

9 FEB. 1978

19	ES	20	458481	21	41
22	FECHA DE PRESENTACION				23
4 mayo 1.977					



ESPAÑA

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

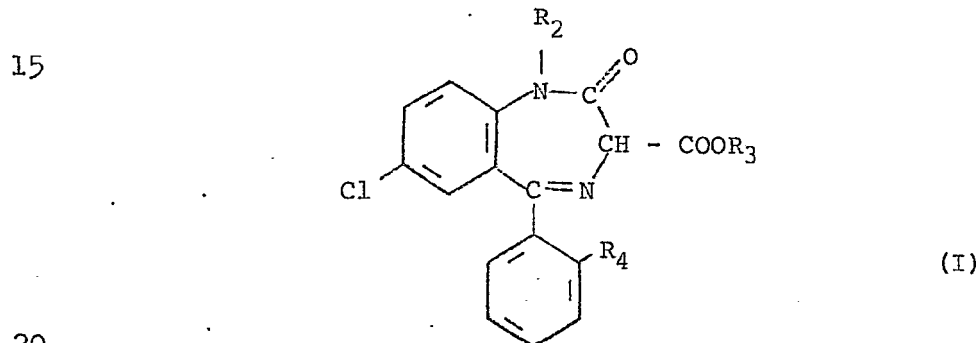
70) PRIORIDADES:		
31) NUMERO	32) FECHA	33) PAIS
18492	5.5.76	británica
47) FECHA DE PUBLICIDAD	51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
52) TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENZODIAZEPINA.		
71) SOLICITANTE (S)		
C M INDUSTRIES		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
20 rue des Fossés St-Jacques - 75240 Paris Cédex 05 (Francia).		
72) INVENTOR (ES)		
Henri Demarne y André Hallot, ambos de nacionalidad francesa.		
73) TITULAR (ES)		
El mismo solicitante.		
74) REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOLBURU.		

1 Esta invención se refiere a nuevos derivados de benzo-
diazepinas, a su preparación y a su aplicación terapéutica.

5 La familia de las benzodiazepinas ha sido descrita ha-
ce muchos años, por ejemplo en la patente francesa número
1.497.456 y también ha sido descrita la acción sobre el sis-
tema nervioso central de algunos miembros de esta familia.

10 Continuando con los estudios relativos a los diversos
productos de dicha familia e igualmente a productos vecinos,
se ha conseguido poner en evidencia las propiedades especí-
ficas interesantes de ciertas subfamilias de las benzodiazepi-
nas. Este es el objeto de la presente invención.

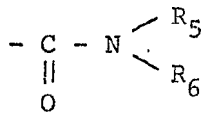
 Esta invención se refiere a un procedimiento de prepa-
ración de productos nuevos que responden a la fórmula:



donde

25 R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical selec-
cionado entre los radicales alilo, propargilo y de
fórmula

1



5

donde R₅ está seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un radical alquilo C₁-C₄ y R₆ es un radical alquilo C₁-C₄;

R₃ es un radical alquilo C₁-C₄ y

R₄ es un átomo de halógeno seleccionado entre cloro, bromo y flúor.

10

Los productos de la invención donde R₂ es un átomo de hidrógeno pueden prepararse eventualmente utilizando el procedimiento descrito con anterioridad (por ejemplo en la patente francesa 1.497.456); desgraciadamente, la puesta en práctica de este procedimiento no permite obtener la benzodiazepina buscada con un rendimiento adecuado, aunque hasta la presente invención no se habían determinado las propiedades farmacológicas exactas de tales productos.

15

20

Para la preparación con un rendimiento elevado de estos productos, puede utilizarse uno de los dos métodos siguientes:

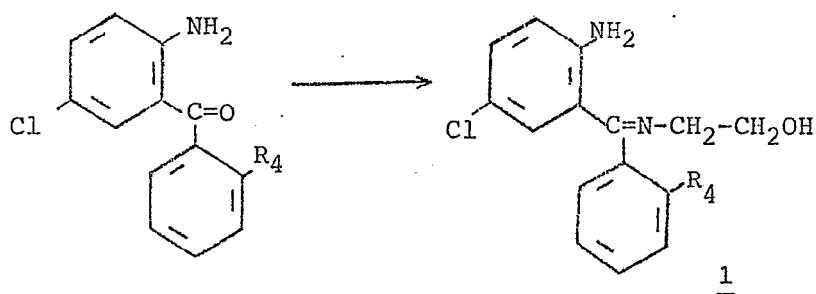
El primero, representado en el esquema 1, consiste en cerrar el ciclo diazepínico por formación del enlace amida 1-2.

