

A.R.

2
8
1.-

259818



Memoria Descriptiva

para

Una Patente de Invención, por veinte años
en España

a favor de

Dr. A. Wander A.G.

(Sociedad suiza)

residente en

BERN (Suiza) Monbijoustr, 115

por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DE-
RIVADOS DE DIAZEPINA"

Inventores: Dr. Jean Schmutz
Dr. Fritz Hunziker
ambos de nacionalidad suiza

Prioridad: Sol. Pte. suiza N° 82336 del 24-12-59

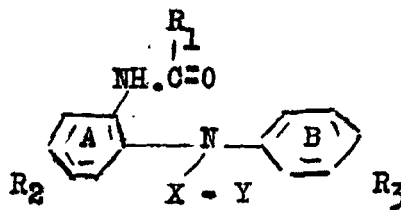


2.-

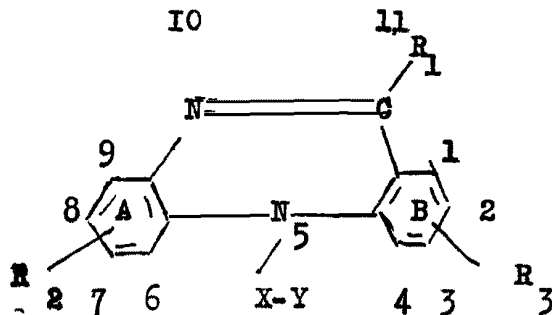
259818

Se ha comprobado que pueden fácilmente obtenerse por ciclodeshidratación, de las o-acilaminodifenilaminas (I) sustituidas de manera correspondiente, en las que una posición o en el anillo B está sin sustituir, 5-dibenzo-

5 (b,e) (1,4)-diazepinas de la fórmula II.



10



15

En las fórmulas I y II significan :

R_1 hidrógeno, un grupo alquilo con a lo sumo 5 átomos de C o un grupo arilo o aralquilo eventualmente sustituido por halógeno o por alcoxi inferior;

20 R_2 y R_3 hidrógeno y/o sustituyentes de halógeno, alquilo, alcoxi o alquilmercapto que contienen hasta 3 átomos



259818

de C en los anillos A y B;

X una cadena de carbono normal o ramificada con a lo sumo 5 átomos de C ;

5 Y un grupo amino dialquilado (por ejemplo dietilamino o dimetilamino) o un grupo cicloalquilamino enlazado a través del átomo de N o de un átomo de C con X, N-alkilado en este último caso, que puede contener eventualmente otros heteroátomos (por ejemplo de pirrolidino, piperidino, morfolino, N₂-metilpiperazina).

10 Para el cierre del anillo de las sustancias del tipo I en las del tipo II, pueden emplearse medios de condensación deshidratantes, como por ejemplo pentóxido de fósforo, halogenuros y oxihalogenuros del fósforo o mezclas
15 de estos reactivos. Hemos comprobado que las sustancias II con la cadena lateral básica X-Y de las fases anteriores I se obtienen de manera particularmente sencilla y con buen rendimiento por la acción de ácido polifosfórico a elevada temperatura.
20

En si, es conocido el cierre de anillo deshidratante de sustancias de la fórmula I, que sin embargo, en lugar de la cadena lateral básica X-Y, llevan un grupo alquilo, arilo o aralquilo, con obtención de los correspondientes compuestos de la fórmula II (Patente británica 738 013).
25



4.-

259848

5 Sin embargo, ha sido sorprendente comprobar que el cierre del anillo se consigue también con una cadena lateral básica en el nitrógeno de la difenilamina. La obtención de estas diazepinas sustituidas básicamente, interesantes desde el punto de vista terapéutico, no está descrita en ninguna parte. Los compuestos son bases fuertes que forman sales solubles en agua con ácidos inorgánicos (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico) y con ácidos orgánicos (por ejemplo ácido maleico, ácido tartárico).
10 Las bases, sus sales así como los derivados amónicos mono- o biquaternarios tienen que emplearse como medicamentos.

15 La cuaternización puede por ejemplo verificarse por tratamiento con dialquilsulfatos, alquilhalogenuros o ésteres alquílicos de ácido sulfónico.

EJEMPLO 1

20 Se mezclaron durante 1 1/2 horas a 150-160° C 6 g de N-β--dimetilaminoetil-o-acetamidodifenilamina con 60 g de ácido polifosfórico (82,5- 83% P₂O₅). Después de diluir con agua, se le añadió a la solución homogénea oscura hielo y amoníaco concentrado hasta que la mezcla, previa hidrólisis del ácido polifosfórico en exceso, reaccionó en forma definitivamente alcalina. El denso aceite de color moreno-amarillo que se había separado fue absorbido en éter.
25

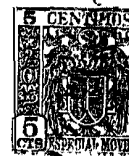


5.-

259818

5 Para la purificación, se extrajo del éter la base formada mediante extracción hasta agotamiento con ácido acético diluído y se volvió a poner en libertad con amoníaco. Una nueva extracción con éter, el lavado de la solución etérica con
10 agua y el secado con sulfato de sodio produjeron, después de filtración y concentración, 5,4 g de residuo que cristalizó espontáneamente. Una doble recristalización en metanol-agua proporcionó 4,3 g (76% de la teoría) de 5- β -dimetilaminoetil-11-metil-5-sibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina en forma de escamitas de color amarillo limón, de punto de fusión 113 - 115°C.

