

414413

P.- 54.297

N/Dossier Nº 167/73



F.C. 27-V-75
A1 414.413

760201 C 07C 487/060

Memoria descriptiva

Int. Cl.: C07D//R61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPANA por 20 años

a nombre de CENTRE D'ETUDES POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

entidad / ~~de nacionalidad~~ francesa

con domicilio en 195, Route d'Espagne, 31 Toulouse, Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE
BENZODIAZEPINA"

(Clase Internacional C07d)

11-6-73

- 1 -

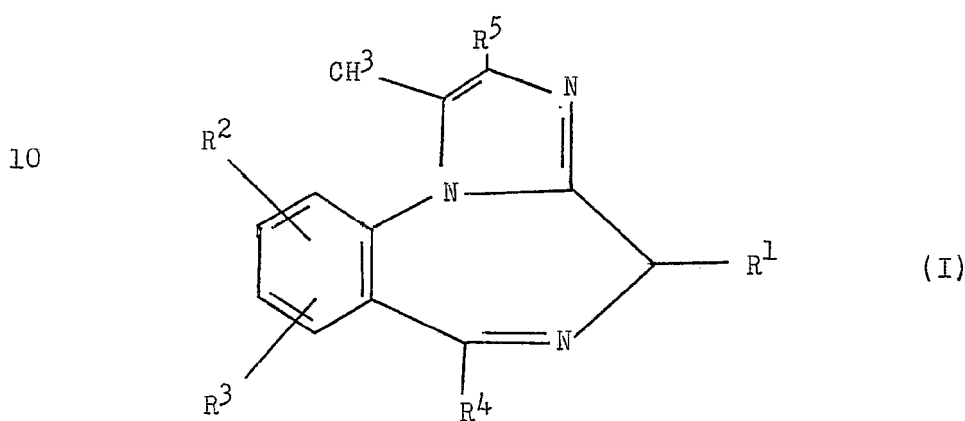
414413

-3



La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados de la benzodiazepina utilizables en medicina humana y veterinaria.

Los nuevos compuestos preparados por el procedimiento de la invención responden a la fórmula general:



15 en la que R^1 representa hidrógeno o un grupo hidroxilo, alcohilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo o aciloxi; R^2 y R^3 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alcohilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-alcohol inferior-amino, alcohol inferior-tio, alcohol inferior-sulfonilo, alcohol inferior-sulfinilo, carboxi, aciloxi inferior-carbonilo, aciloxi inferior, ciano o carbamilo; R^4 representa un radical fenilo eventualmente substituído por al menos un átomo de halógeno o un grupo alcohilo inferior, un radical ciclohexa

20

25



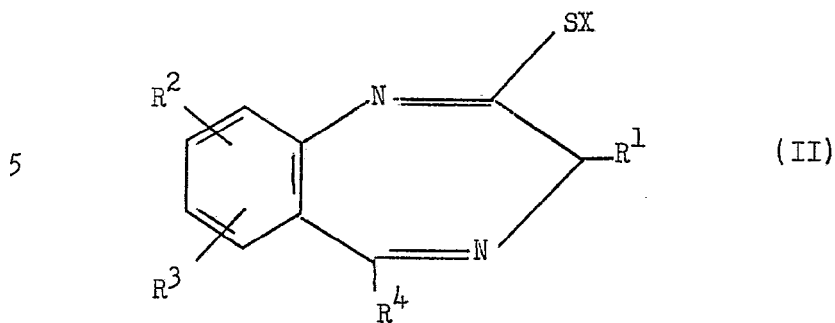
no eventualmente substituído por al menos un grupo alcoholilo, o un radical ciclohexeno; y R⁵ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno.

5 La invención comprende igualmente la preparación de los N-óxidos y de las sales por adición con ácidos minerales u orgánicos de estos compuestos. Por "inferior" se entienden los grupos que tienen de 1 a 6 carbonos.

