

RAN 4008/71-03

320301



320301

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE BENZODIAZEPINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. SOCIÉTÉ ANONYME, domiciliada en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina y a nuevos derivados de benzodiazepina asequibles por dicho procedimiento.

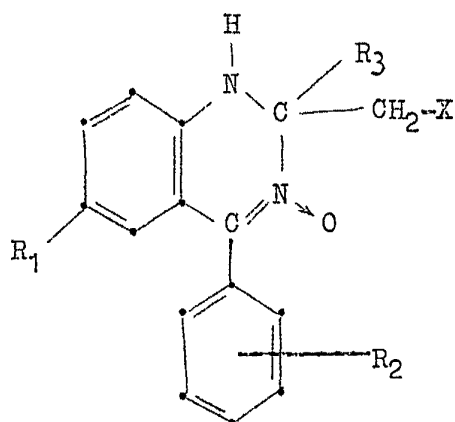
5. El procedimiento del invento consiste en tratar un derivado de quinazolina de la fórmula general

BAD ORIGINAL



320301

5.



(I)

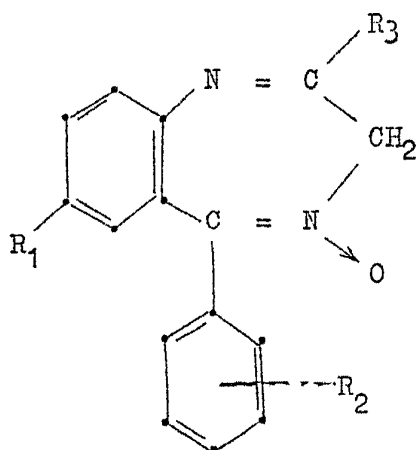
10.

donde R_1 representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, trifluorometilo, ciano o alkiltio inferior, R_2 representa hidrógeno o halógeno, R_3 representa alquilo inferior y X representa halógeno,

15.

con una base orgánica o inorgánica, en presencia de agua, en hidrogenar el compuesto obtenido, de la fórmula general

20.



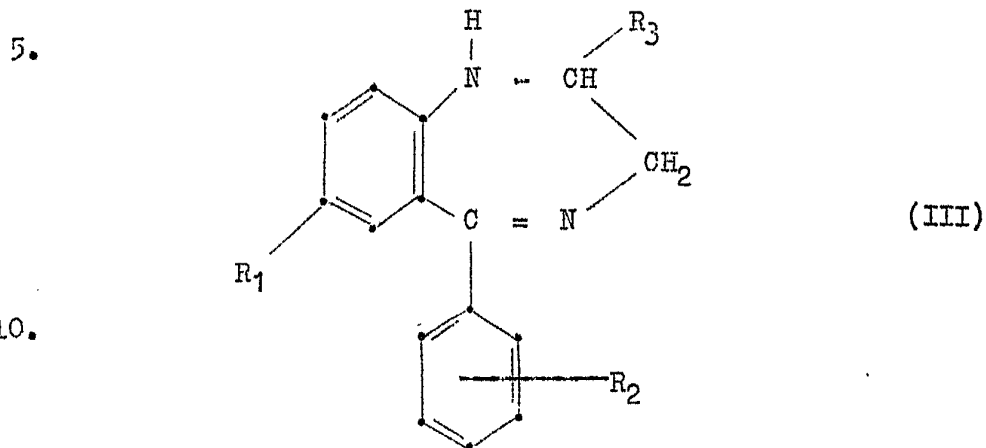
(II)