15 La N- β -dimetilaminoetil-o-acetamido-difenilamina empleada como material inicial fué obtenida de la siguiente manera : se alquila de manera en sí conocida o-nitro-difenilamina con amida sódica en dioxano y con una solución de β -cloretíl-dimetilamina en benzol. La N- β -dimetilaminoetil-o-nitro-difenilamina, obtenida con un rendimiento del 77% y que constituye un aceite rojo y móvil de p.f. 152-155°C/0,05 Torr., fué transformada de manera prácticamente
20 cuantitativa, por hidrogenación catalítica con níquel Raney en alcohol, en N- β -dimetilamino-etil-o-aminodifenilamina, aceite ligeramente rojizo de p.f. 151°C/0,01 Torr., que al reposar cierto tiempo a temperatura ambiente se solidifica en forma cristalina. La acetilación con acetanhidrido en piridina por un método conocido produjo casi cuantitativamente
25



6.-

259818

N- β -dimetilaminoetil-o-acetamido-difenilamina, p.f. 72° C.
(en éter-éter de petróleo).

EJEMPLO 2

5 Se transformaron con ácido polifosfórico,
de manera completamente correspondiente a la del Ejemplo 1,
4,3 g de N- β -dimetilaminoetil-o-formamido-difenilamina, y
se siguieron preparando según dicho ejemplo. Se obtuvieron
3,6 g (89% de la teoría) de 5- β -dimetilaminoetil⁵dibenzo-
(b,e)(1,4)-diazepina, cristales amarillos de p.f. 97-98° C.,
10 en éter-éter de petróleo.

Para la obtención de N- β -dimetilaminoetil-
o-formamido-difenilamina se hirvieron durante 15 horas, con
reflujo, 5, g de N- β -dimetilaminoetil-o-amino-difenilamina
(véase el Ejemplo 1) con una mezcla calentada previamente
15 2 horas, con reflujo de 2,9 g de acetanhídrido y 25 ml de á-
cido fórmico al 100%. Previa concentración en el vacío y pre-
paración corriente, se obtuvieron 4,3 g (77% de la teoría)
de compuesto de formilo, de p.f. 85-86° C. (en -éter-éter
de petróleo).

20

EJEMPLO 3

Se transformaron con ácido polifosfórico
y se siguieron preparando, análogamente al Ejemplo 1, 5,1 g
de N- γ -dimetilaminopropil-o-acetamido-difenilamina. La 5-g



259818

-dimetil-aminopropil-11-metil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina, obtenida con un rendimiento del 83% (4,0 g), era un aceite denso y amarillo de p.f. 153° C./0,05 Torr.

5 Para la obtención de la fase preliminar, se alquiló o-nitro-difenilamina con cloruro propílico de γ -dimetilamina, como se indica en el Ejemplo 1. La N- γ -dimetilaminopropil-o-nitro-difenilamina obtenida con un rendimiento del 60%, y que es un aceite rojo de p.f. 162-163° C/0,05 Torr., suministró cuantitativamente en la hidrogenación catalítica con níquel Raney en alcohol, N- γ -dimetilaminopropil-o-aminodifenilamina en forma de aceite rojizo, que se solidifica en forma cristalina, con el tiempo, de p.f. 162° C./0,05 Torr. Por calentamiento con acetanhidrido a 10 162° C. y un sucesivo y prolongado reposo a temperatura ambiente, se obtuvo con un rendimiento del 82% N- γ -dimetilaminopropil-o-acetamido-difenilamina, que es una resina tenaz, 15 pero destilable a 179-180° C./ 0,05 Torr.

EJEMPLO 4

20 15,4 g de N- γ -dimetilaminopropil-o-formamido-difenilamina produjeron en la ciclización con ácido polifosfórico y sucesiva preparación análoga a la del Ejemplo 1, 9,5 g (65% de la teoría), de 5- γ -dimetilaminopropil-5-(b,e)(1,4)-diazepina en forma de aceite denso y amarillo de p.f. 25 167° C./0,05 Torr.



259818

Se obtuvo con rendimiento del 88% N- γ -di-
 -metilaminopropil-o-formamido-difenilamina, de p.f. 60-61°
 C., en éter-éter de petróleo, partiendo de N- γ -dimetilamino-
 propil-o-amino-difenilamina (véase el Ejemplo 3) por trata-
 miento con una mezcla de formilación de ácido fórmico y ace-
 tanhídrido, de acuerdo con los datos del Ejemplo 2.

EJEMPLO 5

Previa ciclización con ácido polifosfórico
 y preparación según el Ejemplo 1, 7,44 g de N- γ -dimetila-
 -mino-propil-2-acetamido-5-clorodifenilamina produjeron 4,3
 g (61% de la teoría) de 7-cloro-11-metil-5- γ -dimetilamino-
 propil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina en forma de aceite ama-
 rillo de p.f. 165° C./0,03 Torr., maleinato p.f. 184-186° C.
 en metanol-éter.

Para la obtención de la fase preliminar,
 se alquiló 2-nitro-5-clorodifenilamina, según el Ejemplo 1,
 con cloruro propílico de γ -dimetilamina y se redujo la N-
 γ -dimetilamino-propil-2-nitro-5-clorodifenilamina (aceite
 rojo de p.f. 185° C./0,05 Torr., 66% de la teoría) con ní-
 quel Raney en alcohol en la N- γ -dimetilaminopropil-2-amino-
 -5-clorodifenilamina (aceite más bien denso de p.f. 170-175°
 C./0,05 Torr., 95% de la teoría). La acetilación con acetan-
 hídrido correspondiente al Ejemplo 3 produjo cuantitativa-
 mente N- γ -dimetilaminopropil-2-acetamido-5-clorodifenilamina.



9.-

259818

na en forma de resina destilable (182° C./0,03 Torr.).

EJEMPLO 6

5 6,23 g de N- β -dimetilamino-etil-2-formamido-5-clorodifenilamina produjeron previa ciclización con ácido polifosfórico (1 1/2 horas a 140-145° C., por lo demás en iguales condiciones del Ejemplo 1), 3,77 g (64% de la teoría) de 7-cloro-5- β -dimetilaminoetil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina, de p.f. 83-85° C. (en éter-éter de petróleo).

