

P - 46.853

Case 1/363



388200

Memoria descriptiva

388200

SECCION TECNICA
COMISION C.T.C.
CLASE CO7 A61
SUBCLASE D K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / ~~nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República
Federal Alemana.

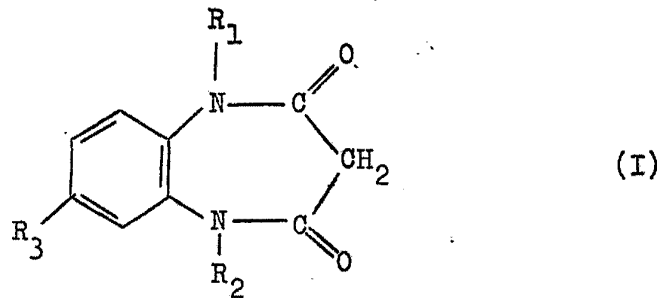
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 5-ARIL-1H-
-1,5-BENZODIAZEPIN-2,4(3H,5H)-DIONAS SUSTITUIDAS"
(Clase Internacional CO7d)

388200

12



El invento concierne a un nuevo procedimiento para la preparación de 5-aril-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-dionas sustituidas de la fórmula general



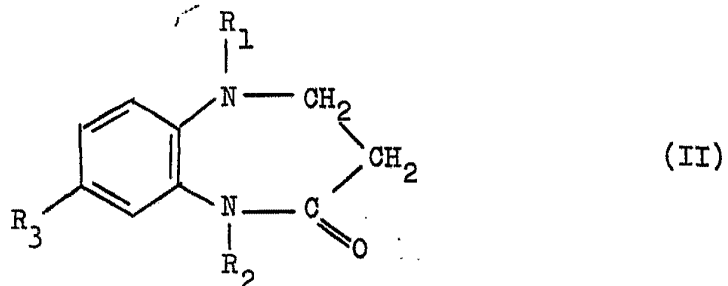
En esta fórmula:

15 R_1 significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, que puede estar sustituido por un grupo hidroxilo, metoxi o acetoxi, el radical ciclopropilmetilo, ciclohexilo o alilo;

20 R_2 significa un átomo de hidrógeno, un radical fenilo eventualmente sustituido en posición orto por un átomo de halógeno o un grupo metilo, metoxi, trifluorometilo, nitro, ciano o alcóxicarbonilo, o un radical piridilo; y

R_3 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o el grupo trifluorometilo, nitro, ciano, acetilo o metóxicarbonilo.

25 El nuevo procedimiento está caracterizado porque se oxida un compuesto de la fórmula general



388200

12



en la que los radicales R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados arriba indicados, con agentes oxidantes fuertes, para formar las correspondientes 2,4-dionas.

5 Ya era sabido que las 2,3-dihidrobenzodiazepinas de la serie 1,4 pueden ser oxidadas con agentes oxidantes fuertes para formar las correspondientes 2,3-dihidrobenzodiazepin-2-onas (véase R. J. Freyer y colaboradores J. Org. Chem., Volumen 30, páginas 1308 y siguientes (1965)). No obstante, los rendimientos en esta serie son muy malos; así,
10 por ejemplo, el rendimiento de 7-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona asciende sólo a 2,4%.

Por el contrario, las benzodiazepinas de la serie 1,5 son conocidas como extraordinariamente sensibles a la hidrólisis; en el caso de acción de ácidos aparece con facilidad una rotura del anillo o un estrechamiento del anillo
15 para formar el imidazol (véase J. Am. Chem. Soc., Volumen 66, página 1810 (1910)). Se debía esperar por lo tanto que una oxidación en medio ácido fuerte modificase la estructura del anillo en el sentido antes descrito.

20 No obstante, de modo sorprendente, la oxidación transcurre aquí con facilidad y logrando elevados rendimientos de los productos finales deseados; una parte de los compuestos puede ser oxidada incluso en pocos minutos a la temperatura ambiente.

