

RAN 4008/81-01



331456

SEP. 1959

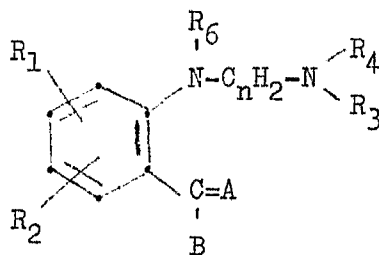
331456

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA SÍNTESIS DE NUEVAS DIAMINAS"  
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.  
domiciliada en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas diaminas que  
pueden representarse por la fórmula general



I



- en la que A representa oxígeno, =NH, =NOH o =N-alquilo inferior; B representa piridilo (de preferencia, 2- o 4-piridilo) o R<sub>5</sub>-fenilo (donde R<sub>5</sub> tiene el significado de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro, alquilo inferior, alquilamino inferior o alcóxilo inferior); R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, nitro, amino o alcóxilo inferior; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan individualmente hidrógeno o alquilo inferior y, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno, una estructura de anillo monoheterocíclico que incluye a lo sumo otro átomo más de oxígeno o nitrógeno y a lo sumo otro sustituyente más en el núcleo del anillo heterocíclico; R<sub>6</sub> representa hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior; y n es un número entero por valor de 2 a 7 y en el caso de ser n el número entero 2 uno por lo menos de los símbolos R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es alquilo inferior,
5. y a las sales de adición de ácido de dichas diaminas.
- 10.
- 15.
- 20.

25. En un aspecto preferido, R<sub>1</sub> es hidrógeno. En un aspecto más preferido, R<sub>1</sub> es hidrógeno y R<sub>2</sub> está unido al anillo fenílico en la posición 5 de éste (posición para respecto al átomo de anilino-nitrógeno). En otro aspecto preferido, n es el número entero 3. En un aspecto más preferi-



= 3 =

do,  $R_1$  es hidrógeno,  $R_2$  está unido fenílico en la posición 5 de éste,  $R_3$  es alquilo inferior,  $R_4$  es alquilo inferior o hidrógeno y  $n$  es el número entero 3. En otro aspecto preferido,  $R_2$  está unido al anillo fenílico en la posición 5 de éste y es halógeno, de preferencia cloro.

5.

Otro grupo especial de compuestos incluídos dentro del ámbito del invento que aquí se releva son los compuestos de la formula I en que  $R_1$ ,  $R_2$ , A y B tiene el mismo significado que antes,  $R_3$  y  $R_6$  representan hidrógeno,  $R_4$  representa alquilo inferior y el grupo  $-C_nH_{2n}-$  es el grupo  $-CH_2\overset{R}{CH}-$ , donde R representa hidrógeno o alquilo inferior.

10.

La expresión "alkilo inferior", tal como aquí se utiliza, pretende denotar, a menos que se indique otra cosa,

15. un grupo hidrocarburo d cadena recta o ramificada, con 1 a 7 átomos de carbono en la cadena, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc. La expresión "halógeno", tal como aquí se usa, representa todos los cuatro halógenos, o sea bromo, cloro, yodo y fluor, a menos que se indique otra cosa.

20. La expresión "alcoxilo inferior", tal como aquí se usa, designa un grupo hidrocarbonoxílico saturado, de cadena recta o rami-



ficada, como metoxilo, etoxilo, isopropiloxilo, etc. La expresión "alkenilo inferior" representa un grupo hidrocarburo etilénicamente insaturado, de cadena recta o ramificada, con 1 a 7 átomos de carbono en la cadena, tal como alilo y similares.

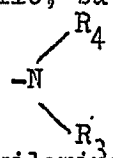
5.

La agrupación  $-C_nH_{2n}-$  incluye grupos alquilénicos de cadena recta y ramificada, como trimetileno, tetrametileno, pentametileno, 1-metil-propileno, 2-metil-propileno, 1-metil-butileno, 3,3-dimetil-propileno, etc.

10.

Los símbolos  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado siguiente:  $R_3$  y  $R_4$ , cuando se toman individualmente, representan hidrógeno o grupos hidrocarburos de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 7 átomos de carbono en la cadena, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc.

15.

Así pues, el radical  $-N$   puede repre-

sentar amino, monoalkilamino inferior y di-(alkilo inferior)amino;  $R_3$  y  $R_4$ , cuando se toman juntos, pueden comprender grupos divalentes que, junto con el átomo de nitrógeno a que están unidos, forman una estructura de anillo monoheterocíclico

20.

de 5 a 6 miembros. De preferencia, esta última estructura cíclica es piperacínilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y sus derivados sustituidos. Si la estructura de anillo heterocíclico está sustituida, esta última contiene un átomo de nitrógeno



- no adicional al que está unido el átomo o grupo sustituyente. Entre tales sustituyentes pueden incluirse los grupos alquílicos inferiores de cadena recta o ramificada, como metilo, etilo, isopropilo y análogos; los grupos hidroxialquílicos inferiores, como hidroxietilo y análogos; los grupos de alkeniloxilo inferior-alkilo inferior, como vinil-oxialkilo; y los grupos de alcóxilo inferior-alkilo inferior, como etoxietilo y análogos.
5. En una modalidad particularmente ventajosa de este aspecto del invento aquí expuesto, uno de los símbolos  $R_3$  y  $R_4$  es alkilo inferior, mientras el otro es hidrógeno o alkilo inferior.
10. Se prefieren especialmente los compuestos en los que  $R_3$  y  $R_4$  son ambos alkilo inferior.

- Como resulta evidente de lo que antecede, el radical  $\begin{matrix} /R_4 \\ -N \\ \backslash R_3 \end{matrix}$  puede representar un radical heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros, del tipo siguiente:
- 15.

20. Pipridino, (alkilo inferior)piperidino, (alcóxilo inferior)pipridino, 2,3 o 4-piperidilo, 2,3 o 4-(N-alkilo inferior-piperidilo), pirrolidino, (alkilo inferior)-pirrolidino, (alcóxilo inferior)-pirrolidino, 2- o 3-pirrolidilo, 2- o 3-(N-alkilo inferior-pirrolidilo), morfolino, (alkilo inferior) piperacino, (hidroxialkilo inferior)piperacino, (alkenilo inferior-oxi-alkilo inferior) piperacino, (alcóxido inferior-alkilo



inferior) piperacino y piperacino.

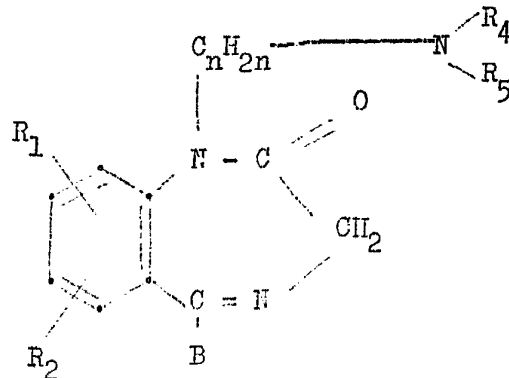
Así pues, cuando  $R_3$  y  $R_4$  se combinan para formar un anillo, la citada estructura de anillo heterocíclico así formada está de preferencia saturada y contiene 5 o 6 miembros en el anillo. Por lo tanto,  $R_3$  y  $R_4$ , cuando se toman juntos, pueden representar, por ejemplo, una cadena de alqueno inferior, como una cadena de polimetileno con 4 o 5 átomos de carbono, una cadena de alqueno inferior-oxo-alqueno inferior o una cadena de alqueno inferior-aza-alqueno inferior.

