

RAN 4008/148

BE	NICA
CL. C-07	A.C. A-6L
SUBCL. D	H



376528

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

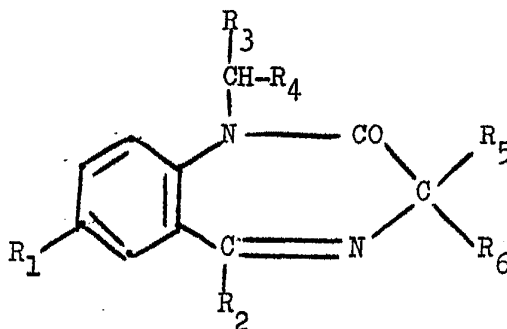
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZODIACEPINA", a favor de la firma suiza F. HOFEMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a derivados de benzodiazepina de la fórmula general

5.



I

10.

en la que R_1 representa halógeno o nitro; R_2 representa fenilo, halofenilo o piridilo; R_3 representa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aciloxialquilo, haloalquilo, carboalcoxilo, monoalquilaminoalquilo



376528

- o dialquilaminoalquilo; R_4 representa alcoxilo, haloalcoxilo, monoalquilaminoalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, hidroxialcoxilo, alcoxialcoxilo, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo; R_5 representa hidrógeno o hidroxilo; R_6 representa hidrógeno o carboalcoxilo; y en el caso de que R_5 representa hidrógeno el átomo de nitrógeno en la posición 4 puede llevar un átomo de oxígeno, y sus sales.
- 5.
10. La expresión "alquilo", sola o en combinaciones tales como "alcoxilo", denota grupos hidrocarburos de cadena lineal o ramificada, con 1 a 6 (preferente, 1 a 4) átomos de carbono, como metilo, etilo, isopropilo, etc. La expresión "acilo" denota grupos acílicos tales como los grupos alcanofílicos (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo terciario, etc.), los grupos cicloalcancarbonilos (como ciclopropancarbonilo, etc.), y los grupos aroílicos o aralcanofílicos (como benzoilo, fenacetilo, fenilpropionilo, etc.), los cuales pueden estar substituidos con metoxilo. La expresión "haloalcoxilo"
- 15.
20. denota grupos mono-, di- y tri-haloalcoxílicos (como cloroacetilo, dicloroacetilo, etc.). La expresión "halógeno" pretende denotar todas sus cuatro formas, o sea cloro, bromo, flúor y yodo.
25. En un aspecto preferido, R_1 , en los compuestos de la fórmula I, es cloro o nitro. Además, R_5 y R_6 son de preferencia hidrógeno. Si R_2 es halofenilo, el substituyente está situado de preferencia en la posición 2 del anillo



376528

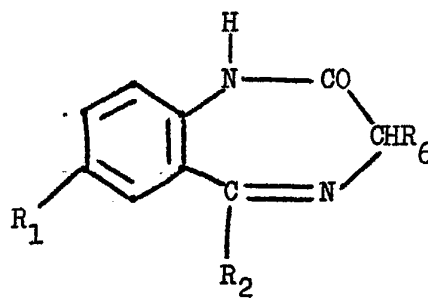
5-fenílico. Si R_2 es piridilo, se prefiere el grupo 2-piridílico. En otro aspecto preferido, R_2 es fenilo, 2-clorofenilo o 2-fluorofenilo. Si R_3 es aciloxialquilo, representa preferentemente aciloximetilo, en cuyo caso los grupos acílicos más apropiados son acetilo, ciclopropionilo y butirilo terciario. En un aspecto especialmente preferido, R_1 es cloro o nitro, R_2 es fenilo, 2-fluorofenilo o 2-clorofenilo, R_5 y R_6 son hidrógeno, R_3 es hidrógeno o alquilo y R_4 es alcoxilo.

Los compuestos de la fórmula I que gozan de la máxima preferencia son la 7-nitro-5-fenil-1-metoximetil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, la 7-nitro-5-fenil-1-etoximetil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, la 7-nitro-5-fenil-1-[(2-cloroetoxi)-metil-]-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, la 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-metoximetil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y la 7-cloro-1-(2-ciclopropioniloxi-1-metoxietil)-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

El procedimiento de este invento se caracteriza por:

a) hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

20.



II

25.



376528

donde

R_1 , R_2 y R_6 tienen el mismo significado que antes,
o un 4-óxido respectivo, con un compuesto
de la fórmula general

5.



donde

R_7 significa hidrógeno, alquilo, haloalquilo,
carboalcoxilo o aciloxialquilo;

10.

R_8 significa alcoxilo, haloalcoxilo, alquiltio o
alcoxialcoxilo; y

X significa halógeno;

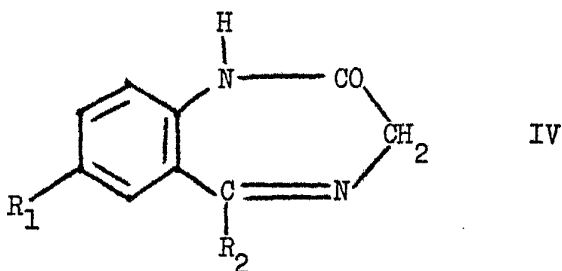
o bien

b) hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula

15.

general

20.



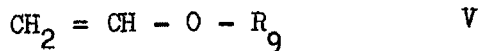
donde

R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes,



376528

con un éter vinílico de la fórmula general



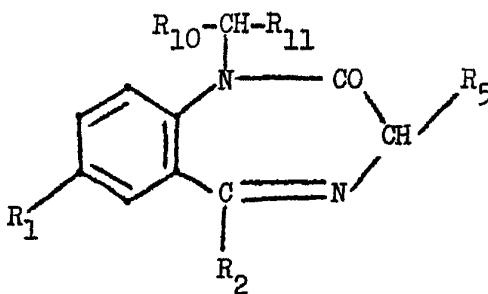
donde

R_9 significa alquilo;

5. o bien

c) hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

10.



VI

15. donde

R_1 , R_2 y R_5 tienen el mismo significado que antes;
 R_{10} significa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo o aciloxialquilo; y

20.

R_{11} tiene el mismo significado que se ha expuesto para R_4 , pero uno a lo menos de los sustituyentes R_{10} y R_{11} significa un grupo monohaloalquílico o

376528

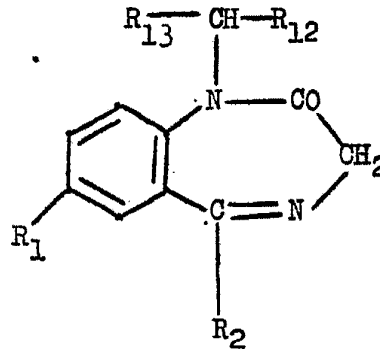


monohaloalcoxílico y, en el caso de que R₅ signifique hidrógeno, el átomo de nitrógeno en la posición 4 puede llevar un átomo de oxígeno,

- 5. con una monoalquilamina o dialquilamina;
- o bien

d) alquilarse un compuesto de la fórmula general

10.



VII

donde

- R₁ y R₂ tienen el mismo significado que antes;
 - R₁₂ significa alcoxilo, monoalquilamino-alcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, alcoxialcoxilo, alquiltio o aminoalcoxilo;
 - R₁₃ significa hidrógeno, alquilo, monoalquilamino-alquilo, dialquilaminoalquilo o aminoalquilo, pero uno a lo menos de los substituyentes R₁₂ y R₁₃ significa un grupo aminoalcoxílico, monoalquilaminoalcoxílico, aminoalquíli-
- 15.
- 20.



376528

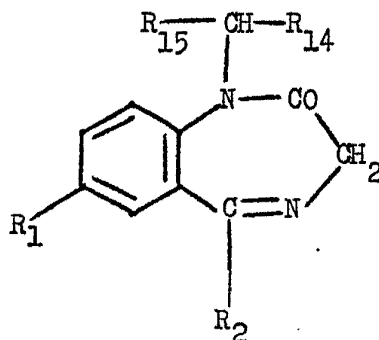
co o monoalquilaminoalquílico,

o un 4-óxido respectivo;

o bien

e) desdoblarse de un compuesto de la fórmula general

5.



VIII

10.

donde

R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes;
 R_{14} significa alcoxilo, monoalquilamino-alcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, alcoxialcoxilo, alquiltio o un grupo monoalquilaminoalcoxilico protegido y

15.

R_{15} significa hidrógeno, alquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aciloxialquilo o un grupo monoalquilaminoalquílico protegido,

20.

pero uno a lo menos de los substituyentes R_{14} y R_{15} significa un grupo monoalquilaminoalcoxilico o monoalquilaminoalquílico protegido,

o de un 4-óxido respectivo, el grupo protector;

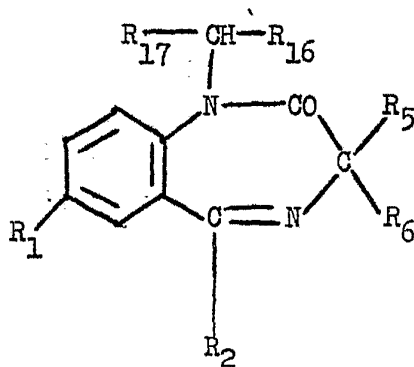


376528

o bien

f) en un compuesto de la fórmula general

5.



IX

donde

10. R_1, R_2, R_5 y R_6 tienen el mismo significado que antes, pero además, en el caso de significar R_5 hidrógeno, el átomo de nitrógeno en posición 4 puede llevar un átomo de oxígeno;
15. R_{16} significa alcoxilo, monohaloalcoxilo, monoalquilaminoalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, hidroxialcoxilo, alcoxialcoxilo o alquiltio; y
20. R_{17} significa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, monohaloalquilo, carboalcoxilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo o aciloxialquilo,
- pero uno a lo menos de los dos substituyentes R_{16} y R_{17} significa monohaloalcoxilo o monohaloalquilo,

reemplazarse por grupos hidrofílicos los átomos de halógeno



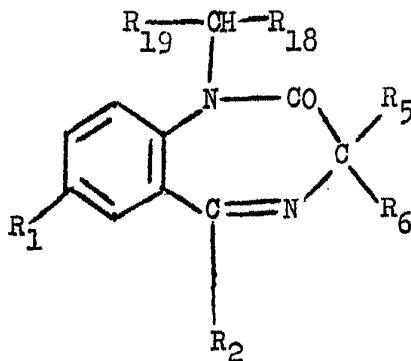
376528

ligados alifáticamente;

o bien

g) en un compuesto de la fórmula general

5.



X

10.

donde

R_1, R_2, R_5 y R_6 tienen el mismo significado que antes;

R_{18} significa alquiltio; y

R_{19} significa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, carboalcoxilo o aciloxialquilo;

15.

pero, en el caso de que R_5 signifique hidrógeno, el átomo de nitrógeno en la posición 4 puede llevar un átomo de oxígeno,

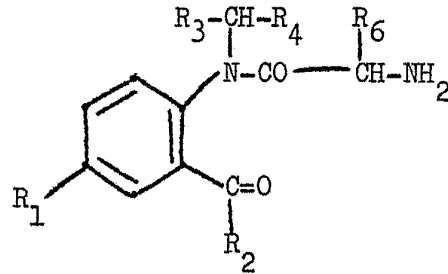
20.

oxidarse el grupo de alquiltio convirtiéndolo en grupo de alquilsulfinilo o alquilsulfonilo;

o bien

h) ciclizarse un compuesto de la fórmula general

376528



XI

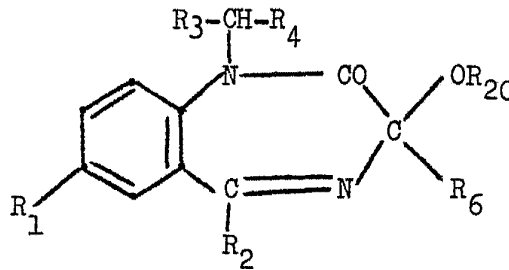
5.

donde

R₁, R₂, R₃, R₄ y R₆ tienen el mismo significado que antes;

o bien

10. i) hidrolizarse un compuesto de la fórmula general



XII

15.

donde

R₁, R₂, R₃, R₄ y R₆ tienen el mismo significado que antes,

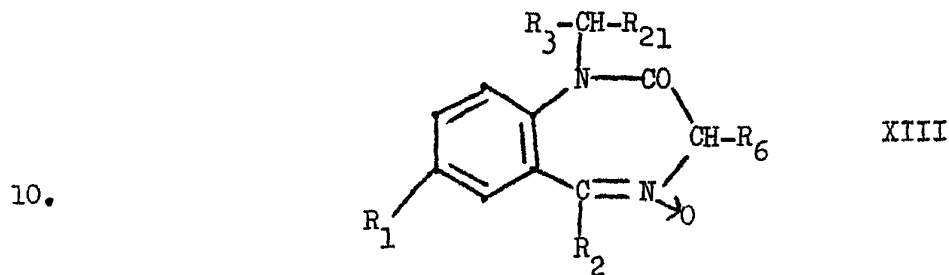


376528

mientras que

R_{20} significa un grupo acílico;
o bien

5. j) desoxigenarse un compuesto de la fórmula general



donde

R_1 , R_2 , R_3 y R_6 tienen el mismo significado que antes,

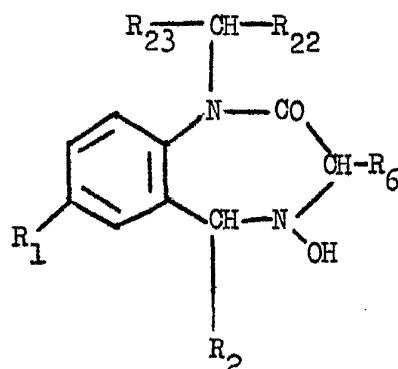
15. mientras que

R_{21} significa alcoxilo, haloalcoxilo, monoalquilaminoalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, hidroxialcoxilo, alcoxialcoxilo o alquiltio;

20. o bien

k) deshidratarse un compuesto de la fórmula general

376528



XIV

5.

donde

R_1 , R_2 y R_6 tienen el mismo significado que antes:

10.

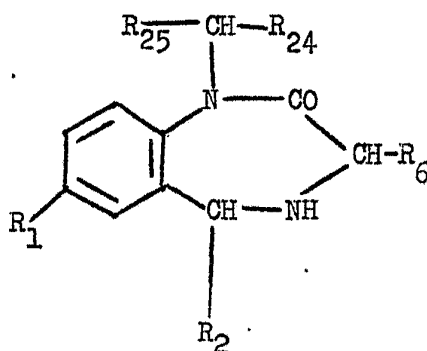
R_{22} significa alcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, alcoxialcoxilo o alquiltio; y

R_{23} significa hidrógeno, alquilo, carboalcoxilo, dialquilaminoalquilo o aciloxialquilo;

o bien

15.

1) oxidarse o deshidrogenarse en el enlace 4,5 un compuesto de la fórmula general



XV

20.

donde



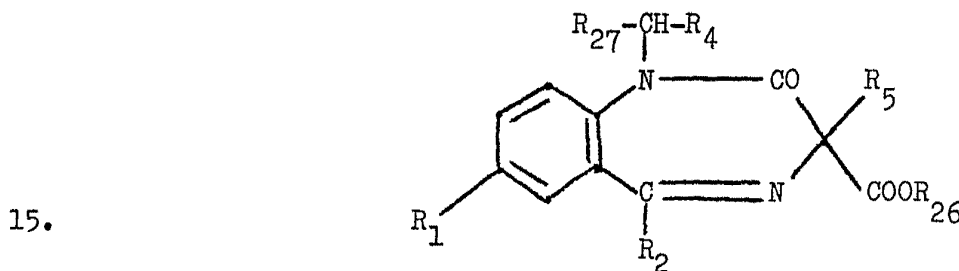
376528

R_1, R_2 y R_6 tienen el mismo significado que antes;
 R_{24} significa alcoxilo, monoalquilaminoalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, hidroxialcoxilo o alcoxialcoxilo; y

5. R_{25} significa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, carboalcoxilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo o aciloxialquilo;

o bien

10. m) saponificarse y descarboxilarse un compuesto de la fórmula general



donde

R_1, R_2, R_4 y R_5 tienen el mismo significado que antes;

R_{26} significa alquilo; y

20. R_{27} significa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo o aciloxialquilo;

pero, en el caso de que R_5 signifique hidrógeno, el átomo de nitrógeno en la posición

25. 4 puede llevar un átomo de oxígeno;

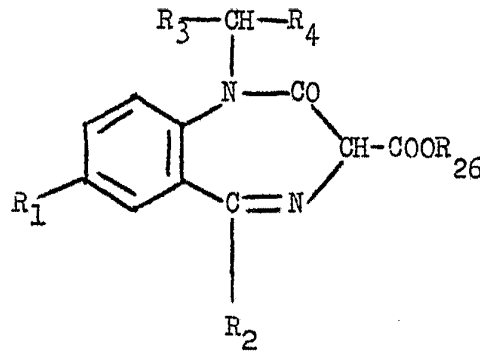


376528

o bien

n) oxidarse un compuesto de la fórmula general

5.



XVII

donde

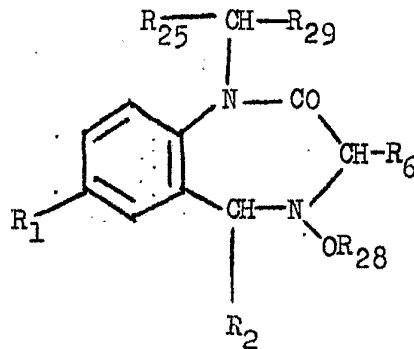
10. R_1, R_2, R_3, R_4 y R_{26} tienen el mismo significado que antes,

para convertirlo en el compuesto 3-hidroxílico;

o bien

o) convertirse un compuesto de la fórmula general

15.



XVIII

donde

R_1 , R_2 , R_6 y R_{25} tienen el mismo significado que antes;

R_{28} significa acilo; y

R_{29} significa alcoxilo, monoalquilaminoalcoxilo,

5.

