



P.- 44.446

Pos 21424

Sumitomo

SECCION TECNICA	
COMUNICACION Y C	
CLASE <u>607</u>	<u>AG1</u>
SUBCLASE <u>d</u>	<u>k</u>

378754

Memoria descriptiva

para solicitar **PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA** por 20 años

a nombre de **SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LTD.**

entidad / ~~de nacionalidad~~ Japonesa

con domicilio en 15, Kitahama - 5-chome, Higshi-ku, Osaka,
Japon

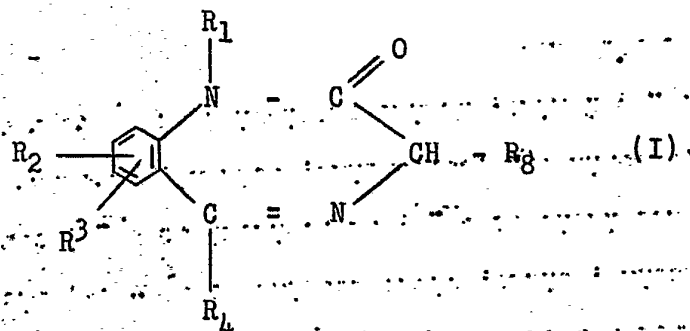
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR DERIVADOS DE BENZO
DIAZEPINA Y SUS SALES POR ADICION DE ACIDO"
(Clase Internacional CO7d)



Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para producir derivados de benzodiazepina. Más particularmente esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para producir derivados de benzodiazepina y sales de los mismos, representados mediante la fórmula

5

10

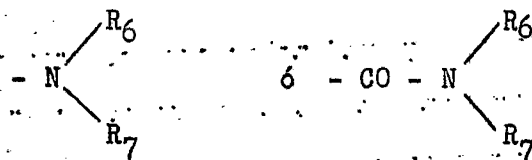


15

20

en la que R_1 representa hidrógeno, alcoholo de C_{1-4} , alquenoilo de C_{2-4} , alquinoilo de C_{3-4} , o un grupo de fórmula $-C_nH_{2n}R_5$ en donde n es un número entero comprendido entre 1 y 4 y R_5 representa halógeno, trifluorometilo, ciano, cicloalcoholo de C_3-C_7 , alcoxi de C_{1-4} , alcoholitio de C_{1-4} , alquenoilo de C_{2-4} , carbamoilo, (alcohol C_{1-4}) carbamoilo, aciloxi, alcoholcarbonilo de C_{1-4} , fenilo, fenilo sustituido, o R_5 representa un grupo de fórmula,

25



30

donde R_6 significa hidrógeno o alcoholo de C_{1-3} y R_7 significa alcoholo de C_{1-3} , con tal que R_6 y R_7 puedan formar junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un anillo heterocíclico de 5 ó 6 átomos, opcionalmente sustituido



do, y dicho anillo heterocíclico pueda contener además un hetero átomo; R_2 representa hidrógeno, halógeno, nitro, alcoholo de $C_1 - 4$, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, di- $(C_1 - 4)$ -alcohol(amino), piperidino, alcoxi de $C_1 - 4$, alcohol-tio de $C_1 - 4$, alcohol-sulfonilo de $C_1 - 4$, alcohol sulfínico de $C_1 - 4$, carbamoilo o sulfamoilo; R_3 representa hidrógeno, nitro, alcoholo de $C_1 - 4$, o halógeno; R_4 representa alcoholo de $C_1 - 4$, cicloalcoholo de $C_3 - 7$, cicloalquenilo, fenilo, fenilo sustituido, alcoholo de $C_1 - 3$ -fenilo o un heterociclo; R_8 representa hidrógeno, alcoholo de $C_1 - 4$, alcoxi de $C_1 - 4$, alcoholo de $C_1 - 4$, alcohol-tio de $C_1 - 4$ - alcoholo de $C_1 - 4$, fenilo, fenilo sustituido por halógeno o alcoxi de $C_1 - 2$, bencilo o hidroxibencilo.

En la fórmula del compuesto antes indicada (I), el alcoholo de $C_1 - 4$ puede ser, a título ilustrativo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y butilo terciario; el alquenilo de $C_2 - 4$ se refiere a grupos tales como alilo, butenilo (incluyendo los diversos isómeros) y semejantes. El alquinilo de $C_3 - 4$ es, preferentemente, por ejemplo, propargilo. El cicloalcoholo de $C_3 - C_7$ incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; el alcoxi de $C_1 - 4$ incluye, por ejemplo, grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y butoxi terciarios; y el halógeno incluye cloro, bromo, yodo y flúor.

El grupo de fórmula $-C_nH_{2n}-$, representa un grupo alcoholeno de cadena recta o de cadena ramificada que tiene hasta 4 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, grupos metileno, etileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, trimetileno, 1-metiltrimetileno y 2-metiltrimetileno.



En el caso en que R_6 y R_7 formen un anillo heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno, el grupo heterocíclico es, por ejemplo, un grupo pirrolidino, piperazino, piperidino o morfolino, o un derivado sustituido de los mismos. Es preferible, como sustituyente, un grupo alcoholo, por ejemplo, metilo o etilo; un grupo hidroxialcoholo, por ejemplo, hidroxietilo; un grupo alcoxialcoholo, por ejemplo etoxietilo; o un grupo alqueniloxialcoholo, por ejemplo vinil oxietilo. Grupos heterocíclicos ventajosos son, por ejemplo, los grupos pirrolidino, piperidino, piperazino, alcoholpiperazino, alcoholoxialcohol-piperazino, y morfolino.

Quando R_5 representa un grupo aciloxi, incluye acetiloxi, propioniloxi, benzoiloxi, halobenzoiloxi, metoxibenzoiloxi, dimetoxibenzoiloxi, trimetoxibenzoiloxi, fenilacetiloxi, nicotinoiloxi, isonicotinoiloxi, o semejantes.

Quando R_4 y/o R_5 representa un grupo fenilo sustituido o un grupo benzoiloxi sustituido, los sustituyentes en el anillo de fenilo pueden ser, halogeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; nitro, trifluorometilo, alcoxi de $C_1 - 4$, alcoholo de $C_1 - 4$ y sulfamoilo. Así pues, el fenilo sustituido de R_4 y/o R_5 incluye 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-tolilo, 2-nitrofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 2-metil-4-bromofenilo, 2-cloro-5-sulfamoilfenilo,



2,4,6-triclorofenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo y semejantes. Otros sustituyentes, además de los citados, pueden estar presentes en el grupo fenilo, sin cambio cualitativo alguno en las propiedades de los compuestos principales. El heterociclo de R_4 incluye, por ejemplo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, indolilo y sus grupos halógeno- o alcohol-sustituidos.

Los derivados de benzodiazepina representados mediante la fórmula (I) tienen efectos sobresalientes como tranquilizantes, relajadores musculares, antiespasmódicos, anticonvulsivos e hipnóticos, y son de gran importancia como medicinas.

Hasta la fecha han sido descritos unos pocos procedimientos para producir estos derivados de benzodiazepina. Por ejemplo, se conoce la obtención de derivados de benzodiazepina calentando una o-aminofenilcetona con un exceso de clorhidrato del éster etílico de la glicocola en piridina, y después, si se desea, alcoholando el derivado de benzodiazepina 1-insustituido resultante. (L. H. Sternbach, y otros; Journal of Organic Chemistry, 27, 3788 (1962); Journal of Medicinal Chemistry, 8, 815 (1965). Sin embargo, este procedimiento requiere, generalmente, calentar la mezcla de reacción a una temperatura tan elevada como el punto de ebullición del disolvente, y, además, es difícil en general obtener rendimientos elevados, y, por tanto, no es enteramente satisfactorio para una operación comercial en gran escala.

