

RAN 4008/32 A cip 2 II



EB. 1965

309169

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. A.G., domiciliada en
Basilea (Suiza).

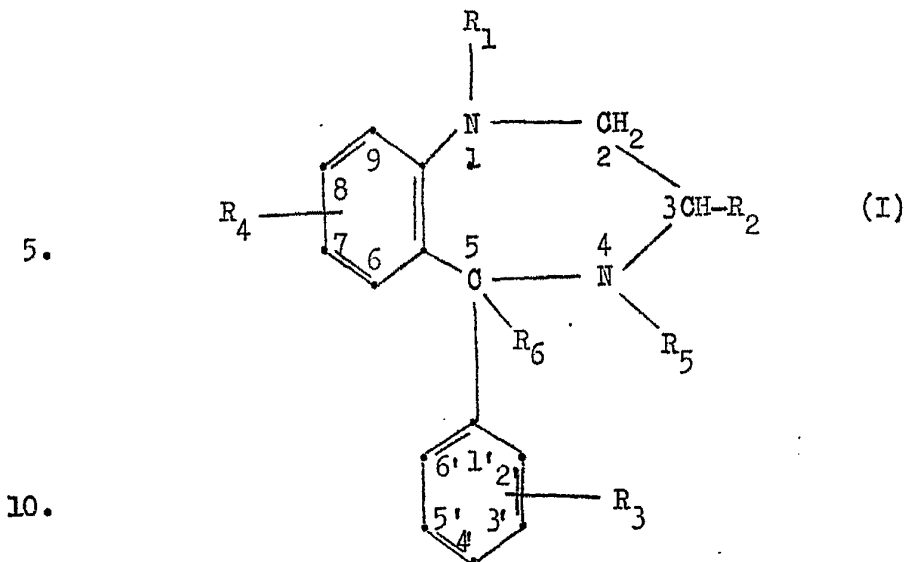
= . . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

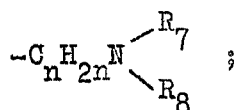


309169



donde

15. R_1 representa hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquini-
nilo o uno de los grupos $-C_nH_{2n}$ -halógeno y



20. R_2 representa hidrógeno, alquilo, hidroxilo o alcanoi-
loxi;

R_3 representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo,
nitro o alquilo;

R_4 representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo,
nitro, ciano, alquilo o alquiltio;

25. R_5 representa hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquini-
lo o uno de los grupos $-C_nH_{2n}$ -halógeno y

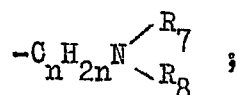


309169

$$-\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{N} \begin{matrix} / \text{R}_7 \\ \backslash \text{R}_8 \end{matrix}$$
 , siendo uno por lo menos de los

símbolos R_1 y R_5 un grupo $-\text{C}_n\text{H}_{2n}$ -halógeno o

5.



R_6 representa hidrógeno, junto con R_5 , una liga-
 dura C-N adicional, en cuyo caso el átomo de
 nitrógeno en la posición 4 puede llevar un átomo
 de oxígeno;

10.

R_7 y R_8 representan individualmente hidrógeno o al-
 quilo o bien, tomados junto con el átomo de
 nitrógeno, una estructura de anillo monohetero-
 cíclico 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

15.

los R_7 y R_8 distinto de hidrógeno; y

n es un número entero por valor de 2 a 7,
 y a sus sales.

20.

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

25.



309169

mificada, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, alilo, propargilo, etc., con 7 átomos de carbono a lo sumo, La agrupación $-C_nH_{2n}-$ representa grupos alquilénicos inferiores de cadena recta y ramificada, que contienen de 2 a 7 átomos de carbono entre los átomos de nitrógeno o los átomos de nitrógeno y halógeno unidos por ellos, tales como etileno, propileno, butileno, etc. El anillo monoheterocíclico que puede hallarse 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 oxígeno. Ejemplos de tales anillos monoheterocíclicos son pirrolidino, piperzino, piperidino, morfolino y análogos, así como sus derivados substituídos. Entre los substituyentes aptos para formar los derivados substituídos se incluyen los grupos alquílicos de cadena recta o ramificada, como metilo o etilo; los grupos alqueniloxi-alquílicos, como vinilaxietilo; los grupos hidroxialquílicos, como hidroxietilo; y los grupos alcoxi-alquílicos, como etoxietilo. Cuando la estructura del anillo contiene otro heteroátomo de nitrógeno más, el substituyente está de preferencia unido a él. En una modalidad preferida, R_7 y R_8 son ambos alquilo.

