



RAN 4008/32 A

285615

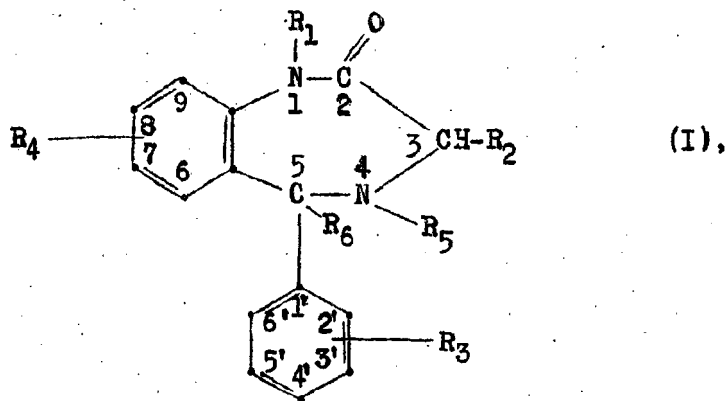
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS BENZODIAZEPINICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas 5-fenil3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-onas que pueden representarse por la fórmula general siguiente:





285615

donde R_1 significa hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquini-
nilo o el grupo $-C_n H_{2n} N \begin{matrix} R_7 \\ R_8 \end{matrix}$,

R_2 significa hidrógeno o alquilo,

R_3 significa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo
o nitro,

R_4 significa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo,
nitro o alquiltio,

R_5 significa hidrógeno, alquilo, alquenilo,

alquinilo o el grupo $-C_n H_{2n} N \begin{matrix} R_7 \\ R_8 \end{matrix}$, siendo

por lo menos uno de los símbolos R_1 y R_5 el

grupo $-C_n H_{2n} N \begin{matrix} R_7 \\ R_8 \end{matrix}$.

R_6 representa hidrógeno o, junto con R_5 , un
enlace C-N adicional,

R_7 y R_8 re presentan individualmente alquilo o,
tomados junto con el átomo de nitrógeno, un anillo
monoheterocíclico que contiene a lo sumo otro

heteroátomo más de oxígeno o nitrógeno, y

n es un número entero por valor de 2 a 7,

asi como a sus sales.

Las expresiones "alquilo", "alquenilo" y
"alquinilo", se refieren a grupos de alquilo inferior,

alquenilo inferior y alquinilo inferior, respectivamente,



285615

tanto de cadena recta como ramificada, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, alilo, propargilo y análogos.

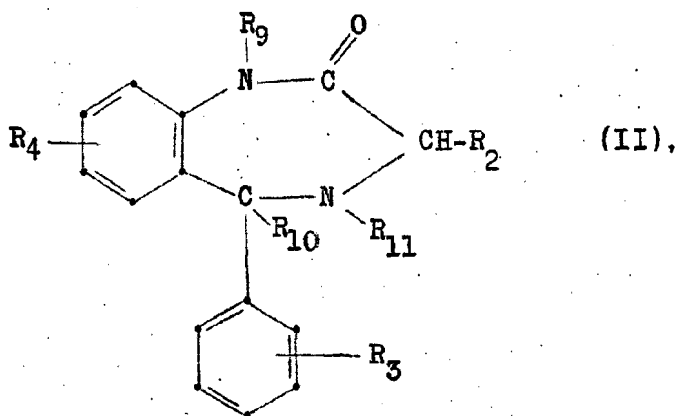
La agrupación $-C_nH_{2n}-$ representa grupos de alquileo inferior de cadena recta y ramificada que contienen

- 5, 2 a 7 átomos de carbono entre los átomos de nitrógeno unidos por ellos, tales como etileno y análogos. El anillo monoheterocíclico que puede hallarse junto a este grupo alquilénico se deriva de anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros, que pueden contener o dos átomos de nitrógeno o bien un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno. Ejemplos de tales anillos monoheterocíclicos son los anillos pirrolidínicos, piperazínicos, piperidínicos, morfolínicos y análogos.
- 10.

15. La expresión "halógeno" incluye todos los cuatro halógenos.

El procedimiento de este invento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

20.



25.



donde R_9 representa hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo,

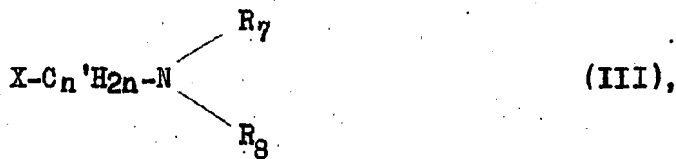
R_{10} y R_{11} representan hidrógeno o, tomados juntos, un enlace C-N adicional, en cuyo caso el átomo

5. de nitrógeno en la posición 4 puede llevar un átomo de oxígeno, siendo uno por lo menos de los símbolos R_9 y R_{11} hidrógeno, y

R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado expuesto antes,

con un haluro de la fórmula general

10.



donde X representa cloro, bromo o yodo y

n , R_7 y R_8 tienen el significado expuesto antes,

15. desdoblar, si es preciso, el átomo de oxígeno en la posición 4 y transformar, si se desea, el producto obtenido en una sal.