En contra de este procedimiento conocido, se ha descubierto, inesperadamente, que pueden prepararse



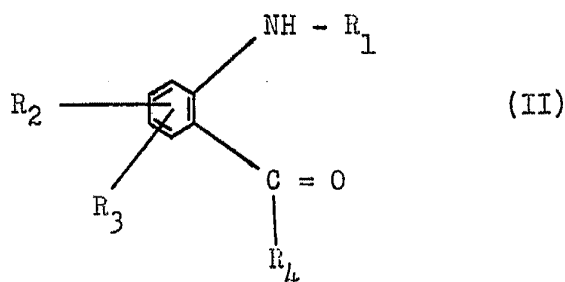
facil y económicamente, derivados de benzodiazepina de la fórmula (I), con rendimientos elevados, y de alta pureza, haciendo reaccionar un derivado de aminofenilcetona de fórmula (II) con el derivado 2,5-diona de fórmula (III).

5 Además, la presente Invención puede efectuarse a temperatura ambiente o inferior a ella y proporciona los derivados de benzodiazepina deseados con rendimientos casi cuantitativos.

10 Uno de los objetos de la presente Invención es proporcionar un nuevo procedimiento para producir derivados de benzodiazepina. Otro de los objetos de la presente Invención es proporcionar nuevos derivados de benzodiazepina que son útiles para medicinas. Otro objeto es el de proporcionar una composición farmacéutica conteniendo dichos nuevos derivados de benzodiazepina. Otros
15 objetos y méritos de esta Invención resultarán evidentes de la descripción que sigue.

A fin de llevar a carbo estos objetos, la presente Invención proporciona un procedimiento para producir derivados de benzodiazepina y sus sales, representados por la fórmula citada (I), que comprende tratar un derivado de aminofenil-cetona, representado por la fórmula,
20

25

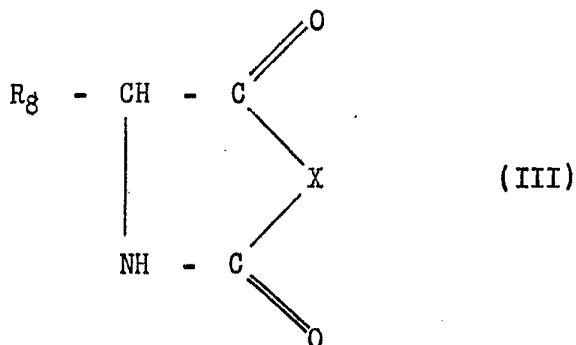


30

en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado anterior-

mente expuesto, con un derivado de 2,5-diona, representa-
do por la fórmula

5

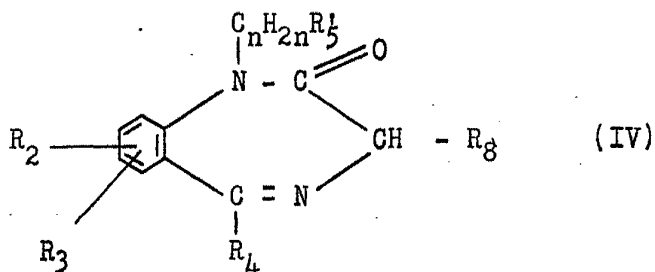


10

en la que R_8 es lo mismo que se ha indicado anteriormente,
y X representa oxígeno o azufre.

La presente invención proporciona, además,
nuevos derivados de benzodiazepina, que son útiles como
15 medicinas, representados por la fórmula,

15



20

en la que R_2 , R_3 , R_4 , R_8 y n tienen los mismos signi-
ficados anteriormente expuestos; y R_5^1 es alcohol tío de
 C_{1-4} o alquenciloxi de C_{2-4} .

25

La presente Invención proporciona, además,
una composición farmacéutica constituida por una cantidad
eficaz de derivado de benzodiazepina representado por la
fórmula (IV) y un excipiente farmacéutico aceptable.

En la preparación de derivados de benzodiaze-
pina según esta Invención, se tratan derivados de aminofenil-

30



5 cetona, de fórmula (II), con un derivado 2,5-diona de
fórmula (III) en un disolvente o mezcla disolvente. Los
disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, cloroformo,
tetracloruro de carbono, cloruro de metileno, cloruro de
10 etileno, éter, éter diisopropílico, tetrahidrofurano,
dioxano, agua, metanol, etanol, dimetilformamida, dimetil
sulfóxido, o una mezcla de los mismos. La reacción se
efectúa, por lo general, en presencia de un ácido. El áci
do empleado en este procedimiento incluye cloruro de hi-
10 drógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido
fosfórico, ácidos polifosfóricos, trifluoruro de boro y
ácido paratoluensulfónico. La reacción se efectúa a una
temperatura comprendida entre -25°C y unos 120°C ., y más
preferentemente entre unos 0°C y unos 30°C . Pueden em-
15 plearse temperaturas superiores o inferiores a las cita-
das, pero son menos preferibles. En la mayoría de los ca-
sos, la reacción puede ser llevada a cabo a temperatura
ambiente o inferior. La presión no es, necesariamente,
crítica y el proceso puede llevarse a cabo a presión
20 atmosférica, sub-atmosférica o superior a la atmosférica.
El procedimiento, si se desea, puede efectuarse en atmós-
fera inerte, como de nitrógeno, argón y semejantes.

25 Aunque la relación molar del derivado 2,5-
diona al derivado de aminofenil-cetona no es crítica, es
preferible emplear, por lo menos, cantidades estequiomé-
tricas de las sustancias reaccionantes. En la mayoría de
los casos, es más preferible utilizar un exceso del deri-
vado 2,5-diona.

30 Los reactivos pueden calentarse, si es ne-
cesario, en un disolvente adecuado, tal como dimetilsul-



fóxico, dimetilformamida o semejantes, para completar la reacción.

5 Los derivados de benzodiazepina obtenidos según el procedimiento antes mencionado, pueden aislarse, también, en forma de sal por adición de ácido, por tratamiento con un ácido, por ejemplo, un ácido mineral como el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, o un ácido orgánico como el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido succínico, el ácido fórmico o el ácido acético.

10 Según el procedimiento de la presente Invención se producen derivados de benzodiazepina y sales por adición de ácido de los mismos, tales como los que se indican a continuación.

- 15 5-Fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
5-Fenil-6-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
5-Fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
5-Fenil-8-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
5-Fenil-9-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
20 5-Fenil-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
5-Fenil-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
5-Fenil-8-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
5-Fenil-9-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
7-Metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
25 7-Metoxi-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
8-Metoxi-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
8-Metoxi-7-bromo-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
7-Trifluorometil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
30

14.5-70



24 MAY 1964

- 6 (ú 8)-Trifluorometil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 7-Metilsulfonil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5 7-Etilsulfonil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 7-Dimetilamino-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 7-Dietilamino-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 10 7-Piperidino-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(o-Clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 15 5-(o-Bromofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(o-Fluorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(m-Clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 20 5-(p-Clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(o-Clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(o-Fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 25 5-(o-Clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(o-Fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(o-Bromofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 30

378754



- 5-(m-Clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodia-
zepin-2-ona
- 5-(p-Clorofenil)-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiaze-
pin-2-ona
- 5 5-(o-Clorofenil)-7-metoxi-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiaze-
pina-2-ona
- 5-(o-Clorofenil)-7-metil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiaze-
pin-2-ona
- 10 5-(o-Clorofenil)-7-dimetilamino-1,3-dihidro-2H-1,4-benzo-
diazepin-2-ona
- 5-(o-Fluorofenil)-7-metil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiaze-
pin-2-ona
- 5-(o-Fluorofenil)-7-metoxi-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodia-
zepin-2-ona
- 15 5-(o-Fluorofenil)-7-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-1,4-ben-
zodiazepin-2-ona
- 5-(o-Fluorofenil)-7-metilsulfonil-1,3-dihidro-2H-1,4-ben-
zodiazepin-2-ona
- 5-(o-Fluorofenil)-7-dimetilamino-1,3-dihidro-2H-1,4-ben-
zodiazepin-2-ona
- 20 7,8-Dimetil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-
ona
- 7,8-Dimetoxi-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-
2-ona
- 25 7-Cloro-9-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiaze-
pin-2-ona
- 7-Metil-9-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiaze-
pin-2-ona
- 7-Metil-5-(p-tolil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-
2-ona
- 30

