



416815

416815

Int. Cl. C07D//A61K

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

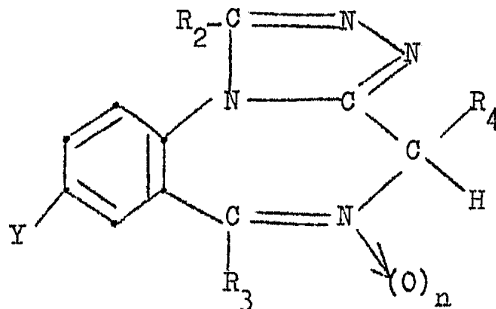
por " UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZODIA-
CEPINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE &
CIE, S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a derivados de ben-
zodiacepina de la fórmula general

5.



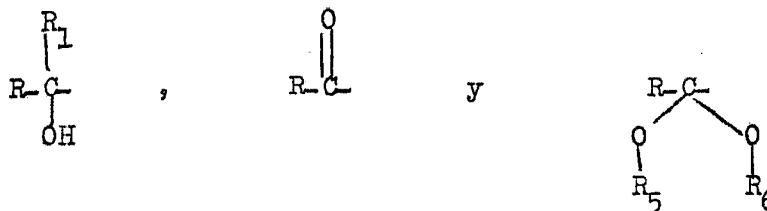
I

10. en la que



416815

Y representa uno de los grupos



- R , R_1 y R_2 representan hidrógeno o alquilo inferior,
 R_3 representa fenilo, halo^ofenilo, dihalo-
 fenilo o piridilo,
 R_4 representa hidróxilo, alquilo inferior,
 hidroxilo o alcanoiloxilo inferior,
 R_5 y R_6 representan cualquier fracción molecular
 capaz de ser fácilmente eliminada por
 técnicas tradicionales de hidrolización y
 n representa el número entero 0 ó 1 con
 la salvedad de que n representa el número
 entero 0 cuando R_4 representa hidrógeno
 o alcanoiloxilo inferior,

y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia.

La expresión "alquilo inferior", en la forma como aquí se utiliza denota los grupos de hidrocarburo, lineales y ramificados, con 1 a 7, y mas preferentemente 1 a 4, átomos de carbono en la cadena. Representativos de estos grupos son metilo, etilo, propilo, isobutilo, isopropilo, butilo, y similares. La expresión "halógeno", tal como aquí se utiliza, denota todos los cuatro halógenos cloro, bromo, yodo y flúor, a menos que se haga constar de otro modo.

La expresión "alcanoil inferior", tal como aquí se la utiliza, representa la fracción molecular acídica de un ácido alcanico inferior (el cual incluye una agrupación de alquilo inferior-CO en la cual la agrupación alquílica in-



- ferior tiene preferiblemente de 1 a 6, y lo más preferiblemente de 1 a 3, átomos de carbono). Incluye también la fracción molecular acíclica del ácido fórmico. Por lo tanto, la expresión "alcanoilo inferior" tal como aquí aparece representa grupos tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valeroílo y similares.
5. R_5 y R_6 , en la forma que se ha indicado antes, representan cualquier fracción molecular de fácil eliminación, capaz de ser eliminada por técnicas de hidrolización apropiadas. De preferencia, R_5 y R_6 significan individualmente alquilo inferior y, cuando se toman juntos, denotan una agrupación $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o una agrupación $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Así pues, puede decirse que en una modalidad preferida R_5 y R_6 representan individualmente alquilo inferior y, cuando se toman juntos, representan el radical $(\text{CH}_2)_n$, donde n es un número entero por valor de 2 a 3. Debe advertirse, sin embargo, que el carácter de los grupos denotados por R_5 y R_6 no es crítico para la buena realización de cualquiera de los aspectos que mas adelante se les atribuyen, o sea la conversión de ellos en un compuesto que contenga una agrupación de alcanoílo inferior, con tal de que puedan ser eliminados por técnicas de hidrolización tradicionales. Fundamentalmente, en este aspecto del invento R_5 y R_6 se combinan para actuar como grupo protector y aseguran la preparación de los compuestos de la fórmula I anterior en la que Y es alcanoílo inferior.
10. Lo más preferido para los fines de este invento es la agrupación en que R_5 y R_6 representan juntos $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o sea forman parte de una agrupación de 1,3-dioxolan-2-ilo.
15. En la fórmula I anterior, R_1 y R_4 son, de preferencia, hidrógeno. R_3 es, de preferencia, fenilo o halofenilo. Cuando R_3 es piridilo, éste es, de preferencia una agrupación de 2-piridilo. Sin embargo, R_3 es, de preferencia, una agru-
- 20.
- 25.

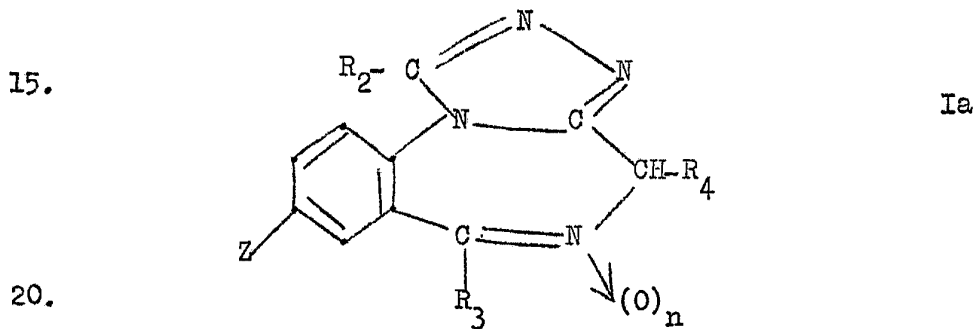
- 30.



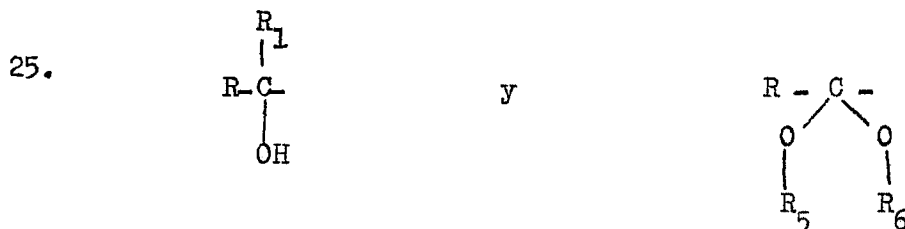
pación de fenilo. Cuando R_3 es halofenilo, el átomo de halógeno se une ventajosamente a la posición 2 del núcleo fenílico. La agrupación preferida de halógeno es flúor. Lo mas preferido es un compuesto de la fórmula I anterior en donde R_4 es hidrógeno, R_3 es una agrupación de fenilo y R y R_2 son ambos metilo.

De conformidad con el presente invento los compuestos de la fórmula I anterior y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia pueden prepararse por medio de un procedimiento que comprende

a) para preparar los compuestos de la fórmula general



en la que
Z representa el grupo

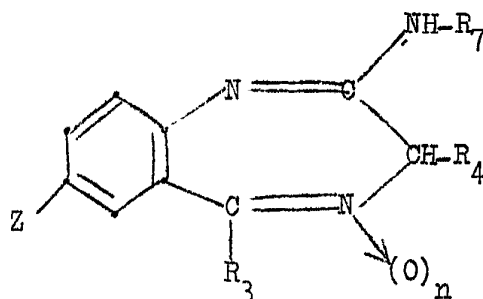


y $n, R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$ y R_6 tienen el significado indicado antes,

30. tratar un compuesto de la fórmula general



5.