25 La oxidación tiene lugar preferiblemente mediante ácido crómico/ácido sulfúrico, pero también son bien apropiados para el procedimiento descrito permanganato de potasio y dióxido de manganeso activado.

30 Para la oxidación con ácido crómico/ácido sulfúrico y permanganato de potasio se han acreditado especialmen

388200

12 FEB 1971



te disolventes miscibles con agua, que no pueden ser oxidados incluso bajo las condiciones de reacción antedichas, por ejemplo acetona, metiletilcetona, ácido acético glacial, dioxano, tetrahidrofurano o mezclas de estos disolventes.

5 La oxidación con dióxido de manganeso activado también se puede llevar a cabo bien además de ello utilizando acetato de etilo, éter dietílico, cloruro de metileno o cloroformo.

10 La temperatura de reacción a utilizar depende de la sustancia de partida empleada en cada caso y varía en general entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente escogido. Para la preparación de los productos finales que en posición 1 llevan un grupo hidroxialcohilo ($R_1 =$ hidroxialcohilo), se parte convenientemente de las correspondientes 1-aciloxialcohol-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-4-onas y se separa el grupo acilo a continuación de la oxidación.

15 Dichos productos finales de la fórmula general I, en que R_1 significa un átomo de hidrógeno, pueden ser alcoholados eventualmente de modo posterior de manera usual.

20 Los productos finales de la fórmula general I obtenidos del modo precedentemente descrito poseen propiedades psicosedantes y anticonvulsivas fuertes junto con muy pequeña toxicidad y deben encontrar utilización en calidad de tranquilizantes. Se han de hacer resaltar aquí especialmente los compuestos en los que R_1 significa un átomo de hidrógeno, el grupo metilo, beta-hidroxietilo o alilo, R_2 significa el radical fenilo o el radical alfa-piridilo y R_3 significa un átomo de halógeno o el grupo trifluorometilo o nitro.

30

388200

12 FEB 1961



Como dosis para la utilización de los nuevos com-
puestos de la fórmula general II se proponen 1-50, preferi-
blemente 5-25 mg como dosis individual y 10-150 mg como do-
sis diaria.

5 Para la administración en la terapia, los nuevos
compuestos son mezclados con materiales de carga o excipien-
tes, agentes disgregantes, extendedores, aglutinantes, lu-
bricantes, espesantes o diluyentes farmacéuticos usuales,
10 disolventes o agentes favorecedores de la disolución o agen-
tes para lograr un efecto de liberación retardada, que per-
miten una administración enteral o parenteral. Como formas
de preparados farmacéuticos entran en consideración, por
ejemplo, tabletas, grageas, píldoras, cápsulas, soluciones,
15 suspensiones o emulsiones, pudiendo añadirse además a las
nuevas sustancias activas también agentes de conservación
o de estabilización, emulgentes, sustancias tampón y tam-
bién otros agentes terapéuticos, por ejemplo agentes espas-
molíticos o psicofármacos.

20 Ejemplo 1: 7-nitro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-
-2,4(3H,5H)-diona.

 0,23 moles = 65 g de 7-nitro-5-fenil-2,3,4,5-te-
trahidro-1H-1,5-benzodiazepin-4-ona de p. de f. 241°C son
disueltos o suspendidos en 2000 ml de acetona. En el espa-
cio de 15 minutos se añade gota a gota una solución de 120
25 ml de reactivo de ácido cromosulfúrico puro (40 g de CrO₃,
38 ml de H₂SO₄, 150 ml de H₂O). La mezcla de reacción que
se calienta es agitada durante 20 minutos. La solución es
separada por decantación de las sales de cromo separadas y
es concentrada a aproximadamente 300 ml. Se vierte el resi-
30 duo en 500 ml de agua, se pone nuevamente en ebullición du

388200

12



rante corto tiempo y se deja separar por cristalización en baño de hielo.

Rendimiento: 63,5 g (92% de la teoría); p. de f.: 272-274°C (en acetonitrilo).