25

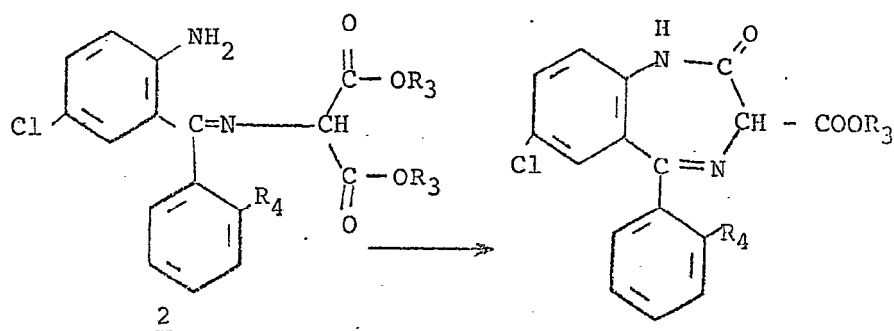
1

Esquema 1

5



10



15

20

A partir de la benzofenona adecuadamente sustituida, se forma la imina 1 por accion de etanolamina en exceso y a reflujo, en presencia de clorhidrato de amina terciaria o de clorhidrato de 2-metil-imidazol.

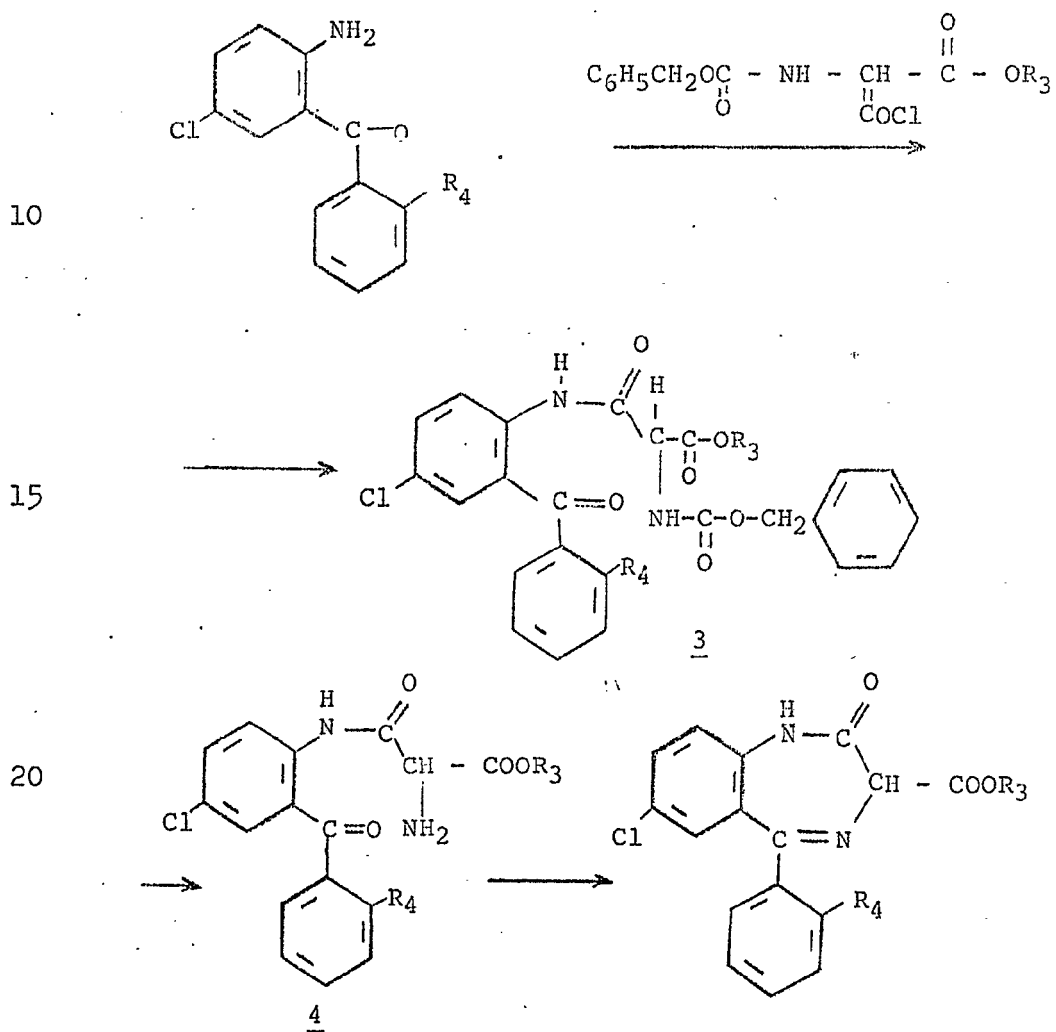
Sobre esta amina se hace actuar el clorhidrato de un aminomalonato de dialquilo en un alcohol en presencia de ácido acético, para obtener la imina sustituida 2.

25

Finalmente, la imina 2 es ciclada a benzodiazepina por calefaccion en ácido acético.

1 El segundo método, representado en el Esquema 2, .
consiste en cerrar el ciclo diazepínico por formación del
enlace imina 4-5.

