

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	11 21	NUMERO 447.737	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 8-5-1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 62.947

Z1-Pa.Dr.
Ha/Ka

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 25 20 937.4	10-5-75	R.F.A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1,4-BENZODIAZEPINAS SUS- TITUIDAS EN POSICION 2"
--

71 SOLICITANTE (S) KALI-CHEMIE AKTIENGESELLSCHAFT
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Hans-Böckler-Allee 20, 3 Hannover, República Federal Alemana

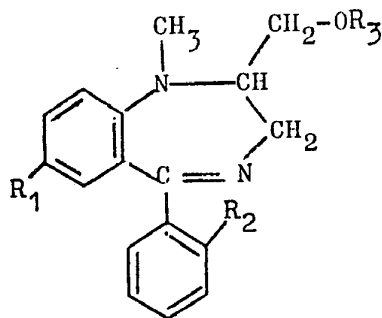
72 INVENTOR (ES) Wolfgang Milkowski, Renke Budden, Siegfried Funke, Rolf Hüschen, Hans Liepmann, Werner Stühmer y Horst Zeugner
--

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

P..62.947

Objeto de la presente solicitud de patente es un procedimiento para la preparación de 1,4-benzodiazepinas sustituidas en posición 2 de la fórmula general I



así como de sus compuestos por adición de ácido, en donde R_1 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R_2 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o el grupo trifluorometilo y R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono.

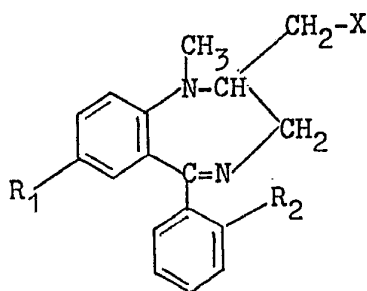
Como átomos de halógeno entran en consideración para R_1 cloro, bromo o yodo, para R_2 entran en consideración flúor, bromo y yodo. Como grupos alcohilo entran en consideración especialmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o butilo secundario, pero también amilo o hexilo. Una parte de estos compuestos constituyen nuevas 1,4-benzodiazepinas.

Compuestos de la fórmula general I y procedimientos para su preparación han sido descritos por primera vez en la solicitud española número 414.279. Estas sustancias de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas, tales como por ejemplo efectos anticonvulsivos, sedantes y relajadores de los músculos así como pronunciados efectos ansiolíticos y amortiguadores de la agresividad, que justifican un empleo terapéutico como tranquilizantes, hipnó

1 ticos y antiepilépticos.

Para la preparación de estos compuestos, por ejemplo, compuestos de la fórmula general II

5



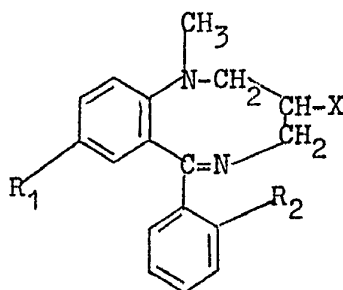
10

en la que R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados y X significa un grupo reactivo, preferiblemente un átomo de cloro, pueden ser transformados en los compuestos 2-hidroximetílicos I a temperatura elevada con hidróxidos de metales alcalinos o carbonatos de metales alcalinos en disolventes apropiados o pueden ser transformados en los compuestos 2-alcoximetílicos a temperatura elevada con alcóxidos de metales alcalinos en los correspondientes alcoholes.

15

De acuerdo con otro procedimiento, entre otros, los compuestos de la fórmula general III

20



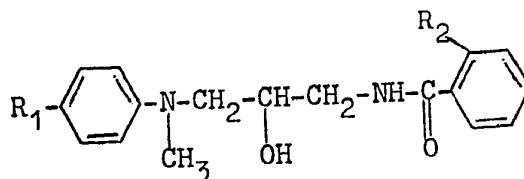
25

en la que R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados y X representa un grupo reactivo, preferiblemente un átomo

30

1 de cloro, pueden ser transformados en los correspondientes
compuestos de la fórmula I con hidróxidos de metales alcali-
nos o con alcóxidos de metales alcalinos.

5 Los productos de partida para los compuestos de
las fórmulas generales II y III son acildiaminas de la fór-
mula general IV



15 en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados.
Son transformados con $POCl_3$, manteniendo determinadas tempe-
raturas de reacción y eventualmente en presencia de disolven-
tes apropiados, en las sustancias o bien de la fórmula gene-
ral II o bien de la fórmula general III. El tipo de los sus-
tituyentes R_1 y R_2 tiene una clara influencia sobre las con-
diciones de reacción que han de mantenerse. La realización
20 de la reacción exige por lo general un control muy exacto y
costoso.

25 Con el fin de obtener compuestos de la fórmula ge-
neral II, de acuerdo con el procedimiento conocido se hacen
reaccionar acildiaminas de la fórmula general IV preferible-
mente con oxiclорuro de fósforo. Mediante elección apropia-
da de las proporciones cuantitativas de los participantes en
la reacción puede lograrse que en la mezcla de reacción se
establezca la temperatura de reacción más favorable para la
formación de las 1,4-benzodiazepinas. De este modo pueden
30 prepararse con buenos rendimientos especialmente compuestos

1 de la fórmula general II en los cuales R_2 significa un átomo de hidrógeno, preferiblemente a temperaturas entre aproximadamente 115 y 125°C. En este procedimiento son desventajosos los tiempos de reacción relativamente largos que se hacen
5 necesarios. En el caso de emplearse una serie de acildiaminas sustituidas de la fórmula general IV estas condiciones de reacción pueden ser la causa de una formación acrecentada de subproductos resinificados, de manera que el tratamiento de la mezcla de reacción se vuelve difícil y el procedimiento se hace antieconómico.
10

En la preparación de los compuestos de la fórmula general III, que son 1,5-benzodiazocinas, puede trabajarse ciertamente a temperaturas alrededor de 100°C; no obstante, con el fin de obtener rendimientos suficientes, debe trabajarse en disolventes tales como por ejemplo nitrobenzoceno y
15 utilizar también tiempos de reacción relativamente largos. Además de ello, el empleo del nitrobenzoceno tóxico dificulta especialmente el tratamiento, especialmente cuando se trabaja a escala técnica. Con el fin de excluir en lo posible la
20 formación de subproductos, ya se ha propuesto transformar el grupo hidroxilo de las acildiaminas de la fórmula general IV en un grupo aciloxi; las temperaturas de reacción necesarias para la reacción de estos compuestos y los tiempos de reacción también relativamente largos pueden no obstante hacer
25 disminuir de nuevo los rendimientos.