5

Ejemplo 2: 1-metil-7-nitro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona.

0,1 moles = 29,7 g de 1-metil-7-nitro-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona de p. de f. 123-125°C son oxidados análogamente al Ejemplo 1. Se obtienen 27,6 g = 88% de la teoría del compuesto del título de p. de f. 178-180°C.

10

Ejemplo 3: 1-etil-7-nitro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona.

0,1 moles = 31,1 g de 1-etil-7-nitro-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona de p. de f. 160-162°C son oxidados análogamente al Ejemplo 1. Se obtienen 29,4 g = 90% de la teoría del compuesto del título de p. de f. 257-259°C.

15

Ejemplo 4: 1-isopropil-7-nitro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona.

0,1 moles = 32,5 g de 1-isopropil-7-nitro-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona de p. de f. 170-171°C son oxidados análogamente al Ejemplo 1. Rendimiento: 28,0 g = 82% de la teoría de 1-isopropil-7-nitro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona de p. de f. 212-213°C.

20

25

Ejemplo 5: 1-alil-7-nitro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona.

0,1 moles = 32,3 g de 1-alil-7-nitro-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona de p. de f.

30

388200

12 FEB 1971



126-127°C son oxidados análogamente al Ejemplo 1. Rendimiento: 25,4 g = 75% de la teoría del compuesto del título de p. de f. 237-239°C.

5 Ejemplo 6: 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona.

0,276 moles = 79 g de 7-cloro-1-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-4-ona (p. de f. 133-139°C) son disueltos en 2000 ml de acetona y son oxidados tal como se describe en el Ejemplo 1. Después de concentrar por evaporación la solución en acetona, se recoge en cloruro de metileno, se lava con agua, se seca y se concentra por evaporación hasta 250-300 ml. Por adición de éter diisopropílico se obtienen 68 g (82% de la teoría) de producto cristalizado de p. de f. 179-182°C.

15 Ejemplo 7: 5-fenil-7-trifluorometil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona.

0,113 moles = 34,5 g de 5-fenil-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-4-ona (p. de f. 152-153°C) son disueltos o suspendidos en 300 ml de ácido acético glacial y son mezclados con 60 ml de mezcla de ácido cromosulfónico. Se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente y se vierte a continuación en 3 litros de agua. El producto bruto precipitado es filtrado con succión, es lavado posteriormente con agua y es recogido en cloruro de metileno. Después de lavar, secar y concentrar por evaporación, se obtienen, por adición de éter isopropílico, 30 g (83% de la teoría) del compuesto del título de p. de f. 258-260°C.

25 Ejemplo 8: 5-fenil-7-trifluorometil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona.

388200

12 FEB 1971



0,02 moles = 6 g de 5-fenil-7-trifluorometil-
-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-4-ona de p. de f.
152-153°C son disueltos en 100 ml de acetona pura y, des-
pués de añadir 20 g de permanganato de potasio y 30 ml de
5 agua, son puestos en ebullición bajo reflujo durante 1 hora.
Por filtración con succión sobre Kieselgur se separa del
dióxido de manganeso precipitado y se concentra el filtrado
por evaporación. El residuo es recogido en cloruro de meti-
leno y es tratado tal como se describe en el Ejemplo 7. Ren-
10 dimiento: 2 g (32% de la teoría). P. de f. 258-260°C.

Ejemplo 9: 1-metil-5-fenil-7-trifluorometil-1H-
-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona.

0,016 moles = 5 g de 1-metil-5-fenil-7-trifluoro-
metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-4-ona (p. de
15 f. 91-92°C), son disueltos en 200 ml de acetato de etilo y,
después de añadir 15 g de dióxido de manganeso activado,
son puestos en ebullición bajo reflujo durante 20 horas. Se
filtra con succión sobre Kieselgur, se concentra el filtra-
do por evaporación, se recoge el residuo en cloruro de meti-
20 leno y se sigue tratando tal como anteriormente.