5. Además de los compuestos abarcados por las fórmulas anteriores, se incluyen también en el ámbito de este invento las sales de adición de ácido de dichos compuestos. Los compuestos de la fórmula I anterior forman sales de adición de ácido con 1 o más equivalentes molares de dicho ácido, según el número de átomos de nitrógeno básicos presentes. Por ejemplo, forman sales con ácidos inorgánicos y orgánicos como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido cítrico, el ácido fosfórico, el ácido tartárico, el ácido salicílico, el ácido toluensulfónico, el ácido ascórbico, el ácido nítrico, el ácido succínico, el ácido fórmico, etc.
10. Además de los compuestos abarcados por las fórmulas anteriores, se incluyen también en el ámbito de este invento las sales de adición de ácido de dichos compuestos. Los compuestos de la fórmula I anterior forman sales de adición de ácido con 1 o más equivalentes molares de dicho ácido, según el número de átomos de nitrógeno básicos presentes. Por ejemplo, forman sales con ácidos inorgánicos y orgánicos como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido cítrico, el ácido fosfórico, el ácido tartárico, el ácido salicílico, el ácido toluensulfónico, el ácido ascórbico, el ácido nítrico, el ácido succínico, el ácido fórmico, etc.
15. Además de los compuestos abarcados por las fórmulas anteriores, se incluyen también en el ámbito de este invento las sales de adición de ácido de dichos compuestos. Los compuestos de la fórmula I anterior forman sales de adición de ácido con 1 o más equivalentes molares de dicho ácido, según el número de átomos de nitrógeno básicos presentes. Por ejemplo, forman sales con ácidos inorgánicos y orgánicos como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido cítrico, el ácido fosfórico, el ácido tartárico, el ácido salicílico, el ácido toluensulfónico, el ácido ascórbico, el ácido nítrico, el ácido succínico, el ácido fórmico, etc.
20. Además de los compuestos abarcados por las fórmulas anteriores, se incluyen también en el ámbito de este invento las sales de adición de ácido de dichos compuestos. Los compuestos de la fórmula I anterior forman sales de adición de ácido con 1 o más equivalentes molares de dicho ácido, según el número de átomos de nitrógeno básicos presentes. Por ejemplo, forman sales con ácidos inorgánicos y orgánicos como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido cítrico, el ácido fosfórico, el ácido tartárico, el ácido salicílico, el ácido toluensulfónico, el ácido ascórbico, el ácido nítrico, el ácido succínico, el ácido fórmico, etc.

El procedimiento de este invento comprende hidrolizar una benzodiacetina de la fórmula general II



= 7 =



II

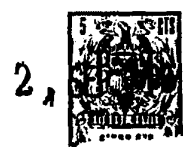
en la que B,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $n$  tienen el significado expuesto antes,

con un ácido, en presencia de un disolvente orgánico inerte, y someter el producto obtenido, si se desea, a una o más de

5. las etapas de reacción que comprenden la alquilación inferior o la alquenilación inferior del átomo de anilino-nitrógeno, la mono- o di-alquilación inferior del grupo amínico terminal, el tratamiento con amoníaco, hidroxilamina o una alquilamina inferior, el cambio de un átomo de flúor presente como  $R_5$
10. por medio de una alquilamina inferior, la hidrolización, con un ácido fuerte, de una imina obtenida y la transformación del producto descado en una sal de adición de ácido.

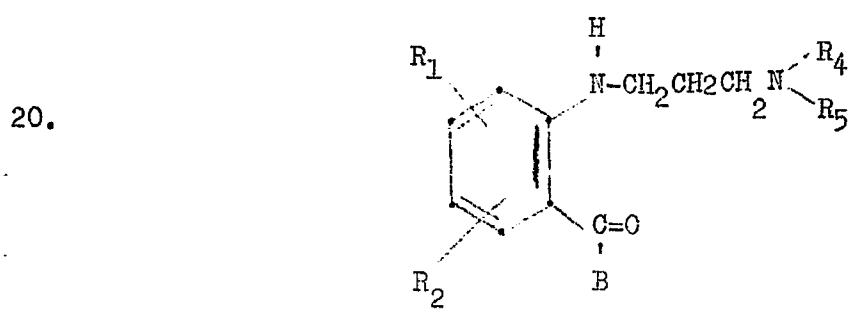
Entre los agentes ácidos aptos para dicha conversión de los compuestos de la fórmula II anterior en los correspondientes compuestos de la fórmula I anterior pueden incluirse

15.



los ácidos minerales, como el ácido sulfúrico, el ácido nítrico y el ácido polifosfórico, los ácidos halohídricos (por ejemplo, el ácido clorhídrico), etc. En la preparación de los compuestos de la fórmula I anterior a partir de los compuestos de la fórmula II anterior de la manera que se ha reseñado antes, la temperatura y la presión no son críticas. Así pues, la reacción puede efectuarse a la temperatura ambiente y con presión atmosférica o bien a temperatura superior o inferior a la ambiente. Se utilizan con ventaja las temperaturas elevadas. Lo más preferido es efectuar la reacción más o menos a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

Por ejemplo, si el grupo " $C_nH_{2n}$ " en los compuestos de la fórmula II anterior corresponde a un grupo propílico y tales compuestos se tratan con un ácido mineral, en condiciones de hidrólisis, resultan compuestos de la fórmula III



III



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y B tienen el mismo significado que antes.

- Los compuestos correspondientes a la fórmula I anterior en que  $R_6$  es hidrógeno pueden modificarse por una variedad de métodos de manera que  $R_6$  sea distinto de hidrógeno. Por
5. ejemplo, pueden obtenerse compuestos de la fórmula I anterior en que  $R_6$  es distinto de hidrógeno, haciendo reaccionar los compuestos correspondientes en que  $R_6$  es hidrógeno con diazoalcanos (por ejemplo, diazometano), sulfatos de dialquilo inferior
10. (por ejemplo, sulfato de dimetilo), haluros de alquilo inferior (por ejemplo, yoduro de metilo) y haluros de alquenilo inferior (por ejemplo, bromuro de alilo), en un medio tal como éter, benceno, un alcohol (etanol), dimetilformamida, dioxano y análogos. De conveniencia, la reacción se efectúa utilizando
15. metóxido sódico, hidruro sódico y análogos, para formar el derivado sódico del átomo de nitrógeno en posición 2 de los compuestos de la fórmula I anterior, y haciendo reaccionar el derivado por así decir sódico con una cantidad equivalente o un exceso del agente alquilante o alquenilante apropiado.

20.

Los compuestos de la fórmula I anterior en que A es un grupo =NOH (una oxima) pueden prepararse a partir del compuesto correspondiente de la fórmula I anterior en que A es oxígeno (una cetona), por reacción del compuesto citado últimamente con hidroxilamina. Esta reacción se efectúa profe-



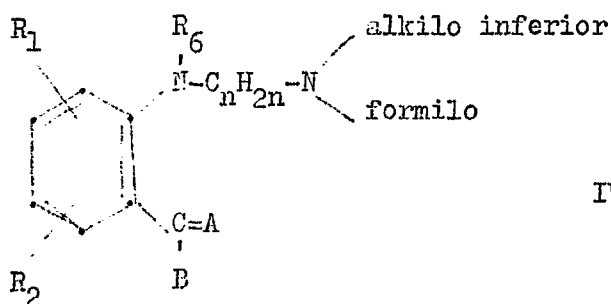
= 10 =

rentemente en presencia de cualquier disolvente orgánico inerte apropiado, como la piridina o el etanol.

