

332580

RAN 4008/84-01

21



P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

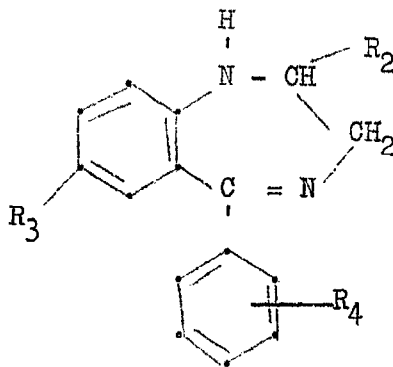
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE DERIVADOS DE BENZO-
DIACEPINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE
& CIE. S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de benzodiacetina y a un procedimiento para su preparación. Más particularmente, el invento se refiere a 1,4-benzodiacetinas de la fórmula general

5.



POOR
QUALITY



en la que

- R_2 representa hidroxilo, alcoxilo inferior, ariloxilo, aralcoxilo, amino, ciano, un grupo amino substituído de la fórmula $\begin{matrix} & R_5 \\ & \diagdown \\ -N & \\ & \diagup \\ & R_6 \end{matrix}$, un grupo tio de la fórmula $-S-R_7$,
5. alcoxilo inferior-formimidoilo, alcanciloxilo inferior, benzoiloxilo, alcoxilo inferior-carbonilo o amidina cíclica;
- R_3 representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alkilo inferior, alcoxilo inferior, nitro, alkiltio inferior, alkilsulfinilo inferior o alkilsulfonilo inferior;
10. R_4 representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alkilo inferior, alcoxilo inferior, nitro, ciano, amino, alkiltio inferior, alkilsulfinilo inferior o alkilsulfonilo inferior;
15. R_5 y R_6 representan cada uno, independientemente, hidrógeno, alkilo inferior, arilo, aralkilo, alcancilo inferior o benzoilo y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan alkilenimino en el que el radical alkilénico inferior contiene de 3 a 6 átomos de carbono;
20. y R_7 representa hidrógeno, alkilo inferior, arilo o aralkilo,

a sus 4-óxidos y a las sales de adición de ácido de tales compuestos.



- Tal como aquí se usa, la expresión "alkilo inferior" denota grupos hidrocarburos saturados, de cadena recta y de cadena ramificada, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo y análogos. La expresión "halógeno" comprende todos los cuatro halógenos, o sea yodo, bromo, fluor y cloro (se prefieren los tres últimos). Las expresiones "alkiltio inferior", "alkilsulfinilo inferior", "alkilsulfonilo inferior" y "alcoxilo inferior" comprenden fracciones moleculares en las que la porción alquílica inferior es tal como se ha definido antes para alkilo inferior, por ejemplo metoxilo, etoxilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo y análogos. La expresión "arilo" comprende los hidrocarburos monocíclicos aromáticos como fenilo, toliilo y análogos. La expresión "ariloxilo" comprende los grupos hidrocarbonoxílicos monocíclicos aromáticos, tales como fenoxi y análogos. La expresión "aralkilo" comprende los grupos fenilalkilénicos inferiores tales como bencilo, fenetilo y análogos. La expresión "alcanoilo inferior" denota un grupo -COR en el que R es alkilo inferior tal como se ha definido antes. La expresión "amidina cíclica" denota un grupo de la fórmula
$$-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N} \\ \diagdown \text{NH} \end{array} (\text{CH}_2)_n$$
 en la que n es un número entero por valor de 2 a 4. La expresión "alcoxilo inferior-formimidoilo" denota el grupo
$$-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N} \\ \diagdown \text{NH} \end{array} \text{OR}_1$$
, en el que

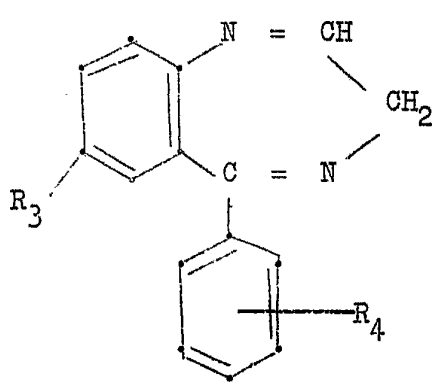


= 4 =

R_1 es H o alkilo inferior. La expresión "alcancilo-xilo inferior" denota el grupo $-O-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-R$, en el que R es alkilo inferior. La expresión "alcoxilo inferior-carbonilo" denota el grupo $-\text{COOR}$, en el que R es alkilo inferior. La expresión "inferior" se entiende que define radicales con 7 átomos de carbono a lo sumo.

Según el procedimiento de este invento, los compuestos de la fórmula I se preparan tratando compuestos de la fórmula

10.