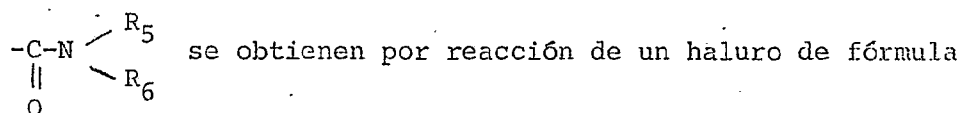
5 Esquema 2



1 La primera etapa consiste en condensar una orto-amino-
benzofenona con el cloruro de ácido del N-carbobenciloxiami-
nomalonato de monoalquilo.

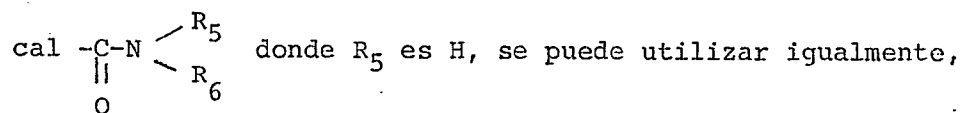
5 La reacción se lleva a cabo a baja temperatura (-20
a 0°C) y conduce a la amida 3. Esta última en medio ácido
anhidro (ácido acético o ácido bromhídrico disuelto en ace-
tato de etilo), entre 20 y 50°C, conduce al compuesto amina-
do 4. Este último es ciclado a benzodiazepina por calefac-
ción a reflujo en ácido acético.

10 Los productos de la invención donde el radical R₂ es-
tá seleccionado entre los radicalos alilo, propargilo y



15 X-R₂ con una benzodiazepina de fórmula I en la que R₂ es H.
Dicha reacción (en la que se utilizará por lo tanto un halu-
ro de alilo, un haluro de propargilo o un haluro de carba-
moilo, siendo el haluro preferiblemente un cloruro) se efec-
tuará en el seno de un disolvente aprótico dipolar como, por
20 ejemplo, dimetilformamida o hexametilfosfotriamida (HMPT) en
presencia de hidruro sódico.

En el caso particular de que el radical R₂ sea un radi-



25 como procedimiento de preparación, la reacción de una benzo-

1 diazepina de fórmula I en la que R_2 es H con un isocianato de fórmula $R_6N=C=O$; la reacción se efectúa en un disolvente inerte como benceno, en presencia de un catalizador como el ácido para-toluensulfónico.

5 Los ejemplos no limitativos siguientes describen preparaciones de las benzodiazepinas de la invención.

EJEMPLO 1

7-Cloro-3-etoxicarbonil-5-(2-fluorfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-
(1H)-1,4-benzodiazepina

10 ($R_3 = C_2H_5$, $R_4 = F$, $R_2 = H$)

N° de clave: CM 6912.

a) 1-(2-Amino-5-clorofenil)-1-(2-fluorfenil)-2-aza-1-buten-4-ol

15 Se calienta a 135° , durante 2 horas, una mezcla de 40 g de clorhidrato de 2-metilimidazol y 90 g de 2-amino-5-cloro-2'-fluorbenzofenona en 240 ml de etanolamina. Después de enfriar, se vierte la mezcla de reacción en una solución acuosa de bicarbonato sódico. Se extrae con éter y la fase orgánica se lava varias veces con agua. Se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a sequedad. El aceite residual se cromatografía en una columna de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo 50/50. Así se separan 88 g de la imina deseada. P.f._K $105-110^\circ C$.

20 b) 1-(2-Amino-5-cloro-fenil)-1-(2-fluorfenil)-3,3-bis-etoxi-
carbonil-2-aza-1-propeno

25 Se lleva a reflujo durante 6 horas una mezcla de 88 g

1 del producto obtenido anteriormente, 300 g de clorhidrato
de aminomalonato de etilo y 60 ml de ácido acético en 2,3
litros de etanol absoluto.

5 Se evapora a vacío el alcohol y el ácido acético y
el residuo se recoge en éter. Se lava con una solución diluí-
da de bicarbonato sódico y después con agua y la solución se
seca sobre sulfato sódico. Se evapora el disolvente y des-
pués se cromatografía en columna de sílice, utilizando para
la elución una mezcla de cloroformo-acetato de etilo 90/10.
10 Así se obtienen 64 g de un aceite que se utiliza tal como
está para la ciclación.

Una muestra recristalizada en éter isopropílico presen-
ta un punto de fusión de 119°C.

c) Compuesto de n° de clave CM 6912

15 Se llevan a reflujo durante una hora 25 g de la imina
obtenida en b) disueltos en 400 ml de ácido acético. Después
de evaporar el disolvente a vacío, el residuo se recoge en
cloruro de metileno. La solución se lava con una solución
diluída de carbonato sódico y después con agua. Después de
20 evaporar el disolvente, el residuo se cromatografía sobre sí-
lice eluyendo con una mezcla de éter-acetato de etilo 80/20.
Así se obtienen 9 g de benzodiazepina, p.f._K: 196°C.