En el caso de que se desee la substitución en la posición 1, es preferible convertir la correspondien-

20. te 5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en que el átomo de nitrógeno en posición 1 está insubstituido, o sea que lleva un átomo de hidrógeno unido a él, en su derivado 1-sódico por medio, por ejemplo, de metóxido sódico,



= 5 =

285615

hidruro sódico, etc. La reacción con el haluro de la fórmula III anterior puede llevarse a cabo en un medio disolvente orgánico inerte utilizando uno o más disolventes orgánicos inertes tales como el metanol, el etanol, la dimetilformamida, el benceno, el tolueno, etc. La temperatura y la presión no son críticas, y la reacción puede efectuarse a temperatura ambiente y presión atmosférica o bien a temperaturas elevadas y/o presiones elevadas.

- 5.
10. En el caso de que se obtenga un compuesto que lleve un átomo de oxígeno en la posición 4, este átomo de oxígeno debe desdoblarse, por ejemplo mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de hidrogenación apropiado, tal como el níquel Raney, o mediante tratamiento con un agente reductor, por ejemplo un trihaluro fosfórico tal como el tricloruro fosfórico.
- 15.

Los compuestos con un enlace doble en la posición 4,5 pero sin átomo de oxígeno en la posición 4 pueden, en cualquier fase del procedimiento del invento, reducirse con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como el óxido de platino, para obtener el correspondiente compuesto 4,5-dihidro.

- 20.
25. Los compuestos que se obtengan insustituídos en la posición 1 o la posición 4 pueden convertirse en los correspondientes compuestos sustituidos con un radical



285615

- alquílico, alquenílico o alquinílico en dicha posición por reacción con un haluro de alquilo, alquenilo o alquínilo. También aquí, en el caso de que la sustitución deba efectuarse en la posición 1, se prefiere efectuar primeramente la conversión en el correspondiente 1-sódico.
- 5.

Los compuestos de la fórmula I anterior forman sales de adición de ácido con uno o más moles (según el

- número de átomos de nitrógeno básico presentes) de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico, el ácido tartárico, el ácido salicílico, el ácido toluensulfónico, el ácido ascórbico, el ácido maléico, el ácido succínico, el ácido fórmico, el ácido acético, etc.
- 10.

- Los compuestos de la fórmula I anterior y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia son útiles como anticonvulsivos, analgésicos, sedantes y relajadores de la musculatura; pueden usarse como medicamentos en forma de preparaciones farmacéuticas que contengan los compuestos, o sus sales, en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica, por ejemplo oral, o parentérica.
- 15.

- Para componer las preparaciones pueden emplearse sustancias que no reaccionen con los compuestos, tales como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio,
- 20.
- 25.



285615

- talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Las preparaciones farmacéuticas pueden tener forma sólida, por ejemplo de tabletas, grageas, supositorios o cápsulas, o forma líquida, por ejemplo de soluciones, emulsiones o suspensiones. Si se desea, pueden estar esterilizadas y/o contener sustancias auxiliares, tales como agentes de conservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. También pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.
- 5.
- 10.

- Los ejemplos que siguen ilustran, pero no limitan, el invento. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados y todos los puntos de fusión están corregidos.
- 15.

E J E M P L O 1

- Se agitó a temperatura ambiente, durante 30 minutos, una solución de 11,2 g de 5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona y 2,2 g de metóxido sódico en 80 cc de dimetilformamida. Se agregó una solución de 0,045 moles de cloruro de dimetilaminoetilo en 80 cc de benceno (esta solución se preparó tratando la cantidad
- 20.



285615

- correspondiente de clorhidrato del cloruro de dimetilaminoetilo con un exceso de hidróxido potásico frío al 50%; se añadió luego carbonato sódico anhidro, sólido, para producir una lechada que se extrajo con benceno; la solución bencénica se secó con carbonato sódico y se usó para la reacción) y se calentó la mezcla reaccional en baño de vapor durante 1/2 hora. Luego se la vertió en ácido clorhídrico diluido, frío, y se la extrajo con benceno para eliminar las impurezas. Se alcalinizó la parte acuosa con hidróxido potásico concentrado y se extrajo el producto de la reacción con cloruro de metileno. Se separó la capa orgánica, se la secó y se la concentró en vacío. El residuo fue disuelto en metanol frío y tratado con un exceso de cloruro de hidrógeno metanólico alrededor de 8-n. Se añadió éter y se separó por filtración la sustancia cristalina. La recristalización en una mezcla de metanol, éter y algún cloruro de hidrógeno metanólico añadido dió el diclorhidrato de 1-(2-dimetilaminoetil)-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, en forma de prismas incoloros, fundentes a 232-233°.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Una solución acuosa de 1 g del diclorhidrato anteriormente obtenido se alcalinizó con hidróxido sódico diluido^{frío} y se extrajo con cloruro de metileno. Se secó la capa orgánica y se la concentró en vacío hasta sequedad. La base libre residual se recristalizó varias veces en una mezcla de éter y éter de petróleo, y formó

25.