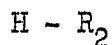


II

15.

en la que R_3 y R_4 tienen el significado expuesto antes,

o un 4-óxido correspondiente, con un compuesto de la fórmula general



III

5. en la que R₂ tiene el significado expuesto antes,

convirtiéndose, si se desea, un grupo ciano en un grupo de alcóxido inferior-formilico, hidrolizando, si se desea, este último con un ácido o una base o haciéndolo reaccionar con una alquilendiamina y transformando, si se desea, el producto en una sal de adición de ácido.

10. Los compuestos de la fórmula II se preparan por oxidación de las 1,2-dihidro-1,4-benzodiazepinas y los 4-óxidos de benzodiazepina de la fórmula III; es decir, por introducción de un enlace doble en la posición 1,2. La oxidación se efectúa convenientemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula III con un agente oxidante, como el dióxido de manganeso. La reacción se lleva a cabo preferentemente en condiciones anhidras y a temperaturas elevadas. Se la puede efectuar adecuadamente en un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo hidrocarburos aromáticos, como el benceno y aná-

15.

20.

21 OCT. 1950

= 6 =

logos. Disolventes preferidos son los que forman azeótropos con el agua. Una gama de temperatura preferida para la reacción es la que abarca desde más o menos la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición de la mezcla de la reacción.

5.

Los compuestos de la fórmula I en los que R_2 es hidroxilo se preparan por simple cristalización de un compuesto de la fórmula II en un disolvente orgánico que contenga agua. Como disolvente puede usarse cualquier disolvente

10.

orgánico inerte miscible con el agua, como el tetrahidrofurano y análogos. La adición de alcohol, un ácido alcanoico (por ejemplo, ácido acético, propiónico, butanoico, etc.), benzoilamida o una alcanoilamida inferior (por ejemplo, acetamida, propianamida, valeramida, etc.), a los compuestos de

15.

la fórmula II puede efectuarse por simple mezcla de los reactivos en un disolvente inerte apropiado y cristalización del producto por técnicas usuales. En el caso de la adición de alcohol, el alcohol apropiado (de preferencia, un alcohol inferior, como el metanol, el etanol, el N-propanol, el iso-

20.

propanol, etc.) puede emplearse como disolvente. También pueden emplearse otros disolventes inertes, como los hidrocarburos disolventes, etc. Las adiciones de ácido y de amida pueden efectuarse en cualquiera de los disolventes orgánicos



- inertes ordinarios, tales como, por ejemplo, hidrocarburos disolventes, cloruro de metileno, etc. En alternativa, la introducción del grupo hidroxílico o del grupo etéreo en la molécula puede efectuarse por tratamiento con agua, en el
5. caso del hidroxilo, o con el alcohol apropiado, en el caso de un grupo etéreo, en presencia de un catalizado ácido o básico. Puede utilizarse en la reacción cualquier ácido o base apropiados. Así por ejemplo, en la formación catalizada por
10. ácido de los compuestos de la fórmula I puede emplearse cualquier ácido orgánico en solución alcohólica, como ácido clorhídrico metanólico, etc. En el grupo catalizado por
- base, pueden emplearse apropiadamente alcoholatos de los metales alcalinos, como metilato sódico, etc.

15. La adición de un grupo amínico al enlace doble 1,2 de los compuestos de la fórmula II se lleva a cabo tratando con una amina apropiada un compuesto de la fórmula II. Aminas apropiadas son, por ejemplo, el amoníaco o cualquier amina primaria, como las N-alquilaminas inferiores (por ejemplo), N-metilamina, N-etilamina, etc.); las N-cicloalquilaminas
20. inferiores (por ejemplo, N-ciclopentilamina, N-ciclohexilamina, etc.); las arilaminas carbocíclicas (por ejemplo, N-fenilaminas, etc.) o N-aril-alquilaminas carbocíclicas inferiores (por ejemplo, N-bencilamina, etc.) o aminas secundarias, como las N,N-di-alquilaminas inferiores (por ejemplo, N,N-dimetila-



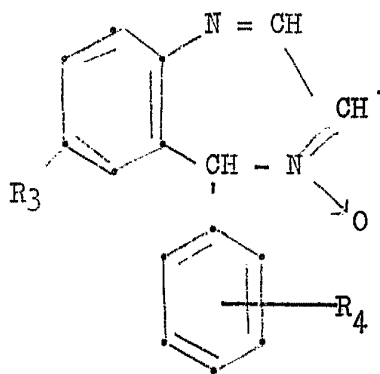
- mina, N-metil-N-etilamina, N,N-propilamina, etc.); las N-cicloalquil-N-alquilaminas inferiores (por ejemplo, N-ciclopentil-N-metilamina, N-ciclohexil-N-metilamina, etc.); las N-aril-alquilo inferior-N-alquilaminas inferiores carbocíclicas (por ejemplo, N-bencil-N-metilamina, N-metil-N-fenetilamina, etc.); y compuestos heterocíclicos en los que el grupo amínico secundario forma parte del anillo heterocíclico, tales como pirrolidina, piperidina, piperacina, morfolina, etc.
- 5.
10. La introducción de un grupo tio se lleva a cabo por tratamiento de un compuesto de la fórmula II con un mercaptano apropiado. Mercaptanos apropiados son, por ejemplo, los alquilmercaptanos inferiores (como el metilmercaptano, el etilmercaptano, el n-propilmercaptano, el isopropilmercaptano, etc.); los arilmercaptanos carbocíclicos monocíclicos, como el fenilmercaptano y el fenilmercaptano sustituido; y los aril-alquilmercaptanos inferiores carbocíclicos monocíclicos (por ejemplo, bencilmercaptano, fenetilmercaptano, etc.; o bencilmercaptanos sustituidos, tales como fenilmercaptanos sustituidos, etc.).
- 15.
- 20.