25

1

EJEMPLO 2

7-Cloro-3-etoxicarbonil-5-(2-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-

(1H)-1,4-benzodiazepina

(R₂ = H, R₃ = C₂H₅, R₄ = Cl)

5

N° de clave: 7101.

a) Preparación del compuesto 3 (R₃ = C₂H₅, R₄ = Cl).

En 300 ml de cloruro de metileno se suspenden 52 g de benciloxicarbonilaminomalonato de monoetilo y se enfría a -20°C. Se añaden lentamente y agitando 40 g de pentacloruro de fósforo de manera que la temperatura se mantenga entre -15 y -20°C. A continuación se añaden, entre -10 y -20°C, 50 g de 2-amino-2',5-dicloro-benzofenona. Una vez terminada la adición, se deja que la temperatura ascienda a 0°C y después se añaden 300 ml de una solución de carbonato sódico al 10 %. Se agita de nuevo durante 30 minutos y a continuación se separa la fase orgánica que se lava con agua y luego se seca sobre sulfato sódico.

10

15

Se evapora el disolvente a sequedad y se obtienen 90 g de un aceite constituido por el compuesto 3, que se utiliza tal como está en la etapa siguiente.

20

b) Preparación del compuesto 4 (R₂ = H, R₃ = C₂H₅, R₄ = Cl).

Se disuelven 69 g del compuesto anterior en 150 ml de acetato de etilo y después se agrega, a una temperatura comprendida entre 0 y +10°C, una solución de 50 g de ácido bromhídrico gaseoso en 150 ml de acetato de etilo. Se calienta a

25

1 50°C hasta que cesa el desprendimiento de gas carbónico
(alrededor de 30 minutos). La mezcla de reacción se vierte
con agitación sobre una mezcla constituida por 60 ml de amoniac
5 do. Se extrae con éter y la solución etérea se lava tres ve-
ces con agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de eva-
porar el disolvente a 50°C a vacío, el residuo se tritura
con 2 litros de pentano para eliminar el bromuro de benci-
lo formado durante la reacción.

10 El residuo constituido por el compuesto 4 se utiliza
tal como está en la etapa de ciclación.

c) Compuesto de n° de clave CM 7101

15 El compuesto 4 obtenido anteriormente se recoge en
400 ml de ácido acético y la solución se lleva a reflujo du-
rante una hora. Después de enfriar, la mezcla de reacción se
vierte en 600 ml de amoniac concentrado al que se han aña-
dido 400 g de hielo machacado. Se separa un sólido que se
filtra, se lava con agua y después con pentano y se recrís-
taliza en metanol. Así se obtienen 23 g de benzodiazepina
20 (CM 7101), p.f._K: 152°C.

Utilizando el mismo procedimiento pero sustituyendo
como reactivo en la preparación del compuesto 3 el benzoiloxi
carbonilaminomalonato de monoetilo por benzoiloxicarbonilami-
nomalonato de monometilo, se prepara el producto de n° de
25 clave 7442 en el que $R_2 = H$, $R_3 = CH_3$, $R_4 = Cl$. Este producto

1 tiene una temperatura de fusión p.f._K de 224°C.

EJEMPLO 3

7-Cloro-5-(2-clorofenil)-3-etóxicarbonil-1-metilcarbamoil-2-oxo-2,3-dihidro-(1H)-benzodiazepina

5 (R₂ = $\begin{array}{c} \text{C} - \text{NH} - \text{CH}_3 \\ || \\ \text{O} \end{array}$, R₃ = C₂H₅, R₄ = Cl)

N° de clave CM 7119.

Se llevan a reflujo durante 30 minutos 2 g de benzodiazepina CM 7101 (Ejemplo 2 c) y 0,14 g de ácido paratoluensulfónico en 80 ml de benceno anhidro, después se añaden 8,4 ml de isocianato de metilo y se calienta a reflujo durante 7 horas.

Después de enfriar, se agita la solución bencénica durante 15 minutos con una solución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico. Se agrega éter y se separa la capa orgánica que se seca sobre sulfato sódico. Se evapora a sequedad y el residuo se recoge en ciclohexano caliente y se deja cristalizar. Se obtienen 1,2 g de un sólido incoloro, p.f._K 155° (desc.).

20

EJEMPLO 4

7-Cloro-5-(2-fluorfenil)-3-etóxicarbonil-1-metilcarbamoil-2-oxo-2,3-dihidro-(1H)-benzodiazepina

(R₂ = CO-NH-CH₃, R₃ = C₂H₅, R₄ = F)

N° de clave CM 7120.

25

Se opera como en el Ejemplo 3, sustituyendo la benzo-

1 diazepina CM 7101 por la benzodiazepina CM 6912 (Ejemplo 2).
Se obtienen 1,5 g de un sólido incoloro, p.f. 169°C (éter).

EJEMPLO 5

5 7-Cloro-3-etoxicarbonil-5-(2-clorofenil)-1-propargil-2-oxo-
2,3-dihidro-1,4-benzodiazepina

(Compuesto: $R_2 = \text{CO-NH-CH}_3$, $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_4 = \text{F}$)

N° de clave CM 7129.

