

RAN 4008/102

347478



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

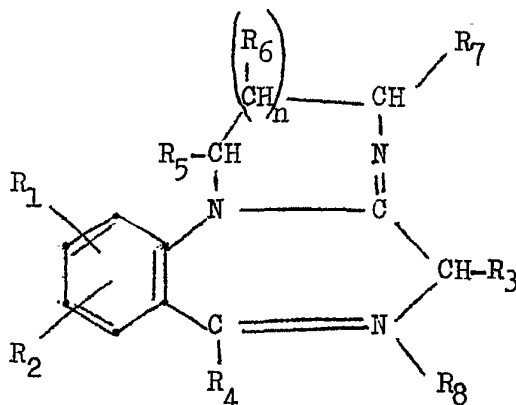
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZODIACEPINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invent se refiere a nuevos derivados de benzodiazepina y a un procedimiento para prepararlas. Más específicamente, este invento se refiere a 1,4-benzodiazepinas sustituidas en las posiciones 1-2 con un grupo cíclico que contiene nitrógeno y que tienen la fórmula general

10.





donde  $n$  es el número entero 0 ó 1;  $R_1$  y  $R_2$  representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro, alquilo inferior, amino o ciano;  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  representan hidrógeno o alquilo inferior;  $R_4$  representa fenilo, mono

5. halofenilo o piridilo; y  $R_8$  representa un átomo optativo de oxígeno,

y a sus sales de adición de ácido y sales cuaternarias.

La expresión "halógeno" tal como se usa en esta exposición comprende todas sus cuatro formas, o sea el cloro,

10. el flúor, el yodo y el bromo, a menos que se indique otra cosa. La expresión "alquilo inferior" tal como aquí se usa incluye los grupos hidrocarburos de  $C_1 - C_6$  con cadena lineal o ramificada, tales como metilo, isobutilo, etilo, propilo, etc.

15. En una modalidad preferida,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son todos hidrógeno, mientras que  $R_2$  está unido al núcleo cíclico del compuesto de la fórmula I anterior en la posición 8, cuando  $n$  es 0, y en la posición 9, cuando  $n$  es 1. En una modalidad todavía más preferida,  $R_2$  es ventajosamente hidrógeno,

20. nitro, halógeno (de preferencia, cloro o bromo) o trifluorometilo, y a ser posible está situado en el núcleo cíclico,

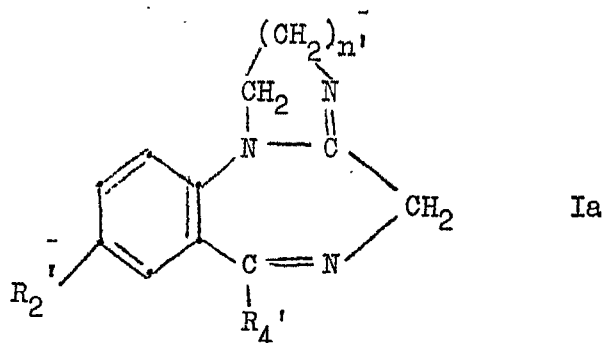
como antes. En una modalidad todavía más preferida,  $R_8$  está ausente. De preferencia, cuando  $R_4$  en la fórmula I anterior es un grupo monohalofenílico, el átomo de halógeno está uni-

25. do al grupo fenílico en la posición 2' de éste. Dicho átomo de halógeno es un aspecto ventajoso, es flúor. Además, cuan-



- do la agrupación  $R_4$  es un grupo piridílico, tal grupo piridílico está de preferencia unido al núcleo cíclico en la posición 2 del grupo piridílico. Así pues, es evidente por lo que antecede que el grupo más preferido de los compuestos incluidos dentro de la clase abarcada por la fórmula I anterior está constituido por los de la fórmula

10.



15. donde  $n'$  es 1 ó 2,  $R_2'$  es nitro, hidrógeno, trifluorometilo o halógeno (de preferencia, cloro o bromo) y  $R_4'$  es fenilo o-halofenilo (de preferencia, o-fluorofenilo) o piridilo-(2).

20. Los compuestos de la fórmula I forman sales de adición de ácido con los ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como los ácidos halohídricos (por ejemplo, el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico), el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico, el ácido tartárico,



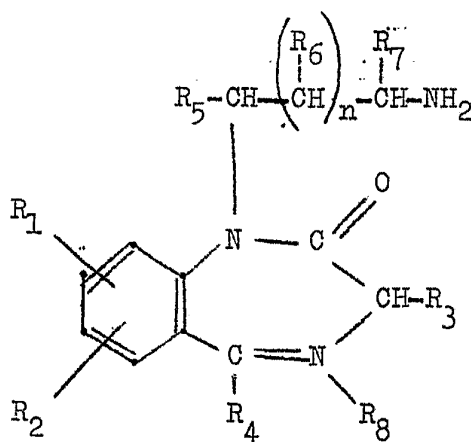
el ácido cítrico, el ácido canfosulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido ascórbico, el ácido salicílico, el ácido maleíco, etc.

Los compuestos de la fórmula I anterior forman

5. también sales amónicas cuaternarias con agentes de cuaternización convencionales, como los haluros de alquilo inferior y -alquenilo inferior (por ejemplo, yoduro de metilo y bromuro de alilo) y los sulfatos de dialquilo inferior (como el sulfato de dimetilo).

10. Este invento proporciona también un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I anterior, el cual comprende calentar un compuesto de la fórmula general

15.