10 Se obtuvo N- β -dimetilamino-etil-2-formamido-5-cloro-difenilamina (p.f. 123-125° C., en acetona-éter de petróleo), con un rendimiento del 81%, por formilación del correspondiente compuesto 2-amino, análogamente al Ejemplo 2. Este último, de p.f. 101-103° C. en éter-éter de petróleo, fué obtenido con un rendimiento del 95% en la hidrogenación con níquel Raney en alcohol de N- β -dimetilaminoetil-2-nitro-5-cloro-difenilamina (aceite rojo de p.f. 165° C./0,05 Torr.), que había sido obtenida de 2-nitro-5-cloridifenilamina, con un rendimiento del 82%, análogamente al Ejemplo 5.

EJEMPLO 7

20 De 12 g de N- β -dimetilaminoetil-o-isobutiramido-difenilamina y 120 g de ácido polifosfórico se obtienen, análogamente al Ejemplo 1, 6,55 g de 5- β -dimetilamino-



259818

etil-11-iso-propil-5 dibenzo-(b,e) (1,4)-diazepina de p.f. 150-155° C./0,01 Torr., cristales amarillos de p.f. 72-74° C. en éter de petróleo.

5 Se obtuvo N- β -dimetilaminoetil-o-isobutiramido-difenilamina (aceite de p.f. 170° C./0,1 Torr.) de N- β -dimetilaminoetil-o-amino-difenilamina (véase el Ejemplo 1) con cloruro de isobutirilo en piridina.

EJEMPLO 8

10 Partiendo de 12,15 g de N- γ -dimetilaminopropil-o-isobutiramido-difenilamina y 120 g de ácido polifosfórico se obtienen, análogamente al Ejemplo 1, 5,5 g de 5- γ -dimetilaminopropil-11-iso-propil-5-dibenzo-(b,e) (1,4)-diazepina en forma de aceite denso y amarillo de p.f. 163-165° C./0,03 Torr.

15 Se obtuvo de manera completamente análoga a la del Ejemplo 7 N- γ -dimetilaminopropil-o-isobutiramido-difenilamina (aceite de p.f. 173° C./0,05 Torr.) partiendo de N- γ -dimetilaminopropil-o-amino-difenilamina (véase el Ejemplo 3).

EJEMPLO 9

20 Partiendo de 20 g de N- β -dietilaminoetil-o-acetamido-difenilamina y 180 g de ácido polifosfórico se obtienen, análogamente al Ejemplo 1, 15 g de 5- β -dietilaminoetil-



259818

-11-metil-5-dibenzo-(b,e) (1,4)-diazepina, que cristaliza en éter de petróleo en cristales amarillentos de p.f. 77-79° C.

5 Se obtuvieron análogamente al Ejemplo 1 la N- β -dietilaminoetil-o-acetamido-difenilamina y las fases preliminares; compuesto nitrado: p.f. 170-172° C./0,07 Torr.; compuesto amino: p.f. 178-181° C./0,1 Torr.; compuesto acetamido: p.f. 178-182° C./0,04 Torr.

10

EJEMPLO 10

15 Partiendo de 21 g de N- γ -dietilaminopropil-o-acetamido-difenilamina y 190 g de ácido fosfórico se obtienen, análogamente al Ejemplo 1, 18 g de 5- γ -dietilaminopropil-11-metil-5-dibenzo-(b,e) (1,4)-diazepina de p.f. 180-183° C/0,03 Torr.

15

20 Se obtuvieron análogamente al Ejemplo 1 la N- γ -dietilaminopropil-o-acetamido-difenilamina y las fases preliminares; compuesto nitrado : p.f. 173-176° C/0,06 Torr.; compuesto amino : p.f. 180-183° C/0,1 Torr.; compuesto acetamido : 195-200° C/0,08 Torr.

20

EJEMPLO 11

Partiendo de 27 g de N- β -piperidinoetil-o-acetamido-difenilamina y 250 g de ácido polifosfórico se obtienen, análogamente al Ejemplo 1, 23 g de 5- β -piperidinoetil-



259818

-11-metil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina, que cristaliza en acetona-éter (1;4) en cristales amarillos, prismáticos de p.f. 144-145° C.

5 Se obtuvieron análogamente al Ejemplo 1 la N-β-piperidinoetil-o-acetamido-difenilamina y las fases preliminares; compuesto nitrado : p.f. 195-199° C/0,07 Torr.; compuesto amino p.f. 87-88° C; compuesto acetamido : p.f. 176-179° C/0,02 Torr.

10 EJEMPLO 12

Partiendo de 22 g de N-γ-piperidinopropil-o-acetamido-difenilamino y 200 g de ácido polifosfórico se obtienen, análogamente al Ejemplo 1, 17 g de 5-γ-piperidinopropil-11-metil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina, de p.f. 185-189° C./0,008 Torr.

15 Se obtuvieron análogamente al Ejemplo 1 la N-γ-piperidinopropil-o-acetamido-difenilamina y las fases preliminares; compuesto nitrado : p.f. 197-201° C./0,07 Torr.; compuesto amino : p.f. 176-180° C./0,04 Torr.; compuesto acetamido : p.f. 98-99° C.

20 EJEMPLO 13

25 Partiendo de 11 g de N-γ-piperidinopropil-o-propionamido-difenilamina y 100 g de ácido polifosfórico se obtienen, análogamente al Ejemplo 1, 8,8 g de 5-γ-piperidinopropil-11-etil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina, cuyo maleato



259818

5 cristaliza en metanol-éter (1:5) en cristales amarillos y prismáticos de p.f. 140-142 ° C.