En atmósfera de nitrógeno se disuelven 3,8 g de la
benzodiazepina CM 7101 en 30 ml de hexametilfosfotriamida
10 y después se añaden, a lo largo de 30 minutos, 1,2 g de hi-
druro sódico (suspensión al 60 % en aceite mineral) y a con-
tinuación se agita durante una hora. Después se añaden len-
tamente 1,4 g de bromuro de propargilo y se prosigue la agi-
tación durante 12 horas a la temperatura ambiente.

15 La mezcla de reacción se vierte en una solución helada
saturada de cloruro amónico. Se extrae con cloruro de meti-
leno, se lava la fase orgánica con agua y después se seca
sobre sulfato sódico. Después de evaporar el disolvente, el
residuo se recoge en éter y se deja cristalizar.

20 Se obtienen cristales incoloros, p.f. K 164°C.

EJEMPLOS 6 y 7

Operando como en el Ejemplo 5 pero variando la benzo-
diazepina de partida y/o el haluro utilizado, se aislan los
productos de fórmula I reunidos en la tabla siguiente.

25

N° de clave	R ₂	R ₃	R ₄	P.f. _K (disolvente)
7128	CH ₂ CH=CH ₂	C ₂ H ₅	Cl	196° (éter)
7155	CH ₂ C≡CH	C ₂ H ₅	F	173° (etanol)

Los productos de la invención fueron sometidos a ensayos farmacológicos para determinar su actividad sobre el sistema nervioso central. A continuación indicaremos las diversas pruebas a las cuales se sometieron los productos.

En todos los casos los productos se administraron por vía oral.

1°.- Actografía espontánea

Los animales se introducen en jaulas individuales atravesadas por dos rayos que inciden sobre dos células fotoeléctricas.

Durante sus desplazamientos, los animales (ratones) interceptan los rayos y provocan un registro en contadores de impulsos.

Las variaciones de la motilidad de los animales tratados se expresan en porcentaje con respecto a los testigos; el signo - indica una disminución (en porcentaje) de la movilidad de los sujetos.

2°.- Prueba de la tracción

Consiste en observar si los animales (ratones) son capaces de ejecutar un restablecimiento sobre una barra horizontal agarrada con las patas delanteras.

Esta prueba pone en evidencia un efecto sedante o relajan-

1 te sobre los músculos estriados.

Los resultados se expresan en dosis eficaz al 50 % (DE₅₀) que es la dosis (mg/kg) para la cual el 50 % de los ratones ya no pueden efectuar el restablecimiento.

5 3°.- Prueba de la varilla giratoria: Equilibración

Los animales (ratones) normales, colocados sobre una varilla horizontal animada de un movimiento de rotación, no caen.

10 Esta prueba pone en evidencia las facultades de equilibración del animal normal que desaparecen o son disminuídas en los sujetos vueltos ataráxicos.

Los resultados se expresan en dosis eficaz al 50 % (DE₅₀) que es la dosis (en mg/kg) para la cual el 50 % de los ratones caen durante el ensayo.

15 Actividad anticonvulsiva frente al pentetrazol

Administrado por vía intraperitoneal a una dosis de 125 mg/kg, el pentilentetrazol (o cardiazol) produce en el 100 % de los ratones tratados la aparición de convulsiones mortales.

20 Los productos activos administrados por vía oral antes del cardiazol se oponen a la aparición de las convulsiones y permiten eventualmente que los animales experimentales sobrevivan.

25 Los resultados se expresan en DE₅₀, es decir, en dosis (en mg/kg) que protege al 50 % de los animales.

1 Actividad anticonvulsiva frente a los electrochoques

 Se aplica durante 0,5 segundos una corriente alterna de 12,5 V mediante electrodos corneanos a unos lotes de 12 ratones, tratados una hora antes con el producto a estudiar. Los ratones no tratados sometidos a este choque eléctrico experimentan una convulsión de tipo tónico. En los ratones tratados, se observa el número de ratones que no experimentan convulsión y se establece así un porcentaje de protección a la convulsión.

5
10 El resultado se indica en dosis eficaz al 50 % (DE₅₀) que es la dosis (en mg/kg) para la cual el 50 % de los ratones no experimentan convulsión.

Actividad ansiolítica: Ensayo de las 4 placas

15 El dispositivo es un recinto paralelepípedo cuyo suelo está constituido por 4 placas metálicas de superficies iguales. Entre cada placa el experimentador puede crear una diferencia de potencial que corresponde a una corriente de 0,35 mA de intensidad y 0,2 segundos de duración. Cada vez que un ratón pasa de una placa a la otra, recibe una descarga eléctrica.