20.

donde  $n$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  tienen el significado que se les ha atribuido antes,



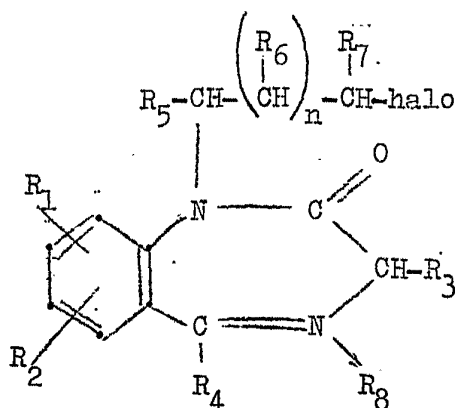
para efectuar su ciclización, y, si se desea, transformar el compuesto obtenido en una sal de adición de ácido o una sal cuaternaria.

- Los compuestos de la fórmula II pueden ciclizarse,
5. para convertirlos en los correspondientes compuestos de la fórmula I, por las técnicas de deshidratación convencionales. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula II anterior pueden disolverse en cualquier disolvente orgánico inerte de estabilidad conveniente, como un alcohol inferior (por ejemplo, metanol, etanol, etc.), éteres (como el éter etílico, el dioxano, etc.) o cualquier otro disolvente apropiado. La solución resultante se calienta luego, lo más preferiblemente
10. alrededor de la temperatura de reflujo del medio de reacción o a unos 100°, bajo presión. Tratando en consecuencia los
15. compuestos de la fórmula II anterior, se obtienen los correspondientes compuestos de la fórmula I anterior.

- En una modalidad especial del procedimiento de este invento, se hace reaccionar una 1,4-benzodiazepin-2-ona que lleva un grupo halo-alquílico inferior en la posición 1
20. (por ejemplo, un grupo 2-haloetílico o un grupo 3-halopropílico), es decir, un compuesto de la fórmula



5.



III

10.

donde  $n$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes, mientras que "halo", es, de preferencia, cloro, bromo o yodo,

15.

con amoniaco, para efectuar así la conversión del compuesto halo de la fórmula III al correspondiente compuesto amínico de la fórmula II, con ciclización subsiguiente del compuesto de la fórmula II anterior para convertirlo en el correspondiente compuesto de la fórmula I anterior.

20.

La reacción que antecede puede efectuarse en amoniaco líquido o en un medio disolvente inerte formado a base de uno o más disolventes orgánicos inertes, tales como alcoholes inferiores (por ejemplo, metanol y etanol), dimetilformamida, tetrahidrofurano, benceno, tolueno o sus mezclas, etc. De preferencia, el medio disolvente empleado es un alcohol inferior,



- y más preferentemente el tanol, y se aporta a la zona de reacción con el amoniaco utilizando amoniaco alcohólico, y de preferencia amoniaco etanólico. La temperatura y la presión no son aspectos críticos de esta etapa del procedimiento, y por lo tanto la reacción puede efectuarse a la temperatura ambiente y con presiones atmosféricas o a temperaturas elevadas y/o con presiones elevadas, o a temperaturas reducidas y/o con presiones reducidas. Una gama especialmente ventajosa de temperatura es la de unos 25° a unos 150°, y más preferiblemente la de unos 75° a unos 100°C. En una variante especialmente preferida del procedimiento, la reacción se efectúa bajo presión. Una temperatura apropiada para esta variante especialmente preferida es la de unos 25° a unos 150°C.
- 5.
- 10.
15. En un aspecto ventajoso de esta modalidad de procedimiento del invento, los compuestos de la fórmula III anterior se añaden a una solución de amoniaco en un alcohol inferior, por ejemplo a una solución etanólica de amoniaco. El medio de reacción se agita entonces a la temperatura ambiente. En una variante alternativa más ventajosa del procedimiento, el medio de reacción resultante de dicha adición se calienta bajo presión. Cuando se efectúa la reacción de un compuesto de la fórmula III con amoniaco en cualquier variante de procedimiento, se ha observado que la adición de un promotor, tal como un yoduro
- 20.
25. de metal alcalino, por ejemplo yoduro potásico o yoduro sódico,



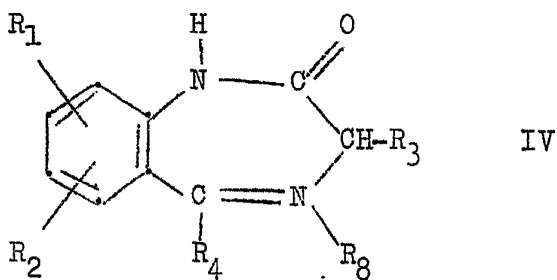
mejora el rendimiento del producto final deseado, o sea del compuesto de la fórmula I. En consecuencia, en el aspecto más ventajoso de este invento, se añade a la zona de reacción, cuando se realiza la conversión de un compuesto de la

5. fórmula III al correspondiente compuesto de la fórmula I anterior, un promotor tal como un compuesto de yoduro de metal alcalino (por ejemplo, yoduro potásico), con lo cual la reacción se desarrolla en su presencia.

Otra modalidad ventajosa del procedimiento de

10. este invento implica utilizar como material de partida la correspondiente 1,4-benzodiazepin-2-ona en la que el átomo de nitrógeno de la posición 1 está insustituido, es decir, lleva unido a él un átomo de hidrógeno. Este aspecto del procedimiento es particularmente útil
15. cuando se dosean compuestos de la fórmula I en los que  $n$  es 0. Por ejemplo, los compuestos correspondientes a la fórmula

20.



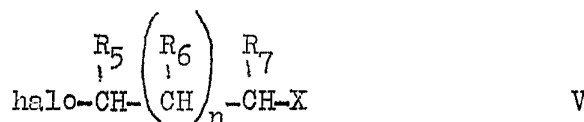
25.

