



1972

CASE REC 15/0691

407722

F.C. 16-5-75

Int. Cl.²: C07D/A61K

P A T E N T E

D E

I N V E N C I O N

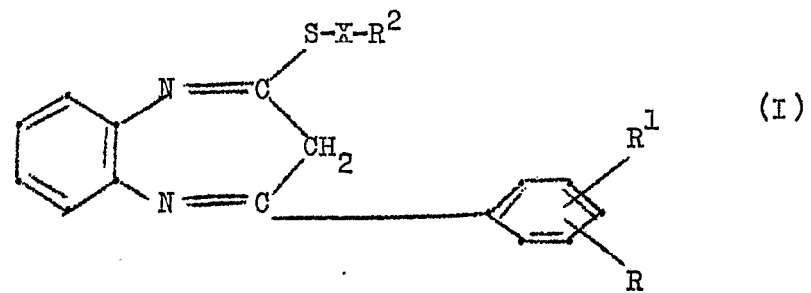
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA 3H-1,5-BENZODIACEPINA", a favor de la firma suiza RECORDATI S.A. CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL COMPANY, residente en IUGAÑO (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de la 3H-1,5-benzodiazepina de la fórmula general:

5.



en la que:

10. R representa hidrógeno, un halógeno, un grupo de metoxilo, feniltio o alquiltio de cadena rectilí-

407722



5. nea o ramificada que puede contener 12 átomos de carbono a lo sumo;
- R^1 representa hidrógeno, un halógeno, un grupo de metilo, fenilo, fenoxilo, alquiltio de cadena rectilínea o ramificada que puede contener 12 átomos de carbono a lo sumo, ciclohexiltio, benciltio o feniltio;
10. R^2 representa un grupo de di(alquilo inferior)amino o un grupo de amino cíclico saturado de 5 ó 6 eslabones, eventualmente substituido, que puede contener, además del átomo de nitrógeno mediante el cual está enlazado a X, aún un heteroátomo;
15. X representa una cadena de alquileo rectilínea o ramificada que contiene 2 ó 3 átomos de carbono, así como las sales de adición de ácido y las sales de amonio cuaternarias de los derivados definidos anteriormente.

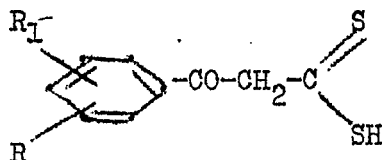
20. Como productos particularmente interesantes se puede citar el iodometilato y el metilnitrato de 2, beta, N-dietilaminoetiltiltio-4-, p-feniltiofenil-3H-1, 5-benzodiacetina.

Estos productos están dotados de una actividad bactericida y bacteriostática notables contra un amplio espectro de gérmenes Gram positivos y de una actividad antivírica contra el virus de la gripe APR 8.

25. Los compuestos de la fórmula I se preparan de acuerdo con la invención, mediante etapas sucesivas, ilustradas en el esquema anexo.

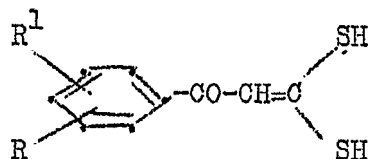
Los productos de partida para esta síntesis son los ácidos benzoiditioacéticos de la fórmula:

407722



(II)

5. que asimismo pueden existir en la forma tautómera de las 1-fenil-3,3-dimercapto-2-propen-1-onas de la fórmula:

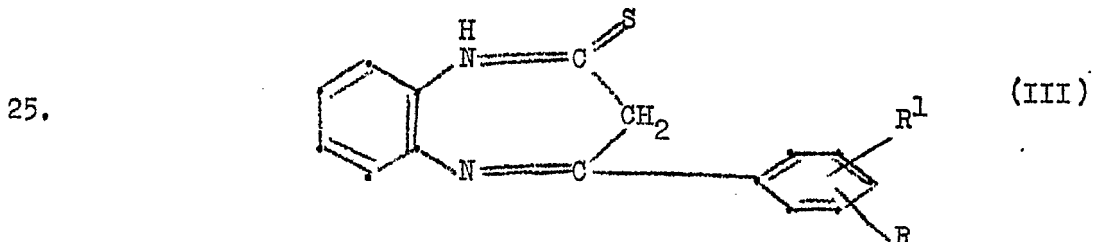


(II')

10. teniendo R y R¹ la significación arriba indicada. Algunos de estos compuestos ya son conocidos (C. Kelber - Ber. 43, 2 (1910); C. Kelber y otros -Ber. 45, 137 (1912) A. Thuillier y otros Bull. Soc. Chim. Fr. 1398 (1959)).