= 3 = 320301



donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado expuesto antes,

para formar un compuesto de la fórmula general

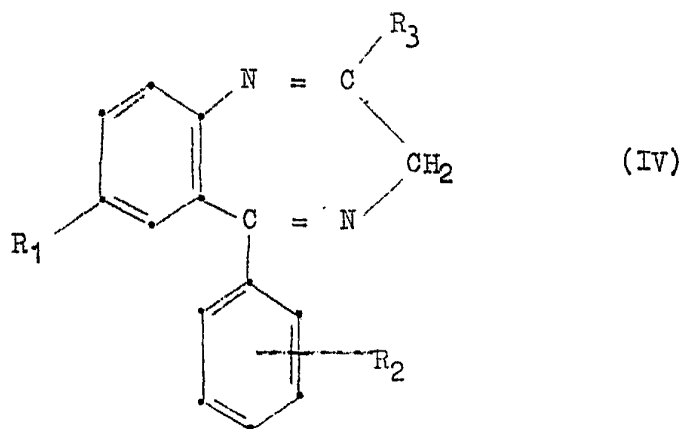


15. donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado expuesto antes,

y en oxidar este último, para obtener su derivado 1,2-dehidro, de la fórmula general



320301



10. donde R₁, R₂ y R₃ tienen el significado ya expuesto,

y, si se desea, en convertir el producto obtenido en una sal suya de adición de ácido.

15. Según aquí se usa, "alkilo inferior" comprende los grupos hidrocarburos saturados, lo mismo de cadena recta que de cadena ramificada, con 1 a 7 átomos de carbono, como metilo, etilo, isopropilo y análogos. La expresión "halogeno" comprende todos los cuatro halógenos, o sea bromo, cloro, fluor e yodo. Cuando la porción R₁ comprende halógeno, se prefieren el bromo o el cloro. Lo mismo cabe decir del símbolo X. Cuando la porción R₂ comprende un átomo de halógeno, se prefiere el cloro o el fluor.

20.



= 5 = 320301

- La conversión de un derivado de quinazolina de la fórmula I anterior en un derivado de benzodiazepina de la fórmula II anterior se efectúa con una base orgánica o inorgánica, por ejemplo piperidina o un hidróxido alcalino, con
5. lo cual la quinazolina experimenta dilatación del anillo y se forma un 4-óxido de benzodiazepina. La conversión se efectúa preferentemente con hidróxido sódico acuoso en un disolvente apropiado para formar un 4-óxido de benzodiazepina.
10. Los compuestos de la fórmula II anterior pueden hidrogenarse por métodos fáciles de ver por los expertos en la materia. Por ejemplo, se los puede tratar con níquel Raney, para formar las correspondientes 1,2-dihidro-benzodiazepinas, de la fórmula III anterior. Se los puede reducir
15. por medio de técnicas conocidas, como por ejemplo con borohidruro sódico, para formar 4-óxidos de 1,2-dihidro-benzodiazepina, o con hidruro de litio-aluminio, para formar tetrahidrobenzodiazepin-4-oles. Los 4-óxidos de 1,2-dihidro-benzodiazepina obtenidos por reducción con borohidruro sódico
20. pueden tratarse con tricloruro de fósforo o hidrogenarse con níquel Raney para formar la correspondiente 1,2-dihidro-benzodiazepina de la fórmula III anterior. Las 1,2-dihidro-benzodiazepinas de la fórmula III anterior pueden oxidarse, de preferencia con bióxido de manganeso, para formar la
25. correspondiente benzodiazepina de la fórmula IV anterior. Las



etapas de reducción y oxidación que se han descrito antes pueden efectuarse con técnicas corrientes, conocidas en la especialidad.

