

406637

13



406637

Int. Cl.²: C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

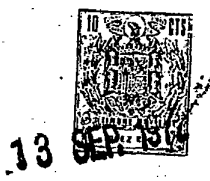
SOLICITANTE: GRC COMPAGNIA DI RECERCA CHIMICA, S.A.

RESIDENCIA: Via Motta 18, 6830 CHIASSO (Suiza)

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE
DERIVADOS DE LAS 1,4-BENZODIAZEPIN-2-
ONAS".

Prioridad: Patentes suizas n.º 13498/71 del 15-9-71
7856/72 " 26-5-72

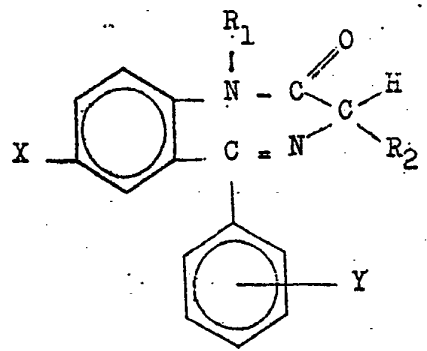
406637



1

Nuestro invento se refiere a la obtención de derivados de las 1,4-benzodiazepin-2-onas no descritos hasta ahora, de la fórmula general

5



I

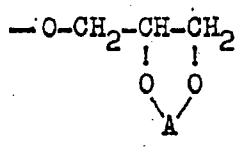
10

en la que R₁ significa hidrógeno o un radical alquilo conteniendo a lo sumo 4 átomos de carbono en la cadena,

15

R₂, un grupo hidroxialquilo conteniendo a lo sumo 6 átomos de carbono en la cadena, y al menos un grupo hidroxilo, un grupo tricloroacetilo, un grupo amino terciario, un grupo fenilamino terciario o grupo fenilalcoholamino terciario mixto, un grupo amino terciario heterocíclico o grupo amino terciario heterocíclico sustituido, 1 radical piridílico que puede estar sustituido en las posiciones 2,3, 4 ó 5, un grupo 1-alcoholmorfolino o 1-fenilmorfolino, que también puede ser sustituido o un radical de fórmula:

20



25

donde A representa dos hidrógenos o un grupo (CH₃)₂C<.

Siempre que R₂ significa uno de los grupos amino terciarios indicados más arriba, se encuentran los compuestos de la fórmula general I en la forma de sales amónicas cuaternarias;

30

Y, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un

406637

13



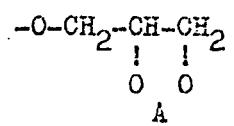
1

grupo trifluorometilo,

X, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro o un grupo trifluorometilo,

5

con la condición de que cuando R₂ es el radical



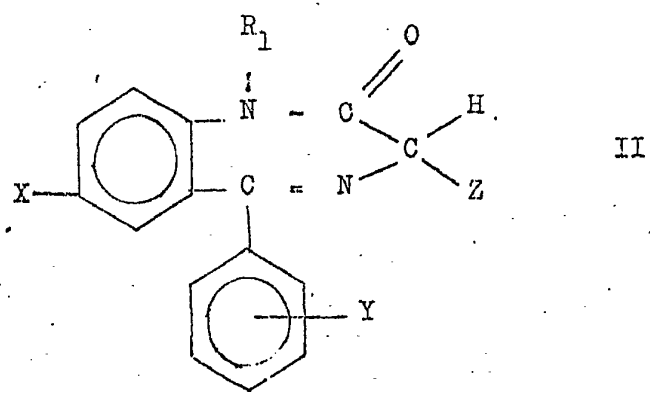
10

donde A tiene el significado dado anteriormente, R₁ es hidrógeno o un radical alquilo, Y es hidrógeno y X no puede ser trifluorometilo y cuando R₂ es uno cualquiera de los restantes grupos citados, R, solo puede ser un radical alquilo con teniendo a lo sumo 4 átomos de carbono.

15

Los compuestos de la fórmula general I se obtienen conforme a nuestro procedimiento a partir de los compuestos de la fórmula general:

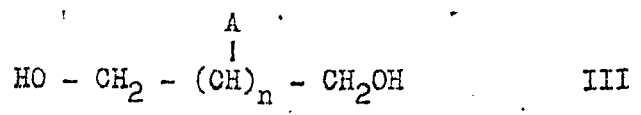
20



25

en la que las designaciones R₁, X e Y tienen el mismo significado que en la fórmula I, y siendo Z un átomo de halógeno o un grupo hidroxil -si bien únicamente para la reacción con los compuestos de la fórmula general IV- mediante la reacción con los polialcoholes de la fórmula general:

30



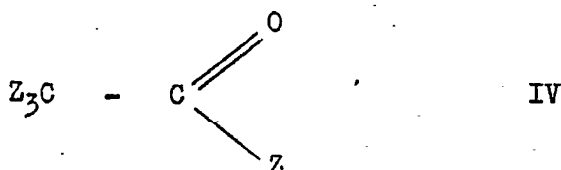
406637

- 4 -



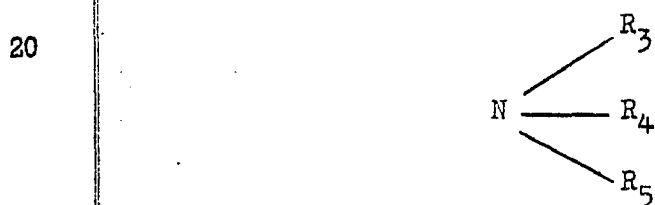
1 en la que A significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, pudiendo variar la cantidad de grupos hidroxilo desde 0 hasta n y representando n un número de 0 a 4.

5 El compuesto de la fórmula general I se obtiene también a partir de los derivados α -halogenados de ácido carboxílicos de la fórmula general IV:



en la que Z representa átomos de halógeno, que pueden ser todos iguales o distintos, y los compuestos de fórmula general II.

15 Al mismo tiempo se obtienen los compuestos de la fórmula general I también mediante la reacción de compuestos de la fórmula general II con diversas aminas terciarias de la fórmula general V:

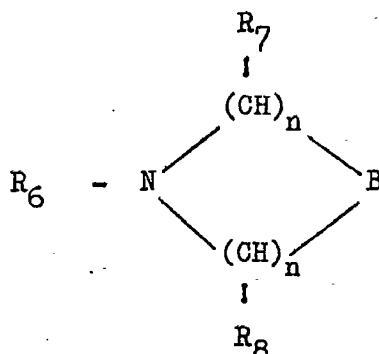


25 en la que R_3 , R_4 y R_5 significan grupos alquilo o fenilo, que pueden ser todos iguales o también distintos, es decir, que se trata de aminas simples o terciarias mixtas. También se puede trabajar con las aminas terciarias cíclicas de la fórmula general VI:

30

- - - -

406637



VI

en la que R_6 significa un radical alquilo con hasta 4 átomos de carbono en la cadena; un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido.

R_7 y R_8 , un átomo de hidrógeno y también un enlace sencillo, un grupo alquilo con hasta 3 átomos de carbono en la cadena, un grupo carboxilo, un grupo metoxi, un grupo hidroxilo, un grupo éster, un grupo amida, y un grupo nitro. Todos estos grupos, es decir, todos los grupos R_7 y R_8 , pueden ser iguales o distintos, y también se pueden encontrar solamente uno o varios, cada uno en un grupo $(CH)_n$, de modo que su cantidad depende del número n ;

n , un número de 1 a 3, y

B , un grupo metileno, un grupo etileno, un átomo de azufre, un grupo de oxígeno, un grupo $-NH-$ en el que el átomo de hidrógeno puede ser sustituido por un grupo alcohilo con hasta 3 átomos de carbono, un grupo orto o disustituido fenilo (que también puede llevar otros sustituyentes), así como también nada -pero únicamente en el caso de que los dos n sean igual a 1. En el caso (siendo los dos n igual a 1) de que sean $R_7=R_8=H$, $B=O$ (cero), y $R_6=CH_3$, se trata de N-metiletilamina. En el caso de ser $n=2$, $B=$ átomo de nitrógeno, $R_7=R_8=H$ y $R_7=CH_3$, se trata de N-metilmorfolina.

