



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO
		21	437.003
		22	FECHA DE PRESENTACION

**PATENTE DE INVENCION**

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		464.424	26.4.74.		EE.UU. de A.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			COD/A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR BENZODIACEPINDIONAS

71	SOLICITANTE (ES)
	AMERICAN CYANAMID COMPANY

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.

72	INVENTOR (ES)
	William Blythe Wright, Jr

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

437003

PATENTE DE INVENCION

Case N°. 25.369

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR BENZODIACEPINDIONAS.

-----

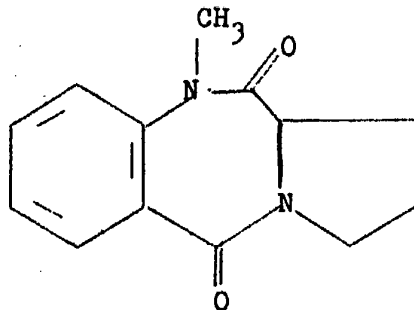
*Solicitante:* AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey EE.UU. de A.

-----

La presente invención se relaciona con un nuevos compuestos y método para uso en su forma dextrorrotatorio o racémica, esencialmente 1,2,3,11a-tetrahidro-10-metil-5H-pirrólo[2,1-c]-[1,4]benzodiacépin-5,11-(10H)-diona.

El compuesto y componente activo de las composiciones novedosas de la presente invención puede ilustrarse por la siguiente fórmula:

5



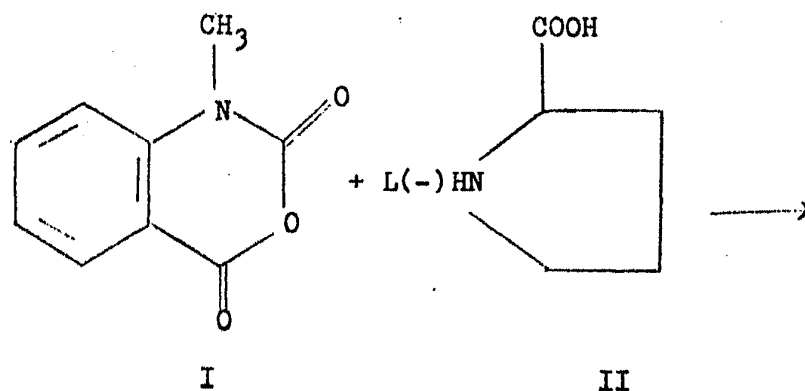
10

Este compuesto es un sólido a temperatura ambiente, soluble en metanol, etanol, benceno, acetona y acetato de etilo, pero tiene una limitada solubilidad en hexano y agua, teniendo el isómero dextrorrotatorio una rotación óptica  $[\alpha]_D^{25}$  de + 486° a una concentración de 1 % en metanol y un punto de fusión de 120-122°C. La forma racémica funde a 124-126°C.

20

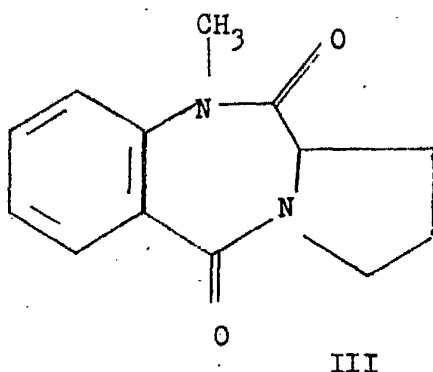
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante el siguiente método que ha sido hallado más deseable.

