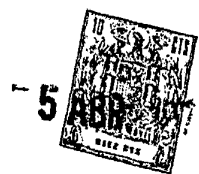


RAN 4008/191

401459



Int. Cl.: <u>CO7D</u>	SECCION TECNICA
	CLASIFICACION I. P. C.
	CLASE _____
	SUBCLASE _____

~~PATENTE~~

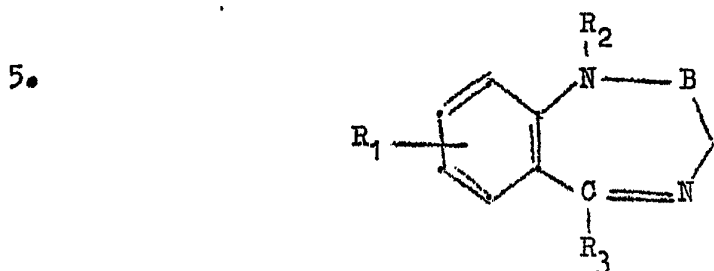
DE  
INVENCIÓN

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)

- 0 -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a la preparación de derivados de benzodiazepina conocidos y farmacológicamente útiles, de la fórmula general



10. en la que

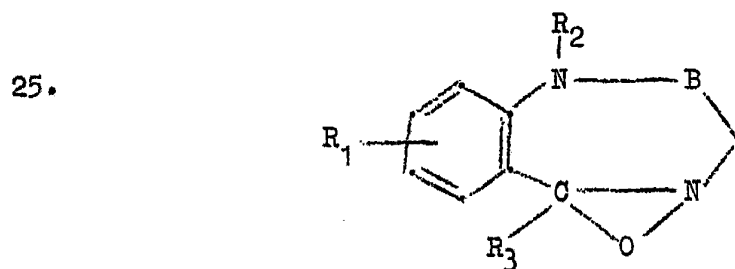


- R<sub>1</sub> significa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o nitro;
- R<sub>2</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior o di-alquilo inferior-alquilo inferior;
- 5. R<sub>3</sub> significa piridilo, fenilo o halofenilo;
- y
- B significa -CH<sub>2</sub>- ó -CO-.

Los productos de la fórmula I anterior obtenibles por el procedimiento de este invento son compuestos conocidos y resultan útiles como sedantes, tranquilizadores, anti convulsivos y relajadores de la musculatura.

En la forma como se usa en toda esta descripción, la expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos hidrocarbúricos saturados, tanto de cadena lineal como de cadena ramificada, que contienen de 1 a 7 átomos de carbono, y preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono; por ejemplo, metilo, etilo, propilo, ispropilo, etc. La expresión "halógeno" se refiere a todos los cuatro halógenos, o sea cloro, flúor, bromo y yodo, a menos que se haga constar otra cosa.

20. Siguiendo el nuevo procedimiento de este invento los compuestos de la fórmula I anterior, conocidos y útiles, se preparan por reducción de las respectivas 4,5-epoxi-benzodiacepinas de la fórmula general



II

401459



en la que

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y B tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes.

5. En un aspecto preferido de este invento,  $R_1$  es nitrógeno o halógeno (de preferencia, cloro) situado en la posición 7 de la fracción benzodiazepínica;  $R_2$  es hidrógeno o alquilo inferior (de preferencia, metilo); y  $R_3$  es fenilo.

10. En otro aspecto preferido de este invento,  $R_1$  es halógeno (de preferencia, bromo) y está situado en la posición 7 de la fracción benzodiazepínica;  $R_2$  es hidrógeno o alquilo inferior;  $R_3$  es piridilo (de preferencia, el grupo 2-piridílico); y B es un grupo carbonílico.

15. En otro aspecto todavía preferido en este invento,  $R_1$  es nitrógeno o halógeno (de preferencia, cloro o yodo) y está situado en la posición 7 de la fracción benzodiazepínica;  $R_2$  es hidrógeno, metilo o dietilaminoetilo;  $R_3$  es o-clorofenilo o bien o-fluorofenilo; y B es un grupo carbonílico.