15. Se pueden preparar los compuestos de las fórmulas II y II' al hacer reaccionar la acetofenona correspondiente con sulfuro de carbono en presencia de terciamilo de sodio.

20. Conforme a la invención, se hace reaccionar en caliente el ácido benzoilditioacético de la fórmula II con la o-fenilendiamina en un disolvente polar o no polar, como por ejemplo el dioxano, el alcohol etílico, el benceno, el tolueno, el xileno o incluso el agua; mediante la eliminación del agua y del hidrógeno sulfurado, se forma el compuesto de la fórmula III que ya posee el núcleo de la benzodiacetina



(III)

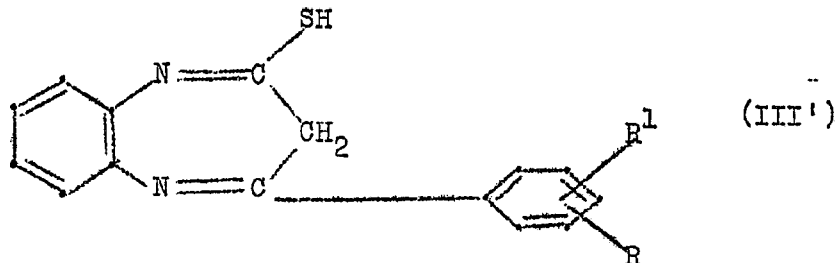
407722



1977

Estos productos pueden asimismo existir en la fórmula tautómera III' (por ejemplo en presencia de NaH) y en este caso pueden dar derivados de alquiltio.

5.



10.

El procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula III representa un método original: en efecto, es conocido que para la preparación de las benzodiazepintionas, se parte de las benzodiazepinonas correspondientes, que no tratan con pentasulfuro de fósforo.

15.

Para la introducción del grupo dialquilaminoalquílico $-X-R^2$ en la molécula de los compuestos de la fórmula III, estos últimos se mezclan ante todo con una cantidad equimolecular de hidruro de sodio y a continuación se los hace reaccionar con el halogenuro de dialquilaminoalquilo correspondiente de la fórmula $Hal-X-R^2$, en donde X y R^2

20.

tienen la significación arriba indicada y Hal representa un halógeno, en un disolvente como por ejemplo el éter etílico el benceno, el tolueno, etc., calentando entre 40 y 130° durante un período que varía de 5 a 20 horas. Después de

25.

haber eliminado por filtración el halogenuro de sodio y alejado el disolvente y el exceso eventual de halogenuro de aminoalquilo mediante destilación bajo presión reducida, se obtienen los productos de la fórmula I en el estado de base libre, más frecuentemente bajo forma de residuo oleoso que se puede purificar mediante cristalización en un di-

407722



solvente apropiado (en general éter de petróleo o ligroina)