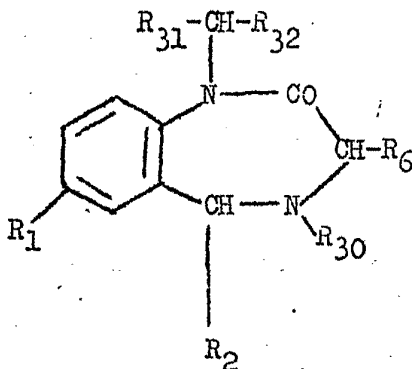
dialquilaminoalcoxilo, hidroxialcoxilo, alcoxialcoxilo o alquiltio,

con una base, en el respectivo compuesto 4,5-dehidro;

o bien

p) convertirse un compuesto de la fórmula general

10.



XIX

15.

donde

R_1 , R_2 y R_6 tienen el mismo significado que antes;

R_{30} significa un grupo mesílico o tosílico;

R_{31} significa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo,

20.

carboalcoxilo, dialquilaminoalquilo o aciloxi-
alquilo; y

R_{32} significa alcoxilo, dialquilaminoalcoxilo,

hidroxialcoxilo, alcoxialcoxilo, alquiltio,

alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

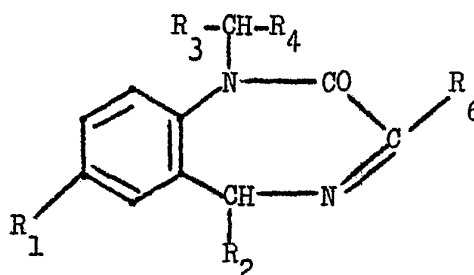


376528

con una base fuerte, en el respectivo compuesto 4,5-dehidro; o bien

q) reordenarse un compuesto de la fórmula general

5.



XX

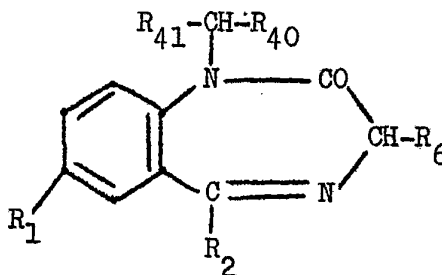
10.

donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_6 tienen el mismo significado que antes,

convirtiéndolo en el respectivo compuesto 4,5-dehidro, o bien

r) tratarse un compuesto de la fórmula general

15.



XXI

376528



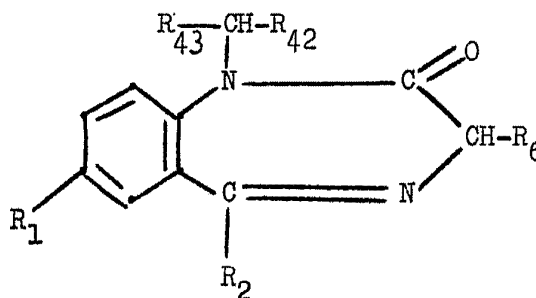
en la que R_1 , R_2 y R_6 tienen el mismo significado que antes; R_{40} representa hidroxialquilo y R_{41} representa alcoxilo, haloalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, alcoxialcoxilo, alquiltio, alquilsulfonilo o alquilsulfonilo,

5.

o un 4-óxido respectivo, con un agente acilante, o bien

s) en un compuesto de la fórmula general

10.



XXII

15.

en la que R_1 , R_2 y R_6 tienen el mismo significado que antes; R_{42} representa haloalquilo; y R_{43} representa alcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, alcoxialcoxilo, alquiltio, alquilsulfino o alquilsulfonilo,

20.

o en un 4-óxido respectivo, convertirse en un grupo aciloxílico el átomo de halógeno ligado alifáticamente,

y

t) si se desea, convertirse un compuesto obtenido en una sal.



376528

- La reacción de un compuesto de la fórmula II o de un 4-óxido respectivo con un compuesto de la fórmula III da compuestos de la fórmula I (con inclusión de los 4-óxidos respectivos) en los que R_3 tiene el significado ya indicado para R_7 mientras que R_4 tiene el significado que se ha indicado para R_8 , R_5 es hidrógeno y R_1 , R_2 y R_6 tienen el significado ya expuesto antes. Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico inerte o mezclas de ellos, tales como hidrocarburos, por ejemplo benceno, tolueno, etc., dimetilformamida, éteres como dioxano, tetrahidrofurano, alcoholes como butanol terciario, etc. Temperaturas apropiadas son, por ejemplo, las que se hallan entre -50°C y 120°C . En lugar de X en el significado de halógeno, puede emplearse cualquier grupo partiente equivalente, como un grupo de mesiloxilo, tosilo, etc. Al efectuar esta reacción se prefiere formar primeramente el derivado l-alcalinometálico de un compuesto de la fórmula II antes de hacerlo reaccionar con un compuesto de la fórmula III. Este derivado l-alcalinometálico puede prepararse, por ejemplo, mediante reacción de un compuesto de la fórmula II con un alcoholato de álcali inferior, como el metilato sódico, un hidruro de metal alcalino, como el hidruro sódico, una amida de metal alcalino, como la amida sódica, etc. La reacción de un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III puede efectuarse también, sin embargo, en presencia de una base,
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



376528

como los hidróxidos alcalinos, por ejemplo el hidróxido sódico, o la trietilamina.

- La reacción de un compuesto de la fórmula IV con un éter vinílico de la fórmula V da un compuesto de la
5. fórmula I en el que R_3 , R_5 y R_6 son hidrógeno, R_4 es alcoximetilo y R_1 y R_2 tienen el significado expuesto antes; es decir, un compuesto con un grupo alfa-alcóxietílico en la posición 1. Esta reacción se efectúa de conveniencia en un disolvente orgánico inerte, como hidrocarburos (por ejemplo, benceno o tolueno), hidrocarburos clorados (por ejemplo, cloroformo), etc., y en presencia de un catalizador ácido, como el ácido acético glacial. Las temperaturas aptas para esta reacción se hallan entre la temperatura del ambiente y 150°C, por ejemplo.
- 10.
15. La reacción de un compuesto de la fórmula VI con una monoalquilamina o dialquilamina da compuestos de la fórmula I en los que R_3 es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo o aciloxialquilo, R_4 es alcóxilo, monoalquilaminoalcóxilo, dialquilaminoalcóxilo, hidroxialcoxilo, alcóxialcoxilo, alquiltio, 20. alquilsulfinilo o alquilsulfonilo, R_6 es hidrógeno y R_1 , R_2 y R_5 tienen el mismo significado que antes; y en el caso de que R_5 sea hidrógeno, el átomo de nitrógeno en la posición 4 puede llevar un átomo de oxígeno, además de que en el caso de 25. usarse monoalquilamina como reactivo uno a lo menos de los



376528

5. substituyentes R_3 y R_4 es un grupo de monoalquilaminoalquilo o monoalquilaminoalcoxilo y en el caso de usarse dialquilamina como reactivo uno a lo menos de los substituyentes R_3 y R_4 es un grupo de dialquilaminoalquilo o dialquilaminoalcoxilo.

10. La reacción de un compuesto de la fórmula VI con una monoalquilamina o una dialquilamina puede efectuarse en uno o más disolventes orgánicos inertes, como éteres (por ejemplo, dioxano o dimetilformamida), hidrocarburos (como benceno o tolueno), cetonas (como acetona o metiletiletona), etc. Las temperaturas^y las presiones que han de emplearse no son críticas y la reacción puede efectuarse a la temperatura ambiente o a temperatura elevada y/o bajo presión.

15. La alquilación de un compuesto de la fórmula VII da compuestos de la fórmula I (con inclusión de los respectivos 4-óxidos) en los que R_3 es hidrógeno, alquilo, monoalquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo, R_4 es alcoxilo, monoalquilaminoalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, alcoxialcoxilo o alquiltio, R_5 y R_6 son hidrógeno y R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes, además de que uno a lo menos de los substituyentes R_3 y R_4 es un grupo de monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, monoalquilaminoalcoxilo o dialquilaminoalcoxilo.

25. La alquilación puede efectuarse, por ejemplo mediante alquilación reductiva, por ejemplo con formaldehído.

376528



- Esta reacción se efectua convenientemente en metanol, por ejemplo en presencia de níquel de Raney y a la temperatura del ambiente, aunque pueden emplearse también temperaturas por encima y por debajo de la del ambiente. Asimismo es posible efectuar la reacción con presión elevada. Además, un compuesto de la fórmula VII puede ser alquilado con un haluro de alquilo, como el yoduro de metilo, etc. Esta reacción se efectua de conveniencia a temperatura desde la del ambiente hasta 120°C y en presencia de un disolvente orgánico, como dioxano, dimetilformamida, alcoholes tales como el etanol, hidrocarburos tales como el benceno, el tolueno, etc. La reacción puede efectuarse también con presión elevada.
- 5.
- 10.

- El desdoblamiento del grupo protector en un compuesto de la fórmula VIII o un 4-óxido respectivo da por resultado la formación de un compuesto de la fórmula I (con inclusión de los 4-óxidos respectivos) en el que R_3 es hidrógeno, alquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo o aciloxialquilo, R_4 es alcoxilo, monoalquilaminoalcoxilo o dialquilaminoalcoxilo, alcoxialcoxilo o alquiltio, R_5 y R_6 son hidrógeno y R_1 y R_2 tienen el significado que se ha expuesto antes, pero uno a lo menos de los sustituyentes R_3 y R_4 es un grupo de monoalquilaminoalquilo o monoalquilaminoalcoxilo.
- 15.
- 20.

25. La elección del grupo protector en un compuesto

376528



- de la fórmula VIII y su desdoblamiento están regidos por la estructura de la molécula. Grupos protectores apropiados son, por ejemplo, carbobenzoxilo, carboalcoxilo, etc. El desdoblamiento del grupo protector puede efectuarse, por
5. ejemplo, mediante hidrólisis alcalina o hidrogenólisis. La hidrólisis se efectúa de conveniencia en un disolvente orgánico inerte, como los éteres o los alcoholes, y a temperaturas desde la del ambiente hasta 100°C. Bases apropiadas son, por ejemplo, los hidróxidos de metal alcalino o alcalinotérreo, como el hidróxido sódico y similares.
- 10.

La hidrogenólisis se lleva a cabo convenientemente en ácido acético glacial, en presencia de paladio y a la temperatura del ambiente, aunque pueden también utilizarse temperaturas por encima y por debajo de la del ambiente.

15. La conversión de un compuesto de la fórmula IX en un compuesto respectivo cuyos átomos de halógeno ligados alifáticamente están reemplazados por grupos hidroxílicos puede efectuarse, por ejemplo, mediante hidrólisis o alcoholólisis del acetato respectivo con cantidades catalíticas de una base. Esta reacción se lleva a cabo de conveniencia en un disolvente orgánico, como los alcoholes, las cetonas (por ejemplo, acetona), los éteres (por ejemplo, dioxano, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo), etc., y a temperatura
20. entre la del ambiente y la de reflujo de la mezcla reaccional.
- 25.



376528

5. La oxidación de un compuesto de la fórmula X con un grupo alquiltio, que da un compuesto respectivo con un grupo de alquilsulfinilo o alquilsulfonilo, puede llevarse a cabo con un agente oxidante, como los perácidos (por ejemplo, ácido peracético, ácido perbenzoico, etc) o el peróxido de hidrógeno. También esta reacción se efectua convenientemente en un disolvente orgánico inerte, como los hidrocarburos halogenados (por ejemplo, el tetracloruro de carbono). el ácido acético, etc. Temperaturas apropiadas son, por ejemplo, las que se hallan entre -50°C y 80°C .

15. La ciclización de un compuesto de la fórmula XI, que da un compuesto de la fórmula I (salvo el 4-óxido) en el que R_5 es hidrógeno y R_1, R_2, R_3, R_4 y R_6 tienen el significado que ya se ha expuesto, puede efectuarse en medio alcalino, neutro o ácido y en cualquier disolvente orgánico inerte, como hidrocarburos, hidrocarburos clorados, éteres, ácido acético glacial, alcoholes, dimetilformamida, etc. La temperatura y la presión no son críticas, pero es conveniente efectuar la reacción a temperatura en la escala de 0 a 150°C aproximadamente.

25. La hidrólisis del grupo acílico de un compuesto de la fórmula XII da por resultado la formación de un compuesto de la fórmula I (salvo el 4-óxido) en el que R_3 es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, carboalcoxilo, monoalquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo, R_5 es

376528



- hidrógeno y R_1 , R_2 , R_4 y R_6 tienen el mismo significado que antes. La hidrólisis puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante hidrólisis alcalina o ácida o alcoholisis. La hidrólisis ácida se efectúa preferentemente por tratamiento
5. del material de partida con una solución acuosa de un ácido mineral (como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, etc.) o de un ácido orgánico (como el ácido toluensulfónico, etc.). El tratamiento con ácido se realiza convenientemente a la temperatura del ambiente, aun-
10. que esto no es crítico. Además, se prefiere efectuar la reacción en un medio acuoso que contenga un disolvente orgánico que sea miscible con el agua, como el dioxano, el tetrahydrofurano, etc. La hidrólisis alcalina puede efectuarse, por ejemplo, con hidróxido alcalino acuoso, como el hidróxido
15. sódico y similares. Cuando se usa un material de partida con un grupo de aciloxialquilo en la molécula, se desarrolla también simultáneamente una hidrólisis de este grupo. Siempre que se emplee un material de partida con grupos de carboalco-
20. xilo, el desdoblamiento del grupo de acilo se realiza convenientemente por alcoholisis (por ejemplo, con etóxido sódico en etanol o trietilamina en etanol y similares).

La desoxidación de un compuesto de la fórmula XIII, que da un 4-óxido respectivo, puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante hidrogenación en presencia de níquel de

25. Raney, de conveniencia en un disolvente orgánico inerte,



376528

- como los hidrocarburos, por ejemplo benceno o tolueno, los alcoholes, los éteres, como el dioxano, el acetato de etilo, etc., a la temperatura del ambiente y con presión normal o elevada; o por tratamiento con un trihaluro de fósforo
5. (como el tricloruro de fósforo), de conveniencia en un disolvente orgánico inerte, como los hidrocarburos (por ejemplo, benceno y similares), o los hidrocarburos clorados y a la temperatura del ambiente, aunque pueden emplearse asimismo temperaturas por encima y por debajo de la del ambiente. La
10. desoxidación puede también llevarse a cabo con zinc y ácido acético glacial en un disolvente orgánico, como el ácido acético glacial, los hidrocarburos clorados, los éteres, los alcoholes, etc., y a temperaturas entre alrededor de -20° y 50°C . El uso de cierto agente desoxidante está regido
15. principalmente por los grupos funcionales presentes en la molécula, con el fin de evitar todo lo posible reacciones secundarias indeseadas. Por consiguiente, en presencia de un grupo de haloalquilo, haloalcoxilo, alquiltio y/o nitro en la molécula, la desoxidación se efectua de conveniencia
20. con un trihaluro de fósforo, mientras que en presencia de un grupo de hidroxialquilo y/o hidroxialcoxilo se emplea con ventaja el níquel de Raney o zinc/ácido acético glacial.

- La deshidratación de un compuesto de la fórmula
- XIV, que da un compuesto respectivo con un enlace doble 4,5, puede efectuarse, por ejemplo, con una carbodiimida, como la
- 25.

376528



- ciclohexilcarbodiimida, etc. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico inerte, como los hidrocarburos, por ejemplo benceno o tolueno, los éteres, como el dioxano, etc. Las temperaturas apropiadas son, por ejemplo, las que se hallan entre -20° y 100°C . Con esta reacción de deshidratación, especialmente cuando se usan derivados 3-carboalcoxílicos como material de partida, se observa con frecuencia la formación de un derivado 3,4-dihidro isómero respectivo, de la fórmula I. Este último compuesto, sin embargo, puede isomerizarse fácilmente convirtiéndolo en el compuesto 4,5-dehidro; por ejemplo, por tratamiento con una base, como los alcóxidos alcalinos, por ejemplo metóxido sódico, trietilamina, etc.
- 5.
- 10.

- La oxidación de un compuesto de la fórmula XV, que da un compuesto respectivo con un enlace doble 4,5, puede efectuarse, por ejemplo, con bromo, cloro, ésteres de ácido azodicarboxílico (por ejemplo, el éster dietílico), halosuccinimidas (por ejemplo, bromosuccinimida), haloamidas (por ejemplo, cloroacetamida), etc. La reacción se efectúa de conveniencia en un disolvente orgánico inerte, como los hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, etc.), los hidrocarburos halogenados (como el tetracloruro de carbono) y los éteres (como el dioxano o el tetrahidrofurano, etc.) y con ventaja a temperatura entre unos -30° y 100°C .
- 15.
- 20.

25. Los compuestos de la fórmula XVI pueden saponifi-

376528



5. carse para convertirlos en las respectivas sales de ácido 3-carboxílico; por ejemplo, mediante tratamiento con hidróxidos alcalinos, como el hidróxido sódico y el hidróxido potásico, los hidróxidos alcalinotérreos o las bases orgánicas terciarias, como la trietilamina. La descarboxilación de estas sales de ácido 3-carboxílico se produce lentamente con el reposo, más rápidamente con el calentamiento y de modo espontáneo con la acidificación.
10. Los compuestos de la fórmula XVII pueden oxidarse con aire u oxígeno en presencia de una base, para convertirlos en los respectivos derivados 3-hidroxi-3-carboalcoxílicos. La oxidación se efectúa de conveniencia en un disolvente orgánico inerte, como los éteres, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, los alcoholes, por ejemplo alcoholes inferiores, la dimetilformamida, etc. Bases apropiadas son, por ejemplo, los alcóxidos alcalinos, como el metóxido sódico, los hidruros alcalinos, las amidas alcalinas y los hidróxidos alcalinos, como el hidróxido sódico. Cuando se usan hidróxidos alcalinos, sin embargo, puede ocurrir al mismo tiempo una saponificación de un grupo carboalcoxílico existente en la posición 3 con un cambio de un átomo de halógeno por un grupo hidroxílico en un compuesto haloalquíl- y/o haloalcoxí-substituido. Por el mismo motivo debe evitarse el uso de hidróxidos alcalinos en presencia de un grupo carboalcoxílico en el sustituyente en la posición 1.
- 15.
- 20.
- 25.