En un aspecto preferido, la citada estructura de anillo heterocíclico está saturada en el núcleo, y así R_7 y R_8 , cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno y, a lo



3 0 9 1 6 9

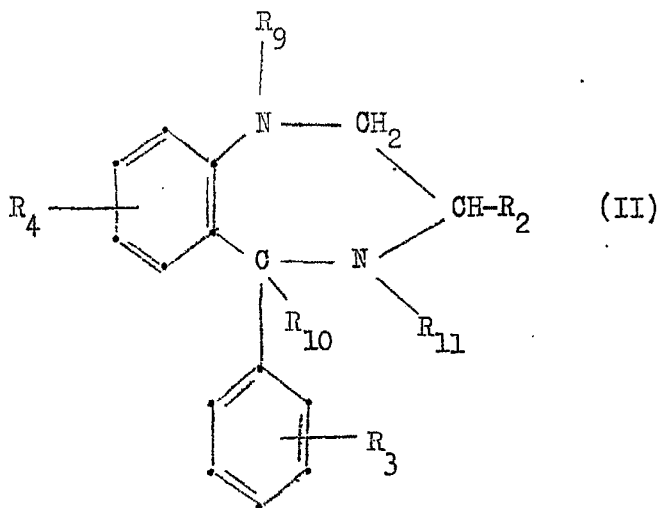
sumo, otro heteroátomo más de oxígeno o de nitrógeno, representan N-alquil-piperazinilo, N-hidroxi-alquil-piperazinilo, N-alquilo-xialquil-piperazinilo, N-alquenoiloxialquil-piperazinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo y piperidinilo. La expresión "halógeno" incluye todos los cuatro halógenos.

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

10.

15.

20.



donde

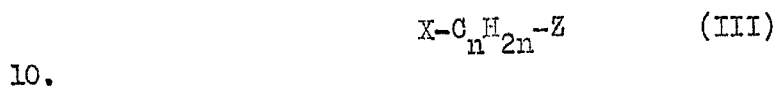
25.

R_9 y R_{11} representan hidrógeno, alquilo, alquenoil o alquinilo o el grupo $-C_nH_{2n}N$ con sustituyentes R_7 y R_8 .



3 0 9 1 6 9

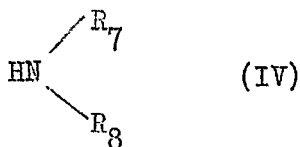
5. R_{10} representa hidrógeno o, tomado junto con R_{11} , una ligadura C-N adicional, en cuyo caso el átomo de nitrógeno en la posición 4 puede llevar un átomo de oxígeno, siendo uno por lo menos de los símbolos R_9 y R_{11} hidrógeno; y R_2, R_3, R_4, R_7 y R_8 tienen el significado expuesto antes, con un compuesto de la fórmula general



donde

15. X representa halógeno;
Z representa halógeno o el grupo $-N \begin{matrix} / & R_7 \\ & \\ \backslash & R_8 \end{matrix}$; y

20. n, R_7 y R_8 tienen el significado indicado antes, en hacer reaccionar el compuesto así obtenido, si se desea y en el caso de usar un reactivo III en el que Z sea halógeno, con una amina de la fórmula general



- donde R_7 y R_8 tienen el significado expuesto antes, y en transformar el producto obtenido, si se desea, en una sal.

3 0 9 1 6 9



Ejemplos de halógenos dentro de los compuestos de la fórmula III son cloro, bromo y yodo. En una modalidad preferida, X representa bromo y Z representa cloro.

- En caso de que se desee substitución en la posición 1, se prefiere convertir la correspondiente 5-fenil-1,4-benzodiazepina en que el átomo de nitrógeno en posición 1 está insubstituído, es decir, lleva unido a él un átomo de hidrógeno, en su derivado 1-sodio, por medio, por ejemplo, de metóxido sódico, hidruro sódico, etc., antes de la
5. reacción con un compuesto de la fórmula $X-C_nH_{2n}-Z$, pues el substituyente sodio en la posición 1 favorece la substitución en esa posición.