20 MAY



- 7-Metil-5-(p-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 7-Metil-5-(p-nitrofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5 1-Metil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Metil-5-fenil-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 10 1-Metil-5-fenil-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Etil-5-fenil-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Metil-5-(o-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 15 1-Metil-5-(o-fluorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Metil-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Metil-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 20 1-Metil-5-(o-fluorofenil)-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Etil-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 25 1-Propil-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Etil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Propil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 30



- 1-Propil-5-fenil-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiaze-
pin-2-ona
- 1-7-Dimetil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 7-Metoxi-1-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-
2-ona
- 5 1-Etil-7-metilsulfonil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzo-
diazepin-2-ona
- 1-Metil-7-metilsulfonil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-ben-
zodiazepin-2-ona
- 10 7-Etilsulfonil-1-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzo-
diazepin-2-ona
- 1-Metil-5-fenil-7-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-1,4-ben-
zodiazepin-2-ona
- 15 5-(o-Fluorofenil)-1-metil-7-trifluorometil-1,3-dihidro-
2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(o-Fluorofenil)-1-metil-7-metilsulfonil-1,3-dihidro-2H-
1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(o-Clorofenil)-7-dimetilamino-1-metil-1,3-dihidro-2H-
1,4-benzodiazepin-2-ona
- 20 7-Dimetilamino-1-metil-5-(o-trifluorometilfenil)-1,3-di-
hidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(o-Nitrofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(o-Nitrofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiaze-
pin-2-ona
- 25 5-(o-Nitrofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiaze-
pin-2-ona
- 5-(o-Nitrofenil)-8(6 6)-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzo-
diazepin-2-ona
- 5-(o-Nitrofenil)-7-metil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiaze-
pin-2-ona
- 30

4.5.70

378754



- 5-(o-Nitrofenil)-7-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(p-Nitrofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5 5-(p-Nitrofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(p-Nitrofenil)-7-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 10 5-(o-Trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(m-Trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(p-Trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 15 5-(o-Trifluorometil-fenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(o-Trifluorometil-fenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 20 5-(o-Trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Metil-5-(o-nitrofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Metil-5-(o-nitrofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 25 1-Metil-5-(o-nitrofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Metil-5-(o-nitrofenil)-7-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Metil-5-(p-nitrofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 30

23 MAY



- 1-Metil-5-(o-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Metil-5-(o-trifluorometil-fenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5 1-Metil-5-(o-trifluorometil-fenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Metil-5-(o-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Metil-5-(p-trifluorometil-fenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 10 1-Ciclopropilmetil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Ciclopropilmetil-5-fenil-6-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 15 1-Ciclopropilmetil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Ciclopropilmetil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Ciclopropilmetil-5-fenil-8-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 20 1-Ciclopropilmetil-5-fenil-9-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Ciclopropilmetil-5-fenil-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 25 1-Ciclobutilmetil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Ciclopropilmetil-5-fenil-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Ciclohexilmetil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 30

378754



- 1-Ciclopropilmetil-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-
1,4-benzodiazepine-2-ona
- 1-Ciclopropilmetil-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-
5 benzodiazepin-2-ona
- 1-Ciclopropilmetil-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-
2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Ciclopentilmetil-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-
2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 10 1-Ciclopropilmetil-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-
2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Ciclopropilmetil-5-(o-fluorofenil)-9-cloro-1,3-dihidro-
2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Ciclopropilmetil-5-(o-fluorofenil)-7-bromo-1,3-dihidro-
15 2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Ciclobutilmetil-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-
2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Ciclopentilmetil-5-(o-fluorofenil)-7-bromo-1,3-dihidro-
2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 20 1-Ciclohexilmetil-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-
2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 3-Metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 7-Cloro-3-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-
2-ona
- 25 7-Bromo-3-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-
2-ona
- 8(6 6)-Cloro-3-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-
2-ona
- 9-Cloro-3-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-
30 pin-2-ona



- 7-Metoxi-3-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 7-Cloro-5-(o-clorofenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5 7-Cloro-5-(o-fluorofenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 7-Cloro-5-(p-clorofenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 7-Cloro-5-(p-bromofenil)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 10 7-Cloro-3-etil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 7-Cloro-5-fenil-3-propil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 15 3-Bencil-7-cloro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 7-Cloro-3,4-difenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 7-Cloro-1,3-dimetil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 20 7-Cloro-1-(β -cloroetil)-3-metil-5-fenil-5-pentil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 7-Cloro-1-(γ -cloropropil)-3-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 25 7-Cloro-3-metil-5-fenil-1-(2', 2', 2'-trifluoroetil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Alil-7-cloro-3-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 7-Cloro-1-ciclopropilmetil-3-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 30

378754



- 7-Cloro-1-ciclopentilmetil-3-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-
1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1,3,7-Trimetil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-
ona
- 5 7-Cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-1,4-
benzodiazepin-2-ona
- 7-Cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-1,4-
benzodiazepin-2-ona
- 7-Cloro-1,3-dimetil-5-(p-tolil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzo-
10 diazepin-2-ona
- 7-Cloro-1,3-dimetil-5-(p-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-
benzodiazepin-2-ona
- 7-Cloro-1-etil-3-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzo-
diazepin-2-ona
- 15 7-Cloro-5-fenil-1-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-1,4-ben-
zodiazepin-2-ona
- 5-Fenil-1-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiaze-
pin-2-ona
- 7-Cloro-5-fenil-1-(2',2',2'-trifluoroetil)-1,3-dihidro-
20 2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-Fenil-1-(2',2',2'-trifluoroetil)-1,3-dihidro-2H-1,4-ben-
zodiazepin-2-ona
- 7-Nitro-5-fenil-1-(2',2',2'-trifluoroetil)-1,3-dihidro-
2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 25 7-Cloro-5-(o-clorofenil)-1-(2',2',2'-trifluoroetil)-1,3-
dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 7-Cloro-5-(o-fluorofenil)-1-(2',2',2'-trifluoroetil)-1,3-
dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 7-Cloro-5-(p-nitrofenil)-1-(2',2',2'-trifluoroetil)-1,3-
30 dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

25 MAY



- 7-Cloro-5-(o-tolil)-1-(2',2',2'-trifluoroetil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 7-Nitro-5-(o-nitrofenil)-1-(2',2',2'-trifluoroetil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5 7-Cloro-5-(otrifluorometilfenil)-1-(2',2',2'-trifluoroetil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 7-Cloro-5-(p-metoxifenil)-1-(2',2',2'-trifluoroetil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 10 7-Cloro-5-fenil-1-(2'-cloroetil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 7-Cloro-5-fenil-1-(3'-cloropropil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 7-Cloro-5-fenil-1-(metoxietil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 15 7-Cloro-5-fenil-1-(etoxietil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-Fenil-1-(metoximetil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-Fenil-1-(etoximetil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 20 7-Cloro-5-fenil-1-(metoxipropil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-Fenil-1-(metoxipropil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 25 1-(2'-Dimetilaminoetil)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(2'-Dimetilaminoetil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(2'-Dimetilaminoetil)-5-fenil-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 30

378754



- 8 5

- 1-(2'-Dimetilaminoetil)-5-fenil-7-fluoro-1,3-dihidro-2H-
1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(2'-Dimetilaminoetil)-5-fenil-9-cloro-1,3-dihidro-2H-
1,4-benzodiazemin-2-ona
- 5 1-(2'-Dimetilaminoetil)-5-fenil-7-nitro-1,3-dihidro-2H-
1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(2'-Dimetilaminoetil)-5-fenil-7-trifluorometil-1,3-di-
hidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(2'-Dimetilaminoetil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-di-
10 hidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(2'-Dimetilaminoetil)-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-
2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(2'-Dimetilaminoetil)-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-
dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 15 1-(2'-Dimetilaminoetil)-5-(m-nitrofenil)-7-cloro-1,3-di-
hidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(2'-Dimetilaminoetil)-5-(p-clorofenil)-7-cloro-1,3-di-
hidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(2'-Dimetilaminoetil)-5-(p-bromofenil)-7-cloro-1,3-
20 dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(2'-Dietilaminoetil)-5-(o-fluorofenil)-7-bromo-1,3-
dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(2'-Dietilaminoetil)-5-fenil-7-metil-1,3-dihidro-2H-
1,4-benzodiazepin-2-ona
- 25 1-(2'-Dietilaminoetil)-5-fenil-7-metoxi-1,3-dihidro-2H-
1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(3'-Metilaminopropil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-
dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(3'-Dimetilaminopropil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-
30 2H-1,4-benzodiazepin-2-ona



