

RAN 4008/32 A cin 2 I



1965  
309168

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

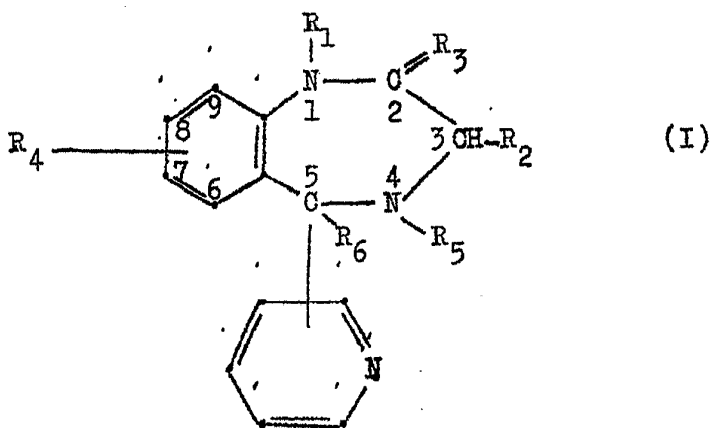
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS  
BENZODIAZEPINICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-  
LA ROCHE & CO. SOCIETE ANONYME, residente en BASILEA (Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas 5-fenil-3H-1,4-benzodiazepinas, que pueden representarse por la fórmula general siguiente:

5.



10.



- donde  $R_1$  representa hidrógeno, alquilo, alquenido, alquinilo o unos de los grupos  $-C_nH_{2n}$ -halógeno y  $-C_nH_{2n}N \begin{matrix} /R_7 \\ \backslash R_8 \end{matrix}$ ,  $R_2$  representa hidrógeno, alquilo, hidroxilo o alcanoiloxi;  $R_3$  representa O o  $H_2$ ;
5.  $R_4$  representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, alquilo o alquiltio;  $R_5$  representa hidrógeno, alquilo, alquenido, alquinilo o uno de los grupos  $-C_nH_{2n}$ -halógeno y  $-C_nH_{2n}N \begin{matrix} /R_7 \\ \backslash R_8 \end{matrix}$ , siendo uno por lo menos de los símbolos  $R_1$  y  $R_5$  un grupo  $-C_nH_{2n}$ -halógeno o  $-C_nH_{2n}N \begin{matrix} /R_7 \\ \backslash R_8 \end{matrix}$ ;
10.  $R_6$  representa hidrógeno o, junto con  $R_5$ , una ligadura<sup>8</sup> adicional C-N, en cuyo caso el átomo de nitrógeno en la posición 4 puede llevar un átomo de oxígeno;  $R_7$  y  $R_8$  representan individualmente hidrógeno o alquilo o, tomados junto con el átomo de nitrógeno,
15. una estructura de anillo monoheterocíclico que incluye a lo sumo otro heteroátomo más de oxígeno o nitrógeno, siendo uno por lo menos de los símbolos  $R_7$  y  $R_8$  distinto de hidrógeno; y  $n$  es un número entero por valor de 2 a 7.
20. y a sus sales.

Las expresiones "alquilo", "alquenido" y "alquinilo", tal como se usan en esta exposición, se refieren a grupos de alquilo inferior, alquenido inferior y alquinilo inferior, respectivamente, lo mismo de cadena recta que de cadena ramificada, como

25. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, alilo, propargilo

3 091 68



- y análogos con 7 átomos de carbono a lo sumo. La agrupación  $-C_nH_{2n}-$  representa grupos de alquileo inferior con cadena recta o ramificada que contienen dos a siete átomos de carbono entre los átomos de nitrógeno o los átomos de nitrógeno y halógeno
5. Unidos por ellos, como etileno, propileno, butileno y análogos. El anillo monoheterocíclico que puede estar adyacente a este grupo alquilénico se deriva de una estructura de anillo monoheterocíclico de 5 o 6 miembros, la cual puede contener uno o dos átomos de nitrógeno o bien un átomo de nitrógeno y un átomo de
10. oxígeno. Ejemplos de tales anillos monoheterocíclicos son pirrolidino, piperazino, piperidino, morfolino y análogos, así como sus derivados substituidos. Entre los substituyentes aptos para formar los derivados substituidos se incluyen los grupos alquílicos de cadena recta o ramificada, como metilo o etilo,
15. los grupos alquenoiloxi-alquílicos como viniloxietilo, los grupos hidroxialquílicos como hidroxietilo y los grupos alcoxi-alquílicos como etoxietilo. Cuando la estructura cíclica contiene otro heteroátomo de nitrógeno más, el substituyente está de preferencia ligado a él. En una modalidad preferida,  $R_7$  y  $R_8$  son ambos
20. alquilo.
- En un aspecto preferido, la citada estructura de anillo heterocíclico está saturada en el núcleo y por lo tanto  $R_7$  y  $R_8$ , cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno y, a lo sumo, otro heteroátomo de oxígeno o nitrógeno más, representan N-alquil-
25. -piperazinilo, N-hidroxialquil-piperazinilo, N-alquiloalquil-

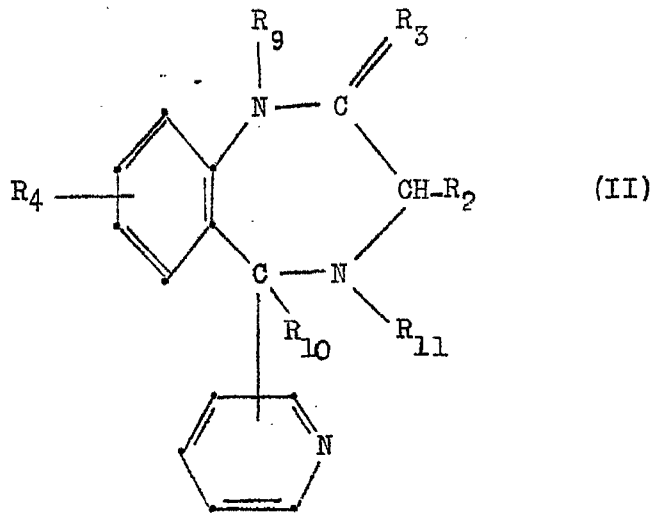
3 0 9 1 6 8



-piperazinilo, N-alqueniloxialquil-piperazinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo y piperidinilo. La expresión "halógeno" incluye todos los cuatro halógenos.

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

5.



15.

en que  $R_9$  y  $R_{11}$  representan hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo o el grupo  $-C_nH_{2n}N\begin{matrix} R_7 \\ R_8 \end{matrix}$ ;

$R_{10}$  representa hidrógeno o, tomado junto con  $R_{11}$ , una ligadura adicional C-N, en cuyo caso el átomo de nitrógeno en la posición 4 puede llevar un átomo de

20.

oxígeno, siendo uno por lo menos de los símbolos  $R_9$  y  $R_{11}$  hidrógeno; y  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$  y  $R_8$  tienen el significado indicado antes,

con un compuesto de la fórmula general



en que X representa halógeno, Z representa halógeno o los grupos  $\begin{matrix} R_7 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_8 \end{matrix}$  y  $\underline{n}$ ,  $R_7$  y  $R_8$  tienen el significado indicado antes,

5. en hacer reaccionar el compuesto así obtenido, si se desea y en el caso en que se use un reactivo III en que Z sea halógeno, con una amina de la fórmula general .



10.

en que  $R_7$  y  $R_8$  tienen el significado indicado antes, y en transformar el producto obtenido, si se desea, en una sal.

Ejemplos de halógeno incluidos en los compuestos de la fórmula III son el cloro, el bromo y el yodo. En una modalidad preferida, X representa bromo y Z representa cloro.

15.

En caso de que se desee substitución en la posición 1, es preferible convertir la correspondiente 5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona cuyo átomo de nitrógeno en posición 1 está insubstituido, es decir, lleva un átomo de hidrógeno unido a él, en su derivado 1-sodio, por medio, por ejemplo, de metóxido sódico, hidruro sódico o análogos, antes de la reacción con un compuesto de la fórmula  $X-C_nH_{2n}-Z$ , puesto que el substituyente sodio en la posición 1 favorece la substitución en esa posición.