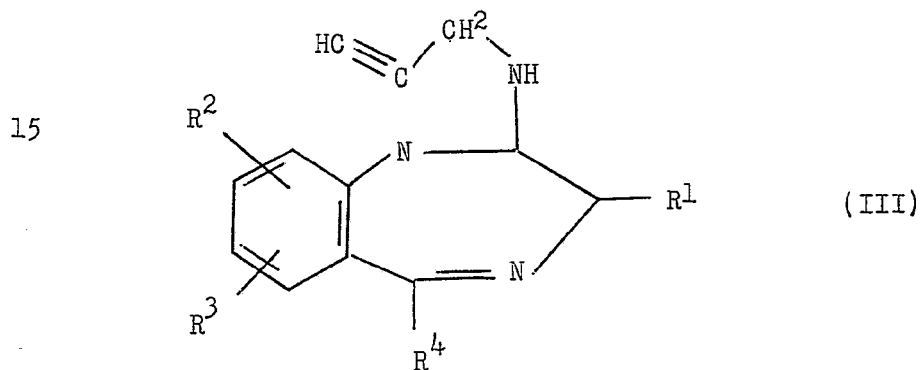
Entre los compuestos particularmente interesantes preparados según la invención se citarán especialmente:
10 la cloro-8-metil-1-fenil-6-4H-imidazo [1,2-a] (benzodiazepina-1,4) (derivado nº 1); la cloro-8-o-clorofenil-6-metil-1-4H-imidazo [1,2-a] (benzodiazepina-1,4) (derivado nº 2); la bromo-2-cloro-8-metil-1-fenil-6-4H-imidazo [1,2-a] (benzodiazepina-1,4) (derivado nº 3); la cloro-8-metil-1-fenil-6-4H-
15 imidazo [1,2-a] (benzodiazepina-1,4)-N-óxido-5 (derivado nº 4); la acetoxi-4-cloro-8-metil-1-fenil-6-4H-imidazo [1,2-a] (benzodiazepina-1,4) (derivado nº 5); y la cloro-8-hidroxi-4-metil-1-fenil-6-4H-imidazo [1,2-a] (benzodiazepina-1,4).

20 El procedimiento de preparación según la invención de los derivados de fórmula (I) anteriormente citados se caracteriza porque se hace reaccionar propargilamina con un compuesto de la fórmula:

414413



10 en la que X es hidrógeno o un grupo alcoholilo inferior,
obteniendo así un compuesto de fórmula:



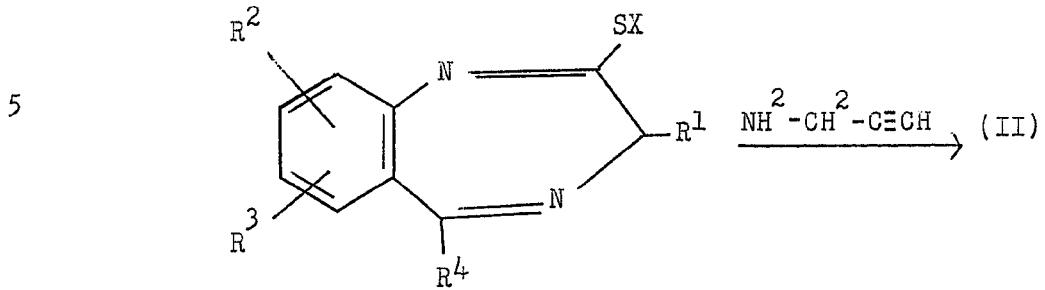
que se cicliza a continuación bajo la acción del calor,
lo que proporciona un derivado de fórmula (I) en el que
R⁵ es hidrógeno y, si se desea, se hace reaccionar este
último derivado con un agente de halogenación para obte-
ner el derivado de fórmula (I) correspondiente en el que

25
11-6-73

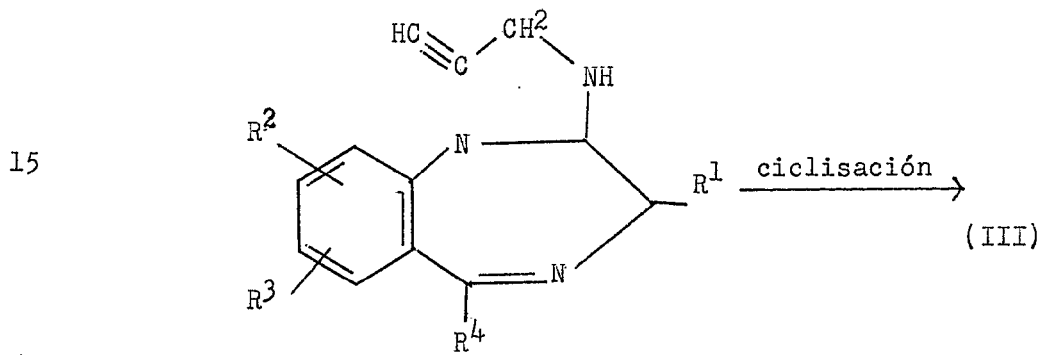


R^5 es un halógeno.

