

389084

P.- 47.251

Pos-24667  
Sumitomo

14



**Memoria descriptiva**

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I.P.C.  
CLASE C07 A61  
SUBCLASE D K

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED

entidad / de nacionalidad japonesa

con domicilio en 15, Kitahama-5-chome, Higashi-ku, Osaka,  
Japón

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR DERIVADOS DE BENZODIA  
ZEPINAS"

(Clase Internacional C07d)

10.4.71.

389084

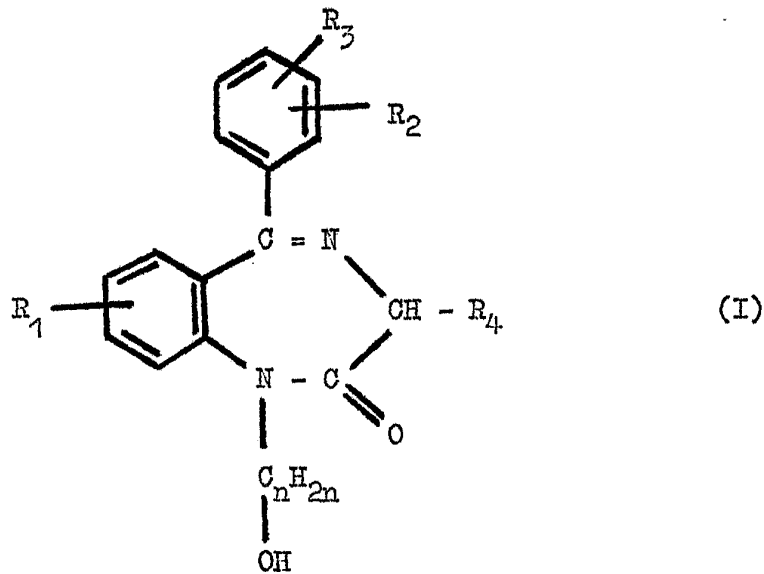
14 A



Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para producir derivados de benzodiazepina. Más particularmente, esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina representados por la fórmula

5

10



15

20

en la que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo trifluorometilo o un grupo alcoxi  $C_{1-4}$ ;  $R_2$  y  $R_3$  representan individualmente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo  $C_{1-4}$ , o un grupo trifluorometilo;  $R_4$  representa hidrógeno, un grupo alcoholo  $C_{1-4}$ , un grupo fenilo o un grupo aralcoholo; y  $n$  representa un número entero de 1 a 4.

25

En los compuestos representados por la fórmula (I) antedicha, los ejemplos del átomo de halógeno incluyen cloro, bromo, yodo y flúor; y el grupo alcoholo  $C_{1-4}$  incluye los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y butilo terciario; los ejemplos del grupo alcoxi  $C_{1-4}$  incluyen los grupos metoxi,

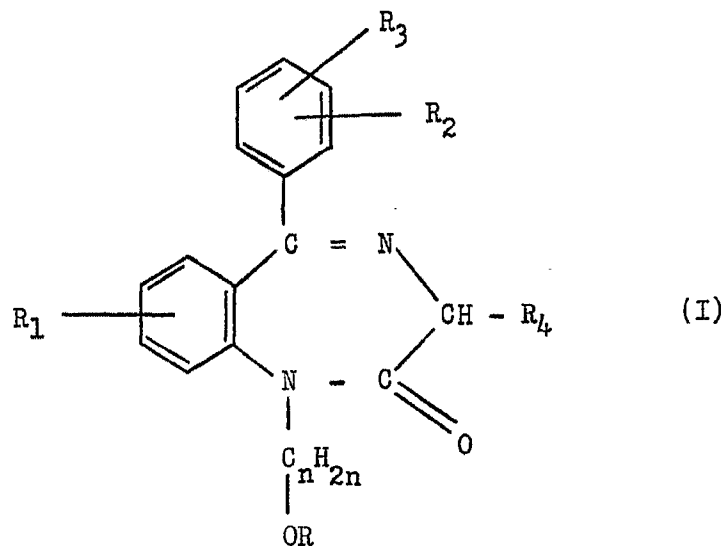
30..

10.4.71.



etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y butoxi terciario. El grupo  $-C_nH_{2n}-$  es un grupo alcoholeno recto o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, metileno, etileno, metiletileno, trimetileno, etiletileno, y similares.