II

10.

en la que

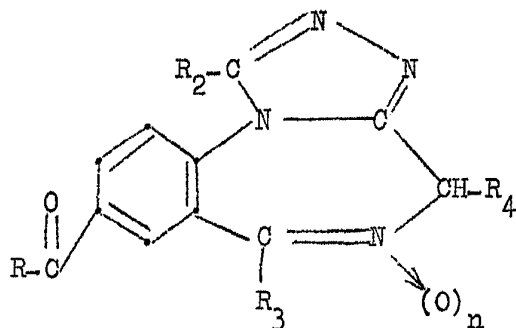
R_7 representa alquilo inferior y
 $n, Z, R, R_1, R_3, R_4, R_5$ y R_6 tienen el significado
 indicado antes,

con una hidracida de alcanilo inferior, o

15.

b) para preparar los compuestos de la fórmula general

20.



Ib

25.

en la que

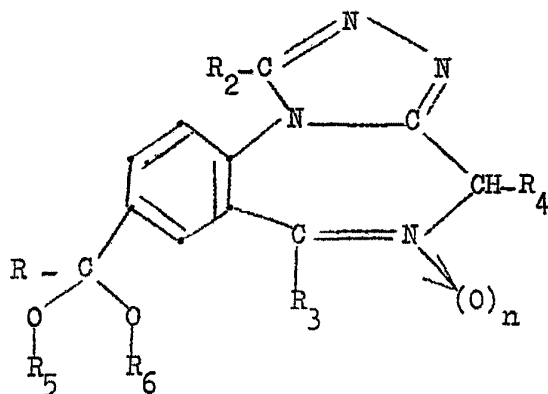
n, R, R_2, R_3 y R_4 tienen el significado indicado
 antes,

hidrolizar un compuesto de la fórmula general

416815 12 JUL 1973



5.



Ie

10.

en la que

n, R, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 tienen el significado indicado antes,

o bien

15.

c) para preparar los compuestos de la fórmula I anterior, en la que R_4 representa alcanciloxilo inferior,

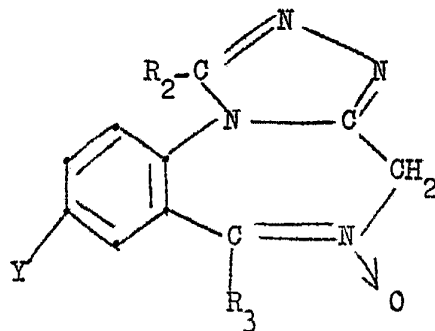
n es 0, e

Y, R, R_1, R_2, R_3, R_5 y R_6 tienen el significado indicado antes,

20.

tratar un compuesto de la fórmula general

25.



III

30.

en la que

Y, R, R_1, R_2, R_3, R_5 y R_6 tienen el significado indicado antes,

con un agente que proporcione un grupo de alcancilo inferior, o bien

416815

12



d) para preparar los compuestos de la fórmula I anterior, en la que R_4 representa hidroxilo,

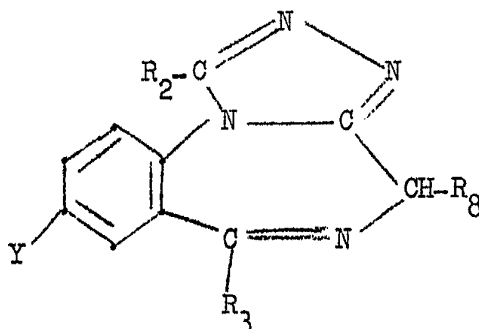
n es 0 e

Y, R, R_1, R_2, R_3, R_5 y R_6 tienen el significado indicado antes,

5.

hidrolizar un compuesto de la fórmula general

10.



Id

15.

en la que

Y, R, R_1, R_2, R_3, R_5 y R_6 tienen el significado indicado antes y

R_8 representa alcanoiloxilo inferior,

o bien

20.

e) para preparar los compuestos de la fórmula I anterior, en donde R_4 representa hidrógeno o alquilo inferior y n representa el número entero 0,

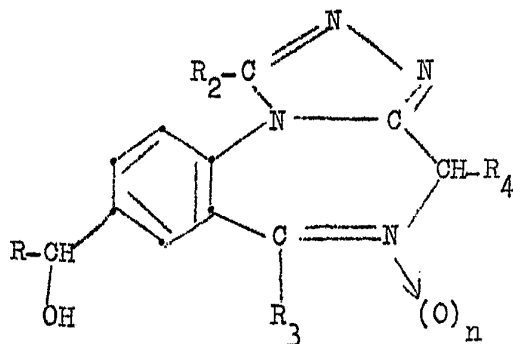
desoxigenar un N-óxido correspondiente,

25.

o bien

f) para preparar los compuestos de la fórmula general

30.



Ie



416815

en la que

n, R, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado indicado antes,

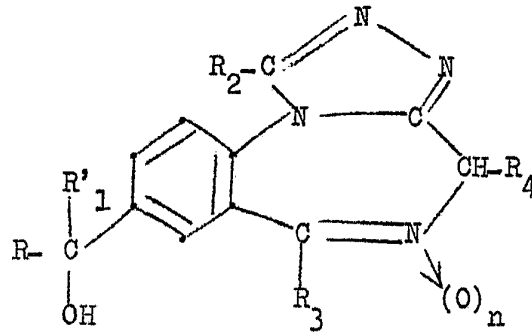
reducir un compuesto de la fórmula Ib anterior,

5.

o bien

g) para preparar los compuestos de la fórmula general

10.



If

15.

en la que

R'₁ representa alquilo inferior y

n, R, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado indicado antes,

20.

tratar un compuesto de la fórmula Ib anterior con un litio-alquilo inferior,

o bien

h) para preparar los compuestos de la fórmula Ib anterior,

25.

oxidar un compuesto de la fórmula Ie anterior e

i) si se desea, convertir un producto obtenido en una sal de adición de ácido aceptable en farmacia.

30.

Según se desprende de lo anteriormente expuesto, los compuestos de las fórmulas Ia a If están comprendidas en la fórmula I.

En un aspecto del procedimiento del presente invento se convierte un compuesto de la fórmula II en el compuesto respectivo de la fórmula Ia por tratamiento de un compues-



416815

- to de la fórmula II anterior con una hidracida de alcanofilo inferior, como una hidracida de alcanofilo inferior de C_1-C_7 , y preferentemente de C_1-C_4 , en presencia de un disolvente orgánico inerte. Estas hidracidas de alcanofilo inferior pueden estar representadas por la formil-hidracida, la acetil-hidracida, la propionil-hidracida, la butiril-hidracida y similares. Los disolventes orgánicos inertes apropiados incluyen los alcoholes inferiores, por ejemplo, etanol, propanol, butanol y similares y otros disolventes orgánicos inertes apropiados.
- 5.
- 10.