Con el fin de evitar estas dificultades y mejorar los rendimientos de compuestos de la fórmula general II, ya se propuso llevar a cabo la reacción de las acildiaminas de la fórmula general IV para formar las 1,4-benzodiazepinas en
30 varias etapas, haciendo reaccionar las acildiaminas por ejem

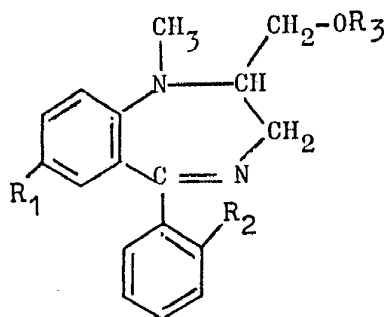
1 plo en primer término con PCl_5 en dicloroetano para formar
los correspondientes halogenuros de imidoflo y a continuación
realizando el cierre de anillo con AlCl_3 en nitrobenceno. En
efecto se ha mostrado que el cierre de anillo de los haloge-
5 nuros de imidoflo puede llevarse a cabo en muchos casos en
condiciones de reacción más suaves. Especialmente cuando R_2
es un átomo de flúor, de acuerdo con este procedimiento se
obtienen mejores rendimientos que de acuerdo con el procedi-
miento primeramente mencionado. No obstante, es desventajoso
10 el hecho de que trabajar escalonadamente con diferentes disol-
ventes y reactivos es largo y exige intenso trabajo.

Se ha encontrado ahora que partiendo de las acil-
diaminas de la fórmula general IV puede llegarse a las 1,4-
benzodiazepinas sustituidas en posición 2 de la fórmula gene-
15 ral I, sin que mediante una realización costosa de la reac-
ción y un costoso control de la reacción hayan de aislarse
en la forma más pura posible los compuestos de las fórmulas
generales II ó III como productos intermedios y las 2-halo-
genometil-1,4-benzodiazepinas o los 3-halógeno-1,5-benzodia-
20 zocinas hayan de transformarse en los compuestos deseados.
En efecto, se ha encontrado con sorpresa que en la reacción
de las acildiaminas de la fórmula general IV con oxiclорuro
de fósforo tiene lugar dentro de un breve espacio de tiempo,
en general dentro de unos pocos segundos, de un modo completo
25 la ciclización con formación de una mezcla de los compuestos
II y III si en la mezcla de reacción se escoge la cantidad
de oxiclорuro de fósforo en exceso, de manera tal que duran-
te la reacción se establezca y mantenga la temperatura de
ebullición del mismo.

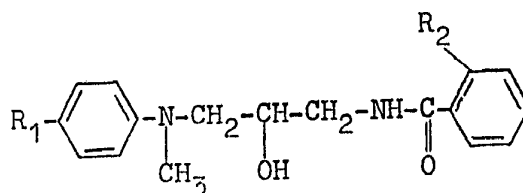
30 Se ha encontrado además que esta mezcla de isóme-

ros puede ser transformada, sin separación en los componentes individuales, de modo directo en los deseados compuestos de la fórmula general I.

El procedimiento para la preparación de 1,4-benzodiazepinas sustituidas en posición 2 de la fórmula general I

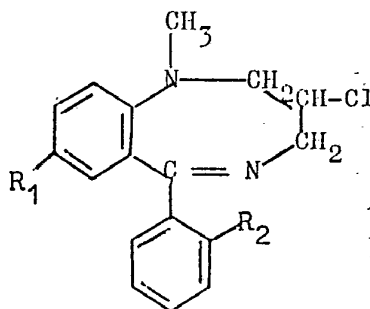
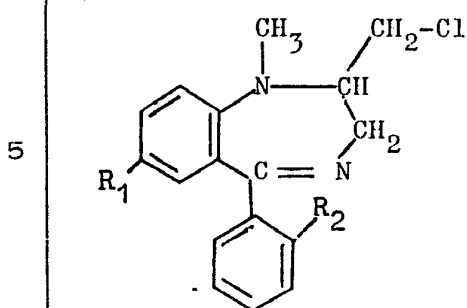


así como de sus compuestos por adición de ácido, en donde R_1 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R_2 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o el grupo trifluorometilo y R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol con 1 a 6 átomos de carbono, está caracterizado por lo tanto porque se hacen reaccionar acil-



en las que R_1 y R_2 tienen los significados arriba mencionados, con un exceso tal de oxiclورو de fósforo que durante toda la reacción se establece la temperatura de abullición de este último, la mezcla obtenida de este modo, de los com

1 puestos de las fórmulas generales II y III



10 en las que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados,
 es separada del oxiclورو de fósforo que no ha reaccionado
 y de los restantes componentes inorgánicos, y a continuación
 se transforma la mezcla de isómeros en disolventes apropia-
 dos a temperatura elevada con alcóxidos de metales alcalinos
 15 en los compuestos de la fórmula general I, en los cuales R_3
 significa un grupo alcohol, o para la preparación de los
 compuestos de la fórmula general I, en los cuales R_3 es un
 átomo de hidrógeno, se hace reaccionar la mezcla de isómeros
 en disolventes apropiados a temperatura elevada con hidróxi-
 20 dos de metales alcalinos o carbonatos de metales alcalinos
 o se hace reaccionar la mezcla de isómeros con un acetato de
 metal alcalino y seguidamente con una lejía diluída de me-
 tal alcalino.

25 La cantidad de oxiclورو de fósforo, que ha de
 emplearse para establecer la temperatura de ebullición del
 mismo en la mezcla de reacción, puede ser determinada sin
 dificultades tal como lo muestran los ejemplos adjuntos. La
 reacción de la mezcla de isómeros para formar las correspon-
 dientes 2-hidroximetil- o 2-alcoximetil-1,4-benzodiazepinas
 30 de la fórmula general I se efectúa, después de una primera

1 purificación basta, en condiciones de reacción como las que
se han descrito en el caso de la preparación de estos com-
puestos a partir de los compuestos II y III aislados con los
correspondientes reactivos nucleófilos: alcóxidos de metales
5 alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidróxidos de me-
tales alcalinos o acetatos de metales alcalinos. En general,
se prefieren los compuestos sódicos o potásicos. Como disol-
ventes, en el caso de emplearse los alcóxidos de metales al-
calinos, se aconsejan los correspondientes alcoholes. No obs-
10 tante, puede trabajarse también en otros disolventes exentos
de protones apropiados, tales como dimetilsulfóxido dimetil-
formamida o hexametiltriámina de ácido fosfórico. Los hidró-
xidos de metales alcalinos o carbonatos de metales alcalinos
son empleados en general en forma de sus soluciones acuosas,
15 eventualmente en presencia de un disolvente miscible con
agua, tal como dioxano o tetrahidrofurano. Un disolvente
apropiado para la reacción con acetato de sodio es, por ejem-
plo, dimetilformamida. Estas reacciones pueden llevarse a ca-
bo eventualmente también en sistemas de dos fases. Como tem-
20 peraturas de reacción se aconsejan las temperaturas de refluj-
o que se establecen.

