



2-

263122

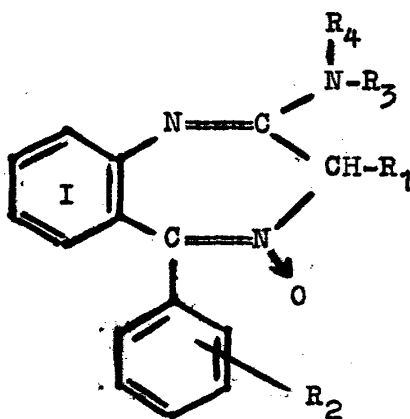
5. en la que R_1 representa hidrógeno o alquilo, y R_2 representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo o halógeno, mientras el núcleo designado por I está insustituído, monosustituído con trifluorometilo, o mono- o bisustituído con alquilo, alcoxi, alkiltio, hidroxialkiltio, halógeno, nitro, amino, alkilsulfinilo, alkilsulfonilo, hidroxilo o acilamino,

y los correspondientes compuestos 4-deoxi.

10. En la fórmula estructural, los grupos alquilo son de preferencia grupos de alquilo inferior, que incluyen radicales hidrocarburos alifáticos saturados de cadena recta y cadena ramificada, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, amilo o hexilo. El cloro y el bromo se prefieren entre los sustituyentes halógenos.

15.

El procedimiento de este invento comprende el tratar un compuesto benzodiazepínico de la fórmula general



20. en la que los símbolos I, R_1 y R_2 tienen el significado indicado antes, R_3 representa hidrógeno o alquilo y R_4 representa hidrógeno o un grupo acilo,



263122

e un compuesto 4-deoxi correspondiente, con un agente ácido, pudiendo luego nitrarse cualquier producto obtenido, pudiendo los grupos nitro que haya reducirse a grupos amino y pudiendo acilarse estos últimos.

5. El tratamiento con el agente ácido se lleva a cabo de preferencia a temperatura ambiente, con ácido clorhídrico, pero también pueden emplearse otros agentes de esta clase, por ejemplo otros ácidos fuertes como el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico o el ácido toluensulfónico. La acidez necesaria para la reacción puede lograrse también empleando una sal de adición de ácido del material de partida, que tras estancia prolongada en un medio que contenga agua proporciona la deseada 1,4-benzodiazepina-2(1H)-ona. La nitración puede efectuarse por medio de ácido nítrico y de esta manera es posible introducir uno o dos grupos nitro. La reducción de los grupos nitro puede efectuarse convenientemente por vía catalítica en presencia de níquel Raney. Al grupo amino puede fijarse un grupo acilo por reacción con un anhídrido de ácido, por ejemplo con un anhídrido de ácido alcanóico inferior tal como el anhídrido acético.
- 10.
- 15.
- 20.

- Entre los radicales acilo, los grupos de alcancilo inferior es preferible que se deriven de ácidos (alcanoicos) grasos inferiores, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico o ácido valérico. Los grupos alkilo representados por el símbolo R_3 son de preferencia de la misma clase que se ha indicado para otros grupos alkilo de la molécula.
- 25.

- Los derivados benzodiazepínicos empleados como material de partida que llevan un grupo acilo en el grupo amino en la posición 2 de la molécula, pueden producirse a base
- 30.

4- 263122



de la amina correspondiente por reacción con el anhídrido de ácido o el haluro de ácido apropiados, como el anhídrido acético o el cloruro de acetilo, en una base terciaria tal como la piridina.

5. Los compuestos producidos en conformidad con el invento que aquí se expone son útiles como sedantes, relajadores musculares o anticonvulsivos. Pueden utilizarse para aliviar la tensión. Pueden administrarse incorporando una dosis terapéutica del compuesto, ajustada a su naturaleza y a los requerimientos individuales, en un vehículo convencional, líquido o sólido, para formar elixires, suspensiones, cápsulas, tabletas o polvos según la práctica farmacéutica convencional.
- 10.

15. Los ejemplos que siguen tienen por objeto ilustrar el invento. Las temperaturas están todas registradas en la escala centígrada.

E J E M P L O 1.

20. 250 cc de ácido clorhídrico 1-n se añadieron, a temperatura ambiente, a una solución de 84,4 gramos (0,25 moles) de 4-óxido de 7-cloro-2-(N-metil-acetamido)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 1250 cc de dioxano (preparada por calentamiento). Se dejó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas, se la diluyó con agua helada, se la alcalinizó fuertemente con hidróxido sódico y se la extrajo con éter para eliminar las impurezas. El producto, 4-óxido de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, quedó en la solución acuosa alcalina, que se neutralizó con ácido acético y se extrajo con cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se secó y se concentró hasta volumen reducido. El
- 25.
30. producto puro, cristalino, se precipitó por adición de éter



263122

de petróleo y se cristalizó en alcohol; punto de fusión 235-236°, con descomposición.

El material de partida se obtuvo así:

5. 600 cc de anhídrido acético se añadieron a una solución de 100 gramos de 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 1,2 litros de piridina seca. Se dejó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas y se la concentró en vacío. El residuo se cristalizó en una mezcla de éter y éter de petróleo para obtener 4-óxido de 7-cloro-2-(N-metilacetamido)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 186-187°.