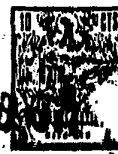
Rendimiento: 1,5 g (28% de la teoría) del compues-
to del título; p. de f. 205-206°C.

Ejemplo 10: 1-metil-7-nitro-5-fenil-1H-1,5-benzo-
diazepin-2,4(3H,5H)-diona.

0,017 moles = 5 g de 1-metil-7-nitro-5-fenil-
25 -2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-4-ona (p. de f.
123-125°C) son suspendidos en 100 ml de tetrahidrofurano y
son puestos en ebullición bajo reflujo durante 15 horas con
15 g de dióxido de manganeso activado. La carga a continua-
30 ción es filtrada con succión, es concentrada parcialmente

388200

12 FEB



por evaporación en vacío y es tratada de modo usual. Rendimiento: 2,1 g (40% de la teoría); p. de f. 178-180°C.

Ejemplo 11: 1-beta-acetoxietil-7-cloro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona.

5 0,05 moles = 17,9 g de 1-beta-acetoxietil-7-cloro-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona son oxidados análogamente al Ejemplo 10. A partir de la solución en acetato de etilo se obtienen, al concentrar por evaporación, cristales incoloros de p. de f. 168-170°C. Estos son disueltos o suspendidos en la cantidad triple de lejía de sosa metanólico-acuosa al 10% y son agitados durante 30 minutos a la temperatura ambiente. A continuación se vierte en agua, se extrae por agitación con cloruro de metileno y, después de concentrar por evaporación la fase en cloruro de metileno y de recristalizar el residuo en etanol, se obtienen 5 g del compuesto hidroxílico p. de f. 210°C (= 33% de la teoría).

Ejemplo 12: 1-metil-7-nitro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona.

20 0,13 moles = 40 g de 7-nitro-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona son suspendidos en 600 ml de tetrahidrofurano y, después de añadir 6,4 g de suspensión de hidruro de sodio al 50%, son llevados a solución. Después de esto se agregan 8,5 ml de yoduro de metilo, se agita durante una hora a 45°C, se añaden 8,5 ml más de yoduro de metilo y se agita nuevamente durante una hora. La solución es mezclada con algunas gotas de ácido acético glacial, es concentrada por evaporación, el residuo es recogido en cloruro de metileno, es lavado con agua, la fase en cloruro de metileno es secada, el disolvente es evaporado y es recristalizado en

388200

12



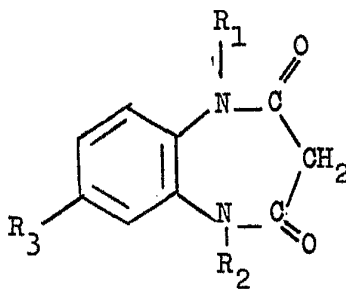
cloruro de metileno/éter diisopropílico. Rendimiento: 35 g.
de p. de f. 179-181°C.

Ejemplo 13: 1-hidroxietil-7-nitro-5-fenil-1H-1,5-
-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona.

5 0,07 moles = 20 g de 7-nitro-5-fenil-1H-1,5-benzo
diazepin-2,4(3H,5H)-diona son suspendidos en 600 ml de metá
nol. Se añaden 10 ml de agua, 1 ml de Triton B y 50 ml de
óxido de etileno y se agita a la temperatura ambiente hasta
10 que ha resultado una solución transparente (aproximadamente
durante 50 horas). Esta es concentrada por evaporación has
ta sequedad, el residuo es recogido en cloruro de metileno
y es extraído por agitación varias veces con agua. La fase
orgánica es secada, es concentrada por evaporación y el re
siduo es recristalizado en etanol. Rendimiento: 11 g de p.
15 de f. 187-188°C.