- La reacción del material de partida en la fórmula II con un compuesto de la fórmula $X-C_nH_{2n}-Z$ puede efectuarse en un disolvente orgánico inerte, utilizando uno o más disolventes orgánicos inertes, tales como metanol, etanol, dimetilformamida, benceno, tolueno, N-metil-pirrolidona, etc. La temperatura y la presión no son críticas, y la reacción puede efectuarse a la temperatura ambiente y con presión atmosférica o a temperatura elevada y/o con presiones elevadas. Dihaluros apropiados de la fórmula III anterior son, por ejemplo, el 1-bromo-3-cloropropano, el cloruro de 2-bromoetilo y el 1-bromo-4-clorobutano.
- 15.
- 20.



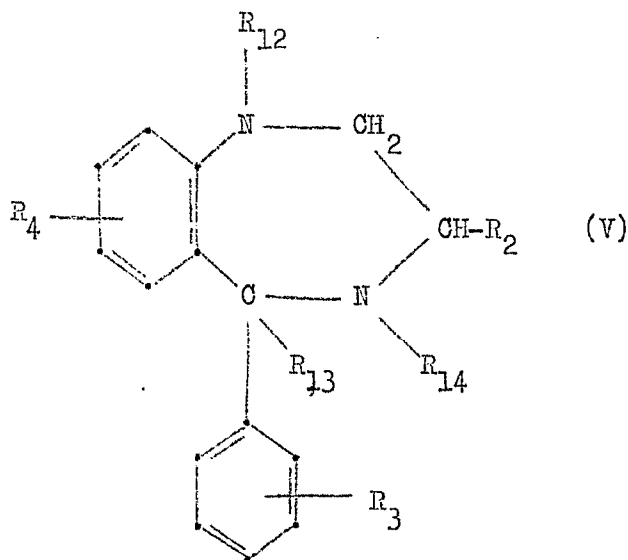
3 0 9 1 6 9

El tratamiento de una benzo di azepina de la fórmula general II con un dihaluro de la fórmula general III da un compuesto de la fórmula general

5.

10.

15.



donde

20.

R_{12} y R_{14} representan hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo o uno de los grupos $-C_nH_{2n}$ -halógeno;

y $C_nH_{2n}N$ $\begin{matrix} \nearrow R_7 \\ \searrow R_8 \end{matrix}$, siendo uno por lo menos de

los símbolos R_{12} y R_4 un grupo $-C_nH_{2n}$ -halógeno;

25.



3 091 69

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

5. R_2, R_3, R_4, R_7 y R_8 tienen el significado expuesto antes.

- El tratamiento de un compuesto de la fórmula general V con una amina de la fórmula general IV puede realizarse en un medio disolvente orgánico inerte, utilizando
10. uno o más disolventes orgánicos inertes tales como acetona, metiletiloetona, metanol, etanol, dimetilformamida, benceno, nitrometano y 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 dissociarse este
20. átomo de oxígeno, por ejemplo mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de hidrogenación apropiado, como el níquel Raney, o por tratamiento con un agente reductor, por ejemplo un trihaluro de fósforo como el tricloruro fosfórico. Los compuestos con una ligadura doble en la posición 4,5, pero sin átomo de oxígeno en la posición 4, pueden,
- 25.



3 0 9 1 6 9

10

en cualquier fase del procedimiento de este invento, reducirse con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, como el óxido de platino, para formar el correspondiente compuesto 4,5-dihidro.

5. Los compuestos obtenidos que estén insustituídos en la posición 1 o 4 pueden convertirse en los correspondientes compuestos sustituidos con un radical alquilo, alqueniilo o alquinilo en dicha posición por reacción con un haluro de alquilo, de alqueniilo o de alquinilo, Además, puede introducirse un sustituyente en la estructura del anillo heterocíclico; por ejemplo, un grupo -NH- presente en el anillo heterocíclico puede ser substituido con un sustituyente alquílico, alqueniiloxialquilo, hidroxialquílico o alcoxialquílico por reacción con el haluro apropiado.
10. El material de partida de la fórmula II puede llevar ya una cadena lateral básica $-C_nH_{2n}N \begin{matrix} \diagup R_7 \\ \diagdown R_8 \end{matrix}$. Los compuestos de esta índole pueden prepararse por reacción del compuesto apropiadamente insustituído con un haluro de la fórmula halo $-C_nH_{2n}N \begin{matrix} \diagup R_7 \\ \diagdown R_8 \end{matrix}$, en analogía con la reacción principal del procedimiento de este invento.
15. Los compuestos de la fórmula I anterior en que R_4 es nitró pueden ser reducidos por las técnicas convencionales, por ejemplo hidrogenación en presencia de níquel Raney, para formar el correspondiente compuesto en que R_4 es amino.
- 20.
- 25.