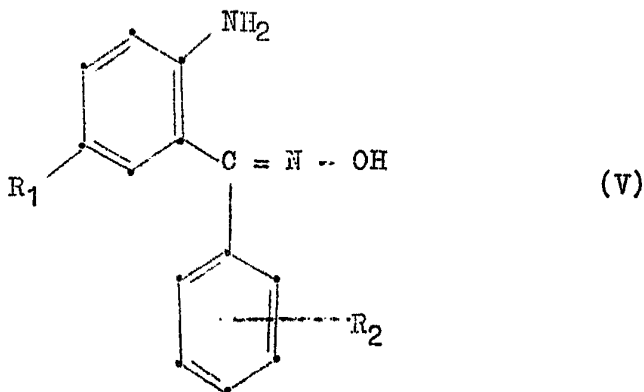
- Los compuestos de las fórmulas II, III y IV anteriores forman sales de adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos, como el ácido acético, el ácido succínico, el ácido metansulfónico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido maleico, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico o análogos.
- 5.
10. Los compuestos de las fórmulas II, III y IV anteriores son compuestos nuevos y forman parte de este invento. Los compuestos de las fórmulas II y III son útiles como intermediarios químicos. Los compuestos de la fórmula IV anterior son útiles como anticonvulsivos. Se los puede usar como
15. medicamentos en forma de preparados farmacéuticos aceptables, 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 com-
20. puestos, como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialkilenglicoles, 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, de
25. pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida



5. (por ejemplo, de soluciones, emulsiones o suspensiones). Si se desea, pueden estar esterilizados y/o contener sustancias coadyuvantes, como agentes de preservación, agentes de estabilización, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.

El derivado de quinazolina de la fórmula I puede prepararse haciendo reaccionar una alfa-oxima o una alfa-oxima o una beta-oxima de la fórmula

10.



15.

donde R₁ y R₂ tienen el significado expuesto antes,



= 8 =

320301

con una cetona de la fórmula general



5.

donde R_3 y X tienen el significado expuesto antes.

- Esta reacción puede llevarse a cabo utilizando como medio reaccional la cetona de la fórmula VI. Sin embargo, también puede efectuarse en un disolvente orgánico inerte, de preferencia en uno en el que la oxima sea prácticamente soluble, por ejemplo un alcohol inferior, como el metanol, el etanol o análogos, etc., dioxano, tetrahidrofurano, éter omega, omega-dimetoxi-dietílico, un hidrocarburo, como el benceno, el tolueno, etc. La reacción puede realizarse a la temperatura ambiente, a temperaturas elevadas o a temperaturas por debajo de la ambiente. Cuando se hace reaccionar una alfa-oxima de la fórmula V, es conveniente añadir al medio reaccional una sal de metal pesado. La parte aniónica de la
- 10.
- 15.



= 9 =

320301

5. sal de metal pesado no es crítica y puede derivarse de un ácido orgánico o de un ácido inorgánico, de preferencia del último. Se ha comprobado que es muy conveniente utilizar una sal cúprica, por ejemplo sulfato cúprico, es decir, efectuar la reacción en presencia de una sal cúprica, por ejemplo sulfato cúprico. La cantidad de sulfato cúprico utilizada no parece ser crítica; pero se ha comprobado que las sales cúpricas, como el sulfato cúprico, ejercen influencia favorable en la reacción de la alfa-oxima de la fórmula V con una cetona de la fórmula VI. La reacción de un compuesto de la fórmula VI con una beta-oxima de la fórmula V se efectúa convenientemente en presencia de una sal de metal pesado, tal como se ha descrito antes para la alfa-oxima, o en presencia de un catalizador básico o ácido. La cantidad de catalizador presente no es crítica. Además, el catalizador puede ser inorgánico u orgánico; por ejemplo, un catalizador básico apropiado es la piridina o análogos, y catalizador ácidos apropiados son los ácidos halohídricos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido acético o análogos.
- 10.
- 15.
20. Los ejemplos que siguen ilustran más plenamente el nuevo procedimiento de este invento. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados, y todos los puntos de fusión están corregidos.



320301

EJEMPLO 1.

5. Se calentó en reflujo durante 1 hora una solución de 6,4 g (20 milimoles) de 3-óxido de 6-cloro-2-clorometil-1,2-dihidro-2-metil-4-fenilquinazolina en 200 cc de etanol y 20 cc de hidróxido sódico 1-n. Se diluyó la solución con 500 cc de agua y se la dejó aparte para que se enfriara. La filtración dio 4-óxido de 7-cloro-2-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en forma de un sólido amarillento, de punto de fusión 164-168° (descomposición). Para análisis, se le
10. recristalizó cuatro veces en etanol y se obtuvieron agujas incoloras, de punto de fusión 163-165° (descomposición).