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_8$  tienen el mismo significado que se los ha atribuido antes,



se hacen reaccionar, preferentemente después de haber efectuado la conversión de dichos compuestos 1-insubstituidos en los compuestos de ellos que se suelen llamar derivados 1-sódicos, con un compuesto de la fórmula

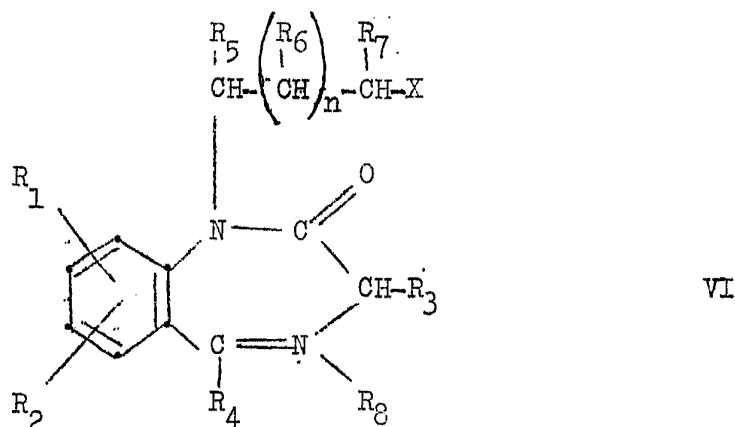
5.



10.

en la que  $n$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$  y  $\text{R}_7$  tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes, el grupo "halo" es de preferencia un átomo de cloro- o bromo y X representa carbobenzoxiamido, ftalamido, succinamido o alcancilo inferior-amido (por ejemplo, acetamido), para preparar así un compuesto de la fórmula

15.



20.

en la que X,  $n$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  y  $\text{R}_8$



tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes.

Los compuestos de la fórmula VI anterior son nuevos y resultan útiles como intermedios en la preparación de

5. compuestos de la fórmula I anterior; de ahí que formen parte de este invento. La conversión de los compuestos de la fórmula IV anterior en los correspondientes compuestos de la fórmula VI anterior pasando por la reacción de los primeros con un compuesto de la fórmula V anterior puede efectuarse en un medio disolvente orgánico inerte, utilizando uno o más disolventes orgánicos inertes como el metanol, el etanol, la dimetilformamida, el tetrahidrofurano, el benceno, el tolueno o similares. La temperatura y la presión no son críticas en esta etapa del procedimiento, y la reacción puede efectuarse a la temperatura ambiente y con presión atmosférica o a temperaturas elevadas y/o con presiones elevadas, o a temperaturas reducidas y/o con presiones reducidas. Una gama preferida de temperatura es la de unos 25°C a unos 50°C.
10. Para formar el derivado sódico pueden emplearse reactivos convencionales, como el metóxido sódico, el hidruro sódico o similares.
- 15.
- 20.

Los compuestos de la fórmula VI anterior se solvolyzan luego, con lo cual se obtiene el correspondiente compuesto de la fórmula II, que después se convierte en el compuesto de la fórmula I tal como se ha descrito antes.

25.



Dicha solvolización se realiza utilizando cualquier sistema solvolizante apropiado que sea capaz de lograr este fin. La solvolización puede efectuarse en un medio ácido, un medio neutro o un medio alcalino, según los procedimientos convencionales ampliamente expuesto en la literatura, por

5. ejemplos los que enseña la práctica anterior y que dan por resultado la separación de un grupo carbobenzoxílico y similares. Se prefiere un sistema que incluya el ácido acético, glacial y un haluro de hidrógeno, como el bromuro de hidrógeno.

10.

Los compuestos de la fórmula VII anterior son compuestos nuevos y resultan útiles por su capacidad de ser convertidos en compuestos de la fórmula I anterior; de ahí que formen parte de este invento.

15. Los N-óxidos de la fórmula I anterior son particularmente interesantes como intermediarios en la preparación de los correspondientes compuestos deoxi de la fórmula I anterior. Estos últimos compuestos pueden prepararse por tratamiento de los primeros con un agente reductor suave, por

20. ejemplo un trihaluro de fósforo, como el tricloruro de fósforo, a temperatura de unos 75° a unos 100°C, en un medio disolvente que puede ser el propio tricloruro de fósforo o comprender un disolvente orgánico inerte como el cloroformo. Cuando el tricloruro de fósforo se introduce en cantidades muy excesivas,

25. puede servir convenientemente para un fin doble, a saber,



como agente reductor y como disolvente.

Los compuestos de la fórmula I anterior en los que  $R_1$  es hidrógeno y  $R_2$  es nitro pueden reducirse por las técnicas convencionales, por ejemplo mediante hidrogenación en

5. presencia de níquel de Raney, para formar el correspondiente compuesto de la fórmula I anterior en el que  $R_2$  es amino. El compuesto resultante en el que  $R_2$  es amino, puede, si se desea, ser convertido selectivamente en el correspondiente compuesto de la fórmula I anterior en el que  $R_2$  es halógeno o ciano
10. por tratamiento del mismo con ácido nitroso en presencia de un ácido mineral (por ejemplo, ácido clorhídrico) seguido por tratamiento de la sustancia resultante con un ácido halohídrico fuerte (por ejemplo, ácido clorhídrico) en presencia de un catalizador de cobre (por ejemplo, un haluro cuproso, como
15. el cloruro cuproso, en el caso de que se desee un compuesto de la fórmula I anterior en el que  $R_2$  sea halógeno; y cianuro cuproso, en el caso en que se desee un compuesto de la fórmula I anterior en el que  $R_2$  sea ciano). Tratando un compuesto de la fórmula I anterior en el que  $R_1$  y  $R_2$  son hidrógeno con
20. ácido nitroso y ácido sulfúrico según los procedimientos convencionales, puede obtenerse el correspondiente compuesto de la fórmula I anterior en el que  $R_2$  es nitro.