285615

prismas incoloros de 1-(2-dimetilamino-etil)-5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, que fundieron a 121-122°.

EJEMPLO 2

5. Se agitó a temperatura ambiente, durante 1 hora una solución de 6 g de 5-fenil-7-trifluorometil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona y 1,1 g de metóxido sódico. Se añadió a la mezcla reaccional una solución de 0,022 moles de cloruro de dimetilaminoetilo en 60 cc de benceno (preparada como en el Ejemplo 1) y se prosiguió la agitación
10. durante 4 horas a temperatura ambiente y durante 1 hora a 60°. Se enfrió la mezcla reaccional, se la vertió en ácido clorhídrico diluido y enfriado con hielo y se la extrajo con cloruro de metileno. Se alcalinizó la parte
15. acuosa con solución de hidróxido potásico y se la extrajo con cloruro de metileno. Se seco la capa orgánica y se la concentró en vacío hasta sequedad. El residuo se trató con una mezcla de éter y éter de petróleo y se filtró. El filtrado se concentró en vacío y el residuo se disolvió en
20. metanol. Se añadió un exceso de cloruro de hidrógeno metanólico 8-n y éter y se separó por filtración el diclorhidrato bruto, cristalino, de 1-(2-dimetilamino-etil)-5-fenil-7-trifluorometil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona.



= 10 =

285615

Después de recristalización en una mezcla de metanol, éter y unas gotas de cloruro de hidrógeno metanólico, el producto formó agujas incoloras, que se decoloran a 170° y funden alrededor de 217-221°.

5. EJEMPLO 3

Se hirvió brevemente en reflujo, resguardándola de la humedad atmosférica, una mezcla agitada de 5,52 g de sodio y 300 cc de metanol anhidro. La solución de metóxido sódico que resultó se agitó y se enfrió en un baño de hielo durante la adición, en una sola porción, de 54,2 g de 5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona. Luego se añadieron 100 cc de dimetilformamida anhidra para efectuar la solución de algún material no disuelto y se agitó la mezcla homogénea durante 2 horas, a temperatura ambiente, hasta formación completa de la sal sódica de 5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona. Luego se agitó la mezcla durante 1 hora en un baño de hielo mientras se añadía a gotas una solución toluénica de 0,35 moles de 2-cloro-N,N-diétil-etilamina. Se prosiguió la agitación durante 2 horas más, a 0°, seguido por un período durante la noche a temperatura ambiente. Luego se concentró la mezcla en vacío, a 20°, para eliminar los disolventes más volátiles; el residuo se vertió en 1,5 litros de



285615

- agua helada, y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno. La mezcla resultante se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó, con lo que se obtuvo una goma de color pardo, que se trató con 1 litro de agua y con ácido clorhídrico 3-n suficiente para hacer ácida la solución, seguido por extracción con 1 litro de éter para eliminar las impurezas no básicas. Después se hizo básica la capa acuosa por adición de solución 3-n de hidróxido sódico, mientras se enfriaba la mezcla en un baño de hielo. El precipitado resultante se extrajo con éter y los extractos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron, con lo que se obtuvo una goma de color pardo pálido, que fue mezclada con ácido clorhídrico metanólico (1,1 equivalentes) y filtrada. El filtrado se diluyó con éter y el precipitado resultante se separó por filtración y se recristalizó en metanol/éter, con lo que se obtuvo el clorhidrato de 1-(2-dietilaminoetil)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, que fue convertido en la base libre por tratamiento con exceso de solución diluida de hidróxido sódico y extracción del producto con cloruro de metileno. El extracto de cloruro de metileno se lavó luego con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se disolvió en cloruro de metileno y se cromatografió en una columna de alúmina Woelm (actividad III, neutra; empleada en cantidad de unas 10 a 20 veces
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



285615

- el peso del producto bruto). La primera fracción fue cristalizada en hexano y recristalizada varias veces en pentano, con lo que se obtuvo la 1-(2-dietilamino-etil)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
5. en forma de prismas incoloros, que fundieron a 79-81°.

- La solución toluénica antes mencionada de 2-cloro-N,N-dietil-etilamina se preparó añadiendo en porciones 0,35 moles del clorhidrato sólido de la amina a una mezcla agitada de una solución acuosa al 50% de hidróxido sódico (hecha a base de 0,39 moles de hidróxido sódico) y 200 cc de tolueno, enfriada en un baño de hielo.
10. La solución toluénica resultante fué decantada de la pulpa, casi sólida, de precipitado inorgánico, que luego se lavó por decantación con 50 cc de tolueno. Los extractos toluénicos combinados se secaron luego durante 15 minutos sobre carbonato potásico anhidro, a 5°, se filtraron
15. y se guardaron a 5° hasta el uso.