Análogamente a los modos de trabajo descritos en
los ejemplos 1-13 se obtuvieron además los siguientes pro-
ductos finales:

20






25

12 FEB 1964




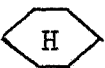
388200

Ejemplo Nº	R ₁	R ₂	R ₃	Punto de fusión °C.	
5	14	H	C ₆ H ₅ -	Cl 306-307	
	15	H	C ₆ H ₅ -	H 280-282	
	16	H	o-Cl-C ₆ H ₄ -	Cl 263-264	
	17	H	o-Cl-C ₆ H ₄ -	CF ₃ 228-230	
	18	H		Cl 268-270	
10	19	H		CF ₃ 273-275	
	20	H		NO ₂ 250-252	
	21	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	CF ₃ 185-188	
15	22	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	Cl 197-198	
	23	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	NO ₂ 239-241	
	24	H ₂ C=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	Cl 203-206	
	25	H ₂ C=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	CF ₃ 169-171	
	20	26	H	C ₆ H ₅ -	CN 270-272
27		H	C ₆ H ₅ -	Br 302-304	
28		H	o-Br-C ₆ H ₄ -	Cl 260-263	
29		H	o-F-C ₆ H ₄ -	Cl 255-257	
30		CH ₃ -	o-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Cl 206-208	
25		31	H	C ₆ H ₅ -	F 291-292
		32	CH ₃ -	o-CN-C ₆ H ₄ -	Cl 209-210
		33	CH ₃ -	o-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	Cl 204-205
		34	CH ₃ -	o-Br-C ₆ H ₄ -	Cl 210-212
30		35	i-C ₃ H ₇ -	C ₆ H ₅ -	CF ₃ 176-178
	36	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ -	CF ₃ 180-182	

388200

12 FEB 1964

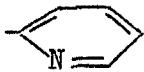



Ejemplo Nº	R ₁	R ₂	R ₃	Punto de fusión °C.
5	37	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	Cl 178-180
	38	HO-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	Cl 208-210
	39	HO-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	Br 204-206
	40	HO-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	CF ₃ 153-154
	41	 -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	Cl 213-216
10	42	 -	C ₆ H ₅ -	Cl 231-233
	43	H	o-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	Cl 281
	44	CH ₃	o-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	Cl 199-201
	45	CH ₃	o-CH ₃ O-CO-C ₆ H ₄ -	Cl 183-184
	46	CH ₃	o-CH ₃ CO-C ₆ H ₄ -	Cl 205-206
	47	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₅ -	Cl 158
15	48	H	o-F-C ₆ H ₄	NO ₂ 260-263
	49	CH ₃	o-F-C ₆ H ₄	NO ₂ 113-115 (con descomposi- ción) (contie- ne 1 mol de metanol de cristalización)
	50	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	o-F-C ₆ H ₄	NO ₂ 164-166
25	51	H	o-NO ₂ -C ₆ H ₄	NO ₂ 285-286
	52	-CH ₂ -CH=CH ₂	o-NO ₂ -C ₆ H ₄	NO ₂ 158-160
	53	C ₂ H ₅	o-NO ₂ -C ₆ H ₄	NO ₂ 226-228
	54	i-C ₃ H ₇	o-NO ₂ -C ₆ H ₄	NO ₂ 240-242
30				

388200

12



Ejemplo N°	R ₁	R ₂	R ₃	Punto de fusión °C.
5	55	H	$o\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	NO ₂ 118 (con descomposición) (contiene 1 mol de metanol de cristalización)
10	56	CH ₃		NO ₂ 176-177
	57	H	H	Cl >350
	58	H	H	CF ₃ 310
	59	CH ₃	H	Cl 215-217
15	60	CH ₃	H	Br 228-229
	61	CH ₃	H	CF ₃ 192-194
	62	CH ₃	H	NO ₂ 230-231
20	63	 -CH ₂	C ₆ H ₅	NO ₂ 280-281

Ejemplos de administración farmacéutica

a) Grageas. 1 núcleo para grageas contiene:

25	1-metil-7-nitro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona	5,0 mg
	Lactosa	28,5 mg
	Fécula de maíz	15,0 mg
	Gelatina	1,0 mg
	Estearato de magnesio	0,5 mg
		<hr/> 50,0 mg

388200 12 FEB



5 Preparación. La mezcla de la sustancia activa con lactosa y fécula de maíz es granulada con una solución acuosa al 10% de gelatina a través de un tamiz con 1 mm de anchura de mallas, es secada a 40°C y es empujada nuevamente 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 manera usual con un revestimiento, que es aplicado con ayuda de una suspensión acuosa de azúcar, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. Las grageas terminadas son pulidas con cera de abejas.