Los compuestos de la fórmula general I se obtienen

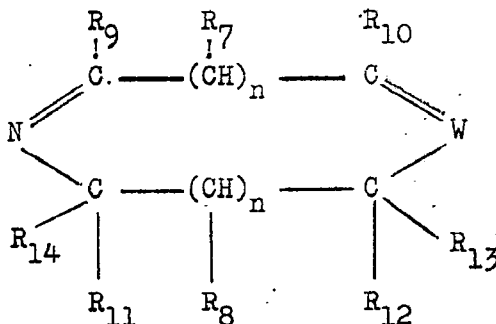
406637

13



1 también a partir de aminas terciarias cíclicas sin saturar,
de la fórmula general VII:

5



VII

10 en la que R₇ y R₈ poseen el mismo significado que en la fórmula VI, representando R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ un enlace, un grupo N,N-dietilcarboxiamido, un grupo tiosemicarbazometilo, un grupo carboxilo, un grupo carboxiamido, un grupo éster, un grupo alcoholhidroxi con hasta 3 átomos de
15 carbono en la cadena, y un grupo nitro.

En la fórmula VII pueden significar R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ los mismos grupos, o cualquier combinación de los grupos indicados más arriba. En el caso de estar presente tan solo un grupo, entonces todas las R restantes
20 significan un átomo de hidrógeno o todavía un enlace simple,

W, un átomo de nitrógeno o un grupo metilo, y

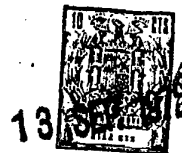
n, un número de 0 a 3.

Así, por ejemplo, siendo n=0, W=CH, H, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ = átomo de hidrógeno, y R₁₃ y R₁₄ = todavía un enlace simple, entonces se trata de nicotinamida.
25

La reacción se efectúa en un disolvente anhidro inerte (dimetilformamida, acetonitrilo, etc), o bien en un exceso de los reactivos de las fórmulas generales III a VII. La reacción tiene lugar a temperatura ambiente, o a cualquier temperatura hasta el punto de ebullición de la mezcla
30

406637

- 7 -



1 de la reacción. Los resultados óptimos se obtienen a las
temperaturas que han sido indicadas en los ejemplos.

5 En el caso de que los compuestos de la fórmula general
I hayan sido obtenidos con las aminas terciarias, éstas
se encuentran en la forma de sales amónicas cuaternarias.

10 Los compuestos intermediarios de la fórmula general
II los hemos preparado por una vía nueva, ya que los métodos
descritos anteriormente (S.C. BELL y colaboradores, J.
Org. Chem. 27, 1961 (1962), S.J. CHILDRESS y colaboradores,
ibid. 33, 216 (1968)), así como también un método mejorado
de los autores de más arriba (R.Y. NINE, J. Org. Chem., 36,
167 (1971)), no han dado buenos resultados en cuanto a la
pureza y el rendimiento de los productos.

15 Nuestro método de cloración, puesto en práctica a
-52C, proporcionó productos muy puros de la fórmula general
II, a saber, en la forma de la base libre, y está caracte-
rizado por el hecho de que el exceso de cloruro de tionilo
se extrae por evaporación, eliminándose los restos de clo-
ruro de tionilo, evaporándolos con bencol bajo vacío y cris-
20 talizándose los productos muy puros directamente desde el
residuo de la evaporación mediante la adición de éter.

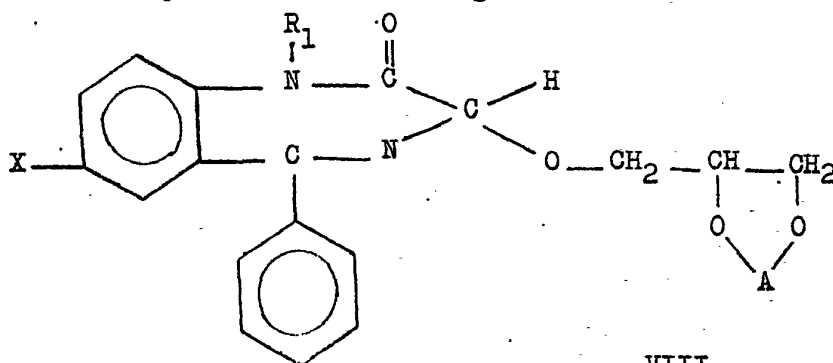
25 Por los métodos anteriores se cloraba a la tempera-
tura de reflujo del cloruro de tionilo, con lo que se obtendría
también parcialmente los hidroccloruros de los productos. El
exceso de cloruro de tionilo se conseguía mediante la adi-
ción de amoniaco acuoso, concentrado o diluido, lo que ori-
ginaba la hidrólisis de los compuestos producidos en las
sustancias de partida, es decir, 3-hidroxi-1,4-benzodiace-
30 pín-2-onas. Debido a ello, todos los métodos anteriores pro-
porcionaban rendimientos muy malos de los compuestos de la



1 fórmula general II, lo que hacía también antieconómicas
otras síntesis de sustancias nuevas.

5 Los nuevos compuestos que se obtienen por el proce-
dimiento descrito más arriba, tienen una acción altamente
tranquilizante y sedante, habiéndose rebajado considerable-
mente la toxicidad en relación con los compuestos conocidos
hasta ahora de este grupo de sustancias. Al mismo tiempo se
10 caracterizan los compuestos obtenidos conforme a nuestro
procedimiento por su mayor solubilidad en agua, en las mez-
clas de agua-glicerol o en la solución fisiológica; la solu-
bilidad en estos disolventes es considerablemente más alta
que la de todas las 1,4-benzodiazepinas conocidas hasta aho-
ra. Ello hace posible su aplicación en forma de inyecciones,
15 jarabes o gotas, sin necesidad de agregar diversos agentes
elevadores de la solubilidad, que presentan también muchos
efectos indeseables.

Los compuestos de fórmula general I



25

donde X, R y A tienen el significado dado anteriormente.

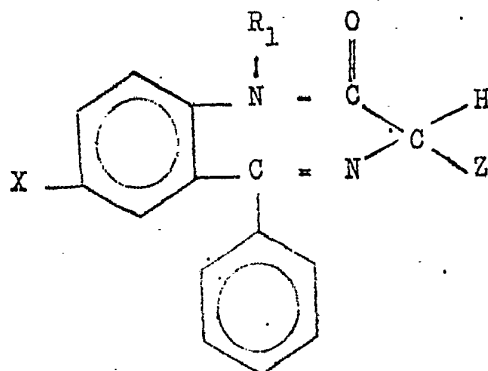
Este procedimiento se obtiene mediante una reacción
entre los compuestos de la fórmula general

30

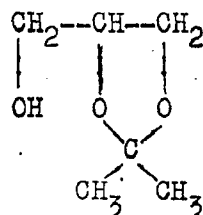
406637

- 9 -

13



10 en la que X y R₁ tienen la misma significación que en la fórmula I y Z representa un halógeno, y un compuesto



en un disolvente inerte, con preferencia benceno absoluto, y en presencia de un aceptor de ácido. En nuestro caso ha demostrado ser el mejor el aceptor de ácido Ag₂O.

20 En el caso de desearse obtener compuestos de la fórmula general I, en la que A representa dos hidrógenos, es preciso llevar a cabo una hidrólisis de los compuestos de la fórmula general I, en la que A significa un grupo (CH₃)₂C< .

25 Es un hecho conocido el que los compuestos de la fórmula general I son sensibles frente a los ácidos, por lo que hemos llevado a cabo toda una serie de experimentos para tratar de hallar las condiciones más favorables para la hidrólisis. Nosotros trabajamos con ácido fórmico al 50% (pH 1), al 35% (pH 1), al 12% (pH 1) y al 5% (pH 1,5).

