

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

440556

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)		
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	31-3-76	

P.- 62.661

PATENTE DE INVENCION

Z1-PA.Dr.Ha/Ka  
P 24 48 259.5

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D/AG1K	

(64) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-HALOGENO-METIL-1,4--BENZODIAZEPINAS"

(71) SOLICITANTE (S)

KALI-CHEMIE PHARMA GMBH

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Hans-Böckler-Allee 20, 3 Hannover 1, República Federal Alemana

(72) INVENTOR (ES)

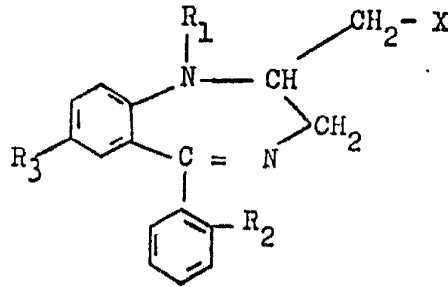
Dr. Horst Zeugner, Dr. Wolfgang Milkowski, Dr. Hans Liepmann,  
Dr. Siegfried Funke, Dr. Werner Stühmer y Dr. Rolf Hüschen

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de 2-halógenometil-1,4-benzodiazepinas de la fórmula general I



y sus compuestos de adición con ácidos, en la cual

$R_1$  representa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

$R_2$  está elegido entre átomos de hidrógeno y de halógeno o un radical trifluorometilo,

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno o de halógeno y

X representa cloro o bromo

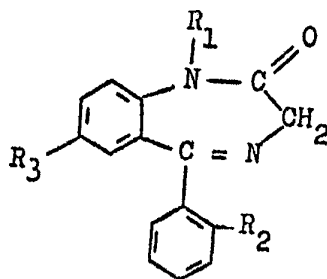
Como átomos de halógeno para  $R_2$  y  $R_3$  se prefieren fluor, cloro o bromo. Los radicales alquilo pueden ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o butilo secundario.

Los compuestos de la fórmula general I han sido citados en la patente provisoria alemana Nº 2 221 558 y tienen valiosas propiedades farmacológicas que las caracterizan como tranquilizantes. Además estos compuestos son valiosos intermediarios a partir de los cuales pueden prepararse otros compuestos novedosos con propiedades anti-convulsivas, sedantes, miorelajantes, angioplíticas y antiagresivas, que constituyen valiosos elementos terapéuticos en

25

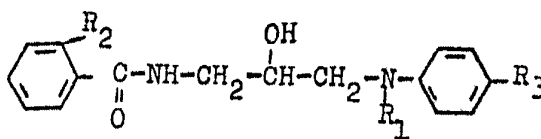
30

el tratamiento de afecciones psíquicas. Estas sustancias se obtienen de acuerdo a la patente provisoria alemana Nº 2 221 558 a partir de compuestos de la fórmula general I, por ejemplo por el hecho que el radical X que tiene el significado arriba indicado es sustituido por diversos radicales tales como hidroxilo, alcoxilo, ciano, amino etc. Además los compuestos de la fórmula general I conforme a la patente provisoria alemana 2 221 536 pueden convertirse con agentes oxidantes adecuados en las lactamas de la fórmula general II



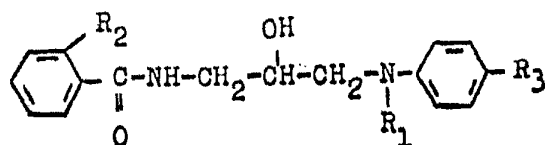
en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tiene el significado arriba indicado. Entre estos compuestos se hallan sustancias con aplicabilidad terapéutica como por ejemplo 7-cloro-2H-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Los hechos arriba citados evidencian que las 2-halógeno-metil-1,4-benzodiazepinas de la fórmula general I tienen propiedades muy valiosas y en particular son adecuados para la preparación de sustancias farmacéuticas. De acuerdo a la patente provisoria alemana Nº 2 221 558 estos compuestos pueden prepararse por ejemplo por ciclización de acildiaminas de la fórmula general III