En una modalidad particularmente preferida de este invento, se preparan los compuestos siguientes:

20. 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,  
1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,  
7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina,  
25. 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,  
7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,  
7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-

401459



-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,  
5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-  
-benzodiazepin-2-ona,

5. 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodia-  
zepin-2-ona y

5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-7-yodo-1-metil-2H-1,4-  
-benzodiazepin-2-ona.

La reducción de los compuestos 4,5-epoxídicos de la fórmula II para formar los respectivos compuestos de la fórmula I anterior se realiza tratando los materiales de

10. partida de la fórmula II con un agente reductor. Agentes reductores idóneos para la finalidad de este procedimiento son, entre otros, los agentes reductores débiles, como el ácido yodhídrico y la hidroxilamina, y agentes reductores más fuertes, como el ácido sulfuroso ( $H_2SO_3$ ), el bisulfito sódico ( $NaHSO_3$ ) en ácido acético, el hidrógeno con un catalizador de metal noble (como el platino o el paladio), la trifenilfosfina, el hidruro de litio-aluminio y otros reactivos mixtos de hidruro de aluminio. Se entiende, desde luego, que la

15. elección de las condiciones de reacción que deban emplearse depende primordialmente de la elección del agente reductor. En general, la reacción de reducción se efectúa expeditivamente en condiciones neutras o ácidas.

20. Cuando se emplea el ácido yodhídrico como agente reductor, es preferible formarlo in situ utilizando una solución neutra o ácida de un yoduro de metal alcalino (de preferencia, yoduro sódico o potásico). Ácidos apropiados para usar con el yoduro de metal alcalino para formar el

25.

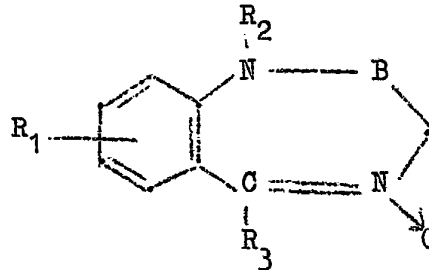


ácido yodhídrico son, entre otros, los ácidos alcanicos inferiores (de preferencia, el ácido acético) y los ácidos acuosos, por ejemplo ácido sulfúrico acuoso o ácido clorhídrico acuoso; se da la preferencia al ácido sulfúrico acuoso. Cuando se usa la hidroxilamina como agente reductor, es preferible usarla en presencia de un exceso de una sal de ácido mineral de la hidroxilamina, como el clorhidrato de hidroxilamina.

10. La reducción de un compuesto de la fórmula II anterior se realiza convenientemente en presencia de un disolvente orgánico inerte. Ejemplos representativos de disolventes inertes que pueden usarse para este fin son, entre otros, los alcoholes (como metanol, etanol, etc.), los éteres (como tetrahidrofurano o dioxano) y los poliéteres (como los poli-alquilenglicoles), los hidrocarburos aromáticos (como benceno, tolueno, etc.), los ácidos alcanicos (como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, etc.); los disolventes preferidos son el tetrahidrofurano y el ácido acético.

20. La reacción de reducción se efectúa de la manera más conveniente a temperatura en la escala desde más o menos el punto de congelación del medio reaccional hasta unos 80°C, y lo más preferiblemente alrededor de la temperatura del ambiente.

25. Los compuestos de la fórmula II utilizados como materiales de partida en el procedimiento de este invento se preparan irradiando un compuesto de la fórmula general



III

5.

en la que

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y B tienen el mismo significado que se les ha atribuído antes.

10.

La reacción descrita antes se desarrolla por irradiación con energía luminosa de una gama específica de longitud de onda, obtenida de una lámpara de arco de mercurio.

15.

Una fuente luminosa de la máxima preferencia para la irradiación usada en la preparación de los compuestos de este invento consiste en una lámpara de arco de mercurio de precisión mediana, provista de un manguito filtrante de vidrio para eliminar las longitudes de onda inferiores a unas 350 milimicras. El rayo de luz resultante contiene longitudes

20.

de onda que se hallan fundamentalmente en la zona superior a las 350 milimicras; esta luz tiene energía suficiente para producir la reacción de irradiación deseada, pero se halla por debajo de los niveles de energía que causan la degradación de los compuestos de la fórmula III.