E J E M P L O 2.

15. Se dejó a temperatura ambiente una solución de clorhidrato de 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 200 cc de agua. Al cabo de 30 días, se extrajo la solución varias veces con benceno. La solución bencénica se concentró en vacío. El aceite residual bruto, se purificó por cristalización en una mezcla de acetona y éter para obtener 4-óxido de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-(1H)-ona.

E J E M P L O 3.

25. 6 cc de ácido clorhídrico 1-n se añadieron, a temperatura ambiente, a una solución de 2 gramos (6 mmol) de 4-óxido de 7,8-dimetil-2-(N-metilacetamido)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 30 cc de dioxano. Al cabo de 15 horas, se añadió agua helada e hidróxido sódico 3-n y se extrajo la mezcla con cloruro de metileno. Se desechó la capa orgánica, que contenía impurezas. La solución acuosa alcalina se acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se secó y se
- 30.



-6- 233122

concentró en vacío. El residuo, 4-óxido de 7,8-dimetil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, cristalizó en una mezcla de cloruro de metileno y éter de petróleo, en forma de láminas incoloras que funden a 234-235°.

5.

El material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

10.

20 cc de anhídrido acético se añaden a una solución de 3,9 gramos de 4-óxido de 7,8-dimetil-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 20 cc de piridina. Se dejó la solución a temperatura ambiente durante 20 horas y luego se la concentró en vacío. El residuo se cristalizó en una mezcla de acetona y éter para obtener 4-óxido de 7,8-dimetil-2-(N-metilacetamido)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en forma de prismas incoloros, que funden a 193-194°, con descomposición.

15.

E J E M P L O 4.

20.

3 cc de ácido clorhídrico 1-n se añadieron, a temperatura ambiente, a una solución de 1,2 gramos (3 mmol.) de 4-óxido de 7-bromo-2-(N-metilacetamido)-5-(p-tolil)-3H-1,4-benzodiazepina en 30 cc de alcohol. Se reflujo la mezcla durante una hora, se la concentró parcialmente en vacío y se la diluyó con agua helada. El producto cristalino de la reacción precipitó y fué separado por filtración y recristalización en una mezcla de cloruro de metileno y éter de petróleo. El 4-óxido de 7-bromo-5-(p-tolil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona formó láminas incoloras, que funden a 237-238°.

25.

El material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

30.

500 gramos de p-bromoanilina se añaden con agita-

263122



- ción, a 120°, a 995 gramos de cloruro de p-toluido, ocasionando un fuerte desprendimiento de cloruro de hidrógeno. La mezcla se solidifica y se la funde calentándola a 200°. Se añaden 500 gramos de cloruro de zinc anhidro,
5. con agitación, y otra vez se produce desprendimiento de cloruro de hidrógeno. Se calienta la mezcla durante 2 horas a 230° y luego se la vierte, con agitación, en 2 litros de ácido clorhídrico 0,5-n. El precipitado sólido se separa por filtración, se le pulveriza, se le suspende en 4
10. litros de ácido clorhídrico 0,5-n y se le refluje durante 1 hora. Se enfría la mezcla. El material resinoso, húmedo, se separa por filtración y se le disuelve en una mezcla de 1,5 litros de ácido acético y 0,75 litros de ácido clorhídrico concentrado. Se refluje la solución durante
15. 18 horas y se la concentra en vacío. Al residuo se añaden 3 litros de benceno y un exceso de hidróxido sódico. La sal sódica de ácido p-tolúílico precipitada se separa por filtración y se desecha la capa acuosa. La capa bencénica se lava con hidróxido sódico 2-n y luego con un exceso de ácido clorhídrico 2-n. Se seca la capa bencénica y se la concentra, con lo que se obtiene 2-amino-5-bromo-4'-metilbenzofenona bruta. Después de cristalización en una mezcla de benceno y éter de petróleo, el producto forma láminas amarillas que funden a 105-106°.
- 20.
25. Se trata al reflujo durante 15 horas una mezcla de 50 gramos de 2-amino-5-bromo-4'-metilbenzofenona, 28 gramos de clorhidrato de hidroxilamina y 250 cc de alcohol. La solución se neutraliza con carbonato sódico acuoso, diluido con 100 cc de agua y 100 cc de benceno. Los cristales precipitados de alfa-oxima de 2-amino-5-bromo-4'-metilbenzo-
- 30.

8-

263122



fenona se separan por filtración. Del filtrado se separa la capa bencénica, se la seca y en parte se la concentra en vacío, con lo que se obtiene una cantidad adicional del producto. Las aguas madres se diluyen con éter de petróleo para obtener beta-oxima de 2-amino-5-bromo-4'-metilbenzofenona. La alfa-oxima cristaliza en éter y funde a 204-205°. La beta-oxima se cristaliza en una mezcla de benceno y éter de petróleo y funde a 115-116°.