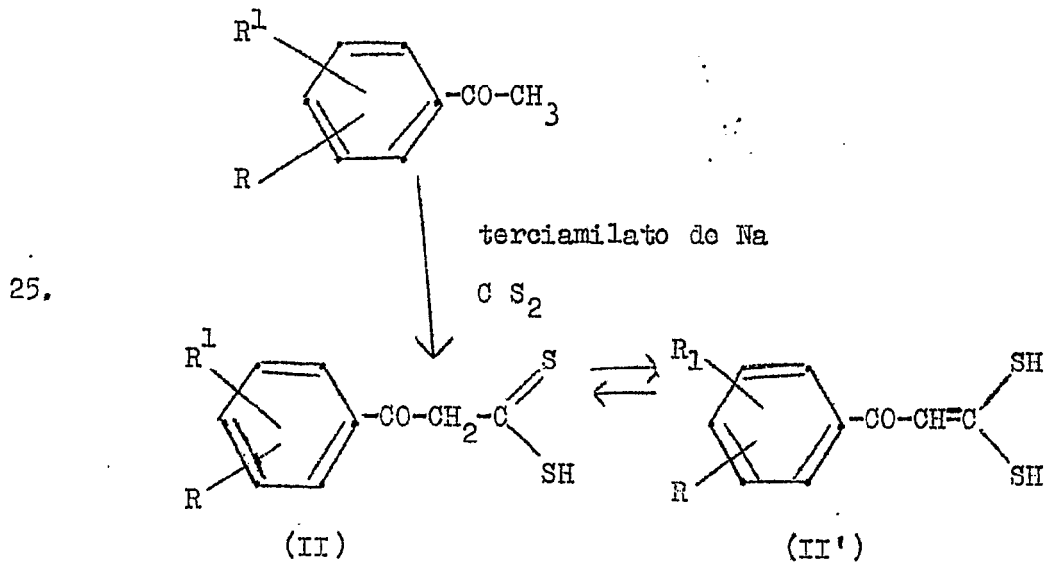
Para la preparación de las sales de adición de ácidos se recurre a los métodos convencionales y análogamente para la preparación de las sales cuaternarias; en particular, para estas últimas, se puede hacer reaccionar

5. sobre la base el halogenuro de alquilo o de aralquilo en acetona, isopropanol o etanol a temperatura ambiente durante un período que varía de 15 a 96 horas, hasta la precipitación completa.