10

Peso final de las grageas: 100 mg.

b) Tabletas.

15	7-nitro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona	3 mg
	Lactosa	50 mg
	Fécula de maíz	32 mg
	Almidón soluble	4 mg
	Estearato de magnesio	<u>1 mg</u>
		90 mg

20 Preparación. La sustancia activa y el estearato de magnesio son granulados con una solución acuosa del almidón soluble, el granulado es secado y es mezclado íntimamente con lactosa y fécula de maíz. Luego la mezcla es comprimida para formar tabletas de 90 mg de peso, cada una de las cuales contiene 3 mg de sustancia activa.

25

c) Supositorios. 1 supositorio contiene:

30	1-alil-7-nitro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona	5,0 mg
	Masa para supositorios	<u>1695,0 mg</u>
		1700,0 mg

388200 12



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

d) Ampollas.

10 1-beta-hidroxietil-7-nitro-5-fenil-1H-
-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona 1,0 mg
Cloruro de sodio 18,0 mg
10 Agua destilada hasta 2,0 ml

15 Preparación. La sustancia activa y el cloruro de sodio son disueltos en agua, la solución es filtrada hasta quedar libre de partículas suspendidas y es cargada en ampollas de 2 cm³ bajo condiciones asepticas. Finalmente, las ampollas son esterilizadas y cerradas. Cada ampolla contiene 2 mg de sustancia activa.

20 Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 13 de Febrero de 1.970, bajo el N° P 20 06 601.7 (del certificado), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25 N O T A

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:

30 1.- Procedimiento para la preparación de 5-aril-

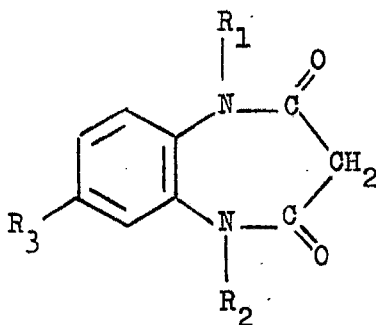
124.

388200



-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-dionas sustituidas de la fórmula general

5



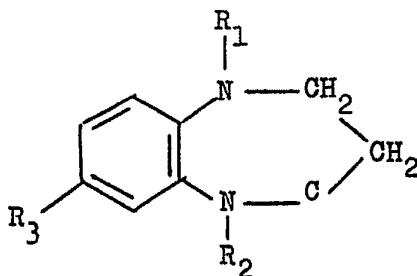
10

en que R_1 significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de hidrógeno, que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, metoxi o acetoxi, el radical ciclopropilmetilo, ciclohexilo o alilo; R_2 significa un átomo de hidrógeno, un radical fenilo eventualmente sustituido en posición orto por un átomo de halógeno o por un grupo metilo, metoxi, trifluorometilo, nitro, ciano o alcoxicarbonilo, o un radical piridilo; y R_3 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o el grupo trifluorometilo, nitro, ciano, acetilo o metoxicarbonilo, caracterizado porque se oxidan compuestos de la fórmula general

15

20

25



30

en que R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados arriba indicados, con agentes oxidantes fuertes.

Handwritten signature or initials.

388200

23 DIC



2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de agente oxidante se utiliza ácido crómico/ácido sulfúrico, permanganato de potasio o dióxido de manganeso activado.

5

3.- Procedimiento para la preparación de 5-aril-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-dionas sustituidas.

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


10

Esta Memoria consta de diez y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

23 DIC. 1971

P.A.

Alberto de la Haza
Por Poder, 

- 17 -

15.12.71
AMC/