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir derivados de 1-hidroxi-alcohol-benzodiazepina, y sus sales, representados por la fórmula general (I) antedicha, hidrolizando un derivado de benzodiazepina, o sal del mismo, representado por la fórmula



donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $n$  son como se han definido anteriormente, y R representa un grupo acilo carboxílico, un grupo tetrahydrofuranilo o un grupo tetrahydropiranilo, con un agente hidrolizante. En la fórmula (II) anterior, los grupos acilo representativos son grupos alcanóilo inferior tales como acetilo, propionilo, isobutiroilo, heptanoilo, trimetilacetilo, y similares; alquenoilo inferior, tales como acrilóilo, metacrilóilo y similares; cicloalcohol-alcanóilo inferior, donde el cicloalcoholo tie

389084



ne un anillo de 5-6 miembros, tales como beta-ciclopentilpropionilo, beta-ciclohexilpropionilo, y similares; benzóilo, fenil-alcanoílo inferior ó -alquenoílo inferior, tales como fenilacetilo, beta-fenilpropionilo, cinamoílo y similares; fenoxi-alcanoílo inferior, tal como p-clorofenoxiacetilo; y piridilcarbonilo, tal como nicotinoílo e isonicotinoílo. En los grupos de acilo que contienen un grupo fenilo, el anillo de benceno de los mismos puede ser no sustituido o sustituido por cualquier número y clase de sustituyente que sea inerte bajo las condiciones de reacción, incluyendo alcoholo inferior, alcoxi inferior, halógeno, tal como cloro, flúor, bromo y yodo, y nitro. Los ejemplos del anillo de benceno sustituido son p-tolui-  
lo, 3,4-dimetoxifenilo, 2-bromofenilo y p-nitrofenilo. El grupo alcoholo inferior y los grupos alcoxi inferior tienen preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

Los derivados de benzodiazepina representados por la fórmula (I) tienen efectos prominentes como tranquilizantes, relajantes musculares, antiespasmódicos, anticonvulsivos e hipnóticos, y son de gran importancia como medicamentos.

Según la técnica anterior, los derivados de 1-hidroxi-alcohol-benzodiazepina de la fórmula (I) se obtenían, por ejemplo, sintetizando 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona no sustituida en posición 1, y después hidroxi-alcoholando el compuesto resultante con un halogenuro de hidroxi-alcoholo, preferiblemente después de convertir el compuesto no sustituido en posición 1 en un derivado de 1-sodio del mismo. (J.V. Earley y otros., J. Med. Chem., 11, 774-777 (1968); Patente de los EE.UU.

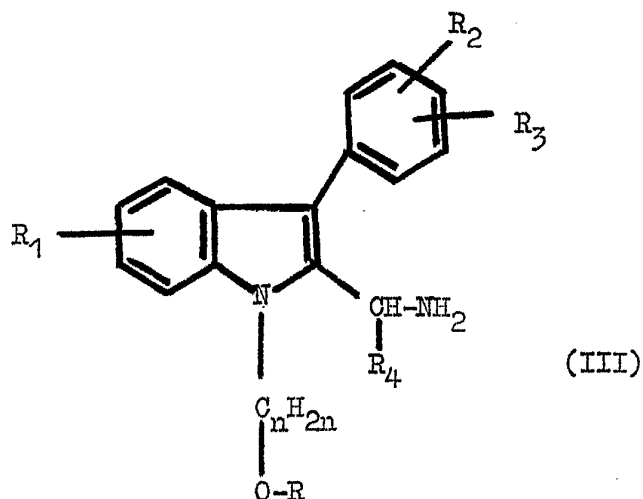
10.4.71.



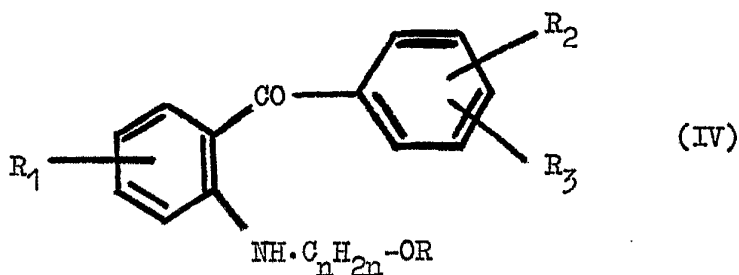
Nº 3.391.138).

Según el procedimiento de la presente invención, se ha comprobado, inesperadamente, que el derivado de benzodiazepina de la fórmula (II) puede ser hidrolizado selectivamente en la posición 1 tratándolo con un agente hidrolizante, para dar el correspondiente derivado de 1-hidroxialcohol-1,4-benzodiazepin-2-ona, de modo uniforme y económico, en alto rendimiento y elevada pureza.