Se obtuvieron análogamente a los Ejemplos 1 y 12 la N- γ -piperidinopropil-o-propionamido-difenilamina y las fases preliminares; compuesto propionamido : p.f. 60-61 ° C.

EJEMPLO 14

10 Partiendo de 11 g de N- γ -pirrolidinopropil-o-acetamido-difenilamina y 100 g de ácido polifosfórico se obtienen, análogamente al Ejemplo 1, 8g de 5- γ -pirrolidinopropil-11-metil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina, cuyo maleato cristaliza en acetona en cristales amarillos y prismáticos de p.f. 126-127 ° C.

15 Se obtuvieron análogamente al Ejemplo 1 la N- γ -pirrolidinopropil-o-acetamido-difenilamina y las fases preliminares ; compuesto nitrado : p.f. 190-195 ° C/0,02 Torr.; compuesto amino : p.f. 170-175 ° C/0,02 Torr.; compuesto acetamido : p.f. 191-192 ° C.

EJEMPLO 15

20 Partiendo de 12 g de N- γ -pirrolidinopropil-o-propionamido-difenilamina y 100 g de ácido polifosfórico se obtienen, análogamente al Ejemplo 1, 11 g de 5- γ -pirrolidinopropil-11-etil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina, cuyo tar-



259818

trato cristaliza en isopropanol-acetona (1:3) en prismas amarillos de p.f. 139-140° C.

Se obtuvieron análogamente a los Ejemplos 1 y 13 la N- γ -pirrolidinopropil-o-propionamido-difenilamina y las fases preliminares; compuesto propionamido : p.f. 180-184° C/0,01 Torr.

EJEMPLO 16

Partiendo de 14 g de N- β -N'-metilpiperazinoetil-o-acetamido-difenilamina y 180 g de ácido polifosfórico se obtienen, análogamente al Ejemplo 1, 9,9 g de 5- β -N'-metilpiperazinoetil-11-metil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina, que cristaliza en acetona-éter(1:9) en prismas amarillos de p.f. 136° C.

Se obtuvieron análogamente al Ejemplo 1 la N- β -N'-metilpiperazinoetil-o-acetamido-difenilamina; compuesto nitrado : p.f. 200-203° C/0,02 Torr.; compuesto amino: p.f. 183-185° C.; compuesto acetamido : p.f. 199-203° C/0,01 Torr.

EJEMPLO 17

Partiendo de 15 g de N- γ -N'-metilpiperazino-propil-o-acetamido-difenilamina y 190 g de ácido polifosfórico se obtienen, análogamente al Ejemplo 1, 10,1 g de 5- γ -N'-metilpiperazino-propil-11-metil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina



259818

na, cuyo maleato cristaliza en metanol-acetona (1:9) en cristales amarillos de p.f. 166-168° C.

Se obtuvieron análogamente al Ejemplo 1 la N-γ-N'-metilpiperazinopropil-o-acetamido-difenilamina y las fases preliminares; compuesto nitrado : p.f. 200-204° C/0,02 Torr., compuesto amino : p.f. 200-203° C/0,01 Torr.; compuesto acetamido : p.f. 164-166° C.

EJEMPLO 18

Partiendo de 15 g de N-γ-morfolinopropil-o-acetamido-difenilamina y 140 g de ácido polifosfórico se obtienen, análogamente al Ejemplo 1, 12 g de 5-γ-morfolinopropil-11-metil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina, que cristaliza en éter-éter de petróleo (1:4) en prismas amarillos de p.f. 90-92° C.

Se obtuvieron análogamente al Ejemplo 1 la N-γ-morfolinopropil-o-acetamido-difenilamina y las fases preliminares; compuesto acetamido; clorhidrato p.f. 175-178° C.; compuesto emino: p.f. 185-189° C./0,07 Torr.

EJEMPLO 19

Partiendo de 20 g de N-piperidino-isopropil-o-acetamido-difenilamina y 190 g de ácido polifosfórico se obtiene análogamente al Ejemplo 1 17 g de 5-piperidino-isopropil-11-metil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina, que crista-



259818

liza en éter-éter de petróleo (1:4) en cristales amarillos de p.f. 118-121° C.

Se obtuvieron análogamente al Ejemplo 1 la N-piperidino-isopropil-o-acetamido-difenilamina y las fases premilinares; compuesto nitrado: clorhidrato p.f. 202-206° C., compuesto acetamido : clorhidrato p.f. 100-103 ° C.

EJEMPLO 20

Partiendo de 8 g de N- β -dimetilaminoetil-2-acetamido-4'-metoxi-difenilamina- y 70 g de ácido polifosfórico, se obtienen, análogamente al Ejemplo 1, 4 g de 5- β -dimetilaminoetil-2-metoxi-11-metil-5-dibenzo- θ b,e)(1,4)-diazepina, que cristaliza en éter-éter de petróleo (1:3) en prismas amarillos de p.f. 103-105 ° C.

Se obtuvieron análogamente al Ejemplo 1 la N- β -dimetilaminoetil-2-acetamido-4'-metoxi-difenilamina y las fases preliminares; compuesto nitrado: p.f. 165-169° C./0,01 Torr; compuesto aminorado: p.f. 160-165° C./0,07 Torr.; compuesto acetamido: clorhidrato p.f. 192-195 ° C.

EJEMPLO 21

Partiendo de 37 g de N- γ -dimetilaminopropil-acetamido-4'-metoxi-difenilamina y 350 g de ácido polifosfórico se obtienen, análogamente al Ejemplo 1, 15,5 g de 5- γ -



9818

dimetilaminopropil-2-metoxi-11-metil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-
diazepina, cuyo maleato cristaliza en acetona-éter (1:3) en
agujas amarillas de p.f. 138-139° C.