Los compuestos de la fórmula I en los que R_2 es alcóxilo inferior-formimidilo se preparan tratando un compuesto de la fórmula II con cianuro de hidrógeno, en presencia de una base fuerte, o con una sal de cianuro apropiada



- (por ejemplo, cianuro sódico) el en alcohol inferior apropiado. La reacción se lleva a cabo de conveniencia a la temperatura ambiente, aunque pueden emplearse temperaturas más altas o más bajas. Los compuestos de 2-(alfa-iminoalcoxi)-
5. -1H-1,4-benzodiazepina preparados de esta manera pueden someterse a la hidrólisis por ácido o por base. La hidrólisis con cualquiera de las bases usuales (por ejemplo, hidróxido sódico) da los correspondientes compuestos de 2-carboxil-1H-1,4-
10. -benzodiazepina. La hidrólisis con ácido (por ejemplo, con un ácido mineral, como el ácido clorhídrico) da los correspondientes compuestos de 2-alcoxi inferior-carbonil-1H-
15. -1,4-benzodiazepina. El tratamiento del compuesto de 2-(alfa-iminoalcoxi)-1H-1,4-benzodiazepina con una alquilediamina (por ejemplo, etilenamina, propilenamina, etc.) da el correspondiente compuesto de 2-amidina.

Para la síntesis de N-óxidos de la fórmula I en que R es alcoxilo inferior, existe la posibilidad de usar como material de partida isómeros de compuestos de la fórmula II es decir, compuestos de la fórmula general



III

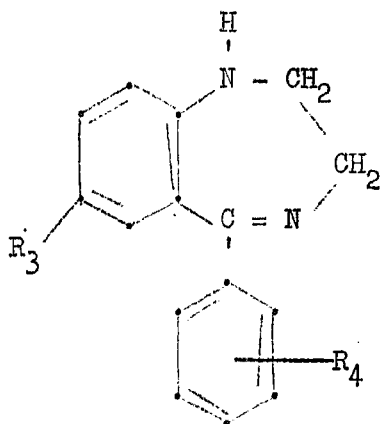
5.

en la que R_3 y R_4 tienen el mismo significado que antes,

los cuales, después de tratamiento con un alcóxido de metal alcalino, proporcionan derivados 2-alcóxílicos inferiores de la fórmula I anterior.

10.

Los compuestos de la fórmula II pueden prepararse por oxidación de 1,2-dihidro-1,4-benzodiazepinas de la fórmula



IV

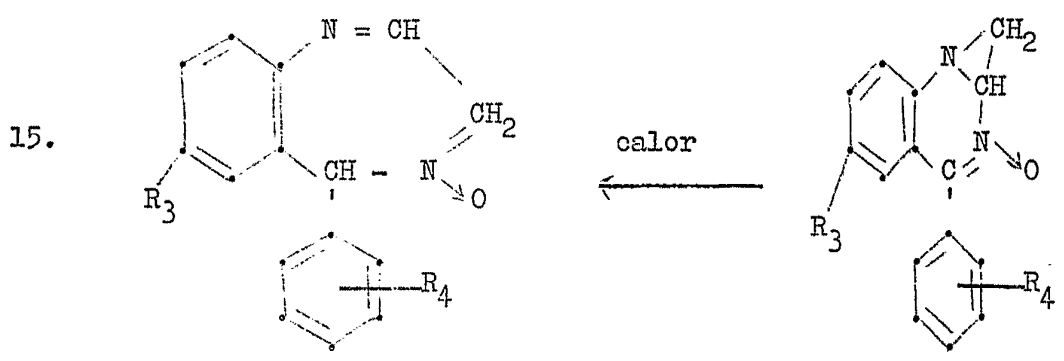
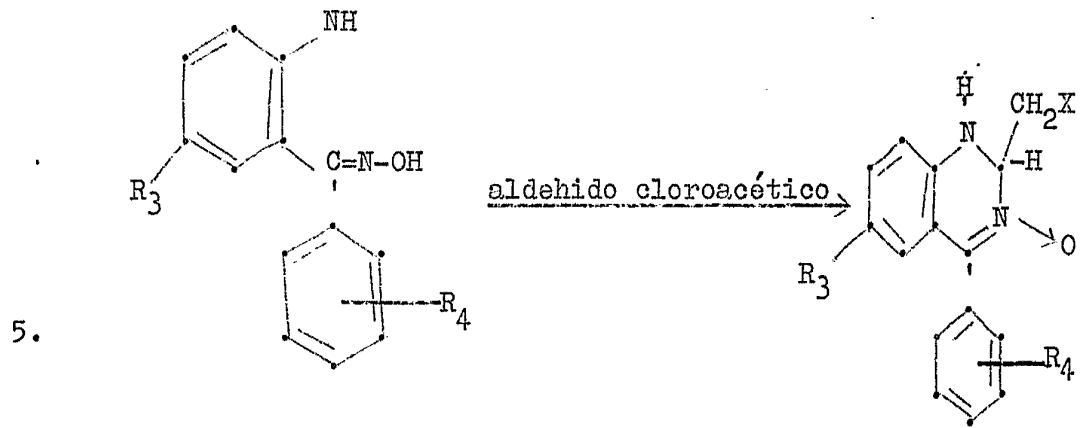
5. en la que R_3 y R_4 tienen el significado expuesto antes,