20
25 Los ansiolíticos provocan indiferencia a estas descargas eléctricas y, como consecuencia de ello, los ratones tratados franquean las placas más frecuentemente que los ratones testigo. Los ratones, 45 minutos después de administrarles el producto a estudiar, se colocan durante

1 un minuto en el recinto y se mide el número de descargas
recibidas que se compara con el de descargas recibidas por
los testigos. Los resultados se expresan en porcentaje de
aumento del número de descargas recibidas por los animales
5 tratados con respecto a los animales testigo (lo que se
traduce en un porcentaje de efecto para una dosis) o en for-
ma de dosis umbral (DU) que es la dosis más débil que pro-
duce un efecto significativo.

Toxicidad

10 Finalmente, para ciertos productos se ha hallado la
DL₀, en mg/kg (administración oral).

Los resultados obtenidos en estos diferentes ensa-
yos están reunidos en la tabla siguiente. En esta tabla
se han hecho figurar a título de productos comparativos los
15 resultados obtenidos con productos similares que, sin em-
bargo, no son de la familia de esta invención; estos produc-
tos comparativos son los siguientes:

n° CM 4279: benzodiazepina en la que R₂ es H, R₃ es C₂H₅ y
R₄ es H.

20 n° CM 7243: benzodiazepina en la que R₂ es CONHCH₃ y R₄ es
Cl pero en la que el grupo etoxi(o metoxi)carbo-
nilo de la posición 3 está sustituido por un át-
mo de hidrógeno.

25 n° CM 7264: benzodiazepina en la que R₂ es CONHCH₃ y R₄ es
F pero en la que el grupo etoxi(o metoxi)carbo-

1 nilo de la posición 3 está sustituido por un átomo de hidrógeno.

5 Los productos de la invención pueden ser utilizados en medicina humana para el tratamiento de los trastornos neuropsíquicos tales como ansiedad, estados depresivos reactivos y neurosis ansiosas.

10 El principio activo se presentará en las formas apropiadas para la administración oral, parenteral o endorrectal, por ejemplo gotas, jarabes, granulado, papelillos, píldoras, supositorios o soluciones inyectables.

 La posología, variable según las afecciones a tratar, podrá oscilar entre 2 y 100 mg al día.

 A título de ejemplo, los medicamentos podrán presentarse en las formas siguientes:

15

Píldoras:

CM 6912	2 mg
Talco	113 mg

Píldoras:

20

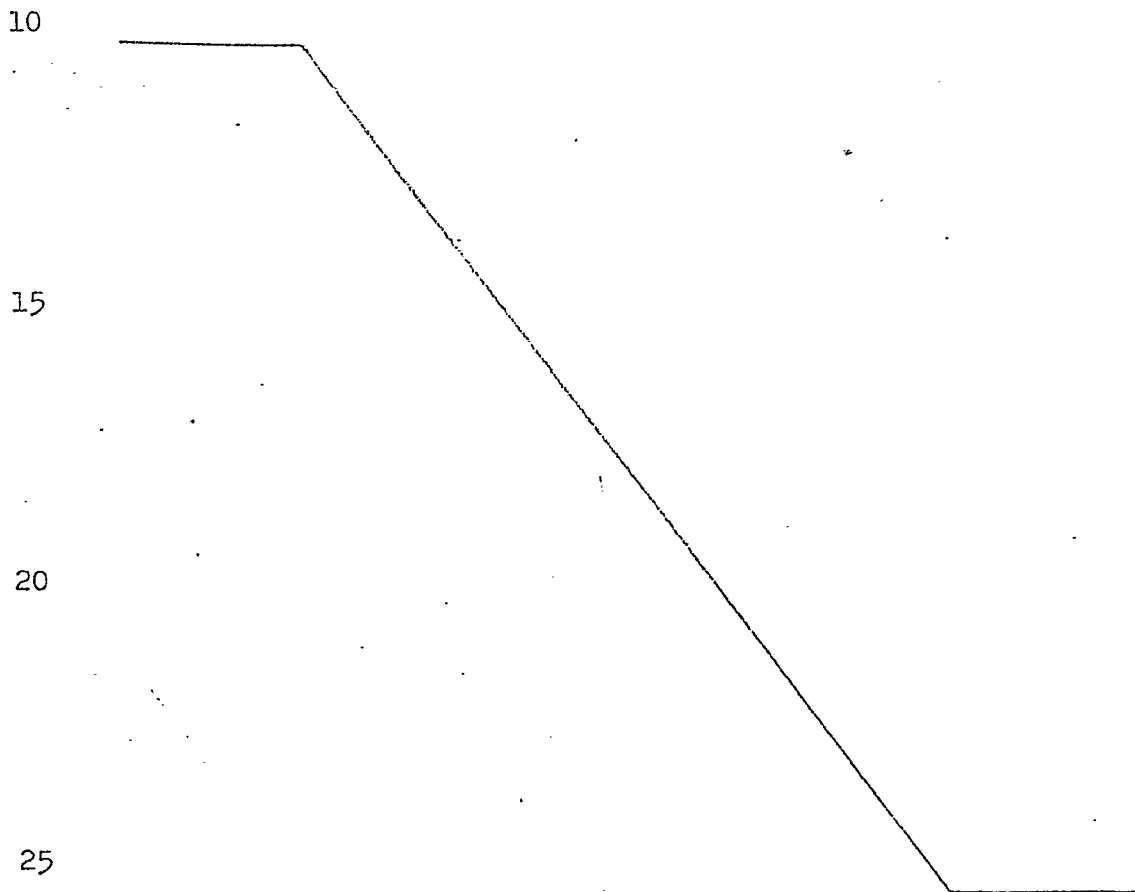
CM 7119	2 mg
Acido tartárico	6 mg
Talco	107 mg