30 Con ácido fórmico al 55% y a temperatura ambiente, se

406637

- 10 -



13

1 produce en el transcurso de 15 minutos el compuesto I, en
el que A es igual a 2H, si bien en el cromatograma de capa
delgada se puede ver una mancha de producto de descomposi-
5 ción, produciéndose después de este lapso de tiempo una
cantidad cada vez mayor de producto de descomposición.

Con ácido fórmico al 12,5% es muy lenta la reacción
a temperatura ambiente, si bien a 80°C queda finalizada
al cabo de 5 minutos.

10 Los mejores resultados los hemos obtenido con ácido
fórmico al 12,5% y a 50°C, con lo que los compuestos I, en
los que A es igual a $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ se transforman cuantitativa-
mente en compuestos con A = 2H.

Trabajando con ácido fórmico al 5%, hemos consegui-
do los mismos resultados, pero al cabo de 1 hora.

15 La hidrólisis con ácido acético proporciona resulta-
dos similares. El mejor resultado se consigue con ácido acé-
tico al 30% y a 50°C, al cabo de 30 minutos.

20 La hidrólisis con ácido sulfúrico (1:20 en peso) a
50°C y al cabo de 30 minutos, proporciona resultados algo
peores, ya que además del desprendimiento del grupo isopro-
pílideno, se rompe también la unión éster C - 3, y se pro-
ducen otros productos de descomposición.

25 Es un hecho conocido que los derivados de la 1,4-
benzodiazepina son por lo general buenos hipnóticos, sedan-
tes y tranquilizantes. Su aplicación en medicina ha adqui-
rido cada vez mayor importancia en los últimos 10 años
(LIBRIUM^R, VALIUM^R, MOGALIN^R, NOBRIUM^R, ADUBRAN^R, etc.).
Ahora bien, todos estos medicamentos adolecen de un gran
inconveniente, a saber, de que son difícilmente solubles
30 en agua, por lo que su aplicación está limitada a formas

406637

- 11 -



13

1 administradas "per os". Por contra se precisan en muchos
casos en la medicina formas en ampollas, que deban actuar
muy rápidamente.

5 Nuestro invento orilla precisamente este inconvenien
te, puesto que nuestros nuevos compuestos poseen una alta
actividad farmacológica y poca toxicidad, siendo solubles
en agua.

10 Para hacer más comprensible nuestro invento, presen-
tamos algunos ejemplos, que desde luego no limitan en ningún
caso el alcance de nuestro invento.

Ejemplo 1

15 3,7-dicloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiace-
pin-2-ona

30 g (0,1 moles) de 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-
2H-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona (Temazepam,
punto de fusión 156-158°C) se incorporan lentamente a 30
ml de SOCl₂ (recién destilado). La mezcla de la reacción
20 (una solución amarillenta) se deja reposar durante 24 ho-
ras en el refrigerador. El exceso de SOCl₂ se extrae en
un evaporador de rotación (baño de María: máximo 70°C). Al
viscoso residuo resinoso y amarillento se le agregan 4 x
25 ml de benceno, evaporándose para eliminar los restos
de SOCl₂. El residuo amarillento se suspende en 140 ml de
éter anhidro. En el transcurso de 2 a 3 horas, calentando
suavemente al baño de María (aproximadamente a 30°C como
máximo), cristaliza el producto. Se aspira el precipitado,
se lava con un poco de éter seco y se seca al aire durante
30 aproximadamente 1 hora. El producto se guarda en un reci-

406637



1 piente evacuado mediante NaOH.

Análisis $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O(319,19)$

Calculado: 60,20 de C; 3,79 de H; 8,77 % de N,

5

Hallado: 60,43 de C; 3,67 de H; 8,77 % de N.

Ejemplo 2

10 3,7-dicloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona
 30 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona (Oxacepam) se incorporan lentamente a 70 ml de $SOCl_2$ recién destilado. La reacción es exotérmica. La suspensión se calienta durante a una hora a reflujo moderado (baño de María: 90-100°C) y se agita de tiempo en tiempo. Se extrae el exceso de $SOCl_2$ (evaporador de rotación, baño de María a 70°C como máximo). Los restos de $SOCl_2$ se eliminan mediante la adición de 7 x 20 ml de benceno seco y evaporación ulterior. El residuo sólido amarillo se suspende en aproximadamente 100 ml de benceno seco y se deja reposar durante 5 a 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla cristalina se aspira, se lava con 50 ml de benceno seco y 50 ml de éter seco, y se seca al aire durante aproximadamente 1 hora. Los últimos restos del $SOCl_2$ se eliminan dejándose reposar en un exicador de vacío sobre NaOH.

15

20

25 Se obtuvieron 29 - 31 g de un producto amarillo pálido con un punto de fusión de 120-122°C (90-95 % de la teoría).

Ejemplo 3

30 3,7-dicloro-1,3-dihidro-5-ortoclorofenil-2H-1,4-benzodiac-



406637

1 pin-2-ona.

Se trabaja lo mismo que en el ejemplo 2, pero el material de partida son 30 g de 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-ortoclorofenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Lorazepam)

5 Se obtuvieron 33 g (98 % de la teoría) de un producto cristalino con un punto de fusión de 133-138°C.

Ejemplo 4

10 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-3-O-(2'-hidroxi-etil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,

3,19 g (10 milimoles) de 3,7-dicloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se incorporan lentamente, agitando a 6 ml de etandiol-1,2. calentado a 40°C. Después se sigue agitando todavía durante 15 minutos, bajo calentamiento. La solución viscosa, de color amarillo naranja, se deja reposar durante 2-3 horas a temperatura ambiente. 50 ml de agua se agregan a la suspensión, y se extrae con 3 x 30 ml de cloroformo. El extracto se lava con 50 ml de agua y se seca durante 2 horas con Na₂SO₄ anhidro. Se evapora el cloroformo, y el residuo cristalino amarillo se disuelve en aproximadamente 10 ml de cloroformo. De la solución se precipita el producto bajo enfriamiento con éter de petróleo (aproximadamente 25 ml). Se obtuvieron 2,9 g (85 % de la teoría). De la recristalización desde el mismo sistema de disolvente resulta el producto con un punto de fusión de 217-219 °C.

25

Análisis C₁₈H₁₇ClN₂O₃ (344,789)

Calculado: 62,70 de C; 4,97 de H; 8,12 % de N,

30 Hallado: 62,45 de C; 5,25 de H; 7,97 % de N.



406637

13

1 La sustancia es soluble en cloroformo, acetona, metanol, etanol y etilacetato; débilmente soluble en benceno y éter; insoluble en agua y éter de petróleo. Cromatografía de capa delgada: Benceno-acetona (1:1), HF-SiO₂,
5 UV₂₅₄, R_f ≈ 0,50.

Ejemplo 5

7-cloro-1,3-dihidro-3-O(2'-hidroxietil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10 10 g (32,8 milimoles) de 3,7-dicloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se incorporan lentamente agitando, a 20 ml de etandiol-1,2 caliente (40°C). A 40°C se sigue agitando durante otros 15 minutos. La mezcla de la reacción se deja reposar durante 2-3 horas a temperatura ambiente. Después se agregan 100 ml de agua y se extrae
15 con 3 x 50 ml de cloroformo. Con ello precipitan algunos cristales. El extracto se lava con 60 ml de agua, las capas se separan cuidadosamente, y la solución clorofórmica se evapora (sin secado previo). El residuo cristalino amarillo se calienta hasta ebullición con 80 ml de etanol
20 al 96%, y después se deja reposar durante 24 horas en el refrigerador. El precipitado se separa mediante filtración, y se lava con algo de etanol y éter. El rendimiento es de 7 - 8 g (65 a 75 % de la teoría), con un punto de fusión de 208-210°C. El producto puede ser obtenido a partir de
25 etanol al 96% o de cloroformo, mediante precipitación con éter de petróleo (1:2); Punto de ebullición: 210-212 °C.