376528



El desdoblamiento de ácido de un compuesto de la fórmula XVIII puede llevarse a cabo con una base, como hidruros de álcali, por ejemplo hidruro sódico, trietilamina, amidas alcalinas, como la amida sódica, alcóxidos alcalinos, como el metóxido sódico, etc., en medio anhidro. Esta reacción se lleva a cabo de conveniencia en un disolvente orgánico inerte, como éteres, alcoholes (por ejemplo, etanol), dimetilformamida, etc., y a temperaturas entre -40° y 120°C . El grupo acílico en el significado de R_{28} puede ser un grupo alcanoílico inferior, como acetilo, aroílico, como benzoilo, tosílico o mesílico.

No obstante, en el desdoblamiento de ácido puede presentarse también como producto intermediario un compuesto de la fórmula XX el cual puede ser convertido en el producto final de la fórmula I según el método que se ha expuesto antes.

El desdoblamiento de un grupo de mesilo o tosilo de un compuesto de la fórmula XIX puede efectuarse con una base fuerte, como hidruros alcalinos, por ejemplo hidruro sódico, alcóxidos alcalinos, como metóxido sódico, trietilamina y amidas alcalinas como la amida sódica y similares, en medio anhidro. Esta reacción se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico inerte, como éteres alcoholes como el etanol, hidrocarburos como el benceno o el tolueno, dimetilformamida, etc., y a temperaturas entre 0° y 120°C . En



376528

esta reacción puede surgir también un compuesto isomérico de la fórmula XX, el cual puede ser isomerizado para convertirlo en el producto final de la fórmula I.

5. La isomerización de un compuesto de la fórmula XX puede efectuarse por tratamiento con una base, como alcoholatos alcalinos, por ejemplo metóxido sódico, hidruros alcalinos, como el hidruro sódico, trietilamina, etc. La reacción se efectúa de conveniencia en un disolvente orgánico inerte, como hidrocarburos, éteres, alcoholes, etc., y a temperaturas entre -40° y 120°C .
- 10.

15. Los compuestos de la fórmula I (con inclusión de los 4-óxidos) en los que R_3 es aciloxialquilo, R_4 es alcoxilo, haloalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, alcoxialcoxilo, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo, R_5 es hidrógeno y R_1 , R_2 y R_6 tienen el significado expuesto antes, pueden prepararse a partir de los respectivos compuestos de la fórmula XXI por reacción con un agente acilante. La esterificación puede efectuarse con cualquier agente acilante apropiado, como anhídridos de ácido, por ejemplo anhídrido acético, etc., haluros de ácido, como cloruro de acetilo, cloruro de benzoilo, etc. Las condiciones particulares de reacción para la esterificación no son críticas y pueden elegirse por cualquier experto en la materia de acuerdo con el agente ácido que se utilice. Así pues, la reacción puede
- 20.



376528

efectuarse, por ejemplo, a la temperatura del ambiente o por encima o por debajo de la del ambiente, según el agente que se utilice. Además, la reacción se efectúa de conveniencia en un disolvente orgánico inerte, como los hidrocarburos, por ejemplo benceno, tolueno, etc., los hidrocarburos clorados, como cloruro de metileno, dimetilformamida, piridina, etc.

5.

La introducción de un grupo aciloxílico en un compuesto de la fórmula XXII, que da compuestos de la fórmula I (con inclusión de los 4-óxidos respectivos) en los que R_3 es aciloxialquilo, R_4 es alcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, alcóxialcoxilo, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo y R_1 , R_2 y R_6 tienen el mismo significado que antes, puede efectuarse convenientemente con una sal argéntica, sódica o potásica de un ácido respectivo, como acetato potásico, etc. La reacción se efectúa de conveniencia en un disolvente orgánico, como los hidrocarburos, por ejemplo benceno, tolueno, etc., dimetilformamida, cetonas como la acetona, la metilacetona, etc. La temperatura puede, según el reactivo que se use, variarse dentro de un intervalo entre la temperatura del ambiente y la de reflujo de la mezcla reaccional.

10.

15.

20.

Respecto a los materiales de partida que han de usarse en el procedimiento de acuerdo con este invento, cabe señalar los siguientes:

25.

Los compuestos de las fórmulas II, III, IV y V



376528

son conocidos o pueden prepararse facilmente en analogía con procedimientos conocidos.

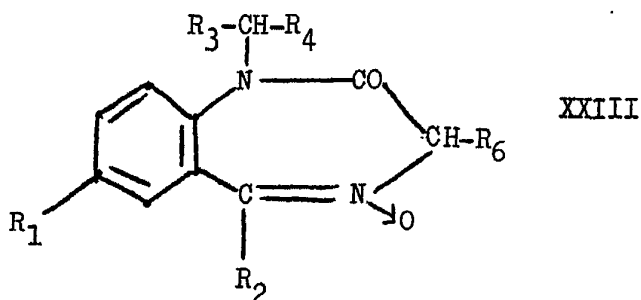
Los compuestos 4-desoxi de las fórmulas VI, VII, IX, X, XVI y XVII sin grupo hidroxílico en la posición 3

5. pueden obtenerse empleando la variante h) del procedimiento, definida antes. Los 4-óxidos respectivos de las fórmulas VI, IX, X, XVI y XXIII pueden, siempre que no sean asequibles por medio de la variante de procedimiento que se ha descrito antes en a), obtenerse por oxidación del respectivo
10. compuesto 4-desoxi, por ejemplo mediante tratamiento con perácidos, como ácido peracético en un disolvente orgánico tal como el ácido acético, los hidrocarburos clorados como el cloruro de metileno, etc.

Los compuestos 3-hidroxi de las fórmulas VI, IX, X y XVI pueden prepararse, por ejemplo, por tratamiento de

15. un compuesto de la fórmula general

20.



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_6 tienen el mismo significado que antes,



376528

- con un anhídrido, sulfuro o haluro de un ácido carboxílico alifático, aromático o aralifático. La reacción da por resultado el desdoblamiento del átomo de oxígeno en la posición 4, con aciloxilación simultánea del átomo de carbono en la posición 3. La reacción se realiza de conveniencia en un disolvente orgánico inerte usual, como los hidrocarburos, por ejemplo tolueno, benceno, etc., los hidrocarburos halogenados, como el tetracloruro de carbono, etc., la dimetilformamida, etc. Cuando se usa un anhídrido de ácido o un sulfuro de diacilo como agente acilante, estos anhídridos de ácido o sulfuros de diacilo pueden también servir directamente de medio para la reacción. La hidrólisis consecutiva de los derivados 3-aciloxílicos obtenidos de la manera que se ha expuesto para un compuesto de la fórmula XII da derivados 3-hidroxílicos.
- 5.
- 10.
15. Los compuestos 3-hidroxílicos de la fórmula VI pueden también resultar de los compuestos respectivos insubstituidos en la posición 3, por tratamiento con un agente halogenante provisto de un grupo $\overset{|}{-N-X}$ (donde X representa halógeno) y conversión consecutiva (por ejemplo, con un acetato o un alcohol), de un compuesto 3-halo resultante en un compuesto 3-acetoxílico o 3-alcoxílico, el cual puede ser convertido en compuestos 3-hidroxílicos por hidrólisis, por ejemplo mediante tratamiento con una base en un disolvente, como NaOH metanólico. Agentes halogenantes apropiados son,
- 20.
25. por ejemplo, la N-clorosuccinimida, la N-bromosuccinimida,

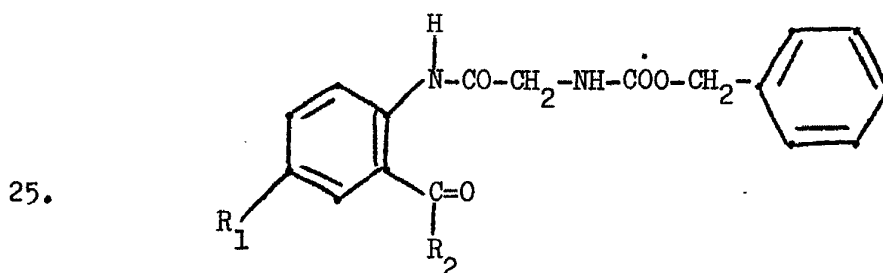
376528



- la N-halo-alcanoilamida inferior, etc. La halogenación se efectua de conveniencia en un disolvente orgánico inerte, como los hidrocarburos (por ejemplo, benceno o tolueno), los hidrocarburos clorados (como el tetracloruro de carbono), etc. La temperatura y la presión no son críticas en esta etapa del procedimiento y la reacción puede efectuarse por lo tanto a la temperatura del ambiente y con presión atmosférica o por encima de la temperatura ambiente. Además, la reacción se efectua convenientemente en presencia de un catalizador radicalico, por ejemplo nitrilos azo-bis-(alquílicos inferiores como el azodiisobutironitrilo, etc.
- 5.
- 10.

- Los compuestos de la fórmula VII son todos asequibles por empleo de la variante del procedimiento que se ha definido antes en c). Los compuestos de la fórmula VIII pueden obtenerse en analogía con la variante del procedimiento que se ha definido antes en c) empleando una amina apropiada con un grupo protector.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula XI pueden prepararse de manera conocida, por ejemplo mediante reacción de una carbobenzoxiglicilamidobenzofenona de la fórmula general
- 20.



376528

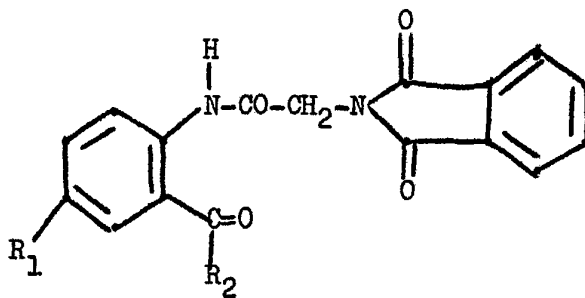
= 34 =

376528



o de una 2'-benzoil-ftalimido-acetanilida de la fórmula general

5.

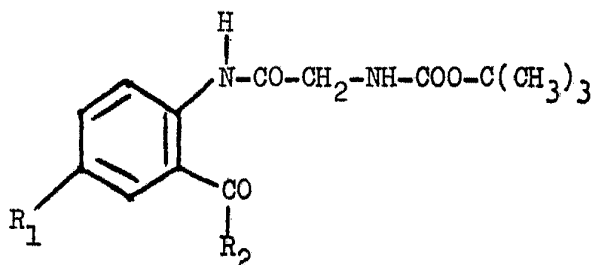


XXV

o de una tercibutoxi-glicilamidobenzofenona de la fórmula general

10.

15.



XXVI

(en las fórmulas XXIV, XXV y XXVI, R_1 y R_2 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes),

20. con un compuesto de la fórmula III y desdoblamiento consecutivo del grupo de carbobenzoxilo, ftalimida o tercibutoxi-carbonilo; en cuyo caso, si es preciso, antes del desdobra-

376528



miento se cambia por un grupo hidroxílico, monoalquilamínico o dialquilamínico un átomo de halógeno ligado alifáticamente o se oxida un grupo alquiltio, convirtiéndolo en grupo de alquil-sulfinilo o alquilsulfonylo.

5. La reacción de un compuesto de la fórmula XXIV, XXV o XXVI con un compuesto de la fórmula III puede efectuarse de la manera que ya se ha expuesto para la reacción de un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

10. El desdoblamiento del grupo carbobenzoxílico puede efectuarse, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica o valiéndose de un ácido halohídrico en presencia de ácido acético.

15. La hidrogenación catalítica puede efectuarse en ácido acético glacial/HCl, etanol/HCl, etc. El desdoblamiento por medio de un ácido halohídrico en ácido acético glacial puede realizarse en presencia de un disolvente orgánico inerte, como hidrocarburos clorados, por ejemplo cloruro de metileno, etc., y a temperaturas entre -20° y la

20. temperatura del ambiente. El desdoblamiento del grupo de ftalimida se efectúa convenientemente por hidracinólisis en un disolvente orgánico inerte, como alcoholes, éteres como el dioxano, dimetilformamida, etc., y a temperaturas entre la del ambiente y 150° C. El desdoblamiento del grupo

25. de tercibutoxicarbonilo puede efectuarse convenientemente

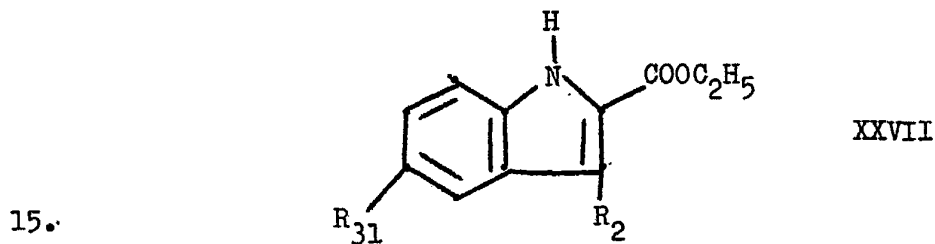


376528

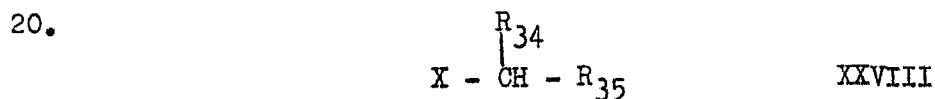
con ácido trifluoroacético y en un disolvente orgánico, como los hidrocarburos, los hidrocarburos clorados, el ácido acético glacial o el ácido trifluoroacético, y a la temperatura del ambiente.

5. Los compuestos de la fórmula XI así obtenidos pueden ciclizarse para convertirlos en derivados benzodiacépticos de la fórmula I, sin aislamiento.

10. Además, los compuestos de la fórmula XI pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



donde R_{31} representa halógeno y R_2 tiene el mismo significado que antes, con un compuesto de la fórmula general



donde X tiene el mismo significado que antes,

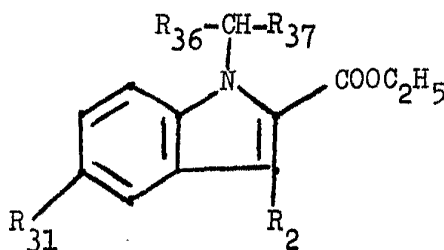


376528

R_{34} representa hidrógeno, alquilo o haloalquilo y
 R_{35} representa alcoxilo, alcoxialcoxilo o
haloalcoxilo,

5. convirtiendo, en un compuesto obtenido, un grupo de haloalco-
xilo en un grupo de mono- o di-alquilaminoalcoxilo o un
grupo de haloalquilo en un grupo de mono- o di-alquilaminoal-
quilo, reduciendo un compuesto obtenido, de la fórmula
general

10.



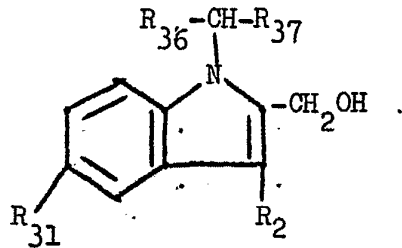
XXIX

15.

en la que R_2 y R_{31} tienen el significado que se
ha expuesto antes, R_{36} representa hidrógeno,
alquilo, monoalquilaminoalquilo o dialquilaminoal-
quilo y R_{37} representa alcoxilo, alcoxialcoxilo
o mono- o di-alquilaminoalcoxilo,
oxidando un compuesto obtenido, de la fórmula general



376528



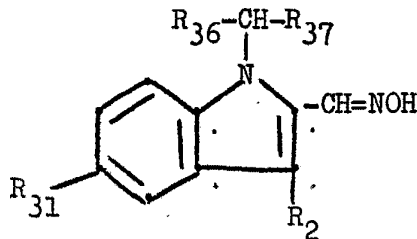
XXX

5.

donde R_2 , R_{31} , R_{36} y R_{37} tienen el significado que se ha expuesto antes,

para convertirlo en el 2-carboxialdehido respectivo, oximando este compuesto y reduciendo a continuación un compuesto obtenido, de la fórmula general

10.



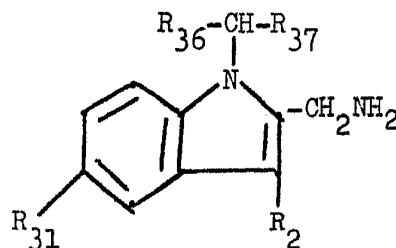
XXXI

15.

donde R_2 , R_{31} , R_{36} y R_{37} tienen el mismo significado que antes,

a un compuesto de la fórmula general

376528



XXXII

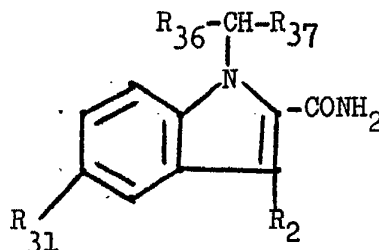
15.

donde R_2 , R_{31} , R_{36} y R_{37} tienen el mismo significado que antes,

y oxidando este compuesto para formar un compuesto de la

10. fórmula XI.

No obstante, también puede convertirse un compuesto de la fórmula XXIX en una amida de la fórmula general



XXXIII

15.

de manera conocida, y reducirse este compuesto a un compuesto de la fórmula XXXII.

20.

La reacción de un compuesto de la fórmula XXVII con un compuesto de la fórmula XXVIII puede efectuarse de la

376528



manera que se ha expuesto para la reacción de un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

5. La conversión de un grupo de haloalcoxilo o haloalquilo en un grupo de mono- o di-alquilaminoalcoxilo o mono- o di-alquilaminoalquilo puede efectuarse de la manera que se ha expuesto para un compuesto de la fórmula VI.

10. La reducción de un compuesto de las fórmulas XXIX y XXXI se efectúa de conveniencia con un agente reductor, como el hidruro de litio-aluminio y en un disolvente orgánico inerte, como éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano y similares).