Como materiales de partida pueden servir las acil-
diaminas de la fórmula general IV, en las cuales eventualmen-
te los anillos fenílicos ya poseen los sustituyentes que de-
25 ben estar contenidos en el producto final. No obstante, tam-
bién es posible introducir el sustituyente R_1 , cuando éste
posea el significado de cloro, bromo o yodo, posteriormente
es decir a continuación de la reacción de ciclización o tras
haber obtenido la 1,4-benzodiazepina sustituida en posición

1 2 de la fórmula general I, en la que R_1 es un átomo de hidrógeno, por reacción con un agente de halogenación apropiado. Especialmente apropiados son la N-bromo-succinimida y la N-clorosuccinimida o el monocloruro de yodo para la introducción de yodo.

5 El procedimiento tiene la ventaja de que la preparación de las 1,4-benzodiazepinas sustituidas en posición 2 puede efectuarse con poco consumo de trabajo, es decir sin costosos controles de reacción y procedimientos de purificación, junto con breves tiempos de reacción. En general, se logran además mayores rendimientos que en los procedimientos conocidos. Es apropiado este procedimiento especialmente para la preparación de los compuestos en los cuales R_2 es un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilo. Esto era tanto
10 menos previsible cuanto que la ciclización tanto en dirección a los compuestos de la fórmula II como también en dirección a los compuestos de la fórmula general III exigía largos tiempos de reacción y una serie de compuestos sustituidos con R_2 de la fórmula general I sólo podían obtenerse con rendimientos insatisfactorios. Los buenos rendimientos logrados y la gran amplitud de variación en la preparación de los compuestos deseados es también asombrosa toda vez que, en general, en la química orgánica preparativa puede observarse que
15 al emplearse mezclas o productos brutos purificados sólo de modo basto deben aceptarse pérdidas de rendimiento a causa de reacciones secundarias intrincadas.

20 En el caso de las reacciones descritas, los compuestos de la fórmula general I pueden ser obtenidos en forma de bases libres o bien directamente a partir de la mezcla de reacción o bien de modo conocido a partir de los compues-

25

30

1 tos por adición de ácido, preferiblemente los clorhidratos,
por hidrólisis con utilización de bases, tales como por ejem
plo hidróxido de sodio, carbonato de sodio o una solución de
amoníaco. Partiendo de las bases libres, los compuestos por
5 adición de ácido deseados se pueden preparar de acuerdo con
procedimientos químicos conocidos.

10 Cuando los compuestos deben ser utilizados como
productos intermedios en la preparación de otros compuestos
o para cualesquiera otros propósitos no farmacéuticos, care-
ce de importancia la toxicidad o la falta de toxicidad de
las sales. Cuando los compuestos deben utilizarse para fines
farmacéuticos, son utilizados preferiblemente en forma de
compuestos por adición de ácido no tóxicos. Por consiguiente,
están incluidas en el ámbito de protección del invento sales
15 tóxicas y no tóxicas.

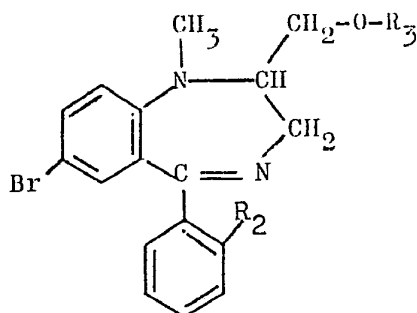
20 Acidos, que pueden ser utilizados para la prepara-
ción de los compuestos por adición de ácido no tóxicos pre-
feridos, son los que juntamente con las bases libres forman
sales cuyos aniones son inocuos para el hombre en dosis te-
rapéuticas de las sales, de modo tal que no se hacen dudosas
las propiedades fisiológicas útiles de las bases debido a
efectos secundarios de los componentes ácidos. Para la obten-
ción de las sales, se hacen reaccionar las bases con la can-
tidad calculada de ácidos orgánicos o inorgánicos en un di-
25 solvente miscible con agua tal como etanol o isopropanol,
siendo aisladas las sales por concentración y enfriamiento,
o se hacen reaccionar las bases con un exceso de ácido en
un disolvente no miscible con agua tal como dietiléter o
diisopropiléter, separándose inmediatamente la sal deseada.
30 Por ejemplo, pueden formarse tales sales por adición de áci

1 do orgánicas con los ácidos maleico, fumárico, benzoico, as-
 córbico, succínico, metanosulfónico, acético, propiónico,
 tartárico, cítrico, láctico, málico, ciclohexanosulfámico,
 para-aminobenzoico, toluenosulfónico, glutámico o esteárico.
 5 Sales inorgánicas pueden ser formadas por ejemplo con los
 ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fos-
 fórico o nítrico.

La utilización de las sales no tóxicas de los com-
 puestos de la fórmula general I en preparados farmacéuticos
 10 aporta, con respecto a las bases, la ventaja de que las sa-
 les son en general solubles en agua.

Las 1,4-benzodiazepinas sustituidas en posición 2,
 especificadas en la presente solicitud, de la fórmula gene-
 ral Ia

15



20

así como sus compuestos por adición de ácido, en los cuales
 R₃ significa un grupo alcohol con 1 a 3 átomos de carbono
 y R₂ significa un átomo de halógeno o el grupo trifluorome-
 25 tilo, constituyen nuevos compuestos, que sorprendentemente
 se diferencian de las sustancias conocidas específicamente
 hasta ahora, que poseen un átomo de cloro en posición 7 de
 este esqueleto de benzodiazepina, por tener un perfil de
 efectos favorable y nuevo. Así, los nuevos compuestos, ade-
 30 más de por tener una toxicidad buena comparable, se distin

1 guen especialmente por una clara distancia de dosis entre el
componente ansiolítico y el componente sedante, una circuns-
tancia que acredita a los nuevos compuestos como útiles es-
pecialmente para el tratamiento de angustia, tirantez, stres,
5 neurosis y comportamientos agresivos enfermizos. En este ca-
so las favorables propiedades terapéuticas pueden ser aprove-
chadas especialmente para tranquilizantes diarios sin la
desventaja de una intensa sedación, que con frecuencia con-
duce a un perjuicio del estado de vigilia o consciencia. Ade-
10 más de ello, los nuevos compuestos muestran, en comparación
con los compuestos mencionados específicamente en la solici-
tud de patente antedicha, un efecto anticonvulsivo claramen-
te mejorado. Finalmente, los nuevos compuestos manifiestan,
en comparación con los compuestos de estructura similar men-
15 cionados específicamente en la solicitud de patente arriba
mencionada, una distancia de dosis esencialmente más favora-
ble entre el componente ansiolítico y el componente relaja-
dor de tirantez así como entre el componente antiagresivo y
el componente que influye sobre el tono muscular, una propie-
20 dad que también es de gran importancia especialmente para el
tratamiento ambulatorio de seres humanos psíquicamente en-
fermos.