5 Se obtuvieron análogamente al Ejemplo 1 la
N- γ -dimetilaminopropil-2-acetamido-4'-metoxi-difenilamina
y las fases preliminares; compuesto nitrado: p.f. 167-171°
C./0,01 Torr.; compuesto amino: p.f. 165-169° C./0,07 Torr.
compuesto acetamido : p.f. 182-185° C./0,08 Torr.

EJEMPLO 22

10 Partiendo de 31 g de N- β -dimetilaminoetil-
2-acetamido-3'-metoxidifenilamina y 300 g de ácido polifosfó-
rico, se obtiene, análogamente al Ejemplo 1, 23,5 g de 5- β -
15 dimetilaminoetil-3-metoxi-11-metil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-dia-
zepina, que cristaliza en éter-éter de petróleo (1:3) en cris-
tales amarillos de p.f. 100-101° C.

20 Se obtuvieron análogamente al ejemplo 1 la
N- β -dimetilaminoetil-2-acetamido-3'-metoxi-difenilamina y
las fases preliminares; compuesto nitrado: p.f. 180-184° C./
0,07 Torr.; compuesto amino : p.f. 174-178° C./0,06 Torr.;
compuesto acetamido: p.f. 79-80° C.

EJEMPLO 23

Partiendo de 27 g de N- γ -dimetilaminopropil-
2-acetamido-3'-metoxidifenilamina y 260 g de ácido polifosfó-



259818

rico, se obtienen, análogamente al Ejemplo 1, 17,8 g de 5- γ -
 dimetilaminopropil-3-metoxi-11-metil-5-dibenzo (b,e)(1,4)-
 diazepina, cuyo maleato cristaliza en metanol-éter (1:9) en
 cristales prismáticos amarillos de p.f. 161-164° C.

5 Se obtuvieron análogamente al Ejemplo 1 la
 N- γ -dimetilaminopropil-2-acetamido-3'-metoxi-difenilamina
 y las fases preliminares; compuesto nitrado: p.f. 185-189°
 C./0,07 Torr.; compuesto amino: p.f. 177-180° C./ 0,06 Torr. ;
 compuesto acetamido : p.f. 192-195° C./ 0,07 Torr.

10

EJEMPLO 24

Partiendo de 25 g de N- β -dimetilaminoetil-
 2-acetamido-2'-metoxidifenilamina y 240 g de ácido polifos-
 fórico, se obtienen, análogamente al Ejemplo 1, 16 g de 5- γ -
 dimetilaminoetil- 4-metoxi-11-metil-5-dibenzo (b,e)(1,4) -
 diazepina, que cristaliza en éter de petróleo en prismas ama-
 15 rillos de p.f. 94-97° C.

Se obtuvieron análogamente al Ejemplo 1 la
 N- β -difenilaminoetil-2-acetamido-2'-metoxi-difenilamina y
 las fases preliminares. Compuesto nitrado : p.f. 160-165° C./
 0,07 Torr.; compuesto amino: p.f. 150-154° C./0,07 Torr.; com-
 20 puesto acetamido: p.f. 94-95° C.

EJEMPLO 25

Partiendo de 21 g de N- γ -dimetilaminopropil-



259818

2-acetamido-2'-metoxidifenilamina y 200 g de ácido polifosfórico, se obtienen, análogamente al Ejemplo 1, 15, 5 g de 5- γ -dimetilaminopropil-4-metoxi-11-metil-5-dibenzo (b,e) (1,4)-diacepina, que cristaliza en éter-éter de petróleo (1:4) en cristales prismáticos amarillos de p.f. 90-91° C.

Se obtuvieron análogamente al Ejemplo 1 la N- γ -dimetilaminopropil-2-acetamido-2'-metoxi-difenilamina y las fases preliminares; compuesto nitrado : p.f. 175-179° C./ 0,07 Torr.; compuesto amino: p.f. 165-168° C./ 0,07 Torr.; compuesto acetamido : p.f. 185-188° C./0,07 Torr.

EJEMPLO 26

Partiendo de 9,2 g de N- β -dimetilaminoetil-2-acetamido-5-metoxi-difenilamina y 90 g de ácido polifosfórico, se obtienen, análogamente al Ejemplo 1, 4,1 g de 5- β -dimetilamino-etil-7-metoxi-11-metil-5-dibenzo (b,e)(1,4)-diacepina, que cristaliza en éter, éter de petróleo (1:3) en prismas de color amarillo de ocre, de p.f. 101-103° C.

Se obtuvieron análogamente al Ejemplo 1 la N- β -dimetilaminoetil-2-acetamido-5-metoxi-difenilamina y sus fases preliminares. La 2-nitro-5-metoxi-difenilamina, en cristales de color naranja de p.f. 113-113,5° C. en éter-éter de petróleo (1:4), fué obtenida por condensación de 3-cloro-4-nitroanisol y anilina en presencia de acetato de sodio;



959818

partiendo de ella se obtuvo el compuesto nitrado sustituido básicamente (aceite rojo de p.f. 188° C./0,05 Torr.), el compuesto amino (aceite de p.f. 170° C./0,03 Torr.), y el compuesto acetamido (resina de p.f. 200° C./0,05 Torr.).

5 EJEMPLO 27

Partiendo de 9,68 g de N- γ -dimetilaminopropil-2-acetamido-5-metoxidifenilamina y 95 g de ácido polifosfórico, se obtienen, análogamente al ejemplo 1, 2,55 g de 5- γ -dimetilaminopropil-7-metoxi-11-metil-5-dibenzo (b,e) (1,4)-diazepina, cuyo maleato, de p.fusión 152-155° C. puede obtenerse en forma difícilmente cristalina mediante disolución en un poco de acetato de etilo que contiene acetona, sucesiva adición de éter y lavado final con acetato de etilo-éter (1:1).