3 0 9 1 6 9

5. 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 tratamiento con ácido nitroso en presencia de un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico, seguido por tratamiento de la substancia 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 y que llevan un átomo de oxígeno en la posición 4, o sea 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 nitrógeno en posición 4, es conveniente proteger primeramente

15. el átomo de nitrógeno en la posición 1 con un grupo protector acílico, por ejemplo un radical de alcanóilo inferior, como formilo o acetilo. Una vez protegido así el átomo de nitrógeno en la posición 1, la 1-alcanóilo inferior-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina así obtenida puede

20. ser oxidada con la utilización de diversos agentes oxidantes ya de sí conocidos, por ejemplo peróxido de hidrógeno o perácidos. En calidad de perácidos puede usarse cualquiera de los agentes oxidantes de perácido conocidos de que se disponga convenientemente, por ejemplo ácido peracético,

25.



3 0 9 1 6 9

10 FEB

ácido trifluoroperacético, ácido perbenzoico, ácido perftá-
lico y ácido persulfúrico. La oxidación puede llevarse a ca-
bo a la temperatura ambiente o a temperatura superior
o inferior a la ambiente. La preparación de estos compuestos

5. insustituídos no constituye parte de este invento.

Los compuestos de la fórmula I anterior forman
sales de adición ácidas con uno o más moles (según el núme-
ro de átomos básicos de nitrógeno presentes) de un ácido
inorgánico u orgánico, por ejemplo, como el ácido clorhídri-
co, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fos-
fórico, el ácido nítrico, el ácido tartárico, el ácido sa-
licílico, el ácido toluensulfónico, el ácido ascórbico, el
ácido maleico, el ácido succínico, el ácido fórmico, el áci-
do acético, etc.

15. Los compuestos de la fórmula I anterior con una
cadena lateral básica, así como sus sales de adición a cidas
aceptables en farmacia, son útiles como anticonvulsivos,
analgésicos, sedantes, relajadores musculares, hipotensores
y antidepressivos; además, los compuestos de la fórmula I que
20. tienen un substituyente haloalquilo en la posición 1 y es-
tán insaturados en la posición 4,5 son útiles como anticon-
vulsivos; y otros compuestos dentro del ámbito de la fórmu-
la I anterior son útiles como intermediarios en el procedi-
miento aquí expuesto. Los compuestos de actividad farmacéu-
tica pueden usarse como medicamentos en forma de preparados



309169

- farmacéuticos 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. Para componer los preparados pueden emplearse sustancias que no reaccionen con los compuestos, como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos.
5. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida, por ejemplo 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 materias auxiliares, como agentes de conservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.
10. 15.

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



10 FEB. 1964

309169

EJEMPLO 1.

A una solución de 2,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-1,4-benzodiazepina (26,7 g, 0,100 moles) en N,N-dimetilformamida anhidra (300 cc) se añadió metóxido sódico (5,00 g, 0,110 moles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se añadió a gotas, en el curso de 2 horas, una solución de 2-cloro-N,N-diethyl-ethylamina. Se agitó y calentó la mezcla en un baño maría a 60°, durante 1 hora, y luego se la concentró en vacío hasta pequeño volumen, se la diluyó con agua y se la extrajo con cloruro de metileno. Se lavó el extracto con agua, se le secó (Na_2SO_4) y se le evaporó, para obtener un aceite viscoso, de color obscuro. Se disolvió este aceite en benceno y se le cromatografió en una columna de alúmina neutra, de actividad I. La evaporación de la fracción bencénica dió 1-(2-diethylaminoethyl)-2,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-1,4-benzodiazepina, en forma de un aceite. Este aceite se disolvió en la cantidad calculada de cloruro de hidrógeno 1,5-n metanólico, para formar el diclorhidrato, seguido por adición de éter para precipitar el diclorhidrato de 1-(2-diethylaminoethyl)-2,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-1,4-benzodiazepina, en forma de placas amarillas, de punto de fusión 232-236°C.