25



30

5



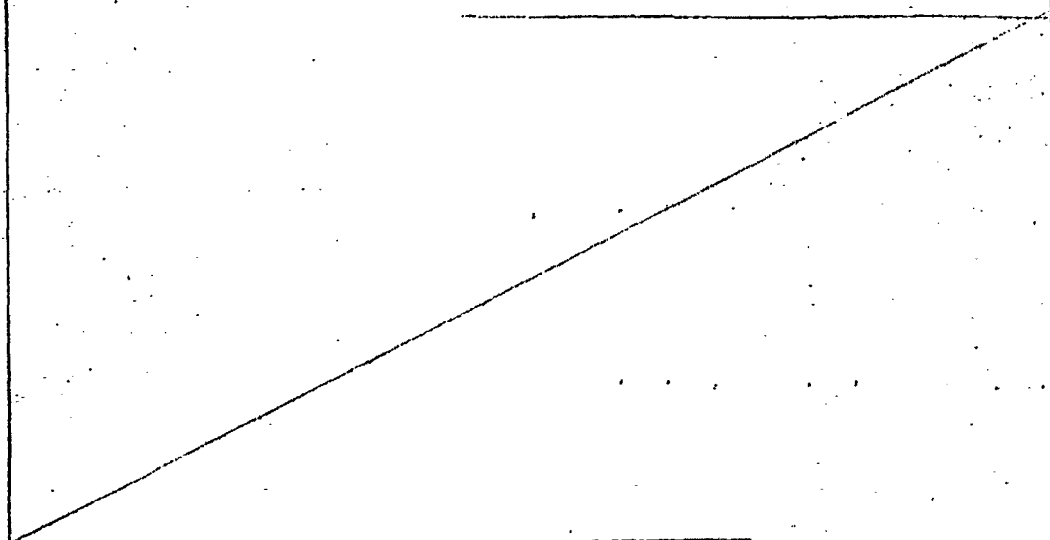
10

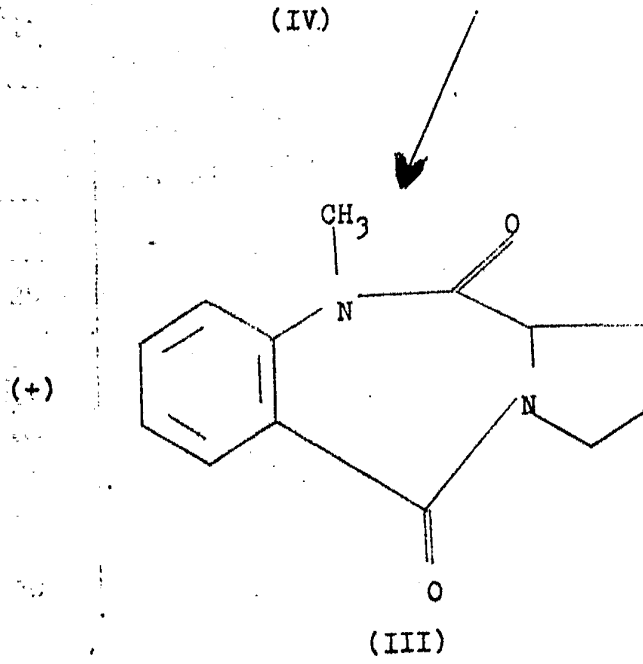
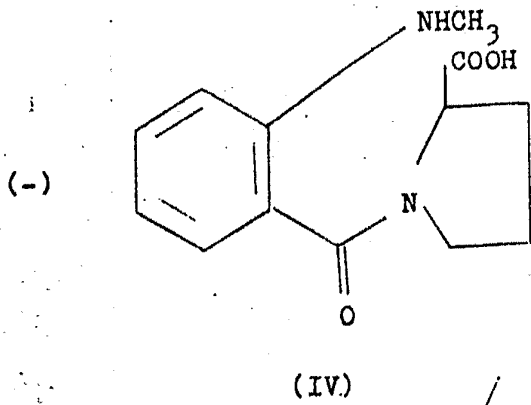
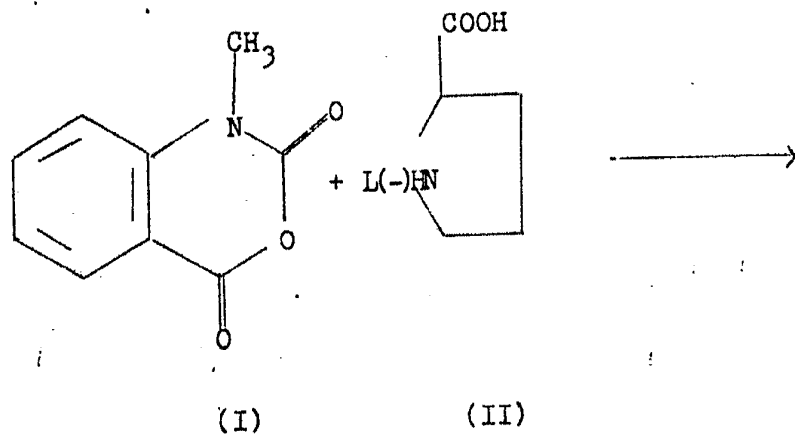
Se hacen reaccionar anhídrido N-metil isatónico (I) y L-prolina (II) en un solvente tal como etanol o dimetilsulfóxido a 25° - 200°C durante un período de 1 a 24 hr para producir el isómero dextrorrotatorio de 1,2,3,lla-tetrahidro-10-metil-5H-pirrololo[2,1-c][1,4]benzodiacépin-5,11-(10H)-diona,

15

Alternativamente, el isómero dextrorrotatorio puede prepararse mediante el siguiente procedimiento de dos etapas que involucra la reacción de L(-)-prolina y anhídrido N-metil isatónico para producir el intermediario L(-)-1-(N-metilantraniloil)-prolina:

20





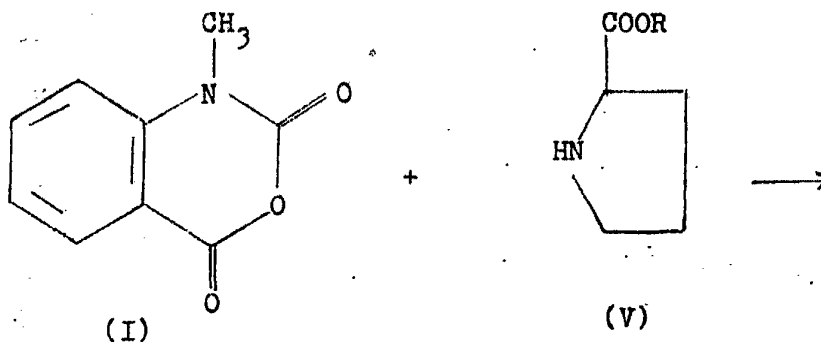
Se hace reaccionar anhídrido N-metil isatódico (I) y L-prolina (II) en dimetilsulfóxido durante 20 a 120 min. a 50° - 100°C para producir L(-)-l-(N-metilantraniloil)prolina (IV), que se recupera y luego se calienta en un baño de aceite a 145° - 200°C durante 10 a 60 min para producir el isómero dextrorrotatorio (III).

La ciclización también puede llevarse a cabo poniendo en contacto la L(-)-l-(N-metilantraniloil)prolina (IV) con un agente de condensación tal como tionil cloruro, N,N'-carbonil-diimidazol, díciclohexilcarbodiimida o similares.

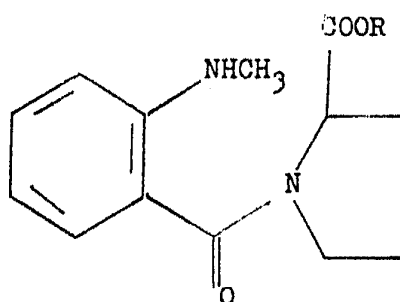
La forma racémica (DL) de este compuesto puede prepararse substituyendo DL-prolina en cualquiera de las reacciones.

Como una alternativa al segundo método, puede hacerse reaccionar el mismo material de partida en dimetilsulfóxido a 25° - 200°C durante 1 a 24 hr para producir el isómero dextrorrotatorio del tema.

Aún en otro método, primero se hace reaccionar anhídrido N-metilisatódico (I) con un éster de prolina (V) para formar un l-(N-metilantraniloil)prolina éster (VI) intermediario que luego se cicliza a III por calentamiento, calentando bajo condiciones ácidas o alcalinas o haciendo reaccionar en presencia de un reactivo formador de amida.

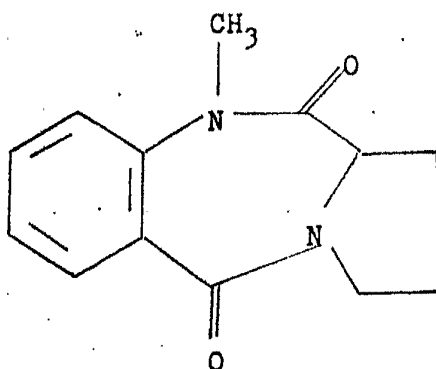


5



(VI)

10



15

(III)

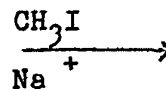
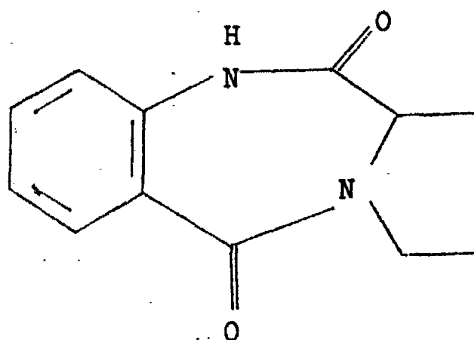
20 donde R es hidrógeno, alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ , o bencilo y similares. Alternativamente, pueden condensarse similarmente otros agentes tales como ácido N-metilantranílico, cloruro de ácido, ésteres o anhídrido con prolina o éster de prolina y ciclizarse.

25 El presente compuesto también puede prepararse mediante la alquilación de los compuestos desmetílicos análogos en presencia de un catalizador alcalino. Por ejemplo, se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 24 hr una mezcla de 1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirrolol[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-5,11(10H)-diona (VII), metóxido de sodio, etanol y metilioduro y luego se separa el compuesto deseado

30

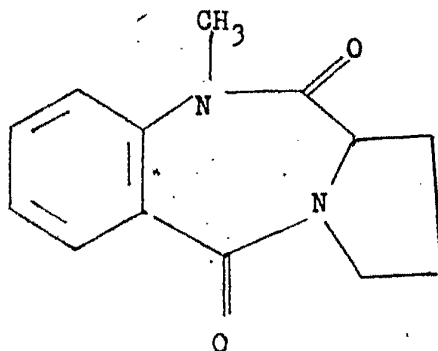
(III).