25.

La reacción de irradiación se realiza de la manera más conveniente en un disolvente orgánico inerte de los que se emplean de ordinario en los procesos de irradiación. Los disolventes apropiados incluyen, por ejemplo, éteres como el tetrahidrofurano, ésteres, cetonas, hidrocarburos e hidrocarburos halogenados. El tetrahidrofurano es un disol-

401459



vente preferido.

La reacción de irradiación para obtener los compuestos de la fórmula II se efectúa bajo atmósfera inerte, como, por ejemplo, atmósfera de nitrógeno, de argón, de helio, etc.

5. La temperatura empleada para la reacción no es crítica para este procedimiento y pueden usarse las temperaturas tradicionales útiles en los procesos de irradiación, como, por ejemplo, una temperatura en el intervalo de  $-70^{\circ}\text{C}$  aproximadamente a  $150^{\circ}\text{C}$  aproximadamente, y los más preferentemente en el intervalo de unos  $10$  a  $30^{\circ}\text{C}$ .

Los materiales de la fórmula III anterior, previos a los de partida, son compuestos conocidos y pueden prepararse con facilidad por métodos conocidos.

15. Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones de este invento. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

#### Ejemplo 1

##### Método A:

20. A una solución de 287 mg (1,0 milimol) de 7-cloro-4,5-epoxi-1,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 20 cc de tetrahidrofurano se añadió en una sola porción, a la temperatura del ambiente, una solución de 2,0 g (12 milimoles) de yoduro potásico en 20 cc de ácido sulfúrico acuoso 2 N. Se observó desprendimiento inmediato de yodo. La
25. titulación de este yodo, al cabo de 15 minutos de tiempo de reacción, requirió 19,4 cc (97 %) de solución 0,10 N de tiosulfato sódico. Se diluyó con 250 cc de agua helada la mezcla titulada y luego se la neutralizó a pH 7 con carbonato po-



- tásico acuoso al 10 %. Se eliminó por evaporación la mayor parte del tetrahidrofurano y con el reposo a 5° la mezcla acuosa depositó 210 mg(78 %) de producto bruto, de punto de fusión 212-214°. La recrystalización en acetona proporcionó
5. 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 216-218°.

Método B:

- A una solución de 2,4 g (35 milimoles) de clorhidrato de hidroxilamina y 1,06 g (27 milimoles) de hidróxido sódico en 4 cc de agua se añadieron 70 cc de tetrahidrofurano. Se separaron por filtración las sales precipitadas y a la solución filtrada se agregó 1,0 g de 7-cloro-4,5-epoxi-1,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente por 20 horas,
10. se evaporó el tetrahidrofurano y se repartió el residuo entre cloruro de metileno y agua. La fase de cloruro de metileno se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad. La cristalización del residuo oleoso en éter dió 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 210-213°. La recrystalización en acetato de etilo elevó el punto de fusión a
15. 213-215°.

El material de partida puede prepararse así :

- Se irradia con una lámpara de arco de mercurio de
25. 250 W y presión mediana, a través de un filtro de vidrio, bajo atmósfera de nitrógeno, a 20° y por 22 horas, una solución de 26,8 g (0,0935 moles) de 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 1,4 litros de



- tetrahidrofurano. Se concentra la solución en vacío, hasta pequeño volumen, y la adición de hexano y el enfriamiento dan 7-cloro-4,5-epoxi-1,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, en forma de prismas incoloros, que funden, con descomposición súbita, en el intervalo de temperatura de 136 a 150°. Mediante recristalizaciones en mezclas de tetrahidrofurano/metanol se prepara una muestra analítica; punto de fusión, 136° (desc.).