Los compuestos de la fórmula I anterior y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como anticonvul-

25. sivos, relajadores de la musculatura, psicoestimulantes y



- y desantes. Se los puede usar como 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
5. (por ejemplo, oral) o parentérica.. Para componer los preparados pueden emplearse sustancias que no reaccionen con los compuestos, como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilen-glicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo
10. conocido que se use para la preparación de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma 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
15. sustancias auxiliares, tales como agentes de preservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.
20. Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, de este invento. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados, y todos los puntos de fusión están corregidos.



EJEMPLO 1

- Se trató a unos 15° con 17,2 g de una suspensión al 60% de hidruro sódico en aceite mineral una solución de 122 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluoro-fenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 400 cc de N,N-dimetilformamida seca. Se agitó la mezcla durante 15 minutos y luego se la trató con 113 g del derivado carbobenzoxílico de la 2-bromoetilamina. Se agitó la mezcla reaccional a 20° durante 1 ½ horas, luego a 48° durante 15 minutos y por último se la dejó en agitación a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se virtió en 800 cc de agua y el medio acuoso así formado se extrajo con diclorometano (3 x 200 cc). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron, se secaron y se evaporaron, lo que dio 1- $\sqrt{2}$ -(benciloxicarbonilamino)etil-7-7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en forma de un aceite. Se sacudió el aceite con hexano y se desechó el hexano. A continuación se disolvió el aceite en una mezcla de benceno/hexano (1 : 1) y se le filtró en una capa de 200 g de sílice. Se utilizó la mezcla de benceno/hexano hasta que ya no se eluyó más material de la columna. Se evaporaron entonces los eluatos y se cristalizó en metanol el aceite residual, lo que dió 1- $\sqrt{2}$ -(benciloxicarbonilamino)-etil-7-7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodia-



cepin-2-ona en forma de prismas blancos, de punto de fusión 142-145°.

5.

Se trató con 130 cc de una solución al 31% (en peso) de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial una suspensión de 50,7 g de 1-~~2~~-(benciloxicarbonilamino)-etil-7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofonil)-2H-1,4-benzodiacopin-2-ona en 130 cc de ácido acético glacial. La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante una hora y luego se vertió despacio y con agitación en 4 litros de éter. Se precipitó bromhidrato de 1-(2-aminoetil)-7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofonil)-2H-1,4-benzodiacopin-2-ona, que fue filtrado y lavado con éter y acetona (prismas blancos; punto de fusión, 217-230°, con descomposición).

10.

La base, 1-(2-aminoetil)-7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofonil)-2H-1,4-benzodiacopin-2-ona, se obtuvo disolviendo el bromhidrato en 150 cc de agua, añadiendo 150 cc de diclorometano y luego agregado hidróxido amónico suficiente para ajustar el pH a 9.

15.

Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con diclorometano (2 x 100 cc). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron, se secaron y se evaporaron, lo que dio la citada base en forma de un aceite.

20.

25.



La base se caracterizó a continuación en forma del clorhidrato por disolución en etanol y adición de un ligero exceso de cloruro de hidrógeno etanólico. Se concentró la solución y se la enfrió, con lo que cristalizó el clorhidrato.

5. de 1-(2-aminoetil)-7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que, filtrado y recristalizado en una mezcla de metanol/etanol, dio el material puro en forma de prismas blancos, de punto de fusión 221-223° (descomposición).

10.

Se sometió a reflujo una solución de 5,0 g (15 milimoles) de 1-(2-aminoetil)-7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)

15. -2H-1,4-benzodiazepin-2-ona por un periodo de 24 horas en 100 cc de etanol (de graduación 200). Se eliminó el disolvente en vacío y quedó una goma bruta, que, calentada con ciclohexano, dio 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1,2-dihidro-4H-inidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepina, en forma de cristales de color amarillento pálido y punto de fusión 174-179°. Unas recristalizaciones en cloruro de metileno/ciclohexano dieron el producto en forma de aguas incoloras, de punto de fusión 175-177°.

20.



E J E M P L O 2.

- Se agitó durante 2 horas una solución de 28,2 g (0,1 mol) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacopin-2-ona en una mezcla de tetrahidrofurano (500 cc) y N,N-dimetilformamida (200 cc), bajo nitrógeno seco, en presencia de 4,5 g (0,115 moles) de amida sódica y a 50°. Se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente la mezcla semisólida de sal sódica y disolventes y se añadieron de una vez 60 g (0,3 moles) de 1,3-dibromopropano. Luego se agitó la mezcla reaccional durante la noche sin ninguna calefacción externa. Se eliminó por filtración el bromuro sódico, se vertió el filtrado en agua, se le extrajo tres veces con cloruro de metileno, se le secó sobre  $MgSO_4$  anhidro y se lo redujo en vacío hasta una goma de color amarillo pálido. Se cromatografió el producto bruto en una columna de alúmina (de actividad I, neutra), se hizo pasar por la columna éter de petróleo y se evaporó el eluyente, lo que dio 1-(3-bromopropil)-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacopin-2-ona, de punto de fusión 82-90°. La recristalización del producto en éter/hexano dio prismas incolores, de punto de fusión 89-93°.