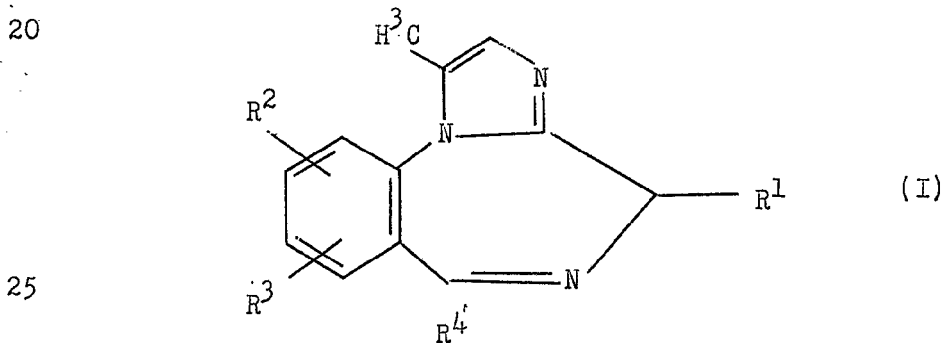
La reacción se desarrolla como sigue:



10



20



414413



La reacción se efectúa de preferencia en medio ácido y en presencia de un disolvente inerte.

5 Como ácido se utilizará ventajosamente un ácido fuerte orgánico o mineral, tal como el ácido para-toluen-sulfónico, el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico.

10 Como disolvente inerte se utilizará de preferencia un disolvente de alto punto de ebullición, tal como butanol, alcohol amílico, xileno, éter de difenilo, etc.

La reacción se efectúa en caliente (calentamiento a reflujo) bajo agitación constante durante un período comprendido entre cuatro y ocho horas.

15 Es preferible utilizar un exceso de propargilamina; en efecto, esta última se descompone un poco como consecuencia de un calentamiento prolongado.

20 Según una variante, para preparar los derivados de fórmula (I) en los que R^1 es un grupo aciloxi, se acila un derivado de fórmula (I) en el que R^1 es hidrógeno y se puede preparar a continuación el derivado correspondiente en el que R^1 es un grupo hidróxi hidrolizando el derivado acilado, por ejemplo por acción de un hidróxido de un metal alcalino en medio alcohólico.

25 Si se desea aislar los derivados intermedios de fórmula (III) conviene utilizar, durante la síntesis, un

414413



5 disolvente inerte que tenga una temperatura de ebullición menos elevada, tal como tolueno, benceno, etanol, dioxano, dimetoxietano, etc. o disminuir la duración de la operación de una a seis horas según la naturaleza del disolvente utilizado. Si la reacción se efectúa a una temperatura más baja, la ciclización no se produce.

10 Los derivados de fórmula (III) son compuestos nuevos que presentan una actividad terapéutica del mismo tipo que la de los compuestos de fórmula (I) y son, por otra parte, útiles para la preparación de otros derivados de la benzodiazepina.

15 Los derivados de partida de fórmula (II) pueden ser preparados, por ejemplo, por los modos operatorios descritos por G.A. Archer y L.H. Stermbach (J. Org., Chem. 28, 231, 1964).

Los N-óxidos y las sales por adición de los compuestos de fórmula (I) pueden ser obtenidos por los métodos operatorios clásicos.

20 La reacción de halogenación eventual se efectúa de manera clásica utilizando los reactivos bien conocidos.

Los ejemplos no limitativos siguientes se dan a título de ilustración del procedimiento de la invención.

EJEMPLO 1.

25 (a) Preparación del derivado intermedio

414413



no ciclisado de fórmula (III), la
cloro-7-(propil-2-il-amino)-2-fenil-
5-3H-(benzodiazepina-1,4).

5 Se calienta a reflujo con agitación durante
seis horas una solución que contiene 4,5 g (0,0157 moles)
de cloro-7-metil-tio-2-fenil-6-3H-(benzodiazepina-1,4) de
fórmula (II), 4,3 g (0,0785 moles) de propargilamina y
0,010 g de ácido para-toluen-sulfónico en 40 ml de tolueno.