Comprimidos:

25

CM 6912 o 7101	2 mg
Lactosa	71 mg
Celulosa microcristalina	45 mg

1	<u>Comprimidos:</u>	
	Estearato magnésico	2 mg
	<u>Comprimidos:</u>	
	CM 7119 o 7120	2 mg
5	Acido tartárico	8 mg
	Celulosa microcristalina	40 mg
	Lactosa	68 mg
	Estearato magnésico	2 mg



Producto	Toxicidad DL ₀ mg/kg	Actografía		Motricidad		Acción anticonvulsiva			Ansiolisis, 4 Placas	DU
		dosis mg/kg	%	Tracción DE 50' mg/kg	Equilibra- ción DE 50' mg/kg	Cardiazol DE ₅₀ ' mg/kg	Electrochoque DE ₅₀ ' mg/kg	dosis mg/kg		
6912	>300	32	-23	10	5	0,6	12		DU 1	
7101	>300	0,5	-58	6	6	0,75	12		DU 0,5	
7442	>300	0,5	-57	5	8	0,4	32		DU 0,1	
4279	>300	100	nada	100	>100	9	>500		DU 10	
7119	>300	0,5	-40	20	48	0,75	20		1	38
7120	>300	2	-45	8	64	0,50	20		1	35
7128	-	100	-77	inactivo	inactivo	10	-		8	44
7129	-	2	-64	10 % a 6,25	-	10	-		5	45
7155	-	15	-68	10 % a 25	200	5	-		8	80
7243	>300	0,125	-66	2	2	0,2	32		ansiolisis enmascarada	
7264	>100	32	-32	1	4	0,3	12		DU >4	

1

Producto	Toxicidad DL ₀ mg/kg	Actografía		Motricidad		Acción a Cardiaco DE ₅₀ , mg/
		dosis mg/kg	%	Tracción DE ₅₀ , mg/kg	Equilibra- ción DE ₅₀ , mg/kg	
6912	>300	32	-23	10	5	0,6
7101	>300	0,5	-58	6	6	0,75
7442	>300	0,5	-57	5	8	0,4
4279	> 300	100	nada	100	>100	9
7119	> 300	0,5	-40	20	48	0,75
7120	> 300	2	-45	8	64	0,50
7128	-	100	-77	inactivo	inactivo	10
7129	-	2	-64	10 % a 6,25	-	10
7155	-	15	-68	10 % a 25	200	5
7243	> 300	0,125	-66	2	2	0,2
7264	> 100	32	-32	1	4	0,3

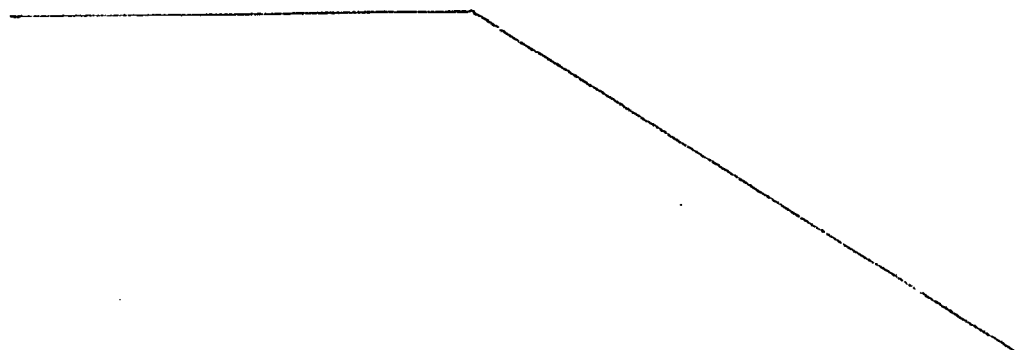
5

10

15

20

25



0'	Equilibra- ción DE _{50'} mg/kg	Acción anticonvulsiva		Ansiolisis, 4 placas	
		Cardiazol DE ₅₀ , mg/kg	Electrochoque DE _{50'} , mg/kg		
	5	0,6	12	DU 1	
	6	0,75	12	DU 0,5	
	8	0,4	32	DU 0,1	
	>100	9	>500	DU 10	
				<u>dosis</u> mg/kg	<u>efecto</u> %
	48	0,75	20	1	38
	64	0,50	20	1	35
	inactivo	10	-	8	44
	-	10	-	5	45
	200	5	-	8	80
	2	0,2	32	ansiolisis enmascarada	
	4	0,3	12	DU >4	