- Se agitó a la temperatura ambiente durante 72 horas una solución de 11,7 g (0,03 moles) de 1-(3-bromopropil)-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacopin-2-ona en 225 cc de etanol y 30 g de amoníaco. Se eliminó el disolvo-



te en vacío y se distribuyó el residuo entre cloruro de metileno y una solución al 5% de carbonato sódico. Se lavó la capa orgánica con agua, se añadió benceno y se eliminaron el disolvente y el agua en vacío, lo que dejó una goma. Se disolvió la goma en benceno, se sometió la solución a reflujo durante la noche y luego se la trató con hexano hasta enturbiamiento. Con el reposo, se separó una goma de color amarillo pálido. La disolución en 25 cc de éter y el tratamiento con 50 cc de hexano dió una goma y unas aguas madres límpidas, que se separaron. Con el reposo, estas aguas madres dieron 9-cloro-7-fenil-1,2,3,5-tetrahidropirimidol-2-ona/1,4-benzodiacopina cristalina, de punto de fusión 155-157°. Unas recristalizaciones en ciclohexano/hexano dieron el mismo punto de fusión.

15.

E J E M P L O 3

Se calentó a 75°, durante 10 horas y con sacudimiento en un recipiente cerrado, una mezcla de 45 g (0,13 moles) de 7-cloro-1-(3-cloro-propil)-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacopin-2-ona, 21,6 g (0,13 moles) de yoduro potásico y un exceso de amoníaco en 250 cc de etanol. Se filtró la mezcla reaccional para eliminar el yoduro potásico y se redujo el filtrado, en vacío, hasta un residuo, que, cristalizado en etanol, dio agujas cristalinas

25.



e incoloras de 9-cloro-7-fenil-1,2,3,5-tetrahidropirimido [1,2-a][1,4]benzodiazepina (yo. hidrato), de punto de fusión 270-275°. El punto de fusión no varió con la recristalización en etanol.

5.

E J E M P L O 4

- Se trató bajo nitrógeno con 2,0 g (0,05 moles) de amida sódica una solución de 10,0 g (0,035 moles) de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 200 cc de tetrahidrofurano seco y 75 cc de dimetilformamida destilada. Se agitó la mezcla reaccional a 50° durante 2.1 /2 horas, se la enfrió hasta 10° y se la trató de una vez con 40,4 g (0,2 moles) de 1,3-dibromopropano. Luego se calentó esta mezcla a 50° y se la agitó durante 2 horas se la filtró en una capa de alúmina y se la virtió en un exceso de agua. La extracción con cloruro de metileno, la eliminación del disolvente y el agua y la cristalización en éter/hexano dieron 1-(3-bromopropil)-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 92-95°. Unas recristalizaciones en éter dieron agujas incoloras, de punto de fusión 95-98°.

- Se dejó reposar a la temperatura ambiente durante 5 días una solución de 6,7 g (0,016 moles) de la 1-



- (3-bromo-propil)-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 200 cc de etanol con 15 g de amoníaco. Se eliminó el disolvente y quedó un sólido, que se distribuyó entre carbonato sódico al 5% y cloruro de metileno. Se secó la
5. capa orgánica y se la redujo en vacío hasta un vidrio amarillado, que, disuelto en éter, se trató con hexano hasta enturbiamiento. El reposo dió una goma de varios componentes, que fue separada de las aguas madres limpias. El reposo prolongado de las aguas madres dió 9-cloro-7-(2-fluorofenil)-
10. -1,2,3,5-tetrahidropirimido[1,2-a][1,4]benzodiazepina, de punto de fusión 160-161°. La continuación del reposo dió más parte de producto, de punto de fusión 150-159°.

- Unas recristalizaciones en benceno/ciclohexano del producto combinado dieron prismas incoloros, de punto de
15. fusión 161,5-163°.

#### E J E M P L O 5

- En un recipiente cerrado y bajo la presión de
20. amoníaco del depósito se calentó a 75°, con sacudimiento y durante 10 horas, una solución de 50,0 g (0,137 moles) de 7-cloro-1-(3-cloropropil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-
- 1,4-benzodiazepin-2-ona en 300 cc de metanol y un exceso de amoníaco (41 g), en presencia de 44,8 g (0,27 moles) de
25. yoduro potásico. Se filtró la mezcla reaccional para elimi-



nar el yoduro potásico, se redujo en vacío el volumen del filtrado hasta la mitad y se eliminó por filtración el yoduro potásico adicional presente. Después de enfriamiento del filtrado ultimamente mencionado, se separó por filtración

5. monoyodhidrato de 9-cloro-7-(2-fluorofenil)-1,2,3,5-tetrahidropirimido[1,2-a][1,4]benzodiazepina, cristalino, de color castaño y de punto de fusión 234-235°. Una muestra analítica de placas incoloras recristalizadas de etanol/éter fundió a 285-289°.
10. La neutralización del monoyodhidrato cristalino ultimamente citado dió la base libre, 9-cloro-7-(2-fluorofenil)-1,2,3,5-tetrahidropirimido[1,2-a][1,4]benzodiazepina, que fue disuelta en 100 cc de isopropanol y a la que se añadieron 1,1 equivalentes de cloruro de hidrógeno en etanol.
15. La adición de éter dió monoclórhidrato de 9-cloro-7-(2-fluorofenil)-1,2,3,5-tetrahidropirimido[1,2-a][1,4]benzodiazepina, cristalino, de color gris y de punto de fusión 279-280°. Unas recristalizaciones en isopropanol/éter dieron prismas blancuzcos, de punto de fusión 275-279° (descomposición).

20.

#### E J E M P L O 6

Se trató bajo nitrógeno con 3,12 g (30 milimoles) de amida sódica una solución de 19,5 g (62 milimoles) de

25. 1,3-dihidro-5-fenil-7-trifluorometil-2H-1,4-benzodiazepin-



- 2-ona en 100 cc de N,N-dimetilformamida y 130 cc de tetra-  
hidrofurano, a 50-60° y durante una hora. Se enfrió la  
mezcla reaccional hasta la temperatura ambiente y se la  
trató de una vez con 39,4 g (0,25 moles) de 1-bromo-3-
5. -cloropropano. Se agitó la mezcla reaccional a la tempera-  
tura ambiente durante una noche y luego se la vertió en un  
exceso de agua. Se extrajo con cloruro de metileno la mezcla  
acuosa y se lavó el extracto con agua. La eliminación del  
disolvente en vacío dió una masa cristalina. Se disolvió el
10. residuo en éter y se le eluyó con hexano en una columna de  
alúmina, lo que dió 1-(3-cloropropil)-7-trifluorometil-5-  
-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona incolora, cris-  
talina y de punto de fusión 118-123°. Una recrystalización  
en éter/hexano dieron prismas incoloros, de punto de fusión
15. 120-121°.