5. En una solución agitada y enfriada (10 - 15°) de 9,15 gramos de alfa-oxima de 2-amino-5-bromo-4'-metilbenzofenona en 45 cc de dioxano, se introducen en pequeñas porciones 3 cc de cloruro de cloracetilo y una cantidad equivalente de hidróxido sódico 3-n. El cloruro de cloracetilo y el hidróxido sódico se añaden alternativamente a un ritmo tal que se mantenga la temperatura por debajo de 15° y la mezcla sea neutra o ligeramente alcalina. Al cabo de 30 minutos, se acidifica la mezcla a pH 5 con ácido clorhídrico diluido, se la diluye con agua y se la extrae con éter. Se seca el extracto etéreo, se le concentra en vacío y el residuo oleoso se cristaliza por adición de éter. El producto, alfa-oxima de 2-cloracetamido-5-bromo-4'-metilbenzofenona, cristaliza en dioxano en forma de prismas incoloros, que funden a 179-180°.

10. Una solución de 3 gramos de alfa-oxima de 2-cloracetamido-4-bromo-4'-metilbenzofenona en 25 cc de anhídrido acético hierviente se enfría hasta 75° y se satura con cloruro de hidrógeno. La mezcla se deja a temperatura ambiente durante 30 minutos, se vuelve a calentar durante 2 horas a 75°, se satura de nuevo con cloruro de hidrógeno y se concentra en vacío. El residuo se cristaliza en una mezcla de cloruro de



263122

metileno y éter de petróleo y forma agujas amarillas de 3-óxido de 6-bromo-2-clorometil-4-(p-tolil)-quinazolina, que funde a 162-164°.

5. 20 gramos de 3-óxido de 6-bromo-2-clorometil-4-(p-tolil)-quinazolina se añaden en porciones a 0° a 150 cc de una solución al 50% de metilamina en metanol. La mezcla reaccional se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se enfría hasta 5° y se filtra. El producto reaccional que queda en el filtro, 4-óxido de 7-bromo-2-metilamino-5-(p-tolil)-3H-1,4-benzodiazepina, se recristaliza en etanol, con lo que forma prismas amarillos que funden a 255-256°.

10. Una solución de 3 gramos de 4-óxido de 7-bromo-2-metilamino-5-(p-tolil)-3H-1,4-benzodiazepina en una mezcla de 16 cc de piridina y 16 cc de anhídrido acético, se deja a temperatura ambiente durante 16 horas. El material de partida precipitado se separa por filtración y las aguas madres se concentran en vacío. El residuo se cristaliza por adición de éter, éter de petróleo y acetona. Después de recristalización en una mezcla de acetona y éter de petróleo, el
15. producto, 4-óxido de 7-bromo-2-(N-metilacetamido)-5-(p-tolil)-3H-1,4-benzodiazepina, forma agujas incoloras, que funden a 209-210°.

E J E M P L O 5.

25. 4 cc de ácido clorhídrico 1-n se añaden, a temperatura ambiente, a una solución de 1,4 gramos (4 mmol.) de 4-óxido de 7-cloro-2-(N-metilacetamido)-5-(4-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepina en 30 cc de alcohol. Se refluye la mezcla durante una hora, se la concentra parcialmente en vacío y se la diluye con agua helada. El producto cristali-
30. no de reacción, 4-óxido de 7-cloro-5-(4-clorofenil)-3H-1,4-



-10-

263122

benzodiazepin-2(1H)-ona, se separa por filtración y se recristaliza en metanol en forma de láminas incoloras, que funden a 250-252°.

El material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

5.

A 500 gramos de p-cloroanilina fundida, calentada a 120°, se añaden con agitación 750 cc de cloruro de p-clorobencilo, con lo que se produce un violento desprendimiento de cloruro de hidrógeno. La mezcla se solidifica luego y se la funde calentándola a 200°. A esta temperatura se introducen 500 gramos de cloruro de zinc anhidro. Se prosigue la agitación y se calienta la mezcla a 230-242° durante 2 horas. Luego se la vierte en un litro de ácido clorhídrico 0,5-n. El sólido precipitado se separa por filtración

10.

se pulveriza, se suspende en un litro de ácido clorhídrico 0,5-n y se refluje durante una hora. Luego se enfría la mezcla. El material resinoso se separa por filtración y se disuelve en una mezcla de 14 litros de ácido acético y 3 litros de ácido clorhídrico concentrado. Se refluje la solución durante 18 horas y se la concentra en vacío. El residuo se

15.

disuelve en 4 litros de benceno y se le agita con un exceso de álcali. El p-clorobenzoato sódico precipitado se separa por filtración y se desecha la capa acuosa. La capa bencénica se seca y se la concentra para obtener el producto bruto. La 2-amino-5,4'-diclorobenzofenona se cristaliza en alcohol para obtener agujas amarillas, que funden a 118-119°.

20.

Se refluje durante 16 horas una solución de 169 gramos de 2-amino-5,4'-diclorobenzofenona y 73 gramos de clorhidrato de hidroxilamina en 730 cc de alcohol. Se concentra la solución en vacío. El residuo se diluye con agua y éter y se

25.

30.