20.

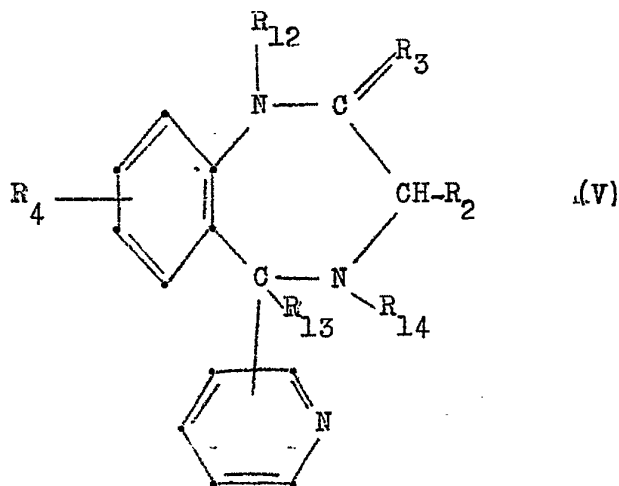
La reacción del material de partida de la fórmula II con



un compuesto de la fórmula  $X-C_nH_{2n}-Z$  puede efectuarse en un medio disolvente orgánico inerte, empleando uno o más disolventes orgánicos inertes, como metanol, etanol, dimetilformamida, benceno, tolueno, N-metil-pirrolidona o análogos. La temperatura y la presión no son críticas y la reacción puede realizarse a la temperatura ambiente y con presión atmosférica o a temperaturas elevadas y/o presiones elevadas. Dihaluros aptos de la fórmula III anterior son, por ejemplo, el 1-bromo-3-cloropropano, el cloruro de 2-bromoetilo y el 1-bromo-4-clorobutano.

10. El tratamiento de una benzodiazepina de la fórmula general II con un dihaluro de la fórmula general III da un compuesto de la fórmula general

15.



20.

3 0 9 1 6 8



5. en que  $R_{12}$  y  $R_{14}$  representan hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo o uno de los grupos  $-C_nH_{2n}$ -halógeno y  $C_nH_{2n}N$   $\begin{matrix} /R_7 \\ \backslash R_8 \end{matrix}$  siendo un grupo  $-C_nH_{2n}$ -halógeno uno por lo menos de los símbolos  $R_{12}$  y  $R_{14}$ ;  $R_{13}$  representa hidrógeno o, junto con  $R_{14}$ , una ligadura C-N adicional, en cuyo caso el átomo de nitrógeno en la posición 4 puede llevar un átomo de oxígeno; y  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$  y  $R_8$  tienen el significado expuesto antes.

10. El tratamiento de un compuesto de la fórmula general V con una amina secundaria de la fórmula general IV puede realizarse en un medio disolvente orgánico inerte, utilizando uno o más disolventes orgánicos inertes, como la acetona, la metiletilcetona, el metanol, el etanol, la dietilformamida, el benceno, el nitrometano y la N-metilpirrolidona o análogos. Tampoco aquí son críticas la temperatura y la presión, y la reacción puede efectuarse a la temperatura ambiente y con presión atmosférica o a temperaturas elevadas y/o con presiones elevadas. La reacción se desarrolla preferentemente en presencia de un haluro alcalino, como el yoduro sódico.

15. En caso de obtenerse un compuesto que lleve un átomo de oxígeno en la posición 4, puede disociarse este átomo de oxígeno, por ejemplo mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado, como el níquel Raney, o mediante tratamiento con un agente reductor, por ejemplo un trihaluro de fósforo como el tricloruro fosfórico.
- 20.
- 25.

309168



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

10. Los compuestos obtenidos que estén insustituídos en la posición 1 o 4 pueden ser convertidos en los correspondientes compuestos sustituidos con un radical alquílico, alquénílico o alquinílico en dicha posición por reacción con un haluro de alquilo, de alquénilo o de alquinilo. Aquí también, en el caso de que la sustitución deba efectuarse en la posición 1, se prefiere efectuar primeramente la conversión al correspondiente derivado 1-sodio. Además, puede introducirse un sustituyente en la estructura del anillo heterocíclico; por ejemplo, un grupo

15. -NH- presente en el anillo heterocíclico puede ser substituido con un sustituyente alquílico, alquéniloalquílico, hidroxialquílico o alcoxialquílico por reacción con el haluro apropiado.