Las nuevas y favorables propiedades farmacológicas
mencionadas, no previsibles y por consiguiente sorprendentes,
25 de los compuestos de acuerdo con el invento se hacen mani-
fiestas en lo que sigue mediante la descripción y explica-
ción de los resultados de experimentos con animales. En este
caso, para explicar el comportamiento explicado, se trató al
mismo tiempo en calidad de sustancia patrón en todas las dis-
30 posiciones de ensayo la 7-cloro-1-metil-2-metoximetil-5-(2'-

1 -clorofenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepina (en forma de su clorhidrato), tomada de la solicitud de patente antedicha. Como otra sustancia comparativa se indica el Diazepam como agente útil de la práctica medicinal.

5 Descripción de los métodos farmacológicos de investigación.

1) Toxicidad aguda.

La toxicidad aguda en 7 días es determinada después de una administración por vía oral e intraperitoneal efectuada una sola vez a un ratón NMRI blanco, en ayunas. El cálculo de los valores de DL_{50} se efectuó mediante EDV* a través de un análisis "probit" (Cavelli-Sforza, Gustav Fischer Verlag, 1964, Grundbegriffe der Biometrie).

2) Experimentación en cuanto a propiedades anti-convulsivas.

15 a) Método de convulsión con Pentetrazol

Las sustancias a investigar son experimentadas después de administración por vía peroral a grupos cada uno de 6 ratones. 60 minutos después de la administración de las sustancias de ensayo se inyecta Pentetrazol por vía subcutánea en una dosis de 100 mg/kg. La aparición de convulsiones clónicas y tónicas es controlada a lo largo de un tiempo de observación total de 45 minutos. El efecto protector de las sustancias a ensayar frente a convulsiones es determinado en comparación con ensayos testigo. La dosis efectiva DE_{50} es calculada a partir de las curvas de dosificación logarítmicas "probit". (Método modificado según J. E. Blum y otros Arzneimittel-Forsch. 23 377/1973/7).

b) Método de electrochoque máximo

30 Las sustancias de ensayo son administradas por vía

* EDV = tratamiento electrónico de datos.

1 peroral a los animales. 60 minutos después de la administra-
ción se aplican electrodos a los oídos de los ratones y se
provoca una excitación eléctrica. Se determina la dosis que
con la mitad de los animales impide la aparición de convulsio-
5 nes tónicas en las extremidades traseras. El cálculo de la
DE₅₀ se efectúa también con ayuda del análisis "probit" an-
te indicado. (Método modificado según J. Swinyard, J. Phar-
col. exptl. Therap. 106, 93 [1952]).

Los resultados obtenidos según los procedimientos
10 explicados muestran el efecto anticonvulsivo de las sustan-
cias de ensayo y, de acuerdo con la bibliografía, constituyen
un importante criterio para la evaluación de la actividad
clínica en calidad de tranquilizantes (A. Suria y E. Costa,
Journal de Pharmacologie, Suppl. Nº 1, 5, 94 [1974] y G.
15 Zbinden y L.O. Randall, Advances in Pharmacol. 5, 213 [1967]).

3) Experimentación en cuanto a actividad ansiolíti-
ca y antiagresiva.

Inhibición de la agresividad en un ratón provocada
por el aislamiento.

20 Antes del ensayo se mantiene a los ratones durante
4 semanas en estricto aislamiento en jaulas individuales. Des-
pués de este tiempo los ratones mantenidos aislados atacan
espontáneamente a ratones no mantenidos aislados, que son
agregados. Las sustancias de ensayo son administradas por vía
25 peroral a los ratones aislados y después de 30 minutos se de-
termina la dosis que conduce a una reducción de 50% del com-
portamiento agresivo. (Método modificado según Weischer y
Opitz, Arch. int. Pharmacodyn. 195, 252 [1972]).

Los resultados obtenidos en esta disposición de
30 experimentación permiten obtener buenas conclusiones acerca

1 de las propiedades ansiolíticas, supresoras del stress y de la tirantez que poseen las sustancias.

4) Experimentación de las propiedades musculótropas.

5 En el ensayo de la tracción se administra la sustancia de ensayo a ratones por vía peroral. Después de 120 minutos, los animales son colgados con las patas delanteras de un delgado alambre tensado en posición horizontal. Como DE₅₀ sirve la dosis con la cual precisamente la mitad de los
10 animales no toca el alambre en el espacio de 5 segundos también con las patas traseras. (W. Theobald y otros, *Arzneim. Forsch.* 17, 561 [1967]). En este experimento se ensaya la influencia sobre el tono muscular por parte de las sustancias de ensayo.

15 5) Experimentación en cuanto a propiedades amortiguadoras del sistema central.

(Prolongación del tiempo de sueño con Hexobarbital).

20 La sustancia de ensayo es administrada a los ratones por vía peroral. Después de 30 minutos los animales reciben adicionalmente una inyección i.v. de 64 mg/kg de Hexobarbital. Se comprueba el momento en que se adopta el decúbito lateral y se compara la duración del decúbito lateral con un grupo testigo solamente tratado con Hexobarbital.

25 Como DE₅₀ se define una dosis, en la cual la mitad de los animales mantiene un decúbito lateral prolongado en el factor de 4 con respecto al grupo testigo. (G.M. Everett, *Nature* 177, 1238 (1956).

30 Los siguientes compuestos fueron investigados de acuerdo con los métodos precedentemente descritos:

- 1 Compuesto 1 7 bromo-1-metil-2-metoximetil-5-(2'-clorofenil)-1H-
2,3-dihidro-1,4-benzodiazepina (en forma de
clorhidrato)
- 5 Compuesto 2 7-bromo-1-metil-2-etoximetil-5-(2'-clorofenil)-
-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepina (en forma de
clorhidrato)
- Compuesto 3 7 bromo-1-metil-2-metoximetil-5-(2'-fluorofenil)-
-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepina (en forma de
clorhidrato)
- 10 Patrón I 7-cloro-1-metil-2-metoximetil-5-(2'-clorofenil)-
-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepina (en forma de
clorhidrato)
- Patrón II 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-ben-
zodiazepin-2-ona (Diazepam).

15 En la Tabla 1 se especifican los valores para la
toxicidad y los efectos anticonvulsivos de los compuestos de
acuerdo con el invento arriba especificados en comparación
con los dos compuestos patrón.

20 Tabla 1.

Sustancia	DL ₅₀ (mg/kg)	Convulsión con Pente trazol DE ₅₀ (mg/kg)	Electrochoque DE ₅₀ (mg/kg)
1	1578	0,9	3,0
2	>1470	2,2	24,5
25 3	1580	0,5	5,0
Patrón I	1779	2,0	26
Patrón II	887	0,5	9,0

La Tabla 2 reproduce los resultados para las propiedades de efecto ansiolíticas y antiagresivas.