5. Los compuestos de la fórmula I anterior en que A es un grupo =NH o un grupo =N-alquílico inferior pueden prepararse a partir del correspondiente compuesto de la fórmula I anterior en que A es oxígeno (una cetona), por reacción de dichos compuestos con amoníaco o con una amina primaria, bajo presión. La reacción con el amoníaco da por resultado compuestos de la fórmula I anterior en que A es un grupo =NH. La
10. reacción de los compuestos de la fórmula I anterior con una amina primaria da por resultado los correspondientes compuestos en que A es un grupo =N-alquílico inferior.

15. Los compuestos de la fórmula I anterior en que R<sub>3</sub> y/o R<sub>4</sub> son hidrógeno pueden someterse a monoalquilación inferior o dialquilación inferior.

20. Los derivados N-monoalquílicos inferiores de los compuestos de la fórmula I anterior, en que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos hidrógeno, pueden prepararse sometiendo a reflujo la amina primaria con el formiato de etilo, para formar su derivado N-formílico. El compuesto N-formílico así preparado se somete luego a reflujo con hidruro sódico y, por ejemplo, yoduro metílico en éter dimetílico de dietilenglicol, lo que da compuestos de la fórmula



en la que  $n$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_6$ , A y B tiene el mismo significado que antes,

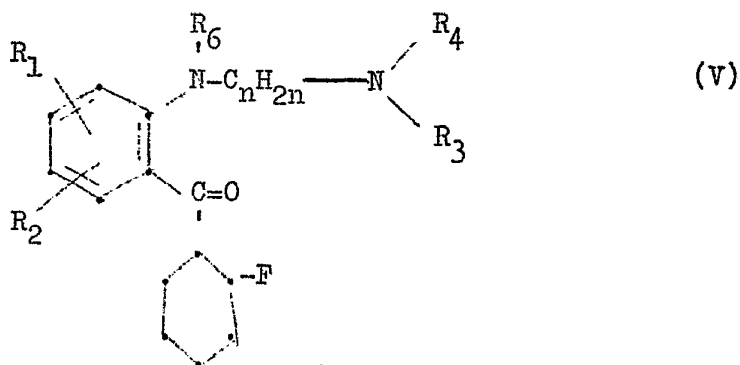
- los cuales, después de hidrólisis por reflujo en ácido clorhídrico, proporcionan compuestos de la fórmula I anterior, en
5. los que uno de los símbolos  $R_3$  y  $R_4$  es hidrógeno mientras el otro es alquilo inferior.

- Los derivados N-dialquílicos inferiores de los compuestos de la fórmula I anterior, en que  $R_3$  y  $R_4$  son ambos alquilo inferior, se obtiene por alquilación de las correspondientes aminas primarias o secundarias de la fórmula I anterior con una mezcla de un aldehído acuoso apropiado y ácido fórmico. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I anterior, en que  $R_3$  y  $R_4$  son ambos metilo, pueden prepararse a partir
10. de las correspondientes aminas primarias de la fórmula I anterior, es decir, en las que  $R_3$  y  $R_4$  son ambas hidrógeno, por
- 15.



metilación de la amina primaria citada últimamente con una mezcla de formaldehido acuoso y ácido fórmico.

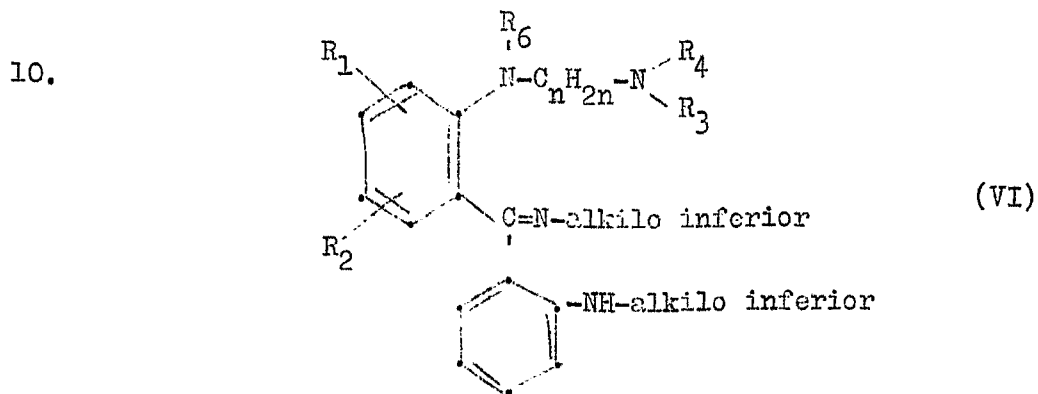
Cuando un compuesto de la fórmula general



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_6$  tiene el mismo significado que antes,

5.

se somete a reacción con dos moles por lo menos de una amina primaria, bajo presión, de la manera que se ha señalado antes, se obtienen compuestos de la fórmula



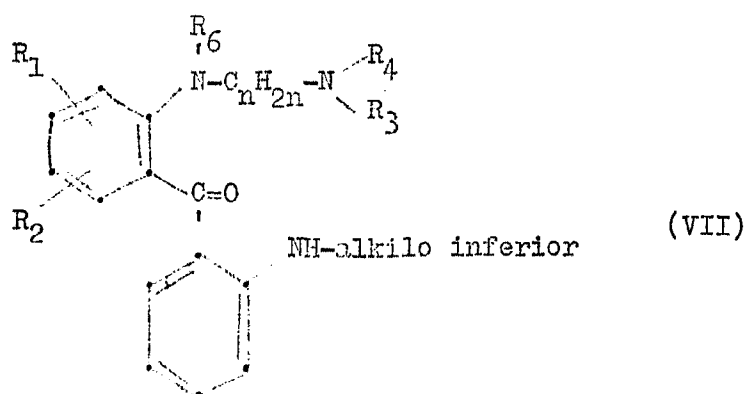
10.



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_6$  tienen el mismo significado que antes.

Los compuestos de la fórmula VI anterior pueden tratarse con un ácido fuerte para efectuar su conversión a compuestos de la fórmula

5.



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , y  $R_6$  tiene el mismo significado que antes,

los cuales, a su vez, pueden transformarse en compuestos que tienen un grupo de oxima o un grupo de imina, respectivamente, por reacción con hidroxilamina o amoníaco, bajo presión, tal como se ha descrito antes.

10.

Los compuestos de las fórmulas I, III, IV, V, VI y VII anteriores, así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, se caracterizan por su acción anti-depresora sobre el sistema nervioso central y son útiles, no solamente para aliviar la sintomatología asociada con la

15.



= 14 =

depresión del sistema nervioso central, sino también para prevenir e invertir la depresión del sistema nervioso central causada por agentes químicos exógenos.

- Los compuestos de este invento pueden usarse como
5. medicamentos en forma de preparados 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
  10. no reaccionen con los compuestos, 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
  15. sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, emulsiones o suspensiones). Si se desea, pueden estar esterilizados y/o contener sustancias auxiliares, tales como agentes de preservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o
  20. emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.

Al administrar un compuesto de las fórmulas I, III, IV, V, VI y VII a un animal de sangre caliente, se utilizan



- de 0,1 mg aproximadamente a 100 mg aproximadamente del compuesto por kilogramo de peso corporal de dicho animal, preferentemente de 0,1 mg aproximadamente a 30 mg aproximadamente de compuesto por kilogramo de peso corporal de dicho animal y
5. más preferentemente de 0,2 mg aproximadamente a 10 mg aproximadamente de compuesto por kilogramo de peso corporal de dicho animal.

- Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones de este invento. Todas las temperaturas señaladas en ellos
10. están expresados en grados centígrados.



EJEMPLO 1.

A 161 g (0,360 moles) de diclorhidrato de 7-cloro-  
-1-(3-dimetilaminopropil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-  
-1,4-benzodiazepin-2-ona se añadieron 900 cc de etanol y 900 cc  
5. de ácido clorhídrico 3-n. Luego se calentó la solución en  
reflujo durante 8 horas, se eliminó la mayor parte del etanol  
bajo presión reducida y se hizo básica (> pH 9; papeles  
Hydrion) la solución restante con hidroxido amónico concentra-  
do, mientras se mantenía la solución más o menos a la tempera-  
10. tura ambiente por adición de hielo. Se extrajo la mezcla reac-  
cional con cloruro de metileno (2 x 300 cc), se combinaron los  
extractos orgánicos, se lavaron con 200 cc de salmuera y  
luego se secaron sobre sulfato sodico anhidro. Los extractos  
así lavados y secados se evaporaron hasta sequedad después de  
15. añadirles 100 cc de benceno. Se obtuvieron de este modo  
127 g de aceite, que se disolvieron en 200 cc de eter de  
petroleo y se filtraron (sin succión) a través de una columna  
que contenía 400 g de alúmina neutra de grado I. La elución  
con 1300 cc de éter de petróleo dio una primera fracción,  
20. la cual, después de evaporación, proporcionó 5-cloro-2-(3-  
-dimetilaminopropil)-amino-2'-fluorobenzofenona en forma de  
un aceite. El aceite así obtenido se disolvió en 160 cc de  
metanol y se añadieron 40 cc de ácido clorhídrico metanólico  
8,46-n (10% de exceso). A este aducto se añadieron despacio  
25. 800 cc de eter, y la solución resultante se enfrió durante la



noche. Filtrando el producto, lavandolo con eter y secandolo durante la noche a 55º, se obtuvo clorhidrato de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropil)-amino-2'-fluorobenzofenona, en forma de varillas amarillas, de punto de fusion 172-174º.

5. EJEMPLO 2.

- Una solucion de 10 g (31,7 milimoles) de 7-bromo-5-(4-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 150 cc de dimetilformamida recién destilada, se agito bajo nitrogeno seco, durante 4 horas y a la temperatura ambiente, con 1,95 g (50 milimoles) de sodamida. Se añadió una solucion cloroformica secada de 1-cloro-3-(dimetilamino)propano (exceso) y se agitó la mezcla reaccional durante una noche. Luego se diluyó la mezcla reaccional con 300 cc de agua y se la extrajo con cloroformo. El extracto cloroformico se lavo tres veces con agua, se seco sobre sulfato magnésico y se concentro en vacío hasta un aceite oscuro. Este aceite se lavó cinco veces con porciones de 100 cc de hexano y el sólido insoluble se extrajo continuamente con hexano durante un período de 20 horas. Las soluciones hexanicas se combinaron y se concentraron con hasta unos 250 cc. Con el reposo durante la noche, se formó un precipitado, que fue separado por filtración. La eliminación del hexano dio un aceite y la cristalización de este aceite dio prismas incoloros, de punto de fusion 92-97º en éter/hexano. Dos recrystalizaciones en éter/ciclohexano dieron prismas incoloros de 7-bromo-1-(dimetilaminopropil)-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



-5-(4-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 97,5-99°.

Se sometió a reflujo durante 7 horas una solución de 1,0 g (2,5 milimoles) de 7-bromo-1-(dimetilaminopropil)-5-(4-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 35 cc de una mezcla 1:1 de ácido clorhídrico 6-n y etanol. Se hizo básica la mezcla reaccional con hidróxido sódico 3-n y se la extrajo cuatro veces con éter. Los extractos etéreos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron en vacío, lo que dio 4-5-bromo-2-(3-dimetilaminopropilamino)benzoil/pi-ridina. Se trató con ácido maleico una solución etanólica de la base y se recristalizó la sal en etanol/éter, lo que dio maleato de 4-5-bromo-2-(3-dimetilaminopropilamino)benzoil/pi-ridina, en forma de prismas amarillo, de punto de fusión 148-151°. Unas recristalizaciones en etanol/éter remontaron el punto de fusión de la sal a 151-152°.

EJEMPLO 3.

Se agitó en reflujo durante 8 horas una solución de 36,9 g (0,1 mol) de 7-cloro-1-(2-diethylaminoetil)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 200 cc de etanol y 200 cc de ácido clorhídrico 3-n. Se eliminó el etanol en vacío y se vertió el residuo en un exceso de hidróxido amónico tratado con hielo. La mezcla básica se extrajo con cloruro de metileno y el extracto de cloruro de metileno se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en vacío, lo que dio 2/(2-di-ethylami-



- noetil)amino-7-5-clorobenzofenona. Una solución eterea de esta base, tratada con cloruro de hidrogeno, dio, después de recristalización en isopropanol, hemihidrato de clorhidrato de 2-(2-dietilaminoetil)amino-7-5-clorobenzofenona, en forma de prismas amarillos, de punto de fusión 197-199°.

EJEMPLO 4.

- Se calentó en reflujo durante 18 horas una solución de 17 g de diclorohidrato de 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en una mezcla de 200 cc de etanol y 200 cc de ácido clorhídrico 3-n. Se eliminó el etanol bajo presión reducida y se hizo básico el residuo con hidróxido amónico. El producto se extrajo con éter (2 x 100 cc) y los extractos etereos se combinaron, se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron, de lo que quedó un aceite amarillo. El aceite amarillo así obtenido se disolvió en hexano y se cromatografió sobre alúmina neutra activada. La fracción de éter de petróleo (de punto de ebullición 30-60°) de la columna que contenía 5-cloro-2-(2-dietilaminoetil)amino-2'-fluorobenzofenona se concentró y el concentrado se disolvió en éter, que luego se saturó con cloruro de hidrógeno seco. Se precipitó en forma de una sal amarilla cristalina el clorhidrato de 5-cloro-2-(2-dietilaminoetil)amino-2'-fluorobenzofenona, de punto de fusión 134-143°, que fue separado por filtración.



EJEMPLO 5.

Se calentó en reflujo durante 18 horas una solución de 17 gramos de diclorhidrato de 7-cloro-1-(3-dietilaminopropil)-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en una mezcla de 200 cc de etanol y 200 cc de ácido clorhídrico 3-n. Se eliminó el etanol bajo presión reducida y se hizo básico el residuo con hidróxido amónico. Luego se extrajo el medio básico con éter (2 x 100 cc) y los extractos etéreos se combinaron, se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron, lo que dejó un aceite. El aceite así obtenido se disolvió en hexano y la solución hexánica se depositó en una columna de alúmina neutra activada y se cromatografió con éter de petróleo (de punto de ebullición 30-60°). Se concentró la fracción de éter de petróleo que contenía 5-cloro-2-(3-dietilaminopropilamino)-2'-fluorobenzofenona, se añadió el concentrado a una mezcla de éter y acetona que luego se saturó con cloruro de hidrógeno seco y se obtuvo clorhidrato de 5-cloro-2-(3-dietilaminopropilamino)-2'-fluorobenzofenona, en forma de prismas amarillos brillantes, de punto de fusión 114-117°.