20. El material de partida de la fórmula II puede llevar ya una cadena lateral básica  $\begin{matrix} & R_7 \\ & / \\ -C & H_n & N \\ & \backslash & \backslash \\ & & R_8 \end{matrix}$ . Los compuestos de esta índole pueden prepararse por reacción del compuesto insubstituido apropiado con un haluro de la fórmula halo- $\begin{matrix} & R_7 \\ & / \\ -C & H_n & N \\ & \backslash & \backslash \\ & & R_8 \end{matrix}$ , en analogía con la reacción principal del procedimiento de este invento.

25. Los compuestos de la fórmula I anterior en que R<sub>4</sub> es nitro pueden reducirse mediante técnicas convencionales, por



- ejemplo hidrogenación en presencia de níquel Raney, para formar el correspondiente compuesto en que  $R_4$  es amino. El compuesto resultante en que  $R_4$  es amino puede, si se desea, ser convertido en el correspondiente compuesto en que  $R_4$  es halógeno, por
5. tratamiento con ácido nitroso en presencia de un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico, seguido por tratamiento de la sustancia resultante con un ácido halohídrico fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico, en presencia de un catalizador de cobre, por ejemplo cloruro cuproso.
10. Los compuestos de la fórmula I anterior insubstituidos en la posición 1, que llevan un átomo de oxígeno en la posición 4 y en los que  $R_3$  es  $H_2$ , es decir, los 4-óxidos de 2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, se preparan a partir de las correspondientes 2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepinas, por oxidación. A fin de facilitar la oxidación del átomo de
15. nitrógeno en la posición 4, conviene proteger primeramente el átomo de nitrógeno en posición 1 con un grupo protector acílico, por ejemplo un radical de alcanilo inferior, como formilo o aceto. Habiendo protegido así el átomo de nitrógeno en posición 1, la 1-alcanilo inferior-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-
20. -benzodiazepina obtenida puede ya oxidarse con utilización de diversos agentes oxidantes de por sí conocidos, por ejemplo peróxido de hidrógeno o perácidos. En concepto de perácidos puede usarse cualquiera de los agentes oxidantes de perácido
25. conocido de que se disponga convenientemente, por ejemplo ácido



3 0 9 1 6 8

- peracético, ácido trifluoro-peracético, ácido perbenzoico, ácido perftálico y ácido persulfúrico. La oxidación puede efectuarse a la temperatura ambiente o a temperatura superior o inferior a la ambiente. La preparación de estos compuestos
5. insubstituidos no constituye parte del invento aquí expuesto
- Los compuestos de la fórmula I anterior forman sales de adición ácidas con uno o más moles (según el número de átomos de nitrógeno básicos existentes) con los ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo, como el ácido clorhídrico, el
10. 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 y análogos.
15. Los compuestos de la fórmula I anterior con una cadena lateral básica y sus sales de adición ácidas, farmacéuticamente aceptables, son útiles como anticonvulsivos, analgésicos, sedantes, relajadores de la musculatura, hipotensores y antidepresivos; además, los compuestos de la fórmula I que tienen
20. un sustituyente haloalquílico en la posición 1 y están insaturados en la posición 4,5 son útiles como anticonvulsivos; otros compuestos englobados en la fórmula I anterior son útiles como intermediarios en el procedimiento en cuestión. Los compuestos farmacéuticamente activos pueden usarse como medica-
25. mentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan los



3 091 68

- 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. Para componer los preparados pueden emplearse sustancias que no reaccionen con los compuestos, como agua, gelatina, lactosa, almidones, 5. estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida, por ejemplo 10. de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas, o bien forma líquida, por ejemplo de soluciones, emulsiones o suspensiones. Si se desea, pueden estar esterilizados y/o contener sustancias auxiliares, como agentes de conservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la 15. presión osmótica o tampones. También pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.

- Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, del invento. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados, y todos los puntos de fusión 20. están corregidos.



309168

E J E M P L O 1

Una solución de 22 g de 7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 55 cc de N,N-dimetilformamida se trató con 11 cc de una solución metanólica de metóxido sódico (0,0835 moles de NaOCH<sub>3</sub>) y se agitó durante 1/2 hora. Luego se añadieron 15 cc de una solución toluénica que contenía 0,0174 moles de cloruro de gamma-dimetilaminopropilo y se agitó la mezcla a 75°C durante 5,1/2 horas. Se eliminaron los disolventes bajo presión reducida y se disolvió en 100 cc de diclorometano el aceite residual. La solución resultante se lavó con agua, se seco y se evaporó. A continuación se disolvió el aceite en 100 cc de acetato de etilo y se filtró en 100 g de alúmina neutra activada (Grado I). Empleando acetato de etilo como eluente, se recupero de la columna 7-bromo-1,3-dihidro-1-(3-dimetilaminopropil)-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. El residuo obtenido después de eliminar el disolvente fue disuelto en metanol, para formar una solución al 10% que se saturó con cloruro de hidrógeno. Se añadió una cantidad de éter suficiente para causar enturbiamiento y se dejó enfriar durante varias horas la mezcla resultante. Con el reposo cristalizó diclorhidrato de 7-bromo-1,3-dihidro-1-(3-dimetilaminopropil)-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y fue separado por filtración. Recristalizada en una mezcla de metanol/éter, esta sal formó prismas blancos, de punto de fusión 130-146°, con descomposición.



309168

EJEMPLO 2

- Se preparó el derivado sodio de 10 g de 7-bromo-1,3--dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 25 cc de N,N-dimetilformamida empleando 0,0380 moles de metóxido sódico
5. en 5 cc de metanol y luego se añadieron a la mezcla reaccional 75 cc de una solución toluénica de cloruro de dietilaminoetilo (0,0634 moles). Se calentó la mezcla a 60° durante 2 horas y luego se la evaporó bajo presión reducida, hasta obtener un aceite. Este aceite se disolvió en 200 cc de éter, se lavó,
10. se secó y se filtró en 50 g de alúmina neutra activada (Grado I). La elusión con éter dio, después de la eliminación de los disolventes, 7-bromo-1-(2-dietilaminoetil)-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Se preparó el clorhidrato de 7-bromo-1-(2-dietilaminoetil)-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-
15. -1,4-benzodiazepin-2-ona procediendo como en el Ejemplo 1, y el producto, recristalizado en una mezcla de metanol/éter, dio prismas blancos, de punto de fusión 176-180°, con descomposición.

- Una solución de 55 g del clorhidrato de 7-bromo-1-(2--diethylaminoetil)-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-
20. -2-ona en 80 cc de ácido acético acuoso al 50% se hidrógenó a temperatura ambiente y presión atmosférica en presencia de 0,3 g de óxido de platino, hasta que se hubo absorbido un equivalente molar de hidrógeno. Luego se separó el catalizador por filtración en tierra de diatomeas y se hizo básica la mezcla



reaccional con solución de carbonato sódico (20% en peso). Se extrajo el producto con diclorometano y las capas orgánicas, después de lavadas, secadas y evaporadas, dieron 7-bromo-1-(2-dietilamino-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en forma de un aceite.

Se preparó el dibromhidrato de la 7-bromo-1-(2-dietilamino-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona como en el Ejemplo 1, utilizando bromuro de hidrógeno. Recristalizado en una mezcla de metanol/éter, este producto demostró tener un punto de fusión de 214-220°, con descomposición.

E J E M P L O 3

Formulación paréntérica

El clorhidrato de 7-bromo-1,3-dihidro-1-(3-dimetilaminopropil)-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona no es estable en solución en condiciones de almacenamiento prolongado. Por consiguiente se le prepara en ampollas dobles, de las que una contiene el medicamento seco y la otra contiene agua para inyección.