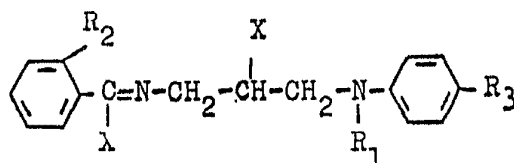


en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba indicados, con agentes de ciclización tales como oxihaluros de fósforo por sí solos o en mezcla con pentóxido de fósforo o pentacloruro de fósforo a temperaturas entre 100 y 150°C. Lo característico de esta reacción es que bajo las condiciones indicadas se produce una ciclización con estrechamiento del anillo, de manera que pueden obtenerse las 1,4-benzodiazepinas sustituidas en posición 2 de la fórmula general I, que eran desconidas en aquella oportunidad.

La presente invención propone un procedimiento de preparación de 2-halógeno-metil-1,4-benzodiazepinas de la fórmula general I que se caracteriza porque acildiaminas de la fórmula general III



en la cual  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con haluros de fósforo tales como pentacloruro de fósforo o pentabromuro de fósforo en un solvente inerte tal como benceno, tolueno, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano o cloroformo a la temperatura de ebullición de estos solventes, para dar imidoilhaluros de la fórmula general IV



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y X tienen los significados arriba in-  
dicados, se separa por destilación el solvente y el oxihalo-  
luro de fósforo resultante, se disuelve el residuo en un  
solvente inerte adecuado tal como nitrometano, nitroetano,  
5 sulfolano o preferiblemente nitrobenzoceno, los imidoilhaluros  
de la fórmula IV se ciclizan en presencia de ácidos de Le-  
wis que pueden utilizarse como catalizadores de Friedel-  
-Crafts, tales como trifluoruro de boro, tricloruro de bo-  
ro, cloruro de aluminio, bromuro de aluminio, tetracloruro  
10 de titanio, tetracloruro de estaño, pentacloruro de anti-  
monio, cloruro férrico, cloruro de cinc, a temperaturas  
entre 20 y 80°C, aislándose las 2-halógeno-metil-1,4-ben-  
zodiazepinas resultantes, de la fórmula general I, en for-  
ma de sus bases o compuestos de adición con ácidos.

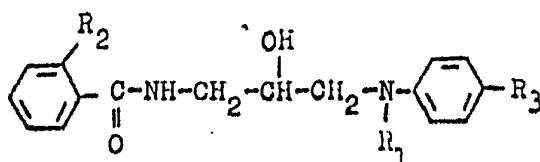
15 El procesamiento del producto de reacción así  
como la aislación y purificación de las 2-halógenometil-  
-1,4-benzodiazepinas de la fórmula general I pueden llevar-  
se a cabo en forma convencional. Así, por ejemplo, puede  
descomponerse la solución de reacción por adición de hielo  
20 y separar la fase orgánica de la acuosa. A continuación  
pueden extraerse de la fase orgánica los clorhidratos de  
los compuestos deseados, por ejemplo mediante ácido clorhí-  
drico diluido. A partir de estas soluciones y por agregado  
de solución de hidróxido de sodio hasta reacción alcalina,  
25 puede separarse la base libre.

Para una ulterior purificación la 2-halógenome-  
til-1,4-benzodiazepina de la fórmula general I puede disol-  
verse en un solvente adecuado, por ejemplo éter; la solu-  
ción puede ser lavada con solución saturada de cloruro de  
30 sodio y secada, el solvente puede ser destilado, el residuo

puede ser lavado con un solvente adecuado tal como acetona, y el clorhidrato puede ser precipitado por agregado de una solución de HCL-gaseoso en éter. A continuación puede procederse a una ulterior recristalización del clorhidrato en un solvente adecuado, tal como por ejemplo etanol, isopropanol, acetona, acetato de etilo o mezclas de estos solventes.

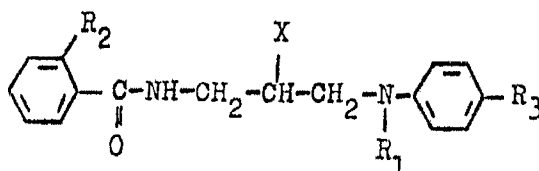
Eventualmente para la purificación de la base cruda arriba obtenida esta puede ser cromatografiada sobre una cantidad 10 a 30 veces mayor de óxido de aluminio o sílica gel de actividad adecuada, con solventes tales como benceno, tolueno, éter, cloroformo, trabajando en forma convencional.