Tabla 2

Sustancia	Ratón combativo aislado DE ₅₀ (mg/kg)
1	3,1
2	4,1
3	10,7
Patrón I	68
Patrón II	3,6

En la Tabla 3 se especifican los resultados para la coordinación muscular (ensayo de la tracción) y la sedación (prolongación del tiempo de sueño con Hexobarbital).

Tabla 3

Sustancia	Ensayo de la tracción DE ₅₀ (mg/kg)	Prolongación del tiempo de sueño con Hexobarbital DE ₅₀ (mg/kg)
1	87	15,2
2	34,9	41,9
3	58,3	10,6
Patrón I	163	11,7
Patrón II	4,2	1,5

En la Tabla 4, mediante la formación del cociente DE_{50} de prolongación del tiempo de sueño con Hexobarbital/ DE_{50} de ratón combativo aislado = cociente 1, así como del cociente DE_{50} ensayo de la tracción/ DE_{50} ratón combativo aislado = cociente 2, se demuestra la superioridad de los nuevos compuestos en cuanto a la distancia entre el componente sedante y el componente ansiolítico así como la favorable relación entre la relajación muscular y el efecto ansiolítico.

Tabla 4

Sustancia	Cociente 1	Cociente 2
1	4,9	28,1
2	10,2	8,5
3	0,9	5,4
Patrón I	0,17	2,4
Patrón II	0,42	1,2

Este comportamiento es explicado adicionalmente por la Tabla 5, que se deduce de la Tabla 4 estableciendo el patrón I como = 1.

25

30

Tabla 5.

Sustancia	Cociente 1 Patrón I = 1	Cociente 2 Patrón I = 1
1	28,8	11,7
2	60	3,5
3	5,3	2,3
Patrón I	1	1
Patrón II	2,4	0,5

Los resultados farmacológicos especificados en las Tablas 1 a 5 muestran con mucha claridad la superioridad de los nuevos compuestos de acuerdo con el invento frente a los compuestos patrón. Los nuevos compuestos de acuerdo con el invento tienen especialmente propiedades anticonvulsivas superiores y una clara reducción de los componentes de efecto sedantes y relajadores de los músculos en favor de las propiedades ansiolíticas y antiagresivas. Los nuevos compuestos de acuerdo con el invento se distinguen por consiguiente por un perfil de efectos de nuevo tipo y constituyen por consiguiente agentes ansiolíticos, que son claramente superiores a los compuestos conocidos con este sector de indicaciones.

Los compuestos de la fórmula general I así como sus compuestos por adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden encontrar utilización por consiguiente como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos, que contienen compuestos de la fórmula general I o sus

1 compuestos por adición de ácido en mezcla con un material
excipiente farmacéutico inerte, orgánico o inorgánico, apro-
piado para administración enteral o parenteral, tal como por
ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de mag-
5 nesio, talco, aceites vegetales, goma, polialcoholenglicoles,
vaselina y similares. Los preparados farmacéuticos pueden
presentarse en forma sólida (por ejemplo en forma de table-
tas, grageas, supositorios, cápsulas) o en forma líquida (por
ejemplo en forma de soluciones, suspensiones o emulsiones).
10 Eventualmente, son esterilizados y/o contienen sustancias
aditivas tales como agentes de conservación, estabilizadores,
humectantes o emulgentes, sales para modificar la presión os-
mótica o tampones. Pueden contener también además otras sus-
tancias terapéuticamente valiosas.

15 Los siguientes ejemplos sirven para explicar el in-
vento:

Ejemplo 1

20 70 g de N₁-fenil-N₁-metil-N₂-(2'-clorobenzofil)-2-
-hidroxi-1,3-diaminopropano son calentados a reflujo duran-
te 2,5 horas en 350 ml de oxiclورو de fósforo. Después de
ello el oxiclورو de fósforo en exceso es separado por des-
tilación en vacío, el residuo es recogido en 500 ml de clo-
roformo y bien agitado a fondo con 200 g de hielo, 200 ml de
agua y 200 ml de lejía de sosa concentrada. La fase orgánica
25 es separada, lavada a neutralidad con agua, secada sobre sul-
fato de sodio y concentrada por evaporación. El residuo es
agitado durante tres horas con 250 ml de éter, es mezclado
con 100 g de γ -alúmina y filtrado. Tras separar el éter por
destilación quedan 50 g de producto bruto, que consta de una
30 mezcla de 1-metil-2-clorometil-5-(2'-clorofenil)-2,3-dihidro-

1 -1H-1,4-benzodiazepina y 1-metil-3-cloro-6-(2'-clorofenil)-
-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocina. El producto bruto
es recogido en 750 ml de metanol, en el cual previamente se
habían disuelto 4 g de sodio, y es calentado a reflujo du-
5 rante cinco horas. Después de este tiempo se separa el di-
solvente por destilación, el residuo se disuelve en 250 ml
de tolueno y se lava con agua a neutralidad. La fase orgáni-
ca es bien agitada con 200 g de Al_2O_3 con etapa de activi-
dad II-III, básico (Standard, de la firma Merck), y es fil-
10 trada. El disolvente es separado por destilación. El resi-
duo (43 g), que consiste en 1-metil-2-metoximetil-5-(2'-
-clorofenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina, es disuelto
en 800 ml de cloruro de metileno y calentado a reflujo du-
rante 24 horas con 24,5 g de N-bromosuccinimida. Después de
15 ello se separa el disolvente por destilación y el residuo
se disuelve en una mezcla de 125 ml de éter y 125 ml de to-
lueno. La base es extraída con una cantidad suficiente de
ácido clorhídrico diluido (20%). Luego, por adición de lejía
de sosa concentrada, se separa la base y se extrae con 125
20 ml de éter. Por adición de una solución de ácido clorhídrico
gaseoso en éter se precipita el clorhidrato y se recristali-
za en 150 hasta 250 ml de etanol.

El rendimiento es de 25,3 g de 7-bromo-1-metil-2-
-metoximetil-5-(2'-clorofenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodia-
25 zepina en forma de clorhidrato. Punto de fusión: 193-196°C.

Contenido de bromo:	calculado	:	18,6 %
	encontrado	:	18,8 %
Contenido de cloro:	calculado	:	16,4 %
	encontrado	:	16,1 %

30 De modo similar, sólo con utilización de sodio en

1 etanol en lugar de en metanol, puede prepararse la 7-bromo-
-1-metil-2-etoximetil-5-(2'-clorofenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-
-benzodiazepina (idéntica con el producto obtenido según el
Ejemplo 2).