15. Se hidrogenó a presión atmosférica y temperatura ambiente una suspensión de 28,5 g (0,1 mol) de 4-óxido de 7-cloro-2-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 400 cc de etanol, utilizando 64,5 g de níquel Raney húmedo, hasta que se hubieron absorbido 5,5 litros de hidrógeno (2 equivalentes molares requieren 4,8 litros). Se separó el catalizador por filtración y se concentró el filtrado en vacío hasta obtener 31,4 g de un aceite rojo. Se filtró este aceite
20. en 300 g de alúmina empleando 500 cc de cloruro de metileno para eluir. El residuo que quedó después de evaporada la solución de cloruro de metileno cristalizó por tratamiento con hexano, dando 7-cloro-2,3-dihidro-2-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 135-142°. Dos
25. recristalizaciones en acetato de etilo elevaron el punto



- 21

= 11 =

320301

de fusión hasta 144-147°.

Una solución de 2,0 g (7,38 milimoles) de 7-cloro-1,2-dihidro-2-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 10 cc de metanol se trató con 1 cc de cloruro de hidrógeno meta-

5. nólico 10-molar aproximadamente y 125 cc de éter. La filtración dio clorhidrato de 7-cloro-1,2-dihidro-2-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en forma de agujas de color amarillo anaranjado y punto de fusión 260-265° (descomposición).

10.

Se preparó una solución de 7-cloro-1,2-dihidro-2-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina disolviendo 1,0 g (3,26 milimoles) de su clorhidrato en 100 cc de cloroformo, lavando la solución en 100 cc de solución de bicarbonato sódico al 10% y secando sobre sulfato sódico. Se filtró de la solución

15.

el sulfato sódico y se la lavó con cloroformo. La solución clorofórmica combinada se agitó durante 18 horas y a temperatura ambiente con 10 g de dióxido de manganeso activado. Se separó el dióxido de manganeso por filtración y se concentró el filtrado en vacío hasta formar un aceite

20.

anaranjado. Se disolvió éste en éter y se le filtró en 35 g de alúmina, utilizando 200 cc de éter para la elución. Se extrajo el éter en vacío y se cristalizó el residuo en hexano, lo que dio prismas de 7-cloro-2-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, fundentes a 125-132°. Una muestra ana-



320301

lítica que se preparó por medio de tres cristalizaciones en hexano, se obtuvo en forma de prismas incoloros, de punto de fusión 132-135° (descomposición lenta).

El material de partida puede prepararse de la manera siguiente:

5.

Se calientan en reflujo durante 2 horas la alfa-oxina de 2-amino-5-clorobenzofenona (10 g), acetona (100 cc) y pentahidrato de sulfato cúprico (0,5 g), molido finamente. Empieza a cristalizar pronto un producto amari-

10.

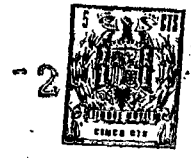
llo. Se enfría la mezcla reaccional hasta temperatura ambiente y se separa por filtración dicho producto. Se vuelve a suspender éste en agua (75 cc), se filtra y se lava con agua para eliminar el sulfato de cobre, con lo que se obtiene 3-óxido de 6-cloro-1,2-dihidro-2,2-dimetil-4-fenil-

15.

quinazolina en forma de prismas amarillos, de punto de fusión 200-220°.

20.