En muchos casos puede ser conveniente si la halogenación de las acildiaminas de la fórmula III para dar los imidoilhaluros de la fórmula IV se lleva a cabo en dos etapas. Esto puede hacerse convirtiendo las acildiaminas de la fórmula III



en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba indicados, con agentes de halogenación tales como oxiclорuro de fósforo, triclорuro de fósforo, cloruro de tionilo, oxibromuro de fósforo o tribromuro de fósforo, en un solvente inerte tal como benceno, tolueno, xilol, o 1,2-dicloroetano o un exceso de agente de halogenación y a tempera-

turas entre 20 y 80°C en las haloacildiaminas de la fórmula V



10 en la que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y X tienen los significados arriba indicados, separando por destilación el agente de destilación y el solvente, y haciendo reaccionar el residuo con haluro de fósforo tal como pentacloruro de fósforo o pentabromuro de fósforo, eventualmente después de una purificación intermedia por recristalización en un solvente inerte. Para

15 esta reacción los solventes pueden ser por ejemplo 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono o cloroformo, manteniéndose la temperatura entre 20°C y el punto de ebullición del solvente.

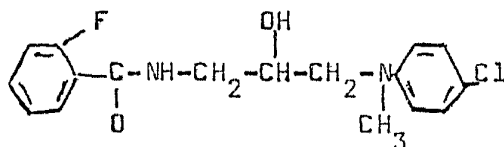
20 Una ventaja de este proceso consiste por ejemplo en que la purificación intermedia de la haloacildiaminas permite separar productos secundarios.

Con respecto a los procedimientos conocidos el procedimiento según la presente invención tiene la ventaja

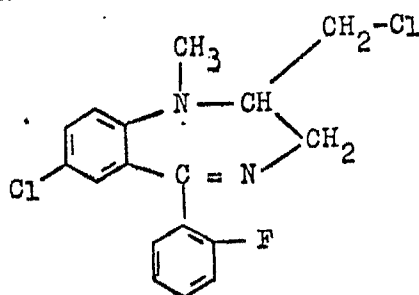
25 que puede ser llevado a cabo a bajas temperaturas. La ciclización tiene lugar generalmente en el término de 2 a 4 horas. Como el tiempo de reacción ha sido acortado por la invención en hasta 20 horas, se producen menos reacciones secundarias molestas que disminuyen el rendimiento. Esto

30 puede demostrarse por el siguiente ejemplo comparativo:

Si la acildiamina de la fórmula VI



10 es ciclizada por el procedimiento de la patente provisoria alemana Nº 2 221 558 para dar el derivado de 1,4-benzodiazepina de la fórmula VII



20 se obtiene un rendimiento del 25,5%. En cambio al llevar a cabo el procedimiento según la presente invención de acuerdo al ejemplo 1 siguiente se obtiene un rendimiento del 50,2%, es decir, casi el doble.

25 La invención será ilustrada a continuación en base a los siguientes ejemplos de realización no limitativos:

EJEMPLO 1:

30 Se disuelven 20 g de N<sub>1</sub>-(2'-fluorobenzoyl)-N<sub>2</sub>-

-metil-N<sub>2</sub>-(4'-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano, de  
 punto de fusión 105-107°C, en 100 ml de 1,2-dicloroetano y  
 se hierven a reflujo durante 2 horas con 12,6 g de penta-  
 cloruro de fósforo. Luego se separa por destilación al va-  
 cío el solvente y el oxiclорuro de fósforo resultante. El  
 residuo es disuelto en 100 ml de nitrobenzeno, se agregan  
 16,6 g de cloruro de aluminio y se calienta durante 4 ho-  
 ras a 70-75°C. Después de enfriar se vierte la solución de  
 reacción sobre una mezcla de 100 g de hielo y 100 ml de  
 agua y se diluye con 200 ml de éter. Se agregan 50 ml de  
 ácido clorhídrico concentrado, se separan las capas resul-  
 tantes, la fase orgánica es extraída 3 veces con sendas  
 porciones de 50 ml de ácido clorhídrico al 10%. Las solu-  
 ciones acuosas clorhídricas reunidas se extraen con 100 ml  
 de éter. Luego, enfriando con hielo, se agrega solución de  
 soda cáustica al 25% hasta reacción alcalina. Se separa la  
 base que se disuelve en 200 ml de éter, se lava con solu-  
 ción saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato  
 de sodio. Se separa el solvente por destilación, obtenién-  
 dose 15 g de un residuo que se disuelve en acetona, agre-  
 gándose una solución de HCl gaseosa en éter. Precipita el  
 clorhidrato que se recristaliza en acetona. Se obtiene 11,  
 g = 50,2% de clorhidrato de 7-cloro-1-metil-2-cloro-metil-  
 -5-(2'-fluorofenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepina.

Punto de fusión 220-222°C

Espectro IR (en KBr):  $\text{>N-H}$  2200-3000  $\text{cm}^{-1}$

$\oplus$

C=N

1621  $\text{cm}^{-1}$

Espectro UV (en CH<sub>3</sub>OH alcalino):  $\lambda_{\max} = 236 \text{ m}\mu$   
 $\lambda_{\max} = 269 \text{ m}\mu$   
 $\lambda_{\max} = 366 \text{ m}\mu$

De acuerdo a la patente provisoria alemana N<sup>o</sup> 2 221 558, otra modificación de este compuesto funde a 161-165°C.

En forma análoga y utilizando N<sub>1</sub>-(2'-clorobenzoil)-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(4'-cloro-fenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano, de punto de fusión 113 - 115°C, pentabromuro de fósforo y 1,2-dicloroetano, así como bromuro de aluminio en nitrobenzono, se obtiene clorhidrato de 7-cloro-1-metil-2-bromometil-5(2'-clorofenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 186 - 188°C.

En forma análoga, utilizando N<sub>1</sub>-(2'-trifluorometilbenzoil)-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(4'-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano, de punto de fusión 107-109°C con pentacloruro de fósforo en 1,2-dicloroetano y cloruro de aluminio en nitrobenzono, se obtiene 7-cloro-1-metil-2-clorometil-5-(2'-trifluorometil-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepina, en forma de base oleosa.

Espectro IR: (aceite): C=N 1640 cm<sup>-1</sup>.

Análogamente, utilizando N<sub>1</sub>-(2'-cloro-benzoil)-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(4'-fluorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano, de punto de fusión 92 - 94°C, con pentacloruro de fósforo en 1,2-dicloroetano así como cloruro de aluminio en nitrobenzono se obtiene clorhidrato de 7-fluor-1-metil-2-clorometil-5-(2'-clorofenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepina. de punto de fusión 100 - 104°C.

EJEMPLO 2:

Se disuelven 20 g de  $N_1$ -(2'-clorobenzoil)- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4'-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano a temperatura ambiente y enfriando con hielo, en 100 ml de oxiclورو de fósforo, y luego se calienta durante 5,5 horas a 70°C.

A continuación el oxiclورو de fósforo es separado por destilación al vacío. El residuo es disuelto en 100 ml de cloroformo y se agita con 100 g de hielo y 100 ml de agua. Se separa la solución clorofórmica, se lava dos veces con agua y se agita durante unos 30 minutos con solución diluída (10%) de hidroxido de sodio. La fase clorofórmica es separada y lavada con agua hasta neutralidad y secada sobre sulfato de sodio. Después de separar el solvente por destilación, el residuo es recristalizado en 150 ml de tolueno. Se obtienen 17 g (= 81% del rendimiento teórico) de  $N_1$ -(2'-clorobenzoil)- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4'-clorofenil)-2-cloro-1,3-diaminopropano, de punto de fusión 137-139°C.

