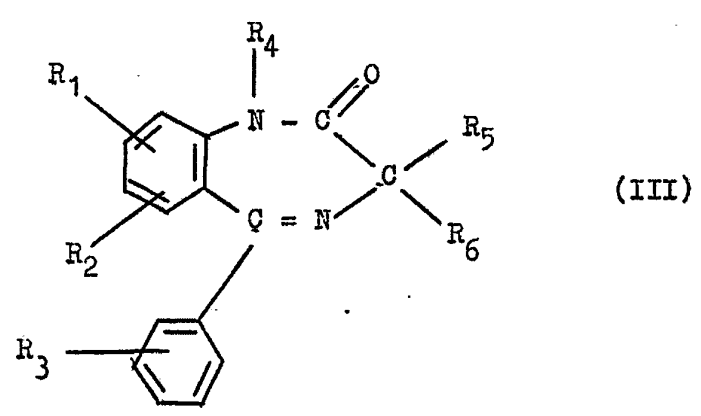
15

en que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X y A son como se define arriba, con un ácido.

20

3.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende el hacer reaccionar un compuesto teniendo la fórmula (III)

25



30

en que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ son como se define arriba, con un compuesto teniendo la fórmula (IV)



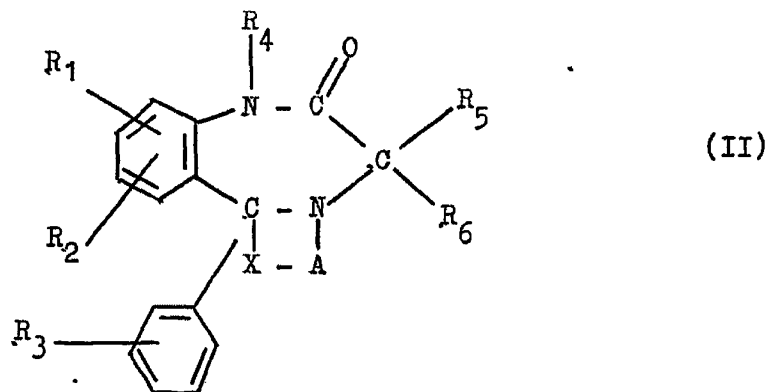


372708

1 en que A y X son como se define arriba é Y representa un átomo de halógeno en presencia de un ácido.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, para preparar un compuesto teniendo la fórmula (II)

5



10

en que R₁, R₂ y R₃ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa, átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo de alcoxi inferior, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo acilo, grupo trifluorometilo, grupo amino, un grupo acilamino, un grupo N-mono (alquilo inferior)amino, un grupo N-di(alquilo inferior)amino, un grupo aciloxi, grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, grupo carbamoilo, un grupo N-mono(alquilo inferior)carbamoilo, un grupo N-di(alquilo inferior)carbamoilo, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfinilo inferior o un alquilsulfonilo inferior;

15

20

25

R₄ representa, átomo de hidrógeno, un grupo de alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo aralquilo, un grupo arilo o un grupo fenacilo;

R₅ y R₆ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior;

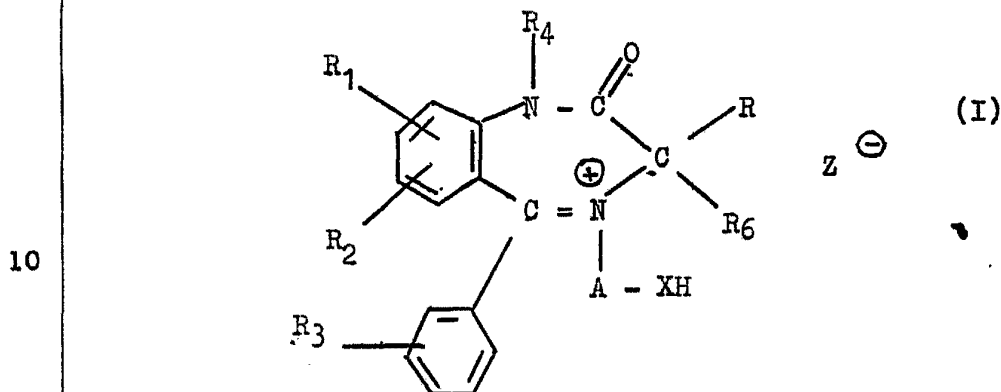
30



372708

- 33.-

1 A representa un grupo polimetileno que puede estar
 sustituido con un grupo alquilo inferior o grupo fenilo; y
 X representa, átomo de oxígeno o átomo de azufre,
 caracterizado porque comprende la operación de tratar un
 5 compuesto teniendo la fórmula (I)



15 en que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , A y X son como se ha definido
 arriba y Z es un radical ácido, con agua o una base.

5.- Procedimiento para la preparación de una nueva
 clase de sales de benzodiazepinio.

Según se describe y reivindica en la presente memoria
 descriptiva, la cual consta de treinta y tres hojas
 foliadas y escritas por una sola de sus caras.

20 Madrid, a 20 de Octubre de 1969.

CARLOS ROJAS
 P.R.

25

30

POOR
QUALITY