Se añadieron 3-óxido de 6-cloro-1,2-dihidro-2,2-dimetil-4-fenilquinazolina (200 g) y cloro-2-propanona (200 cc) a etanol (2 litros), benceno (0,5 litros) y ácido clorhídrico concentrado (2 cc). Luego se destiló el disolvente de la mezcla en una columna Vigreux. En el curso de 80 minutos, se recogieron 1,5 litros. Se enfrió entonces la mezcla reaccional, se la neutralizó con hidróxido amónico 2-n y se precipitó el producto con agua helada (1 litro).



320301

Se recogió el precipitado y se le lavó con etanol y luego con éter, lo que dio 3-óxido de 6-cloro-2-clorometil-1,2-dihidro-2-metil-4-fenilquinazolina en forma de un sólido amarillo, de punto de fusión 150-158º (con descomposición).

EJEMPLO 2.

5.

Se enfrió hasta menos de 10º, en un baño de hielo, una solución de 35 g (0,124 moles) de 4-óxido de 7-cloro-2-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 750 cc de metanol caliente. Después de añadir 7,5 g (0,23 moles) de borohidru-
ro sódico, se agitó la mezcla en un baño de hielo durante 1
hora. Se neutralizó la mezcla con ácido acético y se la con-
centró en vacío hasta volumen reducido. Después de 48 horas
se recogió 4-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-2-metil-5-fenil-
-1H-1,4-benzodiazepina sólido, de punto de fusión 195-202º,
y se le lavó con agua. Luego se recristalizó en etanol,
el producto fundió a 200-203º. Mediante tres recristaliza-
ciones en etanol se obtuvo una muestra analítica en forma
de prismas blancuzcos, de punto de fusión 200-202,5º.

10.

15.

20.

25.

Una solución de 2,0 g (7 milimoles) de 4-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-2-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina en 50 cc de metanol se trató con 0,7 cc de cloruro de hi-
drógeno metanólico 10-molar aproximadamente y 50 cc de éter. Se recogió el precipitado y se le recristalizó dos veces en etanol/éter lo que dio agujas fijas, de color amarillo anaranjado, de clorhidrato de 4-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-



320301

--2-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 185-193° (descomposición).

5. Se calentó en reflujo durante 2 hora, en presencia de 12 g de carbonato sódico anhidro, una solución de 6,1 g (21,5 milimoles) de 4-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-2--metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina y 7 cc (80 milimoles) de tricloruro de fósforo en 150 cc de cloroformo. Se vertió la mezcla reaccional en 350 cc de solución de carbonato sódico al 10% y 150 g de hielo. A estos se añadieron 150 cc
10. de cloruro de metileno, se sacudió la mezcla y se separaron las fases. Se lavó la fase acuosa en 100 cc de cloruro de metileno, que se agregó a la fase orgánica original. Los extractos orgánicos, combinados, se lavaron con 50 cc de solución de carbonato sódico al 10% y con 100 cc de sal-
15. mueru y se secaron sobre sulfato sódico. El residuo que quedó después de concentrar la solución en vacío, se filtró en 100 g de alúmina, y el aceite eluido con 250 cc de cloruro de metileno se cristalizó en éter, para obtener 7-cloro--1,2-dihidro-2-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, de
20. punto de fusión 143-147°. Una muestra analítica se obtuvo en forma de prismas blancuzcos, de punto de fusión 146-147,5° por medio de tres recristalizaciones en acetato de etilo.

EJEMPLO 3.

25. A una solución en reflujo de 28,7 g (0,1 mol) de 3-óxido de 2-clorometil-1,2-dihidro-2-metil-4-fenilki-





- 20

= 15 =

320301

- nazolina en 1 litro de etanol se añadieron 100 cc de hidróxido sódico 1-n en el curso de 5 minutos. Se sometió la mezcla a reflujo durante 5 minutos más y se la enfrió inmediatamente en un baño de hielo. Luego se neutralizó
5. la mezcla con ácido acético, se la filtró, se la concentró en vacío hasta 100 cc aproximadamente y se la dejó reposar durante la noche en el refrigerador. Se separó por filtración un poco de cloruro sódico y se concentró el filtrado en vacío hasta obtener un aceite espeso, que
10. fue disuelto en 500 cc de cloruro de metileno y lavado con 500 cc de agua. Se separó la fase orgánica, se la secó sobre sulfato sódico y se la concentró en vacío. El residuo, cristalizado en éter, dio 4-óxido de 2-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 126-137°. La muestra analítica se obtuvo en forma de prismas incoloros, de punto de fusión 127-138° (descomposición), por medio de tres recristalizaciones en acetato de etilo.
- 15.