Ampolla de carga  
seca de 5 cc

5. Clorhidrato de 7-bromo-1,3-dihidro-1-  
-(3-dimetilaminopropil)-5-(2-piridil)-  
-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona 50 mg

Se llenan las ampollas, empleando una  
rellenadora eléctrica u otra rellenedora  
de tipo adecuado, con una calidad parenté-  
rica del medicamento, exenta de fibras. Se  
10. cierran las ampollas y se esterilizan a  
125° durante 2 horas. Inmediatamente antes  
del uso, se solubiliza el polvo con la solución  
siguiente:

Agua para inyección 5 cc

15. E J E M P L O 4

Formulación para pastillas

	<u>Por pastilla</u>
20. Clorhidrato de 7-bromo-1,3-dihidro-1- -(3-dimetilaminopropil)-5-(2-piridil)- -2H-1,4-benzodiazepin-2-ona	10,0 mg
Lactosa	113,5 mg
Almidón de maiz	70,5 mg
Almidón de maiz pregelatinizado	8,0 mg
Estearato cálcico	<u>3,0 mg</u>
25. <span style="float: right;">Peso total</span>	205,0 mg



Modo operatorio

- En una mezcladora de tamaño adecuado, mézclense el medicamento, la lactosa, el almidón de maiz y el almidón de maiz pregelatinizado. Pásese la mezcla por una máquina desmenuzadora, provista de tamiz y con cuchillas delanteras. Devuélvase a la mezcladora y humedézcase con agua hasta formar una pasta espesa. Pásese la masa húmeda por un tamiz (de 1,68 mm de luz de mallas) y séquense los gránulos húmedos en bandejas forradas con papel, a 43°. Vuélvase los gránulos secos a la mezcladora, añádase el estearato cálcico y mézclense bien. Comprímense los gránulos en pastillas de 200 mg de peso, empleando troquesles cóncavos normales de 8 mm de diámetro.

E J E M P L O 5

Formulación para cápsulas

	<u>Por cápsula</u>
15. Clorhidrato de 7-bromo-1,3-dihidro-1- -(3-dimetilaminopropil)-5-(2-piridil)- -2H-1,4-benzodiazepin-2-ona	25 mg .
Lactosa	158 mg
20. Almidón de maiz	37 mg
Talco	<u>5 mg</u>
Peso total	225 mg



Modo operatorio:

Mézclase el medicamento con la lactosa y el almidón de maiz en una mezcladora apropiada. Luego combínese la mezcla pasándola por una máquina desmenzadora con tamiz y con cuchillas de lanteranas. Devuélvase el polvo combinado a la mezcladora, añádase el talco y combínese a fondo. Envásese en cápsulas de gelatina de cáscara dura, en una máquina encapsuladora.

5.

E J E M P L O 6

Formulación para supositorios

10.

Por supositorio  
de 1,3 gm.

Clorhidrato de 7-bromo-1,3-dihidro-1-  
-(3-dimetilaminopropil)-5-(2-piridil)-  
-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

0,025 mg

Cera de ricino hidrogenada

1,230 gm

15.

Cera de carnauba

0,045 mg

Modo operatorio

Múndense la cera de ricino hidrogenada y la cera de carnauba en un recipiente de tamaño apropiado, forrado de vidrio o hecho de acero inoxidable; mézclase bien y enfríese la mezcla hasta 45°. Añádase el medicamento, que se habrá reducido a un polvo fino sin grumos, y agítese hasta que esté com-

20.

309168



10 FEB

pleta y uniformemente disperso. Viértase la mezcla en moldes para supositorios, a fin de formar supositorios de un peso individual de 1,3 gm. Enfríese y desmoldéese. Los supositorios pueden envolverse individualmente en papel de cera o lámina para embalaje.

5.