Ejemplo 2

10. Utilizando el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, pueden prepararse los compuestos siguientes :

7-cloro-1-(2-cietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,

15. 5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,

5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,

20. 5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-7-yodo-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Ejemplo 3

25. A una solución de 1,0 g (3,3 milimoles) de 7-cloro-4,5-epoxi-1,3,4,5-tetrahidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 66 cc de tetrahidrofurano se añadió, a la temperatura del ambiente y en una sola porción, una solución de 6,57 g (39,6 milimoles) de yoduro potásico en 66 cc de ácido sulfúrico acuoso 2 N. Al cabo de 15 minutos, la titulación del yodo liberado consumió 55,8 cc (85 %) de solución



- 0,1 N de tiosulfato sódico. Se diluyó hasta 600 cc la mezcla titulada, con agua helada, se ajustó el pH a 7 con carbonato potásico acuoso al 10 % y luego se evaporó la mayor parte del tetrahidrofurano. La mezcla acuosa que quedó se
5. extrajo dos veces con cloruro de metileno y las fases de cloruro de metileno, combinadas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron hasta sequedad. El aceite residual, cristalizado en n-heptano, dió 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 129-131°.
- 10.

El material de partida puede prepararse así :

- Se irradia, en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1, una solución de 30 g (0,10 moles) de 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-
15. benzodiazepin-2-ona en 1,4 litros de tetrahidrofurano, y la trituración de la goma residual con un poco de etanol causa la cristalización de 7-cloro-4,5-epoxi-1,3,4,5-tetrahidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que recristalizada una vez en etanol da prismas incoloros, de punto de
20. fusión 99-100°.

#### Ejemplo 4

- Se irradió bajo nitrógeno, con una lámpara de mercurio de 250 W y presión mediana y utilizando un filtro de vidrio, una solución de 1,0 g (3,7 milimoles) de 4-óxido de
25. 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 150 cc de tetrahidrofurano. La mezcla dió prueba positiva del papel yodoalmidonado, indicando la presencia de ella de 4,5-epoxi-1,3,4,5-tetrahidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-ben-

401459



- zodiacepin-2-ona. (La prueba se realizó evaporando hasta sequedad alrededor de 0,2 cc de la solución. En una solución del residuo en dos gotas de ácido acético glacial, se introdujo luego una tira de papel yodoalmidonado húmedo). Se
5. concentró la solución hasta unos 60 cc y se le añadió, a la temperatura del ambiente y en una sola porción, una solución de 6,57 g (39,6 milimoles) de yoduro potásico en 60 cc de ácido sulfúrico 2 N. Al cabo de 10 minutos se redujo, por adición de un exceso de solución de tiosulfato sódico
10. 0,1 N (70 cc), el yodo liberado. Se neutralizó la mezcla a pH 7 con carbonato potásico acuoso al 10 %, y las extracciones con cloruro de metileno dieron 1,1 g de la mezcla bruta de producto, en forma de espuma solidificada. Se cromatografió la mezcla en una columna de 100 g de gel de sílice (empacada en acetato de etilo) utilizando acetato de etilo como eluyente. Se combinaron las fracciones que
15. contenían el producto y se evaporaron hasta sequedad. La cristalización en mezclas de acetona/hexano proporcionó 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona, de
20. punto de fusión 223-225°.

El material de partida puede prepararse así :

- A una suspensión de 6,3 g (0,02 moles) de 3-óxido de 2-clorometil-6-nitro-4-fenilquinazolina en una mezcla de 50 cc de etanol y 20 cc de acetona se añaden a
25. gotas 24 cc de solución normal de hidróxido sódico. Se calienta la mezcla reaccional a 40° y luego se la agita por una noche a la temperatura del ambiente. Se ajusta la mezcla a pH 5 con ácido clorhídrico diluido y se la concentra en va

401459



5. cio hasta sequedad. El residuo se digiere con una mezcla de 125 cc de etanol y 30 cc de acetona, el producto se separa del filtrado por precipitación con éter de petróleo. Recristalizando este producto en una mezcla de etanol/éter de petróleo, se obtiene 4-óxido de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, en forma de prismas amarillos, de punto de fusión 218-220° (desc.).