10. y de sus 4-óxidos, es decir, por introducción de un enlace doble en la posición 1,2. La oxidación se lleva a cabo convenientemente por reacción de un compuesto de la fórmula IV con un agente oxidante tal como el dióxido de manganeso. La reacción se efectúa preferentemente en condiciones anhidras y a temperaturas elevadas. Se la puede realizar convenientemente en un disolvente orgánico inerte, como son, por ejemplo, los hidrocarburos aromáticos (benceno, etc.). Disolventes preferidos son los que forman azeótropos con el agua. Una gama de

15. temperatura que se prefiere para la reacción es la que abarca desde más o menos la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

Los compuestos de la fórmula IV anterior pueden prepararse a partir de oximas de benzofenona conocidas, según

20. la secuencia reaccional que sigue:



20. Los nuevos compuestos de la fórmula I son compuestos farmacéuticamente útiles. Más específicamente, resultan útiles como antes anticonvulsivos y relajadores de la musculatura. Se los puede administrar por vía interna por ejemplo oral



- parenteral, con dosis ajustada a los requerimientos individuales. Se los puede componer en formas de administración farmacéutica convencionales, sólidas o líquidas, como dispersiones, cápsulas, emulsiones, suspensiones, pasticas, etc.,
5. y se los puede combinar con vehículos convencionales, sólidos o líquidos, como almidón de maíz, lactosa, carboximetilcelulosa y análogos. Forman sales de adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos, como el ácido acético, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido halohídrico, el ácido
10. sulfúrico, el ácido fosfórico, etc. Sus sales de adición de ácido pueden ser convertidas a la base libre o en sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente, por técnicas convencionales, por ejemplo mediante neutralización y luego, si se desea, reacción con un ácido farmacéuticamente acepta-
15. ble.

El invento se comprenderá más plenamente a base de los ejemplos que siguen, los cuales deben entenderse como ilustrativos del invento. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados, y todos los puntos de fusión han sido

20. corregidos.



EJEMPLO 1.

La recristalización de 4-óxido de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en etanol dio 4-óxido de 7-cloro-2-etoxi-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, en forma de prismas blancuzcos, fundentes a 132-133°.

El material de partida puede prepararse así:

Se seca una suspensión de 300 g de dióxido de manganeso comercial (General Metallic Oxides, tipo 37) en 3 litros de benceno, por agitación y ebullición bajo un colector de agua durante 4½ horas. A esta suspensión se añaden 30 g de 4-óxido de 7-cloro-1,2-dihidro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina y se somete la mezcla a agitación y ebullición durante 2 horas, bajo el separador de agua. Se deja enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, durante la noche, y se separa por filtración el dióxido de manganeso. Concentrando en vacío el filtrado bencénico, queda 4-óxido de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, fundente a 159-161°. Una muestra analítica se obtuvo en forma de prismas blancos, fundentes a 159-161°, por recristalización en acetato de etilo.

EJEMPLO 2.

Se calentó en reflujo durante ½ hora una solución de 1 g (3,7 milimoles) de 4-óxido de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 50 cc de metanol y luego se la concentró



en vacío hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en éter y se le recrystalizó en metanol, lo que dio 4-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-2-metoxi-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 120-130°. La recrystalización a partir de éter metanólico dio el producto de punto de fusión 127-131°.

