

387 138

P. 46.759

Case 1/337, 365, 372

3. Ausscheidungsanmeldung

SECCION TECNICA
CLASIFICACION P. C.
CLASE <u>Co1</u> <u>AGI</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

387138



**Memoria descriptiva**

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

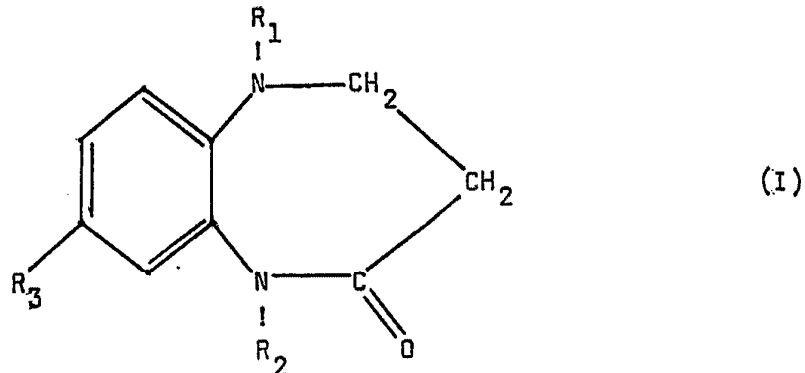
entidad / ~~nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Ingelheim/Rhein, República Federal Alemana

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS TETRAHIDRO-  
-1,5-BENZODIAZEPIN-4-ONAS"  
(Clase Internacional C07d)



El invento concierne a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I



en la que  $R_1$  significa un radical alcoholo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado con 1 a 6 átomos de carbono, un radical alcoholo con 2 a 3 átomos de carbono sustituido por un grupo hidroxilo en posición omega, un grupo cicloalcoholmetilo con 3 a 6 átomos de carbono en el anillo o el grupo formilo;

15

$R_2$  significa un grupo alfa-piridilo o un grupo fenilo, de los cuales el último puede estar sustituido en posición orto por un átomo de halógeno o un grupo nitro o trifluorometilo; y

20

$R_3$  significa hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo-trifluorometilo, nitro o ciano; así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

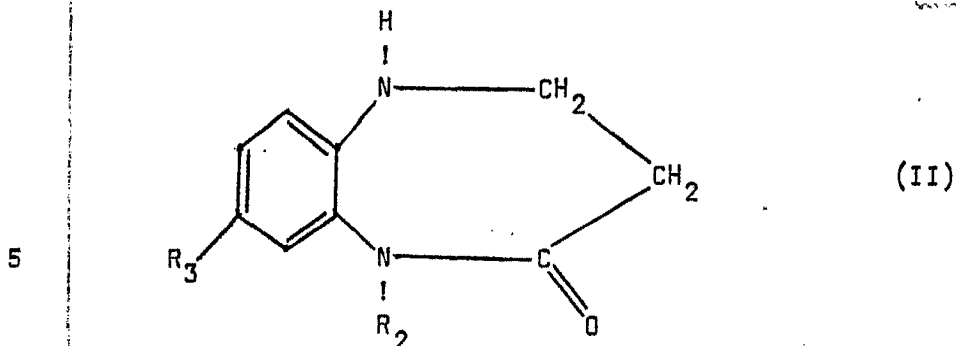
25

Los nuevos compuestos pueden ser preparados del siguiente modo:

Alcoholación de compuestos de la fórmula general II

387 138

11 ENE



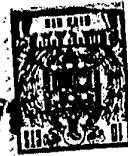
10 en la que  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba citados, con agentes de alcoholación usuales de la fórmula III



15 en la que  $R_1$  tiene los significados arriba indicados, y X significa un radical ácido fácilmente separable de modo aniónico, tal como por ejemplo un átomo de halógeno o un radical de ácido toluénsulfónico, eventualmente en presencia de agentes de condensación básicos, tales como amida de sodio o alcoholato de sodio.

20 Si  $R_1$  significa un radical hidroxialcoholo, la alcoholación de compuestos de la fórmula general II se lleva a cabo preferiblemente mediante un halógeno alcohol con adición de una base débil orgánica o inorgánica, ventajosamente bajo calentamiento y eventualmente en autoclave. En ciertos casos es útil la adición de un disolvente orgánico, por ejemplo de un alcohol inferior o superior.