10 Después de refrigerar, a la mezcla de reac-
ción se añaden 50 ml de éter de petróleo, lo que provoca
la precipitación del derivado formado. Después de filtra-
ción, el producto bruto se lava con etanol frío y se puri-
fica por recristalización en isopropanol.

15 Se obtienen así, con un rendimiento de 78 %,
cristales cuyo punto de fusión, determinado en el bloque
Koeffler, es de 220°C.

(b) Preparación de la cloro-8-metil-1-fenil-
6-4H-imidazo-1,2-a-7(benzodiazepina-
1,4) (derivado nº 1).

20 2 g del derivado obtenido como anteriormente
en (a) y 0,020 g de ácido para-toluen-sulfónico en solución
en 10 ml de butanol, se calientan a reflujo con agitación
durante cinco horas. A continuación se evapora el disolven-
te y el residuo se disuelve en 50 ml de benceno. La solución
25 obtenida se lava con agua, después se separa la fase orgá-
nica, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora.

11-6-73



Después de la recristalización del residuo en una mezcla ciclohexano-benceno, se obtienen, con un rendimiento de 45 %, cristales cuyo punto de fusión, determinado en el bloque Koefler, es de 190-192°C.

5 EJEMPLO 2.

Preparación directa de la cloro-8-metil-1-fenil-6-4H-imidazo[1,2-7](benzodiazepina-1,4) (derivado nº 1).

10 Se calienta durante cuatro horas a reflujo con agitación continua una solución de 5,5 g (0,019 moles) de cloro-7-tioxo-2-dihidro-1,2-fenil-5-3H-(benzodiazepina-1,4), 5,25 g (0,095 moles) de propargilamina y 50 mg de ácido para-toluen-sulfónico en 50 ml de butanol.

15 A continuación se evapora el disolvente y el residuo se disuelve en 50 ml de benceno. La solución obtenida se lava con agua, después se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora.

20 Después de la recristalización del residuo en una mezcla de ciclohexano-benceno, se obtienen cristales cuyo punto de fusión, determinado en el bloque Koefler, es de 190-192°C (rendimiento 25 %)

EJEMPLO 3.

Preparación de la cloro-8-o-clorofenil-6-metil-1-4H-imidazo [1,2-a7](benzodiazepina-

25

414413

-3



1,4) (derivado nº 2).

Se calienta durante diez y seis horas, a reflujo, bajo una corriente de nitrógeno, una mezcla de 2,7 g de cloro-7-tioxo-2-dihidro-1,2-o-clorofenil-5-
5 3H-(benzodiazepina-1,4), 5 g de propargilamina, 50 mg de ácido para-toluen-sulfónico y 25 ml de butanol. Después de la evaporación del disolvente, el residuo sólido es recogido en benceno y se filtra. Se evapora la solución, dejando una masa cristalina parda que se disuelve en pi-
10 ridina. Después de calentar la solución piridínica durante veinte horas a reflujo se destila la piridina. Se recogen cristales que se disuelven en etanol.

Por adición de ácido clorhídrico gaseoso se obtiene un clorhidrato cuyo punto de fusión, determinado
15 en el bloque Koeffler, es de 200°C.

EJEMPLO 4.

Preparación de la bromo-2-cloro-8-metil-1-fenil-6-4H-imidazo[1,2-a](benzodiazepina-1,4) (derivado nº 3).

20 En una disolución de 3,25 g de cloro-8-metil-1-fenil-6-4H-imidazo[1,2-a](benzodiazepina-1,4) (derivado nº 1) en 50 ml de cloroformo se introduce, gota a gota, una solución de 0,75 ml de bromo disueltos en 25 ml de cloroformo. Cuando se acaba la introducción, la mezcla se deja
25 aún durante una hora a la temperatura ordinaria y después

414413



se vierte sobre hielo.

Después de la recristalización por una solución de bicarbonato de sodio, se decanta la capa orgánica, se lava con agua, se seca y se evapora. Después de la recristalización del residuo sólido en etanol diluido, se obtienen cristales cuyo punto de fusión, determinado en el bloque Koeffler, es de 194°C (rendimiento 54 %).

EJEMPLO 5.