5. Se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas una mezcla de 2,0 g de 4-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-2-metoxi-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, 3 cc de piperidina y 25 cc de cloruro de metileno. Se recogió el precipitado y se le recrystalizó en cloruro de metileno/hexano, lo que dio 4-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-2-piperidino-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 177-181° (descomposición).

EJEMPLO 3.

15. Una solución de 10,3 g (38 milimoles) de 4-óxido de 7-cloro-5-fenil-5H-1,4-benzodiazepina, preparado como antes, en 250 cc de metanol que contenía 3 g (55 milimoles) de metóxido sódico se calentó en reflujo, durante 20 minutos, y luego se dejó reposar 18 horas a la temperatura ambiente.

20. Se enutrizó la solución con cloruro de hidrógeno metanólico, se la filtró y se la concentró en vacío. Se cristalizó el residuo en metanol, se recogió la materia sólida y se la recrystalizó en unos 50 cc de metanol, lo que dio 4-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-2-metoxi-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina en forma de prismas de color amarillo pálido. Después de



recristalización en metanol/éter, el compuesto fundió a 127-131° (descomposición).

El material de partida puede prepararse así:

5. Se calientan en reflujo durante 15 minutos 46 cc de acetal dietílico de cloroacetaldehído con 46 cc (0,069 moles) de ácido clorhídrico 1,5-n. Se enfría esta solución hasta 10° y se la añade a una solución fría de beta-oxima de 2-amino-5-clorobenzofenona preparada por disolución de 49,3 g de la oxima en 100 cc de etanol caliente y refrigeración hasta 10°. Se agita la mezcla, sin más refrigeración, durante 15 minutos (la reacción es exotérmica). El producto que se separa, 3-óxido de 2-clorometil-6-cloro-1,2-dihidro-4-fenilquinazolina, es recogido y lavado con hexano.

15. Una solución de 4,6 g (0,015 moles) de 3-óxido de 6-cloro-2-clorometil-1,2-dihidro-4-fenilquinazolina preparada como antes en 100 cc de tetra-hidrofurano se trata con 0,68 g (0,015 moles) de una suspensión al 53,5% de hidruro sódico en aceite mineral, y se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 0,8 horas. Mediante adición de etanol, se destruyen los vestigios de hidruro sódico que han quedado. Luego se filtra la mezcla, se la concentra hasta sequedad y se cristaliza el residuo en benceno/hexano, lo que da cristales de color amarillo claro de 4-óxido de 7-cloro-1,2-dihidro-5-fenil-2H-azirino[1,2-a]quinazolina, de punto de



- fusión 125-131°. Se calienta en reflujo durante 40 minutos una solución de 4 g (14,8 milimoles) de 4-óxido de 7-cloro-1,2-dihidro-5-fenil-2H-azirino[1,2-a]quinazolina, obtenido de este modo, en 200 cc de tolueno, se elimina el tolueno en vacío y se cristaliza el residuo en éter/éter de petróleo, lo que da el isómero 4-óxido de 7-cloro-5-fenil-5H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 151-158°. La recristalización en etanol da prismas amarillos, de punto de fusión 157-158,5°.
10. EJEMPLO 4.
- Se secó por calentamiento bajo un colector de agua Dean-Stark, durante 4 horas, una mezcla de 200 g de dióxido de manganeso precipitado, comercial (General Metallic Oxides) y 600 cc de benceno. A esta mezcla se añadieron 5 g (17 milimoles) de 2,3-dihidro-5-fenil-7-trifluorometil-1H-1,4-benzodiazepina y se prosiguió el calentamiento durante 5½ horas bajo el separador de agua. Se dejó reposar la mezcla durante la noche y se separó por filtración el dióxido de manganeso. El filtrado que contenía la 5-fenil-7-trifluorometil-3H-1,4-benzodiazepina formada, se concentró en vacío hasta obtener un aceite amarillo y se trató éste con 50 cc de éter y 5 cc de cloruro de hidrógeno metanólico 7-n. La materia sólida amarilla que se separó fue recristalizada en metanol/éter, lo que dio clorhidrato de 7-trifluorometil-2,3-dihidro-2-metoxi-5-fenil-
- 15.
- 20.



-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 180-188° (descomposición). Una ulterior recristalización en metanol/éter dio agujas amarillas, de punto de fusión 179-181° (descomposición).

5. EJEMPLO 5.

Se calentó en baño de vapor una mezcla de 1,5 g de 4-óxido de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 1,5 g de anilina y 50 cc de tetrahidrofurano y luego se la dejó reposar a la temperatura ambiente durante $\frac{1}{2}$ hora. El residuo que quedó al eliminar el disolvente en vacío, se cristalizó en éter, con lo que se obtuvo 4-óxido de 2-anilino-7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 150-155° (descomposición). Tres recristalizaciones a partir de acetato de etilo dieron agujas de color amarillo pálido y punto de fusión 157-159° (descomposición).

EJEMPLO 6.