11 g de este compuesto se disuelven en 50 ml de 1,2-dicloroetano y se calientan a reflujo durante 3 horas con 3,5 g de pentaclورو de fósforo. Luego se separa el solvente y el oxiclورو de fósforo resultante por la destilación al vacío. El residuo se disuelve en 50 ml de nitrobenzeno y se calienta durante 4 horas a 70°C con 8,3 g de cloruro de aluminio. El procesamiento se realiza en la forma descrita en el ejemplo 1. A partir de la fase éter/nitrobenzeno pueden recuperarse 5,5 g del producto inicial. Como producto de reacción se obtienen 4,0 g (= 62,8% del rendimiento teórico con respecto al producto que ha reacciona

nado) de clorhidrato de 7-cloro-1-metil-2-clorometil-5-(2'-clorofenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepina.

Punto de fusión: 170 - 180°C

Espectro IR (en KBr):  $\begin{matrix} \text{>N} - & 2120 - 3125 \text{ cm}^{-1} \\ \text{C} = \text{N} & 1642 \text{ cm}^{-1} \end{matrix}$

Espectro UV (en CH<sub>3</sub>OH alcalino):  $\lambda_{\text{max}} = 253 \text{ m}\mu$   
 $\lambda_{\text{max}} = 270 \text{ m}\mu$   
 $\lambda_{\text{max}} = 355 \text{ m}\mu$

En forma análoga y utilizando N<sub>1</sub>-benzoil-N<sub>2</sub>-metil-(4'-clorofenil)-2-cloro-1,3-diaminopropano, de punto de fusión 87 - 90°C (obtenido a partir de N<sub>1</sub>-benzoil-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(4'-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano, de punto de fusión 136 - 137°C, con oxiclorigeno de fósforo a 70°C) con pentaclorigeno de fósforo en 1,2-dicloroetano así como clorigeno de aluminio en nitrobenceno, se obtiene clorigeno de 7-cloro-1-metil-2-clorometil-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepina.

El producto cristaliza con 1 mol de isopropanol

Punto de fusión 110 - 112°C

Análogamente, utilizando N<sub>1</sub>-(2'-fluoro-benzoil)-N<sub>2</sub>-etil-N<sub>2</sub>-(4'-clorofenil)-2-cloro-1,3-diaminopropano (producto oleoso obtenido a partir de N<sub>1</sub>-(2'-fluorobenzoil)-N<sub>2</sub>-etil-N<sub>2</sub>-(4'-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano, de punto de fusión 88 - 92°C, con oxiclorigeno de fósforo a 70°C) con pentaclorigeno de fósforo en 1,2-dicloroetano así como clorigeno de aluminio en nitrobenceno, se obtiene 7-cloro-1-etil-2-clorometil-5-(2'-fluorofenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepina en forma de base oleosa.

Espectro IR (como aceite): C = N 1640 cm<sup>-1</sup>

Análogamente, utilizando  $N_1$ -(2'-fluoro-benzoil)- $N_2$ -metil- $N_2$ -fenil-2-cloro-1,3-diaminopropano (producto oleoso obtenido a partir de  $N_1$ -(2'-fluorobenzoil)- $N_2$ -metil- $N_2$ -fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropano, de punto de fusión 89 - 91°C, con oxiclورو de fósforo a 70°C) con pentaclورو de fósforo en 1,2-dicloroetano así como clورو de aluminio en nitrobenceno, se obtiene 1-metil-2-clorometil-5-(2'-fluorofenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepina, en forma de base oleosa.

Espectro IR (aceite):  $\epsilon = N 1640 \text{ cm}^{-1}$

### EJEMPLO 3

Se disuelven 6,8 g de  $N_1$ -benzoil- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4'-clorofenil)-2-cloro-1,3-diaminopropano, de punto de fusión 87 - 90°C (obtenidos a partir de  $N_1$ -benzoil- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4'-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diamino-propano con oxiclورو de fósforo a 70°C) en 35 ml de 1,2-dicloroetano y se hierven a reflujo durante 2 horas con 4,3 g de pentaclورو de fósforo. Luego se separa el solvente y el oxiclورو de fósforo resultante por destilación al vacío. El residuo es disuelto en 35 ml de nitrobenceno y se calienta durante 4 horas a 70°C con 4,8 ml de clورو de estánnico. Después de enfriar, la solución de reacción es vertida sobre 100 g de hielo con 100 ml de agua y se agrega solución concentrada de soda cáustica hasta reacción alcalina. La solución alcalina acuosa se extrae con 200 ml de tolueno. La solución toluénica se extrae cuatro veces con 100 ml de ácido clorhídrico diluido al 20%, con lo que se separa un aceite insoluble en agua que conjuntamente con el ácido clorhídrico acuoso es adicionado de solución concentrada