- Se encerró bajo 50 psi de amoníaco una mezcla de  
12,0 g (31 milimoles) de la 1-(3-cloropropil)-7-trifluorome-  
til-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 5,1 g  
(31 milimoles) de yoduro potásico y un exceso de amoníaco
20. en 175 cc de etanol y se la agitó a 80-90° durante 10 horas.  
Se filtró la solución reaccional para separarla del yoduro  
potásico no reaccionado y se redujo el filtrado en vacío  
hasta un residuo, que se volvió a disolver en etanol y se  
trató con éter, lo que, después de enfriamiento, dió yodhidra-
25. to de 7-fenil-9-trifluorometil-1,2,3,5-tetrahidropirimido/1,2-



- a/ [1,4] benzodiazepina, en forma de un material cristalino de punto de fusión 263-282°. Unas recristalizaciones en etanol dieron el producto en forma de agujas incoloras, de punto de fusión 278-282°. La neutralización del yodhidrato
5. dió la base libre, que, recristalizada en ciclohexano, dió agujas de color canela y punto de fusión 179-181°.

EJEMPLO 7

10. Se añadió una solución de 30,0 g (0,127 moles) de 1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 275 cc de tetrahidrofurano y 225 cc de N,N-dimetilformamida a 5,85 g (0,15 moles) de amida sódica. Se calentó la mezcla reaccional a 52° durante 1 hora y luego la sal sódica así preparada
15. se trató con 78,7 g (0,5 moles) de 1-bromo-3-cloropropano, añadido de una vez. Se agitó la mezcla reaccional a 75° durante una noche y luego se la distribuyó entre cloruro de metileno y agua. Se cromatografió la fase orgánica en alúmina, empleando hexano como eluyente, y se obtuvo un líquido de
20. un solo componente (cromatografía de capa delgada), 1-(3-cloropropil)-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,
25. Se calentó a 75° durante 10 horas, con agitación y en un tubo cerrado, una mezcla de 15,0 g (48 milimoles) del líquido ultimamente mencionado, 8,3 g (50 milimoles) de yoduro potásico y un exceso de amoniaco en 200 cc de etanol. Se fil-



tró la mezcla reaccional para separarla del yoduro potásico no reaccionado y se redujo el filtrado, en vacío, hasta 100 cc. La adición de éter dió por resultado la precipitación de la sal monoyodhidrato de 7-fenil-1,2,3,5-tetrapirimido-2,5-benzodiazepina, de punto de fusión 289-295°. Unas recristalizaciones en etanol dieron varillas incoloras, de punto de fusión 293-295°. La neutralización del monoyodhidrato dió la base libre, que, recristalizada en éter, se presentó en prismas de color canela y punto de fusión 143-145°.

10.

E J E M P L O 8

Se agitó a 50° durante 2 horas una mezcla de 25,0 g (79 milimoles) de 7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y 3,9 g (100 milimoles) de amida sódica en 150 cc de dimetilformamida y 200 cc de tetrahidrofurano. Después del enfriamiento, se agregaron 47,1 g (300 milimoles) de 1-bromo-3-cloropropano y se agitó la mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante una noche. Luego se agitó la mezcla reaccional en agua helada, se la extrajo con cloruro de metileno, se secó el extracto y se le redujo en vacío hasta un residuo. La cromatografía, con hexano como eluente, de una solución bencénica del residuo dió, después de la eliminación del disolvente, 1-(3-cloropropil)-7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-

25.



-ona cristalina, que, después de cristalización en éter/hexano, dio prismas incoloros, de punto de fusión 103-106°.

- Se calentó a 75°, con sacudimiento, una mezcla de 5,2 g (13,2 milimoles) de 1-(3-cloropropil)-7-bromo-5-(2-piridil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 2,2 g (13,2 milimoles) de yoduro potásico y 30 cc de etanol con un exceso de amoníaco, durante 10 horas. Luego se separó por filtración el yoduro potásico no reaccionado y se diluyó el filtrado con un poco de éter, lo que dió, con el reposo, yodhidrato cristalino de 9-bromo-7-(2-piridil)-1,2,3,5-tetrahidropirimido[1,2-a][1,4]benzodiazepina, de punto de fusión 269-272°. Unas recristalizaciones en etanol dieron microprismas de color canela de la sal, con punto de fusión 272-275°. la neutralización del yodhidrato dio la base libre, que recristalizada en ciclohexano apareció en forma de prismas de color amarillo pálido y punto de fusión 178-181°.

#### E J E M P L O 9

20. Una forma de dosificación en pastilla que contenía los ingredientes siguientes:



Por pastilla

	9-cloro-7-(2-fluorofenil)-1,2,3,5-tetrahydro-pirimido[1,2-a][1,4]benzodiazepina	5,00 mg.
5.	Dihidrato de fosfato dicálcico sin moles	195,00 mg.
	Almidón de maíz	24,00 mg.
	Estearato de magnesio	<u>1,00 mg.</u>
	<u>Peso total</u>	<u>225,00 mg.</u>

se preparó así:

10. Se mezclaron entre si la 9-cloro-7-(2-fluorofenil)-1,2,3,5-tetrahydro-pirimido[1,2-a][1,4]benzodiazepina y el almidón de maíz y se pasó la mezcla por un tamiz en una máquina desmenuzadora con los mazos hacia adelante.
- Luego se mezcló esta mezcla previa con el fosfato dicálcico
15. y la mitad del estearato de magnesio. A continuación se pasó la mezcla por un tamiz en una máquina desmenuzadora con las cuchillas hacia adelante y se la formó en trociscos. Los trociscos se pasaron por una placa de una máquina desmenuzadora a velocidad lenta y con las cuchillas hacia adelante y se
20. agregó el resto del estearato magnésico. La mezcla resultante de combinó y se comprimió.