5 Ejemplo 2

70 g de N₁-fenil-N₁-metil-N₂-(2'-clorobenzoil)-2-
-hidroxi-1,3-diaminopropano son calentados a reflujo durante
2,5 horas con 350 ml de oxiclорuro de fósforo. Luego se sepa
ra por destilación el oxiclорuro de fósforo en exceso, el re
10 siduo se recoge en 400 ml de cloroformo y se extrae por agi
tación con 400 ml de hielo/agua y 200 ml de lejía de sosa con
centrada. La fase en cloroformo es lavada con agua a neutra-
lidad, secada con sulfato de sodio y concentrada por evapora
ción. El residuo (74,6 g) es disuelto en 1000 ml de cloruro
15 de metileno y calentado a reflujo durante 24 horas con 41,6
g de N-bromosuccinimida. El disolvente es separado por des-
tilación y el residuo es disuelto en una mezcla de 250 ml de
tolueno y 250 ml de éter. La base es extraída con ácido clor
hídrico diluido (20%) y, por tratamiento con lejía de sosa
20 concentrada y tolueno, es transferida a la fase en tolueno.
La fase en tolueno es filtrada sucesivamente sobre 150 g de
Al₂O₃ II-III (Standard, firma Merck) y 150 g de Al₂O₃ I básic
co (Standard, firma Merck). Después de evaporar el tolueno se
aislan 35,5 g de una mezcla oleosa de 7-bromo-1-metil-2-clo
25 rometil-5-(2'-clorofenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina
y 8-bromo-1-metil-3-cloro-6-(2'-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahi
dro-1,5-benzodiazocina. La mezcla es recogida en 750 ml de
etanol, en el que previamente han sido disueltos 6,5 g de so
dio, y es calentada a reflujo durante 24 horas. Luego se se-
30 para el etanol por destilación, el residuo se disuelve en

1 fósforo en exceso y el residuo se agita con 50 ml de agua y
500 ml de metilisobutilcetona, hasta tanto que se hayan se-
parado cristales rojos brillantes. Los cristales son recogi-
dos y agitados con cloroformo, hielo, agua y lejía de sosa,
5 tal como se describe en los Ejemplos precedentes. El residuo
obtenido a partir de la fase en cloroformo es tratado con 200
ml de éter y 100 g de γ -alúmina. Después de la filtración y
separación del disolvente por destilación se obtiene un re-
siduo oleoso (30 g) que consiste en 7-bromo-1-metil-2-cloro
10 metil-5-(2'-clorofenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina y
8-bromo-1-metil-3-cloro-6-(2'-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-
-1,5-benzodiazocina. A partir de la mezcla, de modo análogo
al Ejemplo 2, con una solución de sodio y metanol se puede ob-
tener la 7-bromo-1-metil-2-metoximetil-5-(2'-clorofenil)-2,3-
15 -dihidro-1H-1,4-benzodiazepina o con sodio en etanol se pue-
de obtener la 7-bromo-1-metil-2-etoximetil-5-(2'-clorofenil)-
-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina.

Ejemplo 4

20 250 g de N₁-metil-N₁-fenil-N₂-(2'-clorobenzoil)-
-2-hidroxi-1,3-diaminopropano son calentados a reflujo du-
rante cuatro horas en 500 ml de oxiclورو de fósforo. Se
vierte en hielo/agua y se extrae con cloroformo. Las fases
orgánicas reunidas son lavadas con lejía de sosa, son secadas
sobre sulfato de sodio y concentradas por evaporación en va-
25 cío. Se obtienen 255 g de producto bruto, el cual, disuelto
en 300 ml de tolueno, es calentado a reflujo durante 24 ho-
ras juntamente con una solución de 50 g de sodio en 1,4 li-
tros de metanol. Después de ello la solución es concentrada
a aproximadamente 800 ml, vertida en hielo/agua y extraída
30 con aproximadamente 4 litros de cloruro de metileno. Después

1 del secado sobre sulfato de sodio, la solución es concentra-
da hasta aproximadamente 3 litros y calentada a reflujo du-
rante siete horas con 150 g de N-bromosuccinimida. La solu-
ción de reacción es lavada con lejía de sosa diluída, secada
5 sobre sulfato de sodio y concentrada por evaporación en va-
cío. El residuo es recogido en tolueno y filtrado sobre
 γ -alúmina. El tolueno es separado por destilación, el resi-
duo es recogido en 2,5 litros de acetona y el clorhidrato es
precipitado por introducción de HCl gaseoso. Se obtienen
10 163,5 g de clorhidrato de 7-bromo-1-metil-2-metoximetil-5-
-(2'-clorofenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina de punto
de fusión 193-196°C.

Ejemplo 5

270 g de N₁-metil-N₁-(4'-clorofenil)-N₂-(2'-cloro
15 benzofil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano son incorporados con
agitación en 550 ml de oxiclورو de fósforo. Después de
ello se calienta a reflujo durante cuatro horas. Se deja en
friar a 80°C, se vierte en hielo/agua y se extrae con cloru
ro de metileno. Las fases orgánicas reunidas son agitadas con
20 lejía de sosa, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas
por evaporación en vacío. Se obtienen 275 g de producto bru-
to, que es calentado a 130°C durante dos horas con 330 g de
acetato de sodio en 1,1 litros de dimetilformamida. Después
de filtración se separa la dimetilformamida por destilación
25 en vacío, el residuo se disuelve en 1,2 litros de metanol y
se calienta a reflujo durante 30 minutos con 240 ml de lejía
de sosa al 20%. Se filtra, se separa el disolvente por desti-
lación en vacío y el residuo se vierte en 5 litros de agua.
El producto precipitado es filtrado con succión, lavado con
30 agua y agitado con acetona durante dos horas. Se obtienen

1 112 g de 7-cloro-1-metil-2-hidroximetil-5-(2'-clorofenil)-
-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina, que recristalizados en
1 litro de isopropanol funden a 172-174°C.

Ejemplo 6

5 600 g de N₁-metil-N₁-(4'-clorofenil)-N₂-(2'-cloro-
benzoil)-2-hidroxi-1,3-diaminopropano son incorporados en
2,6 litros de oxiclورو de fósforo y calentados a reflujo
durante 2,5 horas. El oxiclورو de fósforo en exceso que
no ha reaccionado, es separado por destilación, el residuo
10 es recogido en cloroformo y vertido en hielo/agua. La fase
en cloroformo es separada, secada sobre sulfato de sodio y
concentrada por evaporación en vacío. El residuo es recogido
en metilisobutilcetona para efectuar la cristalización, y el
producto cristalizado es filtrado con succión. Se obtienen
15 320,7 g de una mezcla de clorhidrato de 7-cloro-1-metil-2-
-clorometil-5-(2'-clorofenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiaze-
pina y clorhidrato de 8-cloro-1-metil-3-cloro-6-(2'-cloro
fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazepina. A partir de las
aguas madres se pueden aislar 131 g más de la mezcla de clor
20 hidratos.