20. EJEMPLO 6.

Se calentó en reflujo durante 18 horas una solución de 17 gramos de diclorhidrato de 7-bromo-1,3-dihidro-1-(3-dimetilaminopropil)-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en una mezcla de 200 cc de etanol y 200 cc de ácido clorhídrico



- 3-n. Se eliminó el etanol bajo presión reducida, se hizo básico el residuo con hidróxido amónico y se extrajo con éter (2 x 100 cc) el medio básico. Los extractos etéreos se combinaron, se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron, lo que dejó un
5. aceite. La cromatografía del producto bruto sobre alúmina neutra activada dio, después de la evaporación de la fracción de acetato de etilo de la columna, 2- $\sqrt{5}$ -bromo-2-(3-dimetilaminopropilamino)-benzoil/piridina, en forma de un aceite amarillo. Se disolvió este aceite en una pequeña cantidad de etanol y se
10. hizo burbujear en la solución cloruro de hidrógeno seco. La adición de éter produjo la precipitación de hemihidrato de diclorhidrato de 2- $\sqrt{5}$ -bromo-2-(3-dimetilaminopropilamino)-benzoil/piridina, en forma de varillas anaranjadas, de punto de fusión 177-185° (con descomposición).

15.

EJEMPLO 7.

- Se calentaron en reflujo durante 18 horas 17 gramos de 7-cloro-1,3-dihidro-1-(3-dimetilaminopropil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, en una mezcla de 200 cc de etanol y 200 cc de ácido clorhídrico 3-n. Se eliminó el etanol bajo
20. presión reducida, se hizo básico el residuo con hidróxido amónico, se extrajo con éter (2 x 100 cc) el medio básico y los extractos etéreos se combinaron, se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron, lo que dejó un aceite. El aceite así obtenido se disolvió en hexano y se cromatografió sobre alú-



- mina activa neutra. La evaporación de la fracción de acetato de etilo de la columna dio 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropilamino)-benzofenona en forma de un aceite. Se disolvió en isopropanol la base libre obtenida y, después de hacer pasar cloruro de hidrógeno seco por la solución isopropanólica y de añadir éter, se precipitó clorhidrato de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropilamino)-benzofenona. La recristalización en una mezcla de metanol y éter dio la sal en forma de prismas amarillos, de punto de fusión 157-163°.
- 5.
10. EJEMPLO 8.
- Se sometió a reflujo durante 5 horas una solución de 5,5 g de 7-cloro-7-(2-fluorometil)-1,3-dihidro-1-(3-piperacinopropil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en una mezcla de 50 cc de etanol y 50 cc de ácido clorhídrico 3-n. Se eliminó el etanol bajo presión reducida y se alcalinizó el residuo con hidróxido amónico. El aceite resultante se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró hasta volumen reducido. La solución diclorometánica así concentrada se depositó en una columna de alúmina neutra "Woelm", de grado I, y se cromatografió con acetato de etilo, lo que dio un aceite amarillo viscoso. Se trató este aceite con una solución de ácido maleico en metanol y se le dejó reposar durante la noche. La filtración dio cristales amarillos brillantes de dimaleato de
- 15.
- 20.
25. 5-cloro-2-(3-piperacinopropilamino)-2'-fluorobenzofenona, de



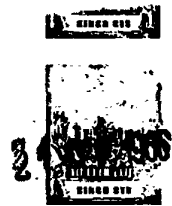
punto de fusión 157-159°.

EJEMPLO 9.

Se sometió a reflujo durante 4 horas una solución de 6 g de 7-cloro-5-(2-fluorometil)-1,3-dihidro-1-[3-(4-  
5. -metilpiperacino)propil]-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en una mezcla de 50 cc de etanol y 50 cc de ácido clorhídrico 3-n. Se eliminó el etanol bajo presión reducida y se alcalinizó el residuo con hidróxido amónico. La extracción con diclorometano, seguida por lavado con salmuera, secado sobre sulfato  
10. sódico anhidro, filtración, concentración del extracto diclorometánico hasta volumen reducido y cromatografía sobre alúmina neutra "Woelm" con acetato de etilo, dió un aceite amarillo. El aceite resultante se disolvió en metanol y se trató con una solución metanólica de ácido maleico. La filtración dió un  
15. sólido de color amarillo y la recristalización en etanol dió prismas de color amarillo brillante de dimaleato de 5-cloro-2-[3-(4-metilpiperacino)-propilamino]-2'-fluorobenzofenona, de punto de fusión 185-188°.

EJEMPLO 10.

20. Se sometió a reflujo durante 6 horas una solución de 3,5 gramos de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-[3-(4-



5.  $-(2\text{-hidroxietil})\text{piperacino/propil}$  }  $-2\text{H-1,4-benzodiazepin-2-ona}$  en una mezcla de 50 cc de etanol y 50 cc de ácido clorhídrico 3-n. Se eliminó el etanol bajo presión reducida y se alcalinizó el residuo con hidróxido amónico. El medio alcalino así formado es extraído con diclorometano y el extracto diclorometánico se lavó con salmuera (3 x 100 cc) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Por concentración del filtrado hasta volumen reducido, cromatografía con empleo de 35 gramos de alúmina neutra y elución con acetato de etilo, se obtuvo
10.  $5\text{-cloro-2-}$  {  $3\text{-}$   $-[4\text{-}(2\text{-hidroxietil})\text{piperacino}]$   $\text{propilamino}$  }  $-2'\text{-fluorobenzofenona}$  en forma de un aceite amarillo. Este aceite amarillo se trató con una solución metanólica de 2 gramos de ácido málico. La filtración dio un sólido amarillo, que después de recristalización en acetona, dio pequeñas agujas amarillas de dimaleato de
15.  $5\text{-cloro-2}$  {  $3\text{-}$   $-[4\text{-}(2\text{-hidroxietil})\text{piperacino}]$   $\text{propil-amino}$  }  $-2'\text{-fluorobenzofenona}$ , de punto de fusión 166-167°.

EJEMPLO 11.

20. Se sometió a reflujo durante 9 horas una solución de 6 gramos de  $7\text{-cloro-5-}(2\text{-fluorofenil})\text{-1,3-dihidro-1-}$  {  $3\text{-}$   $-[4\text{-}(2\text{-viniloxietil})\text{piperacino/propil}]$  }  $-2\text{H-1,4-benzodiazepin-2-ona}$  en una mezcla de 85 cc de ácido clorhídrico 3-n y 75 cc de etanol. Se eliminó el etanol bajo presión reducida y se alcalinizó el residuo con hidróxido amónico. Se extrajo el medio alcalino con diclorometano y el extracto diclorometánico se lavó con



5. salmuera (3 x 150 cc). se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró hasta volumen reducido y la solución diclorometánica así concentrada se depositó en una columna de alúmina neutra y se cromatógrafió con una mezcla 50 : 50 (en volumen) de éter etílico/acetato etílico, lo que dio 5-cloro-2- $\left\{3-[4-(2\text{-viniloxietil})\text{piperacino/propilamino}]\right\}$ -2'-fluorobenzofenona en forma de un aceite amarillo. Este aceite amarillo se trató con una solución metanólica de ácido maleico y, después de dejar reposar durante la noche la solución resultante, se filtró el sólido y se le recrystalizó en acetona, lo que dio dimaleato de 5-cloro-2- $\left\{3-[4-(2\text{-viniloxietil})\text{piperacino}]\text{propilamino}\right\}$ -2'-fluorobenzofenona, en forma de prismas amarillos brillantes, de punto de fusión 140-142°.