EJEMPLO 10

Una formulación de dosificación en cápsulas que



contenía los ingredientes siguientes:

	<u>Por cápsula</u>
9-cloro-7-(2-fluorofenil)-1,2,3,5-tetrahidro-pirimido[1,2-a][1,4]benzodiazepina	10 mg
5. Lactosa	165 mg
Almidón de maiz	30 mg
Talco	<u>5 mg</u>
	<u>Peso total 210 mg</u>

se preparó así

10. En una mezcladora apropiada se mezclaron entre sí la 9-cloro-7-(2-fluorofenil)-1,2,3,5-tetrahidro-pirimido[1,2-a][1,4]benzodiazepina, la lactosa y el almidón de maíz. La mezcla así preparada se combinó todavía pasándola por una máquina desmenuzadora con tamiz y con cuchillas hacia
15. adelante. Se devolvió a la mezcladora el polvo homogeneizado, se añadió el talco y se combinó a fondo. La mezcla resultante se envasó en cápsulas de gelatina de cáscara dura, en una máquina encapsuladora.

EJEMPLO 11

20. Una formulación para dosificación parenteral que contenía los ingredientes siguientes:



Por cc

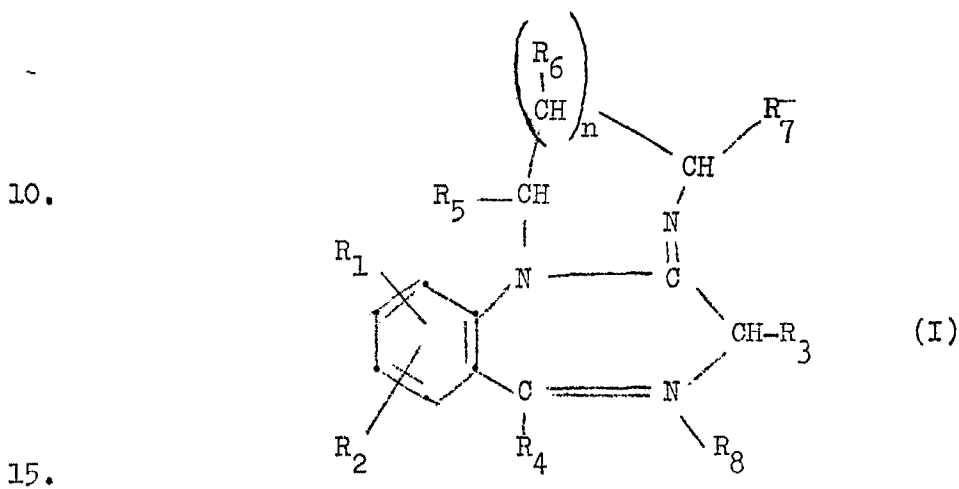
- |     |   |          |
|-----|---|----------|
|     | 9-cloro-7-(2-fluorofenil)-1,2,3,5-tetrahidro-pirimido[1,2-a][1,4]benzodiazepina   | 0,5 mg   |
|     | Propilenglicol  | 0,4 cc   |
| 5.  | Alcohol bencílico (sin benzaldehido)  | 0,015 cc |
|     | Etanol al 95%,  | 0,10 cc  |
|     | Benzoato sódico   | 48,8 mg  |
|     | Agua para inyección, cs. hasta  | 1,0 cc   |
|     | Acido benzoico  | 1,2 mg   |
| 10. | se preparó así (para 10,000 cc):  |          |
|     | Se disolvieron en 150 cc de alcohol bencílico   |          |
|     | 5 g de 9-cloro-7-(2-fluorofenil)-1,2,3,5-tetrahidro-pirimido[1,2-a][1,4]benzodiazepina. Se añadieron luego 4000 cc de propilenglicol y 1000 cc de etanol. Después de disolver |          |
| 15. | 12 g de ácido benzoico en el medio preparado, se añadieron 488 g de benzoato sódico disueltos en 3000 cc de agua para inyección. Se ajustó la solución al volumen final de    |          |
|     | 10,000 cc con agua para inyección, se la filtró por un filtro de candelilla, se la envasó en ampollas de tamaño apropiado,  |          |
| 20. | se gasificó con nitrógeno y se cerraron las ampollas. Luego se pusieron éstas en la autoclave, a 0,7 atmósferas, por 30 minutos.  |          |



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 596.399 del 23 de Noviembre de 1966.