Ejemplo 5

10. A una solución de 286 mg (1,0 milimol) de 7-cloro-4,5-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina en 10 cc de tetrahidrofurano se añadió, en una sola porción y a la temperatura del ambiente, una solución de 2,0 g (12 milimoles) de yoduro potásico en 10 cc de ácido sulfúrico 2 N. Al cabo de 5 minutos se redujo el yodo liberado, por adición de 22 cc de solución 0,1 N de tiosulfato sódico, se basificó la mezcla con hidróxido potásico 2 N, hasta 9-10, y se aisló el producto mediante extracciones con cloruro de metileno. El aceite amarillo procedente de la evaporación del cloruro de metileno cristalizó en hexano, dando 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina en forma de prismas amarillos, de punto de fusión 99-100°.

El material de partida puede prepararse así :

25. Se prepara bajo nitrógeno seco una solución de 5,4 g (0,02 moles) de 4-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina en 100 cc de dimetilformamida. Se añaden a esta solución, agitando, 3,18 g (0,066 moles) de una suspensión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral

401459



1972

- y se aumenta la temperatura de preparación hasta unos 50°. Al cabo de una hora se enfría la mezcla en un baño de hielo y se le añaden 6 cc (alrededor de 0,1 mol) de yoduro de metilo. Se mantiene la solución a 25° por 18 horas y luego se
5. la vierte en agua con hielo. Después de extraer con dicloro metano, se obtiene un aceite que, cristalizado por adición de una mezcla de éter y éter de petróleo (de punto de ebullición 30-60°), da 3,9 g de cristales fundentes a 133-139°. La recristalización en una mezcla de cloruro de metileno y
10. éter de petróleo proporciona 3 g (53 %) de 4-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, en forma de prismas amarillos, fundentes a 104-143°. El producto se obtiene también en una segunda forma cristalina, fundente a 169-172°.
15. Se irradia por una hora bajo nitrógeno, con luz filtrada por vidrio procedente de una lámpara de mercurio de 250 W y presión mediana, una solución de 1,52 g de 4-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina en 150 cc de tetrahidrofurano. La solución da prueba
20. fuertemente positiva con el papel yodoalmidonado. Se evapora el disolvente, y la cristalización del aceite residual en hexano da 7-cloro-4,5-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina en forma de prismas de color amarillo claro, fundente a 97-100°.

25. Ejemplo 6

A una solución de 33 mg (0,10 moles) de 7-bromo-4,5-epoxi-1,3,4,5-tetrahidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 2 cc de tetrahidrofurano se añadió una solu-

401459



- ción de 100 mg (0,6 milimoles) de yoduro potásico en 2 cc de ácido sulfúrico acuoso 2 N. Apareció instantáneamente color de yodo. Después de 15 minutos a la temperatura del ambiente, se descargó el color de yodo por adición de 39 mg
5. (0,3 milimoles) de sulfito sódico. Se diluyó la mezcla con 20 cc de agua, se la neutralizó hasta pH 8 con hidróxido amónico y se la extrajo por dos veces con volúmenes iguales de cloruro de metileno. Las fases de cloruro de metileno, combinadas, se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron. El
10. cromatograma de capa fina de la mezcla de producto indicó una conversión límpida y completa de 7-bromo-1,3-dihidro-5--(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. La mezcla bruta de producto, cristalizada en acetona/hexano dió 7-bromo-1,3-dihidro-5--(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, en forma de
15. prismas amarillos, de punto de fusión 239-240°.

El material de partida puede prepararse así :

- Se irradia con luz de una lámpara de arco de mercurio, de 250 vatios y presión mediana, filtrada por un manguito de vidrio para eliminar los componentes de la luz con
20. longitud de onda inferior a 350 milimicras, una solución de 360 mg (1,08 milimoles) de 4-óxido de 7-bromo-1,3-dihidro-5--(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 150 cc de tetrahidrofurano. En cuanto esté consumido todo el material de partida (según indica el cromatograma de capa fina) se interrumpe la radiación ( 30 minutos). Se evapora el tetrahidrofurano en vacío y a 30° C, y la cristalización del residuo
25. en éter proporciona 7-bromo-4,5-epoxi-1,3,4,5-tetrahidro-5--(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, en forma de prismas

401459



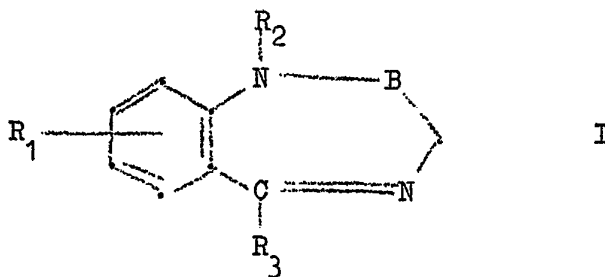
incoloros, de punto de fusión 142-143º, con descomposición súbita.