- Se hidrógenó a temperatura ambiente y presión atmosférica, utilizando como catalizador 7 g de níquel Raney húmedo, una solución de 4,1 g (16,4 milimoles) de 4-óxido de 2-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 75 cc de etanol. Cuando se hubieron consumido dos equivalentes de hidrógeno aproximadamente, se separó el catalizador por filtración y se concentró el filtrado en vacío. El residuo,
- 20.



320301

crystalizado en éter y luego en ciclohexano, dio 2,3-dihidro-2-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 105-110°, que se remontó a 108-110° después de cristalización en acetona/hexano y en ciclohexano.

5. El material de partida puede prepararse como sigue:

Se calienta en reflujo durante la noche oxima de 2-aminobenzofenona, de configuración no especificada (454 g), acetona (6 litros) y pentahidrato de sulfato cúprico (30 g, polvo fino). Se enfría la mezcla hasta la temperatura ambiente y se separa por filtración el material insoluble.

10. Se concentra el filtrado en vacío hasta volumen reducido, se recoge el sólido de color amarillo pálido y, después de recristalización en acetona, se obtiene 3-óxido de 1,2-dihidro-2,2-dimetil-4-fenilquinazolina, en forma de prismas de color amarillo pálido y punto de fusión 206-208°.

15. Se mezclaron 3-óxido de 1,2-dihidro-2,2-dimetil-4-fenilquinazolina (5,0 g), etanol (50 cc), cloroacetona (5 cc de grado técnico) y ácido clorhídrico concentrado (0,05 cc) y se destiló el disolvente durante 45 minutos, en cuyo periodo de tiempo se recogieron alrededor de 20 cc. Se enfrió la solución, se la neutralizó con hidróxido sódico 1-n y se la diluyó con agua hasta un volumen total de 60 cc aproximadamente. Se recogió el precipita-



320301

5. de color amarillo pálido, se le lavó con agua y se le recristalizó por tres veces con acetato de etilo, lo que dio 3-óxido de 2-clorometil-1,2-dihidro-2-metil-4-fenil-quinazolina, en forma de baquetas de color amarillo pálido y punto de fusión 158-161° (con descomposición).

EJEMPLO 4.

10. Se enfrió en un baño de hielo y se agitó con 2,0 g de borohidruro sódico, durante 3 hora, una solución de 5,0 g (20 milimoles) de 4-óxido de 2-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 60 cc de metanol. Luego se diluyó la mezcla con 200 cc de agua y se la extrajo con 200 cc de éter y con 200 cc de cloruro de metileno, en dos porciones. Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con 200 cc de agua, en dos porciones, y se secaron sobre sulfato sódico. La eliminación del disolvente en vacío dejó un aceite amarillo que, cristalizado en éter, dio 4-óxido de 2,3-dihidro-2-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina de punto de fusión 100-150°. Por cristalización en metanol acuoso y luego en benceno, se obtuvieron prismas incoloros, de punto de fusión 148-151° (derretimiento a 60-90°).