- 1-(3'-Dimetilaminopropil)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(3'-Dimetilaminopropil)-5-fenil-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5 1-(3'-Dimetilaminopropil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(3'-Dietilaminopropil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 10 1-(2'-Dimetilamino-1'-metiletil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(2'-Pirrolidinoetil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(2'-Piperidinoetil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 15 1-(2'-Morfolinoetil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(2'-Dietilaminoetil)-5-(o-nitrofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 20 1-(2'-Dietilaminoetil)-5-(p-tolil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(2'-Piperidinoetil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(2'-(4'-Metil-1'-piperazinil)etil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 25 1-(2'-(4'-Metil-1'-piperazinil)etil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(3'-Piperazinopropil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 30 1-(3'-(4'-Metil-1'-piperazinil)propil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

14.5.70

378754



23 MAR

- 1- \sphericalangle 3'-(4''-Metil-1''-piperazinil)propil-7-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 1- \sphericalangle 3'-(4''- \sphericalangle 2''-Etoxietyl-7-1''-piperazinil)-propil-7-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 5 7-Cloro-1-(N,N-dietilcarbamoilmetil)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 7-Cloro-1-(N,N-dimetilcarbamoilmetil)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 10 7-Cloro-1-(N-metilcarbamoilmetil)-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(N-Metilcarbamoilmetil)-5-fenil-7-(2',2',2'-trifluoroetil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(N-Metilcarbamoilmetil)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 15 7-Cloro-1-(N-etilcarbamoilmetil)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 7-Cloro-1-(N-metilcarbamoilmetil)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 20 1-Carbamoilmetil-7-cloro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(2'-Carbamoiletilyl)-7-cloro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 7-Cloro-1-(β -N-metilcarbamoiletilyl)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 25 1-(N-Dimetilcarbamoilmetil)-7-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(N-Metilcarbamoilmetil)-7-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-



- 2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 7-Cloro-5-(o-clorofenil)-1-(N-metilcarbamoilmetil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(N-Metilcarbamoilmetil)-5-fenil-7-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5 1-Fenil-5-metil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Fenil-5-metil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Fenil-5-etil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 10 1-Fenil-5-propil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(o-Fluorofenil)-5-metil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 15 1-(p-Clorofenil)-5-metil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1,5-Dimetil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1,5-Dimetil-7-metoxi-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 20 1,5,7-Trimetil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1,5-Dimetil-7-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Metil-5-etil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 25 1-Metil-5-n-propil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Metil-5-isopropil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

14.5.70

378754



- 5-Bencil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Etil-5-bencil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Propil-5-bencil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5 1-Metil-5-bencil-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Ciclopropilmetil-5-bencil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 10 1-(3'-Clorofenil)-5-(2"-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Bencil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 15 1-(4'-Clorofenil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1,5-difenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(3'-Clorofenil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 20 1-(o-Clorobencil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-(o-Fluorobencil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Bencil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-Ciclopentil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 25 5-Ciclopentil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-Ciclohexil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-Ciclohexil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-Ciclohexil-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 30 5-Ciclohexil-7-metil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

378754

- 5-Ciclohexil-7-metoxi-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-Ciclohexil-7-metilsulfonil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5 1-Metil-5-ciclohexil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 3-Metil-5-ciclohexil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-Cicloheptil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 10 5-Cicloheptil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(2'-piridil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(2'-piridil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 15 5-(2'-piridil)-1-metil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(2'-Piridil)-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(2'-Piridil)-1-metil-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 20 5-(2'-Piridil)-3-metil-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(2'-Piridil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 25 5-[2'-(3'-Metil piridil)]-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(2'-Tienil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-[2'-(5'-Metiltienil)]-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

378754



- 5- \int 2'-(5'-Cloro-tienil) \int -7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(3'-Tienil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5 (5-(2'-Furil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5- \int 2'-(3'-Metil-furil) \int -7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 10 5- \int 2'-(5'-Cloro-furil) \int -7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(2'-Piridil)-8-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(2'-Pirimidil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 15 5- \int 2'-(4'-Metil-piridil) \int -7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5- \int 2'-(4',6'-Dicloro-piridil) \int -7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(3'-Piridil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 20 5- \int 4'-(2'-Metil-piridil) \int -7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5- \int 4'-(2'-Cloro-piridil) \int -7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 25 5-(2'-Tienil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 1-Metil-5-(2'-tienil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5-(2'-Tienil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 30 1-Metil-5-(2'-piridil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 14.5.70



1-Metil-5-(2'-piridil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzo-
diazepin-2-ona

1-Metil-5-(2'-piridil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-ben-
zodiazepin-2-ona

5

La presente Invención se ilustra en mayor
detalle mediante los Ejemplos siguientes que no han de
interpretarse como que restringen la extensión de la In-
vención.

Ejemplo 1

10

A una solución de 0,2 g de 2-metilamino-5-
clorobenzofenona en 20 ml. de cloruro de metileno anhidro,
se añaden 0,2 g de oxazolid-2,5-diona. A la mezcla se añaden
20 ml de cloruro de hidrógeno en éter, bajo refrige-
ración. Se deja estar la mezcla a temperatura ambiente,
agitando ocasionalmente. Se vierte la mezcla de reacción
en agua, se basifica con amoníaco acuoso y se extrae con
cloruro de metileno. Se reúnen los extractos y se secan
sobre sulfato sódico. El disolvente se elimina a presión
reducida. El residuo se cristaliza en alcohol isopropílico
obteniéndose 1-metil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-
benzodiazepin-2-ona. Por recristalización en alcohol iso-
propílico se obtienen 0,22 g de prismas que tienen un pun-
to de fusión de 129° - 131°C. Rendimiento 90%.

15

20

Ejemplo 2

25

Empleando un procedimiento similar al del
Ejemplo 1, pero reemplazando la 2-metilamino-5-clorobenzofenona
por 2-(β, β, β -trifluoroetil)amino-5-cloro-benzofenona,
se obtiene 1(β, β, β -trifluoroetil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,
p. de f. 164° - 166°C.

30

14.5.70



Ejemplo 3

Utilizando un procedimiento similar al del
Ejemplo 1, pero reemplazando la 2-metilamino-5-clorobenzo-
fenona por 2-metilamino-5-cloro-2'-fluorobenzofenona, se
5 obtiene 1-metil-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-
1,4-benzodiazepín-2-ona

Esta sustancia se trata con cloruro de hidró-
geno etanólico obteniéndose el clorhidrato con rendimiento
cuantitativo. Por recristalización en etanol se obtienen
10 cristales que descomponen a 218,5° - 219°C.

Ejemplo 4

Utilizando un procedimiento semejante al del
Ejemplo 1, pero reemplazando la 2-metilamino-5-cloroben-
zofenona por 2-metilamino-5,2'-dicloro-benzofenona, se
15 obtiene 1-metil-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-
1,4-benzodiazepín-2-ona; p. de f. 136° - 138°C.

Ejemplo 5

Utilizando un procedimiento semejante al
del Ejemplo 1, pero reemplazando la 2-metilamino-5-cloro-
benzofenona por 2-metilamino-5,4'-diclorobenzofenona, se
20 obtiene 1-metil-5-(p-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-
1,4-benzodiazepín-2-ona; p. de f. 154° - 156°C

Ejemplo 6

Utilizando un procedimiento semejante al del
Ejemplo 1, pero reemplazando la oxazolid-2,5-diona por la
tiazolid-2,5-diona, se obtiene 1-metil-5-fenil-7-cloro-
30 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona; p. de f. 129° -



131°C.