Se sacudió durante 10 minutos una suspensión de 1,5 g de 4-óxido de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 10 cc de dietilamina. Se diluyó la mezcla con 40 cc de tetrahidrofurano y se recogió 4-óxido de 7-cloro-2-dietilamino-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 140-145° (descomposición). La recristalización en



acetato de etilo dio prismas amarillos, de punto de fusión 142-144° (descomposición).

EJEMPLO 7.

5. Se mantuvo a la temperatura ambiente durante 24 horas una mezcla de 1,35 g (5 milimoles) de 4-óxido de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 2 cc de bencilmercaptano, 1 gota de trietilamina y 30 cc de cloruro de metileno. Se eliminó el disolvente en vacío y se cristalizó el residuo en una mezcla de éter y hexano, lo que dio 4-óxido de 2-benciltio-7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 110-115° (descomposición). La recristalización en acetato de etilo dio agujas blancuzcas, de punto de fusión 116-123° (descomposición).
- 10.

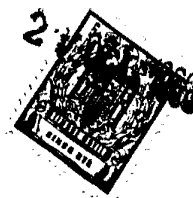
EJEMPLO 8.

15. Se agitó durante 24 horas a la temperatura ambiente una mezcla de 1,35 g (5 milimoles) de 4-óxido de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 1 cc de piperidina y 30 cc de cloruro de metileno. De esta mezcla se separó por filtración 4-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-2-piperidino-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 170-185° (descomposición).
20. La recristalización a partir de cloruro de metileno/hexano dio prismas de color amarillo pálido y punto de fusión 180-183° (descomposición).



EJEMPLO 9.

5. A una solución de 4 g de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 5 cc de metanol se añadieron 8 cc de cloruro de hidrógeno metanólico 6-n y 25 cc de éter, para formar clorhidrato de 7-cloro-2,3-dihidro-2-metoxi-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 185-193° (descomposición), que se recogió y se lavó con éter. La recristalización en metanol/éter dio agujas de color amarillo y punto de fusión 189-191° (descomposición).
10. El material de partida puede prepararse así:
15. Se elimina la mayor parte del agua contenida en 100 g de dióxido de manganeso comercial (obtenido de la General Metallic Oxides Co., tipo nº 37) por ebullición de una suspensión agitada en 1 litro de benceno, bajo un separador de agua, durante 2 horas. A esta suspensión caliente se añaden 10 g de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1H-benzodiazepina. Después de someter esta mezcla a agitación y calentamiento en reflujo bajo el separador de agua durante 6 horas, se elimina el dióxido de manganeso por filtración, se concentra el filtrado en vacío y se cristaliza el residuo en una mezcla de éter y hexano, lo que da 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, fundente a 97-100°. Por medio de dos cristalizaciones en acetato de etilo, se obtiene el compuesto en forma de prismas blancuzcos, fundentes a 101-104°.
- 20.



EJEMPLO 10.

5. A una solución de 1,2 g de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 20 cc de éter absoluto se añadió 1 cc de piperidina. Se dejó reposar esta mezcla a la temperatura ambiente durante una noche y se recogió 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-2-piperidino-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 130-137° (descomposición). La recristalización en acetato de etilo dio baquetas de color amarillo pálido y punto de fusión 130-135° (descomposición).

10. EJEMPLO 11.

15. Se mantuvo a la temperatura ambiente durante una noche una solución de 5 g de 4-óxido de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina y 5 g de isopropilamina en 100 cc de tetrahidrofurano y luego se la concentró en vacío. El residuo, cristalizado de éter/éter de petróleo, dio 4-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-2-isopropilamino-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 145-150] (descomposición). La recristalización en acetato de etilo dio prismas de color amarillo pálido y punto de fusión 142-145° (descomposición).

20. EJEMPLO 12.

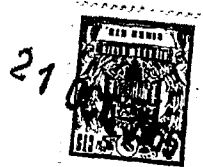
Durante 5 horas se agitó, a la temperatura ambien-



- te, una mezcla de 3 g (10 milimoles) de 4-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-2-metoxi-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina u 0,6 g (12 milimoles) de cianuro sódico en 50 cc de metanol anhidro. Luego se la neutralizó con cloruro de hidrógeno metanólico
5. y se la concentró en vacío. Se disolvió el residuo en 100 cc de cloruro de metileno, se le lavó con 100 cc de solución al 10% de bicarbonato sódico y se secó sobre sulfato sódico. La concentración de la solución en vacío dejó una espuma amarilla, que cristalizó en éter/acetato de etilo, para dar 4-óxido
10. de 7-cloro-2,3-dihidro-2-(alfa-iminometoximetil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 168-173° (descomposición). La recristalización en acetato de etilo dio prismas amarillos, de punto de fusión 168-171° (descomposición).
- A) Se calentó en reflujo durante 15 minutos una mezcla
15. de 1 g (3 milimoles) de 4-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-2-(alfa-iminometoximetil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, 3 cc de hidróxido sódico 1-n y 7 cc de agua, se la enfrió y se la filtró. El filtrado se neutralizó con ácido clorhídrico y se recogió 4-óxido de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-
20. -1H-1,4-benzodiazepin-2-carboxílico, de punto de fusión 170-200° (descomposición). La recristalización en metanol dio agujas amarillentas, de punto de fusión 205-208° (descomposición).