263122



- neutraliza con hidróxido sódico al 40%. Se separa la capa etérea, se la seca con sulfato sódico y se la concentra en vacío. El residuo se disuelve en 100 cc de benceno y se cristaliza por adición gradual de unos 2 litros de éter de petróleo. La mezcla cristalina se enfría durante 14 horas a 5°.
5. La oxima bruta precipitada de 2-amino-5,4'-diclorobenzofenona se disuelve en 900 cc de benceno hirviendo y se trata con carbón. Se filtra la mezcla caliente y se cristaliza la oxima por adición de 1000 cc de éter de petróleo. Después
10. de cristalización en una mezcla de benceno y éter de petróleo, se obtiene la alfa-oxima en forma de prismas incoloros, que funden a 151-154°.

15. 15 cc de cloruro de cloracetilo se añaden, en un período de 1/2 hora, a una solución de, a 50°, de 28 gramos de alfa-oxima de 2-amino-5,4'-diclorobenzofenona en 250 cc de ácido acético glacial. Se deja la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas y luego se la concentra en vacío. El residuo se disuelve en cloruro de metileno caliente y se le lava con hidróxido sódico enfriado por hielo y agua.
20. Se separa la capa orgánica, se la seca y se la concentra en vacío hasta unos 300 cc. Luego se la diluye con 600 cc de éter de petróleo y se la enfría. El producto de la reacción, 3-óxido de 6-cloro-2-clorometil-4-(4-clorofenil)-quinazolina, cristaliza en agujas finas, de color amarillo, que funden
25. a 163-164°.

30. 27 gramos de 3-óxido de 6-cloro-2-clorometil-4-(4-clorofenil)-quinazolina se añaden en porciones, a 0°, a 150 cc de una solución al 50% de metilamina en metanol. Se agita la mezcla reaccional a temperatura ambiente durante 19 horas, luego se la enfría hasta 5° durante 6 horas y se la fil-



-12-

263122

tra. El producto reaccional que queda en el filtro se cristaliza en etanol y se obtienen así prismas amarillos de 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-(4-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepina, que funde a 254-255°.

5. 40 cc de anhídrido acético se añaden, a temperatura ambiente, a una solución de 6 gramos de 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-(4-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepina en 50 cc de piridina. Al cabo de 15 horas se separa por filtración una pequeña cantidad del material de partida que se ha precipitado. Luego se concentra la solución en vacío hasta volumen reducido, se la diluye con cloruro de metileno y se la lava con hidróxido sódico diluido y ácido enfriados por hielo. La solución de cloruro de metileno se seca a continuación, se concentra en vacío y el residuo se cristaliza en acetona. El producto, 4-óxido de 7-cloro-2-(N-metilacetamido)-5-(4-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepina, forma láminas incoloras, que funden a 191-192°.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 6.

20. 5 gramos de 4-óxido de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina se disolvieron en 50 cc de alcohol y luego se añadieron 37 cc de hidróxido sódico 1-n. Se dejó la solución límpida en reposo hasta el día siguiente, se eliminó en vacío la cantidad principal de alcohol y se extrajo la solución con éter y cloruro de metileno. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo con éter en cloruro de metileno. La fase orgánica dio cristales de 4-óxido de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepina-2(1H)-ona en la evaporación, los cuales, después de recristalización en benceno/éter fundieron a 248-249° (descomposición).
- 25.
- 30.

263122



El material de partida puede prepararse de la manera siguiente:

5. 600 gramos de cloruro de o-clorobenzoilo se calientan a 110° en un matraz de tres cuellos y 5 litros de capacidad, equipado con termómetro, agitador mecánico y condensador de reflujo. Se añaden con agitación 175 gramos de p-clorocanilina. Luego se calienta la mezcla hasta 180° y se agregan 230 gramos de cloruro de zinc. Se eleva entonces gradualmente la temperatura hasta $220-230^{\circ}$ y se la mantiene en ese punto hasta que cesa el desprendimiento de ácido clorhídrico (1-2 horas). Después de enfriar hasta 120° , se añade agua con precaución y se calienta la mezcla en reflujo. La capa de agua caliente se decanta y se repite este procedimiento 2 o 3 veces.
- 10.
15. La masa parda, insoluble en agua, se calienta por último con una mezcla de 350 cc de agua, 500 cc de ácido acético y 650 cc de ácido sulfúrico concentrado y se calienta en reflujo durante 17 horas. Después de enfriar, se vierte la solución homogénea, de color oscuro, en agua helada, se extrae la mezcla con éter y el extracto etéreo se neutraliza con hidróxido sódico 2-n. La concentración de la solución etérea y la adición de una pequeña cantidad de éter de petróleo proporcionan cristales amarillos de 2-amino-2',5-diclorobenzofenona (punto de fusión, $85-88^{\circ}$).
- 20.
25. La recristalización en éter/éter de petróleo da el compuesto puro; punto de fusión, $88-89^{\circ}$.
30. 171 gramos de 2-amino-2',5-diclorobenzofenona se disuelven en una solución hecha con 134 gramos de clorhidrato de hidroxilamina, 500 cc de piridina y 5 cc de piperidina y se refluyen durante 16 horas. Se elimina el disolvente