5



10

VII



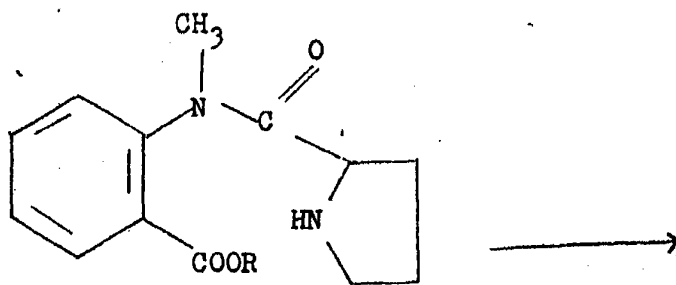
15

20

El siguiente método también puede utilizarse para preparar los compuestos de la presente invención (III) mediante la ciclización de ácido N-(pirrolidina-2-carbonil)antra-nílico o sus ésteres (VIII) calentando con o sin un catalizador alcalino tal como metilato de sodio a una temperatura de aproximadamente 150-210°C o tratando con un agente ciclizante formador de amida tal como tionil cloruro, N,N'-carbonil-diimidazol, o díciclohexilcarbodiimida.

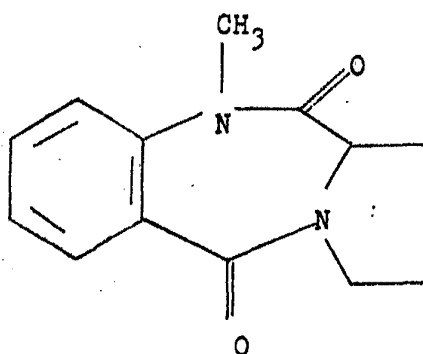
30

5



(VIII)

10



(III)

15

20

donde R es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o bencilo y similares.

25

Los compuestos de la presente invención poseen actividad del sistema nervioso central a dosis no tóxicas y como tales, son útiles como agentes ansiolíticos. Los compuestos han sido ensayados farmacológicamente y han demostrado tener las propiedades citadas que demuestran una amplia gama deseable entre dosis que producen actividad ansiolítica y síntomas tóxicos. A dosis ansiolíticas efectivas están ausentes propiedades depresoras.

30

Las propiedades contra la ansiedad de los compuestos

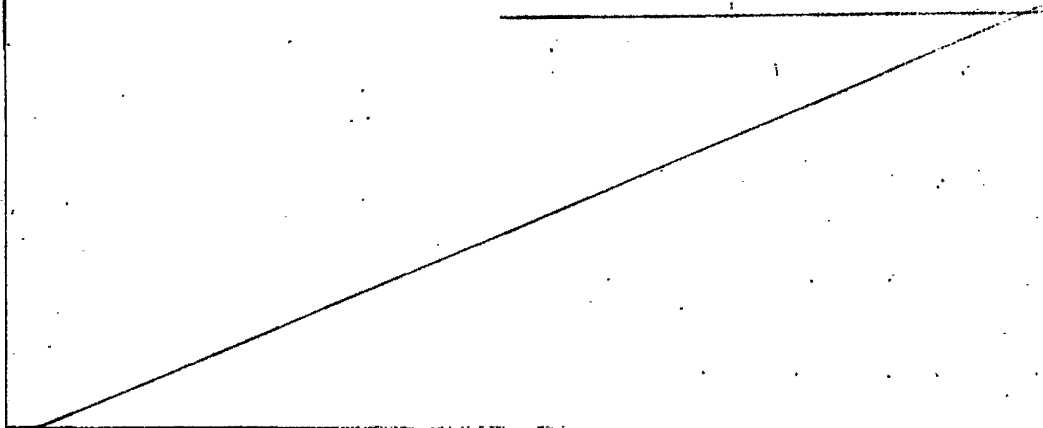
de la presente invención han sido establecidas en un ensayo que indica la actividad ansiolítica por una medición de la protección contra convulsiones que resulta de la administración de pentilentetrazol. Se administran oralmente niveles de dosis graduada de la forma dextro y racémica del compuesto 1,2,3,lla-tetra-hidro-10-metil-5H-pirrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin-5,11-(10H), diona, en un vehículo de 2 % de almidón a grupos de por lo menos 5 ratas. En el tiempo estimado de efecto máximo, las ratas se tratan intravenosamente con pentilen tetrazol a una dosis de 21 a 23 mg/kg de peso corporal. Se estima que esta dosis provoca ataques crónicos en 99 % de las ratas no protegidas. Se calcula la dosis efectiva del compuesto de ensayo para la protección de 50 % de los animales. Los resultados se indican en la Tabla que sigue en comparación con clordiazepóxido, diazepam y las formas dextro y racémica de 1,2,3,lla-tetrahidro-5H-pirrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin-5,11(10H)-diona, todos los cuales se ensayan en exactamente la misma manera. Se ha registrado que existe un elevado grado de correlación entre antagonismo de ataque de pentilentetrazol en ratas y efectos contra la ansiedad en animales superiores de sangre caliente.