Los derivados de benzodiazepina de la fórmula (II) son preparados fácilmente tratando un derivado de 2-aminometilindol representado por la fórmula



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R$  y  $n$  son como se han definido anteriormente, con un agente oxidante, o tratando derivados de benzofenona representados por la fórmula



10.4.71.

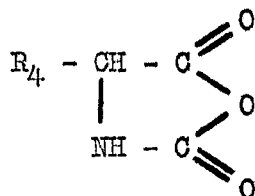
389084

14 AB



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R$  y  $n$  son como se han definido anteriormente, con un derivado de oxazolidina-2,5-diona representado por la fórmula

5



(V)

en la que  $R_4$  es como se ha definido anteriormente.

10

Para producir los derivados de 1-hidro-xialcohol-benzodiazepina de la fórmula (I) según la presente invención, los derivados de benzodiazepina de la fórmula (II), o sus sales, son hidrolizados selectivamente en un disolvente o mezcla de disolventes en presencia de un agente hidrolizante.

15

Disolventes adecuados incluyen agua o alcohol inferior, tal como metanol, etanol, isopropanol, o mezclas de agua y un disolvente orgánico, tal como alcohol inferior (por ej. metanol, etanol, propanol e isopropanol), dioxano, etilenglicol, propilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monobutílico de etilenglicol, éter dimetílico de etilenglicol, éter dietílico de etilenglicol, éter de alcohol inferior de dietilenglicol, sulfóxido de dimetilo, y similares. Ejemplos de los agentes hidrolizantes incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio, carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio, alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido de sodio y etóxido

20

25

30

10.4:71.



de sodio, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido p-toluensulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido fórmico. La reacción se efectúa generalmente a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente -5°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado.

En el caso de un compuesto de la fórmula (II) en el que R es un grupo de acilo carboxílico tal como acetilo, benzóilo o similar, la hidrólisis puede efectuarse preferiblemente en presencia de cantidades en pequeño exceso de una base en un disolvente adecuado, a temperatura ambiente o inferior.

En el caso de un compuesto de la fórmula (II) en el que R es tetrahidrofurano o tetrahidropirano, la hidrólisis puede efectuarse preferentemente en presencia de cantidades en pequeño exceso de un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, a temperatura ambiente o inferior, o en presencia de un ácido orgánico tal como el ácido p-toluensulfónico a la temperatura de reflujo del disolvente empleado.

El derivado de 1-hidroxiálcohol-1,4-benzodiazepin-2-ona obtenido por el procedimiento antes citado puede aislarse también en forma de una sal por adición de ácido por tratamiento con un ácido (por ej. un ácido mineral tal como el clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico o crómico, o un ácido orgánico, tal como el maleico, fumárico, succínico, o acético).

A continuación se explican los procedimientos para preparar los derivados de benzodiazepina de la

389084



fórmula (II).

Los derivados de benzodiazepina de la fórmula (II) pueden producirse tratando un derivado de 2-aminoetilindol, o sal del mismo, representado por la fórmula (III), con un agente oxidante.

Ejemplos de las sales de los derivados de 2-aminoetilindol incluyen clorhidrato, bromhidrato o sulfato. El agente oxidante para este proceso incluye, por ejemplo, ozono, peróxido de hidrógeno, perácidos (por ej. ácidos perfórmico, peracético y perbenzoico), ácido crómico, peryodato de sodio, permanganato de potasio y dióxido de manganeso, pero no se limitan a los compuestos nombrados. Los agentes oxidantes preferibles son el ozono o el ácido crómico. En general, la reacción transcurre fácilmente a temperatura ambiente, pero las temperaturas pueden ser superiores o inferiores, según se necesite para efectuar el control deseado de la reacción, y la temperatura de reacción varía también según el agente oxidante empleado. La reacción es efectuada preferiblemente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes. El disolvente elegido depende del agente oxidante empleado, y se selecciona del grupo que consta de agua, acetona, tetracloruro de carbono, ácido acético, ácido sulfúrico y similares. El agente oxidante se emplea en la cantidad estequiométrica, o mayor.

Si la oxidación se efectúa empleando ácido crómico en presencia de ácido acético, es preferible que el ácido crómico pueda utilizarse en 2-3 veces la cantidad equimolar, y la reacción pueda efectuarse a la temperatura ambiente. Un derivado de 2-aminometilindol se di-

10.4.71.



suelve o se pone en suspensión en el disolvente, y el agente oxidante se añade a la disolución o suspensión con agitación.