El diclorhidrato de 1-(2-diethylaminoethyl)-2,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-1,4-benzodiazepina (30 g) fué con-



309169

vertido en la base libre disolviéndolo en agua, haciendo la solución básica con solución 3-n de hidróxido sódico y extrayendo con cloruro de metileno. Se lavó el extracto con agua, se le secó ($MgSO_4$) y se le evaporó, con lo que

5. se obtuvo la base libre en forma de un aceite viscoso y amarillo. Se disolvió éste en metanol (800 cc) y se le hidrogenó sobre níquel Raney (3 cucharaditas de té). La absorción de hidrógeno se interrumpió después de absorbidas 3 proporciones molares de hidrógeno (en 3 horas). Se separó

10. el catalizador por filtración en un lecho de "Hyflo", se le lavó con metanol y se le desechó. La evaporación en vacío de los filtrados dió 7-amino-1-(2-dietilaminoetil)-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzodiazepina en forma de un aceite.

Se purificó el producto disolviéndolo en cloruro

15. de metileno y pasando luego la solución resultante por un lecho de alúmina neutra, de actividad III. Se evaporó el eluato, y agitando, se le añadió a ácido clorhídrico 3-n (72 cc, 6 equivalentes). La solución resultante fué enfriada hasta $-10^\circ C$ y tratada a gotas con una solución de nitrato

20. sódico (2,76 g) en agua (8 cc), hasta que la reacción con almidón y yoduro potásico se mantuvo positiva. La solución resultante se añadió a gotas, en un período de 35 minutos, a una solución agitada de cloruro cuproso (7,00 g) en una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (40 cc) y

25. agua (20 cc). Se calentó la mezcla en un baño maría a $35-40^\circ$ (3 horas) y por último a 60° (10 minutos) hasta que hu-



3 091 69

- bo cesado el desprendimiento de nitrógeno. Luego se diluyó con agua la mezcla reaccional, se la hizo básica con amoníaco acuoso 3-n y se la extrajo con cloruro de metileno. Se lavó el extracto con agua, se le secó (Na_2SO_4) y se le evaporó, para obtener 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzodiazepina. Esta fue convertida en el diclorhidrato de la manera que se ha descrito antes, y se obtuvo diclorhidrato de 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzodiazepina en forma de prismas anaranjados, de punto de fusión 234-236°C.

EJEMPLO 2.

Formulación parentérica

15. El diclorhidrato de 1-(2-dietilaminoetil)-2,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-1,4-benzodiazepina 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
20. agua para inyección.

Ampolla de carga seca, de
5 cc

Clorhidrato de 1-(2-dietilaminoetil)-2,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-1,4-benzodiazepina	50 mg
---	-------

25.

Se llenan las ampollas con una calidad parentérica del medicamento, exenta de fibras, empleando



309169

Modo operatorio:

En una mezcladora de tamaño adecuado, mézclense el medicamento, la lactosa, el almidón de maíz y el almidón de maíz pregelatinizado.

5. Pásese la mezcla por una máquina desmenuzadora provista de un tamiz y con cuchillas delanteras.

10. Vuélvase la mezcla 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 sequense los gránulos húmedos en bandejas forradas de papel, a 44°.

Vuélvanse los gránulos secos a la mezcladora, añádase el estearato cálcico y mézclese bien.

15. Comprímense los gránulos en pastillas de 200 mg de peso, empleando troqueles cóncavos corrientes, de 8 mm de diámetro.

EJEMPLO 4.

Formulación para cápsulas

	<u>Por cápsula</u>
20. diclorhidrato de 1-(2-diethylaminoetil)- 2,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-1,4-benzo- diazepina	25 mg
lactosa	158 mg
almidón de maíz	37 mg
25. talco	5 mg
	<hr/>
Peso total	225 mg



3 0 9 1 6 9

Modo operatorio

Mézclese el medicamento con la lactosa y el almidón de maíz en una mezcladora apropiada.