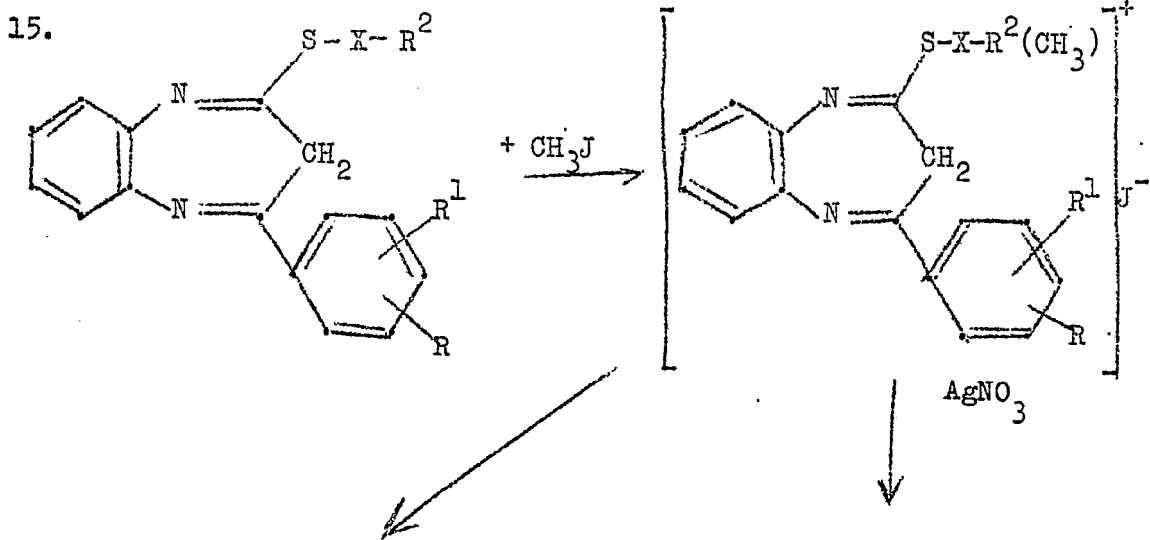
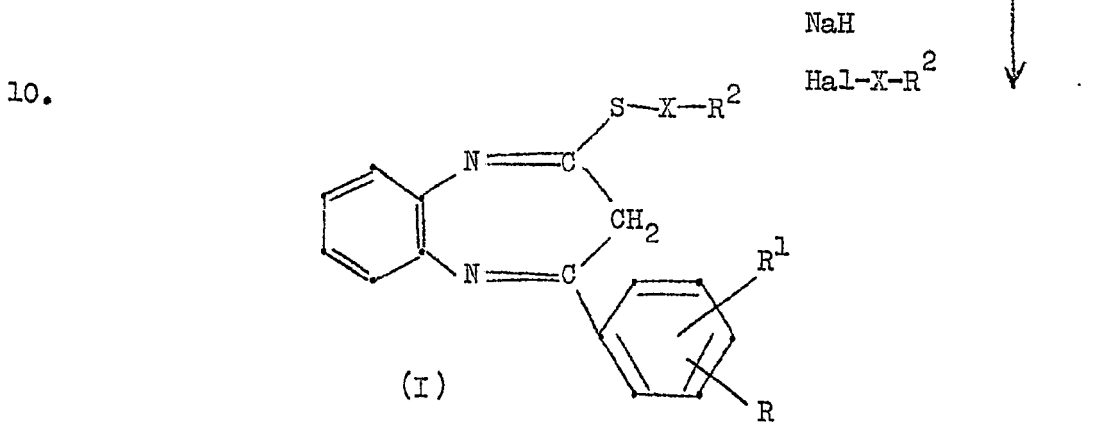
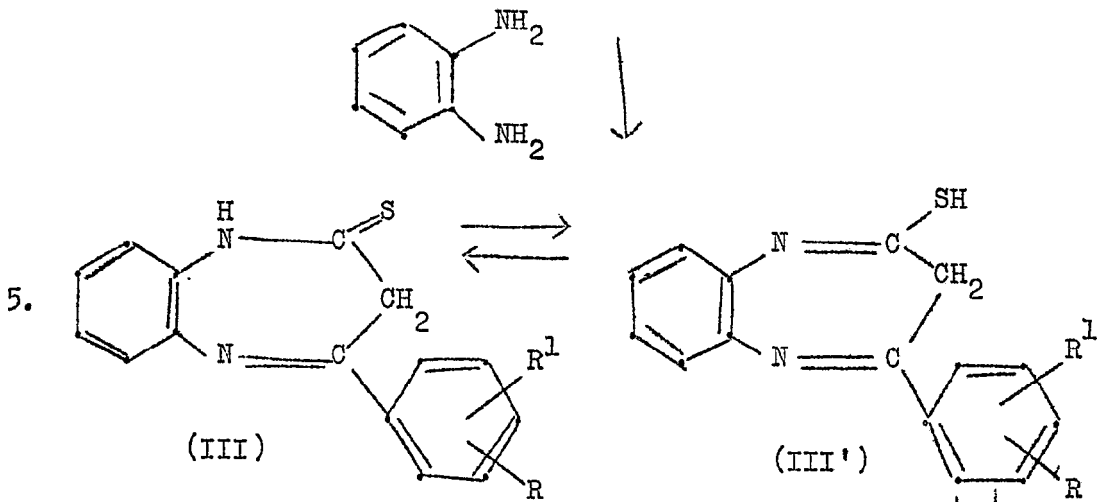
10. Asimismo se puede obtener algunas sales de amonio cuaternarias al partir del iodometilato, obtenido como se ha descrito anteriormente. Un método consiste en efectuar una doble descomposición entre el iodometilato y una sal de plata soluble, por ejemplo el nitrato de plata, de modo