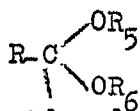
Esta etapa del procedimiento se realiza, de preferencia, a temperaturas elevadas, y lo más preferentemente alrededor de la temperatura de reflujo del medio de reacción.

- Como resulta evidente, la porción alcánica de la hidracida de alcanofilo inferior determina el carácter de la agrupación R_2 que se halla en la fórmula Ia. Así, por ejemplo, la acetil-hidracida proporciona R_2 como metilo; la formil-hidracida proporciona R_2 como hidrógeno; la propionil-hidracida proporciona R_3 como etilo; y así sucesivamente.
- 15.

- De conveniencia, la etapa de este procedimiento se efectúa en presencia de un promotor de ácido. Para usar como tal promotor resulta apropiado cualquier ácido fuerte, como un ácido halohídrico, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido acético glacial, el ácido para-toluen-sulfónico, etc.
- 20.
- 25.

- Es importante tener en cuenta, en la realización de esta etapa del procedimiento, que la agrupación $R-C \begin{matrix} \nearrow OR_5 \\ \searrow OR_6 \end{matrix}$ muestra tendencia a ser incompatible con la humedad o con los alcoholes en condiciones ácidas. En presencia de agua y de ácido, se convierte fácilmente en la agrupación de alcanofilo inferior. Así pues, deben evitarse estas condiciones cuando el material de partida contenga una agrupación
- 30.

416815



hasta que el producto final triazólico esté preparado, de acuerdo con las buenas prácticas científicas.

5. En un aspecto ulterior del procedimiento del presente invento los compuestos de la fórmula Ic se convierten fácilmente en los compuestos correspondiente de la fórmula Ib por medio de cualquier técnica hidrolizante apropiada y fácilmente asequible, realizada a un pH inferior a 7. En la modalidad mas preferida, la hidrólisis del compuesto de la fórmula Ic anterior para obtener el respectivo compuesto de la fórmula Ib anterior, se efectúa por simple disolución del primero en ácido mineral acuoso. Pueden añadirse, como agentes solubilizantes, disolventes orgánicos inertes tales como la dimetilformamida, los alcanoles inferiores (como el metanol), el sulfóxido de dimetilo o éteres (como el tetrahydrofurano y el dioxano).
10. La temperatura y la presión no son críticas para la buena realización de esta etapa del procedimiento, pero se prefiere efectuar la hidrólisis en un intervalo de temperatura desde -10° aproximadamente hasta 100° aproximadamente, mas preferiblemente de unos 10° a 30°, y lo más ventajosamente alrededor de la temperatura ordinaria.
25. De conveniencia, en una modalidad preferida, como se ha señalado antes, la hidrólisis se efectúa en una solución acuosa de un ácido, de preferencia un ácido 3N a 12N. El agente ácido puede ser proporcionado por cualquier técnica apropiada, como la adición del agente ácido a un medio que contenga un compuesto de la fórmula Ic. Los agentes ácidos pueden representarse por ácidos minerales tales como el ácido nítrico, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico acuoso, el ácido sulfúrico, etc., o un ácido orgánico, como un ácido sulfónico (por ejemplo, ácido toluen-sulfónico o ácido metan-sulfónico), un ácido trihaloacético (como el ácido trifluoroacético) y otros ácidos carboxílicos fuertes.
- 30.

De conveniencia, en una modalidad preferida, como se ha señalado antes, la hidrólisis se efectúa en una solución acuosa de un ácido, de preferencia un ácido 3N a 12N. El agente ácido puede ser proporcionado por cualquier técnica apropiada, como la adición del agente ácido a un medio que contenga un compuesto de la fórmula Ic. Los agentes ácidos pueden representarse por ácidos minerales tales como el ácido nítrico, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico acuoso, el ácido sulfúrico, etc., o un ácido orgánico, como un ácido sulfónico (por ejemplo, ácido toluen-sulfónico o ácido metan-sulfónico), un ácido trihaloacético (como el ácido trifluoroacético) y otros ácidos carboxílicos fuertes.

416815

12



El agente ácido particular que se utilice no es crítico, y el experto puede elegirlo entre los muchos que hallará apropiados para los fines de esta etapa de conversión.

- En un aspecto ulterior del procedimiento, los compuestos de la fórmula III anterior pueden reordenarse para formar los compuestos correspondientes de la fórmula Id anterior por tratamiento del compuesto de la fórmula III con un reactivo capaz de proporcionar un grupo de alcanóilo inferior.
- 5.
10. La reordenación puede efectuarse con cualquier agente apropiado capaz de realizar la reordenación, y representantes de tales agentes son los anhídridos de alcanóilo inferior o un haluro de alcanóilo inferior. Ilustraciones de estos últimos son el anhídrido acético, el anhídrido de propionilo, el anhídrido de butirilo, el cloruro de butirilo, etc. La reordenación se efectúa a temperaturas elevadas; por ejemplo, a temperaturas hasta más o menos la temperatura de reflujo del medio reaccional. La reacción se efectúa apropiadamente en presencia de cualquier disolvente orgánico inerte, y entre los disolventes orgánicos inertes idóneos para este fin pueden incluirse el tolueno, los hidrocarburos clorados (como el cloruro de metileno y el clorobenceno), etc.
- 15.
- 20.
25. Según un aspecto ulterior, el compuesto de la fórmula Id anterior puede ser hidrolizado, por hidrólisis, para formar los respectivos compuestos de la fórmula I anterior en que R_4 es hidroxilo y n es 0. Esta hidrólisis puede llevarse a cabo en presencia de álcali, el cual puede suministrarse apropiadamente a la zona de reacción por adición de hidróxido sódico o cualquier hidróxido o base apropiada de metal alcalino equivalentes. Esta reacción se efectúa preferentemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, como cualquier éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter o dioxa-
- 30.

416815



no) o un alcohol (como el metanol).

- Los compuestos de la fórmula I anterior, donde R_4 representa hidrógeno o alquilo inferior y n es 1 pueden ser convertidos en el compuesto respectivo, excepto cuando R_4 es hidrógeno o alquilo inferior y n es 0, por tratamiento del N-óxido de la fórmula I anterior con cualquier reactivo capaz de excluir la agrupación de N-óxido, de acuerdo con la práctica tradicional, por ejemplo mediante reducción con trichloruro de fósforo o mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de níquel de Raney.
- 5.
- 10.

- En un aspecto ulterior del presente invento los compuestos de la fórmula Ib pueden ser convertidos en los respectivos compuestos de la fórmula If tratando un compuesto de la fórmula Ib anterior con un agente reductor suave, como un borohidruro de metal. Representativos de los borohidruros de metal utilizables para este fin son de preferencia, los borohidruros de metal alcalino, como el borohidruro sódico, el borohidruro potásico, etc. También puede utilizarse eficazmente borohidruro de metal alcalinotérreo, como el borohidruro de magnesio. Con el uso del reductor suave (como el borohidruro de metal), la reducción del grupo carbonílico en la posición 8 del compuesto de la fórmula Ib anterior se produce sin afectar prácticamente a las otras fracciones reducibles existentes en la molécula, en las condiciones empleadas para la reacción.
- 15.
- 20.
- 25.