Análisis C₁₇H₁₅ClN₂O₃ (330,763)

Calculado: 61,72 de C; 4,57 de H; 8,47 % de N,

Hallado: 62,00 de C; 4,68 de H; 8,21 % de N.

30

406637 13



1 La sustancia es soluble en cloroformo, metanol y etanol; débilmente soluble en etilacetato, benceno y acetona; insoluble en agua, éter y éter de petróleo.

5 Cromatografía en capa delgada: Benceno-acetona (1:2), HF-SiO₂, UV₂₅₄, R_f ≈ 0,30.

Ejemplo 6

7-cloro-1,3-dihidro-3-O-(2'-hidroxietil)-5-ortoclorofenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona

10 Se trabaja del mismo modo que en el ejemplo 5, si bien con la diferencia de que el material de partida son 10 g de 3,7-dicloro-1,3-dihidro-5-ortoclorofenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona. Se obtuvieron 8-9 g del producto; punto de fusión: 221-223° C. El producto se recrystalizó de la manera indicada en el ejemplo 5; punto de fusión: 225-226° C.

15 Ejemplo 7

7-cloro-1-metil-3-(oxi-(2',3'-isopropilidendioxi)-propil)-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona

20 20 g (62,6 milimoles) de 3,7-dicloro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona se incorporan lentamente, agitando, a 40 ml de iso-propilenglicerol caliente a 70° C (punto de ebullición: 83-84° C/13 mm Hg). La solución viscosa, de color amarillo anaranjado, se deja reposar durante 4 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de la reacción se le agregan 150 ml de agua, y se extrae con 5 x 50 ml de cloroformo. El extracto se lava con 100 ml de agua, y se seca durante 2 horas sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de evaporado el disolvente se disuelve el residuo en 150 ml de etanol, y se precipita mediante la adición de 190 ml de agua, dejándose reposar durante 24 horas en el refrigerador. El precipitado amorfo blanco se separa por succión y se seca al aire. Se

25

30

406637

- 16 -

13



1 obtuvieron 17 g (75 % de la teoría) de un producto amorfo
blanco con un punto de fusión de 115-120° C. Se obtiene una
mezcla de las sustancias 7-cloro-1-metil-3-[oxi-(2',3'-iso-
propilidendioxi)-propil]-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzo-
5 diacepin-2-ona y 7-cloro-1-metil-3-[oxi-(2',3'-dihidroxi-
propil)-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona en una
relación de 70:30. Un producto analíticamente puro con un
punto de fusión de 150-152° C se obtuvo mediante cromatografía
10 en una columna de gel de sílice. El eluyente fue una
mezcla de benceno-acetona (2:1).

Análisis $C_{22}H_{23}ClN_2O_4$ (414,881)
Calculado: 63,68 de C; 5,95 de H; 6,77 % de N,
Hallado: 63,39 de C; 5,84 de H; 7,02 % de N.

15 La sustancia es bien soluble en cloroformo, benceno, acetona,
etanol, metanol y etilacetato; débilmente soluble en
éter; insoluble en agua y éter de petróleo. Cromatografía de
capa delgada: Éter-éter de petróleo-metanol (4:4:1), HF-SiO₂,
UV₂₅₄, R_f ≈ 0,85.
Benceno-acetona (2:1), HF-SiO₂, UV₂₅₄, R_f ≈ 0,65.

20 Ejemplo 8

7-cloro-1-metil-3-[oxi-(2',3'-dihidroxi-propil)-1,3-dihidro-
5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona

25 5 g (aprox. 12 milimoles) de la mezcla de 7-cloro-1-metil-3-[oxi-(2',3'-isopropilidendioxi)-propil]-1,3-dihidro-
5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona y 7 cloro-1-metil-3-[oxi-(2',3'-dihidroxi-propil)-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona obtenida en el ejemplo 1 (en la relación de 70:30; punto de fusión: 115-120° C), se disuelven en 70 ml de metanol, agitando y calentando moderadamente. A la solución clara se le agregan a temperatura ambiente 90 ml de
30

406637

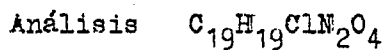


1 ácido fórmico acuoso al 30 %, y se agita durante 5-6 horas. La solución se neutraliza a un valor pH de 4-5 mediante NaHCO₃ sólido. Se concentra la solución (basta con eliminar el metanol; evaporador de rotación; baño de María a 70° C).

5 La solución acubsa se extrae con 3 x 50 ml de cloroformo. El cloroformo se lava con algo de agua y se seca durante la noche sobre Na₂SO₄ anhidro, evaporándose el cloroformo. El aceite amarillo, claro y viscoso, se disuelve en aprox. 15 ml de etanol al 96 %, agregándose 30 ml de éter. La solución

10 se precipita cuidadosamente mediante inoculación de aprox. 100 ml de éter de petróleo. Esta operación dura algunas horas empleando un refrigerador. Al cabo de aproximadamente 48 horas queda finalizada la cristalización. Rendimiento: 3,6 g. (85 % de la teoría) de una sustancia blanca, finamente cristalina.

15



Calculado: 60,88 de C; 5,19 de H; 7,47 % de N,

Hallado: 61,01 de C; 5,27 de H; 7,21 % de N.

20 La sustancia es bien soluble en etanol, metanol, acetona, cloroformo y etilacetato; débilmente soluble en éter y benceno. La solubilidad en agua es de 0,5 g/l, y en glicerol acuoso al 10 %, de 1,6 g/l.

Cromatografía de capa delgada: éter-éter de petróleo-metanol (4:4:1), HF-SiO₂, UV₂₅₄, R_f ≈ 0,10.

25 Ejemplo 9

7-cloro-1,3-dihidro-3-[oxi-(2',3'-isopropilidendioxi)-propil]-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

30 10 g (31,8 milimoles) de 3,7-dicloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se incorporan lentamente, agitando a 70° C, a 35 ml de iso-propilidenglicerol (punto

406637



1 de fusión: 83-84°C/13 mm Hg). La solución viscosa, de color
amarillo anaranjado, se deja reposar durante 4 horas a tem-
peratura ambiente. (precipitan algunos cristales de 7-cloro-
1,3-dihidro-3- $\overline{\text{oxi}}$ -(2',3'-isopropilidendioxi)-propil]-5-fe-
5 nil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona). A la mezcla se le agregan
100 ml de agua, y se extrae con 3 x 50 ml de cloroformo. Es-
te extracto se lava con 50 ml de agua, y se seca durante 2 a
3 horas sobre Na₂SO₄ anhidro. El residuo concentrado por
evaporación es un aceite, que cristaliza mediante la adición
10 de éter-éter de petróleo (1:1). La mezcla se deja reposar
durante la noche a temperatura ambiente, se aspira, se lava
con éter-éter de petróleo (1:1) y se seca al aire. Rendimien-
to: 9 g de cristales de color amarillo claro con un punto de
fusión de 175-180° C. (Es una mezcla de 7-cloro-1,3-dihidro-
15 3- $\overline{\text{oxi}}$ -(2',3'-isopropilidendioxi)-propil]-5-fenil-2H-1,4-
benzodiacépin-2-ona y 7 cloro-1,3-dihidro-3- $\overline{\text{oxi}}$ -(2',3'-di-
hidroxipropil)]-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona en una
relación de 3:1). La mezcla se separó mediante cromatogra-
fía en una columna de gel de sílice. Se obtuvo 7-cloro-1,3-
20 dihidro-3- $\overline{\text{oxi}}$ -(2',3'-isopropilidendioxi)-propil]-5-fenil-
2H-1,4-benzodiacépin-2-ona analíticamente pura, de un punto
de fusión de 210-211° C.

Análisis C₂₁H₂₁ClN₂O₄ (400,955)

Calculado: 62,90 de C; 5,28 de H; 6,99 % de N,

Hallado: 63,20 de C; 5,27 de H; 6,89 % de N.