15 Se obtuvieron análogamente a los Ejemplo 1 y 26 la N- γ -dimetilaminopropil-2-acetamido-5-metoxi-difenilamina y las fases preliminares; compuesto nitrado: cristales de color rojo-naranja de p.f. 85-87° C. en éter-éter de petróleo (1:3); compuesto amino: p.f. 167-168° C./0,01 Torr.;
20 compuesto acetamido : p.f. 200° C./0,05 Torr.

EJEMPLO 28

Partiendo de 11,25 g de N- β -dimetilaminoetil-2-acetamido-4-metoxi-difenilamina y 110 g de ácido polifosfó-



259818

rico, se obtienen, análogamente al ejemplo 1, 5,2 g de 5- β -dimetilaminoetil-8-metoxi-11-metil-5-dibenzo (b,e)(1,4)-diazepina en forma de aceite denso y amarillo de p.f. 162-163° C./0,01 Torr.

5 Se obtuvieron de manera completamente análoga al ejemplo 1, partiendo de 2-nitro-4-metoxi-difenilamina, la N- β -dimetilaminoetil-2-acetamido-4-metoxi-difenilamino y las fases preliminares; compuesto nitrado : producto en bruto = aceite rojo; compuesto amino : p.f. 176-178 ° C./0,05 Torr.; compuesto acetamido : clorhidrato p.f. 235 - 236° C. en metanol-éter (1:3).

10

EJEMPLO 29

15 Partiendo de 11,9 g de N- γ -dimetilaminopropil-2-acetamido-4-metoxi-difenilamina y 115 g de ácido polifosfórico, se obtienen, análogamente al ejemplo 1, 5,3 g de 5- γ -dimetilamino-propil-8-metoxi-11-metil-5-dibenzo (b,e)(1,4)-diazepina, en forma de aceite denso y amarillo de p.f. 173-174 ° C./0,01 Torr.

20 Se obtuvieron análogamente a los ejemplos 1 y 28 la N- γ -dimetilaminopropil-2-acetamido-4-metoxi-difenilamina y las fases preliminares; compuesto nitrado : aislado solo en bruto; compuesto amino : p.f. 184-185° C./0,05 Torr.; compuesto acetamido: clorhidrato p.f. 132-134° C. en acetona-



259818

éter (1:4).

EJEMPLO 30

5 Partiendo de 8,75 g de N- β -dimetilaminoetil-2-acetamido-5-clorodifenilamina y 85 g de ácido polifosfórico, se obtienen, análogamente al ejemplo 1,4, 9 g. de 5- β -dimetilamino-etil-7-cloro-11-metil-5-dibenzo(b,e)(1,4)-diazepina en forma de cristales de color amarillo claro, de p.f. 86-88° C. (en petróleo-éter).

10 Análogamente al Ejemplo 1. se obtuvo, partiendo del correspondiente compuesto amino (véase el Ejemplo 6) la N- β -dimetilaminoetil-2-acetamido-5-cloro-difenilamina (p.f. 177-180° C./ 0,05 Torr.).

EJEMPLO 31

15 Partiendo de 6,18 g de N- γ -dimetilaminopropil-2-formamido-5-clorodifenilamina y 60 g de ácido polifosfórico, se obtiene, análogamente al Ejemplo 1, 4,95 g de 5- γ -dimetilamino-propil-7-cloro-5-dibenzo(b,e)(1,4)-diazepina, cuyo maleato, de p.f. 155-156° C., se obtiene en forma cristalina en isopropanol-éter, (1:2).

20 Partiendo del correspondiente compuesto amino (véase ejemplo 5), se obtuvo análogamente al Ejemplo 2, en éter-éter de petróleo (1:4), la N- γ -dimetilaminopropil-2-formami-



259818

do-5-cloro-difenilamina, p.f. 99-101° C.

EJEMPLO 32

Partiendo de 6,55 g. de N- γ -dimetilaminoetil-
2-formamido-4-clorodifenilamina y 65 g de ácido polifosfórico,
5 se obtiene análogamente al ejemplo 1, 3,85 g de 5- β -dimetila-
minoetil-8-cloro-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina en forma de
aceite denso y amarillo de p.f. 171-173° C./ 0,02. Torr.

Partiendo de 2-nitro-4-cloro-difenilamina se
obtuvieron, de manera completamente análoga a los ejemplos 1
10 y 2, la N- γ -dimetilaminoetil-2-formamido-4-cloro-difenilami-
na y las fases preliminares compuesto nitrado básicamente sus-
tituído: aceite rojo de p.f. 169° C./0,01 Torr.; compuesto
amino : p.f. 145° C./ 0,02 Torr.; compuesto formamido: resina
destilable de p.f. 175-180° C./ 0,07 Torr.

EJEMPLO 33.

Partiendo de 19,65 g de N- γ -dimetilamino-propil-
2-acetamido-4-cloro-difenilamina y 190 g de ácido poli-
fosfórico, se obtienen, análogamente al ejemplo 1, 13,1g de
5- γ -dimetilamino-propil-8-cloro-11-metil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-
20 diazepina en forma de aceite denso y amarillento de p. f. 174-
175° C./0,06 Torr.

Se obtuvieron análogamente al ejemplo 1 y 32
la N- γ -dimetilaminopropil-2-acetamido-4-cloro-difenilamina y



259818

las fases preliminares; compuesto nitrado : p.f. 165 °C./0,04 Torr.; compuesto amino: p.f. 165° C./0,08 Torr.; compuesto acetamido; p.f. 185° C./0,03 Torr.

EJEMPLO 34

5 Partiendo de 7,9 g de N- β -dimetilamino-etil-o-benzamido-difenil-amina y 75 g de ácido polifosfórico, se obtienen, análogamente al ejemplo 1, 5, 8 g de 5- β -dimetilamino-etil-11-fenil-5-dibenzo-(b,e)(1,4); diazepina en forma de granos de color amarillo-naranja de p. f. 148-149° C. en acetona-éter de petróleo 1: 3.