5 Si la oxidación se efectúa empleando ozono, un derivado de 2-aminometilindol se disuelve o se pone en suspensión en el disolvente, tal como ácido fórmico, ácido acético, tetracloruro de carbono, o similar, y se hace burbujear oxígeno ozonizado en la disolución o suspensión, preferiblemente a temperatura ambiente, con agitación.

10 El derivado de benzodiazepina deseado puede separarse de la mezcla de reacción en forma cruda por extracción con o sin neutralización previa, y después evaporando a sequedad. Los derivados de benzodiazepina obtenidos de la manera descrita anteriormente no necesitan  
15 ser aislados, sino que pueden ser hidrolizados directamente en presencia de un ácido o una base adecuados, para obtener los derivados de 1-hidroxilbenzodiazepina.

Los derivados de benzodiazepina de la fórmula (II) pueden prepararse también tratando un derivado  
20 de benzofenona representado por la fórmula (IV) con un derivado de oxazolidina-2,5-diona de la fórmula (V), en un disolvente o mezcla de disolventes. Disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, cloroformo, tetracloruro de carbono, cloruro de metileno, cloruro de etileno, éter, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, agua, metanol,  
25 etanol, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, o una mezcla de los mismos. La reacción se efectúa, en general, en presencia de un ácido. Los ácidos empleados en este procedimiento incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácidos poli-  
30

389084

14



fosfóricos, trifluoruro de boro y ácido paratoluensulfónico. La reacción es efectuada a una temperatura comprendida entre  $-25^{\circ}\text{C}$  y aproximadamente  $120^{\circ}\text{C}$ , y más preferiblemente desde aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $30^{\circ}\text{C}$ .

5 Pueden emplearse también temperaturas superiores o inferiores a los intervalos antedichos, pero son menos preferidas. En la mayoría de los casos, la reacción puede efectuarse a temperatura ambiente o inferior. La presión no es necesariamente crítica, y el procedimiento puede efectuarse a presión atmosférica, o a presión superior o inferior a la atmosférica. Si se desea, la reacción puede efectuarse en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno, argón o similar. Aunque la proporción molar del derivado de oxazolidina-2,5-diona al derivado de benzofenona no es crítica, es preferible utilizar al menos cantidad estequiométrica del reactivo. En la mayoría de los casos, es más preferible emplear cantidades en excesos del derivado de oxazolidina-2,5-diona.

10

15

Los derivados de benzodiazepina obtenidos de la manera descrita anteriormente no necesitan ser aislados, sino que pueden ser hidrolizados directamente en un disolvente o mezcla de disolventes, en presencia de un ácido o base adecuados, hasta el derivado deseado de 1-hidroxiálcohol-benzodiazepina.

20

El derivado de benzodiazepina obtenido según los procedimientos antes citados puede ser aislado también en forma de una sal por adición de ácido por tratamiento con un ácido, por ej. un ácido mineral, tal como el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico, o un ácido orgánico, tal como el ácido maleico.

25

30

10.4.71.



fumárico, succínico, fórmico o acético.

Esta invención se expone además en los siguientes Ejemplos de realizaciones preferidas de la misma, que se presentan con fines de ilustración y no con el de  
5 limitar el objeto de la invención.

Ejemplo 1

Se hace burbujear oxígeno ozonizado en una disolución agitada de 1 g. de 1-(beta-acetoxietil)-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol en 20 ml. de ácido acético a  
10 temperatura ambiente, durante 2 horas. La mezcla de reacción es vertida en agua de hielo, neutralizada con agua amoniacal, y sometida a extracción con cloruro de metileno. Los extractos en cloruro de metileno se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad.  
15 El residuo se disuelve en 30 ml. de etanol. A la disolución se añade disolución acuosa al 20% de hidróxido de sodio, y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vierte en agua y se somete a extracción con cloruro de metileno. Los extractos en cloruro de metileno se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad. El residuo es recristalizado a partir de etanol, dando 1-(beta-hidroxietil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en forma de prismas incoloros, de p. de f.  
20 158-160°C.

Ejemplo 2

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, pero sustituyendo el 1-(beta-acetoxietil)-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol por clorhidrato de  
30 1-(beta-acetoxietil)-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-clo

10.4.71.

389084

14



roindol, se obtiene 1-(beta-hidroxi-etil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en forma de un aceite amarillo. Este producto se disuelve en éter seco y se trata con cloruro de hidrógeno etéreo seco para dar el clorhidrato. La recristalización a partir de metanol-éter da prismas amarillos pálidos, de p. de f. 194 - 196°C (con descomposición).