15. EJEMPLO 12.

20. Se sometió a reflujo durante 10 horas una solución de 4,8 gramos de trimaleato de 7-cloro-1- $\left\{3-[4-(2\text{-oxietil})-1\text{-piperacino}]\text{propil}\right\}$ -5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 35 cc de ácido clorhídrico 3-n y 80 cc de etanol. Se eliminó el etanol bajo presión reducida y se alcalinizó el residuo con hidróxido amónico. El medio alcalino así formado se extrajo con diclorometano y el extracto diclorometánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró hasta volumen reducido y la solución diclorometánica así concentrada se



- depositó en una columna de alúmina neutra y se cromatografió con acetato de etilo, lo que dió 5-cloro-2- { 3-[4-(2-etoxietil)-piperacino]propilamino } -2'-fluorobenzofenona, en forma de un aceite amarillo. El tratamiento de este aceite amarillo con
5. una solución de ácido maleico en metanol dio, después de dejar la solución resultante en reposo durante la noche, un sólido amarillo. La recristalización de la sal en acetona dio prismas amarillos de dimaleato de 5-cloro-2- { 3-[4-(2-etoxietil)piperacino]-propilamino } -2'-fluorobenzofenona, de punto de fusión
10. 153-155°.

EJEMPLO 13.

- Se sometió a reflujo durante 22 horas una mezcla de 7,3 g (0,02 moles) de 7-cloro-1-(3-cloropropil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 3,0 g (0,02 moles) de yoduro sódico, 7 g (0,09 moles) de morfolina y 75 cc de metiletilcetona. Se eliminaron los disolventes bajo presión reducida y se distribuyó el residuo entre agua y diclorometano. El extracto diclorometánico se lavó con salmuera y el producto se extrajo con ácido clorhídrico 3-n. Los extractos ácidos se combinaron, se hicieron básicos con hidróxido amónico y se volvieron a extraer con diclorometano. Estos últimos extractos diclorometánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron, lo que dió un aceite amarillo. Este aceite se trató con una solución de
15. ácido maleico en metanol. El sólido blanco que se formó fue
- 20.
- 25.



recristalizado en metanol, lo que dio plaquitas incoloras de monomaleato de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-(3-morfolinopropil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión, 183-185º.

5. Se sometió a reflujo durante 9 horas una solución de 5,9 gramos de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-(3-morfolinopropil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en una mezcla de 70 cc de ácido clorhídrico 3-n y 70 cc de etanol. Se eliminó el etanol bajo presión reducida y se alcalinizó el residuo con hidróxido amónico. El medio alcalino así formado se extrajo con diclorometano y el extracto diclorometánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró hasta volumen reducido y la solución diclorometánica así concentrada se depositó en una columna de alúmina neutra y se cromatógrafio con éter etílico. La concentración del éter etílico dio 5-cloro-2-(3-morfolinopropilamino)-2'-fluorobenzofenona, en forma de un aceite. El aceite así obtenido se disolvió en metanol, y la solución resultante se saturó con cloruro de hidrógeno. El sólido amarillo que se formó fue recristalizado en metanol/éter y dio clorhidrato de 5-cloro-2-(3-morfolinopropilamino)-2'-fluorobenzofenona, en forma de agujas amarillas, de punto de fusión 148-150º.
- 10.
- 15.
- 20.



EJEMPLO 14

- Se sometió a reflujo durante 8 horas una solución de 1,3 gramos de diclorhidrato de 1-(2-dimetilaminoetil)-5-fenil-7-trifluorometil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en
5. 50 cc de etanol y 40 cc de ácido clorhídrico 3-n. Se eliminó el etanol bajo presión reducida y se alcalinizó el residuo hidróxido amónico. El medio alcalino así formado se extrajo con diclorometano y el extracto diclorometánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y
10. se concentró hasta volumen reducido. La solución diclorometánica así concentrada se depositó en una columna de alúmina neutra y se cromatografió con acetato de etilo. La concentración del acetato de etilo dio 2-(2-dimetilaminoetilamino)-5-trifluorometilbenzofenona, en forma de un aceite. Se disolvió este aceite en etanol, que se saturó con cloruro de hidrógeno, y después de tratamiento con éter se obtuvo un sólido amarillo que, recristalizado en etanol/éter, dio clorhidrato de 5-trifluorometil-2-(2-dimetilaminoetilamino)benzofenona, en forma de agujas amarillas, de punto de fusión
15. 203-205°.
- 20.

EJEMPLO 15

- Se calentó en baño de vapor, durante 7 horas, una
25. solución de 3,6 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-



5. -1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 50 cc de una mezcla al 50% de etanol y ácido clorhídrico 3-n. Se diluyó la mezcla reaccional con agua helada, se la alcalinizó con hidróxido sódico diluido y se la extrajo con cloruro de metileno. Luego se secó la capa orgánica y se la concentró en vacío. Luego se secó la capa orgánica y se la concentró en vacío hasta sequedad. El residuo, cristalizado y recristalizado en éter, dio 2-(3-dimetilaminopropilamino)-5-nitrobenzofenona, en forma de prismas amarillos, con punto de fusión de 105-106°.

10. Se disolvió en un exceso de cloruro de hidrógeno metálico la 2-(3-dimetilaminopropilamino)-5-nitrobenzofenona y se concentró la solución en vacío hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en una mezcla de metanol, isopropanol y éter y, después de recristalización en la misma mezcla de disolventes, se obtuvo clorhidrato de 2-(3-dimetilaminopropilamino)-5-nitro-benzofenona, en forma de agujas amarillas, fundentes a 181-182°.

#### EJEMPLO 16

20. Se calentó en baño de vapor, durante 4 horas, una mezcla de 50 g de 7-bromo-1-(3-dimetilaminopropil)-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 200 cc de ácido clorhídrico 3-n. Se dejó la mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante 18 horas, se la diluyó con agua y se la extrajo con éter. Se separó la capa ácidoacuosa, se la



- alcalinizó con hidróxido sódico diluído y luego se la extrajo con éter. Se separó la capa etérea, que contenía 5-bromo-2-(3-dimetilaminopropilamino)benzofenona, se la secó y se la concentró en vacío hasta sequedad. Se disolvió el residuo en
5. 100 cc de un exceso de una solución etanólica de ácido maleico, se calentó la mezcla hasta obtener la disolución completa y se concentró la solución en vacío hasta sequedad. El residuo, cristalizado y recristalizado en una mezcla de cloruro de metileno y éter, dio maleato de 5-bromo-2-(3-dimetilaminopropilamino)benzofenona, en forma de agujas amarillas, fundentes a 110-111°.
- 10.

#### EJEMPLO 17

- Se sometió a reflujo durante una noche una solución de 17,4 g (0,05 moles) de 7-cloro-1-(3-cloropropil)-1,3-
15. -dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 100 cc de etanol y 100 cc de ácido clorhídrico 3-n. La solución ácida así reflúida se való con éter, se neutralizó con hidróxido sódico acuoso y se extrajo con éter. Se secó el extracto etéreo y se eliminó el disolvente, lo que dejó un aceite
20. amarillo. Este aceite amarillo se cromatografió en alúmina (Woelm, neutra, de actividad 1) y la elución con petróleo seguida de la eliminación del disolvente dieron 2-(3-cloropropilamino)-5-clorobenzofenona, en forma de prismas amarillos, de punto de fusión 60-62°.