5. B) Se dejó reposar durante 15 minutos, a la temperatura ambiente, una solución de 1 g (3 milimoles) de 4-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-2-(alfa-iminometoximetil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina en 10 cc de ácido clorhídrico 1-n. Se decantó la fase acuosa y se disolvió el aceite residual en cloruro de metileno. Se lavó esta solución con solución de bicarbonato sódico, con agua y con salmuera y se la secó. La eliminación del disolvente en vacío dejó un aceite, que se cristalizó en acetato de etilo/éter de petróleo, para obtener
10. 4-óxido del éster metílico del ácido 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2-carboxílico, de punto de fusión 138-157° (descomposición). La recristalización en alcohol isopropílico/agua dio prismas de color amarillo pálido y punto de fusión 154-156°.
15. C) Se calentó en reflujo durante 18 horas una mezcla de 5,5 g (16,7 milimoles) de 4-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-2-(alfa-iminometoximetil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, 5,5 cc de etilendiamina, 175 cc de metanol y 1,5 cc de cloruro de hidrógeno metanólico 6-n. Se concentró la solución hasta sequedad, en vacío, y se cristalizó el residuo
20. en éter, lo que dio 2,9 g (50%) de 4-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-2-(2-imidazolin-2-il)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 189-192°. La recristalización en etanol dio prismas amarillos, de punto de fusión 187-188°.



EJEMPLO 13.

Se preparó tal como aquí se indica una formulación para cápsulas que contenía los ingredientes siguientes:

5.	4-óxido de 7-cloro-2-(dietilamino o metoxi)- -5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina	10 mg
	Lactosa	165 mg
	Almidón de maíz	30 mg
	Talco	5 mg

10.	Peso total	210 mg

En una mezcladora apropiada se mezclaron la sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz. Se combinó todavía la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora y el polvo homogeneizado se devolvió a la mezcladora, se añadió el talco y se homogeneizó a fondo. Esta mezcla se envasó en cápsulas de gelatina de cáscara dura.

EJEMPLO 14.

20. Se separó tal como aquí se expone una formulación para pastillas que contenía los ingredientes siguientes:

4-óxido de 7-cloro-2-(dietilamino o metoxi)- -5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina	10 mg
--	-------

= 25 =



Dihidrato de fosfato dicálcico, sin moler	190 mg
Almidón de maíz	24 mg
Estearato de magnesio	1 mg

Peso total	225 mg

5. En una máquina desmenuzadora se mezclaron la sustancia activa y el almidón de maíz, y esta mezcla previa se mezcló con el fosfato dicálcico y la mitad del estearato magnésico, se pasó por una máquina desmenuzadora y se formó en trociscos. Los trociscos se pasaron por un tamiz nº 2A y se añadió el resto del estearato magnésico. Luego se mezcló bien el conjunto y se le comprimó en pastillas.
- 10.

EJEMPLO 15.

15. Se preparó tal como más abajo se indica una formulación parenteral que contenía los ingredientes siguientes:

	4-óxido de 7-cloro-2-metoxi-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina	5,1 mg
	Propilenglicol	0,4 cc
	Alcohol bencílico (exento de benzaldehído)	0,015 cc
	Etanol al 95%	0,10 cc
20.	Benzoato sódico	48,8 mg
	Acido benzoico	1,2 mg
	Agua para inyección	c.s. 1,0 cc.



Se disolvió la sustancia activa en el alcohol bencílico y se añadieron el propilenglicol y el etanol.

5. Se disolvió el ácido benzoico en la solución y se añadió a ésta el benzoato sódico, disuelto en agua para inyección (30% del volumen final). Se ajustó la solución al volumen final con agua para inyección, se la filtró en un filtro de candelilla, se la envasó en ampollas de tamaño apropiado, se gasificó con nitrógeno, se cerraron las ampollas y se mantuvieron éstas en la autoclave durante 30 minutos.

10.

EJEMPLO 16.

15. Se preparó tal como más abajo se explica una formulación parenteral en ampollas dobles, una de las cuales contenía la materia activa seca, mientras la otra contenía el diluyente especial. Esta solución se destina a inyección intramuscular.

Ampolla de 5 cc
de carga seca

4-óxido de 7-cloro-2-dietilamino-
-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina 10 mg

20. Empleando una rellenadora de tipo apropiado, se cargaron las ampollas con un grado parenteral de la materia activa, exenta de fibras. Luego se cerraron las ampollas y se esterilizaron a 125° durante 2 horas.