Ejemplo 3

Una disolución de 1 g. de anhídrido crómico en 1 ml. de agua se añade a una disolución de 1 g. de 1-(beta-acetoxietil)-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol en 10 ml. de ácido acético, a temperatura ambiente. Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción es vertida en agua de hielo, neutralizada con amoníaco acuoso, y sometida a extracción con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno son reunidos y concentrados hasta sequedad. El residuo se disuelve en 30 ml. de etanol, y a la disolución se añaden 3 ml. de disolución acuosa al 20% de hidróxido de sodio. La mezcla se deja reposar durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se vierte en agua y se somete a extracción con cloruro de metileno. Los extractos en cloruro de metileno se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad. El residuo se recristaliza a partir de etanol para dar 1-(beta-hidroxi-etil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de p. de f. 158-160°C.

De modo similar, empleando el procedimiento anterior pero sustituyendo el 1-(beta-acetoxietil)-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol por clorhidrato de 1-(be-

10.4.71.

389084



ta-acetoxietil)-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol, se obtiene clorhidrato de 1-(beta-hidroxi-etil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de p. de f. 194-196°C (descomposición).

5

Ejemplo 4

10

15

20

25

30

10.4.71.

Una disolución de 1 g. de anhídrido crómico en 1 ml. de agua se añade a una mezcla de 1 g. de 1-(beta-tetrahidropiran-2-iloxi-etil)-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol y 20 ml. de ácido acético a menos de 20°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se vierte en agua de hielo, se hace básica con amoníaco acuoso y se somete a extracción con cloruro de metileno. Los extractos en cloruro de metileno se reúnen, se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad. Al residuo se añaden 15 ml. de etanol y 0,5 g. de ácido p-toluensulfónico, y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla resultante se concentra bajo presión reducida, se diluye con agua, se basifica con amoníaco y se somete a extracción con cloruro de metileno. Los extractos en cloruro de metileno se reúnen, se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio, y se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se extrae bajo presión reducida. El residuo se recristaliza a partir de etanol para dar 1-(beta-hidroxi-etil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de p. de f. 158-160°C.

De modo similar, empleando el procedimiento anterior pero sustituyendo el 1-(beta-tetrahidropiran-2-iloxi-etil)-2-aminometil-3-(o-fluorofenil)-5-cloroindol,



389084

se obtiene 1-(beta-hidroxietil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de p. de f. 114 - 116°C.

De modo similar, empleando el procedimiento anterior, se obtienen los compuestos siguientes:

1-(beta-hidroxietil)-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de p. de f. 115-116°C.

1-(gamma-hidroxipropil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de p. de f. 155-156°C.

Ejemplo 5

A una disolución de 1 g. de 2-(beta-acetoxietil)-amino-5-cloro-benzofenona en 20 ml. de cloruro de metileno se añaden 1,2 g. de oxazolidina-2,5-diona. A la mezcla se añaden 10 ml. de cloruro de hidrógeno en éter con enfriamiento, y la mezcla se agita a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua, se neutraliza con amoníaco acuoso, y se somete a extracción con cloruro de metileno. Los extractos en cloruro de metileno se reúnen y se concentran hasta sequedad. El residuo se disuelve en 30 ml. de etanol. A la disolución se añaden 3 ml. de disolución de hidróxido de sodio al 20%, y la mezcla se deja reposar durante la noche. La mezcla resultante se vierte en agua y se somete a extracción con cloruro de metileno. Los extractos en cloruro de metileno se reúnen y se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente es extraído. El residuo se recristaliza a partir de etanol, dando 1-(beta-hidroxietil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de p. de f. 158-160°C.

De modo similar, empleando el anterior procedimiento pero sustituyendo la 2-(beta-acetoxietil)amino-



5-clorobenzofenona por 2-(beta-acetoxietil)amino-5-cloro-2'-fluoro-benzofenona, se obtiene clorhidrato de 1-(beta-hidroxietil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de p. de f. 194-196°C (con descomposición).

#### Ejemplo 6

A una disolución de 0,2 g. de 1-(beta-acetoxietil)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 10 ml. de etanol se añade disolución acuosa de hidróxido de sodio, y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vierte en agua y se somete a extracción con cloruro de metileno. Los extractos en cloruro de metileno se reúnen, se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio, y se extrae el disolvente. El residuo se recristaliza a partir de etanol, para dar 1-(beta-hidroxietil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de p. de f. 158-160°C.