5

10

15

20



T A B L A

Protección contra ataques clónicos provocados por pentilentetrazol  
en ratas.

Compuesto	Dosis oral efectiva media (mg/kg) DE <sub>50</sub>
1. Dextro-1,2,3,11a-tetrahidro-10- metil-5H-pirrolo [2,1-c] [1,4] ] benzodiacépin-5,11(10H)-diona	10
2. Racemical-1,2,3,11a-tetrahidro- 10-metil-5H-pirrolo [2,1-c] [1,4] ] benzodiacépin-5,11(10H)-diona	20
3. Dextro-1,2,3,11a-tetrahidro-5H-pi- rrolo [2,1-c] [1,4] ]-benzodiacé- pin-5,11(10H)-diona	35
4. Racemica-1,2,3,11a-tetrahidro-5H- pirrolo [2,1-c] [1,4] ]-benzodia- cépin-5,11(10H)-diona	70
5. Librium <sup>®</sup> (clordiacépoxido)	2,5
6. Valium <sup>®</sup> (diacepam)	1,8

Puede apreciarse a través de los resultados precedentes que las formas dextrorrotatoria y racémica de 1,2,3,lla-tetrahidro-10-metil-5H-pirrolol[2,1-c] [1,4] benzodiacepina-5,11(10H)-diona (Compuestos 1 y 2) son mucho más efectivas como agentes ansiolíticos que las formas dextrorrotatorias y racémicas respectivas del compuesto más cercano del arte anterior 1,2,3,lla-tetrahidro-5H-pirrolol[2,1-c] [1,3] benzodiacepin-5,11(10H)-diona (Compuestos 3 y 4).

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a animales de sangre caliente, en ya sea sus formas dextrorrotatoria racémica, oral, o parenteralmente si se desea, y cuando así se administran, pueden considerarse como agentes tranquilizantes para el tratamiento terapéuticamente deseable de la ansiedad en animales de sangre caliente. El régimen de dosificación puede regularse para proveer una respuesta terapéutica óptima. Así, por ejemplo pueden administrarse diariamente diversas dosis o la dosis puede reducirse proporcionalmente como se indica por los requerimientos de la situación terapéutica en particular.

Para administración terapéutica el compuesto activo de la presente invención puede incorporarse con portadores farmacéuticos tales como excipientes y utilizarse, por ejemplo, en la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, líquidos, tónicos, emulsiones, suspensiones, jarabes, chocolate, caramelo, sellos, goma de mascar o similares para administración oral.

Pueden prepararse soluciones y suspensiones parenterales para administración intramuscular cutánea, y pueden prepararse supositorios para administración rectal. Tales composiciones y preparaciones deben contener por lo menos 0,1 %

de componentes activo, El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, naturalmente variarse, y puede estar convenientemente entre 2 % y 60 % más de la unidad. La cantidad de componentes activo en tales composiciones y preparaciones terapéuticamente útiles es tal que se obtiene una dosificación adecuada de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 mg/kg/días para el isómero dextrorrotatorio y de 2,0 a aproximadamente 25,0 mg/kg/día para la mezcla racémica. Composiciones y preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención se preparan de manera que una forma de unidad de dosis contenga entre aproximadamente 20 y aproximadamente 300 mg del componente terapéuticamente activo.

Las composiciones de la presente invención son fisiológicamente activas como agentes ansiolíticos. Como tales, pueden incorporarse en diversas formas farmacéuticas tales como se señalaron precedentemente, para liberación inmediata o sostenida, combinando con portadores farmacéuticamente adecuados. Pueden estar en la forma de unidades de dosis para una única dosis terapéutica o en pequeñas unidades para dosis múltiples o en unidades más grandes para división en dosis única. Naturalmente, además del compuesto tranquilizante terapéutico pueden estar presentes excipientes, aglutinantes, rellenos y otros ingredientes terapéuticamente inertes necesarios en la formulación de la preparación farmacéutica deseada.

Los siguientes ejemplos específicos ilustran la preparación de compuestos de la presente invención junto con formulaciones del componente activo. Las partes son en peso a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1

Preparación de 1,2,3,4-tetrahidro-10-metil-5H-pirrolol-2,1-c / 1,4 / benzodiazepin-5,11(10H)-diona dextrorrotatoria

5 Se calienta una mezcla de 17,7 de anhídrido N-metil isatoico, 11,5 g de L-prolina y 250 ml de etanol en un baño de vapor durante 3 hr y luego se concentra para eliminar el etanol. El residuo se mezcla con benceno y una pequeña porción de agua y las capas se separan. La capa de benceno se  
10 lava dos veces con agua y se concentra para eliminar el solvente. El residuo se tritura con éter. Los cristales que se forman se recogen por filtración y se recrystalizan con acetato de etilo proporcionando el isómero dextrorrotatorio puro, p.f. 120-122°C,  $[\alpha]_D^{25} + 486^\circ$  (1 % metanol).