Ejemplo 7

5 A una solución de 0,2 g de 2-metilamino-5-nitrobenzofenona en 20 ml de cloruro de metileno anhidro, se añaden 0,2 g de oxazolid-2,5-diona. A la mezcla se añaden, gota a gota, 10 ml de cloruro de hidrógeno en éter, bajo refrigeración. Se agita la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua, se alcaliniza con amoniaco acuoso y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos en cloruro de metileno se reúnen y se secan sobre sulfato sódico, y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se recristaliza en etanol, obteniéndose 1-metil-5-fenil-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona; p. de f. 157^o - 159^oC.

Ejemplo 8

20 Utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 7, pero reemplazando la 2-metilamino-5-nitrobenzofenona por 2-metilamino-2'-fluoro-5-nitrobenzofenona, se obtiene 1-metil-5-(o-fluorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona; p. de f. 170^o - 172^oC.

Ejemplo 9

25 A una solución de 0,2 g de 2-amino-5-clorobenzofenona en 15 ml de cloruro de metileno anhidro, se añaden 0,15 g de oxazolid-2,5-diona. A la mezcla se añaden 5 ml de cloruro de hidrógeno en éter, bajo refrigeración. Se deja permanecer la mezcla a temperatura ambiente, con agitación. Se vierte la mezcla de reacción en agua, se

30
14.5.70



5 alcaliniza con amoniaco acuoso y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos en cloruro de metileno se reúnen, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. Se disuelve el residuo en 4 ml de dimetil sulfóxido y se calienta la solución a 50° - 60°C y se concentra bajo presión reducida. El residuo se cristaliza en metanol y se recristaliza en metanol obteniéndose 0,22 g (91,9%) de 5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona; p. de f. 213° - 215°C.

10 Ejemplo 10

Utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 9, pero reemplazando la 2-amino-5-clorobenzofenona por 2-amino-5-bromo-benzofenona, se obtienen 5-fenil-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona. Por recristalización en acetona se obtienen cristales de p. de f. 220° - 221°C.

15 Ejemplo 11

Utilizando un procedimiento semejante al del Ejemplo 9, pero reemplazando la 2-amino-5-clorobenzofenona por 2-amino-5-trifluorometil-benzofenona, se obtiene 5-fenil-7-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.

La recristalización en una mezcla de benceno-hexano proporciona cristales de p. de f. 204° -205°C.

25 Ejemplo 12

Utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 9, pero reemplazando la 2-amino-5-clorobenzofenona por 2-amino-benzofenona, se obtiene 5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona. La recristalización en



acetona dá cristales de p. de f. 180° - 181°C.

Ejemplo 13

5 Utilizando un procedimiento similar al del
Ejemplo 9, pero reemplazando la 2-amino-5-clorobenzofeno-
na por 2-amino-5-cloro-2'-fluorobenzofenona, se obtiene
5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona. Por recristalización en alcohol isopropílico
se obtienen cristales; p. de f. 203° - 205°C; rendimiento:
10 93%

Ejemplo 14

15 Utilizando un procedimiento similar al del
Ejemplo 9, pero reemplazando la 2-amino-5-clorobenzofe-
nona por 2-amino-5,2'-diclorobenzofenona, se obtiene 5-(o-
clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-
ona. La recristalización en etanol proporciona cristales
que tienen un punto de fusión de 199° - 201°C. con un
rendimiento del 82,6%.

20 Ejemplo 15

Utilizando un procedimiento similar al del
Ejemplo 9, pero reemplazando la 2-amino-5-clorobenzofeno-
na por 2-amino-5,4'-diclorobenzofenona, se obtiene 5-(p-
25 clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-
ona. La recristalización en etanol dá cristales, p. de
f. 246° - 247°C.

Ejemplo 16

30 Utilizando un procedimiento similar al del
14.5.70 - 31 -

378754

25 MAY 1960



Ejemplo 9, pero reemplazando la oxazolid-2,5-diona por 4-metil-oxazolid-2,5-diona, se obtiene 3-metil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona. Por recristalización en benceno-éter de petróleo se obtienen cristales, p. de f. 219° - 221°C.

5

Ejemplo 17

A una solución de 0,2 g de 2-amino-5-nitrobenzofenona en 15 ml de cloruro de metileno anhidro, se añaden 0,2 g de oxazolid-2,5-diona. A la mezcla se añaden 10 ml de cloruro de hidrógeno en éter, bajo refrigeración con hielo. Se deja permanecer la mezcla a temperatura ambiente, con agitación. La mezcla de reacción se vierte en agua, se basifica con amoníaco acuoso y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se reúnen y secan sobre sulfato sódico; se elimina el disolvente. Se disuelve el residuo en 10 ml. de dimetil sulfóxido y se calienta la solución a 50° - 60°C y se concentra a presión reducida. El residuo se cristaliza en etanol, y se recristaliza en etanol, obteniéndose 0,2 g (88%) de 5-fenil-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona; p. de f. 223° - 225°C.

10

15

20

Ejemplo 18

Utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 17, pero reemplazando la 2-amino-5-nitrobenzofenona por 2-amino-2'-fluoro-5-nitrobenzofenona, se obtiene 5-(o-fluorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona; p. de f. 223° - 225°C.

25

14.5.70



Ejemplo 19

Utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 17, pero reemplazando la 2-amino-5-nitrobenzofenona por 2-amino-2'-cloro-5-nitrobenzofenona, se obtiene 5-(o-clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p. de f. 236,5°C-238°C.

Ejemplo 20

Utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 17, pero reemplazando la 2-amino-5-nitrobenzofenona por 2-amino-2'-trifluorometil-5-nitrobenzofenona, se obtiene 5-(o-trifluorometilfenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona; p. de f. 233°C - 234°C.

Ejemplo 21

A una solución de 2 g de 2-amino-5-cloro-2'-metilbenzofenona en 100 ml de cloruro de metileno seco, se añaden 2 g de oxazolid-2,5-diona. A la mezcla se añaden, gota a gota, 20 ml de cloruro de hidrógeno en éter, por debajo de 5°C, bajo refrigeración con hielo, con agitación. La mezcla se agita a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua de hielo, se hace básica con amoniaco acuoso y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se reúnen y secan sobre sulfato sódico, y se elimina el disolvente. Se calienta el residuo con 30 ml de dimetilsulfóxido a 65°C - 70°C y el disolvente se elimina a presión reducida. Se disuelve el residuo en cloruro de metileno, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico, y se elimina el

14.5.70

378754



disolvente. El residuo, que solidifica por reposo, se re-
cristaliza en alcohol isopropílico obteniéndose 2,1g de
5-(o-tolil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-
ona; p. de f. 179° - 180°C; rendimiento 90,5%.

5 Ejemplo 22

Utilizando un procedimiento similar al del
Ejemplo 21, pero reemplazando la 2-amino-5-cloro-2'-metil-
benzofenona por 2-metilamino-5-cloro-2'-metilbenzofenona,
se obtiene 1-metil-5-(o-tolil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-
10 benzodiazepín-2-ona. La recristalización en alcoholisopro-
pílico proporciona cristales de punto de fusión 138° - 139°C.

Ejemplo 23

15 De manera semejante a la descrita en los Ejem-
plos 1 a 22, se preparan los siguientes compuestos:

5-Fenil-6-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,
p. f. 243° - 245°C.

20 5-Fenil-8-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,
p.f. 214°-215°C.

5-Fenil-9-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,
p.f. 174° - 176°C.

5-Fenil-8-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f.
225°C . (descomp.)

25 5-Fenil-9-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,
p.f. 146° - 147°C.

7-Metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,
p.f. 209° - 210°C.

7-Metoxi-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,
30 p.f. 216° - 218°C.