15. La oxidación de un compuesto de la fórmula XXX se efectúa de conveniencia con un agente oxidante, como el dióxido de manganeso, y en un disolvente orgánico inerte, como los hidrocarburos (por ejemplo, benceno o tolueno) o los hidrocarburos clorados (como el cloruro de metileno) y a temperaturas entre la del ambiente y la de reflujo de la mezcla reaccional. La oximación del 2-carboxialdehído obtenido se lleva a cabo con hidroxilamina. Esta reacción se efectúa también de conveniencia en un disolvente, como agua, alcoholes, éteres, trietilamina, piridina, etc., y a temperaturas entre la del ambiente y la de reflujo de la mezcla reaccional.

20. La oxidación de un compuesto de la fórmula XXXII puede realizarse con un agente oxidante (como el trióxido de cromo) en ácido acético glacial. Los compuestos de la
- 25.



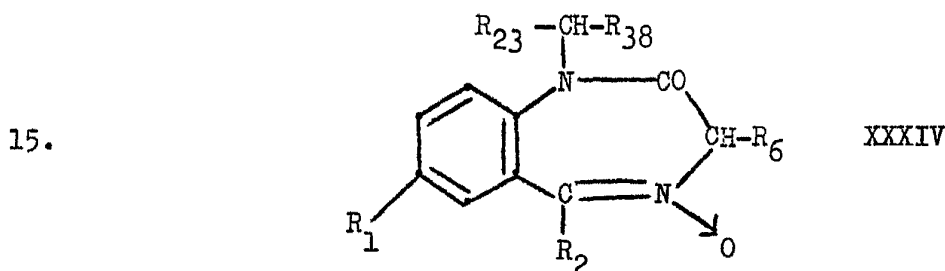
376528

fórmula XXXII se oxidan y ciclizan de conveniencia sin aislamiento de un compuesto de la fórmula XI.

5. Los compuestos de la fórmula XII pueden prepararse por tratamiento de un 4-óxido respectivo con un anhídrido de ácido, un sulfuro o un haluro, de la manera que se describe para la reacción de un compuesto de la fórmula XXXIV.

Los compuestos de la fórmula XIII pueden prepararse empleando las variantes del procedimiento que se han definido en a), c), d), e), f) y g).

10. Los compuestos de la fórmula XIV pueden obtenerse por reducción del 4-óxido respectivo de la fórmula general



20. donde R_1 , R_2 , R_6 y R_{23} tienen el significado que se ha expuesto antes, mientras que R_{38} representa alcoxilo, dialquilaminoalcoxilo o alcoxiálcoxilo,

en presencia de óxido de platino.

La reacción se efectua de conveniencia en un disol-

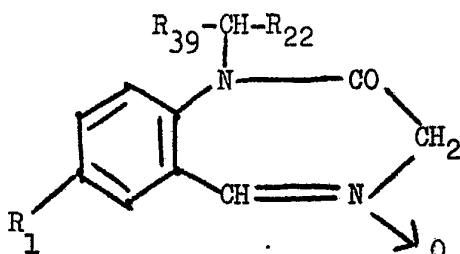
376528



vente orgánico, como ácido acético glacial o alcoholes, y a temperatura entre 0° y 50°C aproximadamente, de preferencia a la temperatura ambiente.

5. Los compuestos de la fórmula XIV pueden obtenerse también por reacción de un compuesto de la fórmula general

10.

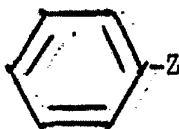


XXXV

15.

en la que R_1 y R_{22} tienen el mismo significado que antes, mientras que R_{39} representa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo o aciloxialquilo, con un compuesto de la fórmula general

20.



XXXVI

376528



donde Z representa Li, MgI o MgBr.

La reacción se efectúa de conveniencia en un disolvente orgánico inerte, como éteres o hidrocarburos, y a temperatura entre -60°C y la de reflujo de la mezcla reaccional. Los compuestos de la fórmula XXXV pueden a su vez prepararse por introducción del sustituyente en la posición 1 de un compuesto que esté insustituído en la posición 1, de acuerdo con las reacciones a), c), d), e) y f).

- 5.
10. Cuando se usa un compuesto de partida de la fórmula XXXV que está sustituido en la posición 1 con un grupo aciloxialquílico, este grupo se convierte simultáneamente en un grupo hidroxialquílico.

15. Los compuestos de la fórmula XV pueden prepararse por reacción de un compuesto respectivo 1-insustituído con un compuesto de la fórmula III, de acuerdo con la variante a), y posible reacción consecutiva de acuerdo con los procedimientos descritos en las variantes c) a e). La oxidación del grupo alquiltio para convertirlo en grupo alquilsulfínico o alquilsulfonílico se efectúa, sin embargo, introduciendo en la posición 4 un grupo protector (como un grupo carbobenzoxílico, un grupo carboetoxílico, etc.), el cual se elimina luego por hidrogenólisis o hidrólisis de la manera que aquí se describe, con el fin de obtener un compuesto de la fórmula XV.

- 20.
25. Los compuestos de la fórmula XVIII pueden preparar-



376528

- se por acilación de un compuesto respectivo de la fórmula XIV, 4-hidroxi-substituido, o un análogo correspondiente que se obtiene en analogía con la preparación de los compuestos de la fórmula XIV. Agentes acilantes apropiados son, por ejemplo, los anhídridos de ácido, como el anhídrido acético, los haluros de ácido, etc. La reacción se efectúa convenientemente en presencia de una base (como piridina, etc.) como acceptor de ácido y en un disolvente orgánico (como los hidrocarburos, los hidrocarburos clorados, los éteres, etc.), a temperaturas entre -50°C y 100°C .
- 5.
- 10.

- En el caso de que se halle un grupo monoalquilamínico como substituyente en la posición 1, se puede proteger convenientemente este grupo, por ejemplo mediante un grupo carbobenzoxílico o un grupo protector equivalente, antes de la acilación. El grupo carbobenzoxílico puede eliminarse de la manera que ya se ha descrito.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula XIX pueden obtenerse por acilación (por ejemplo, con un haluro de tosilo o mesilo) de un compuesto 4,5-dihidro correspondiente de la fórmula XV o un análogo respectivo que se obtiene en analogía con la preparación de los compuestos de la fórmula XV. La reacción se lleva a cabo de conveniencia en un disolvente orgánico inerte, como los hidrocarburos (por ejemplo, benceno), los hidrocarburos clorados, etc., y en presencia de un acceptor de ácido (como la piridina, etc.), a temperatura entre 0°C
- 20.
- 25.

376528



- se someten a la prueba del pentametilentetrazol ratones a los que se han administrado compuestos de la fórmula I o sales respectivas. Por ejemplo, la 7-nitro-5-fenil-1-metoximetil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que presenta una DL_{50} de 600 a 1200 mg por kg (per os), muestra en la prueba de la actividad anticonvulsiva con el pentetrazol apoyándose en el método de Orloff (Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 70, 254-257, 1949) una APR 2,0 de 0,5 mg/kg, per os (por APR 2,0 de un anticonvulsivo se entienda la dosis en mg/kg que hace doblar la dosis de pentetrazol en comparación con el grupo de control no tratado); la 7-nitro-5-fenil-1-etoximetil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (DL_{50} 1200 a 2500 mg/kg per os), una APR 2,0 de 0,2 mg/kg (per os); y la 7-nitro-5-fenil-1-[(2-cloroetoxi)-metil]-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (DL_{50} > 5000 mg/kg per os), una APR 2,0 de 1,8 mg/kg (per os). En cambio, el fenobarbital, anticonvulsivo de uso corriente, muestra una APR 2,0 de 30 mg/kg. La actividad relajadora de la musculatura puede demostrarse en la prueba de la varilla giratoria. Por ejemplo, la 7-nitro-5-fenil-1-metoximetil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona citada antes muestra una DH_{50} de 2 mg/kg (per os); la 7-nitro-5-fenil-1-etoximetil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, una DH_{50} de 5 mg/kg (per os); y la 7-nitro-5-fenil-1-[(2-cloroetoximetil)]-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, una DH_{50} de 0,5 mg/kg (per os).



376528

- Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden por lo tanto, usarse como medicamentos; por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos, o sus sales, en mezcla con un vehículo farmacéutico inerte, orgánico o inorgánico, apto para aplicación enteral o parenteral, como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, goma, polialquilenglicoles, vaselina, etcétera. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Pueden estar esterilizados y/o contener aditamentos, como agentes de conservación, estabilizadores, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener todavía otras materias de utilidad terapéutica. La dosificación se ajusta a las necesidades individuales, pero se prefiere una dosis de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg por día.
- 5.
- 10.
- 15.
20. Los ejemplos que siguen ilustran el invento.



376528

EJEMPLO 1

- A una solución, enfriada hasta -15° C, de 28 g (0,1 mol) de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 150 cc de dimetilformamida se añadieron agitando 8,1 g (0,15 moles) de metilato sódico. Después de agitar durante 10 minutos a temperatura de -15° a -10° , se enfrió hasta -50° y, a temperatura de -50° a -40° , se instilaron 12 cc (0,16 moles) de éter metílico de clorometilo. Después de la instilación se dejó subir la temperatura hasta -20° en el curso de 15 minutos, A continuación se vertió en 1 litro de agua la mezcla reaccional de color pardo oscuro y se separó el material floculado. Se recogió éste en cloruro de metileno, se lavó con agua la solución de cloruro de metileno, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo, cristalizado en éter y recristalizado en benceno/alcohol, dió 1,3-dihidro-1-(metoximetil)-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión $139 - 141^{\circ}$.

EJEMPLO 2

- Se enfrió hasta -10° una solución de 13,5 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 150 cc de dimetilformamida y se la trató con 4 g de metilato sódico. Después de agitar durante 15 minutos a temperatura de -10° a 0° bajo atmósfera de nitrógeno, se enfrió hasta -40° y se instilaron 6 cc de éter metílico de clorometilo. Después de la instilación se dejó subir la temperatura hasta



376528

0^a en el curso de 30 minutos, se virtió la mezcla reaccional en 1 litro de agua y se separó la resina precipitada. Se recogió ésta en cloruro de metileno, se lavó la solución con agua, se la secó sobre sulfato sódico y se la concentró.

- 5. El residuo se cromatografió en 300 g de gel de sílice con el sistema disolvente cloruro de metileno/acetato de etilo 9 : 1. La 7-cloro-1,3-dihidro-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona cromatográficamente pura que se obtuvo en forma no cristalina manifestó los datos espectroscópicos siguientes:

Espectro de masas: $M^{\oplus} \frac{m}{e} 314$

fragmentos principales en

$\frac{m}{e} 286 (M^{\oplus}-CO) 269 (M^{\oplus}-CH_2OCH_3)$

- 15. Espectro NMR (CDCl₃) : 7,8-7,1 ppm (multiplete), 8 protones aromáticos; 5,40 ppm (doblete) y 4,88 ppm (doblete), sistema AB con J = 10 cps,
- 20. N-CH₂-O; 4,84 ppm (doblete) y 3,83 ppm (doblete), sistema AB con J = 10,5 cps, protones de C₃; 3,37 ppm (singlete), OCH₃.
- 25.



376528

EJEMPLO 3

5. De la manera que se ha descrito en el Ejemplo 2, a partir de 7,5 g de 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 2 g de metilato sódico y 3,1 g de éter metílico de clorometilo se obtuvo 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-1-(metoximetil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona bruta. La cristalización en éter y la recristalización en metanol dieron un producto puro, de punto de fusión 139-140.

10. EJEMPLO 4

15. De la manera que se ha descrito en el Ejemplo 2 a partir de 7,9 g de 5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 2 g de metilato sódico y 3,1 g de éter metílico de clorometilo en 50 cc de dimetilformamida, se obtuvo 5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-1-(metoxi-metil)-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona bruta. Se cromatografió ésta en 200 g de gel de sílice con acetato de etilo al 20 % en cloruro de metileno y las fracciones homogéneas, cristalizadas en éter y recristalizadas en metanol, dieron
20. producto puro, de punto de fusión 136-137°.



376528

EJEMPLO 5

- La reacción de 7,2 g de 7-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona con 2 g de metilato sódico y 3,1 g de éter metílico de clorometilo en 50 cc de dimetilformamida dió, después de la elaboración final ordinaria, 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-1-metoximetil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona bruta. De ésta, por cromatografía en 200 g de gel de sílice con acetato de etilo al 20 % en cloruro de metileno, se aisló producto homogéneo, que, cristalizado en éter y recristalizado en metanol, fundió a 113-114° C.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 6

- A una solución, enfriada hasta -20°, de 14 g de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 150 cc de dimetilformamida se añadieron 4 g de metilato sódico. Después de haber agitado durante 10 minutos a -10°, se enfrió hasta -50° y se instilaron en el curso de 5 minutos 7 g de éter etílico de clorometilo. Después de la instilación se dejó subir la temperatura hasta -20° en el curso de 30 minutos, se vertió la mezcla reaccional en 1 litro de agua con agitación, se separó la resina precipitada, se la disolvió en cloruro de metileno, se lavó la solución con solución de bicarbonato y con agua, se la secó sobre sulfato sódico y se la concentró. El residuo se cromatografió en 300 g de gel de sílice con acetato de etilo al 10 % en cloruro de metileno.
- 15.
- 20.
- 25.

376528



Las fracciones homogéneas cristalizadas en éter, dieron 1-(etoximetil)-1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 105-107°, después de recristalización en alcohol.

5.

EJEMPLO 7

Una solución, enfriada hasta -10°, de 13,5 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 150 cc de dimetilformamida se trató con 5,4 g de nati-
10. lato sódico y se agitó durante 10 minutos a temperatura entre -10° y 0°. Luego se enfrió hasta -40° y se insti-
laron en el curso de 5 minutos 9,5 g de éter metílico de
15. 1-cloroetilo. Después de la adición se dejó subir la tem-
peratura hasta 0° en el curso de 40 minutos. La elabora-
ción final ordinaria dió producto bruto, el cual se cromatografió en 300 g de gel de sílice con acetato de etilo al 10 % en cloruro de metileno. Las fracciones homogéneas
20. cristalizaron en éter/hexano. La recristalización en clo-
ruro de metileno / hexano dió 7,5 g de 7-cloro-1,3-dihidro-1-(1-metoxietil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 131-132°.



376528

EJEMPLO 8

- Se enfrió hasta -20° una solución de 14 g de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 100 cc de dimetilformamida y se la trató con 4 g de metilato sódico. Al cabo de 10 minutos de agitación a -10° ,
5. se la enfrió hasta -50° y se instilaron en el curso de 5 minutos 7 g de éter metílico de 1-cloroetilo. Se aumentó la temperatura hasta -20° en el curso de 30 minutos y se procedió como de ordinario a la elaboración final de la mezcla reaccional. La 1,3-dihidro-1-(1-metoxietil)-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona resultante cristalizó en éter y, después de recristalización por dos veces
10. en metanol, fundió a $189-190^{\circ}$ C.

EJEMPLO 9

- Procediendo de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 8, la alquilación de 28 g de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 200 cc de dimetilformamida con 8 g de metilato sódico y 16 g de éter etílico de 1-cloroetilo dió un producto con punto de fusión de $170-173^{\circ}$. Después de recristalización en alcohol
15. la 1-(1-etoxietil)-1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona fundió a $172-174^{\circ}$.
- 20.



376528

EJEMPLO 10

5. De manera análoga a la del Ejemplo 8, por reacción de 28,1 g de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona en 200 cc de dimetilformamida con 8 g de metóxido sódico y 16,2 g de éter propílico de clorometilo se obtuvo, después de cromatografía del producto bruto en 500 g de gel de sílice con acetato de etilo al 5% en cloruro de metileno, 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-1-(propoximetil)-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona, la cual, después de recristalización en alcohol, fundió a 73-76°.

10. EJEMPLO 11

15. La alquilación de 28,1 g de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona disueltos en 200 cc de dimetilformamida, 8 g de metóxido sódico y 22,6 g de éter hexílico de clorometilo dió, después de cromatografía en 600 g de gel de sílice con acetato de etilo al 10 % en cloruro de metileno, 1,3-dihidro-1-(hexiloximetil)-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona, la cual, cristalizada en éter, fundió a 108-109°.

EJEMPLO 12

20. Por reacción de 28,8 g de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona con 8 g de metóxido sódico y 18,6 g de éter (2-metoxi)-etílico de clorometilo, procediendo según las indicaciones del Ejemplo 3, se obtuvo

376528



1,3-dihidro-1-[(2-metoxietoxi)-metil]-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona por cristalización en metanol. La recrystalización en metanol dió un producto con punto de fusión de 120-121°.

5.

EJEMPLO 13

10. Se enfrió hasta -10° una solución de 28,1 g de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacepin-2-cna en 200 cc de dimetilformamida y se la trató con 8 g de metóxido sódico. Después de haberla agitado durante 10 minutos a -10°, se instilaron a -40° 20,7 g de 2-cloro-2-metoxi-acetato de metilo. Se dejó subir la temperatura hasta -10° en el curso de 30 minutos y se virtió la mezcla reaccional, 15. agitando, en 500 cc de agua. Se separó por succión el producto floculado, se le lavó con agua y se le recogió en cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La 20. cristalización del residuo en metanol dió 1-(carbometoxi-metoxi-metil)-1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodia-cepin-2-ona, que, después de recrystalización en metanol, fundió a 157-159°.

EJEMPLO 14

25. Procediendo de manera análoga a la del Ejemplo 13, a partir de 27,1 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona en 400 cc de dimetilformamida, 8 g de metóxido sódico y 20,7 g de 2-cloro-2-metoxi-acetato



376528

de metilo, se obtuvo 1-(carbometoxi-metoxi-metil)-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que, después de recristalización en metanol/cloruro de metileno, fundió a 195-196°.