15 Ejemplo 2

Preparación de 1,2,3,4-tetrahidro-10-metil-5H-pirrolol-2,1-c / 1,3 / benzodiazepin-5,11(10)-diona racémica (DL)

Se obtiene el compuesto racémico substituyendo DL-prolina en lugar de L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 1. El racemato funde a 124° - 126°C.  
20

Ejemplo 3

Preparación de 1,2,3,4-tetrahidro-10-metil-5H-pirrolol-2,1-c / 1,4 / benzodiazepin-5,11(10H)-diona dextrorrotatoria

25 Se calienta en un baño de vapor durante 40 min una mezcla de 12,3 g de L-prolina, 17,7 g de anhídrido N-metil isatoico y 100 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla se enfría y se diluye con 250 ml de agua fría. El precipitado se recupera por filtración, se lava con agua y luego con éter, se seca al aire y luego se recrystaliza en etanol proporcionando el L-1-(N-metil-antraniloil)prolina, p.f. 140-142°C,  
30

$[\alpha]_D^{25} - 165^\circ\text{C}$  (1,1 %, metanol).

Este intermediario se coloca en un matraz de fondo redondo y se sumerge en un baño de aceite calentado a 170-180°C durante 30 min. El material se disuelve en acetato de etilo y se enfría. El producto dextrorrotatorio deseado se separa como cristales que se recuperan por filtración.

Ejemplo 4

Preparación de Dextrorrotatoria 1,2,3,11a-tetrahidro-10-metil-5H-pirrolol[2,1-c][1,3]benzodiazepin-5,11(10H)-diona

Se calienta en un baño de vapor durante 6 hr una mezcla de 12,3 g de L-prolina, 17,7 g de anhídrido N-metil isoitoico y 100 ml de dimetil sulfóxido, se enfría y luego se diluye con 250 ml de agua. La mezcla de reacción se extrae tres veces con benceno. Las capas de benceno combinadas se lavan dos veces con agua y se concentran para eliminar el solvente. El residuo se recrystaliza con acetato de etilo proporcionando el isómero dextrorrotatorio puro.

Ejemplo 5

Los presentes compuestos pueden disponerse en forma de unidad de dosis tales como cápsulas de capa dura o cápsulas de capa blanda. Una formulación que se halla útil para la preparación de tales cápsulas es la siguiente:

	<u>Gramos</u>	<u>Gramos</u>
Dextro-1,2,3,11a-tetrahidro-10-metil-5H-pirrolol[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-5,11(10H)-diona	25	--
Racemica-1,2,3,11a-tetrahidro-10-metil-5H-pirrolol[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-5,11(10H)-diona	--	50

Lactosa F.E.U.	3.000	3.000
Estearato de magnesio (0,5%)	<u>31,25</u>	<u>31,25</u>
	3.056,25	3.081,25

5 La formulación se mezcla totalmente y se coloca en cantidades iguales en 1000 cápsulas. Cada cápsula de cualquier formulación representa aproximadamente 25 mg de componente activo.

Ejemplo 6

10 El siguiente ejemplo representa una formulación útil para preparar tabletas. Estas tabletas pueden prepararse con ingredientes activos suficientes para una porción de un día de uso. Pueden clasificarse tabletas más grandes y dividirse en mitades o cantidades para ser proporcionadas una a cuatro veces al día. Naturalmente pueden utilizarse 15 tabletas más pequeñas en dosis múltiples para obtener la dosis diaria.

	<u>Por tableta</u>	
Dextro-1,2,3,lla-tetrahydro-10-		
metil-5H-pirrol- $\left[ \begin{smallmatrix} 2,1-c \\ \backslash 1,4 \end{smallmatrix} \right]$ -		
20 benzodiazepin-5,11(10H)-diona	50 mg	--
Racemica-1,2,3,lla-tetrahydro-		
10-metil-5H-pirrol- $\left[ \begin{smallmatrix} 2,1,-c \\ \backslash 1,4 \end{smallmatrix} \right]$ -		
$\left[ \begin{smallmatrix} 2,1,-c \\ \backslash 1,4 \end{smallmatrix} \right]$ benzodiazepin-5,11(10H)-diona	--	100 mg
Almidón de maíz	420 mg	420 mg
25 Metilcelulosa 400	700 mg	700 mg
Estearato de magnesio	<u>364 mg</u>	<u>364 mg</u>
	1.534 mg	1.584 mg

Cada tableta contiene 50 mg del la forma dextro o 100 mg de la forma racémica del componente activo.