EJEMPLO 18

- Se añadieron 50 cc de formaldehído acuoso al 40% a una solución de 9,1 g de 2-(3-aminopropilamino)-5-nitrobenzofenona en 50 cc de ácido fórmico, se calentó la mezcla en baño de vapor durante 1½ horas y luego se la sometió a reflujo durante 18 horas. A continuación se virtió la mezcla reaccional en hielo, se la alcalinizó con hidróxido sódico diluido y se la extrajo con éter. Se secó el extracto etéreo y se le concentró en vacío hasta sequedad. El residuo se disolvió en éter y se extrajo con ácido clorhídrico diluido. Luego se separó la capa ácidoacuosa, se la alcalinizó con hidróxido sódico diluido y se la extrajo con éter. Se secó este último extracto etéreo y se le concentró en vacío hasta sequedad. El residuo se disolvió en exceso de cloruro de hidrógeno metanólico y se concentró en vacío hasta sequedad. Cristalizando la sal en una mezcla de metanol, isopropanol y éter, se obtuvo elorhidrato de 2-(3-dimetilaminopropilamino)-5-nitrobenzofenona, fundente a 180-181°.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 19

- Se sometió a reflujo durante 24 horas una solución de 16,7 g (49,8 milimoles) de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropilamino)-2'-fluorobenzofenona, 85 g de clorhidrato de hidroxilamina y 200 cc de piridina. Se agregaron 15 g de clorhi-
- 20.



- drato de hidroxilamina y se prosiguió el reflujo por un total de 96 horas. Luego se virtió la mezcla reaccional en un exceso de hidróxido sódico 3-n tratado con hielo. La extracción con cloruro de metileno de la mezcla reaccional así
5. enfriada, el lavado con agua y la eliminación del disolvente proporcionaron una materia sólida. La cristalización de esta materia sólida en éter y la recristalización consecutiva en etanol proporcionaron agujas incoloras de oxima de 2-(3-dimetilaminopropilamino)-5-cloro-2'-fluorobenzofenona, de
10. punto de fusión 170-171°.

#### EJEMPLO 20

- Una mezcla de 34,5 g (0,103 moles) de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropilamino)-2'-fluorobenzofenona, 1,0 g de cloruro de zinc y un exceso de metilamina en 250 cc de etanol
15. se encerró en una bomba bajo 1000 psi de nitrógeno y se sacudió a 150° durante unas 3 horas. Luego se filtró la mezcla reaccional y se redujo el filtrado en vacío, lo que dió una mezcla de dos metilaminas isoméricas de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropilamino)-2'-metilamino-benzofenona, en forma de prismas
20. amarillos, de punto de fusión 90-103°.

Si se desea, los isómeros pueden separarse. La recristalización fraccionada a partir de hexano dió el isómero "a", fundente a 109-111°; y la concentración de las aguas madres dió el isómero "b", fundente a 110-113°.



EJEMPLO 21

- Se disolvieron en 50 cc de etanol y 100 cc de ácido clorhídrico 3-n 5,0 g de metilimina de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropilamino)-2'-metilamino-benzofenona. Se calentó la solución en reflujo durante  $3\frac{1}{2}$  horas, se la neutralizó, se la extrajo con cloruro de metileno y, después de secar y de eliminar el disolvente en vacío, se obtuvo un aceite anaranjado. La cristalización en hexano/petróleo dio 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropilamino)-2'-metil-aminobenzofenona, en forma de prismas amarillos, con punto de fusión de 85-87°.
- 5.
- 10.

Los compuestos que siguen pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en los ejemplos anteriores:

- 2-(3-aminopropilamino)-5-nitrobenzofenona; recristalización en éter, agujas amarillas, punto de fusión 97-98°;
15. clorhidrato de 2-(3-aminopropilamino)-5-nitrobenzofenona; recristalización en una mezcla de metanol y éter, agujas amarillas, punto de fusión 239-240°;
- 5-cloro-2-(2-etilaminoetilamino)-benzofenona; recristalización en éter de petróleo, varillas amarillas, punto de fusión 64-66°;
20. monoclорhidrato de 5-cloro-2-(2-etilaminoetilamino)-2'-fluorobenzofenona; cristales amarillos, punto de fusión 205-215°;
25. monobromhidrato de 5-cloro-2-(2-metilaminoetilmetila-



mino)-benzofenona; recristalización en acetona y recristalización adicional en isopropanol/éter, prismas amarillos, punto de fusión 145-150°;

5. clorhidrato de 5-cloro-2-(3-aminopropilamino)-benzofenona; recristalización en isopropanol/éter, agujas amarillas, punto de fusión 170°;
- clorhidrato de 5-cloro-2-(3-metilaminopropilamino)-benzofenona; punto de fusión 200-205°; y
- clorhidrato de 5-cloro-2-(3-piperidinopropilamino)-benzofenona; recristalización en etanol, placas amarillas, punto de fusión 208-210°.

#### EJEMPLO 22

Se preparó una forma de dosificación en pastillas que contenía los ingredientes siguientes:

15.	<u>Ingredientes</u>	<u>Por pastilla</u>
	Clorhidrato de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropil)amino-2'-fluorobenzofenona	25 mg
	Lactosa, secada por pulverización	72 mg
	Almidón de maíz, de la Farmacopea norteamericana	2 mg
20.	Estearato cálcico	<u>1 mg</u>
	Peso total	100 mg.

El procedimiento para preparar la forma de dosificación en pastillas fue como sigue:



En una mezcladora apropiada, se combinaron el clorhidrato de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropil)-amino-2'-fluorobenzofenona, la lactosa el almidón de maíz y el estearato cálcico. El polvo mezclado se prensó en una máquina compresora de 5. pastillas, para trabajos duros, a fin de formar trociscos para pastillas de 25 mm aproximadamente de diámetro y 6 mm de espesor. Los trociscos se pasaron por una máquina desmenuzadora apropiada, a fin de formar gránulos con un mínimo de finos. La granulación se volvió a prensar en una máquina compresora de 10. pastillas, empleando un troquel cóncavo corriente de 6 mm para una pastilla de un peso medio de 100 mg.

EJEMPLO 23

Se preparó una forma de dosificación en cápsulas, que contenían los ingredientes siguientes:

15.	<u>Ingrediente</u>	<u>Por cápsula</u>
	Clorhidrato de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropil)amino-2'-fluorobenzofenona	5 mg
	Lactosa	163 mg
	Almidón de maíz	37 mg
20.	Talco	<u>5 mg</u>
	Peso total	210 mg

El procedimiento para preparar la forma de dosificación en cápsulas es el siguiente:



- Se mezcla el componente activo con la lactosa y el almidón de maiz en una mezcladora apropiada. Luego se combina la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora con cuchillas delanteras. Se devuelve a la mezcladora el polvo combinado,
5. se añade el talco y se homogeneiza a fondo. Luego se envasa en cápsulas de gelatina de cáscara dura en una máquina encapsuladora.

EJEMPLO 24

- Se preparó una forma de dosificación en supositorios que contenían los ingredientes siguientes:
- 10.

<u>Ingrediente</u>	<u>Por supositorio de 1,3 g</u>
Clorhidrato de 5-cloro-2-(3-dimetilamino-2'-fluorobenzofenona	0,010 g
15. Wecobee M (una manteca de cacao sintética refinada, derivada del coco; la suministra comercialmente la F.F. Drew Company, de Nueva York)	1,245 g
Cera de carnauba	0,045 g

- El procedimiento para preparar la forma de dosificación en supositorios fue la siguiente:
- 20.

Se fundieron el Wecobee M y la cera de carnauba en un recipiente de tamaño apropiado, forrado de vidrio. Se mezcló bien la fusión y luego se la enfrió hasta 45°. A la



- fusión así enfriada se añadió el clorhidrato de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropil)amino-2'-fluorobenzofenona, que había sido reducido a un polvo fino y sin grumos, y se agitó hasta dispersión completa y uniforme en la fusión. Se vertió la
5. mezcla en moldes para supositorios y se obtuvieron formas de dosificación en supositorios de un peso individual de 1,3 g. Se enfriaron los supositorios, se secaron de los moldes y se envolvieron uno a uno en papel de cera para embalaje.