5. EJEMPLO 15

10. A una solución, enfriada hasta -20°, de 26,1 g de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 150 cc de dimetilformamida se añadieron 8 g de metóxido sódico. Se agitó durante 5 minutos a dicha temperatura y luego se enfrió hasta -50°. A temperatura de -50° a -40°, se instilaron 19,3 g de éter 2-cloroetílico de clorometilo. Después de la adición, se dejó subir la temperatura hasta -20° en el curso de 15 minutos y, agitando, se vertió la mezcla en 500 cc de agua, se separó el material precipitado y se le recogió en cloruro de metileno. Se secó sobre sulfato sódico la solución de cloruro de metileno, se la concentró y se cristalizó el residuo en alcohol. Los cristales, separados por succión, se lavaron con alcohol y con éter y se secaron. Después de la recristalización en alcohol, se obtuvo 1-[(2-cloroetoxi)-metil]-1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 97-99°.
- 15.
- 20.



376528

EJEMPLO 16

5. La reacción de 27,1 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 300 cc de dimetilformamida, 8 g de metóxido sódico y 19,3 g de éter 2-cloroetílico de clorometilo dió en las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 15 y después de cristalización en metanol, 7-cloro-1-[(2-cloroetoxi)-metil]-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 96-98°.
10. Una segunda modificación cristalina mostró un punto de fusión de 128-130°.

EJEMPLO 17

15. Se enfrió hasta -20° una solución de 14,5 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 50 cc de dimetilformamida y se la trató con 4 g de metóxido sódico. Se agitó a dicha temperatura durante 5 minutos y luego se enfrió hasta -50°. Después de instilar 7 g de éter 2-cloroetílico de clorometilo, se dejó subir la temperatura hasta -20° en el curso de 15 minutos y se procedió a la elaboración final ordinaria. El producto bruto se cromatografió en 250 g de gel de sílice con acetato de etilo al 10 % en cloruro de metileno. Las fracciones homogéneas, después de cristalización en éter, dieron 7-cloro-1-[(2-cloroetoxi)-metil]-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-
- 20.
25. 2H-1,4-benzodiazepin-2-ona pura, de punto de fusión 92-93°.



376528

Una segunda modificación cristalina fundió a 131-133°.

EJEMPLO 18

5. Se trató con 4 g de metóxido sódico una solución, enfriada hasta -20°, de 14 g de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 100 cc de dimetilformamida y se la agitó durante 5 minutos. Después del enfriamiento hasta -50°, se instilaron 9,7 g de 1,2-dicloro-10. -1-metoxi-etano, se dejó subir la temperatura hasta -10° en el curso de 30 minutos y, después de la elaboración final ordinaria, se cristalizó el producto bruto en metanol.

15. Recristalizando el producto en cloruro de metileno/etanol, se obtuvo 1-(2-cloro-1-metoxi-etil)-1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona pura, de punto de fusión 162-164°.

EJEMPLO 19

20. La reacción, efectuada como se ha descrito en el Ejemplo 18, de 27,1 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona con 8 g de metóxido sódico y 19,5 g de 1,2-dicloro-1-metoxietano dió, después de recristalización en cloruro de metileno/metanol, 7-cloro-1-[2-25. cloro-1-metoxi-etil]-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona pura, de punto de fusión 152-155°.



376528

EJEMPLO 20

- Se calentó en reflujo y bajo atmósfera de nitrógeno, durante 20 minutos, una suspensión agitada de 36,3 g de 7-cloro-1-[(2-cloroetoxi)-metil]-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y 22,4 g de ftalimida potásica en 300 cc de dimetilformamida. Después del enfriamiento, se filtró y se concentró el filtrado en alto vacío. Se recogió el residuo en benceno, se filtró la solución y se volvió a concentrar. El residuo, disuelto en 100 cc de metanol, se trató con 10 cc de éter y se cristalizó con agitación después de cebar. Pueden obtenerse cristales de cebadura mediante purificación cromatográfica. Después de la recristalización en cloruro de metileno/metanol, se obtuvo 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-1-[(2-ftalimido-etoxi)-metil]-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 138-139°.
- 5.
- 10.
- 15.

- 14,7 g de la 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-1-[(2-ftalimido-etoxi)-metil]-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se calentaron en reflujo en 200 cc de alcohol y en presencia de 3,5 g de hidrato de hidracina, durante 2 horas. Después del enfriamiento hasta 0°, se filtró por succión la ftalacina cristalizada y se concentró el filtrado. Se repartió el residuo entre ácido acético 2-n y éter, se lavó la fase acuosa con éter, se filtró y se alcalinizó con hidróxido sódico 2-n. Se extrajo con éter la base precipitada, se lavaron con agua los extractos, se secaron sobre sulfato
- 20.
- 25.



376528

- sódico y se concentraron. El residuo se recogió en alcohol y se ajustó a pH 5-5,5 con ácido clorhídrico etanólico. Después de la concentración, se dejó cristalizar el residuo en acetato de etilo/metanol, lo que dió clorhidrato
5. de 1-[(2-amino-etoxi)-metil]-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 147-150°.

EJEMPLO 21

10. Se trató con 1,65 g de acetato potásico una solución de 3,63 g de 7-cloro-1-[2-cloroetoxi)-metil]-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 30 cc de dimetilformamida y se la calentó en reflujo y en atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. Después del enfriamiento
15. hasta la temperatura del ambiente, se instilaron 50 cc de agua. Se separó la resina precipitada y se la recogió en cloruro de metileno. Después de lavar la solución con agua y secarla sobre sulfato sódico, se la concentró y se purificó el residuo por cromatografía en 100 g de gel
20. de sílice con el sistema disolvente cloruro de metileno/acetato de etilo 4 : 1, lo que dió 1-[(2-acetoxietoxi)-metil]-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que, cristalizada en éter/hexano, fundió a 92-94°.
25. 8 g de la 1-[(2-acetoxietoxi)-metil]-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se disolvieron en caliente en 100 cc de metanol absoluto. Se trató la solu-



376528

- ción con 0,2 g de metóxido sódico y se la dejó en reposo por una hora. Después de agregar 0,4 cc de ácido acético glacial, se la concentró en vacío, se distribuyó el residuo entre cloruro de metileno y agua, se secó la fase orgánica y se la concentró. El residuo cristalizó al triturarlo con éter. Se obtuvo 7-cloro-1,3-dihidro-1-[(2-hidroxietoxi)-metil]-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 129-131°.
- 5.

EJEMPLO 22

10. Se calentó, agitando, una suspensión de 16 g de acetato potásico anhidro en 300 cc de tolueno y 500 cc de dimetilformamida. Después de destilar 400 cc de disolvente, se añadieron 36 g de 7-cloro-1-[(2-cloro-1-metoxi)-etil]-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Se calentó la mezcla reaccional en reflujo y bajo atmósfera de nitrógeno por 5 minutos y, después del enfriamiento hasta 5°, se añadieron 800 cc de agua y se separó la resina precipitada. Se recogió ésta en cloruro de metileno, se lavó la solución con agua, se la secó sobre sulfato sódico y se la concentró. Se disolvió el residuo en éter y de esta solución cristalizó primariamente 7-cloro-1,3-dihidro-1-[(2-hidroxietoxi)-etil]-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Se calentaron las aguas madres con carbón activo, se filtró, se trató con hexano y, después de cebar, se dejó cristalizar. Pueden obtenerse cristales de cebadura
- 15.
- 20.
- 25.



376528

de 1-[(2-acetoxi-1-metoxi)-etil]-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona pura, con punto de fusión 110-111° (en alcohol), por cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 20 % en cloruro de metileno.

5. El producto, cristalizado de la solución cebada, fundió, después de recristalización en alcohol, a 110-111°.

10. 3 g de la 1-[(2-acetoxi-1-metoxi)-etil]-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se disolvieron en caliente en 30 cc de metanol y se trató la solución con 0,1 g de metóxido sódico. El material que cristalizó durante la noche de la solución enfriada se filtró por succión, se lavó con metanol y se secó. Después de recristalizar en alcohol, se obtuvo 7-cloro-1,3-dihidro-1-15. [(2-hidroxi-1-metoxi)-etil]-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 157-159°.

EJEMPLO 23

20. A una solución, enfriada hasta -10°, de 28 g de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 100 cc de dimetilformamida se añadieron 8 g de metóxido sódico. Se agitó durante 15 minutos a -10° y luego se enfrió hasta -30°. A esta temperatura, se instilaron 17 g de sulfuro metílico de clorometilo y después de la adición se agitó sin refrigerar, durante 4 horas. Luego se 25. virtió la mezcla reaccional en 500 cc de agua y 25 cc de

376528



- ácido acético 2-n, se decantó la solución acuosa de la resina precipitada y se recogió ésta en cloruro de metileno. Se lavó la solución con agua, se la secó sobre sulfato sódico y se la concentró. Después de cromatografiar en 500 g
5. de gel de sílice con el sistema disolvente cloruro de metileno/acetato de etilo 4 : 1, se obtuvo 1,3-dihidro-1-[(metiltio)-metil]-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 139-140°, que después de recristalización en alcohol, fundió a 142-143°.
10. EJEMPLO 24
- A una solución, enfriada hasta -10°, de 27 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 300 cc de dimetilformamida se añadieron 8 g de metóxido sódico. Al cabo de 10 minutos se instilaron 17 g de sulfuro metálico de clorometilo. Después de agitar durante 2 horas
15. sin refrigeración, se agregaron consecutivamente, a -10°, 8 g de metóxido sódico y 17 g de sulfuro metálico de clorometilo. Se dejó en agitación por 2 horas más, sin refrigerar, y se virtió la mezcla reaccional en 1 litro de agua y 50
20. cc de ácido acético 2-n. El producto bruto que se obtuvo después de la elaboración final ordinaria se cromatografió en 500 g de gel de sílice con acetato de etilo al 10 % en cloruro de metileno. Por cristalización en éter-hexano de las fracciones homogéneas, se obtuvo 7-cloro-1,3-dihidro-
25. 1-[(metiltio)-metil]-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,

376528



de punto de fusión 115-117°.

EJEMPLO 25

5. Se trató con 5 g de una suspensión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral una solución, enfriada hasta -10°, de 15 g de 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 150 cc de dimetilformamida. Se dejó en agitación por 15 minutos y luego se añadieron 10 g de sulfuro metílico de clorometilo. Al cabo
10. de una hora se vertió la solución en agua helada y se extrajo el producto con éter. Los extractos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron. El residuo se cromatografió en 400 g de gel de sílice con acetato de etilo al 20 % en cloruro de metileno. Las fracciones
15. homogéneas, después de cristalización en éter, dieron 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-1-[(metiltio)-metil]-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, la cual, una vez recristalizada en acetato de etilo / hexano, fundió a 127-129°.

20. EJEMPLO 26

25. Se instilaron 25 cc de ácido peracético al 15 % en una solución, enfriada hasta -10°, de 7 g de 1,3-dihidro-1-[(metiltio)-metil]-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 80 cc de cloruro de metileno. Después de la instilación, se agitó a -10° por 15 minutos, se lavó la



- mezcla reaccional con solución de carbonato sódico al 10%, se separó la fase de cloruro de metileno, se la secó y se la concentró. La cristalización del residuo en acetato de etilo dió 1,3-dihidro-1-[(metilsulfinil)-metil]-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 190-192°.
- 5.

EJEMPLO 27

- Se enfrió hasta -10° una solución de 10 g de 7-cloro-1,3-dihidro-1-[(metiltio)-metil]-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 100 cc de cloruro de metileno y se la trató a gotas con 15 cc de ácido peracético al 40 %. Al cabo de 15 minutos se lavó la mezcla reaccional con solución de carbonato sódico al 10 %, se la secó y se la concentró. La cromatografía del residuo en 200 g de gel de sílice con alcohol al 10 % en acetato de etilo dió, después de cristalización en acetato de etilo/hexano, 7-cloro-1,3-dihidro-1-[(metilsulfinil)-metil]-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 158-159°.
- 10.
- 15.

20.

EJEMPLO 28

- A una solución, enfriada hasta -20°, de 7,5 g de 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-1-[(metiltio)-metil]-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 50 cc de cloruro de metileno se añadieron a gotas 5 cc de ácido peracético al 40 %. Al cabo de 10 minutos se lavó la mezcla reaccional con solu-
- 25.



376528

- ción de carbonato sódico al 10 %, se la secó sobre sulfato sódico y se la concentró. La cristalización del residuo en acetato de etilo/éter dió 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-1-[(metilsulfinil)-metil]-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que,
5. después de recristalización en acetato de etilo/éter, fundió a 150-152°.

EJEMPLO 29

10. Se añadieron 6 cc de ácido peracético al 40 % a una solución de 3,75 g de 1,3-dihidro-1-[(metilsulfinil)-metil]-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 50 cc de cloruro de metileno y se la agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después de la elaboración final ordinaria, el producto bruto obtenido cristalizó en alcohol/cloruro de metileno.
15. Se obtuvo 1,3-dihidro-1-[(metilsulfonyl)-metil]-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que, después de recristalización en la misma mezcla de disolventes, fundió a 190-192°.

EJEMPLO 30

20. La oxidación, hecha de manera análoga a la del Ejemplo 29, de 3,5 g de 7-cloro-1,3-dihidro-1-[(metilsulfinil)-metil]-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona con 6 cc de ácido peracético al 40 % en 50 cc de cloruro de metileno dió 7-cloro-1,3-dihidro-1-[(metilsulfonyl)-metil]-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que, después de recristalización en acetato de etilo / éter, presentó un punto de
- 25.



376528

fusión de 162-164°.

EJEMPLO 31

De la misma manera que en el Ejemplo 29, por oxidación de 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-1-
5. [(metilsulfinil)-metil]-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se obtuvo la 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-1-[(metilsulfonil)-metil]-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que cristalizó en alcohol con una molécula de disolvente y fundió a 110-115°, con descomposición.

10.

EJEMPLO 32

Se trató a -20° con 8,1 g de metóxido sódico una
solución de 28,7 g de 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 200 cc de dimetilforma-
15. mida y se la agitó durante 5 minutos. Prosiguiendo la agitación y a -20°, se instilaron 12 cc de éter clorodimetílico. Después de la instilación, se continuó agitando por 30 minutos sin refrigerar. Luego se vertió la mezcla reaccional en 1 litro de agua y se la elaboró como de ordinario.
20. La cristalización del producto bruto por cebadura en metanol/éter dió 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que después de recristalización en alcohol fundió a 164-166°. Se obtuvieron cristales de cebadura por cromatografía en gel de sílice con el sistema disolvente cloruro de metileno/acetato de
25.

376528



etilo 1 : 1.

EJEMPLO 33

Se añadieron 75 cc de ácido peracético al 40 % a una solución de 50 g de 1,3-dihidro-1-(metoximetil)-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 300 cc de cloruro de metileno. Al cabo de 24 horas de reposo a la temperatura ambiente, se lavó la solución con solución de carbonato sódico al 10 %, se la secó sobre sulfato sódico y se la concentró. La cristalización del residuo en cloruro de metileno / acetato de etilo dió 4-óxido de 1,3-dihidro-1-(metoximetil)-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que, después de recristalización en la misma mezcla de disolventes, presentó un punto de fusión de 212-215°.

15. EJEMPLO 34

Se calentaron en ebullición 17,5 g de 4-óxido de 1,3-dihidro-1-(metoximetil)-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en una mezcla de 180 cc de anhídrido acético y 300 cc de tolueno. En el curso de 4 horas, se extrajeron por destilación 200 cc de la mezcla de disolventes. Se concentró en vacío la solución remanente, se recogió el residuo en cloruro de metileno, se lavó la solución con solución de carbonato sódico, se la secó y se la concentró. La cristalización en cloruro de metileno/éter del producto bruto resultante dió 3-acetoxi-1,3-dihidro-1-(metoximetil)-7-nitro-5-

376528



fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que después de recristalizada en acetato de etilo/hexano fundió a 163-165°.

5. Se trató a gotas con 70 cc de hidróxido sódico 2-n, a -20°, una solución de 26 g de la 3-acetoxi-1,3-dihidro-1-(metoximetil)-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 400 cc de tetrahidrofurano y 200 cc de metanol. Después de la adición, se agitó la mezcla durante 15 minutos, se amortiguó hasta pH 6 por adición de ácido acético glacial y se concentró en vacío. Se repartió el residuo entre
10. agua y cloruro de metileno, se secó la fase de cloruro de metileno y se la concentró. La cristalización del producto bruto en cloruro de metileno / éter dió 20 g de 1,3-dihidro-3-hidroxi-1-(metoximetil)-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 160-162°.

15.

EJEMPLO 35

20. La reacción, de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 34, de 3,3 g de 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona con 30 cc de anhídrido acético en 50 cc de tolueno y la cristalización del producto bruto en éter dieron 3-acetoxi-7-cloro-1,3-dihidro-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 130-132°. Después de re-
25. cristalización en éter, el producto fundió a 131-133°.

376528



- Se disolvieron en caliente 6,3 g de la 3-acetoxi-7-cloro-1,3-dihidro-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 200 cc de metanol. Después del enfriamiento, se añadieron 1,8 g de metóxido sódico y al cabo de 15 minutos
5. se agregaron 2,5 cc de ácido acético glacial y se concentró la mezcla reaccional en vacío. Se distribuyó el residuo entre cloruro de metileno y solución de bicarbonato, se secó la solución de cloruro de metileno y se la concentró. La cristalización en alcohol dió 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-1-
10. (metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 138-139°.

EJEMPLO 36

15. Se añadieron 0,8 cc de tricloruro de fósforo a una solución de 1 g de 1,3-dihidro-1-(metoximetil)-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 15 cc de cloruro de metileno. Al cabo de una hora de reposo a la temperatura ambiente, se lavó la solución con solución de carbonato sódico al 10 %, se la secó sobre sulfato sódico y se la concen-
20. tró. La cristalización del residuo en alcohol dió 1,3-dihidro-1-(metoximetil)-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 139-141°.