5. Combínese luego la mezcla pasándola por una máquina desmemuzadora, provista de tamiz y con cuchillas de lanteras.

Vuélvase a la mezcladora el polvo combinado, añádase el talco y combínese a fondo. Envásese en cápsulas de gelatina de cáscara dura, en una máquina encapsuladora.

10.

EJEMPLO 5.

Formulación para supositorios

15.		Por supositorio de <u>1,3 g</u>
	Diclorhidrato de 1-(2-dietilamino- etil)-2,3-dihidro-7-nitro-5- -fenil-1,4-benzo diazepina	0,025 g
	Cera de ricino hidrogenada	1,230 g
20.	Cera de carnauba	0,045 g

Modo operatorio:

25. Mézclense la cera de ricino hidrogenada y la cera de carnauba en un recipiente de tamaño apropiado, de acero inoxidable o forrado de vidrio, mézclese bien y enfríese la mezcla hasta 45°C.



309169

Añádase el medicamento, después de haberlo reducido a un polvo fino y sin grumos, y agítese hasta dispersión completa y uniforme.

5. Viértase la mezcla en moldes para supositorios, a fin de formar supositorios de un peso de 1,3 g cada uno.

Enfríese y desmoldéese. Los supositorios pueden envolverse uno a uno en papel encerado o en lámina para embalaje.



309169

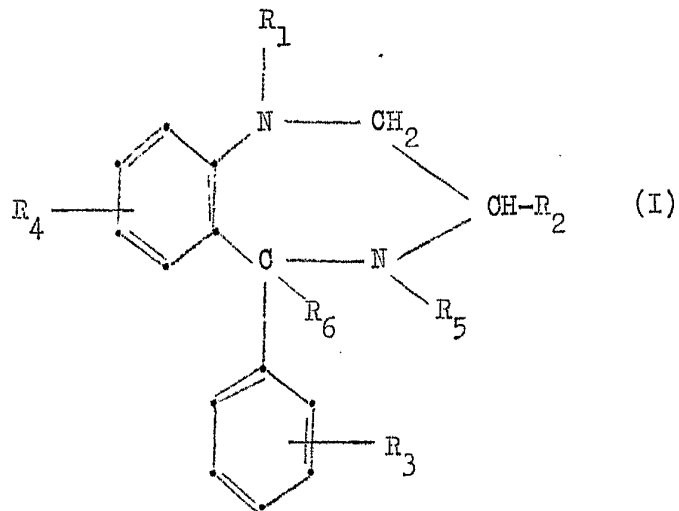
REIVINDICACIONES

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense nº 343.941 del 11 de febrero de 1964.

5.

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

10.

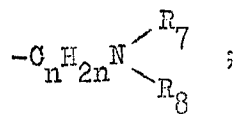


15.

20.

donde

R₁ representa hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquiniilo o uno de los grupos -C_nH_{2n}-halógeno y





3 0 9 1 6 9

- R_2 representa hidrógeno, alquilo, hidroxilo o alcoilo;
- R_3 representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro o alquilo;
5. R_4 representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, alquilo o alquiltio;
- R_5 representa 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 uno por lo menos de los
10. símbolos R_1 y R_5 un grupo $-C_nH_{2n}$ -halógeno o $-C_nH_{2n}N$ $\begin{matrix} / R_7 \\ \backslash R_8 \end{matrix}$;
15. R_6 representa hidrógeno o, junto 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,
20. una estructura de anillo monoheterocíclico que incluye a lo sumo otro heteroátomo más de oxígeno o de nitrógeno, siendo uno por lo menos de los símbolos R_7 y R_8 distinto de hidrógeno; y
25. n es un número entero por valor de 2 a 7,