(a) Preparación del derivado intermedio de fórmula (III), el cloro-7-fenil-5-propargilamino-2(benzodiazepina-1,4)-N-óxido-4.

Se calienta durante cinco horas, a reflujo, una solución que contiene 5,73 g (0,02 moles) de cloro-7-fenil-5-amino-2(benzodiazepina-1,4)-N-óxido-4 (L.H. Stermbach y E. Reeder, J. Org. Chem., 24 (4), 1111, 1961), 20 ml de dimetilsulfóxido, 50 mg de ácido para-toluen-sulfónico y 1,65 g (0,030 moles) de propargilamina.

Después de enfriar se añade agua y se filtra el precipitado formado. Este último se lava con agua y después se seca.

Después de la recristalización en butanol, se obtienen cristales cuyo punto de fusión, determinado en el bloque Koeffler, es de 222°C.

(b) Preparación del cloro-8-metil-1-fenil-6-4H-imidazo[1,2-a](benzodiazepina-1,4)-N-óxido-

414413



5 (derivado nº 4).

Se calienta durante quince minutos, a 110°C, una solución de 4,7 g del derivado precedentemente obtenido, no recristalizado, en ácido sulfúrico concentrado (d = 1,83).

5 Después de enfriar, se vierte sobre hielo triturado y se neutraliza por adición de una solución acuosa de NaOH 2N. El precipitado pardo obtenido se lava con agua y después se seca (4 g). El producto bruto se purifica por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente metanol-cloroformo 1/9) y se recristaliza en la mezcla de ciclohexano-benceno. Se obtienen 1,45 g de cristales, cuyo punto de fusión, determinado en el bloque Koeffler, es de 224-226°C.

EJEMPLO 6.

15 Preparación de la acetoxi-4-cloro-8-metil-1-fenil-6-4H-imidazo[1,2-a](benzodiazepina-1,4) (derivado nº 5).

20 Se calienta durante cuarenta y cinco minutos una mezcla de 4 g del cloro-8-metil-1-fenil-6-4H-imidazo[1,2-a](benzodiazepina-1,4)-N-óxido-5 (derivado nº 4), 0,080 g de ácido para-toluen-sulfónico y 20 ml de anhídrido acético. Después de la evaporación del disolvente se recoge el residuo con agua helada y se alcaliniza con una solución de carbonato ácido de sodio al 5 %. Después de una extracción con cloroformo se lava la fase orgánica, se seca y se evapora.

11-6-73



El residuo, recogido con 50 ml de una mezcla de metanol-cloroformo (1/9) se filtra y la solución evaporada deja un residuo sólido que, después de lavado, seca y recristalización en la mezcla isopropanol-benceno, da cristales cuyo punto de fusión, determinado en el bloque
5 Koefler, es de 238°C.

EJEMPLO 7.

Preparación de la cloro-8-hidroxi-4-metil-1-fenil-6-4H-imidazo[1,2-a](benzodiazepi-
10 na-1,4) (derivado nº 6).

El derivado nº 5, obtenido en el ejemplo precedente, se disuelve en una mezcla de 90 ml de etanol y 12 ml de una solución acuosa de NaOH 2N. Al cabo de diez minutos, la solución se neutraliza por adición de ácido acé-
15 tico diluído y se deja en reposo. Se depositan cristales que son filtrados con succión, son lavados con agua, secados y son recristalizados en benceno. Se obtienen 1,4 g de cristales cuyo punto de fusión, determinado en el bloque Koefler, es de 220-221°C.

20 Los resultados de los ensayos toxicológicos y farmacológicos que se reseñan a continuación ponen en evidencia las interesantes actividades, principalmente tranquilizantes, de los derivados preparados según la invención, que los hacen preciosos en terapéutica.

414413

-3



I - ESTUDIO TOXICOLOGICO.

Los derivados de fórmula (I) tienen una débil toxicidad; a título indicativo, el cuadro que sigue da en miligramos las dosis letales DL 50/24 h/kg de animal, determinadas con la rata Wistar según el método de MILLER y TAINTER por las vías oral, intra-peritoneal y venosa.