La 1-(beta-acetoxietil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona como material de partida de este ejemplo se obtiene como sigue.

Una disolución de 1 g. de anhídrido crómico en 1 ml. de agua se añade a una mezcla de 1 g. de clorhidrato de 1-(beta-acetoxietil)-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol y 20 ml. de ácido acético. La mezcla se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con agua, se basifica con amoníaco acuoso y se somete a extracción con éter. Los extractos en éter se reúnen y se secan sobre sulfato de sodio, y se extrae el disolvente. El residuo se cromatografía sobre

10.4.71.

389084



5 gel de sílice en cloroformo, eluyendo con cloroformo, para dar 1-(beta-acetoxietil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. El clorhidrato, obtenido de la manera usual con cloruro de hidrógeno en éter, se re-

5 cristaliza a partir de metanol-acetona para dar prismas incoloros, de p. de f. 193-195°C (con descomposición).

Empleando el procedimiento anterior, pero substituyendo la 1-(beta-acetoxietil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona por 1-(beta-benzoiloxietil)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,

10 se obtiene 1-(beta-hidroxietil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de p. de f. 158-160°C.

De modo similar, se obtienen los compuestos siguientes:

15 Clorhidrato de 1-(beta-hidroxietil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p. de f. 194-196°C (con descomposición).

1-(beta-hidroxietil)-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p. de f. 115-116°C.

20 1-(beta-hidroxietil)-5-fenil-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p. de f. 235-236°C.

1-(gamma-hidroxipropil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p. de f. 155-156°C.

#### Ejemplo 7

25 Una mezcla de 1 g. de 1-(beta-tetrahidropirran-2-iloxietil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 0,5 g. de ácido p-toluensulfónico y 15 ml. de etanol se calienta bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo se diluye con agua, se basifica con agua amoniacal y se somete

30  
10.4.71.



a extracción con cloruro de metileno. Los extractos en cloruro de metileno se reúnen, se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se extrae bajo presión reducida. El residuo se recristaliza a partir de etanol para dar 1-(beta-hidroxietil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de p. de f. 158-160°C.

Empleando el procedimiento anterior, pero substituyendo la 1-(beta-tetrahidropiran-2-iloxietil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona por 1-(beta-tetrahidrofuraniletal)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se obtiene clorhidrato de 1-(beta-hidroxietil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de p. de f. 194-196°C (con descomposición).

De modo similar se obtienen los compuestos siguientes:

1-(beta-hidroxietil)-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de p. de f. 114-116°C.

1-(beta-hidroxietil)-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de p. de f. 115-116°C.

1-(gamma-hidroxipropil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de p. de f. 155-156°C.

La presente solicitud que corresponde a las presentadas en Japón, el 11 de Marzo de 1.970, bajo el N° 21144/70; 16 de Marzo de 1.970, N° 22400/70; 16 de Marzo de 1.970, N° 22401/70; 2 de Septiembre de 1970, N° 77322/70 y 4 de Septiembre de 1.970, N° 78082/70, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

389084 14 AB

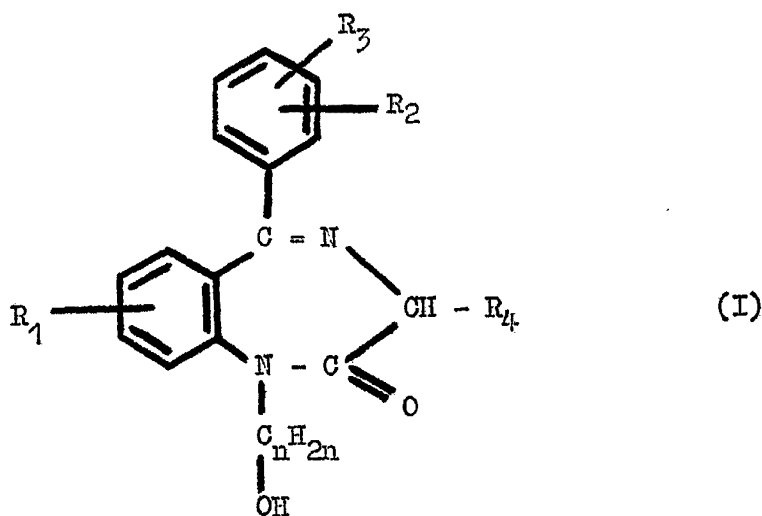


REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa tente de Invención en España, por VEINTE años, son los si guientes:

5

1.- Un procedimiento para producir deriva dos de benzodiazepina representados por la fórmula



en la que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo trifluorometilo o un grupo alcoxi  $C_{1-4}$ ;  $R_2$  y  $R_3$  representan, individualmen te, un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo  $C_{1-4}$ , un áto mo de halógeno o un grupo trifluorometilo;  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo  $C_{1-4}$ , un grupo fenilo o un grupo aralcoholo; y  $n$  representa un número en tero de 1 a 4, o sales de los mismos, que comprende hidro

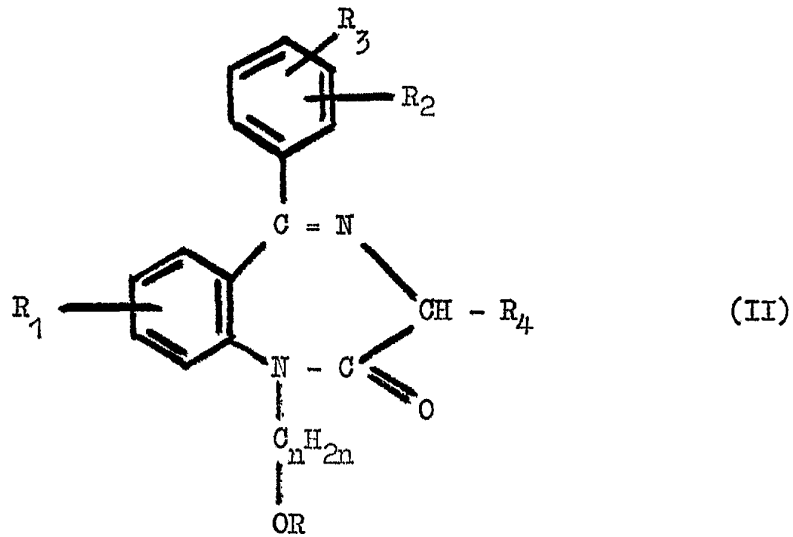
10

14

10.4.71.



lizar un derivado de benzodiazepina, o una sal del mismo, representado por la fórmula

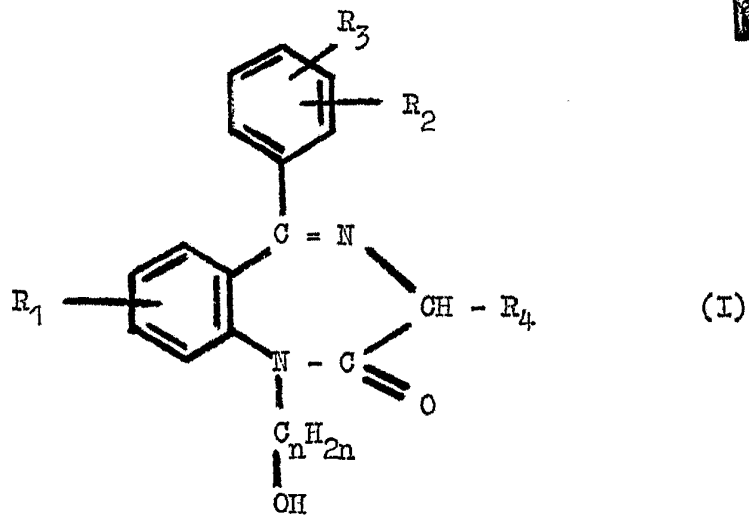


en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $n$  son como se han definido anteriormente, y R representa un grupo acilo carboxílico, un grupo tetrahydrofuranilo o un grupo tetrahidropirani-  
5 lo.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente hidrolizante es un hidróxido de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalinotérreo, un carbonato de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalino, o un ácido mineral u orgánico.  
10

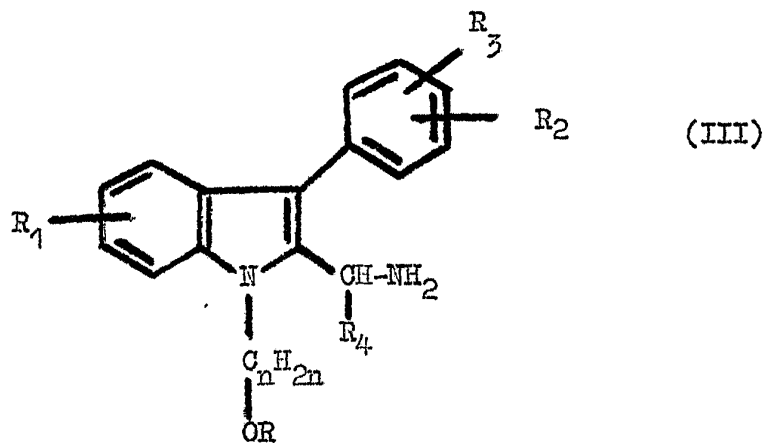
3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción es efectuada en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes.  
15