25 El grupo hidroxietilo puede ser introducido también por reacción de un compuesto de la fórmula general II con óxido de etileno en presencia de una base fuerte, por ejemplo Triton B y eventualmente de un disolvente o mezcla de  
30 disolventes apropiados, tales como un alcohol, tetrahidro-



furano, dimetilformamida, eventualmente en mezcla con agua.

5 Si  $R_1$  significa un radical formilo, la reacción tiene lugar por calentamiento de un compuesto de la fórmula general II en ácido fórmico.

Los productos de partida necesarios para los modos de procedimiento a-d en parte son conocidos, y en parte se pueden obtener según los procedimientos abajo descritos.

10 Para la preparación de los productos de partida de la fórmula II son apropiados los modos de procedimiento descritos en la solicitud Nº 380.557 y en las otras divisionales de ella presentadas hoy, siempre que en los productos en ellos resultantes, de la fórmula I,  $R_1$  signifique hidrógeno.

15 Los compuestos de la fórmula I - con excepción de los compuestos l-formílicos -, pueden formar de acuerdo con sus estructura de amina-amida sales por adición de ácido monobásicas. Componentes ácidos apropiados para ello son por ejemplo hidrácidos halogenados, ácido sulfúrico y ácido metánsulfónico.

20 Los compuestos de acuerdo con el invento, así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles constituyen valiosos medicamentos con efecto predominante tranquilizante así como productos intermedios para la preparación de éstos. Se han de resaltar especialmente los compuestos en los que  $R_1$  significa un grupo alcohilo o alquenilo con 1 a 5 átomos de carbono o el radical formilo,  $R_2$  significa un grupo fenilo u otro-clorofenilo, y  $R_3$  significa un átomo de cloro o de bromo o un

25

30

387 138

11 ENE 1970



gruponitro, ciano o trifluorometilo.

5 Como dosis para la administración de los nuevos compuestos de la fórmula general I se proponen 0,5 hasta 50 mg, preferiblemente 1 a 25 mg, como dosis individual, y 5 a 150 mg como dosis diaria.

10 Los compuestos que se pueden obtener de acuerdo con el invento pueden ser administrados solos o en combinación con otras sustancias activas de acuerdo con el invento, eventualmente también en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas tales como agentes espas-  
molíticos o psicofármacos. Formas de administración apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, sumos, emulsiones o polvos dispersables, Table-  
15 tas adecuadas pueden obtenerse por ejemplo mezclando la o las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes de disgregación, tales como fécula de maiz o ácido algí-  
nico, tales como almidón o gelatinas, agentes lubricantes,  
20 tales como estearato de magnesio o taleo, y/o agentes para lograr el efecto de liberación retardada, tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo).

25 Las tabletas pueden consistir también en varias capas.

30 Correspondientemente, se pueden preparar grageas revistiendo núcleos producidos análogamente a las tabletas con agentes utilizados usualmente en revestimientos para grageas, por ejemplo colodión o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto



de liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede constar también de varias capas. Del mismo modo, también la envoltura para grageas pueden constar de varias capas para lograr un efecto de liberación retardada, pudiéndose utilizar las sustancias auxiliares arriba  
5 --citadas en el caso de las tabletas.

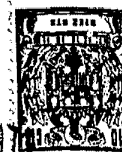
Los zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas de acuerdo con el invento pueden contener adicionalmente también un agente edulcorante, tal  
10 como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas, tales como vainillina o extracto de naranjas. Pueden contener además sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa de sodio,  
15 agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como para-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección se preparan de manera usual, por ejemplo añadiendo agentes de conservación,  
20 tales como para-hidroxibenzoatos, o estabilizadores, tales como sales alcalinas del ácido etiléndiaminotetraacético y son cargadas en frascos o ampollas para inyección.

Las cápsulas que contienen una o varias sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden  
25 ser preparadas por ejemplo mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulándolas en cápsulas de gelatina.

Supositorios apropiados pueden ser preparados por ejemplo mezclando con excipientes previstos para ello,  
30 tales como grasas neutras o polioctilenglicol o sus deriva-

387 138



dos.

11 ENE 1971

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento, sin limitar su extensión.