- La reducción con borohidruro de metal se efectúa de preferencia en un disolvente orgánico inerte. Entre los muchos disolventes orgánicos inertes que pueden utilizarse con ventaja cabe incluir los alcoholes inferiores (como el etanol, el propanol, etc.), los éteres (como el tetrahidrofurano, etc.), la dimetilformamida y/o cualquier disolvente orgánico inerte apropiado y las mezclas de estos disolventes.
- 30.

416815 12 33



5. De preferencia, la reducción se lleva a cabo a temperatura de unos -20° a unos 80° . En el aspecto más preferido del procedimiento, esta reducción se efectúa en un intervalo de temperaturas desde 0°C aproximadamente hasta 25°C aproximadamente, y con la máxima preferencia alrededor de la temperatura del ambiente.

10. En un aspecto alternativo los compuestos de la fórmula Ib anterior pueden tratarse con un litio-alquilo inferior (R_1Li) para obtener un compuesto de la fórmula If anterior. Lo más preferido como litio-alquilo inferior, para los fines de este invento, es el metil-litio y cuando se utiliza este último R_1 se obtiene como metilo. No obstante, pueden utilizarse otros compuestos de litio-alquilo inferior, como etil-litio, propil-litio, butil-litio, pentil-litio y similares.

15. En una modalidad preferida, la reacción utilizando un litio-alquilo inferior se efectúa en presencia de un disolvente inerte. Se advertirá que el uso de tal tipo de disolvente permite ordinariamente que la reacción se desarrolle de manera sencilla y fácil, evitando el uso de condiciones extraordinarias, equipo caro, etc. Los disolventes inertes capaces de actuar eficazmente en esta etapa del procedimiento incluyen el benceno, el tetrahidrofurano, el dióxano, etc., o cualquier otro disolvente inerte apropiado.

20. De conveniencia, la reacción se desarrolla a temperatura muy por debajo de la del ambiente. Un intervalo de temperatura preferido para la reacción es el de -10°C aproximadamente a 0°C aproximadamente, y con máxima preferencia el de -80° a -50°C aproximadamente.

25. Los compuestos de la fórmula Ib anterior pueden prepararse también oxidando los respectivos compuestos de hidroxialquilo de la fórmula I, o sea los compuestos de la

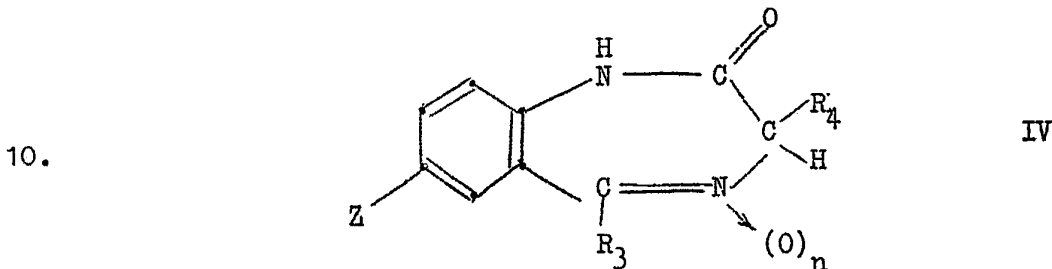
30.

416815 4168156815



fórmula Ie. Cualquier sistema oxidante apropiado capaz de efectuar la oxidación de la agrupación, R-C(OH)H convirtiéndola en la agrupación R-CO es apto para los fines de este invento; por ejemplo, trióxido crómico en ácido acético glacial.

5. El material de partida de la fórmula II puede prepararse tratando un compuesto de la fórmula general



en la que

15. n, Z, R, R₁, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado indicado antes,

con una amina de alquilo inferior, de preferencia, metilamina, etilamina y similares, en presencia de un catalizador de ácido Lewis.

20. La conversión de un compuesto de la fórmula IV anterior en el respectivo compuesto de la fórmula II anterior se desarrolla preferentemente a temperatura desde 0° aproximadamente hasta 40° aproximadamente, y lo más preferiblemente alrededor de la temperatura ordinaria. De conveniencia, la reacción se efectúa en presencia de un disolvente orgánico inerte, y entre los muchos disolventes inertes apropiados pueden incluirse la diglima, el tetrahidrofurano, el dioxano, el éter dietílico, el éter dimetílico, etc., el cloroformo, el cloruro de metileno y cualquier disolvente inorgánico apropiado.

416815

12



5. Al realizar esta etapa de la reacción, pueden utilizarse ácidos de Lewis apróticos, como el tricloruro de aluminio, el trifluoruro de boro, el tetracloruro de titanio, el tetracloruro de estaño, el cloruro de zinc, etc. En un aspecto particularmente preferido del procedimiento, el ácido de Lewis utilizado es el tetracloruro de titanio.

Los compuestos de la fórmula IV son conocidos o pueden prepararse de modo análogo a la preparación de los compuestos conocidos.

10. Un compuesto de la fórmula IV anterior, donde R_4 representa hidrógeno y n es el número entero 1, puede convertirse en el compuesto correspondiente, excepto cuando R_4 representa alcanoiloxilo inferior o hidroxilo y n es el número entero 0, de forma similar como se ha expuesto anteriormente para la conversión de un compuesto de la fórmula III en el

15. compuesto correspondiente de la fórmula I, en donde R_4 representa alcanoiloxilo inferior y n es el número entero 0, y para la hidrólisis de un compuesto de la fórmula Id.

Además, un compuesto de la fórmula II o IV, donde

20. R_4 representa hidrógeno o alquilo inferior y n es 1, puede convertirse en un compuesto correspondiente de la fórmula II y IV, respectivamente excepto cuando n es 0, de modo análogo al expuesto anteriormente para la desoxigenación de los compuestos de la fórmula I donde R_4 representa hidrógeno o al-

25. quilo inferior y n es 1.

Además de los compuestos de la fórmula I anterior, se abarcan también dentro del ámbito de este invento las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, y los compuestos de la fórmula I anterior pueden ser administrados

30. en forma de tales sales. Los compuestos de las fórmulas I anterior forman sales de adición de ácido con ácidos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, ácidos orgánicos o inorgá-

416815

12 JUL 1973



nicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico, el ácido cítrico, el ácido tartárico, el ácido salicílico, el ácido ascórbico, el ácido maléico, el ácido fórmico, etc.

5. Las preparaciones sólidas de compuestos de la fórmula I anterior, o sus sales, apropiadas para administración oral pueden incluir las pastillas, las cápsulas, los polvos, los gránulos, las emulsiones, las suspensiones, etc. Las preparaciones sólidas pueden comprender un vehículo inerte (por ejemplo, talco) o un vehículo orgánico (por ejemplo, lactosa, almidón, etc.). También pueden incluirse aditivos tales como el estearato de magnesio (como lubricante). Una preparación líquida que contenga un compuesto de la fórmula I anterior o sus sales, como las soluciones, las suspensiones o las emulsiones, puede comprender, los diluentes usuales, como agua, jalea de petróleo, etc., y medios de suspensión, como polioxietilenglicoles, aceites vegetales, etc., y asimismo pueden contener otros ingredientes suplementarios, como agentes conservadores, estabilizadores, humectantes o sales para variar la presión osmótica. También pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.
- 10.
- 15.
- 20.