Ejemplo 7

El compuesto activo de la presente invención también puede proporcionarse en la forma de tabletas preparadas por otras formulaciones tal como:

	<u>Por tableta</u>	
5	Dextro-1,2,3,lla-tetrahydro-10-	
	metil-5H-pirrolol[2,1-c][1,4]-	
	benzodiazepin-5,11(10H)-diona	25 mg    --
	Racemica-1,2,3,lla-tetrahydro-	
10	10-metil-5H-pirrolol[2,1-c][1,4]-	
	benzodiazepin-5,11(10H)-diona	--    50 mg
	Almidón de maíz	300 mg    300 mg
	Etil celulosa	5 mg    5 mg
	Estearato de magnesio	<u>1,6 mg</u> <u>1,6 mg</u>
15		331,6 mg    356,6 mg

La formulación precedente puede variarse aumentando o disminuyendo el almidón de maíz y mediante la adición de otros ingredientes. También, pueden utilizarse en lugar de almidón de maíz otros agentes desintegrantes, tales como almidón de patata, Pueden utilizarse otros lubricantes tales como ácido esteárico, talco y similares. Pueden utilizarse agentes edulcorantes tales como sacarina o sulfamato de ciclohexilo sódico y aromatizantes tales como aceite de menta, aceite de pirola, naranja o cereza.

Ejemplo 8

Preparación de racemica 1,2,3,lla-tetrahydro-10-metil-5H-pirrolol[2,1-c][1,3]benzodiazepin-5,11(10H)-diona

Se agita a temperatura ambiente durante 3 hr una mezcla de 4,32 g de 1,2,3,lla-tetrahydro-5H-pirrolol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11(10H)-diona, 1,2 g de metilato de

30

sodio y 40 ml de etanol, y se agregan 3 ml de metilioduro. La mezcla de reacción se agita durante 16 hr más y se concentra. El residuo se concentra con benceno y agua y las capas se separa. La capa de benceno se lava con agua y se concentra. El producto se purifica adicionalmente por recristalización en acetato de etilo y funde a 124-126°C.

Ejemplo 9

Preparación de 1,2,3,11a-tetrahidro-10-metil-5H-pirrolol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11(10H)-diona dextrorrotatoria

Se agita una mezcla de 24,8 g de (-)-1-(N-metilantraniloil)prolina y 300 ml de benceno y se agregan gota a gota 12,0 g de tionilcloruro. La mezcla se calienta a temperatura de reflujo durante 2 hr, se enfría, se lava dos veces con agua y se concentra para recuperar la (+)-1,2,3,11a-tetrahidro-10-metil-5H-pirrolol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11(10H)-diona.

Ejemplo 10

Preparación de 1,2,3,11a-tetrahidro-10-5H-pirrolol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11(10H)-diona dextrorrotatoria

Una mezcla de 24,8 g de (-)-1-(N-metilantraniloil)prolina y 18,0 g de N,N'-carbonildiimidazola en 300 ml de tetrahidrofurano seco se agita durante 2 hr a temperatura ambiente y luego se calienta a temperatura de reflujo durante 3 hr. La mezcla de reacción se concentra para eliminar el solvente y el residuo se extrae en benceno. La solución de benceno se lava dos veces con agua y se concentra para recuperar el producto deseado.

Ejemplo 11

Preparación de 1,2,3,11a-tetrahidro-10-metil-5H-pirrolol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11(10H)-diona racémica.

Se agita a temperatura ambiente durante 24 hr una mezcla de 24,8 g de 1-(N-metilantraniloil)prolina racémica y 21 g de dicitclohexilcarbonildiimida en 300 ml de tetrahidrofurano se agita a temperatura ambiente durante 24 hr y luego se calienta en un baño de vapor durante 4 hr. La mezcla de reacción se filtra para eliminar la dicitclohexil urea insoluble y el licor madre se concentra para recuperar el producto deseado, que se purifica adicionalmente por recristalización en acetato de etilo.

Ejemplo 12

Preparación de 1,2,3,11a-tetrahidro-10-metil-5H-pirrolol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11(10H)-diona racémica.

Se calienta en un baño de vapor durante 40 min una mezcla de 17,7 g de anhídrido N-metilisatóico, 15,0 g de etil éster de prolina y 100 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla de reacción se extrae con benceno y la solución de benceno se concentra para recuperar el etil éster de 1-(N-metilantraniloil)prolina.

10 g del éster precedente se disuelve en 150 ml de ácido clorhídrico etanólico 2N y se calienta a temperatura de reflujo durante 8 hr. La mezcla de reacción se concentra para eliminar el solvente y el residuo se purifica por cromatografía líquida utilizando hexano/metanol y una columna decelite.