376528

EJEMPLO 37

5. A una solución, enfriada hasta -10° , de 0,95 g de 7-cloro-1-(metoximetil)-5-fenil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 15 cc de cloroformo se añadieron 12 cc de una solución 0,5 molar de bromo en cloroformo. Después de agitar por 30 minutos a temperatura de 0° a 5° , se agregaron 25 cc de hidróxido sódico 2-n y se agitó durante 30 minutos. Luego se separó la fase clorofórmica, se la lavó con solución diluida de hidróxido sódico y con agua, se la secó
10. y se la concentró. El residuo se cromatografió en 30 g de gel de sílice con acetato de etilo al 10% en cloruro de metileno. Se obtuvo 7-cloro-1,3-dihidro-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

El material de partida puede prepararse así:

15. Se introducen en porciones 4,5 g de polvo de zinc en una solución de 3,3 g de 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 40 cc de cloruro de metileno y 10 cc de ácido acético glacial. Terminada la adición, se agita por 30 minutos, se filtra
20. y se lava el filtrado con amoníaco acuoso y con agua, se seca y se concentra. La cristalización del residuo en alcohol da 7-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión $135-136^{\circ}$. Con la recristalización en alcohol, el punto de fusión sube a
25. $136-138^{\circ}$.



376528

EJEMPLO 38

- Se calentaron en reflujo, durante 16 horas, 0,67 g de 7-cloro-4-hidroxi-1-(metoximetil)-5-fenil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y 0,63 g de dicitclohexilcarbodiimida en 20 cc de tolueno. Se filtró por succión para separar la dicitclohexilurea y se extrajo el filtrado tres veces con ácido clorhídrico 2-n. Los extractos se alcalinizaron con amoniaco y se extrajeron con cloruro de metileno. Luego se concentraron los extractos desecados y se cromatografió el residuo en 15 g de gel de sílice con acetato de etilo al 10 % en cloruro de metileno, lo que dió 7-cloro-1,3-dihidro-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona pura, con las propiedades espectroscópicas que se han indicado en el Ejemplo 2.
15. El material de partida puede prepararse así:
- Se hidrogenan 3,3 g de 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 30 cc de ácido acético glacial, en presencia de 0,3 g de óxido de platino, con presión atmosférica y a la temperatura ambiente. Después de absorbidos 400 cc de hidrógeno, se separa el catalizador y se concentra la mezcla de reacción. Se recoge el residuo en benceno y se extrae la solución con ácido clorhídrico 2-n. Se lava con agua la fase bencénica, se la seca y se la concentra. La cristalización del residuo en metanol da de 7-cloro-4-hidroxi-1-(metoximetil)-5-fenil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de

376528



punto de fusión 168-172°. Después de recristalización en metanol, el producto puro funde a 173-175°.

5. Se alcalinizaron con solución de carbonato sódico los extractos de ácido clorhídrico y se extrajo con cloruro de metileno. Luego se concentraron los extractos desecados y se cristalizó el residuo igualmente en metanol. Se obtuvo 7-cloro-1-(metoximetil)-5-fenil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

EJEMPLO 39

10. Se alcalinizó con amoníaco diluído una solución acuosa de 0,37 g de clorhidrato de 2-amino-2'-benzoil-4'-cloro-N-(metoximetil)-acetanilida y se extrajo con cloruro de metileno la base segregada. Se secaron los extractos sobre sulfato sódico, se concentraron y se hirvió el residuo en 10 cc de metanol. Después de concentración repetida,
15. se obtuvo 7-cloro-1,3-dihidro-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, homogénea según el cromatograma de capa delgada y con los datos espectroscópicos que se han indicado en el Ejemplo 2.
20. El material de partida puede prepararse así:
- A una solución, enfriada hasta -10°, de 12,7 g de 2'-benzoil-2-(benciloxicarbonil)-amino-4'-cloro-acetanilida en 150 cc de dimetilformamida se añaden 2,2 g de suspensión de hidruro sódico (al 50 % en aceite mineral). Al
25. cabo de 15 minutos de agitación, se instilan a -10° 3,6 g

376528



- de éter clorodimetílico. Después de la instilación, se prosigue agitando sin refrigeración por una hora. Luego se vierte la mezcla reaccional en 1 litro de agua y se la extrae varias veces con éter. Se concentran los extractos
5. etéreos desecados y se cromatografía el residuo resultante en 300 g de gel de sílice con acetato de etilo al 10 % en cloruro de metileno. La 2'-benzoil-2-(benciloxicarbonil)-amino-4'-cloro-N-metoximetil-acetanilida que se obtiene, homogénea según el cromatograma de capa delgada, muestra
10. las propiedades espectroscópicas siguientes:

Espectro de masas: M⁺: 466,

Fragmentos principales: en $\frac{m}{e}$ 274, 244, 214, 180, 108, 105
91, 77

Espectro NMR en CDCl₃: 3,05 ppm, Singlete, OCH₃

15.

3,9 ppm Doblete J=5 Hz, -CH₂-NH

4,87 ppm, Centro de un sistema AB
N-CH₂-O

5,08 ppm, Singlete, -OCH₂-C₆H₅

5,72 ppm, Triplete ancho, J=5 Hz,

-NH-

20.

7,1-8 ppm, Protones aromáticos

- 2,4 g de la 2'-benzoil-2-(benciloxicarbonil)-amino-4'-cloro-N-(metoximetil)-acetanilida se hidrogenan en presencia de 500 mg de carbón paladiado (al 5 %) y 360 mg de cloruro de hidrógeno. La absorción de hidrógeno cesa al
25. cabo de 30 minutos. Se separa entonces el catalizador por filtración y se concentra el filtrado en vacío y a 30°.

376528



- El residuo cristaliza al ser triturado con cloruro de metileno/acetato de etilo/éter. Después de reprecipitación en cloruro de metileno / acetato de etilo, se obtiene clorhidrato de 2-amino-2'-benzoil-4'-cloro-N-(metoximetil)-acetanilida, de punto de fusión 117-125°.
- 5.

EJEMPLO 40

- Se hirvió en reflujo durante 1 1/2 horas 1 g de 2'-benzoil-4'-cloro-N-(metoximetil)-2-ftalimidoacetanilida en 30 cc de alcohol y en presencia de 0,4 cc de hidrato de hidracina. Después del enfriamiento se separó por filtración mediante succión la ftalacina cristalizada, se concentró el filtrado, se recogió el residuo en éter se volvió a filtrar la solución obtenida y se cromatografió en 15 g de gel de sílice, con acetato de etilo al 10 % en cloruro de metileno, el residuo que había quedado de la concentración. Se obtuvo 7-cloro-1,3-dihidro-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona pura.
- 10.
- 15.

El material de partida puede prepararse así:

- A una solución, enfriada hasta -10° C, de 8,4 g de 2'-benzoil-4'-cloro-2-ftalimido-acetanilida (de punto de fusión 218-220°) en 150 cc de dimetilformamida se añaden 1,5 g de suspensión de hidruro sódico (al 50 % en aceite mineral). Después de agitar durante 15 minutos, se instilan, a -10°, 2,3 cc de éter clorodimetílico. Terminada la adición, se deja subir la temperatura hasta la del
- 20.
- 25.

376528



- ambiente en 30 minutos y se vierte la mezcla reaccional en 500 cc de agua y 10 cc de ácido acético 2-n. Se separa el material floculado, se le recoge en cloruro de metileno, se seca la solución y se la concentra. El residuo se cromatografía en 200 g de gel de sílice con acetato de etilo al 10 % en cloruro de metileno. Las fracciones homogéneas cristalizan al triturarlas con éter. Se obtiene 2'-benzoi-4'-cloro-N-(metoximetil)-2-ftalimido-acetanilida pura, de punto de fusión 150-152°.
- 5.
10. EJEMPLO 41
- Se diluyó con 15 cc de ácido acético glacial una solución de 1,5 g de trióxido de cromo en 1,5 cc de agua y se la trató a 20° y en porciones con 1,8 g de clorhidrato de 2-aminometil-5-cloro-1-(metoximetil)-3-fenilindol.
15. Después de la adición, se agitó durante 1 1/2 horas a la temperatura ambiente, se alcalinizó con amoníaco concentrado, mientras se añadía hielo, y se extrajeron las bases con cloruro de metileno. Los extractos, secados con sulfato sódico, se concentraron y el residuo se cromatografió en 40 g
20. de gel de sílice con acetato de etilo al 10 % en cloruro de metileno, lo que dio 7-cloro-1,3-dihidro-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona pura.

El material de partida puede prepararse así:

- A una solución, enfriada hasta -20°, de éster etílico de ácido 5-cloro-3-fenilindol-2-carboxílico en 150 cc
- 25.

= 77 =
376528



- de dimetilformamida se añaden 8,1 g de metilato sódico. Al cabo de 10 minutos se enfría hasta -40° y se instilan 12 cc de éter clorodimetílico. Se deja que la temperatura suba hasta 10° en el curso de 30 minutos, se vierte en
5. agua, se separa el aceite segregado, se extrae con hexano la fase acuosa y se combinan los extractos con el aceite. Se seca la solución, se la concentra y se disuelve el residuo en 100 cc de éter. Se instila esta solución a $0-5^{\circ}$ en una suspensión de 17 g de hidruro de litio-aluminio en
10. 150 cc de éter. Después de la adición se agita la mezcla de reacción por 15 minutos, sin refrigerar, y se hidroliza por instilación de 35 cc de agua. Se separa el precipitado filtrando por succión, se seca el filtrado con sulfato sódico y se le concentra. La cristalización del residuo en éter /
15. hexano da 5-cloro-1-(metoximetil)-3-fenilindol-2-metanol, que después de recristalización en éter/hexano funde a $135-136^{\circ}$.

- A una solución de 6,7 g del 5-cloro-1-(metoximetil)-3-fenilindol-2-metanol en 150 cc de cloruro de metileno se añaden 37 g de dióxido de manganeso. Al cabo de 4 horas se introducen en esta suspensión, agitada, otros 30 g de dióxido de manganeso. Se prosigue la agitación por 20 horas más y, después de filtrar en Celite, se concentra el filtrado y se cristaliza el residuo en alcohol. Se obtienen agujas de 5-cloro-1-(metoximetil)-3-fenilindol-2-
20. carboxialdehído, de punto de fusión $104-105^{\circ}$.
- 25.

376528



- Se hierve en reflujo durante 45 minutos una mezcla de 5,8 g del 5-cloro-1-(metoximetil)-3-fenilindol-2-carboxialdehido, 3,9 g de hidróxido potásico, 4,2 g de clorhidrato de hidroxilamina, 60 cc de alcohol y 6 cc de agua y luego se la trata con agua, lo que hace que se precipite en forma cristalina oxima de 5-cloro-1-(metoximetil)-3-fenilindol-3-carboxialdehido. Después de enfriar hasta 0°, se separan los cristales por filtración mediante succión, se lavan con agua fría y se secan. Punto de fusión, después de recristalización en alcohol, 155-156°.

- 5,5 g de la oxima de 5-cloro-1-(metoximetil)-3-fenilindol-2-carboxialdehido se introducen por porciones en una suspensión agitada de 3 g de hidruro de litio-aluminio en 150 cc de éter. Se calienta la mezcla reaccional en reflujo por 2 horas y luego se la deja reposar por una noche. Se hidroliza por instilación de 15 cc de agua, se separa el material inorgánico filtrando por succión, se seca el filtrado con sulfato sódico y se le concentra. Se ajusta a pH 4-5, con ácido clorhídrico alcohólico, la solución del residuo en alcohol, se la concentra en vacío y se la trata con éter hasta cristalización incipiente. Se obtiene clorhidrato de 2-aminometil-5-cloro-1-(metoximetil)-3-fenilindol, que después de recristalización en metanol/éter, funde a 186-187°.

376528



EJEMPLO 42

- Se añadieron 0,8 g de suspensión de hidruro sódico (al 50 % en aceite mineral) a una solución, enfriada hasta -10° , de 3,42 g de éster etílico de ácido 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona-3-carboxílico
5. en 30 cc de dimetilformamida. Después de agitar durante 30 minutos a -10° , se enfrió hasta -40° y se agregaron 1,3 cc de éter clorodimetílico. Se dejó subir la temperatura hasta -10° en el curso de 30 minutos y se vertió la mezcla reaccional en 100 cc de agua y 10 cc de ácido acético
10. 2-n. Se separó el producto floculado y se le recogió en cloruro de metileno. Se secó y se concentró la solución de cloruro de metileno y se cristalizó el residuo en cloruro de metileno/éter. Se obtuvo éster etílico de ácido 7-cloro-1,3-dihidro-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-
15. -2-on-3-carboxílico, que, después de recristalización en cloruro de metileno/éter, fundió a $161-164^{\circ}$.

EJEMPLO 43

- Se disolvieron en 40 cc de dioxano 3,9 g de éster etílico de ácido 7-cloro-1,3-dihidro-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-3-carboxílico y se agitó la solución en presencia de 6 cc de hidróxido sódico 2-n y 30 cc de agua, durante 6 horas, a la temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno. Se extrajo la mezcla reaccional con éter, se separó la fase acuosa y se la acidificó
- 20.
25. con ácido clorhídrico 2-n hasta que el material precipita-

= 80 =

376528



do volvió a entrar en disolución. Luego se alcalinizó con amoníaco y se extrajo la base con cloruro de metileno. Después de purificar cromatográficamente la base bruta, se obtuvo 7-cloro-1,3-dihidro-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5.

EJEMPLO 44

A una solución de 0,5 g de sodio en 50 cc de alcohol absoluto se añadió una solución de 9,7 g de éster etílico de 7-cloro-1,3-dihidro-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-3-carboxílico en 50 cc de tetrahydrofurano absoluto. A 10-15°, se introdujo durante 4 horas en la solución agitada una corriente de aire seco. Después de añadir 2 cc de ácido acético glacial, se concentró en vacío y se distribuyó el residuo entre agua y cloruro de metileno. Se separó la fase de cloruro de metileno, se la secó sobre sulfato sódico y se la concentró. Después de cristalización en alcohol, el residuo dio éster etílico de ácido 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-3-carboxílico, de punto de fusión 187-189°.

10.

15.

20.

376528



EJEMPLO 45

5. Se trató con 14 cc de hidróxido sódico 2-n y 60 cc de agua una solución de 9 g de éster etílico de ácido 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-3-carboxílico en 75 cc de dioxano y se la agitó durante 20 horas a 26-28°. Se extrajo la mezcla reaccional con 150 cc de éter, se separó la fase acuosa, se la ajustó a pH 7-8 con ácido acético 2-n, se la lavó por dos veces con 50 cc de éter cada vez, se decantó y se concentró hasta 25 g en vacío y a 40-50°. Por adición de 50 cc de acetona, se obtuvo una sal sódica cristalina.

10. 0,5 g de esta sal se calentaron en reflujo en 10 cc de ácido acético glacial, durante 10 minutos. Después de concentrar en vacío, se repartió el residuo entre solución de bicarbonato y cloruro de metileno, se secó la fase de cloruro de metileno y se la concentró. La cristalización del residuo en alcohol dio 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 136-138°.

20. EJEMPLO 46

A una solución, enfriada hasta -10°, de 28 g de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 150 cc de dimetilformamida se añadieron 10,8 g de metóxido sódico. Se agitó la mezcla reaccional durante 5 minutos y



376528

- luego se la enfrió hasta -40° . A esta temperatura, se instilaron 29,7 g de éter tricloroetílico de clorometilo. Después de la instilación se dejó subir la temperatura hasta 0° en el curso de 30 minutos y se virtió la mezcla reaccional en 1 litro de agua. Se decantó para separar la
5. resina precipitada, se recogió ésta en cloruro de metileno se lavó la solución con agua, se la secó sobre sulfato sódico y se la concentró. El residuo se recogió en éter, con lo cual cristalizó material de partida. Las aguas madres,
10. concentradas, se cromatografiaron en 500 g de gel de sílice con acetato de etilo al 5 % en cloruro de metileno. Por cristalización en alcohol de las fracciones homogéneas, se obtuvo 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-1-[(2,2,2-tricloroetoxi)-metil]-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona, de punto de fusión
15. 113-118 $^{\circ}$.

EJEMPLO 47

- Se trató con 50 cc de ácido peracético al 40 % una solución de 36,4 g de 7-cloro-1-[(2-cloro-1-metoxi)-etil]-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona en
20. 200 cc de cloruro de metileno. Se dejó reposar la solución a la temperatura ambiente por dos días y luego se la lavó con solución de sosa al 10 %. Se secó la fase de cloruro de metileno, se la concentró y, después de añadir éter, se cristalizó. Se obtuvo 4-óxido de 7-cloro-1-[(2-
25. cloro-1-metoxi)-etil]-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona, de punto de fusión 213-215 $^{\circ}$. Después de

376528



recristalización en acetato de etilo/alcohol, el producto fundió a 214-215°.

EJEMPLO 48

5. Se calentó una mezcla de 30 g de 4-óxido de 7-cloro-1-[(2-cloro-1-metoxi)-etil]-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 200 cc de anhídrido acético y 250 cc de tolueno, durante 4 horas, de modo que el tolueno destilara despacio. Después de concentrar en vacío, se cristalizó el residuo en cloruro de metileno/éter y se le recristalizó en alcohol. Se obtuvo 3-acetoxi-7-cloro-1-[(2-cloro-1-metoxi)-etil]-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 193-195°.

10.

EJEMPLO 49

15. Se calentó en reflujo durante 7 horas una mezcla de 18 g de 3-acetoxi-7-cloro-1-[(2-cloro-1-metoxi)-etil]-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 200 cc de metanol y 2 cc de trietilamina. Luego se concentró la solución hasta cristalización incipiente y se la enfrió. Se obtuvo 7-cloro-1-[(2-cloro-1-metoxi)-etil]-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que después de recristalizada en acetato de etilo fundió a 191-193°.