- Los compuestos de la fórmula I anterior son útiles como anticonvulsivos, relajadores de la musculatura y sedantes. Estos compuestos pueden formularse en preparaciones farmacéuticas mezclándolos con un vehículo farmacéutico compatible y pueden administrarse por vía enteral o parenteral con dosificaciones ajustadas a las exigencias de una situación farmacológica. Según se contempla en este invento, los nuevos compuestos de la fórmula I anterior pueden formularse en formas de dosificación farmacéutica que contengan de 0,5 mg aproximadamente a 200 mg aproximadamente de sustancia activa, con dosis ajustadas a los requerimientos de la
- 25.
- 30.



- especie y el individuo; las formulaciones parenterales contendrán de ordinario menos sustancia activa que las composiciones destinadas a la administración oral. Los nuevos compuestos de este invento pueden administrarse solos o en combinación con vehículos aceptables farmacéuticamente, de la naturaleza que se ha expuesto antes, en una amplia variedad de formas de dosificación. De conveniencia, la pauta para la dosificación consiste en cuatro pastillas de 50 mg cada una administradas diariamente.
- 5.
10. Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, de este invento. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

- A) A una solución de 5,00 g (17 milimoles) de 5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-7-(1-hidroxietil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 300 cc de solución 1,8 molar de monometilamina en tetrahidrofurano se le añadió en el curso de 2 minutos y agitando una solución de 4,8 g (25 milimoles) de tetracloruro de titanio en 50 cc de benceno. Se agitó la suspensión de color crema en un matraz con tapón, por 2 días y a la temperatura del ambiente. Después de descomponer los complejos de titanio por adición de 6 cc de agua seguida de 5 minutos de agitación, se separó por filtración el óxido de titanio incoloro y la evaporación del tetrahidrofurano proporcionó una goma. La cristalización de esta goma en acetonitrilo dió 5-(2-fluorofenil)-7-(1-hidroxietil)-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 215-217°. Por evaporación de las aguas madres, seguida por recristalización en acetato de etilo, se obtuvo una segunda cosecha de la amida. Después de recristalización en acetonitrilo, se obtuvieron agujas incoloras, de punto de fusión 216-218°.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

De modo análogo puede prepararse:

416815



7-(1-hidroxietil)-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina a partir de 1,3-dihidro-7-(1-hidroxietil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona;

5. 7-(1-hidroxiopropil)-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina a partir de 1,3-dihidro-7-(1-hidroxiopropil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona;

10. 5-(2-fluorofenil)-7-(1-hidroxiopropil)-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina a partir de 5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-7-(1-hidroxiopropil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona; y

5-(2-clorofenil)-7-(1-hidroxietil)-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina a partir de 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-(1-hidroxietil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15. B) Se calentó en reflujo durante 2 1/2 horas, bajo nitrógeno, una mezcla de 3,10 g (10 milimoles) de 5-(2-fluorofenil)-7-(1-hidroxietil)-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina, 5 g de acetyl-hidracida, 0,5 cc de ácido acético glacial y 100 cc de n-butanol. Se evaporó el butanol en vacío y el residuo se distribuyó entre cloruro de metileno y bicarbonato sódico acuoso. La fase de cloruro de metileno, después de secada y evaporada, dió una goma amarilla. La solución de la goma en un poco de acetonitrilo depositó 6-(2-fluorofenil)-8-(1-hidroxietil)-1-metil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de prismas incoloros. Después de recristalizar en acetonitrilo, se obtuvieron prismas incoloros de punto de fusión (después de secar a 100°, 0,2 mm de Hg) 153-156°.

De modo análogo puede prepararse:

30. 6-(2-fluorofenil)-8-(1-hidroxietil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina utilizando formil-hidracida en lugar de acetyl-hidracida;

1-etil-6-(2-fluorofenil)-8-(1-hidroxietil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina utilizando propionil-hidracida, en lugar de acetyl-hidracida; y



6-(2-fluorofenil)-8-(1-hidroxietil)-1-propil-
-4H-s-triazolo-[4,3-a][1,4]benzodiazepina utilizando buti-
ril-hidracida, en lugar de acetil-hidracida.

5. Asimismo, siguiendo el procedimiento anterior, pue-
de prepararse:

6-(2-clorofenil)-8-(1-hidroxietil)-1-metil-4H-s-
-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina a partir de 5-(2-clo-
rofenil)-7-(1-hidroxietil)-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina;

10. 8-(1-hidroxietil)-1-metil-6-fenil-4H-s-triazo-
lo-[4,3-a][1,4]benzodiazepina a partir de 7-(1-hidroxietil)-
-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina; y

15. 6-(2-fluorofenil)-8-(1-hidroxipropil)-1-metil-
-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina a partir de
5-(2-fluorofenil)-7-(1-hidroxipropil)-2-metilamino-3H-
-1,4-benzodiazepina.

EJEMPLO 2.

20. A) Se enfrió en un baño de hielo una solución de
32,20 g (0,10 moles) de 1,3-dihidro-7-(2-metil-1,3-dioxo-
lan-2-il)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 1,2 litros
de una solución de monometilamina 2,0-molar en tetrahidro-
furano. Se añadieron a esto 14,0 cc (0,125 moles) de tetra-
cloruro de titanio en 200 cc de benceno y se agitó la mez-
cla por un día a la temperatura del ambiente.

25. Se descompuso el tetracloruro de titanio con 30
cc de agua y se separaron por filtración las sales inorgáni-
cas. Se evaporó el filtrado en vacío, hasta sequedad, y se
distribuyó el residuo entre cloruro de metileno y agua. La
fase de cloruro de metileno se secó sobre sulfato de sodio
30. anhidro y luego se evaporó en vacío, hasta sequedad. La
cristalización del residuo en etanol dió 2-metilamino-7-(2-
metil-1,3-dioxolan-2-il)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina. de

416815

12



punto de fusión 194-196°.

De modo análogo puede prepararse:

5. 5-(2-clorofenil)-2-metilamino-7-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-3H-1,4-benzodiazepina a partir de 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona; y

10. 5-(2-fluorofenil)-2-metilamino-7-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-3H-1,4-benzodiazepina a partir de 5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-7-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15. B) Se calentó en reflujo durante 5 horas, bajo nitrógeno, una mezcla de 6,70 g (20,0 milimoles) de 2-metilamino-7-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 10,00 g (135,0 milimoles) de acetil-hidracida, 1,0 cc de ácido acético y 200 cc de n-butanol.

20. Se evaporó la mezcla hasta sequedad, en vacío, se distribuyó el aceite residual entre cloruro de metileno y bicarbonato sódico saturado y luego se lavó con agua la fase de cloruro de metileno, se la secó sobre sulfato sódico anhidro y se la evaporó en vacío, hasta sequedad. El aceite que quedó dió, por cristalización en acetato de etilo, 1-metil-8-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, de punto de fusión 185-186°.

25. De modo análogo puede prepararse:

8-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina utilizando formil-hidracida en lugar de acetil-hidracida;

30. 1-etil-8-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina utilizando propionil-hidracida en lugar de acetil-hidracida; y

8-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-6-fenil-1-propil-

416815



-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepina utilizando butiril-hidracida en lugar de acetil-hidracida.