E J E M P L O 4

- Una sal toluénica de 0,35 moles de 2-cloro-N,N-dimetiletetilamina, preparada como en el Ejemplo 3,
20. se añadió a gotas y agitando, en el curso de 1 hora, a un baño de hielo que contenía la sal sódica de 54,2 g de 5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, preparada también como en el Ejemplo 3 anterior. Se prosiguió la



285615

- agitación durante 2 horas más a 0°, se guido por un período durante la noche a temperatura ambiente. Luego se concentró la mezcla en vacío, a 20°, se vertió el residuo en 1,5 litros de agua helada, se extrajo con cloruro de metileno la mezcla resultante y el extracto de cloruro de metileno se lavó con agua, se sacó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó, con lo que se obtuvo una goma de color pardo. Se trató este material con 1 litro de agua y con ácido clorhídrico 3-n suficiente para hacer ácida la solución, seguido por extracción con 1 litro de éter. La capa acuosa que quedó se hizo básica por adición de solución 3-n de hidróxido sódico, con enfriamiento contemporáneo de la mezcla en un baño de hielo. Se extrajo el precipitado resultante, se le lavó con agua, se le secó sobre sulfato sódico anhidro y se le evaporó, con lo que se obtuvo una goma de color pardo pálido, que fue mezclada con ácido clorhídrico metanólico (1,1 equivalentes) y filtrada. El filtrado se diluyó con éter y el precipitado resultante, constituido por el clorhidrato de 1-(2-dimetil-amino-etil)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, se separó por filtración y se recrystalizó en etanol/éter. Luego se la convirtió en la base libre por tratamiento con exceso de solución diluida de hidróxido sódico y extracción con cloruro de metileno. Luego se lavó con agua el extracto de cloruro de metileno, se le secó sobre sulfato
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



285615

sódico anhidro y se le evaporó; el residuo, que fue cristalizado varias veces en éter/hexano, dio la 1-(2-dimetil-amino-etil)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, en forma de prismas de color amarillo pálido, fundentes a 96-98°.

EJEMPLO 5

- Una solución toluénica de 0,35 moles de 3-cloro-N,N-dimetilpropilamina, preparada como en el Ejemplo 3, se añadió a gotas, en el curso de 1 hora, agitando y enfriando en baño de hielo, a una solución de la sal sódica de 54,2 g de 5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, también preparada como en el Ejemplo 3 anterior. Se prosiguió la agitación durante 3 horas más a 0°, seguido por un período durante la noche a temperatura ambiente. Luego se concentró la mezcla en vacío a 20°, se vertió el residuo en 1,5 litros de agua helada, se extrajo con cloruro de metileno la mezcla resultante y el extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó, con lo que se obtuvo un residuo que fue tratado con 1 litro de agua y con ácido clorhídrico 3-n suficiente para hacer ácida la solución resultante, seguido por extracción con 1 litro de éter. La capa acuosa que quedó se hizo luego básica por adición de solución 3-n de hidróxido sódico,



285615

- con enfriamiento contemporáneo en baño de hielo. El precipitado resultante se extrajo con éter y el extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó, con lo que se obtuvo una goma de color amarillo pálido,
5. que fue mezclada con ácido clorhídrico metanólico (1,1 equivalentes). Se filtró la mezcla resultante, se diluyó el filtrado con éter y el precipitado resultante, constituido por el clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, fue separado por
10. filtración y recristalizado en metanol/éter. Para obtener la base libre, se trató el clorhidrato con exceso de solución de hidróxido sódico, seguido por extracción con cloruro de metileno. Luego se lavó con agua el extracto de cloruro de metileno, se secó este sobre sulfato sódico
15. anhidro, se le volvió a disolver en cloruro de metileno y se le cromatografió en una columna de alúmina Woelm (actividad III; empleada en cantidad de unas 10 a 20 veces el peso de producto bruto por purificar). La primera fracción fue recristalizada en hexano, con lo que se obtuvieron
20. prismas incoloros de 1-(3-dimetilamino-propil)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona. fundentes a 94-96°.