Inmediatamente antes del uso, se solubilizó el polvo con la solución siguiente:

Diluyente especial, 2 cc

Alcohol bencílico	30 mg
Ácido maleico	32 mg
5. Propilenglicol	414 mg
Hidróxido sódico	c.s. hasta pH 3,0
Agua para inyección	c.s. hasta 2 cc.

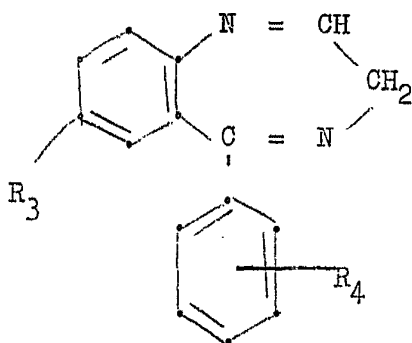
10. En un recipiente apropiado y bajo atmósfera de nitrógeno se disolvieron en parte del agua para inyección los ingredientes siguientes, por el orden en que se citan: el propilenglicol, el alcohol bencílico y el ácido maleico. Se ajustó la solución a volumen, se la filtró en un filtro de candelilla y se la envasó en ampollas de cristal duro de 2 cc. El envasamiento se efectuó bajo atmósfera de nitrógeno.
15. Luego se cerraron las ampollas y se esterilizaron a 100° durante 30 minutos.



N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense nº 502.383 del 22 de Octubre de 1965:

1. Un procedimiento para la síntesis de derivados de benzodiazepina, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula general



(II)

10. en la que R_3 representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alkilo inferior, alcoxilo inferior, nitro, alkiltio inferior, alkilsulfínilo inferior o alkilsulfonilo inferior, mientras R_4



representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alkilo inferior, alcoxilo inferior, nitro, ciano, amino, alkiltio inferior, alkilsulfinilo inferior o alkilsulfonilo inferior,

5. o un 4-óxido correspondiente, con un compuesto de la fórmula general



en la que R_2 representa hidroxilo, alcoxilo inferior, ariloxilo, aralcoxilo, amino, ciano, un grupo amino substituído de la fórmula $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_5 \\ \text{R}_6 \end{matrix}$

10.

un grupo tio de la fórmula $-\text{S-R}_7$, alcoxilo inferior-formimidoilo, alcanoiloxilo inferior, benzoiloxilo, alcoxilo inferior-carbonilo o amidina cíclica; R_5 y R_6 representan cada uno, independientemente, hidrógeno, alkilo inferior, arilo, aralkilo, alcanoil inferior o benzoilo, y tomados junto con el átomo de nitrógeno a que están unidos representan alkilenimino en el que el radical alkilénico inferior contiene de 3 a 6 átomos de carbono; mientras R_7 representa hidrógeno, alkilo inferior, arilo o aralkilo,

15.

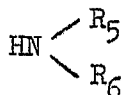


convertirse, si se desea, un grupo ciano en un grupo de alcohol inferior-formimidoilo, hidrolizarse, si se desea, este último con un ácido o una base o hacerse reaccionar con una alquilendiamina, y transformarse el producto, si se desea,

5. en una sal de adición de ácido.

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar el material de partida de la fórmula II, o un 4-óxido correspondiente, con un alcohol inferior.

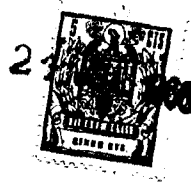
10. 3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar el material de partida de la fórmula II, o un 4-óxido correspondiente, con una amina de la fórmula



15. en la que R₅ y R₆ tienen el significado expuesto en la reivindicación 1,

4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por tratarse el material de partida de la fórmula II, o un 4-óxido correspondiente, con cianuro de hidrógeno, en presencia de una base fuerte, o una sal de cianuro en un alcohol inferior, e hidrolizarse el compuesto resultante, si se desea, con un ácido o una base.

20.



5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado por hacerse reaccionar 4-óxido de 6-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina con etanol.
5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado por hacerse reaccionar 4-óxido de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina con metanol.
7. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado por hacerse reaccionar 5-fenil-7-trifluorometil-3H-1,4-benzodiazepina con metanol.
10. 8. Un procedimiento como se define en la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4-óxido de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina con dietilamina.
15. 9. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado por hacerse reaccionar 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina con metanol.
10. Un procedimiento como se define en la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4-óxido de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina con isopropilamina.
20. 11. Un procedimiento como se define en la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4-óxido de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina con metilamina.



12. Un procedimiento para la síntesis de derivados de benzodiazepina.

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

5.

Madrid, a 21 de octubre de 1966

p.a.

JAIME ISERN

M. P.

Firmado: **JOSE RODRIGUEZ**