20

376528



EJEMPLO 50

- Se calentó en reflujo durante 5 horas una mezcla de 10 g de 7-cloro-1-[(2-cloro-etoxi)-metil]-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 20 cc de pirrolidina, 2 g de yoduro sódico y 100 cc de dioxano. Concentrando en vacío se obtuvo un residuo, que se dividió entre éter y solución de carbonato sódico al 10 %. Se separó la fase etérea, se la secó y se la concentró. El residuo se cromatografió en 150 g de gel de sílice con el sistema disolvente benceno : acetona : trietilamina 16 : 3 : 1. Se combinaron las fracciones puras según el cromatograma de capa delgada y se las ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico alcohólico. Después de concentrar en vacío, se cristalizó el residuo en acetona / éter. Se obtuvo clorhidrato de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-1-[[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-metil]-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 163-166°.

EJEMPLO 51

- Se disolvió 1 g de clorhidrato de 1-[(2-amino-etoxi)-metil]-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 5 cc de solución de formaldehído al 30 % y se dejó reposar la solución a la temperatura ambiente por 2 horas. Luego se diluyó la mezcla reaccional con 20 cc de metanol y se la hidrogenó durante tres horas en presencia de 1 g de níquel de Raney. Después de separar el catalizador por

376528



- filtración, se concentró en vacío y se distribuyó el residuo entre éter y solución de carbonato sódico al 10 %. Se decantó la fase etérea, se la secó y se la concentró, al final con adición de benceno. El residuo se disolvió en éter y se ajustó la solución a pH 6 con ácido clorhídrico metanólico. Después de nueva concentración se cristalizó el residuo en acetona / éter. Se obtuvo clorhidrato de 7-cloro-1,3-dihidro-1-[[2-(dimetilamino)-etoxi]-metil]-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que después de reprecipitación en acetona/éter fundió a 175-177°.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 52

- Se calentó en reflujo durante 5 horas una mezcla de 14 g de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 50 cc de ácido acético glacial y 20 cc de éter etilvinílico. Se concentró la mezcla reaccional en vacío y se disolvió el residuo en cloruro de metileno. Se lavó esta solución con solución de carbonato sódico al 10 %, se la secó y se la concentró. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/éter dio 10 g de material de partida. Se concentraron las aguas madres y se cromatografió el residuo en 100 g de gel de sílice con acetato de etilo al 20 % en cloruro de metileno. Por cristalización en éter, se obtuvo 1-[(1-etoxi)-etil]-1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 170-173°.
- 15.
- 20.
- 25.

376528



EJEMPLO 53

Se calentó a 110-115°, en una autoclave una mezcla de 10 g de 7-cloro-1-[(2-cloroetoxi)-metil]-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 2 g de yoduro sódico, 20 cc de dimetilamina y 100 cc de dioxano. Después de concentrar en vacío, se distribuyó el residuo entre solución de carbonato sódico al 10 % y éter. Se lavó con agua la fase etérea, se la secó sobre sulfato sódico y se la concentró, al final con adición de benceno. Se disolvió el residuo en alcohol y se ajustó el pH de la solución a 6 con ácido clorhídrico alcohólico. Luego se eliminó el disolvente en vacío y se cristalizó el residuo en acetona / éter. Se obtuvo clorhidrato de 7-cloro-1-[[2-(dimetilamino)-etoxi]-metil]-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que, después de recristalización en acetona/éter, fundió a 174-176°.

EJEMPLO 54

Se calentó a 110-115°, en una autoclave y durante 4 horas, una mezcla de 10 g de 7-cloro-1-[(2-cloroetoxi)-metil]-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 2 g de yoduro sódico, 20 cc de metilamina y 100 cc de dioxano. Después de evaporar en vacío las porciones volátiles, se distribuyó el residuo entre solución de carbonato sódico al 10% y mezcla de éter y benceno. Se extrajo tres veces la fase orgánica con ácido acético 2-n y los extractos se lavaron con éter, se alcalinizaron con hidróxido sódico 2-n

376528



- y se extrajeron con mezcla de benceno y éter. Los extractos, secados sobre sulfato sódico, dieron después de la concentración, un aceite amarillo. Por cromatografía en 120 g de gel de sílice (Merck, 0,05-0,2 mm) con el sistema disolvente benceno/etanol/trietilamina 7 : 2 : 1, se obtuvo producto puro según el cromatograma de capa delgada. Tratando una solución alcohólica de este producto con un equivalente de ácido oxálico en alcohol, se obtuvo oxalato cristalino de 7-cloro-1,3-dihidro-1-[2-(metilamino)-etoxi]-metil]-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 208-210°.

EJEMPLO 55

- Se calentaron en reflujo, durante 30 minutos, 2 g de 4-acetoxi-7-cloro-1-(metoximetil)-5-fenil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 30 cc de alcohol y 5 cc de trietilamina. El residuo obtenido después de la concentración en vacío se cromatografió en 50 g de gel de sílice con acetato de etilo al 10 % en cloruro de metileno. Se eluyó primeramente 7-cloro-1,5-dihidro-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Este compuesto mostró, después de cristalización en éter/hexano, un punto de fusión de 126-129°. Luego se eluyó la 7-cloro-1,3-dihidro-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona isómera.

El material de partida puede prepararse así:

376528



5. Se trata con 10 cc de anhídrido acético una solución de 3,3 g de 7-cloro-1-(metoximetil)-4-hidroxi-5-fenil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 20 cc de piridina y se la deja en reposo a la temperatura ambiente por 48 horas. Después de concentrar en vacío, se distribuye el residuo entre éter y ácido clorhídrico 2-n, se lava la fase etérea con solución de bicarbonato y con agua, se la seca y se la concentra. La cristalización del residuo en éter/hexano da 4-acetoxi-7-cloro-1-(metoximetil)-5-fenil-
10. 1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 95-103°. Mediante recristalización en metanol se mejora el punto de fusión hasta 103-106°.

EJEMPLO 56

15. Se dejaron reposar a la temperatura ambiente en una solución de 0,1 g de sodio en 10 cc de alcohol 0,3 g de 7-cloro-1,5-dihidro-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, durante 30 minutos. Se neutralizó la mezcla reaccional por adición de ácido acético glacial, se la concentró en vacío y se dividió el residuo entre solución de carbonato sódico al 10 % y cloruro de metileno. El
20. residuo obtenido después de concentrar la solución desecada de cloruro de metileno se cromatografió en 20 g de gel de sílice con acetato de etilo al 10 % en cloruro de metileno. Se obtuvo 7-cloro-1,3-dihidro-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-
25. 1,4-benzodiazepin-2-ona.



376528

EJEMPLO 57

- Se añadieron 0,4 g de metóxido sódico a una solución de 1 g de 7-cloro-1-metoximetil)-5-fenil-4-(p-toluensulfonil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en
5. 20 cc de dimetilformamida, se agitó durante 30 minutos bajo atmósfera de nitrógeno y luego se neutralizó con ácido acético glacial y se concentró en vacío. Se recogió el residuo en éter y se extrajo por tres veces con ácido clorhídrico 2-n. Los extractos, lavados con éter, se alcalinizaron con amoníaco concentrado y se extrajeron tres veces
10. con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno, desecados, se concentraron, lo que dio un aceite amarillo de 7-cloro-1,3-dihidro-1-(metoximetil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que se purificó por cromatografía en 20
15. g de gel de sílice con acetato de etilo al 10 % en cloruro de metileno.

El material de partida puede prepararse así:

- Se trata con 2,3 g de cloruro de tosilo una solución de 3,2 g de 7-cloro-1-(metoximetil)-5-fenil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 20 cc de piridina
20. y se la deja reposar a la temperatura ambiente por tres horas. Después de eliminar en vacío la piridina, se distribuye el residuo entre cloruro de metileno y ácido clorhídrico 2-n. Luego se lava la fase de cloruro de metileno con
25. solución de carbonato sódico al 10 % y con agua, se la seca y se la concentra. El residuo cristalino se recristaliza en

376528



metanol / cloruro de metileno. Se obtiene 7-cloro-1-(metoxi-
metil)-5-fenil-4-(p-toluensulfonil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-
1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 218-220°.

EJEMPLO 58

5. En una solución de 10,3 g de 7-cloro-1,3-dihidro-1-[(2-hidroxi-1-metoxi)-etil]-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 125 cc de piridina se instilaron, a 30-35°, 9,6 g de cloruro de pivaloilo. Después de la instilación, se agitó la mezcla reaccional por una hora a la temperatura del ambiente y luego se la concentró bajo presión reducida. Se recogió el residuo en cloruro de metileno, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta un aceite, el cual cristalizó al ser triturado con hexano, dando un producto bruto con punto de fusión de 95-100°.
10. Después de recristalización en una mezcla de éter/hexano, se obtuvo 7-cloro-1,3-dihidro-1-(1-metoxi-2-pivaloiloxi-etil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 101-103°.
- 15.

EJEMPLO 59

20. Por el método que se ha descrito en el Ejemplo 58, de 10,3 g de 7-cloro-1,3-dihidro-1-[(2-hidroxi-1-metoxi)-



376528

5. -etil]-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y 18,4 g de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo se obtuvo 7-cloro-1,3-dihidro-1-[1-metoxi-2-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)-etil]-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona bruta, de punto de fusión 146-148°.

EJEMPLO 60

10. De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 59, de 10,3 g de 7-cloro-1,3-dihidro-1-[(2-hidroxi-1-metoxi)-etil]-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y 7,8 g de cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico se obtuvo 7-cloro-1-(2-ciclopropanarboniloxi-1-metoxi-etil)-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona bruta, la cual se purificó por cromatografía en 450 g de gel de sílice y acetato de etilo al 20% en cloruro de metileno. El producto, recristalizado en etanol, fundió a 113-115°.
- 15.

EJEMPLO 61

20. A una suspensión de 8,0 g de N,N'-carbonil-diimidazol en 40 cc de tetrahidrofurano se añadieron 7,8 g de ácido p-metoxifenilacético. Se agitó la mezcla reaccional por 20 horas bajo atmósfera de nitrógeno, con lo que se obtuvo una solución límpida de imidazolida de ácido p-metoxifenil-acético. Entretanto se preparó una solución de imida-



376528

- zolidica sódica por calentamiento en reflujo de 0,16 g de sodio y 1,6 g de imidazol en 20 cc de tetrahidrofurano, con exclusión de la humedad. Después de enfriar hasta la temperatura del ambiente, se añadió una suspensión de 8,1 g de
5. 7-cloro-1,3-dihidro-1-[(2-hidroxi-1-metoxi)-etil]-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 50 cc de cloruro de metileno. A esta mezcla se agregó, a la temperatura del ambiente, la solución de la imidazolidina de ácido p-metoxifenil-acético y se agitó por una noche. Se separó el precipitado por filtración, se concentró el filtrado en vacío, se recogió en cloruro de metileno el residuo oleoso, se lavó con solución de bicarbonato y con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El aceite se purificó por cromatografía en
10. 200 g de gel de sílice con acetato de etilo al 20% en cloruro de metileno. De las fracciones homogéneas se obtuvo
15. 7-cloro-1,3-dihidro-1-[1-metoxi-2-(p-metoxifenilacetoxi)-etil]-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 95-97° después de recristalización en éter/hexano.

EJEMPLO 62

20. Agitando, se añadieron 1,6 g (0,03 moles) de metóxido sódico a una solución, enfriada hasta -20°, de 6,4 g (0,02 moles) de 1,3-dihidro-7-bromo-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 30 cc de dimetilformamida.



- Se agitó la mezcla reaccional a -20° por 5 minutos, se la enfrió luego hasta -40° y se le añadieron 2,6 g (0,032 moles) de éter clorometil-metílico. Se vertió la mezcla reaccional en agua, se la sacudió y se recogió en cloruro de metileno la fase acuosa separada. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico y se la evaporó. Cromatografiando el residuo en 200 g de gel de sílice con cloruro de metileno/acetato de etilo 4:1, se obtuvo 1,3-dihidro-1-(metoximetil)-7-bromo-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que mostró los datos espectroscópicos siguientes:
10. Espectro de masas: 359/361, 314/316, 280, 208, 45
 Espectro NMR: 60 MHz en $CDCl_3$
15. 1) $-OCH_3$: (s, 3H) 3,43 ppm
 2) $=N-CH_2C-$: (AB, 2H) 3,92 ppm / $J_{gem}/\sim 10Hz$
 5,42 ppm
 3) $-N-CH_2-O-$: (AB, 2H) 4,80 ppm / $J_{gem}/\sim 5,3Hz$
 4,97 ppm
 4) Harom (m, 6H) ca 7,25-8,25 ppm
 5) H (piridina) 8,67 ppm

EJEMPLO 63

Se preparó una formulación para pastillas que contenía los ingredientes siguientes:



376528

Por pastilla

	1,3-dihidro-1-(metoximetil)- 7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzo- diacepin-2-ona	10 mg
5.	Almidón de maíz	53 mg
	Lactosa	150 mg
	Gelatina (solución al 10 %)	6 mg

10. Se espesaron la materia activa, el almidón de maíz y la lactosa con una solución al 10 % de gelatina, se desmenuzó la pasta, se depositó el granulado en una bandeja apropiada y se le secó a 43°. El granulado seco se hizo pasar por una máquina desmenuzadora, se combinó en una mezcladora con los ingredientes siguientes:

	Talco	6 mg
15.	Estearato de magnesio	6 mg
	Almidón de maíz	9 mg

y luego se comprimió en pastillas de 240 mg.

EJEMPLO 64

20. Se prepararon supositorios con los ingredientes siguientes:

Por supositorio de 1 g

	1,3-dihidro-1-(metoximetil)- 7-nitro-5-fenil-2H-1,4- benzodiacépin-2-ona	10,0 mg
25.	Wecobee M (aceite de coco hidrogenado)	97,5 mg

376528



Cera de carnauba

1,5

5. En un recipiente apropiado forrado de vidrio se fundieron el Wecobee M y la cera de carnauba y se enfrió la fusión hasta 45°. Se añadió la materia activa con agitación y se siguió agitando hasta la dispersión completa. Luego se vertió la mezcla en moldes de supositorios que aseguran un peso de 1 g para los supositorios.

EJEMPLO 65

10. Se preparó una formulación parenteral con los ingredientes siguientes:

	<u>por cc</u>
1,3-dihidro-1-(metoximetil)- 7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin- 2-ona	5 mg
15. dimetilacetamida	10 %
Propilenglicol	50 %
alcohol bencílico	1,5 %
etanol	10 %
agua para inyección hasta 1 cc	

20. Se disolvió la materia activa en la dimetilacetamida y se trató con el alcohol bencílico, el propilenglicol, el etanol y el agua. Se filtró por un filtro de candlella, se envasó en ampollas apropiadas, se cerraron éstas y se esterilizaron.

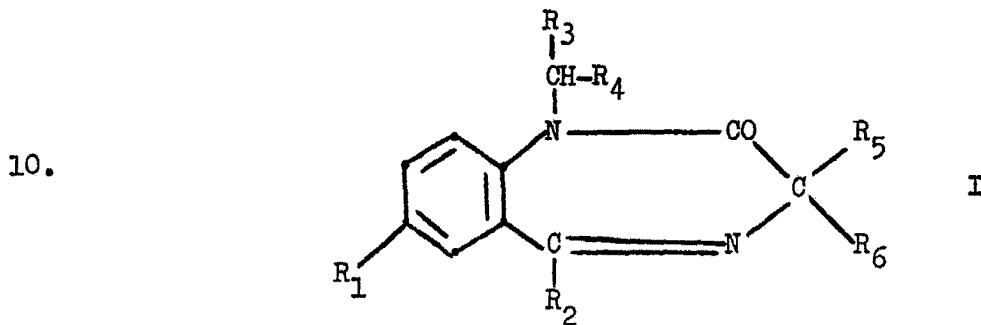
376528



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 2255/69 del 14 de Febrero de 1969.

5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados de benzodiacetina de la fórmula general



15. en la que

R₁ significa halógeno o nitro;

R₂ significa fenilo, halofenilo o piridilo;

R₃ significa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aciloxialquilo, haloalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo o carboalcoxilo;

- 20.

R₄ significa alcoxilo, haloalcoxilo, monoalquilaminoalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, hidroxialquiloxi



376528

lo, alcoxialcoxilo, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo;

R₅ significa hidrógeno o hidroxilo; y

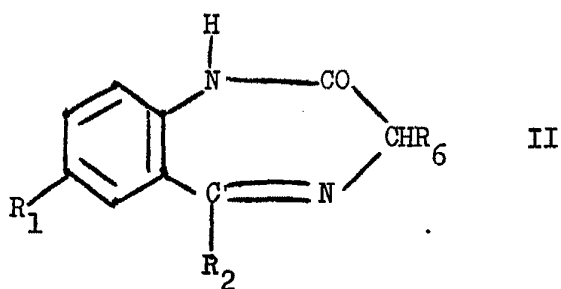
R₆ significa hidrógeno o carboalcoxilo;

5. y en el caso de que R₅ signifique hidrógeno, el átomo de nitrógeno en posición 4 puede llevar un átomo de oxígeno,

y de las sales de estos compuestos, caracterizado por:

a) hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

10.



15. donde

R₁, R₂ y R₆ tienen el mismo significado que antes, o un 4-óxido respectivo, con un compuesto de la fórmula general





376528

donde

R_7 significa hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carboalco-
xilo o aciloxialquilo;

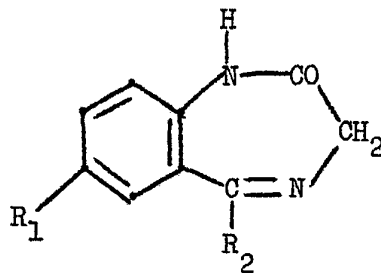
5. R_8 significa alcoxilo, haloalcoxilo, alquiltio o alcoxi-
alquiltio; y

X significa halógeno;

o bien

b) hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula gene-
ral

10.