14-

263122



- en vacío y se trata el residuo con agua y éter. La solución etérea se extrae repetidamente con ácido clorhídrico 2-n. La fase ácido-acuosa se neutraliza y se extrae con éter. Después de secar y concentrar la solución etérea, se obtienen cristales de oxima de 2-amino-2',5-diclorobenzofenona (punto de fusión, 132-135°) por adición de éter de petróleo. La recrystalización en benceno/éter de petróleo da cristales que funden a 137-139°.
- 5.
- 22 gramos de oxima de 2-amino-2',5-diclorobenzofenona se disuelven en 100 cc de ácido acético y luego se añaden 22,5 gramos de cloruro de cloroacetilo. Se mantiene la mezcla en baño de vapor durante 5 horas y en ese tiempo se pasa al matraz una corriente lenta de ácido clorhídrico. Después de concentrar la solución, se separan, durante el enfriamiento, cristales que luego se filtran. Se tratan los cristales con solución de carbonato sódico enfriada por hielo y una mezcla de cloruro de metileno y éter. Después de lavado con agua y concentración, la fase orgánica da cristales de 3-óxido de 6-cloro-2-clorometil-4-(2-clorofenil)-quinazolina, que después de recrystalización en cloruro de metileno/éter de petróleo presentan un punto de fusión de 140-143°.
- 10.
- 15.
- 20.
- 4 gramos de 3-óxido de 6-cloro-2-clorometil-4-(2-clorofenil)-quinazolina se disuelven en 60 cc de una solución 6-n de metilamina en metanol y se mantiene el todo a temperatura ambiente durante la noche. Después de evaporación del disolvente, se recoge el residuo en cloruro de metileno y el disolvente se lava con agua. Se obtienen cristales de 4-óxido de 7-cloro 5-(2-clorofenil)-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina, con un punto de fusión de 247-248° (descomposición).
- 25.
- 30.



263122

Se concentra en vacío una solución de 3 gramos de la base en 30 cc de ácido clorhídrico metanólico (0,4-n). Los cristales obtenidos de clorhidrato de 4-óxido de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina funden a 243-246° (descomposición).

5.

De manera análoga a la descrita antes pueden producirse los compuestos siguientes:

4-óxido de 7-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; láminas rómbicas incoloras; p.f. 226-227°.

10.

4-óxido de 7-bromo-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 230-231°.

7-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas incoloros; p.f. 209-210°.

15.

7,9-dimetil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 210-211°.

7,9-dicloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 207-208°.

7-cloro-5-(4-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 247-248°.

20.

7-bromo-5-(p-tolil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 239-240°.

7-cloro-3-metil-5-fenil-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 220-221°.

25.

7,8-dimetil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas incoloros; p.f. 255-256°.

7-bromo-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas incoloros; p.f. 220-221°.

7-trifluorometil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 198-199°.

30.

4-óxido de 7-trifluorometil-5-fenil-3H-1,4-benzodia-



16- 263122

zepin-2(1H)-ona; p.f. 211-212°.

7-metilmercapto-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; agujas amarillas; p.f. 216-218°.

5. Clorhidrato de 7-etilmercapto-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; agujas amarillas; p.f. 273°.

Clorhidrato de 7-butilmercapto-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; agujas amarillas; p.f. 247-249°.

10. Clorhidrato de 7-hidroximetilmercapto-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas amarillos; p.f. 252-253° (descomposición).

7-metilsulfonyl-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; agujas amarillas; p.f. 256-258°.

7-cloro-9-metilmercapto-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; agujas amarillas; p.f. 189-191°.

15. 8-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas incoloros; p.f. 252° (descomposición).

7-nitro-5-fenil-3-metil-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 219-221°.

20. 5-(p-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; láminas blancas; p.f. 262-263°.

7-metilsulfinil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; agujas amarillas; p.f. 254° (descomposición).

8-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas hexagonales grises; p.f. 214-215°.

25. 8-trifluorometil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; agujas incoloras; p.f. 184-186°.

5-(4-trifluorometilfenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; agujas incoloras; p.f. 219-220°.

233122



- 5-(3-trifluorometilfenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; agujas planas, incoloras; p.f. 204-205°.
- 5-(2-trifluorometilfenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas casi incoloros; p.f. 187-188°.
5. 2',5-bis-(trifluorometil)-5-fenil-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; láminas incoloras; p.f. 226-227°.
- 6-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 243,5-245°.
- 9-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 174,5-176,5°.
10. 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 199-201°.
- 7-cloro-5-(o-tolil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 180-181°.
15. 4-óxido de 7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas amarillos; p.f. 218-220° (descomposición).
- 7,8-dimetil-5-(2-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas incoloros; p.f. 259-260°.
- 8-metoxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 186-188°.
20. 7-bromo-8-metoxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 260,5-261,5°.
- 7-metoxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 217-218°.
25. 7-hidroxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 289-291°.
- 7-cloro-5(2-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 205,5-206,5°.
- 7-cloro-5-(2-hidroxifenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 286-288°.
- 30.

18- 263122



7-cloro-5-(3-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 219-221°.

7-cloro-5-(4-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 212-214°.

5. 9-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; agujas de color amarillo pálido; p.f. 144-145°.

7-cloro-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; agujas blancas; p.f. 205-206°.

10. 7-cloro-5-(3-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas blancos; p.f. 200-201°.

7-bromo-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; agujas blancas; p.f. 187-188°.

E J E M P L O 7.