Asimismo, de modo análogo al descrito antes, puede prepararse:

5. 6-(2-fluorofenil)-1-metil-8-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepina a partir de 5-(2-fluorofenil)-2-metilamino-7-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-3H-1,4-benzodiazepina; y
10. 6-(2-clorofenil)-1-metil-8-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepina a partir de 5-(2-clorofenil)-2-metilamino-7-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-3H-1,4-benzodiazepina.

EJEMPLO 3.

15. Se agitó a la temperatura del ambiente durante una hora una solución de 1,00 g (2,78 milimoles) de 1-metil-8-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepina en 10 cc de ácido clorhídrico 3N.

20. Se diluyó la mezcla hasta 30 cc con agua y se la neutralizó con 12 cc de hidróxido sódico 3 N. Luego se extrajo la mezcla con cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase de cloruro de metileno y se la evaporó hasta sequedad, en vacío. El aceite residual fue cristalizado en benceno/éter de petróleo, en dos cosechas, para obtener microprismas incoloros. La recristalización de este material en benceno proporcionó
25. 8-acetil-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepina en forma de microprismas incoloros, de punto de fusión 215°. Se evaporaron hasta sequedad las aguas madres combinadas y se separó el residuo por cromatografía de capa gruesa en gel de sílice, revelada en
30. una mezcla de 1:1 de etanol y acetato de etilo. Se aisló el ingrediente que correspondía al producto deseado. La cristalización en benceno dió un rendimiento suplementario de pro-

416815



ducto.

De modo análogo puede prepararse:

8-acetil-6-fenil-4H-s-triazolo-[4,3-a][1,4]benzodiazepina;

5. 8-acetil-1-etil-6-fenil-4H-s-triazolo-[4,3-a][1,4]benzodiazepina;

8-acetil-6-fenil-1-propil-4H-s-triazolo-[4,3-a][1,4]-benzodiazepina;

10. 8-acetil-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-s-triazolo-[4,3-a][1,4]benzodiazepina; y

8-acetil-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-s-triazolo-[4,3-a][1,4]benzodiazepina.

EJEMPLO 4.

15. A) Se adicionó durante 2 minutos, con agitación, una solución de tetracloruro de titanio en 50 cc de benceno a una solución de 17 milimoles de 4-óxido de 5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-7-(1-hidroxietil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 300 cc de una solución de monometilamina 1,8 molar en tetrahidrofurano. La suspensión de color crema se agitó

20. en un matraz con tapón durante 2 días a la temperatura del ambiente. Después de la descomposición de los complejos de titanio por la adición de 6 cc de agua seguida de 5 minutos de agitación se separó por filtración el óxido de titanio incoloro. La evaporación del tetrahidrofurano dió una goma. La

25. cristalización de la goma en acetonitrilo dió 4-óxido de 5-(2-fluorofenil)-7-(1-hidroxietil)-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina.

30. B) Se calentó en reflujo durante 2 1/2 horas, bajo nitrógeno, una mezcla de 10 milimoles de 5-(2-fluorofenil)-7-(1-hidroxietil)-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepin-4-óxido, 5 g de acetilhidracida, 0,5 cc de ácido acético glacial y 100 cc de n-butanol. Se evaporó el butanol en vacío. Se distribu-

416815
416815



- yó el residuo entre cloruro de metileno y bicarbonato sódico acuoso. La fase de cloruro de metileno, después de secada y evaporada, dió una goma amarilla. La solución de la goma en un reducido volumen de acetonitrilo depositó 5-óxido de 6-(2-fluorofenil)-8-(1-hidroxietil)-1-metil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepina.

EJEMPLO 5.

10. A) se enfrió en un baño de hielo una solución de 0,10 moles de 4-óxido de 1,3-dihidro-7-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 1,2 litros de una solución de monometilamina 2,0 molar en tetrahidrofurano. Se añadieron a esto 0,125 moles de tetracloruro de titanio en 200 cc de benceno y se agitó la mezcla por un día a la temperatura del ambiente.
15. Se descompuso el tetracloruro de titanio con 30 cc de agua y se separaron por filtración las sales inorgánicas. Se evaporó el filtrado en vacío, hasta sequedad, y se distribuyó el residuo entre cloruro de metileno y agua. La fase de cloruro de metileno se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se evaporó en vacío, hasta sequedad. La cristalización del residuo en etanol dió 4-óxido de 2-metilamino-7-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina.
20. B) Se calentó en reflujo durante 5 horas, bajo nitrógeno, una mezcla de 20,0 milimoles de 4-óxido de 2-metilamino-7-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 135,0 milimoles de acetil-hidracida, 1,0 cc de ácido acético y 200 cc de n-butanol.
25. Se evaporó la mezcla hasta sequedad, en vacío, se distribuyó el aceite residual entre cloruro de metileno y bicarbonato sódico saturado y luego se lavó con agua la fase de cloruro de metileno, se la secó sobre sulfato sódico anhidro y se la evaporó en vacío, hasta sequedad. El aceite
- 30.

416815



que quedó dió, por cristalización en acetato de etilo, 5-óxido de 1-metil-8-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina.

EJEMPLO 6.

5. Se agitó a la temperatura del ambiente una solución de 2,78 moles de 5-óxido de 1-metil-8-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina en 10 cc de ácido clorhídrico 3 N.

10. Se diluyó la mezcla hasta 30 cc con agua y se la neutralizó con 12 cc de hidróxido sódico 3 N. Luego se extrajo la mezcla con cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase de cloruro de metileno y se la evaporó hasta sequedad, en vacío. El aceite residual fue cristalizado en benceno/éter de petróleo, en dos cosechas, para obtener microprismas incoloros. La recristalización de este material en benceno proporcionó 5-óxido de 8-acetil-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina en forma de prismas incoloros.

15.

EJEMPLO 7.

20. Se calentó en un baño de vapor, durante 4 horas, una mezcla de 3,5 g (10 milimoles) de 5-óxido de 8-acetil-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina y 30 cc de anhídrido acético. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo después de cristalizado en acetona/hexano dió 4-acetoxi-8-acetil-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina.

25.

EJEMPLO 8.

30. Se adicionaron, de una vez, 57 mg (1,5 milimoles) de borohidruro sódico a una solución de 1,0 milimoles de 5-óxido de 8-acetil-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina en una mezcla de 10 cc de tetrahidrofu-

416815



rano y 10 cc de etanol. Se agitó la mezcla bajo nitrógeno. Al cabo de dos horas se instiló ácido acético glacial para descomponer el hidruro en exceso. Se evaporó el disolvente. Se distribuyó el residuo entre cloruro de metileno y bicarbonato sódico acuoso. Se secó y evaporó la fase de cloruro de metileno. La cristalización del residuo en acetona/hexano dió 5-óxido de 8-(1-hidroxi-etil)-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepina.

De modo análogo, la reducción de 4-acetoxi-8-acetil-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepina dió 4-acetoxi-8-(1-hidroxi-etil)-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepina.

EJEMPLO 9.