REIVINDICACIONES

5. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente USA serial nº 131.770 del 6 de abril de 1971.

1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina de la fórmula

10.



15.

en la que

R<sub>1</sub> significa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o nitro;

20.

R<sub>2</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior o di-alquilamino inferior-alquilo inferior;

R<sub>3</sub> significa piridilo, fenilo o halofenilo;

y

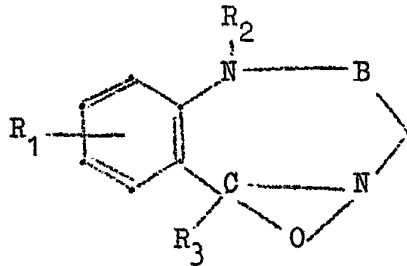
B significa -CH<sub>2</sub>- o -CO-,

caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula general

25:

*McE*

401459



II

5.

en la que

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y B tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

con un agente reductor.

10.

2.- Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que el agente reductor empleado es el ácido yodhídrico.

3.- Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado en que el ácido yodhídrico se forma in situ.

15.

4.- Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que el agente reductor empleado es la hidroxilamina.

20.

5.- Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 4, caracterizado en que  $R_2$  es hidrógeno o alquilo inferior.

25.

6.- Un procedimiento como se define en la reivindicación 5, caracterizado en que  $R_1$  es nitro o halógeno situado en la posición 7 de la fracción benzodiazepínica y  $R_3$  es fenilo.

7.- Un procedimiento como se define en la reivindicación 6, caracterizado en que  $R_1$  es nitro o cloro y  $R_2$  es hidrógeno o metilo.

ME

401459



- 8.- Un procedimiento como se define en la reivindicación 5, caracterizado en que  $R_1$  es halógeno situado en la posición 7 de la fracción benzodiazepínica,  $R_3$  es piridilo y B es un grupo carbonílico.
5. 9.- Un procedimiento como se define en la reivindicación 8, caracterizado en que  $R_1$  es bromo y  $R_3$  es el grupo 2-piridílico.
- 10.- Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que
10.  $R_1$  es nitro o halógeno situado en la posición 7 de la fracción benzodiazepínica,  $R_2$  es hidrógeno, metilo o dietilaminoctilo,  $R_3$  es o-clorofenilo o bien o-fluorofenilo y B es un grupo carbonílico.
- 11.- Un procedimiento como se define en la reivindicación 10, caracterizado en que  $R_1$  es nitro, cloro o yodo.
15. 12.- Un procedimiento como se define en la reivindicación 7, caracterizado por prepararse 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
20. 13.- Un procedimiento como se define en la reivindicación 7, caracterizado por prepararse 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 14.- Un procedimiento como se define en la reivindicación 7, caracterizado por prepararse 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina.
25. 15.- Un procedimiento como se define en la reivindicación 7, caracterizado por prepararse 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

mgc

401459



- 16.- Un procedimiento como se define en la reivindicación 9, caracterizado por prepararse 7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 17.- Un procedimiento como se define en la
5. reivindicación 11, caracterizado por prepararse 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 18.- Un procedimiento como se define en la reivindicación 11, caracterizado por prepararse 5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-
10. 2-ona,
- 19.- Un procedimiento como se define en la reivindicación 11, caracterizado por prepararse 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
15. 20.- Un procedimiento como se define en la reivindicación 11, caracterizado por prepararse 5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-7-yodo-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 21.- Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 5 de abril de 1971.

p.a.

JAIMÉ ISERN

ME