15. 10 cc de ácido clorhídrico 1-n se añadieron a temperatura ambiente a una solución de 3,2 gramos (10 mmol.) de 7-cloro-2-(N-metilacetamido)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina y 50 cc de dioxano. Al cabo de 15 horas, se separó por filtración el material de partida precipitado. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se secó, se concentró en vacío y el residuo se cristalizó por adición de acetona para obtener 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona cristalina.

25. A una solución de 13,5 gramos de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 65 cc de ácido sulfúrico concentrado, se añadió con agitación vigorosa una mezcla de 2,3 cc de ácido nítrico fumante y 3 cc de ácido sulfúrico concentrado, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 0°. Se agitó la mezcla reaccional durante 1 hora a 0° y se la virtió sobre hielo. La mezcla se neutralizó con hidróxido

30.



263122

amónico. El producto reaccional bruto precipitado se separó por filtración y se lavó con éter. Después de cristalización en cloruro de metileno, el producto, 9-nitro-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, formó láminas ligeramente amarillas, que funden a 234-235°.

5.

El material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

Una mezcla de 20 gramos de 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 300 cc de cloroformo y 38 cc de tricloruro fosfórico, se refluó durante una hora y luego se concentró en vacío hasta sequedad. Al residuo se añadió cloruro de metileno, un exceso de hidróxido potásico al 50% y hielo. La mezcla se agitó enérgicamente para lograr la neutralización completa y el producto de reacción precipitado se separó por filtración. La solución de cloruro de metileno se separó luego del filtrado acuoso, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró en vacío para obtener una cantidad adicional del producto bruto. Las fracciones brutas se combinaron y se cristalizaron en acetona, para obtener láminas rómbicas, de color amarillo, de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 240-241°.

10.

15.

20.

2 gramos de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina se disolvieron con ligero calentamiento en una mezcla de 10 cc de anhídrido acético y 20 cc de piridina. Se dejó la solución a temperatura ambiente durante 16 horas y se la concentró en vacío. El residuo, 7-cloro-2-(N-metilacetamido)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, se cristalizó en una mezcla de éter y éter de petróleo; punto de fusión, 162°.

25.



-20- 263122

E J E M P L O 8.

5. A) 12 gramos (0,05 moles) de 5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona (obtenida según el método descrito en el Ejemplo 6; la sustancia forma prismas rómbicos incoloros; punto de fusión, 182-183°) se disolvieron en 16 cc de ácido sulfúrico concentrado por agitación a temperatura ambiente durante 1/2 hora. A la solución se añadió luego, gota a gota, una mezcla enfriada de 3,5 cc de ácido sulfúrico concentrado y 3,5 cc de ácido nítrico fumante (90%; gravedad específica, 1,50).
10. La temperatura de la mezcla reaccional se remontó lentamente hasta 40°. Luego se agitó la mezcla a 30° durante 2 horas y se la dejó reposar a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se vertió la mezcla sobre 1 kg de hielo triturado, con agitación, y se prosiguió la
15. agitación durante 2 horas. El precipitado amarillo fué separado luego por filtración, lavado con 1,5 litros aproximadamente de agua helada y secado durante la noche.

20. El producto bruto se molturó y suspendió en 200 cc de agua que contenía 50 cc de solución al 20% de acetato sódico y unas cuantas gotas de agente antiespumante. Después de agitar durante 1/2 hora aproximadamente, la mezcla no resultó ya ácida al papel rojo congo. Entonces se separó el precipitado por filtración, se le lavó con agua y se le aspiró para dejarlo seco. El producto, 7,9-dinitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, fué cristalizado por dos veces

25. en etanol al 40% y se obtuvo en forma de agujas amarillas que funden a 240°.

30. B) 48 gramos (0,2 moles) de 5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona se disolvieron en 250 cc de ácido sulfúrico concentrado por agitación a 15° durante 1/2 hora. Luego se

263122



5. enfrió la solución hasta 0° y se añadió, gota a gota y con agitación, manteniendo la temperatura de la mezcla reaccional entre -5° y 0°, una mezcla de 9,1 cc de ácido nítrico fumante (90%; gravedad específica = 1,50) y 11,8 cc de ácido sulfúrico concentrado. Terminada la adición de la mezcla ácido nítrico/ácido sulfúrico, se prosiguió la agitación durante 1 hora y luego se guardó la mezcla reaccional en el refrigerador durante la noche.

10. A continuación se añadió la mezcla, gota a gota a 2 kg de hielo triturado, con agitación y enfriamiento, manteniendo la temperatura a 0°. Al cabo de 1 hora de agitación en frío, se añadieron gota a gota a 0° y pH 8, 640 cc de hidróxido amónico concentrado. Se prosiguió la agitación durante 1/2 hora y se separó por filtración el producto bruto;

15. se le lavó con una pequeña cantidad de agua helada y se le aspiró hasta sequedad durante la noche. El producto bruto se suspendió en una mezcla de 100 cc de cloruro de metileno y 1700 cc de alcohol. Se añadieron 50 gramos de carbón decolorante y se reflujo la mezcla con agitación durante 2 horas.