friamiento, hasta obtener reacción alcalina. Luego se extrae la base separada con éter (tre veces 100 ml). La fase etérea es lavada con solución saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de sodio y el éter es separado por destilación al vacío. El residuo es disuelto en isopropanol y adicionado con una solución de HCl gaseoso en éter. Se separa el clorhidrato que se recristaliza en isopropanol. Se obtienen 3,1 g (= 37% del rendimiento teórico) de clorhidrato de 7-cloro-1-metil-2-clorometil-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepina. La sustancia contiene 1 Mol de isopropanol.

Punto de fusión 110- 112°C.

EJEMPLO 4:

10,1 g de  $N_1$ -(2'-fluorobenzoil)- $N_2$ -metil- $N_2$ -(4'-clorofenil)-2-cloro-1,3-diaminopropano, de punto de fusión 88 - 90°C (obtenidos a partir de  $N_1$ -(2'-fluorobenzoil)- $N_2$ -metil- $N_2$ (4'-clorofenil)-2-hidroxi-1,3-diamino-propano con oxiclорuro de fósforo a 70°C) son hervidos bajo reflujo durante 2 horas en 50 ml de 1,2-dicloretano con 3,1 g de pentacloruro de fósforo. Luego se separan por destilación al solvente y el oxiclорuro de fósforo resultante. El residuo es disuelto en 50 ml de nitrobeneno y calentado durante 4 horas a 70°C con 8,2 g de cloruro de cinc. El procesamiento se realiza en la forma descrita en el ejemplo 1. Se obtiene clorhidrato de 7-cloro-1-metil-2-clorometil-5-(2'-fluorofenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepina.

Punto de fusión : 220 - 222°C

Espectro IR (en KBr):  $\geq N - H$  2200 - 3000  $cm^{-1}$   
 $\oplus$   
 $C = N$  1621  $cm^{-1}$

5

10

REIVINDICACIONES

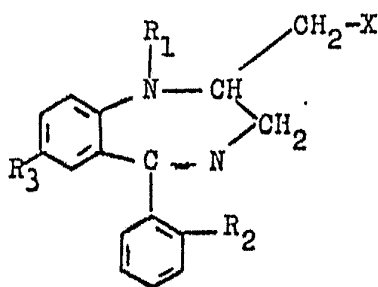
15

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:

20

1ª.- Procedimiento para la preparación de 2-halógeno-metil-1,4-benzodiazepinas de la fórmula general I

25

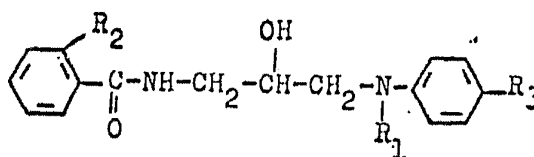


30

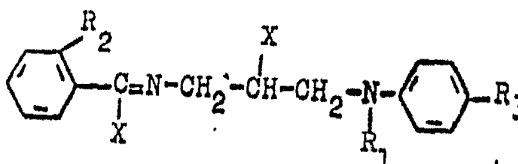
y sus componentes de adición con ácidos, en la cual  $R_1$  representa radicales alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $R_2$  está seleccionado del grupo que comprende átomos de hi-

drógeno y halógeno y el radical trifluorometilo,  
 $R_3$  está seleccionado entre átomos de hidrógeno y de halógeno y

X está elegido entre cloro y bromo, CARACTERIZADO porque  
 5 acildiaminas de la fórmula III



en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba indicados se hacen reaccionar en un solvente inerte y a temperatura de ebullición del solvente, con una sustancia elegida entre pentacloruro de fósforo y pentabromuro de fósforo,  
 15 para dar haluros de imidoilo de la fórmula general IV