25 La solución es bien soluble en cloroformo, benceno, etanol,
metanol, acetona y etilacetato; débilmente soluble en en
éter, e insoluble en agua y éter de petróleo. Cromatografía
de capa delgada: éter-éter de petróleo-metanol (4:4:1),
30 HF-SiO₂, UV₂₅₄, R_F ≈ 0,40.

406637



1 Ejemplo 10

7-cloro-1,3-dihidro-3-[oxi-(2',3'-dihidroxipropil)]-5-fenil-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona

5 5 g de 7 cloro-1,3-dihidro-3-[oxi-(2',3'-isopropilidendioxi)-propil]-5-fenil-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona (pero ésta es una mezcla de 7-cloro-1,3-dihidro-3-[oxi-(2',3'-dihidroxipropil)]-5-fenil-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona y 7-cloro-1,3-dihidro-3-[oxi-(2',3'-isopropilendioxi)-propil]-5-fenil-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona, 3: 1) con un punto de fusión de
10 175-180° C, se disuelven en una mezcla de 70 ml de metanol y 40 ml de acetona, calentando moderadamente. A la solución se le agregan a temperatura ambiente 170 ml de ácido fórmico acuoso al 30 %, y se sigue agitando todavía durante 5-6 horas. La solución se neutraliza a un valor pH de 4-5, y
15 después se evapora únicamente metanol y acetona. La solución acuosa se extrae con 3 x 50 ml de cloroformo, y el extracto clorofórmico se seca durante 2-3 horas sobre Na₂SO₄ y se concentra mediante evaporación. Queda un aceite claro de color amarillo claro, que se disuelve en 15 ml de etanol al
20 96 %. Mediante la adición de 30 ml de éter y enfriamiento en el refrigerador, se precipita el producto por inoculación con aprox. 100 ml de éter de petróleo (dejándose reposar durante 24-48 horas en el refrigerador). Se obtuvieron 3,2 g de producto cristalino blanco; punto de fusión: 166-168° C
25 (70 % de la teoría).

Análisis C₁₈H₁₇ClN₂O₄

Calculado: 59,91 de C; 4,73 de H; 7,76 % de N,

Hallado: 60,15 de C; 4,97 de H; 7,52 % de N.

La sustancia es bien soluble en metanol, etanol y acetona; débilmente soluble en cloroformo y benceno, pero insoluble
30

406637



1 en éter y éter de petróleo. Solubilidad en agua: 3-3,5 g/l;
en glicerol acuoso: 4-4,5 g/l. Cromatografía de capa delga-
da: Eter-éter de petróleo-metanol (4:4:1), HF-SiO₂, UV₂₅₄,
R_f ≈ 0,25 (eluido 2 veces); benceno-acetona (2:1), HF-SiO₂,
5 UV₂₅₄, R_f ≈ 0,0 (se queda en el punto de partida).

Ejemplo 11

7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-3-[oxi-(2',3'-dihidroxi-propil)]7-
5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

10 3,7-dicloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzo-
diazepin-2-ona (1,28 g, 4 milimoles) se disuelve lentamente,
agitando, en una mezcla caliente de 4 ml de DMF absoluta y
3 ml de glicerol absoluto. La temperatura del baño de aceite
es de 50-60° C. La mezcla se sigue agitando durante 1 hora
bajo calentamiento. La solución viscosa, clara y amarilla,
15 se deja reposar 24 horas a temperatura ambiente. Después se
agregan a la mezcla aprox. 50 ml de agua, y se extrae con
3 x 20 ml de cloroformo. El extracto se lava con 10 ml de
agua, y se seca durante algunas horas sobre Na₂SO₄ anhidro.
El residuo de después de evaporado el disolvente es un acei-
20 te claro de color amarillo pálido, que se disuelve en 5 ml
de etanol, después de lo cual se agregan 15 ml de éter y se
enfria. Mediante la adición de 40 ml de éter de petróleo
precipita lentamente el producto. Rendimiento: 1,05 g (70 %
de la teoría); punto de fusión: 198-200° C.

25 Ejemplo 12

7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-3-[oxi-(2',3'-dihidroxi-propil)]7-
5-ortoclorofenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

30 Se trabaja del mismo modo que ha sido descrito en el
ejemplo 11, si bien el material de partida es 7-cloro-1,3-
dihidro-1-metil-5-ortoclorofenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.



406637

19

1 Se obtiene un producto con un punto de fusión de 212-214° C.

Ejemplo 13

7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-3-O-tricloroacetil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5 3 g (10 milimoles) de 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Temazepam) se disuelven en una mezcla de 6 ml de piridina absoluta y 4 ml de acetona absoluta. A la solución fría (hielo + NaCl + H₂O; temperatura: -15° C) se le agrega en el transcurso de 5 - 10 minutos, agitando, la solución de 3,5 ml de ácido tricloroacético en 5 ml de éter absoluto. La mezcla se mantiene durante 30 minutos a -15° C, después de lo cual se agregan todavía 150 ml de éter absoluto, siguiendo disolviendo otros 30 minutos a -15° C. Después se deja reposar otros 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se extrae mediante filtración, y se lava con algo de éter. La solución eté-rica se lava con 2 x 50 ml de agua. Después se pone con HCl al 3 % a un valor pH de 2-3, y finalmente de nuevo a un valor pH de 5, para lo cual se lava con agua. El extracto se seca durante 1 hora sobre Na₂SO₄ anhidro. El extracto evaporado se cristaliza desde benceno y éter de petróleo (1:2). Rendimiento: 2,53 g (60 % de la teoría); punto de fusión: 194 a 196° C.

25 Análisis C₁₈H₁₂Cl₄N₂O₃ (446,120)

Calculado: 48,46 de C; 2,71 de H; 6,28 % de N,

Hallado: 48,68 de C; 2,93 de H; 6,26 % de N.

La sustancia es bien soluble en cloroformo, acetona, etanol, metanol y benceno; débilmente soluble en éter y etilacetato; insoluble en éter de petróleo. Cromatografía de capa delgada: Eter; HF-SiO₂, J_V²⁵⁴; R_f ≈ 0,80.

30



406637

1 Ejemplo 14

7-cloro-1,3-dihidro-3-O-tricloroacetil-5-fenil-2H-1,4-benzo-
diacepin-2-ona

2,86 g (10 milimoles) de 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-
5-fenil-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona (Oxazepam), se disuelven
5 en una mezcla de 20 ml de piridina absoluta y 10 ml de aceto-
na absoluta. A la solución enfriada (baño de hielo a -15°C)
se le agregan en el transcurso de 5-10 minutos, agitando,
3,5 ml de cloruro tricloroacético en 5 ml de éter seco. La
10 mezcla se mantiene durante otros 30 minutos a -15°C , se le
agregan 150 ml de éter anhidro, y se deja reposar todavía 30
minutos a temperatura ambiente. El precipitado se extrae me-
diante filtración, y se lava con algo de éter. La solución
etérica se lava con 2 x 50 ml de agua. Después se pone con
15 HCl al 3 % a un valor pH de 2-3, y finalmente se vuelve a la-
var con agua hasta que adquiere un valor pH de 5. El extracto
se seca durante 2 horas sobre Na_2SO_4 anhidro. Los extractos
juntados se evaporan hasta obtenerse una mezcla cristalina
amarilla. Mediante recristalización desde benceno-éter de
20 petróleo (1:2) se obtuvieron 2,29 g (50 % de la teoría) del
producto, con un punto de fusión de $246-248^{\circ}\text{C}$.

Análisis $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Cl}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (432,094)

Calculado: 57,25 de C; 2,33 de H; 6,48 % de N,

Hallado: 47,11 de C; 2,40 de H; 6,45 % de N.

25 La sustancia es soluble en cloroformo, etanol, metanol y ben-
ceno; débilmente soluble en éter y etilacetato, e insoluble
en agua y éter de petróleo. Cromatografía de capa delgada:
Eter; HF-SiO₂, UV₂₅₄, $R_f \approx 0,80$.