20. Después de reposar durante la noche a temperatura ambiente, se añadieron 15 gramos de materia filtrante a base de tierra de diatomeas y se reanudó el reflujo durante 1 1/2 horas. La mezcla se filtró estando caliente. El filtrado límpido, de color amarillo claro, se concentró en vacío en baño de vapor,

25. con agitación, hasta unos 600 cc. El concentrado se agitó y se enfrió en hielo durante unas 2 horas; el producto cristalino precipitado se separó por filtración, se lavó con un poco de éter de petróleo y se aspiró hasta sequedad. El producto, 7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, se

30. recristalizó en una mezcla de 1000 cc de alcohol y 50 cc de



-22-

263122

cloruro de metileno para obtener prismas blancos que funden a 224-225°.

5. C) 12 gramos (0,05 moles) de 5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona se disolvieron en 65 cc de ácido sulfúrico concentrado, por agitación a 10°. Se enfrió la mezcla hasta 0° y se le añadió, gota a gota, en el curso de 1 hora, una solución de 5,3 gramos de nitrato potásico en 30 cc de ácido sulfúrico concentrado, manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de 25°. Se calentó la mezcla hasta 50°
10. durante 2 1/2 horas y luego se la añadió, gota a gota, a 500 gramos de hielo triturado, con agitación y enfriamiento a 0°.

15. Después de reposar durante la noche en el refrigerador, la mezcla reaccional se neutralizó a pH 8 por la adición, gota a gota de 260 cc de amoníaco concentrado a 0°.

20. El material bruto se separó por filtración, se lavó con un poco de agua helada, se aspiró hasta sequedad y luego se cristalizó en 125 cc de clorobenceno hierviente. El producto, 7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, se obtuvo en forma de prismas de color amarillo claro.

25. Una suspensión de 5,6 gramos (0,02 moles) de 7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona se redujo catalíticamente en una autoclave sacudidora empleando níquel Raney como catalizador a 265 libras de presión de hidrógeno. La absorción de hidrógeno fue de 100% de la teoría a 58°. Se separó por filtración el catalizador y el filtrado límpido, casi incoloro, se concentró en vacío hasta sequedad. El residuo se cristalizó en una mezcla de 75 cc de acetonitrilo y 25 cc de etanol, para obtener prismas incoloros de 7-amino-5-fenil-
30. 3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, que funde a 236-239°.

263122



- 14 gramos (0,056 moles) de 7-amino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona y 100 cc de piridina se agitaron en baño maría a 40° durante 1 hora para obtener una suspensión fina. Se añadieron, gota a gota, a 10-15°, con ligero enfriamiento, 15 cc de anhídrido acético. Resultó una solución límpida, que se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de reposar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla reaccional, ligeramente pardusca, fué evaporada en vacío hasta sequedad, en baño de vapor. Se añadieron varias porciones de etanol y se las destiló para eliminar los vestigios de anhídrido acético. El residuo se reflujo en 500 cc de etanol y se filtró estando caliente. Después de concentrar el filtrado hasta 200 cc el producto puro, 7-acetamido-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, se separó en agujas blancas, que funden a 278-279°.

De manera análoga a la descrita en este ejemplo en B), puede obtenerse la 7-nitro-5-(p-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona (láminas blancas; punto de fusión 253-254°).

E J E M P L O . . . 9 .

- 7,3 gramos de 5-(2-trifluorometilfenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona se disolvieron a 0° en 58,4 cc de ácido sulfúrico concentrado. A esta mezcla se añadieron con agitación, en un período de unos 15 minutos, 3,22 gramos de nitrato potásico. Después de mantener la mezcla reaccional a 0° durante 30 minutos, se la dejó reposar durante una hora a 25°. Por último, se la calentó hasta 50° durante 3 horas. Después de reposar durante la noche a 25°, la solución amarilla se vertió sobre 250 gramos de hielo y el precipitado obtenido se filtró y se lavó por completo con solución diluí-



- 24 - 263122

da de hidróxido amónico, con ácido acético diluído y con agua. La cristalización en acetona/benceno del producto bruto así obtenido proporcionó la 7-nitro-5-(2'-trifluorometilfenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, que funde a 233-235°

- 5. (microcristalina, ligeramente teñida de color anaranjado). Del agua madre y del filtrado, pudo obtenerse una segunda partida; punto de fusión, 231-233°. Se preparó una muestra analítica por recristalización en acetona/metanol. Se obtuvieron prismas ligeramente amarillentos (hexagonales), que funden a 233-234°.
- 10.

El material de partida puede obtenerse de manera análoga a la descrita en el ejemplo 6. El producto forma prismas casi incoloros, que funden a 187-188°.

- 15. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.
- 20.



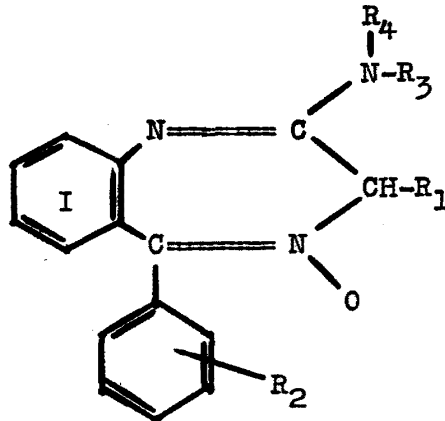
263122

NOTA

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridades estadounidenses núms. 858 564 del 10 diciembre de 1959 y 38 732 del 27 de Junio de 1960, existiendo en ambas unidad de invención:

5.