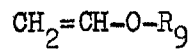


IV

15.

donde

R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes,
con un éter vinílico de la fórmula general



V

donde

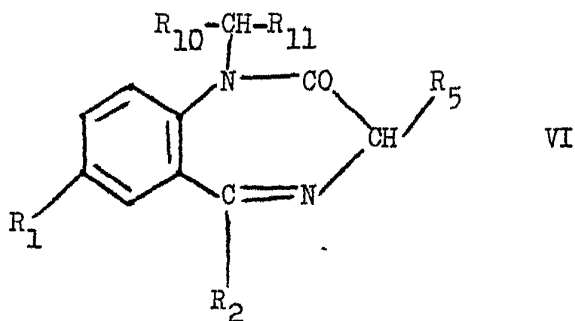
20. R_9 significa alquilo;

o bien



c) hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

5.



donde

10. R_1 , R_2 y R_5 tienen el mismo significado que antes, R_{10} significa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo o aciloxialquilo; y R_{11} tiene el mismo significado que se ha expuesto para R_4 ,
15. pero uno a lo menos de los substituyentes R_{10} y R_{11} significa un grupo monohaloalquílico o monohaloalcoxílico y, en el caso de que R_5 signifique hidrógeno, el átomo de nitrógeno en la posición 4 puede llevar un átomo de oxígeno,
20. con una monoalquilamina o dialquilamina;

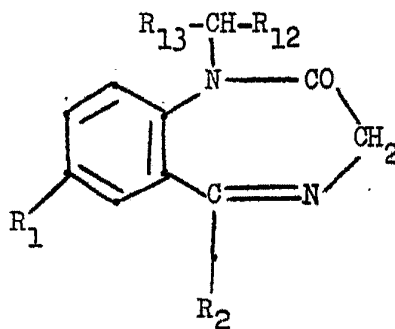


376528

o bien

d) alquilarse un compuesto de la fórmula general

5.



VII

10. donde

R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes;

R_{12} significa alcoxilo, monoalquilaminoalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, alcoxi:alcoxilo alquiltio o aminoalcoxilo;

15.

R_{13} significa hidrógeno, alquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo o aminoalquilo, pero uno a lo menos de los substituyentes R_{12} y R_{13} significa un grupo aminoalcoxílico, monoalquilaminoalcoxílico, aminoalquílico o monoalquil-

20.

aminoalquílico,

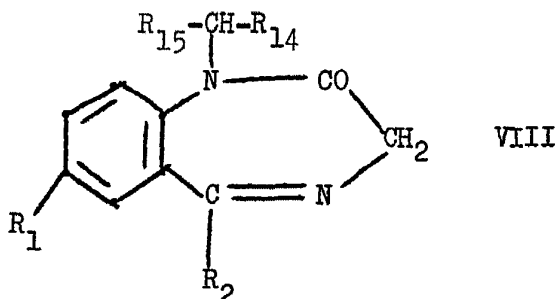
o un 4-óxido respectivo;

o bien

376528



e) desdoblarse de un compuesto de la fórmula general



donde

R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes;

R_{14} significa alcoxilo, monoalquilaminoalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, alcoxialcoxilo, alquilitio o un grupo monoalquilaminoalcoxílico protegido; y

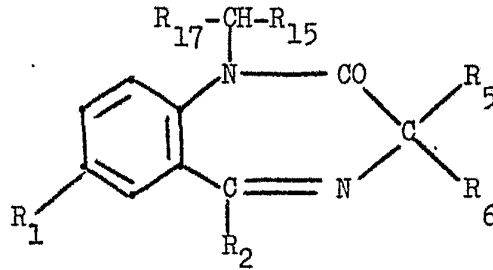
R_{15} significa hidrógeno, alquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aciloxialquilo o un grupo monoalquilaminoalquílico protegido, pero uno a lo menos de los sustituyentes R_{14} y

R_{15} significa un grupo monoalquilaminoalcoxílico o monoalquilaminoalquílico protegido,

o de un 4-óxido respectivo, el grupo protector;

o bien

f) en un compuesto de la fórmula general



IX

5.

donde

10. R_1, R_2, R_5 y R_6 tienen el mismo significado que antes, pero además, en el caso de significar R_5 hidrógeno, el átomo de nitrógeno en posición 4 puede llevar un átomo de oxígeno;
15. R_{16} significa alcoxilo, monohaloalcoxilo, monoalquilaminoalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, hidroxialcoxilo, alcoxialcoxilo o alquiltio; y
20. R_{17} significa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, monohaloalquilo, carboalcoxilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo o aciloxialquilo,
- pero uno a lo menos de los substituyentes R_{16} y R_{17} significa monohaloalcoxilo o monohaloalquilo,



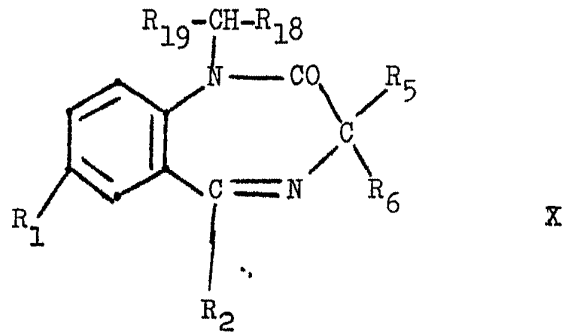
376528

reemplazarse por grupos hidroxílicos los átomos de halógeno ligados alifáticamente;

o bien

g) en un compuesto de la fórmula general

5.



10. donde

R_1 , R_2 , R_5 y R_6 tienen el mismo significado que antes;

R_{18} significa alquiltio; y

R_{19} significa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, carboalcoxilo o aciloxialquilo, pero en el caso de que R_5 signifique

15.

hidrógeno el átomo de nitrógeno en la posición 4 puede llevar un átomo de oxígeno,

oxidarse el grupo de alquiltio convirtiéndolo en grupo de alquilsulfinilo o alquilsulfonilo;

20.

o bien

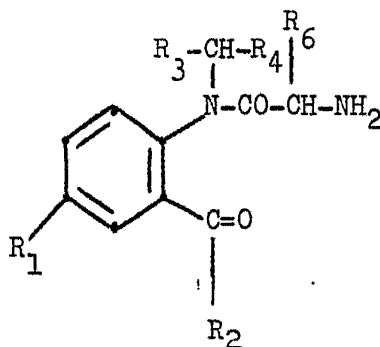
= 104 =

376528



h) ciclizarse un compuesto de la fórmula general

5.



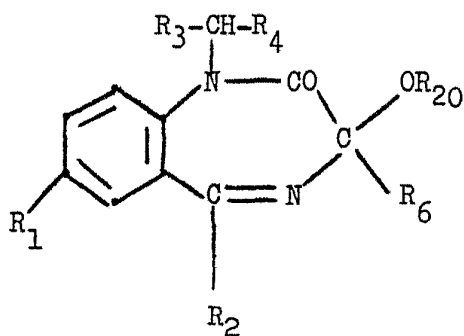
donde

10. R_1, R_2, R_3, R_4 y R_6 tienen el mismo significado que antes;

o bien

i) hidrolizarse un compuesto de la fórmula general

15.



20.

376528



donde

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_6 tienen el mismo significado que antes,

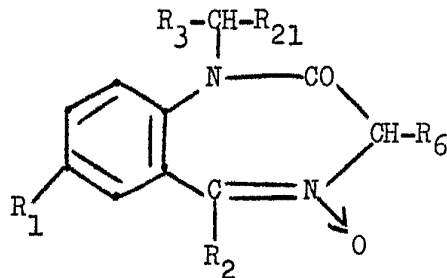
mientras que

5. R_{20} significa un grupo acílico;

o bien

j) desoxigenarse un compuesto de la fórmula general

10.



XIII

15. donde

R_1 , R_2 , R_3 y R_6 tienen el mismo significado que antes, mientras que

R_{21} significa alcoxilo, haloalcoxilo, monoalquilaminoalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, hidroxialcoxilo, alcoxialcoxilo o alquiltio;

20.

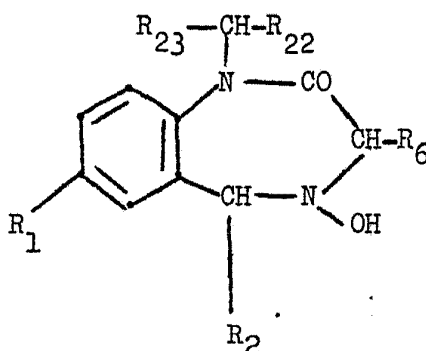


376528

o bien

k) deshidratarse un compuesto de la fórmula general

5.



XIV

10. donde

R_1 , R_2 y R_6 tienen el mismo significado que antes;

R_{22} significa alcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, alcoxialcoxilo o alquiltio; y

R_{23} significa hidrógeno, alquilo, carboalcoxilo,

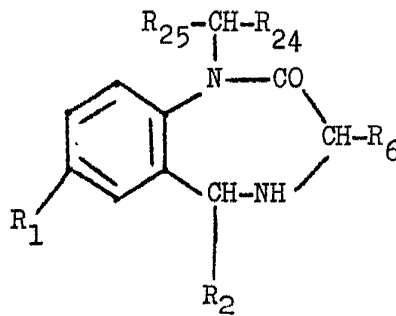
15.

dialquilaminoalquilo o aciloxialquilo;

o bien

l) oxidarse o deshidrogenarse en el enlace 4,5 un compuesto de la fórmula general

376528



XV

5.

donde

- R_1 , R_2 y R_6 tienen el mismo significado que antes;
10. R_{24} significa alcoxilo, monoalquilaminoalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, hidroxialcoxilo o alcoxialcoxilo; y
- R_{25} significa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, carboalcoxilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo o aciloxialquilo;
- 15.

o bien

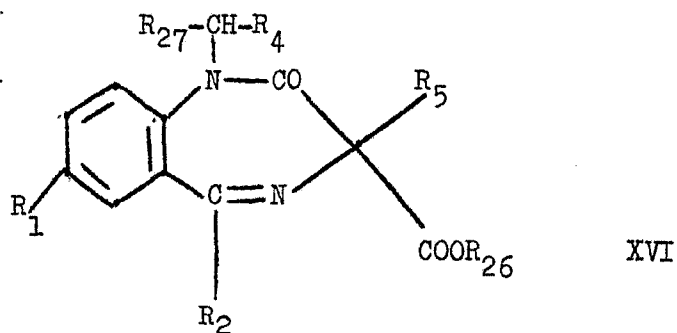
m) saponificarse y descarboxilarse un compuesto de la fórmula general

= 108 =



376528

5.



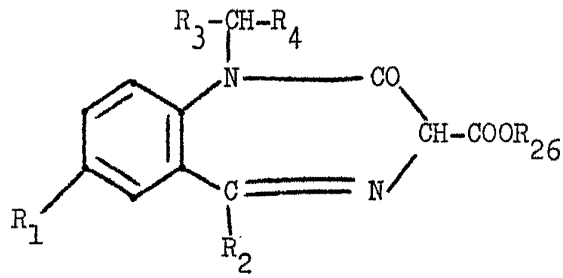
donde

10. R_1, R_2, R_4 y R_5 tienen el mismo significado que antes;
 R_{26} significa alquilo,
 R_{27} significa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo o aciloxialquilo; y en el caso de que R_5 signifique hidrógeno el átomo de nitrógeno en la posición 4 puede llevar un átomo de oxígeno;
- 15.

o bien

n) oxidarse un compuesto de la fórmula general

376528



XVII

5.

donde

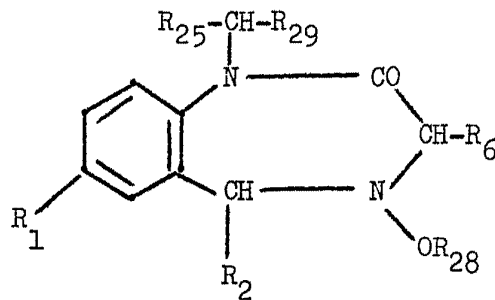
R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_{26} tienen el mismo significado que antes,

para convertirlo en el compuesto 3-hidroxílico;

10.

o bien

o) convertirlo un compuesto de la fórmula general



XVIII

15.



376528

donde

R_1, R_2, R_6 y R_{25} tienen el mismo significado que antes,

R_{28} significa acilo; y

R_{29} significa alcoxilo, monoalquilaminoalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, hidroxialcoxilo, alcoxialcoxilo o alquiltio,

5.

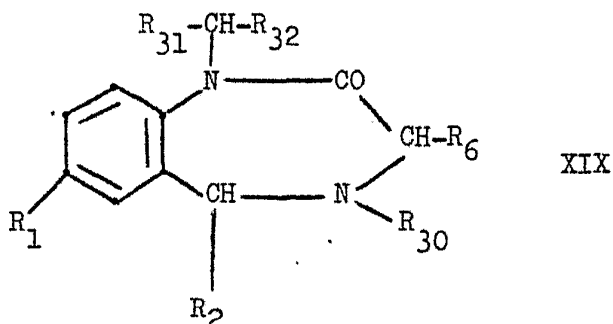
con una base, en el respectivo compuesto 4,5 dehidro;

o bien

10.

p) convertirse un compuesto de la fórmula general

15.



20.

donde

R_1, R_2 y R_6 tienen el mismo significado que antes;

R_{30} significa un grupo mesílico o tosílico;

R_{31} significa hidrógeno, alquilo, hidroxialqui-

376528



lo, carboalcoxilo, dialquilaminoalquilo o aciloxialquilo; y

R_{32} significa alcóxilo, dialquilaminoalcóxilo, hidroxialcoxilo, alcóxialcoxilo, alquiltio, alquilsul-

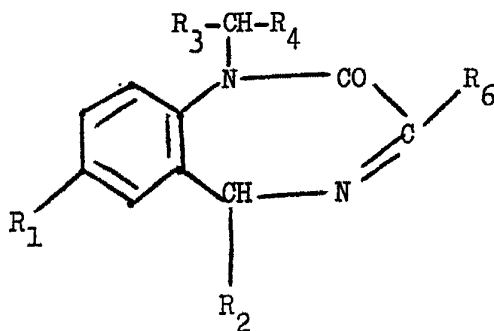
5. finilo o alquilsulfonilo,

con una base fuerte, en el respectivo compuesto 4,5-dehidro;

o bien

q) reordenarse un compuesto de la fórmula general

10.



XX

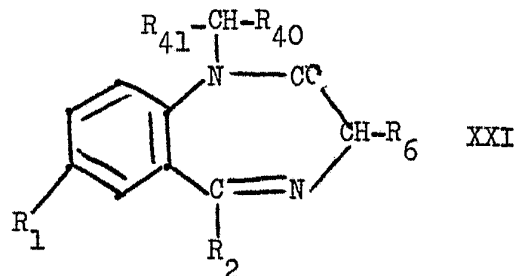
15.

donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_6 tienen el mismo significado que antes,

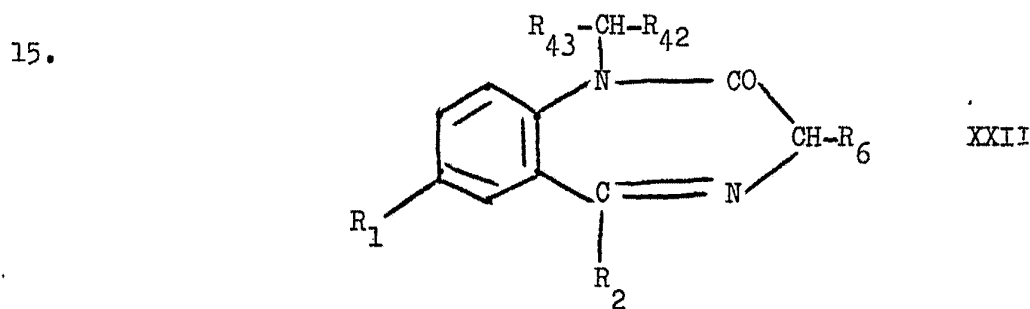
convirtiéndolo en el respectivo compuesto 4,5-dehidro;

o bien

20. r) tratarse un compuesto de la fórmula general



5. donde R_1 , R_2 y R_6 tienen el mismo significado que antes, R_{40} representa hidroxialquilo y R_{41} representa alcoxi, haloalcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, alcoxialcoxilo, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo,
10. o un 4-óxido respectivo, con un agente acilante;
o bien
- s) en un compuesto de la fórmula general



20. donde R_1 , R_2 y R_6 tienen el mismo significado que antes, R_{42} representa haloalquilo y R_{43} representa alcoxilo, dialquilaminoalcoxilo,

376528



alcoxialcoxilo, alquiltio, alquilsulfinilo o
alquilsulfonilo,

o en un 4-óxido respectivo, convertirse en un grupo acilo-
xílico el átomo de halógeno ligado alifáticamente;

5. y/o

t) si se desea, convertirse en una sal un compuesto resul-
tante.

10. 2. Procedimiento según los aspectos a) a q) y t) de
la reivindicación 1, caracterizado en que R_2 es fenilo o 2-ha-
lofenilo.

3. Procedimiento según las reivindicaciones
1 ó 2, caracterizado en que R_1 significa cloro o nitro.

15. 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2
o 3, caracterizado en que R_2 significa fenilo, 2-clorofenilo
o 2-fluorofenilo,

5. Procedimiento según cualquiera de la reivindica-
ciones 1 a 4, caracterizado en que R_5 significa hidrógeno.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 5, caracterizado en que R_6 significa hidrógeno.

20. 7. Procedimiento según cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 6, caracterizado en que R_4 significa alcoxilo.

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindica-
ciones 1 a 7, caracterizado en que R_3 es hidrógeno o alquilo.

376528



9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado en que R_3 es aciloxialquilo.
10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado en que R_3 es aciloximetilo.
5. 11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado en que R_3 es alcanoiloximetilo, aroiloximetilo o cicloalcancarboxiloximetilo.
12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por prepararse 7-nitro-5-fenil-1-metoximetil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
10. 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por prepararse 7-nitro-5-fenil-1-etoximetil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 8, caracterizado por prepararse 7-nitro-5-fenil-1-[(2-cloroetoxi)-metil]-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
15. 15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por prepararse 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-metoximetil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
20. 16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 9 a 11, caracterizado por prepararse carboxilato de 2-(7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-1-il)-2-metoxietil-ciclopropano.
- 25.

= 115 =

376528



17. Procedimiento para la preparación de derivados de benzodiacepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 115 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 13 de Febrero de 1970

p.a.

p. p. JAIME ICERN