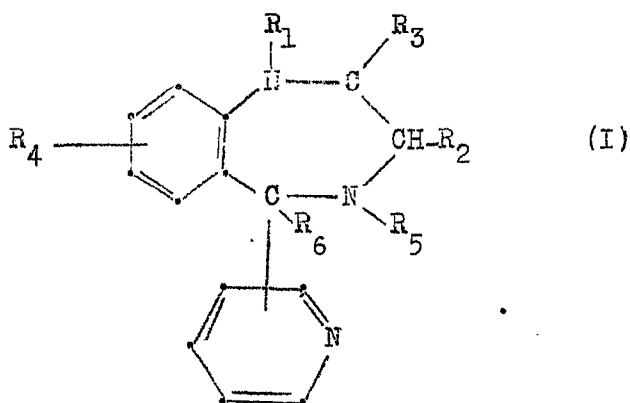
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense, serial nº 343.941 del 11 de Febrero de 1964.

5.

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

10.



15.

en que  $R_1$  representa hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo o uno de los grupos  $-C_nH_{2n}$ -halógeno y  $-C_nH_{2n}N^{R_7}R_8$ ,  $R_2$  representa hidrógeno, alquilo, hidroxi o alcanciloxi,  $R_3$  representa O o  $H_2$ ,  $R_4$

3 0 9 1 6 8

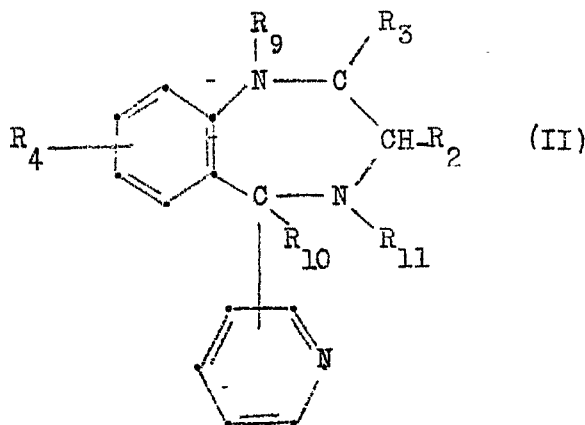
10



- representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, alquilo o alquiltio,  $R_5$  representa hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo o uno de los grupos  $-C_nH_{2n}$ -halógeno y  $-C_nH_{2n}N\begin{matrix} R_7 \\ R_8 \end{matrix}$ , siendo uno por lo menos de los símbolos  $R_1$  y  $R_5$  el grupo  $-C_nH_{2n}$ -halógeno o  $-C_nH_{2n}N\begin{matrix} R_7 \\ R_8 \end{matrix}$ ,  $R_6$  representa hidrógeno o, tomado con  $R_5$ , una ligadura C-N adicional, en cuyo caso el átomo de nitrógeno en la posición 4 puede llevar un átomo de oxígeno,  $R_7$  y  $R_8$  representan individualmente hidrógeno o alquilo o, tomados junto con el átomo de nitrógeno, una estructura de anillo monoheterocíclico que incluye a lo sumo otro heteroátomo más de oxígeno o nitrógeno, siendo uno por lo menos de los símbolos  $R_7$  y  $R_8$  distinto de hidrógeno, y  $n$  es un número entero por valor de 2 a 7

15. y de sus sales, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

20.



25.

3 0 9 1 6 8



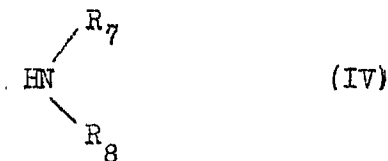
5. en que  $R_9$  y  $R_{11}$  representan hidrógeno, alquilo, alquencilo, alquinilo o el grupo  $-C_n H_{2n} N$   $\begin{matrix} /R_7 \\ \backslash R_8 \end{matrix}$ ,  $R_{10}$  representa hidrógeno o, tomado junto con  $R_{11}$ , una ligadura C-N adicional, en cuyo caso el átomo de nitrógeno en la posición 4 pueda llevar un átomo de oxígeno, siendo uno por lo menos de los símbolos  $R_9$  y  $R_{11}$  hidrógeno, y  $R_2, R_3, R_4, R_7$  y  $R_8$  tienen el significado indicado antes.

con un compuesto de la fórmula general



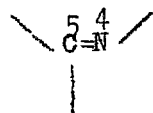
en que X representa halógeno, Z representa halógeno o el grupo  $-N$   $\begin{matrix} /R_7 \\ \backslash R_8 \end{matrix}$ , y  $n, R_7$  y  $R_8$  tienen el significado indicado antes,

15. en hacer reaccionar el compuesto así obtenido, si se desea y en el caso de usarse un reactivo III en el que Z sea halógeno, con una amina de la fórmula general



20. en que  $R_7$  y  $R_8$  tienen el significado indicado antes, y en transformar el producto obtenido, si se desea, en una sal.