	<u>Derivado n°</u>	<u>Vía oral</u>	<u>Vía intra-peritoneal</u>	<u>Vía venosa</u>
10	1	940	290	85
	2	1400	310	60
	3	1200	220	50
	4	1600	280	45
	5	1800	350	110
15	6	3000	540	120

Los ensayos relativos a las toxicidades crónica y retardada y a la tolerancia local y general han demostrado que los derivados de fórmula (I) son perfectamente tolerados cualquiera que sea su vía de administración y que están desprovistos en particular de los efectos secundarios que se encuentran habitualmente en esta clase terapéutica.

II - ESTUDIO FARMACOLOGICO.

La acción tranquilizante de los derivados

414413



de fórmula (I) ha sido estudiada según varios métodos.

1º - Estudio del comportamiento.

Este estudio se ha efectuado según el método de Samuel IRWIN (Ph.D. animal and clinical Pharmacology Technics in Drug Evaluation). Los derivados de fórmula (I) son administrados por vía oral a ratones, en la dosis de 20 mg/kg. El estudio de su comportamiento y de diferentes parámetros fisiológicos (temperatura, velocidades cardiaca y respiratoria) pone de manifiesto la neta acción sedante de los derivados de la invención.

2º - Acción con respecto a los hipnóticos.

Los productos a ensayar son administrados a ratones por vía oral en la dosis de 30 mg/kg, treinta minutos antes de la inyección intraperitoneal de cloral. Se anota el número de ratones adormecidos, el tiempo de adormecimiento y la duración del sueño.

Se comprueba que los derivados de fórmula (I) potencian considerablemente la acción del cloral, especialmente en lo que se refiere a la duración del sueño inducido.

El mismo ensayo efectuado con el Nembutol demuestra que el número de ratones adormecidos aumenta en proporciones importantes en relación al lote testi-

414413



go no tratado.

3º - Ensayo de la tracción.

Este ensayo consiste en suspender de un hilo, por las patas anteriores, ratones que han recibido 30 mg/kg del derivado a ensayar. Se consideran como tranquilizados aquellos ratones que no consiguen, en treinta segundos, efectuar un enderezamiento que lleve al menos unas de sus patas posteriores sobre el hilo. Los animales son probados antes del ensayo y los que no consiguen enderezarse en el tiempo de treinta segundos son eliminados. Se comprueba en el curso de este ensayo que sólo 3 % de los ratones tratados consiguen enderezarse.

4º - Ensayo de la batalla eléctrica en el ratón.

(J. Pharmacol., 1971, 2, 87-89).

Dos ratones colocados en un recinto reducido y sometidos a un estímulo nociceptivo (suelo electrificado) reaccionan con un comportamiento agresivo que se traduce en una lucha durante la cual se precipitan uno sobre otro y tratan de morderse.

Se considera que los ratones son tranquilizados por el producto a ensayar cuando el paso de la corriente ya no provoca ninguna respuesta agresiva.

414413



Se comprueba así que la administración de los derivados de fórmula (I) en la dosis de 20 mg/kg por vía oral produce un porcentaje de disminución del número de luchas de 65 % quince minutos después del tratamiento, de 73 % después de cuarenta y cinco minutos y de 48 % después de noventa minutos.

5º - Ensayo de las cuatro placas.

(BOISSIER, SIMON y ARON, Europ. J. of Pharmacol., 4, 1968, 145-151).

Un ratón colocado en un recinto que contiene cuatro placas electrificadas recibe, a cada pasada desde una placa hacia la otra, un estímulo eléctrico que provoca una huida desordenada. Al cabo de n choques eléctricos el ratón ya no se mueve. Se considera que el grado de tranquilización obtenido es proporcional al número n de descargas eléctricas que el ratón tratado haya recibido antes de inmovilizarse en un rincón.

Se determina así que administrado por vía oral, en la dosis de 20 mg/kg, el derivado de fórmula (I) produce un porcentaje de aumento del número de descargas eléctricas n de 60 % después de quince minutos, de 60 % después de cuarenta y cinco minutos y de 30 % después de noventa minutos.

Los resultados de este estudio muestran que

414413



los compuestos de fórmula (I) poseen una actividad tranquilizante importante.

5 Pueden ser presentados para la administración oral en forma de comprimidos, comprimidos gra-
geados, cápsulas, jarabes, granulados y gotas. Pueden
ser presentados para la administración rectal en forma de supositorios y para la administración parenteral en forma de solución inyectable.