4.- Un procedimiento para producir derivados de benzodiazepina representados por la fórmula



5 en la que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo trifluorometilo o un grupo alcoxi  $C_{1-4}$ ;  $R_2$  y  $R_3$  representan, individualmente, hidrógeno, un grupo alcoholo  $C_{1-4}$ , un átomo de halógeno, o un grupo trifluorometilo;  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo  $C_{1-4}$ , un grupo fenilo o un grupo aralcoholo; y  $n$  representa un número entero de 1 a 4, o sales de los mismos, que comprende tratar un derivado de 2-aminometilindol, o sal del mismo, representado por la fórmula

10



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $n$  son como se han definido anteriormente.

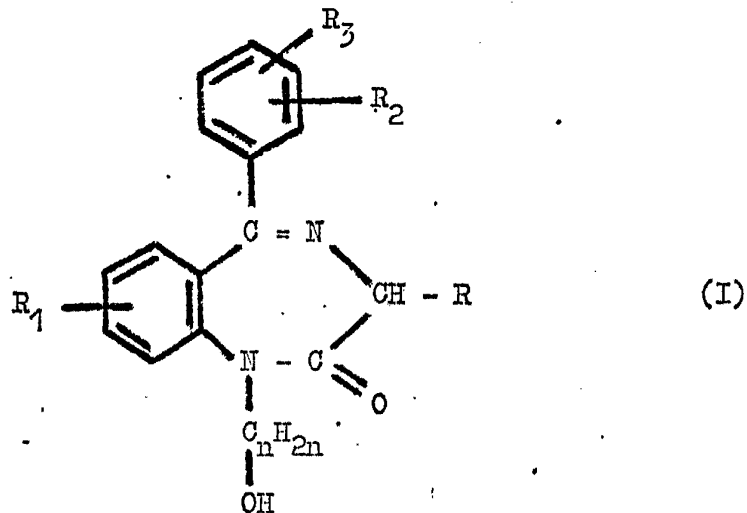
10.4.27.



teriormente, y R representa un grupo acilo carboxílico, un grupo tetrahidrofuranilo o un grupo tetrahidropiraniilo, con un agente oxidante; y después hidrolizar el compuesto resultante.

5

5.- Un procedimiento para producir derivados de benzodiazepina representados por la fórmula



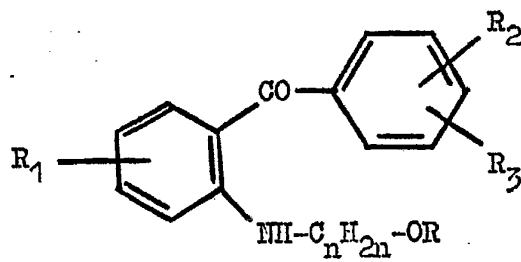
10

en la que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo trifluorometilo o un grupo alcoxi  $C_{1-4}$ ;  $R_2$  y  $R_3$  representan, individualmente, un grupo alcoholo  $C_{1-4}$ , un átomo de halógeno, o un grupo trifluorometilo;  $R_4$  representa hidrógeno, un grupo alcoholo  $C_{1-4}$ , un grupo fenilo o un grupo analcoholo; y  $n$  representa un número entero de 1 a 4, o sales de los mismos, que comprende tratar un derivado de benzofenona representado por la fórmula

15

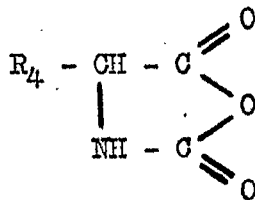
10.4.71.

389084



(IV)

5 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $n$  son como se han definido anteriormente, y R representa un grupo acilo carboxílico, un grupo tetrahidrofuranilo o un grupo tetrahidropiraniilo, con un derivado de oxazolidina-2,5-diona representado por la fórmula



(V)

en la que  $R_4$  es como se ha definido anteriormente; y después hidrolizar el compuesto resultante.

6.- Un procedimiento para producir derivados de benzodiazepinas.

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

Esta Memoria consta de veintidós hojas escritas a máquina por una sola cara.

4 MAY 1977

Madrid,

P. A.

Alberto de M...  
Per Esp...

G.D.S.  
10.4.71.