Z. MAX



- 8-Metoxi-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,
p.f. 186^o - 188^oC.
- 8-Metoxi-7-bromo-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-
2-ona, p.f. 260^o - 261^oC.
- 5 8-Trifluorometil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-
2-ona, p.f. 216^o - 218^oC.
- 7-Metilsulfonil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-
2-ona, p.f. 256^o - 258^oC.
- 7-Metilsulfinil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-
10 2-ona, p.f. 254^oC. (descomp.)
- 7-Ciano-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,
p.f. 238^oC. (descomp.)
- 7-Dimetilamino-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-
2-ona, p.f. 245^o - 247^oC.
- 15 7-Piperidino-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-
ona, p.f. 250^o - 252^oC.
- 5-(p-Clorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiaze-
pin-2-ona, p.f. 253^o - 254^oC.
- 5-(p-Clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,
20 p.f. 262^o - 263^oC.
- 5-(o-Metoxifenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiaze-
pin-2-ona, p.f. 205^o - 207^oC.
- 5-(m-Metoxifenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiaze-
pin-2-ona, p.f. 220^o - 222^oC.
- 25 5-(o-Clorofenil)-7,8-dimetil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodia-
zepin-2-ona, p.f. 259^o - 260^oC.
- 5-(o-Clorofenil)-7-dimetilamino-1,3-dihidro-2H-1,4-ben-
zodiazepin-2-ona, p.f. 245^o - 248^oC.
- 5-Fenil-7-bromo-8-metoxi-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiaze-
pin-2-ona, p.f. 260^o - 261^oC.
- 30

378754

23 MAY 1954



- 5-(o-Trifluorometilfenil)-7-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 226^o - 227^oC.
- 7,8-Dimetil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 255^o - 256^oC.
- 5 7-Cloro-9-metiltio-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 189-191^oC.
- 1-Metil-5-fenil-7-trifluorometoxi-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, Bisulfato p.f. 234^o - 236^oC.
- 1-Metil-5-fenil-7-ciano-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 158^o - 160^oC.
- 10 1-Propin(2)-il-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 140^o - 142^oC.
- 1-Metil-5-(o-fluorofenil)-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 132^o - 3^oC.
- 15 1-Etil-5-(p-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 129 - 130^oC.
- 1-Isopropil-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 145^o - 150^oC.
- 1-Etil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 132^o - 133^oC.
- 20 1-Alil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 105^o - 106^oC.
- 1-Bencil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 105^o - 106^oC.
- 25 5-(o-Clorofenil)-7-dimetilamino-1-metil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 112^o - 114^oC.
- 7-Dimetilamino-1-metil-5-(o-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 111^o - 114^oC.
- 7-Cloro-3-isopropil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 226^o - 227^oC.



23170

- 7-Cloro-3-metoximetil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzo-
diazepin-2-ona, p.f. 166^o - 167^oC.
- 7-Cloro-5-fenil-3-isobutil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiaze-
pin-2-ona, p.f. 213^o - 214^oC.
- 5 7-Cloro-5-fenil-3- β -metiltioetil-1,3-dihidro-2H-1,4-
benzodiazepin-2-ona, p.f. 179^o - 180^oC.
- 7-Cloro-5-fenil-3-(p-hidroxi-bencil)-1,3-dihidro-2H-1,4-
benzodiazepin-2-ona, p.f. 217^o - 218^oC.
- 10 7-Cloro-3-(p-metoxifenil)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-ben-
zodiazepin-2-ona, p.f. 237^o - 238^oC.
- 1-Metil-7-cloro-5-fenil-3-(p-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-
1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 200^o - 201^oC.
- 7-Cloro-3,5-difenil-1-metil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodia-
zepin-2-ona, p.f. 217^oC - 218^oC.
- 15 7-Cloro-1-metil-3-(p-metoxifenil)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-
1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 177^o - 178^oC.
- 5-(o-Nitrofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,
p.f. 206^o - 208^oC.
- 5-(o-Nitrofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiaze-
pin-2-ona, p.f. 226^o - 228^oC.
- 20 5-(m-Sulfamoilfenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzo-
diazepin-2-ona,
1-Metil-5-(2',6'-diclorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-
benzodiazepin-2-ona.
- 25 1-Metil-5-(o-nitrofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-ben-
zodiazepin-2-ona, p.f. 209^o - 212^oC.
- 1-Metil-5-(3',4',5'-trimetoxi-fenil)-7-cloro-1,3-dihidro-
2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 140^o - 142^oC.
- 1-Metil-5-(2'-cloro-5'-sulfamoil-fenil)-7-cloro-1,3-dihi-
dro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

30
14.5.70

378754



- 5-(2'-Piridil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,
p.f. 231^o - 232^oC. (descomp.)
- 5-(2'-Piridil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-
2-ona, p.f. 224^o - 226^oC. (descomp.)
- 5-(2'-Piridil)-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-
2-ona, p.f. 238^o - 240^oC.
- 5-(2'-Piridil)-1-metil-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzo-
diazepin-2-ona, p.f. 135^o - 137^oC.
- 5-(2'-Piridil)-3-metil-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzo-
diazepin-2-ona, p.f. 228^o - 229^oC. (descomp.)
- 5-(2'-Piridil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-
ona, p.f. 253^o - 255^oC. (descomp.)
- 1-Metil-5-(2'-tienil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-
2-ona, p.f. 107^o - 109^oC.
- 5-(2'-Tienil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-
2-ona, p.f. 212^o - 214^oC.
- 1-Metil-5-(2'-piridil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-
2-ona, p.f. 199 - 200^oC.
- 5-(2'-Pirrolil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-
2-ona, p.f. 262^o - 263^oC.

Ejemplo 24

A una solución de 0,2 g de 2-amino-5-cloro-
acetofenona en 30 ml de cloruro de metileno seco, se añaden 0,2 g de oxazolid-2,5-diona. A la mezcla se añaden 10 ml de cloruro de hidrógeno en éter. Se deja en reposo la mezcla, agitando ocasionalmente. La mezcla de reacción se vierte en agua, se hace básica con amoníaco acuoso y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se reúnen y se secan sobre sulfato sódico.



co, y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El residuo se recrystaliza en acetato de etilo obteniéndose 5-metil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona, como agujas incoloras; p. de f. 221° - 222°C.

5

Ejemplo 25

Utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 24 pero reemplazando la 2-amino-5-cloro-acetofenona por 2-metilamino-5-cloroacetofenona, se obtiene 1,5-dimetil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona que se recrystaliza en ciclohexano; p. de f. 141° - 143°C.

10

Ejemplo 26

Utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 24, pero reemplazando la 2-amino-5-cloroacetofenona por (2-amino-5-clorofenil)-ciclohexil-cetona, se obtiene 5-ciclohexil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona, que se recrystaliza en acetato de etilo; p. de f. 210° - 212°C.

15

20

Similarmente se preparan los siguientes compuestos:

1-Metil-5-etil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona; p.f. 97°C.

25

1-Metil-5-isopropil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona, p.f. 108°C.

5-Bencil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona, p.f. 156° - 159°C.

30

1-Metil-5-bencil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona, Clorhidrato ; p. de f. 214° - 216°C. (descomp.)

1-Ciclopropilmetil-5-bencil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-ben-

14.5.70



zodiazepín-2-ona, p. de f. 195°C (descomp.)

5-Ciclopentil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona, p.f. 175°C - 176°C.

5 5-Ciclohexil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona, p.f. 199°C - 201°C.

5-Ciclohexil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona, p.f. 212°C.

5-Ciclohexil-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona, p.f. 232°C - 233°C.

10 1-Metil-5-ciclohexil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona, p. de f. 149°C - 150°C.

5-Cicloheptil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona, p.f. 158°C - 160°C.

15 5-Cicloheptil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona, p. de f. 159°C - 161°C.

1-Metil-5-(1'-ciclohexenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona, p. de f. 144°C.

1-Metil-5-(1'-ciclohexenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona, p. de f. 163°C.