Se agitó a la temperatura ambiente, durante 1/2 hora, una mezcla de 392 mg (1,0 milimol) de 4-acetoxi-8-acetil-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepina, 5 cc de tetrahidrofurano, 5 cc de etanol y 5 cc de hidróxido sódico 1N. Se diluyó la mezcla hasta 50 cc con agua, y luego se concentró para separar los disolventes orgánicos. Se extrajo la mezcla con cloruro de metileno. La evaporación del extracto de cloruro de metileno secado y la cristalización del residuo en acetona/hexano dió 8-acetil-1-metil-4-hidroxi-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepina.

De modo análogo, la hidrólisis de 4-acetoxi-8-(1-hidroxi-etil)-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepina dió 4-hidroxi-8-(1-hidroxi-etil)-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepina.

EJEMPLO A

Una formulación para pastillas conteniendo los siguientes ingredientes:

416815



Por pastilla

	8-acetil-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina	5,00 mg
	dihidrato de fosfato dicálcico	
5.	sin moler	195,00 mg
	almidón de maíz	24,00 mg
	estearato de magnesio	1,00 mg
		<hr/>
	Peso total	225,00 mg

se prepararon como sigue:

10. 1. Se mezclaron entre sí el fármaco activo y el almidón de maíz y se pasó la mezcla a través de una máquina desmenuzadora. Se combinó esta mezcla previa con el fosfato dicálcico y la mitad del estearato de magnesio, se pasó todo a través de una máquina desmenuzadora y se formaron trociscos.
15. Se pasaron los trociscos a través de una máquina desmenuzadora y se añadió el resto del estearato de magnesio. Se homogeneizó la mezcla y se la comprimió.

EJEMPLO B.

20. Una formulación parenteral conteniendo los ingredientes siguientes:

	<u>Por cc</u>
8-acetil-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina	0,5 mg
propilenglicol	0,4 cc
25. alcohol bencílico (sin benzaldehído)	0,015 cc
etanol al 95%, de la Farmacopea Norteamericana,	0,10 cc
benzoato sódico	48,8 mg
ácido benzoico	1,2 mg
30. agua para inyección, cantidad suficiente hasta	1,0 cc

se preparó como sigue:

416815



1. Se disolvieron los 5 g del fármaco activo en 150 cc de alcohol bencílico y se añadieron 4.000 cc de propilenglicol y 1.000 cc de etanol. Se disolvieron los 12 g de ácido benzoico en la solución anterior y se añadieron los 488 g de benzoato sódico disueltos en 3.000 cc de agua para inyección. La solución se ajustó al volumen final de 10.000 cc con agua para inyección. Se filtró la solución resultante por una candelilla, se la envasó en ampollas de tamaño apropiado, se gasificó con nitrógeno y se cerraron las ampollas. Luego se mantuvieron éstas en la autoclave a 0,7 atm. durante 30 minutos.

EJEMPLO C.

Una formulación para cápsulas conteniendo los ingredientes siguientes:

	<u>Por cápsula</u>
15. 8-acetil-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina	10 mg
lactosa	165 mg
almidón de maíz	30 mg
20. talco	5 mg
	210 mg

se preparó como sigue:

25. En una mezcladora apropiada, se mezclaron el fármaco activo, la lactosa y el almidón de maíz. Se combinó todavía la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora. Se devolvió a la mezcladora el polvo homogeneizado, se añadió el talco y se homogeneizó a fondo. Se envasó la mezcla en cápsulas de gelatina de cáscara dura en una máquina encapsuladora.

EJEMPLO D.

30. Una formulación para supositorios conteniendo los ingredientes siguientes:

416815



Por supositorio

de 1,3 g

8-acetil-1-metil-6-fenil-4H-s-tria-

zolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina 0,010 g

5. Wecobee M⁺ 1,245 g

cera de carnauba 0,045 g

se preparó como sigue:

10. En un recipiente de tamaño apropiado, forrado de vidrio (puede usarse también el acero inoxidable), se fundieron el Wecobee M y la cera de carnauba, se mezclaron bien y se enfrió la mezcla hasta 45°C. Se añadió el fármaco activo, que había sido reducido a un polvo fino sin grumos, y se agitó hasta dispersión completa y uniforme. Se virtió la mezcla en moldes para supositorios, formando supositorios de 1,3 g de peso cada uno. Se enfriaron los supositorios y se sacaron de los moldes. Luego se los envolvió uno a uno en papel de cera para embalaje (puede usarse también hoja de estaño).
- 15.

EJEMPLO E.

20. De modo análogo al descrito en los ejemplos A a D anteriores, pueden formarse en pastillas, en formulación parenteral, en formulación de cápsulas y en formulación de supositorios los dos compuestos siguientes:

25. 1-metil-8-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-6-fenil-
-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina y

6-(2-fluorofenil)-8-(1-hidroxi-etil)-1-metil-4H-s-
-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina.

416815
416815



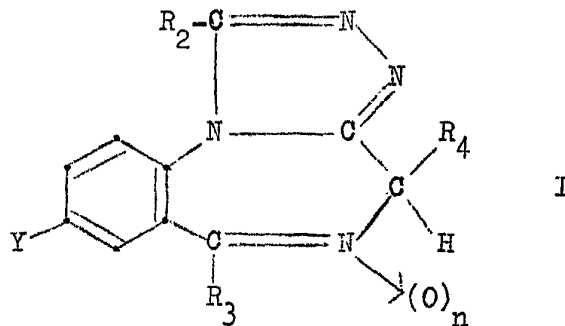
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes estadounidenses seriales núms. 271.433 del 13 de Julio

5. de 1972 y nº 355.829 del 30 de Abril de 1973.

1. Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina que constituyen la materia activa en composiciones farmacológicas de propiedades anticonvulsivas, relajadoras de la musculatura y sedantes, de la fórmula general

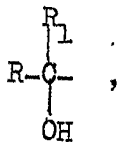
10.



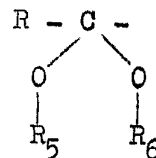
15.

en la que

20. Y representa uno de los grupos



y



25. R, R₁ y R₂ representan hidrógeno o alquilo inferior,
R₃ representa fenilo, halofenilo, dihalo-



fenilo/^opiridilo,

R₄ representa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo o alcanciloxilo inferior,

R₅ y R₆ representan cualquier fracción molecular capaz de ser fácilmente eliminada por técnicas tradicionales de hidrolización y

5.

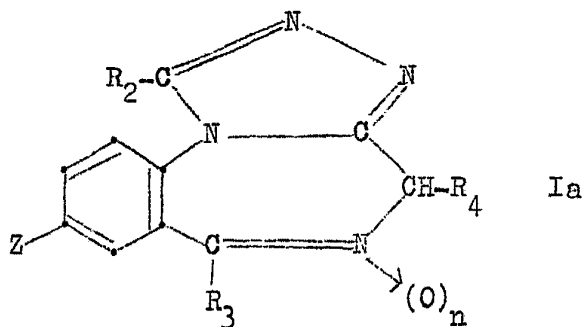
n representa el número entero 0 o 1 con la salvedad de que n representa el número entero 0 cuando R₄ representa hidroxilo o

10.

alcanciloxilo inferior,

y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia, caracterizado porque cuando los citados compuestos de la fórmula general, presentan la estructura

15.