285615

EJEMPLO 6

- 13 g de 5-(2-cluoro-fenil)-7-cloro-3H-1,4-
-benzodiazepin-2(1H)-ona se disolvieron en 100 cc de
N,N-dimetilformamida y se trataron con 10,3 cc de una
5. solución de metóxido sódico en metanol que contenia
54 milimoles (2,95 g) de metóxido sódico. La solución
resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora
y luego se enfrió hasta 0° en una mezcla de hielo y sal.
Se preparó una solución de cloruro de dietilaminoetilo
10. por disolución de 13,8 g de clorhidrato del cloruro de
dietilaminoetilo en solución diluida y fria de hidróxido
sódico y extracción de la base con tolueno (4 x 50 cc).
Los extractos toluénicos se combinaron, se secaron sobre
sulfato sódico anhidro, se filtraron y se añadieron a la
15. mezcla reaccional. Se dejó reposar la mezcla durante
70 horas y luego se la concentró hasta pequeño volumen
bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en 100 cc
de cloruro de metileno, lavado con 75 cc de agua y con
solución de salmuera saturada (3 x 50 cc) y filtrado sobre
20. alúmina neutra (de grado 1). Se evaporó el filtrado hasta
sequedad y se recogió en éter el aceite incoloro resul-
tante, que luego fue saturado con cloruro de hidrógeno.
Se separó por filtración el precipitado, de color amarillo
pálido, y se le recristalizó en metanol/éter, con lo que



285615

obtuvo diclorhidrato de 1-dietilaminoetil-5-(2-fluoro-
-fenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, en forma
de varillas de color amarillo pálido, fundentes a 190-220°.

EJEMPLO 7

5. A una suspensión de 23 g de 4-óxido de 5-fenil-
-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 100 cc de
clorobenceno se añadieron 3,3 g de metóxido sódico. Se
separaron por destilación a presión atmosférica unos
20 cc del disolvente y se añadió una solución de 0,16 moles
10. de cloruro de dietilaminoetilo en unos 80 cc de cloroben-
ceno. Se hirvió la mezcla reaccional en reflujo durante
4 horas, se la enfrió y se la extrajo con ácido clorhídri-
co diluido. Se separó la capa acuosa que contenía el pro-
ducto reaccional, se la alcalinizó con hidróxido sódico
15. diluido y frío y se la extrajo con éter. Se separó la
capa etérea, se la secó y se la concentró en vacío hasta
sequedad. El residuo fue cristalizado en éter y dio el
4-óxido de 1-(2-dietilamino-etil)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-
-benzodiazepin-2(1H)-ona, que, después de cristalizado
20. en éter, formó placas incoloras, fundentes a 121-122°.

La solución de cloruro de dietilaminoetilo se
preparó a base del clorhidrato de la misma manera que se
ha descrito en el Ejemplo 1, empleando como disolvente
clorobenceno en vez de tolueno.



= 18 =

285615

5. Se hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica, en presencia de unos 2 g de níquel Raney húmedo, una solución de 3,85 g de 4-óxido de 1-(2-dietil-amino-etil)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 30 cc de metanol. Después de la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno, se filtró la solución y se concentró el filtrado en vacío. Se extrajo el residuo con hexano, se concentró en vacío la solución hexánica y se cristalizó el residuo en una mezcla de éter y pentano,
10. con lo que se obtuvieron prismas incoloros de 1-(2-dietil-amino-etil)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, fundentes a 79-81°.

EJEMPLO 8.

15. 0,10 moles de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona se disolvieron en 250 cc de dimetilformamida anhidra y se convirtieron en la sal sódica por adición de
20. 0,11 moles de metóxido sódico, seguido por agitación y calentamiento de la mezcla reaccional en un baño de vapor durante 15 minutos. Luego se añadió cuidadosamente a la mezcla calentada, en el curso de unos 30 minutos, una solución de 0,11 moles de cloruro de 3-dietilamino-propilo en tolueno anhidro (200 cc). Se prosiguieron la agitación y el calentamiento en el baño de v. por durante 1½ horas y



285615

- después se concentró la mezcla en vacío, a temperatura de 50 a 60°. La solución concentrada resultante se vertió despacio en una mezcla de hielo y agua, lo que produjo la precipitación del producto bruto. Este se purificó añadiendo a una suspensión acuosa del producto bruto ácido clorhídrico 3-n suficiente para hacer fuertemente ácida la solución (pH < 1). Por extracción con éter (1 litro) se apartaron las impurezas no básicas. Luego se enfrió la capa ácidoacuosa y se la hizo básica añadiendo solución 3-n de hidróxido sódico. El producto precipitado resultante se aisló por extracción con cloruro de metileno y evaporación del extracto lavado y secado. Las recristalizaciones en hexano dieron 7-cloro-1-(3-dietilamino-propil)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 88-90°C.
- 5.
- 10.
15. Este compuesto fue convertido en el diclorhidrato disolviéndolo en ácido clorhídrico metanólico 2-n frío (2,2 a 2,4 equivalentes) y evaporando la solución a 20°. El residuo se cristalizó por trituración con éter anhidro. La recristalización en una mezcla de etanol/acetona/éter dio la 7-cloro-1-(3-dietilamino-propil)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 208-210° (de forma de diclorhidrato).
- 20.