30



406637

1 Ejemplo 15

Cloruro de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-3-N-piridil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

5 1,59 g (5 milimoles) de 3,7-dicloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se disuelven en 5 ml de acetónitrilo anhidro. A la solución se le agregan 3 ml de piridina absoluta. La mezcla se agita durante 24 horas en un baño de aceite (60° C) bajo refrigeración a reflujo. Después de enfriada, se le agregan 25 ml de éter y se sigue agitando 10 unas cuantas horas, con lo que precipitan cristales. El producto bruto resorbido se disuelve en aprox. 10 ml de metanol, se decolora con carbón activo y se filtra. El filtrado se concentra por evaporación hasta quedar seco. El residuo es una resina clara incolora, que se recubre con 15 ml de acetona. La mezcla cristaliza al ser caldeada moderadamente y agitada. Rendimiento: 80 % de la teoría; punto de fusión: 228-230° C (bajo descomposición).

15 Análisis $C_{21}H_{17}Cl_2N_3O$ (398,384)

Calculado: 63,30 de C; 4,30 de H; 10,54 % de N,

20 Hallado: 62,11 de C; 4,64 de H; 10,14 % de N.

Ejemplo 16

Cloruro de 7-cloro-1,3-dihidro-3-N-piridil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

25 10 g (32,8 milimoles) de "3-cloroxazepam" se disuelven en 15 ml de piridina absoluta. La mezcla de la reacción se mantiene a temperatura ambiente en el transcurso de 4 horas. Con ello precipitan cristales blancos. Se agregan entonces 100 ml de éter seco, se mezcla bien, y se deja reposar todavía unas cuantas horas a temperatura ambiente. El precipitado 30 se extrae por resorción, se lava con éter y se seca al

406637

13



1 aire. Se obtuvieron 11,4 g de un precipitado blanco (teoría:
12,6 g). El producto bruto se disuelve en aprox. 30 ml de
metanol, calentándolo moderadamente. Se agrega carbón acti-
vo, y se filtra. El filtrado metanólico se evapora. El resi-
5 duo, una resina clara incolora, se disuelve en aprox. 30 ml
de agua caliente, y se deja reposar durante 24 horas a tem-
peratura ambiente. Se obtienen 10 g del producto. Una sus-
tancia analíticamente pura se obtiene mediante recristaliza-
ción desde agua caliente; punto de fusión: 234-236° C (bajo
10 descomposición).

Análisis $C_{20}H_{15}Cl_2N_3O$ (384,258)

Calculado: 62,51 de C; 3,93 de H; 10,93 % de N,

Hallado: 62,50 de C; 4,05 de H; 11,16 % de N.

15 La sustancia es soluble en metanol, etanol y agua, e insolu-
ble en otros disolventes.

Ejemplo 17

Cloruro de 7-cloro-1,3-dihidro-3-N-nicotinamidil-5-fenil-2H-
1,4-benzodiazepin-2-ona

20 6,1 g (20 milimoles) de 3,7-dicloro-1,3-dihidro-5-fenil-
2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se calientan en el transcurso de
15 minutos en 40 ml de acetonitrilo absoluto, agitando y a
reflujo (baño de aceite a aprox. 70° C). Se agregan 2,44 g
(22 milimoles) de nicotinamida y se prosigue agitando y ca-
lentando durante 2 horas. Después se agita durante 2 horas a
25 temperatura ambiente. Se succiona el precipitado, se lava
con éter y se seca al aire. El producto se recristaliza des-
de metanol-éter (1:2); punto de fusión: 244-246° C (bajo
descomposición). El producto es soluble en agua, metanol y
etanol, e insoluble en otros disolventes.

30

406637



1 Ejemplo 18

Cloruro de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-3-N-nicotinamidil-5-fenil-2H-benzodiazepin-2-ona

5 3.19 g (10 milimoles) de 3,7-dicloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se disuelven en 15 ml de acetonitrilo absoluto, agregándoseles 1,22 g (10 milimoles) de nicotinamida. La mezcla de la reacción se calienta durante 24 horas, agitando (baño de aceite a aprox. 60° C). A la solución enfriada se le agregan lentamente, agitando, 10 40 ml de éter. El precipitado separado se agita intensamente durante varias horas. El producto bruto se recristaliza desde acetona; punto de fusión: 205-207° C (bajo descomposición). La sustancia es muy bien soluble en agua, etanol y metanol; débilmente soluble en acetona, e insoluble en otros 15 disolventes.

Ejemplo 19

Empleando distintas aminas heterocíclicas, se trabaja de la misma manera que ha sido descrita en los ejemplos 15, 16, 17 ó 18, obteniéndose

- 20 - Cloruro de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-3-(N-metilmorfolin)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona; punto de fusión: 223-225° C (bajo descomposición);
- 25 - Cloruro de 7-nitro-1,3-dihidro-1-metil-3-(1-metil-3-etil-morfolin)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona; punto de fusión: 235-237° C (bajo descomposición);
- Cloruro de 7-metoxi-1,3-dihidro-1-metil-(N-metilpiperidin)-5-ortoclorofenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona; punto de fusión: 218-220° C (bajo descomposición);
- 30 - Cloruro de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-3-(N-metiletilimin)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona; punto de fusión:



406637

1

200-2022 C;

- 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-3- Δ N-metil-5-etil-3-(2'-hidroxi-etil)-morfolin-7-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona;
punto de fusión: 198-200,5°C;

5

- 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-3-(2-metilpirimidin)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona; punto de fusión: 230-232°C (bajo descomposición).

Preparación 1

10

3,7-dicloro-1-metil-(1,3)-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (I)

15

7-cloro-1-metil-3-hidroxi-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (TEMAZEPAM) (3 g, aprox. 10 milimoles) se disolvió en 35 ml de cloruro de tionilo recién destilado. La solución (transparente y de color amarillo claro) se deja reposar durante 48 horas en un refrigerador. Conforme al cromatograma de capa delgada (benceno-éter, 3:4 en volumen, HF - SiO₂, UV), la solución contiene el compuesto I (mancha de R_f aprox. 0,75), trazas de Temazepam de R_f aprox. 0,40 y trazas de hidrocloreuro del compuesto I en el comienzo. Se concentró la solución mediante evaporación (evaporador rotativo). Del aceite viscoso residual se tomaron aprox. 700 mg, que fueron purificados en una columna de SiO₂ (aprox. 30 g de SiO₂, 0,05-0,2 mm Ø, columna de 70 x 0,9 cm con éter-benceno en calidad de eluyente). Las fracciones 3 - 11 contenían la 3,7-dicloro-1-metil-(1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (I) cromatográficamente pura; un aceite viscoso transparente, que cristaliza después de la adición de éter. (En total 594 mg, 85 % de los 700 mg aplicados). Fue suspendido, succionado y lavado con éter. El producto obtenido es de pureza analítica,

20

25

30

406637



1 con un punto de fusión de 98,0-100,0°C.

Análisis $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O$ (319,190)

Calculado: 60,20 de C; 3,79 de H; 8,77 % de N

Hallado: 60,43 de C; 3,67 de H; 8,77 % de N.

5 En lugar de la purificación a través de una columna, se puede purificar también mediante recristalización de benceno y precipitación con éter de petróleo.

Preparación 2

3,7-dicloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-benzodiazepin-2-ona (II)

10 En el caso de que se parta de 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (OXAZEPAM) y de trabajarse del mismo modo que ha sido descrito en la preparación I, se obtiene el compuesto II, es decir, 3,7-dicloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (II)

15 con un rendimiento de 80 %.