5 Ejemplo 1: 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona. (Según el modo de procedimiento d).

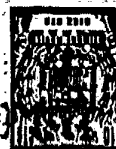
10 4 g de 7-cloro-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona (preparada según el Ejemplo 1) son puestos en ebullición bajo agitación y reflujo durante 20 horas. Se concentra en vacío, se mezcla con 50 ml de agua y 5 ml de lejía sosa 2 N y se extrae por agitación con cloro de metileno. Se seca con sulfato de magnesio, se filtra con succión, se concentra en vacío y se cristaliza con cicloherano. Rendimiento: 3,8 g (90%). P. de f. 137-15 139°C.

Ejemplo 2: 1-(2'-butanil)-7-nitro-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona. (según el modo de procedimiento d).

20 6 g de 7-nitro-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona son disueltos en 20 ml de dimetilformamida anhidra y 30 ml de tetrahidrofurano absoluto, y son mezclados con 1,5 g de amida de sodio. Se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora, se añaden 12 g de bromuro de crotilo y se hace reaccionar durante 2 horas a la 25 temperatura ambiente y a continuación durante 3 horas a 40°C. Para el tratamiento, se añaden 5 ml de metanol, se neutraliza con ácido acético glacial, se concentra por evaporación en vacío, se diluye con 50 ml de agua y se extrae por agitación con cloruro de metileno. Se separa el producto oleoso por cromatografía en columna sobre gel de sí- 30

387 138

11 ENE 19



lice del material de partida, utilizándose como agente de elución acetato de etilo/ciclohexano = 70/30. El producto se cristaliza con éter isopropílico. Rendimiento: 4,5 g (63%). P. de f. 135-137°C.

5            Ejemplo 3: 1-alil-7-cloro-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepín-4-ona. (Según el modo de procedimiento d).

15 g de 7-cloro-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepín-4-ona (preparada según el ejemplo 1) son disueltos en 200 ml de metanol absoluto, y son mezclados con 30 g de bromuro de alilo así como con 10 g de bicarbonato de potasio. Se calienta durante 26 horas bajo reflujo, se concentra por evaporación en vacío y se cristaliza por adición de agua. Después de la filtración con succión, se leva posteriormente con agua y se recristaliza en metanol. Rendimiento: 11 g (83%). P. de f. 138-139°C.

15            Ejemplo 4: 7-bromo-1-beta-hidroxi-etil-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepín-4-ona.

10 g de 7-bromo-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepín-4-ona son disueltos en 500 ml de metanol y 50 ml de agua, son mezclados con 75 ml de óxido de etileno y 0,5 ml de Triton B (hidróxido de N,N,N-trimetil-N-bencilamonio). Después de calentar durante 90 horas a 45°C se concentra la mezcla de reacción en vacío y se cristaliza en agua. Rendimiento: 7,5 g (64%). P. de f. 154-155°C (en metanol).

25            Ejemplo 5: 1-beta-hidroxi-etil-5-fenil-7-trifluorometil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepín-4-ona.

30            10 g de 5-fenil-7-trifluorometil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepín-4-ona son hechos reaccionar

387138

11 ENE 1973



con óxido de etileno, tal como se describe en el Ejemplo 8. El material de partida que no ha reaccionado, así como las impurezas, son separados sobre una columna de gel de sílice (agente de elución acetato de etilo/ciclohexano = 5 75/25). El producto cristaliza después de triturar con éter. Rendimiento: 3,1 g (27%). P. de f. 91-92°C.

Ejemplo 6: 7-bromo-1-gamma-hidroxi-propil-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona.

6,4 g de 7-bromo-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-10 1,5-benzodiazepín-4-ona son calentados a 100°C en autoclave durante 6 horas con 6 g de bicarbonato de potasio, 50 mg de yoduro de potasio y 30 ml de 1-bromopropanol-3. A continuación se concentra en vacío, se recoge en cloruro de metileno y se extrae por agitación con agua. Después del 15 secado con sulfato de magnesio, se concentra por evaporación en vacío y se separan los subproductos sobre una columna de gel de sílice (condiciones como en el Ejemplo 9). Rendimiento: 1,2 g (15,8%). P. de f. 161-163°C.

Ejemplo 7: 7-bromo-1-formil-9-fenil-1H-2,3,4,5-20 tetrahidro-1,5-benzodiazepín-4-ona.