10 Por su actividad tranquilizante los derivados de fórmula (I) están indicados como ansiolíticos, sedantes y mio-relajantes. Al presentar una gran tolerancia pueden ser administrados durante tratamientos de gran duración sin provocar efectos secundarios duraderos ni peligrosos, tales como, en particular, somno-
15 lencia y obnubilación.

Están indicados en el tratamiento de todos los estados de ansiedad relevantes tanto de la psicopatología corriente como de la psiquiatría y en pediatría.

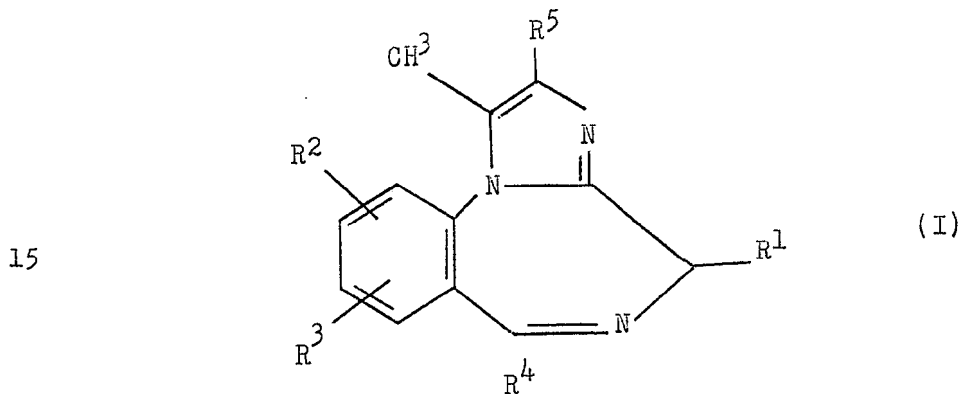
20 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el día 5 de Mayo de 1972, bajo el Nº 21141/72, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



REIVINDICACIONES

5 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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento de preparación de deri
vados de benzodiazepina de fórmula:



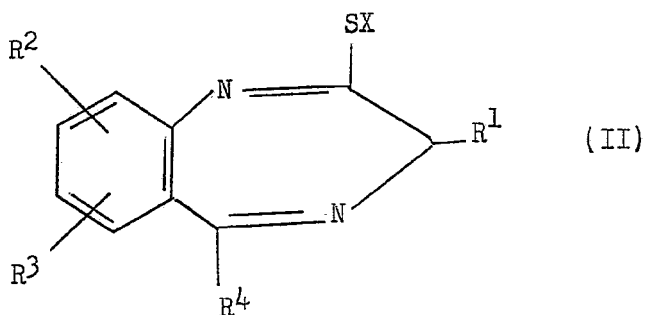
20 en la que R¹ representa hidrógeno o un grupo hidroxí,
alcohílo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-
carbonilo o aciloxi; R² y R³, que pueden ser idénticos
o diferentes, representan cada uno un átomo de hidróge-
no o de halógeno, o un grupo alcohílo inferior, alcoxi
inferior, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-al
25 cohíl inferior-amino, alcanoil inferior-tio, alcohíl

414413



inferior-sulfonilo, alcohol inferior-sulfinilo, carbo
 xi, aciloxi inferior-carbonilo, aciloxi inferior, ciano
 o carbamilo; R^4 representa un radical fenilo eventual-
 mente substituído por al menos un átomo de halógeno o
 5 un grupo alcoholo inferior, un radical ciclohexano
 eventualmente substituído por al menos un grupo alcoholo,
 o un radical ciclohexeno; y R^5 representa un átomo
 de hidrógeno o de halógeno; sus N-óxidos y sus sales
 por adición con ácidos, caracterizado porque se hace
 10 reaccionar propargilamina con un compuesto de fórmula

15

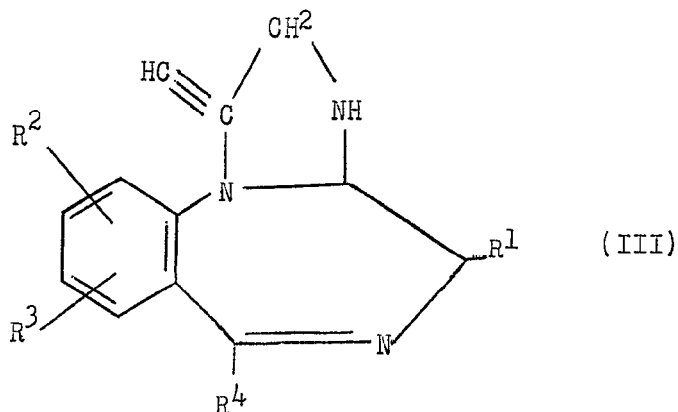


20

en la que X es hidrógeno o un grupo alcoholo inferior,
 obteniendo así un compuesto de fórmula:



5



10 que se cicliza a continuación por la acción del calor,
 lo que proporciona un derivado de fórmula (I) en el
 que R⁵ es hidrógeno y, si se desea, se hace reaccionar
 este último derivado con un agente de halogenación para
 15 obtener el derivado de fórmula (I) correspondiente en
 el que R⁵ es un halógeno.

2^a- Procedimiento según la reivindicación
 1^a, caracterizado porque la reacción se efectúa en ca-
 liente en medio ácido en presencia de un disolvente
 inerte.

20 3^a.- Procedimiento según la reivindicación
 2^a, caracterizado porque el ácido es ácido para-toluen-
 sulfónico, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

25 4^a.- Procedimiento según la reivindicación
 2^a, caracterizado porque el disolvente inerte es bu-
 tanol, alcohol amílico, xileno o éter de difenilo.

11-6-73

414413



5^a.- Procedimiento según la reivindicación
1^a, caracterizado porque se hace reaccionar propargila
mina con cloro-7-metiltio-2-fenil-5-3H-(benzodiazepina-
1,4) y se obtiene cloro-8-metil-1-fenil-6-4H-imidazo
5 \lceil 1,2-a \rceil (benzodiazepina-1,4).

6^a.- Procedimiento según la reivindicación
1^a, caracterizado porque se hace reaccionar propargila
mina con cloro-7-tioxo-2-dihidro-1,2-o-clorofenil-5-3H-
(benzodiazepina-1,4) y se obtiene cloro-8-o-clorofenil-
10 6-metil-1-4H-imidazo \lceil 1,2-a \rceil (benzodiazepina-1,4).

7^a.- Procedimiento según la reivindicación
5^a, caracterizado porque se hace reaccionar cloro-8-me
til-1-fenil-6-4H-imidazo \lceil 1,2-a \rceil (benzodiazepina-1,4)
con bromo y se obtiene bromo-2-cloro-8-metil-1-fenil-
15 6-4H-imidazo \lceil 1,2-a \rceil (benzodiazepina-1,4).

8^a.- Procedimiento según la reivindicación
1^a, caracterizado porque se hace reaccionar pro
pargilamina con cloro-7-fenil-5-amino-2-(benzodiaze
pina-1,4)-N-óxido-4 y se obtiene cloro-8-metil-1-fenil-
20 -6-4H-imidazo \lceil 1,2-a \rceil (benzodiazepina-1,4)-N-óxido-5.

9^a.- Procedimiento según la reivindicación
1^a, caracterizado porque se acila un derivado de fór
mula (I) en el que R¹ es hidrógeno, obteniendo así el
derivado correspondiente en el que R¹ es un grupo aci
25 loxi y, si se desea, se hidroliza el derivado así obte

11-6-73



nido para obtener el derivado correspondiente de fórmula (I) en el que R¹ es un grupo hidroxilo.

10^a.- Procedimiento según la reivindicación 9^a, caracterizado porque se hace reaccionar cloro-8-metil-1-fenil-6-4H-imidazo[1,2-a](benzodiazepina-1,4) con el anhídrido acético y se obtiene la acetoxi-4-cloro-8-metil-1-fenil-6-4H-imidazo[1,2-a](benzodiazepina-1,4).

11^a.- Procedimiento según la reivindicación 10^a, caracterizado porque se hace reaccionar acetoxi-4-cloro-8-metil-1-fenil-6-4H-imidazo[1,2-a](benzodiazepina-1,4) con un hidróxido de un metal alcalino y se obtiene cloro-8-hidroxi-4-metil-1-fenil-6-4H-imidazo[1,2-a](benzodiazepina-1,4).

12^a.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZODIAZEPINA.

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

Esta Memoria consta de veintitres hojas escritas amáquina por una sola cara.

3 JUL 1973

Madrid,

P.A.

Alberto de Encarnación
For P.A.