= 20 =

285615

De manera análoga pueden prepararse los compuestos siguientes:

5. - la 7-cloro-1-(2-dimetilamino-1-metil-etil)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 134-135° (del hexano);
- el diclorhidrato de 7-cloro-1-(2-dimetilamino-1-metil-etil)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 165-168° (de isopropanol/éter);
10. - la 7-cloro-5-fenil-1-(2-pirrolidino-etil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 106-107° (del hexano);
- el monomaleato de 7-cloro-5-fenil-1-(2-pirrolidino-etil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 157-159° (de acetona);
15. - el dimaleato de 7-cloro-1- β -(4-metil-1-piperazinil)-propil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 180-182° (del metanol);
20. - el dimaleato de 7-cloro-1- β -(4- β -hidroxi-etil)-1-piperazinil)-propil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 121-123° (de acetona);



285615

- el dimaleato de 7-cloro-5-fenil-1- β -(1-piperazinil)-propil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 120-122° (de acetona);
- 5. - la 7-cloro-1- α -(4-metil-1-piperazinil)-etil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 159-160° (de acetona/hexano);
- el dimaleato de 7-cloro-1- α -(4-metil-1-piperazinil)-etil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 156-160° (de metanol/acetona);
- 10. - el dimaleato de 7-cloro-5-fenil-1- α -piperazino-etil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 172-178° (de metanol/acetona);
- 15. - la 7-cloro-1-(2-morfolino-etil)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 144-146° (de acetona/hexano); punto de fusión del monomaleato, 156-157° (prismas incoloros, de la acetona);
- la 7-cloro-5-fenil-1-(2-piperidino-etil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas incoloros, de punto de fusión 90-92° (del hexano); punto de fusión del monomaleato, 172-173° (prismas incoloros, de la acetona);
- 20. - la 7-cloro-5-(2-cloro-fenil)-1-(2-dietilamino-etil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas incoloros, de punto de fusión 68-70° (del hexano);



= 22 =

285615

- la 7-cloro-1-(3-dimetilamino-propil)-5-fenil-3H-14-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas incoloros, de punto de fusión 90-92° (del hexano);
- 5. - el triclorhidrato de 7-cloro-1- Δ^2 -(4-metil-piperazino)-etil-5-(2-fluoro-fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 225-239° (de metanol/éter);
- 10. - el clorhidrato de 7-cloro-5-(2-fluoro-fenil)-1-(3-piperazino-propil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 235-255° (descomposición; de metanol/éter);
- 15. - el dimaleato de 7-cloro-5-(2-fluoro-fenil)-1- Δ^3 -(4-metil-piperazino)-propil-7-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 185-187° (del metanol);
- 20. - el dimaleato de 7-cloro-5-(2-fluoro-fenil)-1-(3- Δ^4 - Δ^2 -hidroxi-etil-piperazino)-propil-7-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 120-123°;
- el dimaleato de 7-cloro-5-(2-fluoro-fenil)-1-(3- Δ^4 -(2-viniloxi-etil)-piperazino)-propil-7-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas amarillos, de punto de fusión 115-122° (de la acetona);



285615

- el trimaleato de 7-cloro-1-(3-~~4~~(2-etoxi-etil)-1-pipera-
zinil~~7~~-propil)-5-(2-fluoro-fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-
-2(1H)-ona, de punto de fusión 125-133° (de la acetona).

5. EJEMPLO 9.

Se trataron con una colución toluénica de cloruro
de 2-dietilamino-etilo (36,6 milimoles), como se ha descrito
en el ejemplo 6, 5,6 g (18,3 milimoles) del derivado sódico
de la 7-cloro-4-metil-5-(2-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-3H-1,3-
-benzodiazepin-2(1H)-ona en 20 cc de N,N-dimetilformamida.
Se aisló el producto en la forma de la base y se le recris-
talizó en éter de petróleo (punto de ebullición, 30-60°)
para obtener la 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-4,5-dihidro-
-5-(2-fluoro-fenil)-4-metil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
de punto de fusión 83-85°.

La 7-cloro-4-metil-5-(2-fluoro-fenil)-4,5-
-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona empleada como
material de partida puede prepararse así:

20. Una solución de 5,9 g (0,0197 moles) de 7-cloro-
-5-(2-fluoro-fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en
60 cc de ácido acético glacial se hidrogena a temperatura
ambiente y presión atmosférica en presencia de 0,6 g de
óxido de platino, hasta que se han absorbido 0,0197 moles



= 24 =

285615

5. da hidrógeno. Luego se separa el catalizador por filtración, se elimina el disolvente bajo presión reducida y se obtiene un producto cristalino. La recristalización en acetona da la 7-cloro-4,5-dihidro-5-(2-fluoro-fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en forma de agujas blancas, que funden a 214-215°.