#### EJEMPLO 25

10. Se preparó una forma de dosificación de clorhidrato de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropil)amino-2'-fluorobenzofenona, apta para uso parenteral, procediendo así:

- Se envasaron en una ampolla de 5 cc, utilizando una rellenedora eléctrica, 50 mg de clorhidrato de 5-cloro-2-(3-dimetilaminopropil)amino-2'-fluorobenzofenona de grado
15. parenteral, exento de fibras, se cerraron las ampollas y se esterilizaron a 124°C durante 2 horas.

Inmediatamente antes del uso, se solubiliza el polvo con 5 cc de agua para inyección.

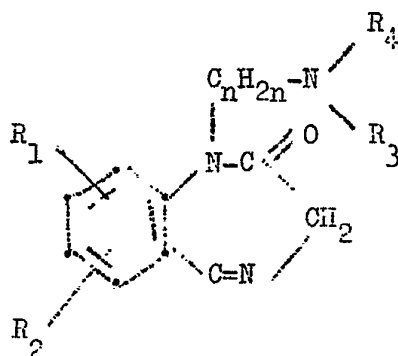


### REIVINDICACIONES

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 489.381 del 22 de Septiembre 1965.

5. 1. Un procedimiento para la síntesis de nuevas diaminas caracterizado porque comprende hidrolizar una benzodiazepina de la fórmula general

10.



15.

en la que B representa piridilo o R<sub>5</sub>-fenilo (donde R<sub>5</sub> tiene el significado de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro, alquilo inferior, alquilamino inferior o alcoxilo inferior); R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, nitro, amino o alcoxilo inferior; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>

20.



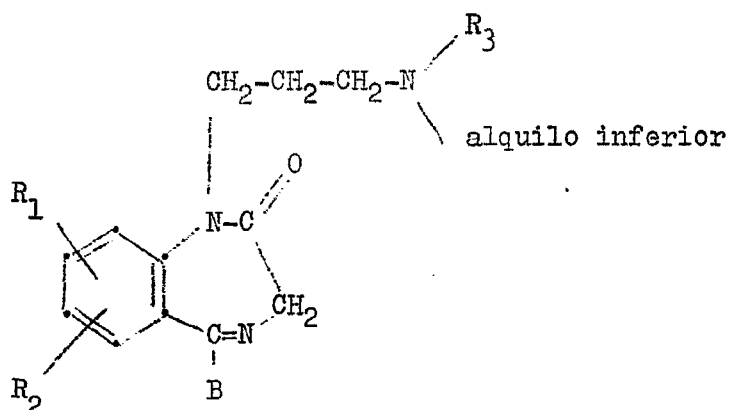
215

- representan individualmente hidrógeno o alquilo inferior y, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno, una estructura de anillo monoheterocíclico que incluye a lo sumo otro átomo más de oxígeno o nitrógeno y a lo sumo otro sustituyente más en el núcleo del anillo heterocíclico; y  $n$  es un número entero por valor de 2 a 7, y en el caso de que  $n$  sea el número entero 2, uno por lo menos de los símbolos  $R_3$  y  $R_4$  es alquilo inferior,
5. con un ácido, en presencia de un disolvente orgánico inerte, y someter el producto obtenido, si se desea, a una o más de las etapas de reacción que comprenden la alquilación inferior o alquenilación inferior del átomo de anilino-nitrógeno, la mono- o di-alquilación inferior del grupo amínico terminal,
10. el tratamiento con amoníaco, hidroxilamina o una alquilamina inferior, el cambio de un átomo de flúor presente como  $R_5$  por medio de una alquilamina inferior, la hidrolización de una imina obtenida, con un ácido fuerte, y la transformación del producto descado en una sal de adición de ácido.
- 15.
20. 2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, que comprende utilizar un material de partida de la fórmula II que carece del sustituyente  $R_5$  en el sentido de alquilamino inferior.
3. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, en el que se usa como material de partida un
- 25.



compuesto de la fórmula general

5.

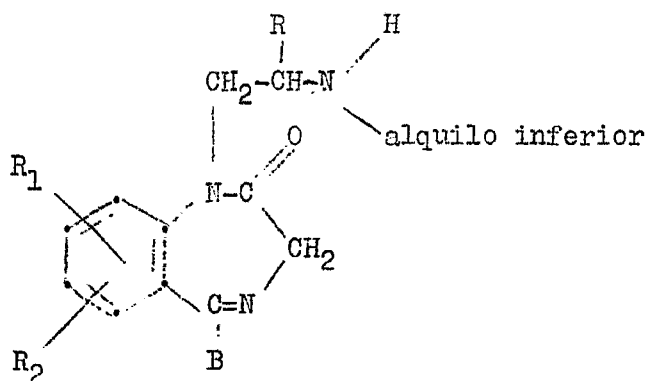


10.

en la que B, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado expuesto en la reivindicación 1.

4. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, en el que se usa como material de partida un compuesto de la fórmula general

15.

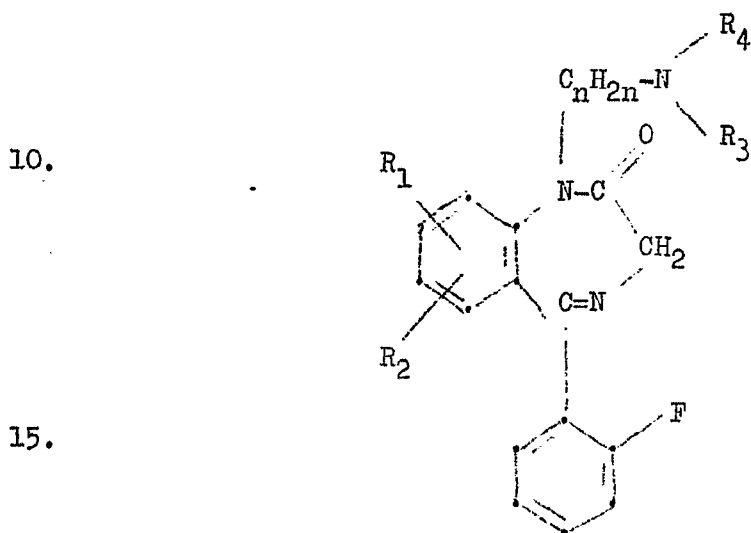


20.



en la que B,  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado expuesto en la reivindicación 1, mientras que R representa hidrógeno o alquilo inferior.

5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, en el que se usa como material de partida un compuesto de la fórmula general



20. en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $n$  tienen el significado expuesto en la reivindicación 1.



6. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que en el material de partida  $R_1$  es hidrógeno, mientras que  $R_2$  está unido a la posición 7 y es cloro.
5. 7. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, en el que se usa como material de partida 7-halo-1-(3-di-alquilamino inferior-propilo)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
10. 8. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, en el que se usa como material de partida 7-cloro-1-(3-dimetilaminopropil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
15. 9. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, en el que se usa como material de partida 7-halo-1-(3-di-alquilamino inferior-propil)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
20. 10. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, en el que se usa como material de partida 7-nitro-1-(3-di-alquilamino inferior-propil)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
11. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la hidrólisis se efectúa por medio de ácido clorhídrico.



12. Un procedimiento para la síntesis de nuevas diaminas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 43 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, a 21 SEP. 1966

p.a.

**JAIMESERN**

P. P.

Firmado: LUIS REY PADILLA