10 La N- β -dimetilamino-etil-o-benzamido-difenilamina se obtuvo por transformación del compuesto o-amino, con cloruro de benzilo, en piridina; p. f. 205° C./ 0,03 Torr.

EJEMPLO 35

15 Partiendo de 12, 9 g de N- γ -dimetilamino-propil-ó-benzamido-difenilamina y 125 g de ácido polifosfórico, se obtienen, análogamente al Ejemplo 1, 8, 4 g de 5- β -dimetilamino-propil-11-fenil-5-dibenzo (b,e)(1,4)-diazepina de p. f. 204-205 ° C./0,03 Torr.

20 Transformando la base, con una cantidad equimolar de ácido maleico, en metanol, recristalizando el residuo seco en acetato de etilo-éter 1:3 y metanol-éter 1:4,



9818

se obtiene el maleato en forma de grano de color amarillo-limón, de p. f. 144-146° C.

Análogamente al Ejemplo 34, se obtuvo N- γ -dimetilamino-propil-o-benzamido-difenilamina, de p. f. 207° C./0,02 Torr.

5

EJEMPLO 36

Partiendo de 6,9 g de N- γ -dimetilamino-propil-2-p-metoxi-benzamido-difenilamina y 70 g de ácido polifosfórico, se obtuvieron análogamente al Ejemplo 1 4,3 g de 5- γ -dimetilamino-propil-11-p-metoxi-fenil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina en forma de aceite denso y amarillo de p. f. 230° C./0,01 Torr.

10

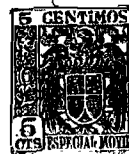
Análogamente al Ejemplo 34, se obtuvo, partiendo de cloruro de anisolo, la N- γ -dimetilamino-propil-2-p-metoxi-benzamido-difenilamina: p.f. 248-250 ° C./ 0,1 Torr.

15

EJEMPLO 37

Partiendo de 12,6 g de N- β -dimetilamino-etil-o-fenacetamido-difenilamina y 130 g de ácido polifosfórico, se obtuvieron, análogamente al Ejemplo 1, 10,5 g de 5- β -dimetilamino-etil-11-bencil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina en forma de aceite denso y amarillo de p.f. 195-198° C./ 0,02 Torr.

20



259818

Análogamente al Ejemplo 34, se preparó con cloruro de fenacetilo la N- β -dimetilamino-etil-o-fenacetamido-difenilamina; p.f. 198° C./0,03 Torr.

EJEMPLO 38

5 Partiendo de 10,5 g de N- γ -dimetilamino-propil-o-fenacetamido-difenilamina y 100 g de ácido polifosfórico, se obtuvieron, análogamente al Ejemplo 1, 8, 1 g de 5- γ -dimetilamino-propil-11-bencil-5-dibenzo (b,e)(1,4)-diazepina, de p.f. 195° C./0,03 Torr. (resina amarilla).

10 Análogamente al Ejemplo 34 se obtuvo la N- γ -dimetilamino-propil-o-fenacetamido-difenilamina; p.f. 210° C./0,03 Torr.

EJEMPLO 39

15 2,65 g de 5- β -dimetilamino-etil-5-dibenzo (b,e)(1,4)-diazepina, obtenida según el Ejemplo 2, fueron disueltos en 15 cm³ de bencol y se les añadieron 1,56 g de yoduro de metilo. Después de dejar reposar durante la noche, se filtraron con filtro de vacío los cristales que se habían separado, que, recristalizados en metanol-éter (1:3),
20 produjeron 3,9 g (85% de la teoría) de metoyoduro de 5- β -dimetilamino-etil-5-dibenzo (b,e)(1,4)-diazepina, de p.f. 234-235° C. (descomposición).

El metoyoduro puede ser transformado en el



259818

metobromuro por agitación con exceso de bromuro de plata en metanol. El metobromuro cristaliza en metanol-éter (1:4) en cristales finos y amarillos, de p.f. 235-237° C. (descomposición).

5 EJEMPLO 40

3 g de 5- β -piperidino-etil-11-metil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina, obtenidos según el ejemplo 11, fueron disueltos en caliente en 70 cm³ de acetona, añadiéndoseles 1,18 de sulfato de dimetilo y calentándose durante 15 minutos con reflujo. Al concentrarse la solución, el metosulfato cristaliza en láminas amarillas de p. f. 152-153° C.; rendimiento 3,5 g.

10 EJEMPLO 41

15 3 g de 5- γ -morfolino-propil-11-metil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina, obtenidos según el Ejemplo 18, fueron disueltos en 30 cm³ de acetona, añadiéndoseles 1,12 g de dimetilsulfato y calentándose 15 minutos con reflujo. Al concentrarse con cuidado la solución, el metosulfato cristaliza en cristales amarillos de p.f. 161-162° C.; rendimiento 3,4 g.

20 EJEMPLO 42

4 g de 5- γ -piperidino-propil-11-metil-5-di-



259818

benzo-(b, β)(1,4)-diazepina, obtenidos según el Ejemplo 12, fueron transformados con 1,7 g de yoduro de metilo como en el Ejemplo 40. Se obtienen, cristalizados en isopropanol-éter (3:1), 4,8 g de metoyoduro de p.f. 206-208° C. (descomposición).

Se transforma como en el Ejemplo 1 el metoyoduro en el metobromuro, que cristaliza en acetona en cristales amarillos de p.f. 204-206° C., con bromuro de plata de exceso.