20.

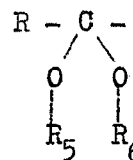
en la que

Z representa el grupo

25.



ó

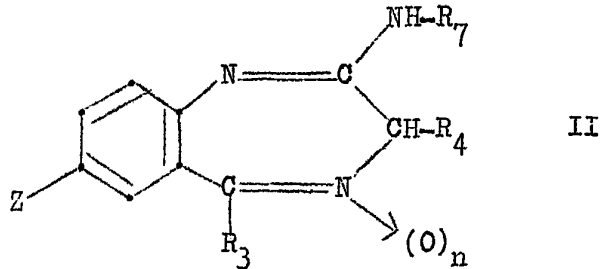


y n, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado indicado antes,



se trata un compuesto de la fórmula general

5.



en la que

R₇ representa alquilo inferior y

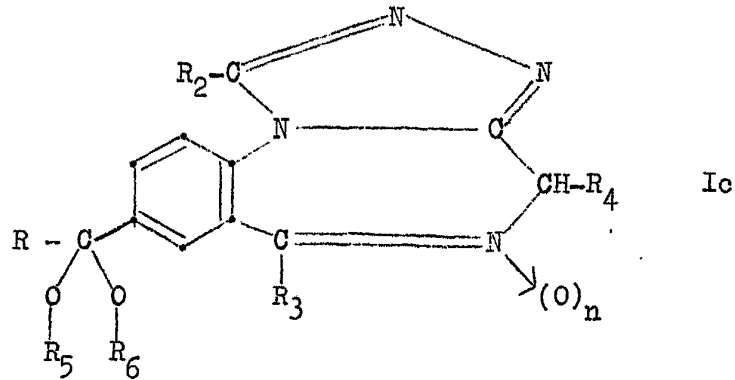
10.

n, Z, R, R₁, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado indicado antes,

con una hidracida de alcanilo inferior, y si se desea,

en una segunda fase, se hidroliza un compuesto de la fórmula general

15.



20.

antes obtenido, en donde

n, R, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el significado

25.

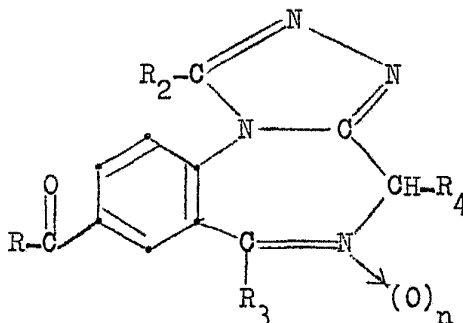
indicado antes,

para alcanzar los compuestos de la fórmula general con



la estructura

5.



Ib

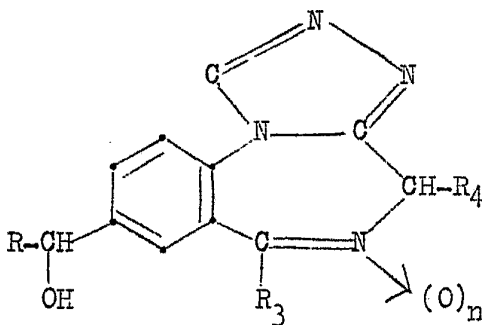
en la que

10.

n, R, R₂, R₃ y R₄ tienen así mismo el significado antes definido,

y en una tercera fase, se reduce el compuesto de la fórmula Ib anterior, para constituir los compuestos de la fórmula general

15.



Ie

20.

en la que

n, R, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado ya indicado.

25.

2. Un procedimiento, según la reivindicación 1,



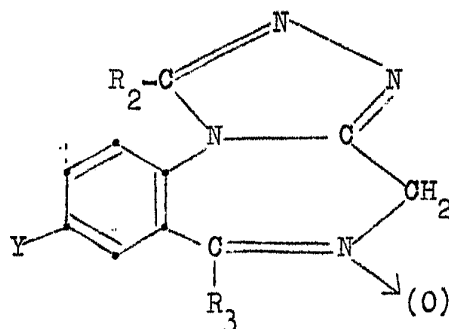


caracterizado porque en una variante del mismo para preparar los compuestos de la fórmula general I, cuando R_4 representa alcanoiloxilo inferior,

n es 0, 2

5. Y, R, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_6 tienen el significado indicado antes, se trata un compuesto de la fórmula general

10.



III

15.

en la que

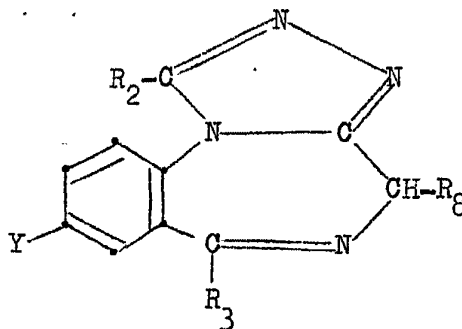
Y, R, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_6 tienen el significado indicado antes,

con un agente que proporcione un grupo de alcancilo inferior, y si se desea, en una segunda fase se hidroliza

20.

el compuesto de la fórmula general

25.



Id



antes obtenido, donde

Y, R, R₁, R₂, R₃, R₅ y R₆ tienen el significado indicado antes y

R₈ representa alcanoiloxilo inferior,

5.

para alcanzar los compuestos de la fórmula general I en que R₄ representa hidroxilo,

n es 0, e

Y, R, R₁, R₂, R₃, R₅ y R₆ tienen el significado ya expresado.

10.

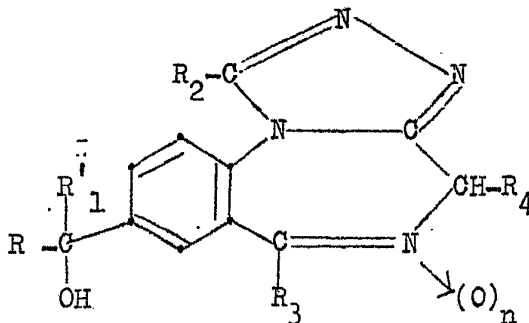
3. Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en otra variante del mismo, en que cuando en los compuestos de la fórmula general I R₄ representa hidrógeno o alquilo inferior y n representa el número entero 0, se desoxigena un N-óxido correspondiente.

15.

4. Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en otra variante del mismo se trata un compuesto de la fórmula Ib anterior con un litio-alquilo inferior, en la constitución de los compuestos de la fórmula general que presentan la estructura

20.

25.



Ib



en la que

R'_1 representa alquilo inferior y
n, R, R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado indicado
antes.

5. 5. Un procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado en otra variante del mismo, porque en la
consecución de los compuestos de la fórmula Ib indicada,
se oxida un compuesto de la fórmula Ie según la reivin-
dicación 3.

10. 6. Un procedimiento, según las reivindicacio-
nes anteriores, caracterizado porque opcionalmente se
convierte uno de los productos obtenidos en una sal
de adición de ácido aceptable en farmacia.

15. 7. Un procedimiento para preparar derivados de
benzodiazepina.

Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva que consta de 35 hojas foliadas y es-
critas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 12 de Julio de 1973

p.a. JAIME ISERN

p.p.

Firmado: JOSE L. MORA