Ejemplo 13

Preparación de 1,2,3,11a-tetrahidro-10-metil-5H-pirrolol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11(10H)-diona racémica

10 g de etil éster de 1-(N-metilantraniloil)prolina se disuelve en 100 ml de etanol y se agrega 3,0 g de metilato de sodio. La mezcla de reacción se calienta a tempera-

turá de reflujo durante 8 hr y se concentra para eliminar el solvente. El residuo se agita con benceno y la solución de benceno se lava dos veces con agua y se concentra. El residuo se purifica por recristalización en acetato de etilo.

Ejemplo 14

Preparación de 1,2,3,4-tetrahidro-10-metil-5H-pirrolo [2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11(OH)-diona racémica.

Se agita una mezcla de 21 g de N-bencilprolino y 300 ml de benceno y se agregan gota a gota 12 g de tionil cloruro. La mezcla de reacción se calienta en un baño de vapor durante 2 hr, y se agregan 18 g de N-metilantranilato de etilo. La mezcla se calienta a temperatura de reflujo durante 6 hr, se lava con hidróxido de sodio diluido y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de partición y se obtiene etil N-(N-bencil-2-pirrolidinilcarbonyl)-N-metilantranilato.

Se agita en un hidrogenador parr bajo 3 atmósferas de presión de hidrógeno una mezcla de 10 g del compuesto precedente, 1,0 g de catalizador de paladio sobre carbón al 10 % y 150 ml de etanol al 95 % hasta que se completa la absorción de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra para eliminar el catalizador y el licor madre se concentra para recuperar etil N-(2-pirrolidinilcarbonyl)-N-metilantranilato.

5 g del compuesto precedente se disuelven en 100 ml de etanol y se agrega 1 g de metilato de sodio. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 18 hr y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de partición utilizando un sistema de hexano/metanol/

celite y se obtiene 1,2,3,11a-tetrahidro-10-metil-5H-pirrolol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11(10H)-diona racémica.

Ejemplo 15

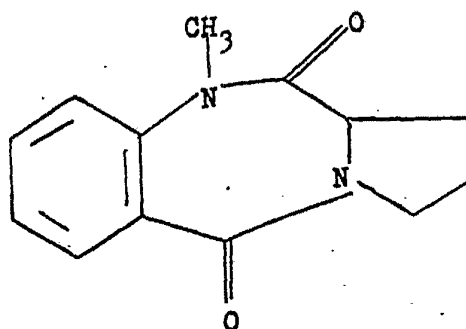
Preparación de 1,2,3,11a-tetrahidro-10-metil-5H-pirrolol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11(10H)diona racémica.

Se calienta en un baño de vapor durante 6 hr una mezcla de 10 g de etil N-(2-pirrolidinil-carbonato)-N-metilantranilato y 200 ml de cloruro de hidrógeno alcohólico 3N y luego se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en un sistema de hexano/metanol/celita y se obtiene 1,2,3,11a-tetrahidro-10-metil-5H-pirrolol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11(10H)-diona racémica.

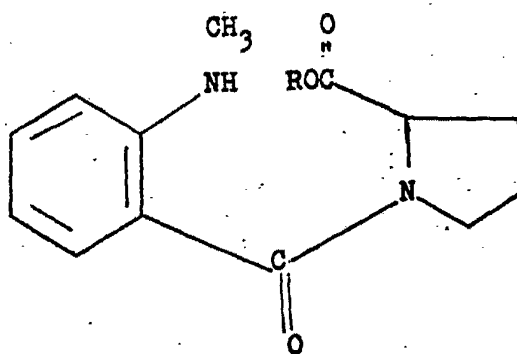
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en EE.UU. de A. con el número 464.424 de 26 de abril de 1974, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre : PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR BENZODIACEPINDIONAS ; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar benzodiazepindionas, de fórmula:



caracterizado por ciclizar un compuesto de la fórmula



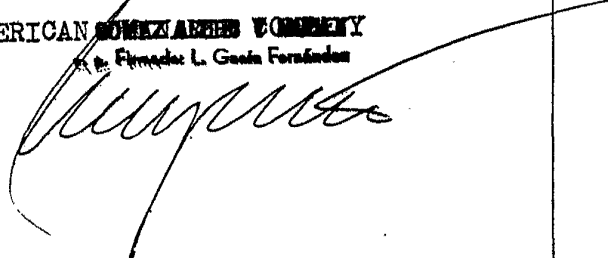
5 en donde R es hidrógeno, bencilo o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> por calentamiento, calentando bajo condiciones ácidas o alcalinas ó haciendo reaccionar en presencia de un reactivo formador de amida.

10 2.- Procedimiento para preparar benzodiazepindionas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta Memoria consta de 22 hojas escritas a máquina  
por una sola cara.

Madrid, 16 NOV. 1976

AMERICAN OVERSEAS COMPANY  
S. A. Filiales: L. Gasin Fernández

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the typed name of the company.