Ejemplo 20

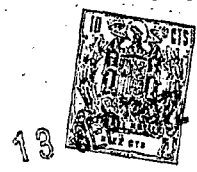
7-cloro-1-metil-3-oxi(2',3'-isopropilidendioxi)-propil-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (III)

20 3,7-dicloro-1-metil-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (I) cruda se disolvió en 35 ml de benceno absoluto, se mezcló con una solución de 1,2 g (9,1 milimoles, aprox. 15 % de exceso) de isopropilidenglicerol en aprox. 5 ml de benceno absoluto, y seguidamente con 2 g

25 de Ag_2O (8,7 milimoles, aprox. 10 % de exceso). Después de mezclarse durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente y en la oscuridad, es negativo el ensayo de Beilstein. En el cromatograma de capa delgada no se identificó el producto de partida (I). El precipitado de cloruro de plata y el exceso de Ag_2O fueron separados por succión, y el filtrado de benceno se concentró mediante eva-

30

406637



1 poración. El aceite viscoso residual que cristaliza prontamente (aprox. 4 g), fué purificado en una columna de SiO₂ (aprox. 100 g de SiO₂, 0,05-02 mm de Ø, columna de 85 x 1,5 cm con éter, éter de petróleo y metanol en una relación volumétrica de 4:4:1 en calidad de eluyente). Las fracciones 5 22-72 contenían el producto III cromatográficamente puro. Concentradas mediante evaporación, proporcionan 2,3 g de sustancia sólida con un punto de fusión de 140-142º C. Parte de ella fué recrystalizada de éter mediante precipitación con éter de petróleo (relación éter-éter de petróleo: 10 aproximadamente 1:3 en volumen). El producto funde a 114-146º C. Mediante recrystalización del mismo modo, se obtuvo 7-cloro-1-metil-3-(2',3'-isopropilidendioxi)-propil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (III) analíticamente 15 pura, con un punto de fusión de 146-148º C.

Análisis $C_{22}H_{23}ClN_2O_4$ (414,881)

Calculado: 63,68 de C; 5,59 de H; 6,77 % de N

Hallado: 63,93 de C; 5,87 de H; 6,68 % de N.

Ejemplo 21

20 7-cloro-1,3-dihidro-3-(2',3'-isopropilidendioxi)-propil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Si se parte de 3,7-dicloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (II) y se trabaja del mismo modo que ha sido descrito en el ejemplo I, entonces se obtiene

25 7-cloro-1,3-dihidro-3-(2'-3'-isopropilidendioxi)-propil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona con un punto de fusión de 194 a 196º C y un rendimiento de 80-83%.

Ejemplo 22

30 7-cloro-1-metil-3-(2',3'-dihidroxipropil)-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (IV)

406637



1 7-cloro-1-metil-3-oxi-(2',3'-isopropilidendioxi)-
propil-1,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzodiazepin-2-ona (III)
2 (aprox. 100 mg, punto de fusión: 146-148°C) se mezclan a
3 temperatura ambiente con unos 15 ml. de HCOOH a aprox. 35%
5 (pH = 1). Al cabo de 30 minutos es total la conversión en
IV. La solución se diluye con aprox. 20 ml de agua y se
neutraliza con NaHCO₃ sólido hasta un valor pH de alrede-
dor de 5; se extrae con benceno, y el extracto se lava con
agua y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. El extracto concen-
10 trado mediante evaporación proporciona por lo tanto un acei-
te viscoso, que cristaliza pronto bajo una capa de éter-
éter de petróleo en una relación volumétrica de 1 : 5. Se
obtiene 7-cloro-1-metil-3-oxi-(2',3'-dihidroxi)propil-1,3-
dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (IV) con un
15 rendimiento de 98% y un punto de fusión de 199-202°C, que
analítica y cromatográficamente es absolutamente pura.

Análisis C₁₉H₁₉ClN₂O₄ (374,817)

Calculado: 60,88 de C; 5,19 de H; 7,47 % de N

Hallado: 61,01 de C; 5,27 de H; 7,21 % de N.

20 Soluble en CHCl₃, C₆H₆, CH₂Cl₂, EtOAc, MeOH, y parcialmen-
te en agua fría y bien en agua caliente.

Ejemplo 23

7-cloro-1,3-dihidro-3-oxi-(2',3'-dihidroxi)propil-5-fenil-
2H-1,4-benzodiazepina.

25 Si se parte de 7-cloro-1,3-dihidro-3-oxi-(2',3'-isopro-
polidendioxi)-propil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y
se trabaja del mismo modo que ha sido descrito en el ejem-
plo III, entonces se obtiene 7-cloro-1,3-dihidro-3-oxi-(2',
3'-dihidroxi)propil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina con un
30 rendimiento de 98%; punto de fusión: 212-215°C.

406637



1

En resúmen la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

5

10

15

20

25

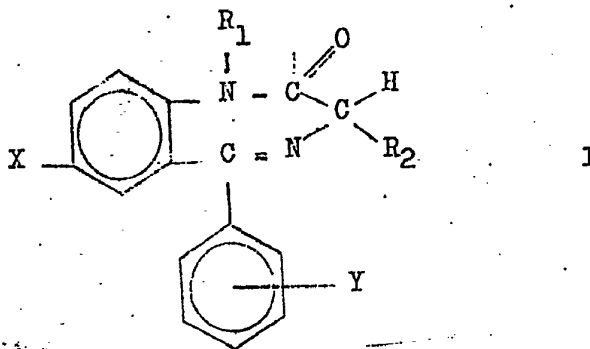
30

406637



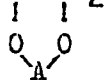
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la obtención de derivados de las 1,4-benzodiazepin-2-onas de fórmula general



en la que R₁ significa hidrógeno o un radical alquilo con a lo sumo 4 átomos de carbono en la cadena,

R₂ un grupo hidroxialquilo conteniendo a lo sumo 6 átomos de carbono en la cadena, y al menos un grupo hidroxilo, pudiendo en el caso de dos grupos vecinos de hidroxilo, estos pueden ser catalizados con acetona un grupo tricloracetilo, un grupo amino terciario, un grupo fenil-amino terciario, o grupo fenilalquilamino terciario mixto, un grupo amino terciario heterocíclico, o grupo amino terciario heterocíclico sustituido, 1 radical piridílico que puede estar sustituido en las posiciones 2, 3, 4 ó 5 o un radical de fórmula:



donde A representa dos hidrógenos o un grupo (CH₃)₂C. Siempre que R₂ significa uno de los grupos amino terciarios indicados más arriba, se encuentran los compuestos de la fórmula general I en la forma de sales amónicas cuaternarias;

Y, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un

1
5
10
15
20
25
30

406637



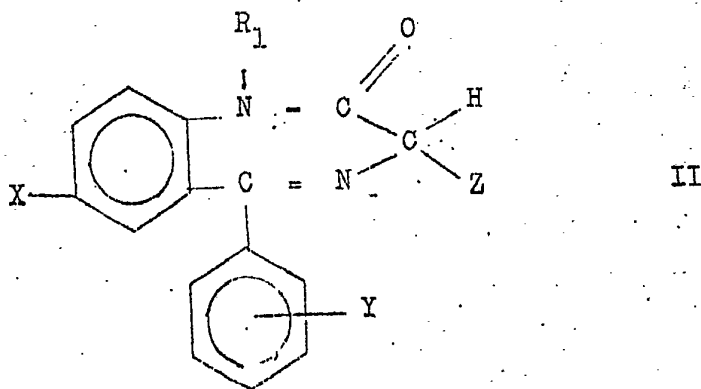
1

grupo trifluormetilo,

X, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro o un grupo trifluormetilo;

caracterizado por hacer reaccionar los compuestos de la fórmula general

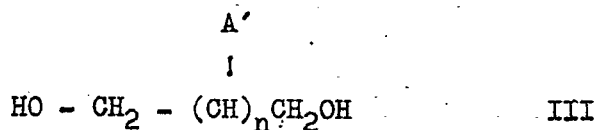
5



10

en la que las designaciones R_1 , X e Y poseen el mismo significado que en la fórmula I y Z representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo (pero siendo utilizados estos últimos únicamente para la reacción con los compuestos de la fórmula general IV) con los polialcoholes de la fórmula general III;

20



en la que A' significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, pudiendo variar el número de grupos hidroxilos desde 0 hasta n, y significando n un número de 0 a 4 o con las diversas aminas terciarias de fórmula general

25



en la que R_3 , R_4 y R_5 significan grupos alquilo o fenilo, que pueden ser todos iguales o también distintos, o con

30

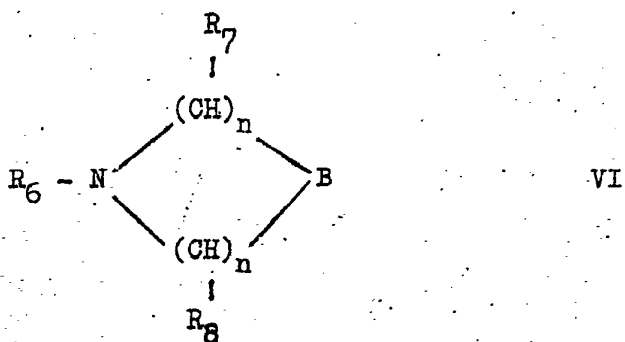
Handwritten signature or initials.