20. Se hidrógenó a temperatura ambiente y presión atmosférica, utilizando 10 g de níquel Raney húmedo como catalizador, una solución de 4,0 g (15,8 milimoles) de 4-óxido de 2,3-dihidro-2-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina en 75 cc



- aproximadamente de etanol. Se interrumpió la hidrogenación en cuanto se hubieron consumido 406 cc (alrededor de 18,5 milimoles) de hidrógeno. Se separó el catalizador por filtración y se concentró el filtrado en vacío, después de
5. añadir benceno. Se disolvió el residuo en éter y se le filtró en 50 g de alúmina. Se concentraron en vacío los primeros 100 cc del filtrado y el residuo, cristalizado en éter/hexano, dio 2,3-dihidro-2-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 107-110a.
10. Se trató con 1 cc de cloruro de hidrógeno metanólico 7,7-n una solución de 1,5 g (6,35 milimoles) de la base libre 2,3-dihidro-2-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina en 5 cc de metanol y se la diluyó con 50 cc de éter. Se separó el producto por filtración y se le lavó con éter de
15. petróleo, lo que dió clorhidrato de 2,3-dihidro-2-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 246-249°. La muestra analítica se obtuvo en forma de agujas amarillas de punto de fusión 249-252°, por recristalización en metanol/éter.
20. EJEMPLO 5.
- A una solución de 3,3 g (10 milimoles) de 3-óxido de 2-clorometil-1,2-dihidro-2-metil-6-nitro-4-fenilquinazolina en 150 cc de etanol se añadieron 10 cc de hidróxido sódico 1-n y se sometió esta mezcla a reflujo durante 15



320301

- minutos. El residuo que quedó después de eliminar el disolvente en vacío fue disuelto en 250 cc de cloruro de metileno y lavado con 250 cc de agua. Se concentró la solución de cloruro de metileno, se la secó sobre sulfato sódico, se disolvió el residuo en 30 cc de cloruro de metileno y se le filtró en 50 g de alúmina. La alúmina se lavó con 200 cc de cloruro de metileno y 200 cc de acetato de etilo. La eliminación de los disolventes en vacío y la cristalización del residuo en éter dieron el producto, 4-óxido de 2-metil-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina. Por recristalización en acetato de etilo, se obtuvo una muestra analítica en forma de agujas de color amarillo pálido y punto de fusión 196-200° (descomposición).
- 5.
- 10.
15. El material de partida puede prepararse como sigue:
20. Se calientan en reflujo durante la noche oxima de 2-amino-5-nitrobenzofenona de configuración no especificada (191,7 g, 0,746 moles), acetona (3 litros) y pentahidrato de sulfato cúprico (4 g, finamente pulverizado). Se concentra la solución hasta 1 litro, bajo presión reducida, se recoge la materia sólida resultante, se la lava con agua para eliminar el sulfato cúprico y se la recristaliza en acetona. Se obtiene 3-óxido de 1,2-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-4-fenilquinazolina, de punto de fusión 200-205°, en prismas amarillos.
- 25.



5. Se mezclaron 3-óxido de 1,2-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-4-fenilquinazolina (25 g), etanol (250 cc), ácido clorhídrico concentrado (0,2 cc) y cloroacetona (25 cc de grado técnico) y se destiló el disolvente durante 25 minutos. El destilado ascendió a 170 cc. Se enfrió el residuo en hielo y se recogió el precipitado, lo que dio 3-óxido de 2-clorometil-1,2-dihidro-2-metil-6-nitro-4-fenilquinazolina en forma de prismas amarillos, de punto de fusión 218-221°, después de tres recristalizaciones en etanol.
- 10.

EJEMPLO 6.

15. Se calentó en reflujo durante 2 horas, con 1 g (26,3 milimoles) de hidruro de litio-aluminio, una solución de 4,68 g (20 milimoles) de óxido de 7-cloro-2-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 300 cc de éter. La mezcla reaccional se volvió de color anaranjado y luego palideció hasta un verde claro. Se descompuso el exceso de hidruro de litio-aluminio con acetato de etilo y luego se añadieron 250 cc de solución de carbonato potásico al 10%. Se filtró la mezcla bifásica en Celite, se separaron las dos capas del filtrado y se lavó la capa acuosa con 200 cc de éter. Los extractos étercos, combinados, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en vacío, lo que dio 7-cloro-2,3,4,5-tetra-
- 20.
25. -hidro-2-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-4-ol, fundente a



= 21 =

320301

165-173°. Mediante tres recristalizaciones en etanol, se obtuvo una muestra analítica en forma de prismas blancos, de punto de fusión 168-173,5°.