10. Una solución de 16 g de la 7-cloro-5-(2-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 30 cc de benceno y 10 cc de N,N-dimetilformamida se hierve en reflujo durante 15 minutos con 14,2 g de yoduro de metilo. Se evapora el exceso de yoduro de metilo y se añaden 50 cc de agua. Luego se deja enfriar la mezcla reaccional en agitación. Se diluye esta mezcla con agua hasta 400 cc y se la extrae cuatro veces con porciones de 15. 100 cc de cloruro de metileno. Los extractos combinados se filtran y se secan sobre sulfato sódico anhidro. La extracción del disolvente y la recristalización del residuo en cloruro de metileno/éter de petróleo (30-60°) dan la 20. 7-cloro-4-metil-5-(2-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, en forma de prismas blancos, fundentes a 185,6°.

El derivado sódico de la 7-cloro-4-metil-5-(2-fluoro-fenil)-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona se prepara añadiendo despacio y a temperatura de 0°, a una solución agitada de 10 g del compuesto generador y 60 cc



285615

de N,N-dimetilformamida, metóxido sódico en metanol (10 cc de una solución que contiene 4,35 milimoles por cc). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos y queda entonces lista para el uso.

5.

EJEMPLO 10.

10. Se hidrogenó una suspensión de 0,3 g de óxido de platino en 30 cc de ácido acético glacial. Al catalizador reducido se añadió una solución de 4,6 g (15,1 milimoles) de 7-cloro-1-metil-5-(2-fluoro-fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 45 cc de ácido acético glacial y se acabó de hidrogenar la mezcla (338 cc, 15,1 milimoles de H₂). Se eliminó el catalizador por filtración y se evaporó el ácido acético bajo presión reducida. Se recogió 15. el residuo en 50 cc de cloruro de metileno y se le lavó con una solución al 30% de carbonato sódico (2 x 20 cc). Se lavó la solución resultante, para desalcalinizarla, se la secó y se la concentró. La recristalización en una 20. mezcla de acetona/éter de petróleo (punto de ebullición, 30-60°) dio la 7-cloro-4,5-dihidro-5-(2-fluoro-fenil)-1-metil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 135-136°.

Una solución de 2,0 g (6,5 milimoles) de la 7-cloro-4,5-dihidro-5-(2-fluoro-fenil)-1-metil-3H-1,4-



285615

5. -benzodiazepin-2(1H)-ona en 10 cc de N,N-dimetilformamida se trató con una solución toluénica de cloruro de dietilaminoetil (5,3 g, 34,8 milimoles). Se añadió 1 g (66 milimoles) de yoduro sódico y se agitó la mezcla a 50° durante 16 horas. Se eliminaron los disolventes bajo presión reducida y se disolvió el residuo en 75 cc de cloruro de metileno. Se lavó la solución, se la secó, se la filtró sobre 10 g de alúmina y se la concentró hasta sequedad. El residuo fue disuelto en éter y cloruro de hidrógeno. Se filtró el producto, y la recristalización en acetona dio el clorhidrato de 7-cloro-4-(2-dietilaminoetil)-4,5-dihidro-5-(2-fluoro-fenil)-1-metil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 186-193°.

15. E J E M P L O 11.

20. Se redujo con hidrógeno sobre platino (1,5 g de óxido de platino), tal como se ha descrito en el ejemplo 9, una solución de 26,4 g (68,8 milimoles) de 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluoro-fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 150 cc de ácido acético glacial. La recristalización del producto en una mezcla de éter/éter de petróleo (punto de ebullición, 30-60°) dio la 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-4,5-dihidro-5-(2-fluoro-fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, fundente a 98-99°.



= 27 =

285615

5. El diclorhidrato se preparó haciendo pasar cloruro de hidrógeno por una solución metanólica de la base pura. La adición de éter a la solución precipitó el producto, que fue recristalizado de una mezcla de metanol y éter y dio varillas incoloras, de punto de fusión 175-190° (descomposición).

10. Una mezcla de 6 g (15,5 milimoles) de la 7-cloro-1-(2-dietilamino-etil)-4,5-dihidro-5-(2-fluoro-fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona y 8,8 g (62 milimoles) de yoduro de metilo en 60 cc de N,N-dimetilformamida se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. Luego se vertió la mezcla en 1 litro de agua y se extrajo el producto en cloruro de metileno (2 x 35 cc). Los extractos de cloruro de metileno se combinaron, se lavaron, se secaron y se evaporaron. El producto fue recristalizado en una
15. mezcla de acetona y éter, lo que dio el yoduro metílico de la 7-cloro-1-(2-distilamino-etil)-4,5-dihidro-4-metil-5-(2-fluoro-fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 185-190°.