3 091 69

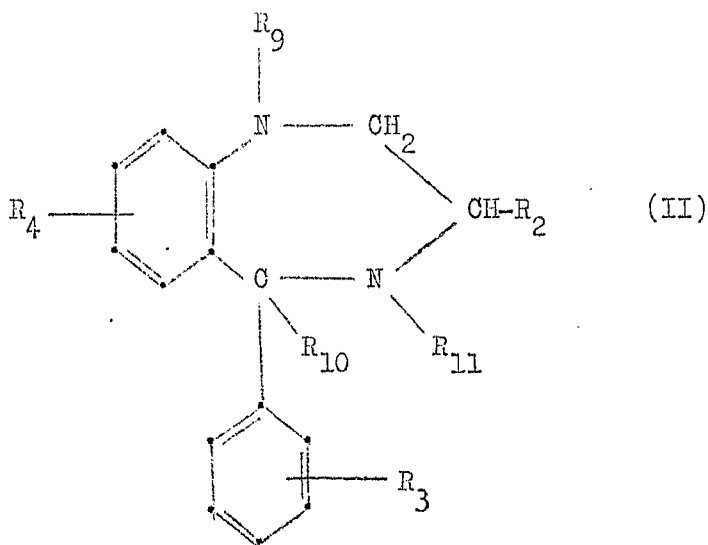


y de sus sales, procedimiento que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

5.

10.

15.



donde

20.

25.

R_9 y R_{11} representan hidrógeno, alquilo, alquénilo, alquinilo o el grupo $-C_n H_{2n} N \begin{matrix} \nearrow R_7 \\ \searrow R_8 \end{matrix}$;

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 puede llevar un átomo de oxígeno, siendo uno por lo menos de los símbolos R_9 y R_{11} distinto de hidrógeno; y



3 0 9 1 6 9

10

R₂, R₃, R₄, R₇ y R₈ tienen el significado indicado antes, con un compuesto de la fórmula general

5.



donde

10.

X representa halógeno;
Z representa halógeno o el grupo $-N \begin{matrix} / R_7 \\ \backslash R_8 \end{matrix}$ y \underline{n} , R₇ y R₈ tienen el significado indicado antes,

15.

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

20.



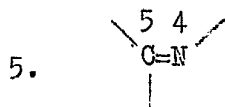
donde R₇ y R₈ tienen el significado expuesto antes, y en transformar el producto obtenido, si se desea, en una sal.

25.



3 091 69

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, que consiste en reducir, en cualquier fase del procedimiento, un compuesto que tiene la configuración



3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, que consiste en alquilar, alquenilar o alquinilar un compuesto obtenido que esté insustituido en la posición 1 o la posición 4 y/o en introducir un sustituyente en la estructura del anillo heterocíclico.

4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar una 7-halo-5-fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina con un haluro de haloalquilo y en tratar la 7-halo-1-haloalquil-5-fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina obtenida con una dialquilamina o en tratar dicha 7-halo-5-fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina con un haluro de dialquilamino-alquilo.

5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1 o la 4, que consiste en hacer reaccionar 7-cloro-5-fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina con un haluro de haloalquilo y en tratar la 7-cloro-1-haloalquil-5-fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina obtenida con una dialquilamina o en tratar dicha 7-cloro-5-fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina con un haluro de dialquilamino-alquilo.

3 0 9 1 6 9



6. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 4 o 5, que consiste en hacer reaccionar 7-cloro-5-fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina con un haluro de haloetilo y en tratar la 7-cloro-1-haloetil-5-fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina obtenida con dietilamina o en tratar dicha 7-cloro-5-fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina con un haluro de dietilamino-etilo.

7. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar 7-nitro-5-fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina con un haluro de haloalquilo y en tratar la 7-nitro-1-haloalquil-5-fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina obtenida con una dialquilamina o en tratar dicha 7-nitro-5-fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina con un haluro de dialquilamino-alquilo.

8. Un procedimiento como se define en la reivindicación 7, que consiste en hacer reaccionar 7-nitro-5-fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina con un haluro de haloetilo y en tratar la 7-nitro-1-haloetil-5-fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina obtenida con dietilamina o en tratar dicha 7-nitro-5-fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina con un haluro de 2-dietilamino-etilo.



1965

- 27 -

3 0 9 1 6 9

5. 9. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, que consiste en reducir con hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación, los productos obtenidos conforme a las reivindicaciones 4, 5, 6, 7, 8 y 9, para formar su derivado 4,5-dihidro.
10. 10. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, que consiste en reducir el grupo nitro de un producto obtenido conforme a las reivindicaciones 8 o 9 y en substituir, si se desea, el grupo amino así obtenido por un átomo de halógeno.
15. 11. Un procedimiento para la preparación de derivados benzodiazepínicos.
- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 27 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.
- Madrid, a 10 de febrero de 1965.
- p. a.

JAIMÉ IGERSO

P. P.