4 g de 7-bromo-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepín-4-ona son calentados bajo reflujo durante 3 horas en 50 ml de ácido fórmico al 85%. La solución es diluída a continuación con agua helada, es neutralizada con amoníaco y es extraída por agitación con cloruro de 25 metileno. Después del secado con sulfato de magnesio, se concentra la solución y se cristaliza en éter. Rendimiento: 3,4 g (78%). P. de f. 158-159°C (en acetona/éter isopropílico).

30 De acuerdo con estos ejemplos se preparaon los



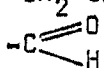

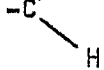

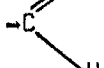
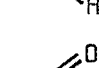
siguientes compuestos:

Ejemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	P. de f. DC	
5	8	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{-CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	170- 71
	9	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	144 - 45
	10	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	160 - 62
	11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> +	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	125 - 26
10	12	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> +	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	138 - 39
	13	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> +	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	126 - 27
	14	-CH <sub>2</sub> -C=CH-	o-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NO <sub>2</sub>	168 - 170
15	15	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2 \end{array}$	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	127
	16	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	135 - 37
	17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	125 - 26
	18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CE <sub>3</sub>	143 - 45
	19	-CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	123 - 25
20	20	-CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	91 - 92
	21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	Aceite
	22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	114- 15
	23	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	Aceite
	24	-CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Br	122 - 24
25	25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Br	141 - 42
	26	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	BR	130 - 31
	27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Br	144 - 45
30	28	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{-CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Br	123 - 24

387 138

11 ENE 19



	/Ejemplo Nº	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	P. de F. °C
	29	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	88 - 89
	30	-CH <sub>3</sub>	o-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	176 - 78
5	31	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Br	158 - 60
	32	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Br	129 - 30
	33	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	188 - 93
	34	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	155-57
	35		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	147 - 48
10	36		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	141 - 42
	37		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	190 - 91
15	38		o-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	146 - 47
	39		o-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	143 - 44
20	40		o-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	211 - 14
25					



Ejemplos de administración farmacéutica

1.- Grageas

Un núcleo para grageas contiene:

5	a) 1-alil-7-cloro-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona	5,0 mg
	Lactosa	28,5 mg
	fécula de maíz	15,0 mg
	Gelatina	1,0 mg
10	Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
		50,0 mg
	b) 1-alil-7-nitro-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona	5,0 mg
15	Lactosa	28,5 mg
	fécula de maíz	15,0 mg
	Gelatina	1,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
20		50,0 mg
	c) 1-(2'-butenil)-7-nitro-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona	5,0 mg
	Lactosa	28,5 mg
25	Fécula de maíz	15,0 mg
	Gelatina	1,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
		50,0 mg

387138

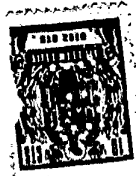
11 ENE 1971



	d)	7-cloro-1-n-propil-5-fenil-1H- 2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzo- diazepin-4-ona	5,0 mg
		Lactosa	28,5 mg
5		Fécula de maíz	15,0 mg
		Gelatina	1,0 mg
		Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
			50,0 mg
10	e)	1-formil-5-fenil-7-trifluorome- til-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5- benzodiazopin-4-ona	5,0 mg
		Lactosa	28,5 mg
		Fécula de maiz	15,0 mg
15		Gelatina	1,0 mg
		Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
			50,0 mg
20	f)	1-formil-5-fenil-7-nitro-1H-2,3,4,5- tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona	5,0 mg
		Lactosa	28,5 mg
		Fécula de maíz	15,0 mg
		Gelatina	1,0 mg
25		Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
			50,0 mg

Preparación:

La mezcla de la sustancia activa con lactosa y fécula de maíz es granulada junto con una solución acuosa al 10% de gelatina a través de un tamiz con 1 mm. de anchura de malla, es secada a 40°C y nuevamente es triturada



a través de un tamiz. El granulado así obtenido es mezclado con estearato de magnesio y es comprimido. Los núcleos así obtenidos son revestidos de modo usual con una envoltante que es aplicada con ayuda de una suspensión acuosa de azúcar, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. Las grageas acabadas son pulidas con ayuda de cera de abejas. Peso final de las grageas: 100 mg.

## 2.- Supositorios

Un cono para supositorios contiene:

10	1-alil-7-cloro-5-fenil-1H- 2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona	5,0 mg
15	Masa para supositorios (por ejemplo Witepsol W 45; una mezcla de triglicéridos)	1695,0 mg

## Preparación:

La sustancia finamente pulverizada es introducida con agitación, con ayuda de un homogeneizador de inmersión, en la masa para supositorios fundida y enfriada a 40°C. La masa es colada en moldes ligeramente enfriados de modo previo a 35°C.