125 g de esta mezcla son calentados a reflujo du-
rante una hora en 1,2 litros de dioxano y 820 ml de agua con
880 ml de solución al 20% de carbonato de sodio. El disol-
vente es separado por destilación en vacío y la fase acuosa
25 es extraída con cloroformo. La solución en cloroformo es se-
cada sobre sulfato de sodio, concentrada por evaporación y
el residuo sólido es extraído por agitación con acetona. Se
obtienen 68,5 g de 7-cloro-1-metil-2-hidroximetil-5-(2'-clo-
rofenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina de punto de fu-
30 sión 172-174°C.

Ejemplo 7

151 g de N₁-fenil-N₁-metil-N₂-(2'-fluorobenzoil)-
-2-hidroxi-1,3-diaminopropano son calentados a reflujo duran
te 3 horas en 430 ml de oxiclорuro de fósforo. Después de
5 ello el oxiclорuro de fósforo en exceso es separado por des
tilación en vacío, el residuo es recogido en 1.000 ml de
cloroformo y bien agitado con 200 g de hielo, 200 ml de agua
y 200 ml de lejía de sosa concentrada. La fase orgánica es
separada, lavada con agua a neutralidad, secada sobre sul
10 fato de sodio y concentrada por evaporación. El residuo es
agitado durante 3 horas con 500 ml de éter, es mezclado con
100 g de γ -alúmina y filtrado. Después de evaporar el éter
quedan 110 g de producto bruto, que consiste en una mezcla
de 1-metil-2-clorometil-5-(2'-fluorofenil)-1H-2,3-dihidro
15 -1,4-benzodiazepina y 1-metil-3-cloro-6-(2'-fluorofenil)-
-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocina. El producto bruto
es recogido en 1,5 litros de metanol, en el que previamente
habían sido disueltos 8,9 g de sodio, y es calentado a re
flujo durante 5 horas. Después de este tiempo se separa el
20 disolvente por destilación, el residuo se disuelve en 500
ml de tolueno y se lava a neutralidad con agua. La fase or
gánica es bien agitada con 200 g de Al₂O₃ con etapa de acti
vidad II-III, básico (Standard, firma Merck) y es filtrada.
El disolvente es separado por destilación. El residuo (93 g)
25 que consiste en 1-metil-2-metoximetil-5-(2'-fluorofenil)-1H-
-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepina, es disuelto en 1.200 ml de
cloruro de metileno y puesto en ebullición a reflujo duran
te 24 horas con 53 g de N-bromosuccinimida. Después de ello
el disolvente es separado por destilación y el residuo es
30 disuelto en una mezcla de 250 ml de éter y 250 ml de tolueno.

1 La base es extraída con una cantidad suficiente de ácido
clorhídrico diluido (20%). Luego, mediante adición de lejía
de sosa concentrada, se separa la base y se extrae con éter
(250 ml). Por adición de una solución de ácido clorhídrico
5 gaseoso en éter es precipitado el clorhidrato y es recris-
talizado en 200 a 300 ml de etanol.

El rendimiento es de 60,2 g de 7-bromo-1-metil-2-
-metoximetil-5-(2'-fluorofenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepina en forma de clorhidrato.

10 Punto de fusión 183-185°C.

Análisis elemental:

Calculado: C = 52,3 %; H = 4,6 %; N = 6,8 %; Br = 19,3 %;

Cl = 8,6 %

Encontrado: C = 52,3 %; H = 4,7 %; N = 6,4 %; Br = 19,4 %;

15 Cl = 8,3 %

Ejemplo 8

70 g de N₁-fenil-N₁-metil-N₂-(2'-clorobenzóil)-2-
-hidroxi-1,3-diaminopropano son calentados a reflujo durante
2,5 horas con 350 ml de oxiclorigenato de fósforo. Luego, el oxí-
20 clorigenato de fósforo en exceso es separado por destilación, el
residuo es recogido en 400 ml de cloroformo y es extraído
por agitación con hielo/agua (400 ml) y 200 ml de lejía de
sosa concentrada. La fase en cloroformo es lavada a neutra-
lidad con agua, es secada con sulfato de sodio y concentrada
25 por evaporación. El residuo (74,6 g) es disuelto en 1000 ml
de cloruro de metileno y puesto en ebullición a reflujo du-
rante 24 horas con 41,6 g de N-bromosuccinimida. El disolven-
te es separado por destilación y el residuo es disuelto en
una mezcla de 250 ml de tolueno y 250 ml de éter. La base es
30 extraída con ácido clorhídrico diluido (20%) y aislada por

1 tratamiento con lejía de sosa concentrada y tolueno. La fase
en tolueno es filtrada sobre 150 g de Al_2O_3 II-III (Standard,
firma Merck) y 150 g de Al_2O_3 I básico (Standard, firma Merck).
Después de evaporar el tolueno se aislan 35,5 g de una mez-
5 cla oleosa de 7-bromo-1-metil-2-clorometil-5-(2'-clorofenil)-
-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepina y 8-bromo-1-metil-3-clo-
ro-6-(2'-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocina,
que es calentada a reflujo durante 24 horas con 750 ml de
isopropanol, en el que previamente han sido disueltos 6,5 g
10 de sodio. Después de ello el isopropanol se separa por des-
tilación, el residuo se disuelve en 300 ml de cloroformo y
se lava a neutralidad con agua. La fase orgánica es separa-
da, secada con sulfato de sodio y el disolvente es separado
por destilación. El residuo (24 g) es filtrado con tolueno/
15 cloroformo (9:1) sobre 500 g de óxido de aluminio I (Standard,
firma Merck). Tras la separación por destilación del disol-
vente, el residuo es disuelto en acetona y mezclado con una
solución de ácido clorhídrico gaseoso en éter, hasta la reac-
ción ácida. De este modo se separa el clorhidrato en forma
20 de producto cristalizado amarillo, que es recogido y recris-
talizado en etanol (100-200 ml).

Se obtiene 7-bromo-1-metil-2-isopropoximetil-5-
-(2'-clorofenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepina en forma
de clorhidrato con un rendimiento de 15,6 g.

25 Punto de fusión: 189-191,5°C.

Análisis elemental:

Calculado : C = 52,4 %; H = 5,1 %; N = 6,1 %; Br = 17,4 %;

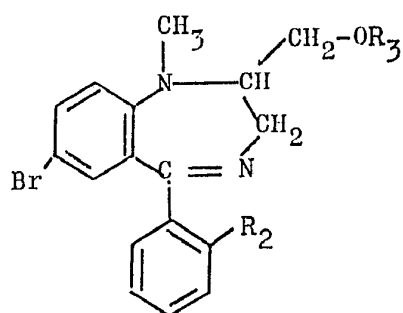
Cl = 15,5 %

Encontrado: C = 52,6 %; H = 5,0 %; N = 6,0 %; Br = 17,2 %;

30 Cl = 15,2 %.

1 Tal como se describe en los Ejemplos 1 a 8 se pueden obtener los compuestos de la fórmula general I que se especifican seguidamente en la Tabla 6.