20 Ejemplo 27

A una solución de 0,1 g de 2-ciclopropilmetilamino-5-clorobenzofenona en 20 ml de cloruro de metileno anhidro, se añade 0,1 g de oxazolid-2,5-diona. A la mezcla se añaden 9 ml de cloruro de hidrógeno en éter, y se deja en reposo la mezcla, agitando ocasionalmente. La mezcla de reacción se vierte en agua, se hace básica con amoníaco acuoso y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se reúnen, secan sobre sulfato sódico y se elimina el disolvente bajo presión reducida. Se cristaliza el residuo en alcohol isopropílico

30



y recristaliza en alcohol isopropílico, obteniéndose 1-ciclopropilmetil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona con un rendimiento del 80%; p. de f. 142° - 144°C.

Ejemplo 28

5 Utilizando un procedimiento similar al del
Ejemplo 27, pero reemplazando la 2-ciclopropilmetilamino-
5-clorobenzofenona por 2-ciclopropilmetilamino-2'-fluoro-
5-clorobenzofenona, se obtiene 1-ciclopropilmetil-(β -fluoro-
fenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.
10 Esta base libre se trata con cloruro de hidrógeno etanó-
lico y se elimina el disolvente. El residuo se recrista-
liza en alcohol isopropílico-éter isopropílico obteniéndose el clorhidrato; p. de f. 195°C (descomp.).

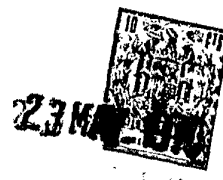
Ejemplo 29

15 Utilizando un procedimiento similar al del
Ejemplo 27, pero reemplazando la 2-ciclopropilmetilamino-
5-clorobenzofenona por 2-ciclopropilmetilamino-benzofenona,
se obtiene 1-ciclopropilmetil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-
20 benzodiazepín-2-ona, en forma de aceite. Esta base libre
se disuelve en éter y se trata con solución metanólica de
cloruro de hidrógeno obteniéndose el clorhidrato, p. f.
204°C (descomp.).

Ejemplo 30

25 A una solución de 0,2 g de clorhidrato de
2-(β -dietilamino-etilamino)-5-cloro-2'-fluorobenzofenona en 20 ml de cloruro de metileno anhidro, se añaden 0,2 g de oxazolid-2,5-diona. A esta mezcla se añaden 9 ml de cloruro de hidrógeno en solución etérea, bajo refrigeración. Se deja estar la mezcla a temperatu-

30
14.5.70



ra ambiente, agitando ocasionalmente. Se vierte la mezcla de reacción en agua, se alcaliniza con amoniaco acuoso y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se reúnen, se secan sobre sulfato sódico y se elimina el disolvente a presión reducida. Se trata el residuo con cloruro de hidrógeno en solución etanólica, obteniéndose el diclorhidrato de 1(β-dietilamino-etil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona, que se recristaliza en alcohol isopropílico obteniéndose cristales incoloros, p.f. 211° - 212°C (desc.).

Ejemplo 31

Utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 30, pero reemplazando el clorhidrato de 2-(β-dietilaminoetilamino)-5-cloro-2'-fluorobenzofenona por clorhidrato de 2-(β-dietilaminoetilamino)-5,2'-diclorobenzofenona, se obtiene 1-(β-dietilaminoetil)-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona, que se recristaliza en hexano; p. de f. 68° - 70°C.

Ejemplo 32

Utilizando un procedimiento similar al del ejemplo 30, reemplazando el clorhidrato de 2-(β-dietilaminoetilamino)-5-cloro-2'-fluorobenzofenona, por clorhidrato de 2-(β-dietilaminoetilamino)-5-nitrobenzofenona, se obtiene el diclorhidrato de 1-(β-dietilaminoetil)-5-fenil-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona, que se recristaliza en metanol-éter; p. f. 232° - 233°C. (descomp.).

Ejemplo 33

Utilizando un procedimiento similar al del

23 MAY



5 Ejemplo 30, pero reemplazando el clorhidrato de 2-(β -dietilaminoetilamino)-5-clorobenzofenona por el clorhidrato 2-(β -dietilaminoetilamino)-5-trifluorometil-benzofenona, se obtiene el diclorhidrato de 1-(β -dietilaminoetil)-5-fenil-7-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona, que se recristaliza en metanol-éter, p. f. 218° - 221°C.

Ejemplo 34

10 Utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 30, pero reemplazando el clorhidrato de 2-(β -dietilaminoetilamino)-5-cloro-2'-fluorobenzofenona por el clorhidrato de 2-(γ -dimetilaminopropilamino)-5-cloro-2'-fluorobenzofenona, se obtiene el diclorhidrato de 1-(γ -dimetilaminopropil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona, que se recristaliza en metanol-éter. p.f. 202° - 207°C. (descomp.).

Ejemplo 35

20 Utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 30, pero reemplazando la 2-(β -dietilaminoetilamino)-5-cloro-2'-fluorobenzofenona por 2-(γ -dimetilaminopropilamino)-5-bromobenzoil-7-piridina, se obtiene el diclorhidrato de 1-(γ -dimetilaminopropil)-5-(2'-piridil)-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona. p. de f. 181° - 183°C (descompone).

De forma semejante se preparan los compuestos siguientes:

30 Diclorhidrato de 1-(3'-metilaminopropil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona,
14.5.70 p.f. 193° - 196°C.



- 1-(3'-Dimetilaminopropil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p. f. 90^o - 92^oC.
- Diclorhidrato de 1-(2'-dimetilamino-1'-metiletil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 165^o - 168^oC.
- 5 Maleato de 1-(2'-pirrolidinoetil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 157^o - 159^oC.
- Maleato de 1-(2'-piperidinoetil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 172^o - 173^oC.
- 10 1-(2'-morfolinoetil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 144^o - 146^oC.
- 1-(2'-(4"-Metil-1"-piperazinil)etil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 159^o - 160^oC.
- Trimaleato de 1-(3'-(4"-2"-etoxietil)-1"-piperazinil)-propil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 129^o - 132^oC.
- 15 Clorhidrato de 7-cloro-5-fenil-1-(β -metiltioetil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 165^o - 167^oC. (descomp.).
- 20 7-Cloro-5-fenil-1-(β -etoxietil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 156^o - 158^oC.
- Clorhidrato de 7-cloro-5-fenil-1-(β -viniloxietil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 216^o - 218^oC. (descomp.).
- 25 7-cloro-5-fenil-1-(etoxicarbonilmetil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 116^o - 117^oC.
- 7-cloro-5-fenil-1-(β -acetoxietil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 102^o - 103^oC.
- 1-(β - Acetoxietil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 103 - 105^oC.
- 30 1-(β -Acetoxietil)-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-ben



zodiazepin-2-ona, p.f. 135^o - 137^oC.

1- β (3',4',5'-trimetoxibenzoiloxietil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 161^o - 163^oC.

5 1-(β -Etoxiacetoxietil)-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 154^o - 158^oC.

1-(β -Nicotinoiloxietil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 138^o - 140^oC.

10 1-(β -Isonicotinoiloxietil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 139^o - 142^oC.

Ejemplo 36

A una solución de 0,7 g de 2-(cianometilamino)-5-clorobenzofenona en cloruro de metileno anhidro, se añaden 0,7 g de oxazolid-2,5-diona. A la mezcla se añaden 7 ml de cloruro de hidrógeno en solución etérea, por debajo de 5^oC. Se agita la mezcla a 0 - 5^oC y después a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua de hielo, se neutraliza con amoníaco acuoso y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se reúnen, se secan sobre sulfato sódico y se elimina el disolvente, obteniéndose 1-cianometil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Esta sustancia se disuelve en éter y se trata con cloruro de hidrógeno en solución etérea, obteniéndose el clorhidrato. La recristalización en cloroformo—alcohol isopropílico proporciona el diclorhidrato de 1-cianometil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, en forma de prismas incoloros, p.f. 219^o -

14.5.70

- 45 -

378754

23 MAY



221°C. (descompone).