EJEMPLO 43

3,3 g de 5- β -piperidino-propil-11-metil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina, obtenidos según el Ejemplo 12, se disuelven en 20 cm³ de isopropanol, añadiéndosele 2,2 g de bromuro de metilo y calentándose durante 3 horas en tubo cerrado a 100° C.; una vez enfriado, el di-metobromuro cristaliza, al añadirse acetona, formando cristales de color amarillo dorado de p.f. 234-237° C. (descomposición); rendimiento: 3,5 g.

EJEMPLO 44

Se transforman como se indica en el Ejemplo 43, con 2,9 g de bromuro de metilo, 4 g de 5- β -piperidino-etil-11-metil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina, obtenidos según el Ejemplo 11. Se obtiene el di-metobromuro en isopropanol-



29.-

22

259818

acetona (2:1) en cristales de color amarillo dorado de p.f. 259-261° C. (desc.); rendimiento: 4,2 g.

EJEMPLO 45

5 Se disuelven en 30 cm³ de acetona 3,3 g de
5- γ -dimetilamino-propil-11-fenil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina, obtenidos según el Ejemplo 35, se les adicionan 1,17 g de sulfato de dimetilo y se calientan durante 15 minutos con reflujo. Previo enfriamiento, se filtran en el filtro de vacío los cristales, obteniéndose 3,4 g de metosulfato en cristales amarillos prismáticos, de p.f. 219-224° C. (desc.).
10

EJEMPLO 46

15 Partiendo de 9,54 g de N- β -N'-metilpiperacino-etil-2-acetamido-5-cloro-difenilamina y 95 g de ácido polifosfórico, se obtienen, análogamente al Ejemplo 1, 6,3 g de 5- β -N-metil-piperacino-etil-7-cloro-11-metil-5-dibenzo (b,e)(1,4)-diazepina en forma de cristales de color amarillo claro de p.f. 101-103° C. (en éter-éter de petróleo).

20 Sin aislamiento en estado de pureza de las fases intermedias, se obtuvo, análogamente al Ejemplo 5, la N- β -N'-metil-piperazino-etil-2-acetamido-5-clorodifenilamina (p.f. 203-204° C./0,01 Torr.).

EJEMPLO 47

Partiendo de 11,9 g de N- β -morfolinoetil-2-



2598-8

5 acetamido-5-cloro-difenilamina y 120 g de ácido polifosfórico, se obtienen, análogamente al Ejemplo 1, 7,7 g de 5- β -morfolinoetil-7-cloro-11-metil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina en forma de agujas finas de color amarillo claro de p.f. 64-67° C. en éter-éter de petróleo frío.

Como se indica en el Ejemplo 46 se obtuvo la N- β -morfolinoetil-2-acetamido-5-cloro-difenilamina (p.f. 213° C./0,01 Torr.).

EJEMPLO 48

10 Partiendo de 8,0 g de N- γ -morfolinopropil-2-acetamido-5-cloro-difenilamina y 80 g de ácido polifosfórico, se obtuvieron, análogamente al Ejemplo 1, 5,5 g de 5- γ -morfolinopropil-7-cloro-11-metil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina en forma de cristales de color amarillo claro de p.f. 128-130° C. (en éter-éter de petróleo).

15

Como se indica en el Ejemplo 46, se obtuvo la N- γ -morfolinopropil-2-acetamido-5-cloro-difenilamina (p.f. 210-212° C./0,007 mm).

EJEMPLO 49

20 2,5 g de 5- β -dimetilamino-etil-11-fenil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina (Ejemplo 35) produjeron análogamente al Ejemplo 45 2,6 g de metoyoduro en forma de cristales amarillos de doble punto de fusión 159-161° C./211° C., recri-
talizables en acetona.

31.-



259818

EJEMPLO 50

3,86 g de 5- β -dimetilamino-etil-11-metil-5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina, obtenidos según el Ejemplo 35, produjeron en la cuaternación, análogamente al Ejemplo 11, un metosulfato no cristalizable, soluble en acetona.

5

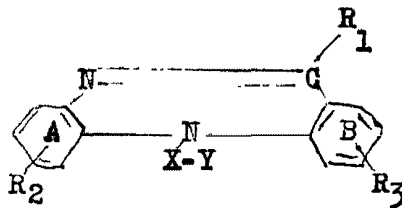


259818

N O T A.-

La presente Patente de invención consta de las siguientes reivindicaciones:

1).- Procedimiento para la obtención de derivados sustituidos en la posición 5 de la 5-dibenzo-(b,e)(1,4)-diazepina de la fórmula



donde N_1 representa hidrógeno, un grupo alquilo con a lo sumo 5 átomos de C o un grupo arilo o aralquilo eventualmente sustituido por halógeno o un alcoxi inferior, R_2 y R_3 representan cada uno hidrógeno, halógeno, un sustituyente alquilo, alcoxi o alquil-mercapto que contiene hasta 3 átomos de carbono, X representa una cadena de carbono normal o ramificada con a lo sumo 5 átomos de C e Y representa un grupo dialquilamino o un grupo cicloalquilamino enlazado a través del átomo de N o de un átomo de C con X, en este último caso N-alquilado, que puede eventualmente contener otros heteroátomos, caracterizado por transformarse o-acilamino-difenilaminas correspondientemente sustituidas en las cuales una posición o en el anillo B está sin sustituir, con medios deshidratantes.

2).- Procedimiento según la reivindicación 1,

33.-



2598182

caracterizado por emplearse, como medio de condensación deshidratante, ácido polifosfórico.

5 3).- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por tratarse ulteriormente el producto con un medio de cuaternización para la formación del correspondiente derivado amónico mono- o bicuaternario

10 4).- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 3, caracterizado por obtenerse los productos en la forma de sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos.

15 5).- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de diazepam.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

15 Consta esta memoria de treinta y tres hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 22 JUL 1960