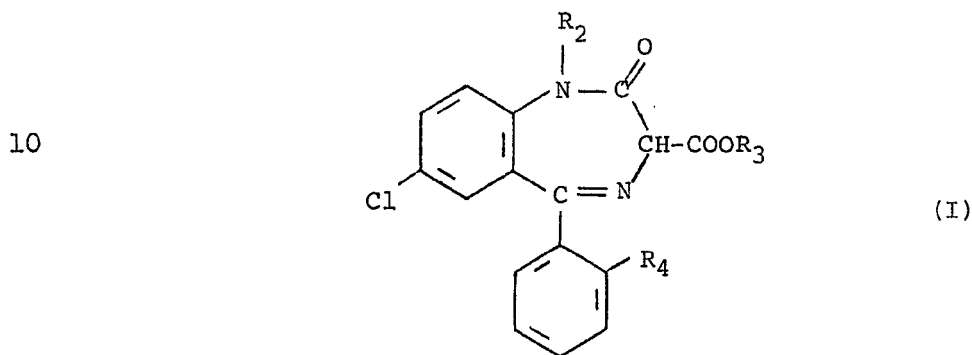
1

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5

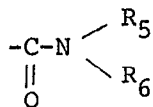
1. Un procedimiento de preparación de nuevos derivados de benzodiazepina de fórmula:



15 donde

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical seleccionado entre los radicales alilo, propargilo y de fórmula

20



donde R₅ está seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un radical alquilo C₁-C₄ y R₆ es un radical alquilo C₁-C₄,

25

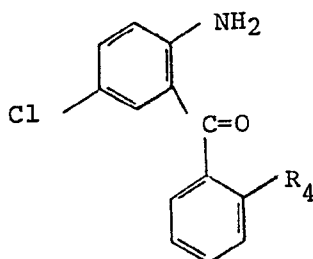
R₃ es un radical alquilo C₁-C₄ y

1 R_4 es un átomo de halógeno seleccionado entre bromo, cloro y fluor.

cuyo procedimiento se caracteriza porque comprende:

a) hacer reaccionar una ortoaminobenzofenona de fórmula:

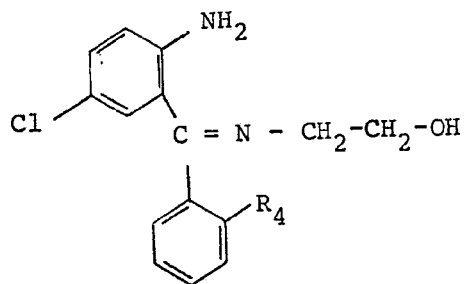
5



con etanolamina en presencia de un clorhidrato de amina

10

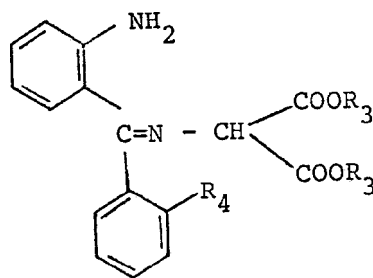
terciaria, para obtener un producto de fórmula:



15

b) hacer reaccionar el producto obtenido en la etapa anterior con el clorhidrato de un aminomalonato de dialquilo en medio alcohólico y en presencia de ácido acético, para obtener un producto de fórmula

20



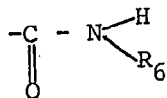
25

1 c) someter a reacción de ciclación el producto obtenido
en la etapa anterior mediante calefacción en presencia
de ácido acético, para dar el producto de fórmula (I) don
de R_2 es hidrógeno;

5 d) opcionalmente sustituir el radical $R_2=H$ del producto
obtenido en la etapa anterior por el radical R_2 distinto
de hidrógeno, anteriormente definido.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de la etapa d) comprende la reacción del producto obtenido
10 en la etapa c) con un halogenuro de fórmula $X-R_2$, en un di-
solvente aprótico dipolar en presencia de hidruro sódico.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
la etapa d) comprende la reacción del producto obtenido en
la etapa c) con un isocianato de fórmula $R_6N=C=O$ en un di-
15 solvente inerte y en presencia de un catalizador ácido, -
para obtener el producto de fórmula (I) donde R_2 es



4. Se reivindica por último como objeto sobre el que
20 ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENZO-
DIAZEPINA.

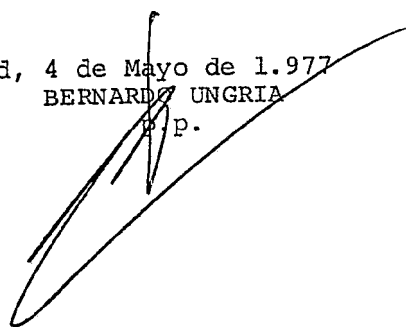
25



1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de veintitrés pá-
ginas mecanografiadas.

5

Madrid, 4 de Mayo de 1.977
BERNARD ~~7~~ UNGRIA
p.



10

15

20

25