Ejemplo 37

Utilizando un procedimiento similar al del
Ejemplo 36, pero reemplazando la 2-(cianometilamino)-5-
cloro-benzofenona por 2-(cianometilamino)-5-nitrobenzo-
fenona, se obtiene 1-cianometil-5-fenil-7-nitro-1,3-dihidro-
2H-1,4-benzodiazepín-2-ona. Por recristalización en
etanol se obtienen cristales, p.f. 207- 208°C (descomp.).

De semejante manera se preparan los compues-
tos siguientes:

7-cloro-1-(N,N-dietilcarbamoilmetil)-5-fenil-1,3-dihidro-
2H-1,4-benzodiazepín-2-ona, p.f. 146°C - 148°C.

7-cloro-1-(N,N-dimetilcarbamoilmetil)-5-fenil-1,3-dihidro-
2H-1,4-benzodiazepín-2-ona, p.f. 178°C - 180°C.

7-cloro-1-(N-metilcarbamoilmetil)-5-(o-fluorofenil)-1,3-
dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona, p.f. 212°C - 214°C.

7-cloro-1-(N-etilcarbamoilmetil)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-
1,4-benzodiazepín-2-ona, p.f. 210°C - 212°C.

7-cloro-1-(N-metilcarbamoilmetil)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-
1,4-benzodiazepín-2-ona, p.f. 253°C - 254°C.

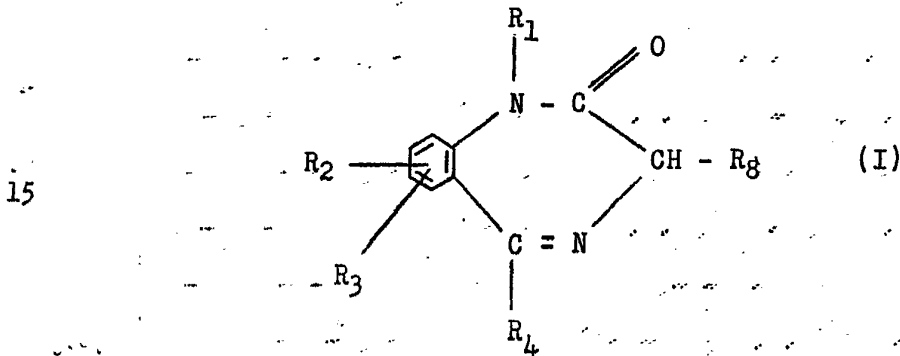
1-Carbamoilmetil-7-cloro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-ben-
zodiazepín-2-ona, p.f. 234°C - 235°C.

Esta solicitud que corresponde a las presen-
tadas en Japón, los días 18 de Abril de 1.969, bajo el N°
30601/69; 30603/69, 30606/69; 24 de Abril de 1.969, bajo
el N° 32220/69; 28 de Mayo de 1.969, bajo el N° 41873/69;
29 de Mayo de 1.969, bajo el N° 42213/69 y 3 de Julio de
1.969, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vi-
gente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

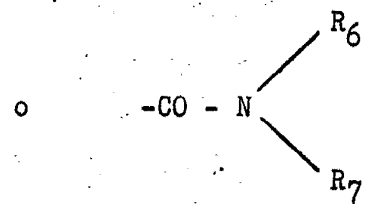
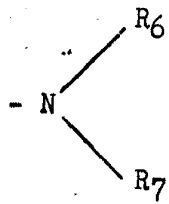
5 Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10 1.- Un procedimiento para producir derivados de benzodiazepina y sus sales por adición de ácido, representados por la fórmula



20 en la que R₁ representa hidrógeno, alcoholo de C₁ - 4, alqueno de C₂ - 4, alquino de C₃ - 4, o un grupo de fórmula -C_nH_{2n}.R₅ donde n es un número entero comprendido entre 1 y 4 y R₅ representa halógeno, trifluorometilo, ciano, cicloalcoholo de C₃ - 7, alcoxi de C₁ - 4, alcoholitio de C₁ - 4, alquenoiloxi de C₂ - 4-carbamoilo, alcohol de C₁ - 4-carbamoilo, aciloxi, alcoholo de C₁ - 4-carbonilo, fenilo, fenilo sustituido, o R₅ representa un grupo representado por la fórmula

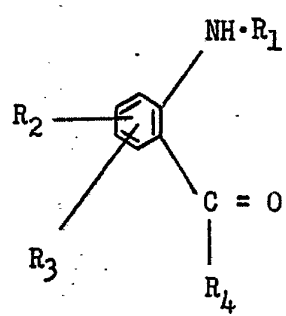
30
14.5.70



- 47 - 378754

23 MAY 1960

donde R_6 significa hidrógeno o alcoholo de C_{1-3} y R_7 significa alcoholo de C_{1-3} ; con tal que R_6 y R_7 puedan formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un anillo heterocíclico de 5 ó 6 átomos, facultativamente sustituido, y dicho anillo heterocíclico pueda contener, además, un hetero átomo; R_2 representa hidrógeno, halógeno, alcoholo de C_{1-4} , nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, di-(alcoholo de C_{1-4})amino, piperidino, alcoxi de C_{1-4} , alcoholo de C_{1-4} , alcohol-sulfonilo de C_{1-4} , alcohol-sulfonilo de C_{1-4} , carbamoilo o sulfamoilo; R_3 representa hidrógeno, nitro, alcoholo de C_{1-4} o halógeno; R_4 representa alcoholo de C_{1-4} , cicloalcoholo de C_3-7 , cicloalqueno, fenilo, fenilo sustituido, fenilo-alcoholo de C_{1-3} , o un heterociclo; R_8 representa hidrógeno, alcoholo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} -alcoholo de C_{1-4} , alcoholo de C_{1-4} , alcoholo de C_{1-4} -alcoholo de C_{1-4} , fenilo, fenilo sustituido por halógeno o alcoxi de C_{1-2} , bencilo o hidroxibencilo; - que comprende hacer reaccionar un derivado de aminofenil-cetona, representado por la fórmula,

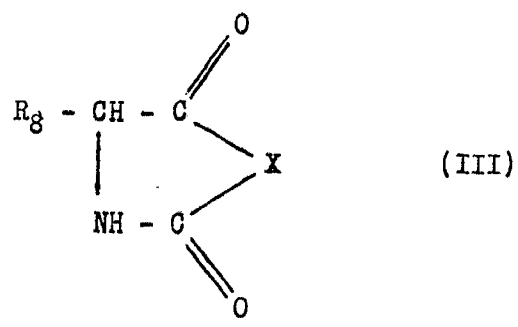


25

30

14.5:70

en la que $R_1, R_2, R_3,$ y R_4 son los mismos que se ha definido anteriormente, con un derivado de 2,5-diona, representado por la fórmula,



5

en la que R_g tiene el mismo significado anteriormente expuesto, y X representa oxígeno o azufre.

10

2.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la reacción se efectúa en un disolvente o mezcla disolvente.

15

3.- Un procedimiento, según la reivindicación 2, en el que el disolvente es cloroformo, tetracloruro de carbono cloruro de metileno, cloruro de etileno, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, agua, metanol, etanol, dimetilformamida, o dimetil sulfóxido.

20

4.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la reacción se efectúa en presencia de un ácido.

25

5.- Un procedimiento, según la reivindicación 4, en el que el ácido es cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido polifosfórico, trifluoruro de boro, o ácido paratoluen-sulfónico.

30
14.5.70

6.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre -25°C y + 120°C.

7.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la reacción se efectúa a una temperatura



16 AGO. 1972

comprendida entre 0°C y 30°C.

8.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, en el que se emplea por lo menos 1 mol del derivado de 2,5-diona, por mol del derivado aminofenil cetónico.

9.- UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR DERIVADOS DE BENZODIAZEPINA Y SUS SALES POR ADICION DE ACIDO.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

La presente Memoria consta de cincuenta hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 16 AGO. 1972

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poderes

9.8.72

- 50 -

378754