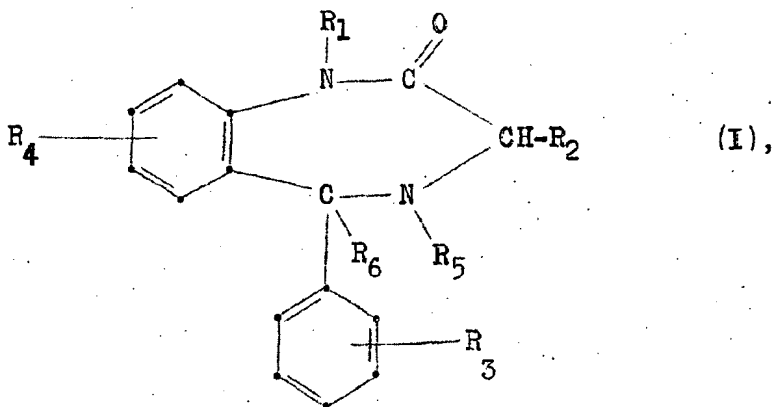
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense Nº 176.901 del 2 de marzo de 1.962:

5.

1. Un procedimiento para la fabricación de derivados benzodiazepínicos de la fórmula general

10.



15.

donde R_1 representa hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo o el grupo $-C_nH_{2n}N$ $\begin{matrix} R_7 \\ R_8 \end{matrix}$,

20.

R_2 representa hidrógeno o alquilo,



285615

R_3 representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o nitro,

R_4 representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro o alquiltio,

5. R_5 representa hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo o el grupo $-C_n H_{2n} N$ $\begin{matrix} R_7 \\ R_8 \end{matrix}$,

siendo uno por lo menos de los símbolos R_1 y R_5 el grupo $-C_n H_{2n} N$ $\begin{matrix} R_7 \\ R_8 \end{matrix}$,

10. R_6 representa hidrógeno o, junto con R_5 , un enlace C-N adicional

R_7 y R_8 representan individualmente alquilo o, tomados junto con el átomo de nitrógeno, un anillo monoheterocíclico que contiene a lo sumo otroheteroátomo más de oxígeno o nitrógeno y

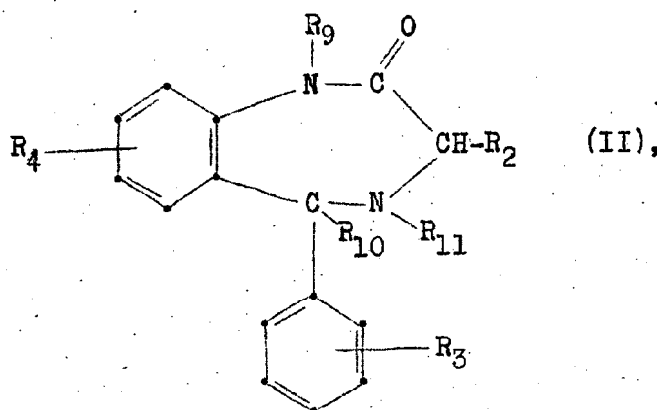
15.

n es un número entero por valor de 2 a 7,

y de sus sales, que se caracteriza por el hecho de hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general



285615

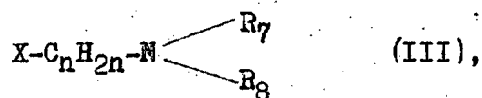


donde R_9 representa hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo,

10. R_{10} y R_{11} representan hidrógeno o, tomados juntos, un enlace C-N adicional, en cuyo caso el átomo de nitrógeno en posición 4 puede llevar un átomo de oxígeno, siendo por lo menos uno de los símbolos R_9 y R_{11} hidrógeno, y

15. R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado expuesto antes,

con un haluro de la fórmula general



20. donde X representa cloro, bromo o yodo y \underline{n} , R_7 y R_8 tienen el significado expuesto antes,



285615

desdoblarse, si es preciso, el átomo de oxígeno en posición 4 y transformarse, si se desea, el producto obtenido en una sal.

5. 2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que comprende el reducir, en cualquier fase del procedimiento, un compuesto

que tiene la configuración $\begin{array}{c} 5 \\ \diagdown \\ C = N \\ | \end{array}$.

10. 3. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que comprende alquilar, alquenilar o alquinilar un compuesto obtenido que está insustituido en la posición 1 o la posición 4.

15. 4. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1 o la 3, caracterizado por el hecho de que la sustitución en posición 1 se efectúa formando primeramente el derivado 1-sódico y haciendo reaccionar este último con el agente que introduce en la posición 1 el radical deseado.

20. 5. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1 o la 4, caracterizado por el hecho de que comprende el hacer reaccionar una 7-halo-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con una di-alquilamina inferior.

6. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivin-



285615

dicación 5, caracterizado por el hecho de que comprende el hacer reaccionar 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con dietilamina.

5. 7. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que comprende el hacer reaccionar 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con dimetilamina.

10. 8. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1 o la 4, caracterizado por el hecho de que comprende el hacer reaccionar 7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con dimetilamina.

15. 9. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1 o la 4, caracterizado por el hecho de que comprende el hacer reaccionar 7-trifluorometil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con dimetilamina.

10. 10. Un procedimiento para la fabricacion de derivados benzodiazepínicos.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 32 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 1 de marzo de 1.963.

p. a.

JAIWE ISERN MIRALLES

P.P.