406637



1 las aminas terciarias cíclicas de la fórmula general

5



10 en la que R_6 significa un radical alquilo con hasta 4 átomos de carbono en la cadena, un grupo fenilo o fenilo sustituido, R_7 y R_8 átomos de hidrógeno o también un enlace sencillo, un grupo alquilo con hasta 3 átomos de carbono en la cadena, un grupo carboxilo, un grupo metoxi, un grupo hidroxil, un grupo éster, un grupo amida y un grupo nitrato. Todos estos grupos, o sea, todos los grupos R_7 y R_8 , pueden ser iguales o distintos, pudiendo encontrarse tan solo uno o también varios en un grupo $(CH)_n$, de modo que su cantidad depende del número n , y significando n un número de 1 a 3, B un grupo metileno, un grupo etileno, un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, un grupo $-NH-$ en el que el átomo de hidrógeno puede estar sustituido por un grupo alquilo de hasta 3 átomos de carbono, un grupo fenileno orto-disustituido (que puede llevar también otros sustituyentes), así como también nada - si bien tan solo en el caso de que los dos n sean igual a 1, tratándose entonces de un anillo de tres eslabones, o con las aminas terciarias de la fórmula general

25

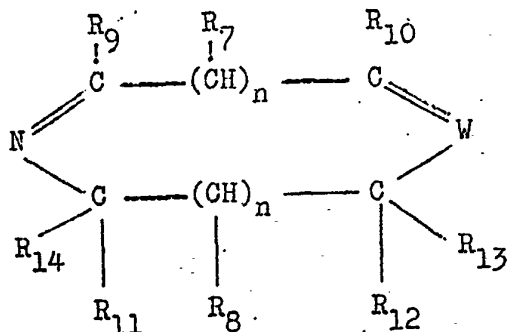
30

Rg

406637



1



VII

5

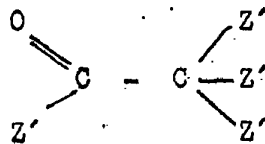
10

15

20

en la que R_7 y R_8 poseen el mismo significado que en la fórmula VI, representando R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} un átomo de hidrógeno, o también un enlace sencillo, un grupo N,N-dietilcarboxiamido, un grupo tiosemicarbazona-metilo, un grupo carboxilo, un grupo carboxiamido, un grupo éster, un grupo alquilhidroxi con hasta 3 átomos de carbono en la cadena, y un grupo nitro, R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} pueden significar grupos iguales, o bien cualquier combinación posible de estos grupos y en el caso de existir un solo grupo, entonces todas las R restantes significan un átomo de hidrógeno o también un enlace sencillo, representando W un átomo de nitrógeno o un grupo metilo, y n un número de 0 a 3, o, cuando en el compuesto de fórmula II, Z es un grupo hidroxilo con un derivado α -halogenado de un ácido carboxílico de fórmula general

25



donde Z' representa átomos de halógeno que pueden ser todos iguales o también distintos.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción tiene lugar en un disolvente anhidro inerte a la temperatura de ebullición, o

30

Ag

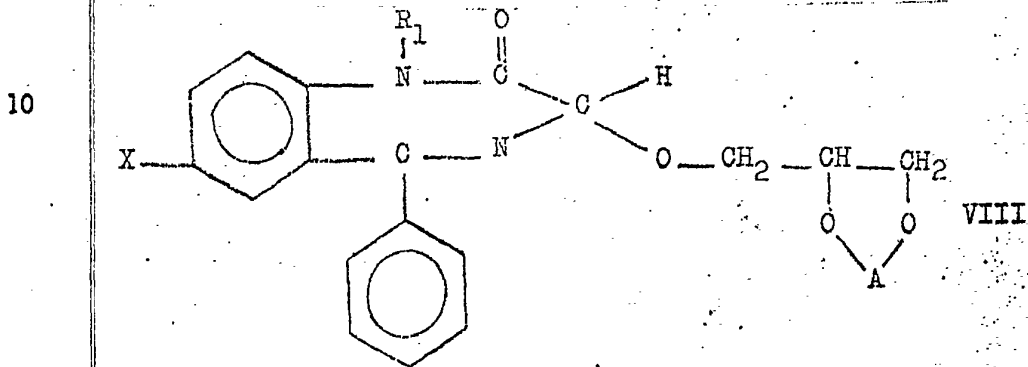
406637 13



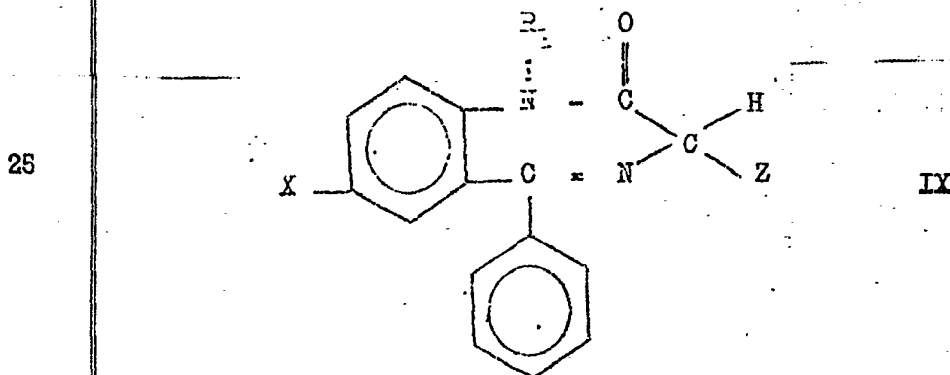
1 también a temperaturas bajas.

3. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque los compuestos de la reacción se aíslan con las aminas terciarias como sales cuaternarias.

4. Un procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula general



15 en la que R significa hidrógeno o un radical alquilo,
 R_1 , hidrógeno, halógeno o un grupo nitro, y
 A, dos hidrógenos o un grupo $(CH_2)_2C$,
 20 caracterizado porque se lleva a cabo una reacción del compuesto de la fórmula general



30 en la que los radicales R y R_1 tienen el mismo significado

Re

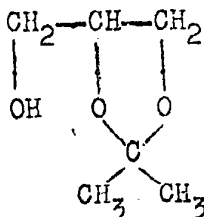
406637



1

que en la fórmula I y X representa un halógeno, con el compuesto

5



X

10

en un disolvente inerte y en presencia de un aceptor de ácido, preferentemente Ag_2O .

15

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de la fórmula I, en la que A es igual a 2H, se obtienen mediante hidrólisis con ayuda de ácidos inorgánicos u orgánicos.

20

6. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE LAS 1,4-BENZODIAZEPIN-2-ONAS".

25

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y seis páginas mecanografiadas.

Madrid, 13 Septiembre 1972

BERNARDO UNGRIA

P. D.

30

pg