1. Un procedimiento para la fabricación de derivados de 1,4-benzodiazepinas, que comprende el tratar un derivado benzodiazepínico de la fórmula general



10.

en la que R_1 y R_3 representan hidrógeno o alquilo, R_2 representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo o halógeno, y R_4 representa hidrógeno o un grupo acilo, mientras el núcleo designado por I está insustituído, monosustituído con trifluorometilo, o mono- o bisustituído con alquilo, alcoxi, alkiltio, hidroxialkiltio, halógeno, nitro, amino, alkilsulfinilo, alkilsulfonilo, hidroxilo o acilamino,

15.

o un compuesto 4-deoxi correspondiente, con un agente ácido, pudiendo luego nitrarse cualquier producto, pudiendo re-



-26- 263122

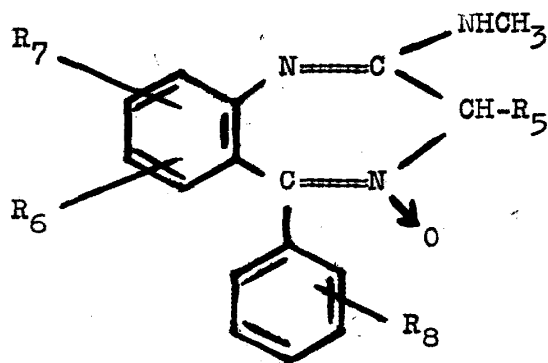
ducirse los grupos nitro a grupos amino y pudiendo acilarse estos últimos.

5. 2. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por emplearse un derivado benzodiazepínico cuyo núcleo I está monosustituído en la posición 7.

10. 3. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por emplearse un derivado benzodiazepínico cuyo núcleo I está monosustituído en la posición 7 por alkiltio, alkilsulfinilo, alkilsulfonilo, trifluorometilo, halógeno o nitro.

15. 4. Un procedimiento en conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por emplearse un derivado benzodiazepínico que está sustituido en la posición 2'.

5. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como material de partida un derivado benzodiazepínico de la fórmula general

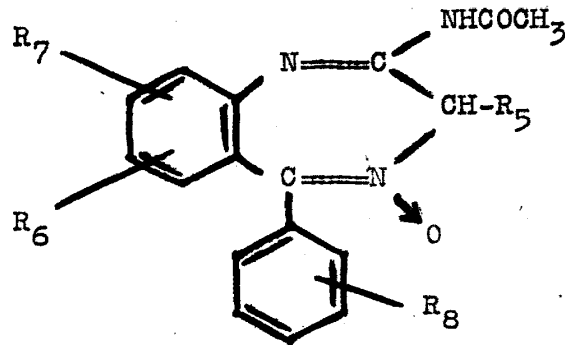


20. en la que R₅ representa hidrógeno o alkilo inferior y R₆, R₇ y R₈ representan hidrógeno, halógeno o alkilo inferior.



263122

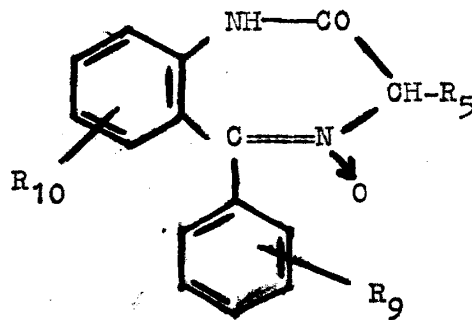
6. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como material de partida un compuesto benzodiazepínico de la fórmula general



5. en la que R_5 , R_6 , R_7 y R_8 tienen el significado indicado en la reivindicación 5, o un compuesto 4-deoxi correspondiente.

7. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por nitrarse un compuesto de la fórmula general

10.



en la que R_5 representa hidrógeno o alquilo inferior y R_9 y R_{10} representan hidrógeno o halógeno, producido por tratamiento con un agente ácido, pudiendo



-28-

263122

luego reducirse los grupos nitro a grupos amino y pudiendo acilarse estos últimos.

5. 8. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 5, caracterizado por emplearse como material de partida 4-óxido de 2-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina.
10. 9. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 6, caracterizado por emplearse como material de partida 4-óxido de 2-cloro-2-(N-metilacetamido)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina.
15. 10. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 6, caracterizado por emplearse como material de partida 7-cloro-2-(N-metil-acetamido)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina.
20. 11. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como material de partida 7-nitro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina.
25. 12. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como material de partida 7-nitro-2-(N-metilacetamido)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina.
13. Un procedimiento en conformidad con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por emplearse como agente ácido un ácido mineral.
14. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 13, caracterizado por emplearse como ácido mineral el ácido clorhídrico.
15. Un procedimiento para la fabricación de derivados



de 1,4-benzodiazepinas. **263122**

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veintinueve hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, a 9 de ~~D~~iciembre de 1960.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE SOCIETE ANONYME.

p. a.

JAIME ISERN MIRALLES

P.P.



tr: sb
R/rm.