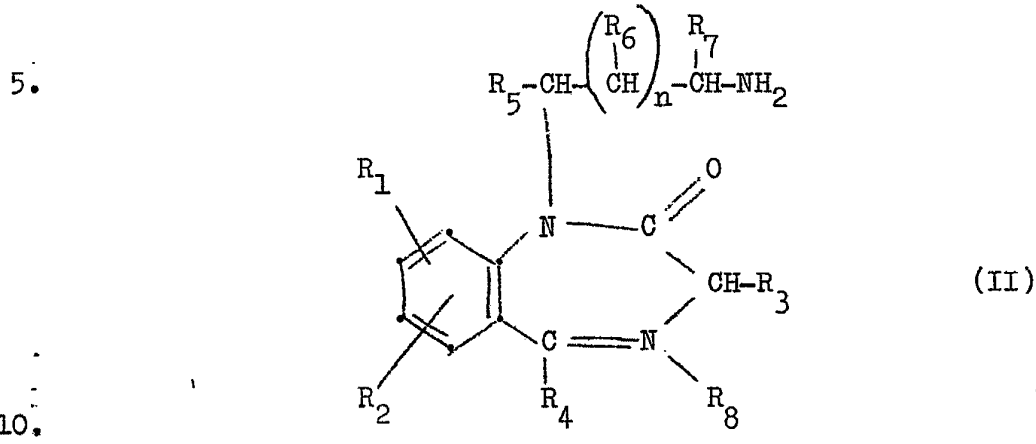
5. 1. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina de la fórmula general



20. donde n es el número entero 0 o 1; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro, alquilo inferior, amino o ciano; R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan hidrógeno o alquilo inferior; R<sub>4</sub> representa fenilo, monohalofenilo o piridilo; y R<sub>8</sub> representa un átomo optativo de oxígeno.



y de sus sales de adición de ácido y sales cuaternarias, el cual se caracteriza por calentarse un compuesto de la fórmula general

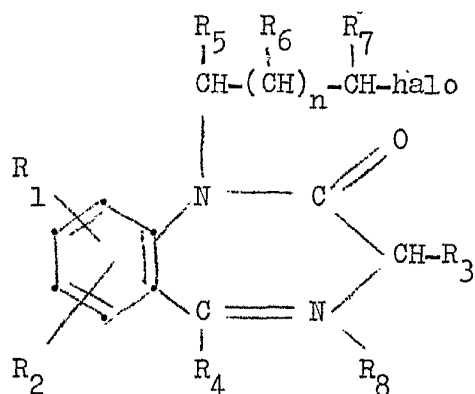


donde  $n$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes, para efectuar así su ciclización, y, si se desca, transformarse el compuesto obtenido en una sal de adición de ácido o una sal cuaternaria.

15. 2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por tratarse con amoníaco un compuesto de la fórmula general



5.



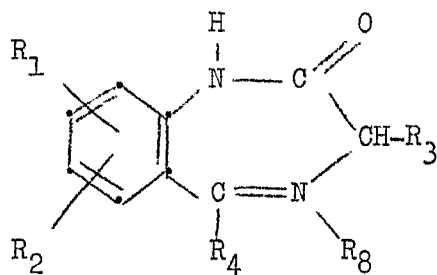
10.

donde  $n$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  tienen el mismo significado que se les ha atribuido en la reivindicación 1,

3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por tratarse un compuesto de la

15. fórmula general

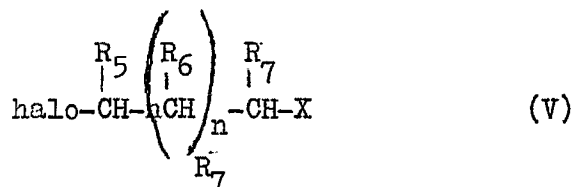
20.





donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_8$  tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, de preferencia después de convertirlo en su derivado l-sodio, con un compuesto de la fórmula general

5.



10.

donde  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen el significado que se ha expuesto en la reivindicación 1, mientras que X representa carbobenzoxiamido, ftalamido, succinamido o alcanilo inferior-amido, solvolizarse el compuesto así obtenido y tratarse con amoníaco el compuesto solvolizado.

15.

4. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado en que en las fórmulas de los materiales de partida de dichas reivindicaciones n



es el número entero 0 o 1,  $R_2$  representa hidrógeno, halógeno, nitro o trifluorometilo en la posición 7,  $R_4$  representa fenilo, o-halofenilo o piridilo,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son hidrógeno y  $R_8$  está ausente.

5. 5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 4, caracterizado en que  $n$  es el número entero 1,  $R_2$  es halógeno y  $R_4$  es o-halofenilo.
6. Un procedimiento como se define en la reivindicación 5, caracterizado en que  $R_2$  es cloro y  $R_4$  es o-fluorofenilo.
10. 7. Un procedimiento como se define en la reivindicación 4, caracterizado en que  $n$  es el número entero 0,  $R_2$  es halógeno y  $R_4$  es o-halofenilo.
8. Un procedimiento como se define en la reivindicación 7, caracterizado en que  $R_2$  es cloro y  $R_4$  es o-fluorofenilo.
15. 9. Un procedimiento como se define en la reivindicación 4, caracterizado en que  $n$  es el número entero 1,  $R_2$  es halógeno y  $R_4$  es un grupo 2-pirídilico.
20. 10. Un procedimiento como se define en la reivindicación 9, caracterizado en que  $R_2$  es bromo.
11. Un procedimiento como se define en la reivindi-



cación 4, caracterizado en que  $n$  es el número entero 1,  $R_2$  es trifluorometilo y  $R_4$  representa fenilo u o-halofenilo.

5. 12. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado en que un N-óxido obtenido se convierte a continuación en el correspondiente compuesto N-deoxi por tratamiento con un agente reductor suave.

10. 13. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2, 3 o 12, caracterizado por nitrarse subsiguientemente un compuesto obtenido que está insustituido en el anillo bencénico fundido.

15. 14. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2, 3, 12 o 13, caracterizado en que un compuesto nitro obtenido se reduce subsiguientemente al correspondiente compuesto amínico.

15. 15. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2, 3, 12 o 14, caracterizado en que un compuesto amínico obtenido se transforma subsiguientemente en el correspondiente compuesto bazo o ciano.

= 35 =



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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 35 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 22 de Noviembre de 1967

p.a.

**DAIME ISEBA**  
*[Handwritten signature]*

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