5 Tabla 6



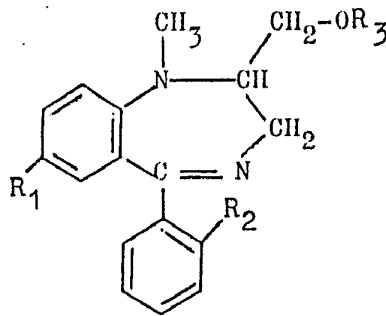
30 25 20 15 10 5 1

Nº	R ₃	R ₂	Punto de fusión °C	Análisis elemental	
				Calculado %	Encontrado %
9	C ₃ H ₇	Cl	152-154 (Clorhidrato)	Cl = 15,5 Br = 17,4	15,5 17,1
10	CH ₃	CF ₃	128-130 (Clorhidrato) x 1/2 H ₂ O	Cl = 7,5 Br = 16,9	7,5 17,2
11	C ₂ H ₅	CF ₃	102-104	Br = 18,1	18,3
12	CH ₃	Br	185-187 (Clorhidrato)	Cl = 7,5 Br = 33,7	7,5 33,4
13	C ₂ H ₅	Br	154-156 (Clorhidrato)	Cl = 7,3 Br = 32,7	7,2 32,8
14	C ₃ H ₇	Br	143-146 (Clorhidrato)	Cl = 7,1 Br = 31,8	7,3 31,5
15	CH ₃	J	223-225 (Clorhidrato)	Cl = 6,8 Br = 15,3	6,7 15,7
16	C ₂ H ₅	J	204-207 (Clorhidrato)	Cl = 6,6 Br = 14,9	6,6 15,1

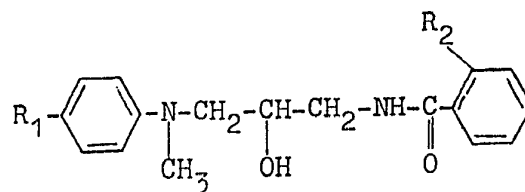
REIVINDICACIONES

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:

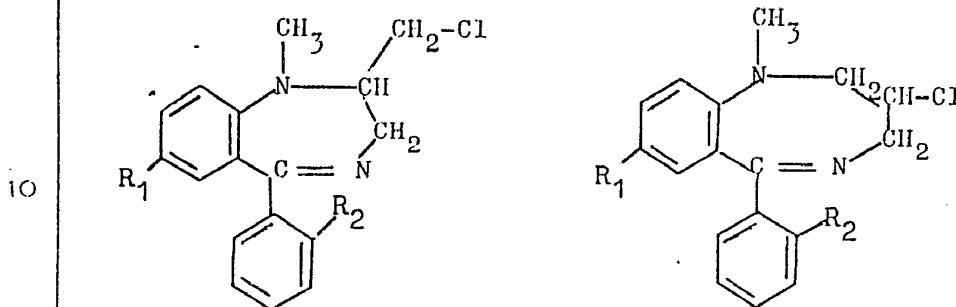
1ª.- Procedimiento para la preparación de 1,4-benzodiazepinas sustituidas en posición 2 de la fórmula general I



así como de sus compuestos por adición de ácido, en donde R₁ significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R₂ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o el grupo trifluorometilo, y R₃ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo con 1 a 6 átomos de carbono, caracterizado porque se hacen reaccionar acildiaminas de la fórmula general IV



1 en que R_1 y R_2 tienen los significados arriba mencionados,
 con un exceso de oxiclорuro de fósforo tal que durante toda
 la reacción se establece la temperatura de ebullición de es-
 te último, la mezcla obtenida de este modo de los compuestos
 5 de las fórmulas generales II y III,



15 en las que R_1 y R_2 tienen los significados arriba menciona-
 dos, es separada del oxiclорuro de fósforo que no ha reac-
 cionado y de los restantes componentes inorgánicos, y a con-
 tinuación la mezcla de isómeros es transformada, en disol-
 ventos apropiados a temperatura elevada con alcóxidos de me-
 tales alcalinos, en los compuestos de la fórmula general I,
 20 en los cuales R_3 significa un grupo alcohol o, para la pre-
 paración de los compuestos de la fórmula general I, en la
 que R_3 es un átomo de hidrógeno, se hace reaccionar la mez-
 cla de isómeros en disolventes apropiados a temperatura ele-
 vada con hidróxidos de metales alcalinos o carbonatos de me-
 25 tales alcalinos, o se hace reaccionar la mezcla de isómeros
 con un acetato de metal alcalino y seguidamente con una le-
 jía diluída de metal alcalino.

30 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
 racterizado porque la reacción de la mezcla de isómeros con
 los alcóxidos de metales alcalinos se lleva a cabo en pre-

1 sencia de los correspondientes alcoholes o de un disolvente
exento de protones apropiado.

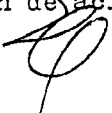
3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca
racterizado porque la reacción de la mezcla de isómeros se
5 lleva a cabo con soluciones acuosas de los hidróxidos de me
tales alcalinos o carbonatos de metales alcalinos en presen
cia de dioxano o tetrahidrofurano.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca
racterizado porque la reacción de la mezcla de isómeros con
10 acetato de sodio se lleva a cabo en dimetilformamida y a con
tinuación se hidroliza con lejía acuosa de metal alcalino en
presencia de metanol.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca
racterizado porque a partir de los compuestos de las fórmu
15 las generales II y III, en los cuales R_2 tiene los significa
dos antedichos y R_1 es un átomo de hidrógeno, se preparan
por tratamiento con un agente de halogenación los compues
tos en los cuales R_1 es un átomo de halógeno.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca
20 racterizado porque mediante tratamiento posterior con agen
tes de halogenación, a partir de los compuestos de la fórmu
la general I, en los que R_1 significa un átomo de hidrógeno
y R_2 tiene los significados antedichos, se preparan los com
puestos en los cuales R_1 es un átomo de halógeno.

7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca
25 racterizado porque a partir de los compuestos por adición de
ácido de los compuestos de la fórmula general I se preparan
por hidrólisis las bases libres o a partir de las bases li
bres por reacción con ácidos se preparan los compuestos por
30 adición de ácido.




1 8a.- Procedimiento para la preparación de 1,4-benzodiazepinas sustituidas en posición 2.

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

5 Esta Memoria consta de treinta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29. MAY 1976

P.A.

10 Alberio de ~~Manuel~~
Por Poder 

15

20

25

30
EBL.