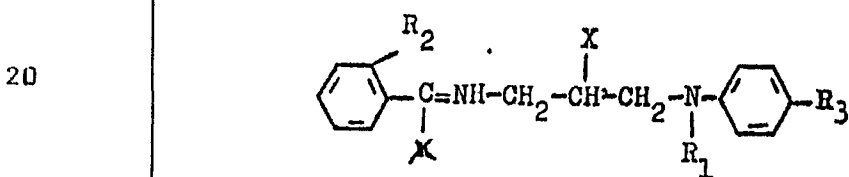
25 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y X tienen los significados arriba indicados; se separa por destilación el solvente y el oxihaluro de fósforo resultante; se disuelve el residuo en un solvente inerte y los haluros de imidoilo de la fórmula general IV son ciclizados por tratamiento con ácidos de Lewis (aplicables como catalizadores de Friedel-Crafts) a  
 30

temperaturas entre 20 y 80°C, aislándose las 2-halógenometil-  
-1,4-benzodiazepinas de la fórmula general I en forma de  
sus bases o compuestos de adición con ácidos.

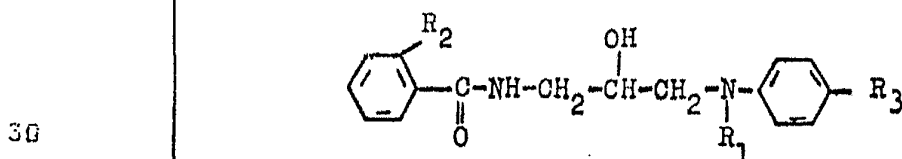
2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,  
5 CARACTERIZADO porque en la reacción con los haluros de fós-  
foro, el solvente está elegido entre benceno, tolueno, tetra  
cloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y cloroformo.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,  
10 CARACTERIZADO porque los ácidos de Lewis están elegidos en  
tre trifluoruro de boro, tricloruro de boro, cloruro de  
aluminio, bromuro de aluminio, tetracloruro de titanio, te-  
tracloruro de estaño, pentacloruro de antimonio, cloruro  
férico y cloruro de cinc y los solventes están elegidos  
entre nitrometano, nitroetano, nitrobenceno, y sulfolano.

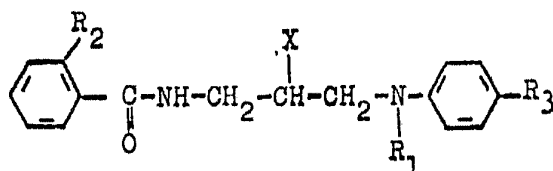
15 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones  
1ª a 3ª, CARACTERIZADO porque para la preparación de los  
haluros de imidato de la fórmula general IV



25 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y X tienen los significados arriba in-  
dicados, las scildiaminas de la fórmula general III,



en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba indica-  
 dos, se tratan en un solvente inerte y una temperatura en-  
 tre 20 y 80°C con un haluro seleccionado del grupo que  
 comprende oxicloriguro de fósforo, tricloruro de fósforo, clo-  
 5 ruro de tionilo, oxibromuro de fósforo y tribromuro de fós-  
 foro, para dar las halógenoacildiaminas de la fórmula gene-  
 ral V



15 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y X tienen los significados arriba in-  
 dicados, el halogenante y el solvente son separados por des-  
 tilación; y el residuo, en caso dado después de recristali-  
 zación previa, se hace reaccionar en un solvente inerte y  
 a temperaturas entre 20°C y la temperatura de ebullición  
 20 del solvente, con un haluro elegido entre pentacloruro de  
 fósforo y pentabromuro de fósforo.

5<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 4<sup>a</sup>,  
 CARACTERIZADO porque en la primera etapa el solvente está  
 elegido entre benceno, tolueno, xilol, 1,2-dicloroetano y  
 25 halogenante en exceso, y en la segunda etapa el solvente es-  
 tá elegido entre 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono  
 y cloroformo.

6<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de 2-haló-  
 geno-metil-1,4-benzodiazepinas.

30 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-

cede, y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 31 MAR. 1976

P.A.

Alberio de ~~Alberio de~~

For Today

5

10

15

20

25

30