Esta solicitud que corresponde a las presentadas en la República Federal Alemana el 11 de junio de 1969, con el número P 19 29 656.1; República Federal Alemana el 13 de febrero de 1970, con el número P 20 06 600.6; y República Federal Alemana el 23 de abril de 1970, bajo el número P 20 19 627.4, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

387 138

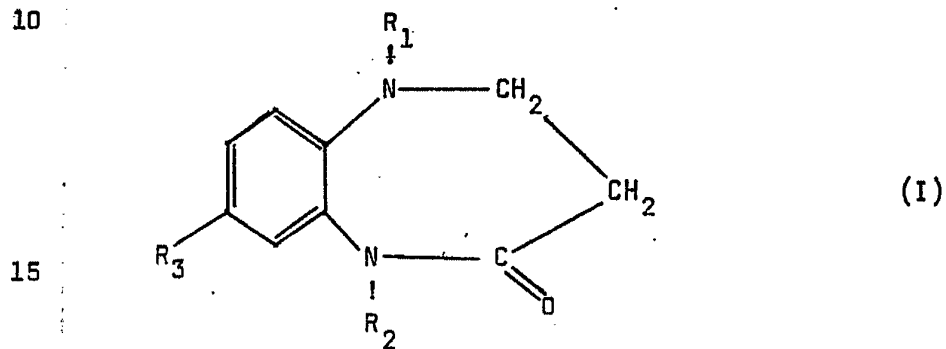


REIVINDICACIONES

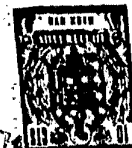
11 ENE 1971

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

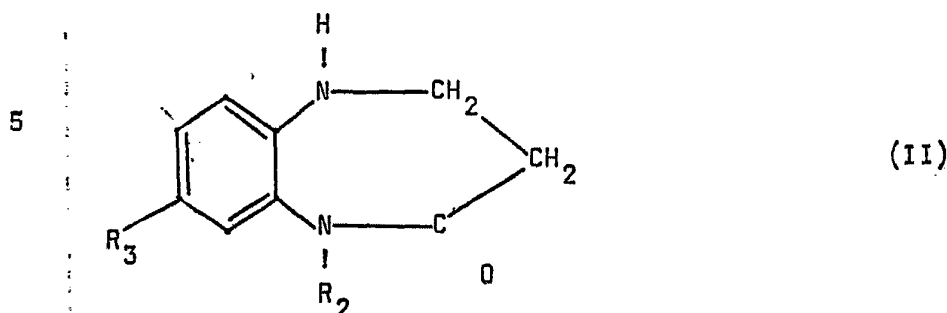
1.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I



en la que  $R_1$  significa, un radical alcoholo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, con 1 a 6 átomos de carbono, un radical alcoholo con 2 a 3 átomos de carbono sustituido por un grupo hidroxilo en posición omega, un grupo cicloalcoholmetilo con 3 a 6 átomos de carbono en el anillo o el grupo formilo;  $R_2$  significa un grupo alfa-piridilo o un grupo fenilo, de los cuales el último puede estar sustituido en posición orto por un átomo de halógeno o un grupo nítro o trifluorometilo; y  $R_3$  significa hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo trifluorometilo, nítro o ciano; así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se hacen



reaccionar compuestos de la fórmula general II



10 en la que  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba citados, con un agente de alcohilación de la fórmula III



15 en la  $R_1$  tiene los significados arriba citados y X significa un radical de ácido fácilmente separable de modo aniónico o, para la preparación de los compuestos que en posición 1 llevan un grupo hidroxietilo, se hace reaccionar con óxido de etileno eventualmente en presencia de una

20 base fuerte o, para la preparación de compuestos 1-formílicos, se calienta con ácido fórmico y porque eventualmente se transforman los productos finales, obtenidos según el procedimiento indicado, en sus sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas.

25 2.- Un procedimiento de preparación de nuevas tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-onas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

*pi*

387 138 11 ENE 1971



Esta Memoria consta de diecisiete hojas escritas  
a máquina por una sólo cara.

Madrid, 11 ENE 1971  
P. A.

Alberto de Azavedo  
Por Poder

2.1.71

BPD/.

*hop*