1985

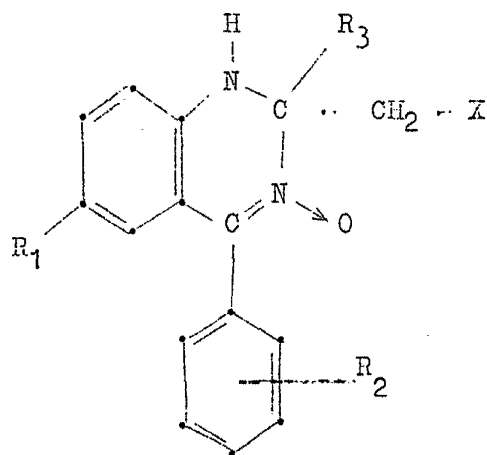
= 22 =

320301

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense nº 415 793 del 3 de diciembre de 1964:

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina, caracterizado porque consiste en tratar un derivado de quinazolina de la fórmula general
- 5.



10.



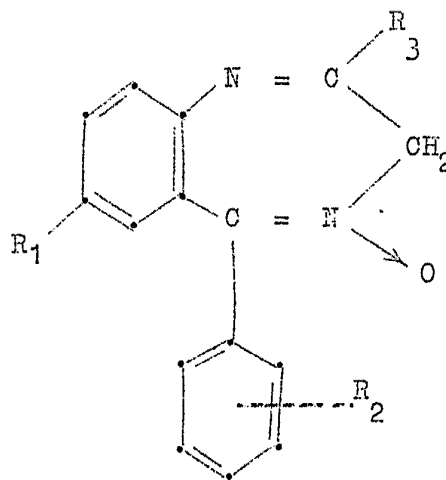
320301

donde R₁ representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, trifluorometilo, ciano o alkiltio inferior, R₂ representa hidrógeno o halógeno, R₃ representa alquilo inferior y X representa halógeno,

5.

con una base orgánica o inorgánica, en presencia de agua, en hidrogenar el compuesto obtenido, de la fórmula general

10.



(II)

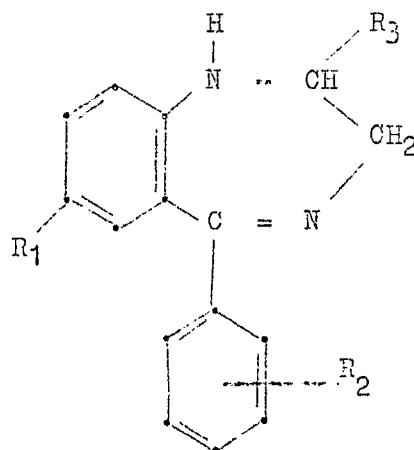
donde R₁, R₂ y R₃ tienen el significado expuesto antes,

15.

para formar un compuesto de la fórmula general



320301



(III)

5.

donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado expuesto antes,

10. y en oxidar este último, para formar su derivado 1,2-dicarbónico, y, si se desea, en convertir el producto obtenido en una sal suya de adición de ácido.

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por utilizarse hidróxido sódico acuoso.

15. 3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la reducción catalíticamente.



320301

4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 3, caracterizado por efectuarse con níquel de Rancy la reducción catalítica.

5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la oxidación por medio de dióxido de manganeso.

10. 6. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por usarse como material de partida 3-óxido de 6-cloro-2-clorometil-1,2-dihidro-2-metil-4-fenil-quinazolina.

7. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 25 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 2 de diciembre de 1965

P.a. **JAIME ISERN**

P. P.