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, que comprende el reducir, en cualquier período del procedimiento un compuesto de la configuración





309168

3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, que comprende el alquilar, alquenilar o alquinilar un compuesto obtenido que esté insustituido en la posición 1 o la posición 4 y/o el introducir un sustituyente en la estructura de anillo heterocíclico.
- 5.
4. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 3, en el que la sustitución en posición 1 se efectúa formando primeramente el derivado 1-sodio y haciendo reaccionar este último con el agente que introduce el radical deseado en la posición 1.
- 10.
5. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 4, que comprende el hacer reaccionar una 7-halo-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con un haluro de haloalquilo y el tratar la 7-halo-1-haloalquil-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona obtenida con una dialquilamina o el tratar dicha 7-halo-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con un haluro de dialquil-aminoalquilo.
- 15.
6. Un procedimiento como se define en la reivindicación 5, que comprende el hacer reaccionar 7-bromo-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con un haluro de 3-halopropilo y el tratar la 7-bromo-1-(3-halopropil)-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona obtenida con dimetilamina o el tratar dicha 7-bromo-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con un haluro de 3-dimetilamino-propilo.
- 20.



7. Un procedimiento como se define en la reivindicación 5, que comprende el hacer reaccionar 7-bromo-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con un haluro de 2-haloetilo y el tratar la 7-bromo-1-(2-haloetil)-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona obtenida con dietilamina o el tratar dicha 7-bromo-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con un haluro de 2-dietilamino-etilo.
8. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 4, que comprende:
10. a) el hacer reaccionar el derivado 1-sodio de una 7-halo-5-(2-piridil)-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con un haluro de haloalquilo y el tratar la 7-halo-1-haloalquil-5-(2-piridil)-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona obtenida con una dialquilamina, o bien
15. b) el tratar dicha 7-halo-5-(2-piridil)-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con un haluro de dialquilamino-alquilo, o bien
- c) el hacer reaccionar una 7-halo-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con un haluro de haloalquilo, el tratar la 7-halo-1-haloalquil-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona obtenida con una dialquilamina y el reducir la 7-halo-1-dialquilaminoalquil-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona obtenida, para formar su derivado 4,5-dihidro, o bien
20. d) el hacer reaccionar dicha 7-halo-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con un haluro de dialquilaminoalquilo y
- 25.



3 0 9 1 6 8

el reducir la 7-halo-1-dialquilaminoalquil-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona obtenida, para formar su derivado 4,5-dihidro.

9. Un procedimiento como se define en la reivindicación 8,
5. que comprende:
- a) el hacer reaccionar 7-bromo-5-(2-piridil)-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con un haluro de 2-haloetilo y el tratar la 7-bromo-1-(2-halo-etil)-5-(2-piridil)-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona obtenida con dietilamina, o
10. bien
- b) el tratar dicha 7-bromo-5-(2-piridil)-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con un haluro de 2-dietilamino-etilo, o bien
- c) el hacer reaccionar una 7-bromo-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con un haluro de 2-halo-etilo, el
15. tratar la 7-bromo-1-(2-halo-etil)-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona obtenida con dietilamina y el reducir la 7-bromo-1-(2-dietilamino-etil)-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona obtenida, para formar su derivado 4,5-dihidro,
20. o bien
- d) el hacer reaccionar dicha 7-bromo-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con un haluro de 2-dietilamino-etilo y el reducir la 7-bromo-1-(2-dietilamino-etil)-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona obtenida, para formar su derivado 4,5-dihidro.
25. vado 4,5-dihidro.



10. Un procedimiento para la preparación de derivados benzodiazepínicos

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 25 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 10 de Febrero de 1965

p.a.

JAIME ISERN

P. P.