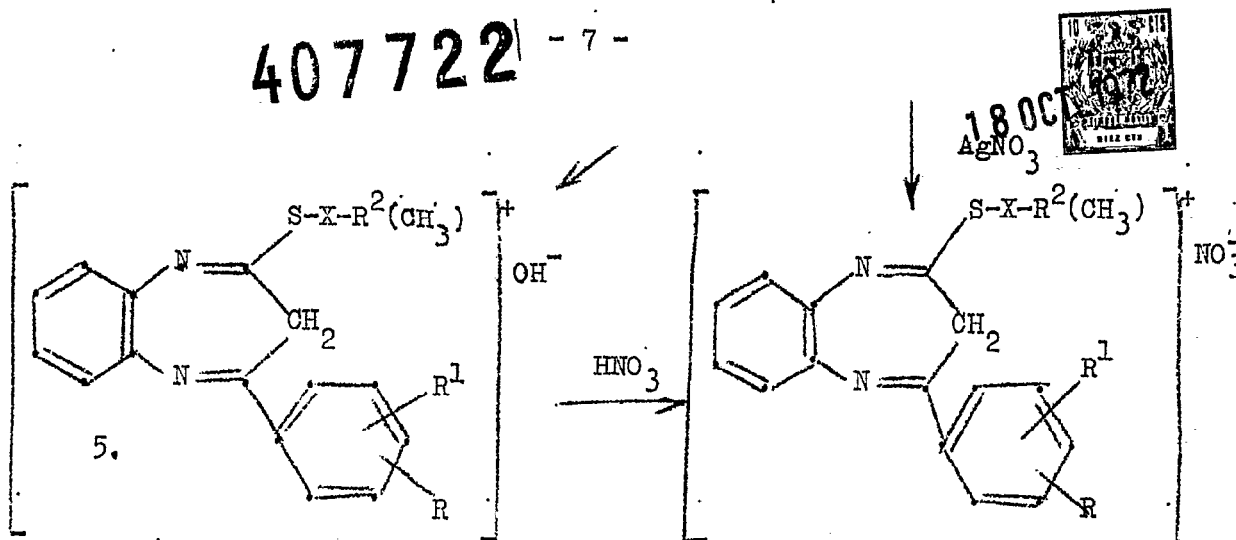
15. para obtener de esta forma el nitrato de metilamonio cuaternario correspondiente. Otro método consiste en hacer pasar una solución de un halogenometilato a través de una columna de resina aniónica bajo forma OH con el fin de liberar el hidróxido de amonio cuaternario y para neutralizar éste con la cantidad teórica de ácido.

20.



407722





10. La preparación de los compuestos intermediarios de las fórmulas II ó II' y III ó III' se ilustra mediante los ejemplos siguientes:

Ejemplo 1

Acido 4-fenoxi-benzoilditioacético (II: R = H; R' = C₆H₅O)

15. En 50 cc de una solución bencénica molar de terciamilato sódico se adiciona a gotas durante 2 horas y media a 15° una solución de 5,30 g de éter 4-acetildifenílico y 1,90 g de sulfuro de carbón en 6 cc de benceno.

20. Terminada esta operación se mantiene la mezcla a 15° durante 30 minutos, luego se vierte en agua helada. Se separa y se elimina la capa bencénica. La solución acuosa se lava con éter etílico (dos veces) que a continuación se elimina. Se enfría, se acidifica con H₂SO₄ diluido en frío. El precipitado obtenido se filtra y se le lava con agua. Se seca en un desecador sobre NaOH-P₂O₅. El rendimiento es de 6,15 g; punto de fusión 78°.

25.

Análisis para C ₁₅ H ₁₂ O ₂ S ₂	C %	H %	S %
Calculado:	62,50	4,20	21,73
Hallado:	62,15	4,11	22,20

Ejemplo 2



Acido 4-feniltio-benzoilditioacético (II: R = H R' = C₆H₅S)

En 50 cc de una solución bencénica molar de terciamylato sódico enfriada a 15° se introduce a gotas durante 2 horas y media una solución de 5,7 g de sulfuro 4-acetildifenílico en 6 cc de benceno y 1,90 g de sulfuro de carbono y a continuación se procede como se ha descrito en el ejemplo 1. El rendimiento es de 7,15 g; punto de fusión 90°.

5.

	Análisis para C ₁₅ H ₁₂ OS ₃	C %	H %	S %
10.	Calculado:	59,21	3,98	31,50
	Hallado:	58,89	4,22	31,52

Ejemplo 3

4-fenil-1,3-dihidro-2H-1,5-benzodiacopin-2-tiona(III:

R = R' = H)

15.

Una mezcla de 1,08 g de o-fenilendiamina, 10 cc de xileno y 1,96 g de ácido benzoilditioacético (Thuillier y otros - Bull. Soc. Chim. Fr. 1398 (1959)) se calienta a reflujo durante 1 hora en una corriente de nitrógeno.

20.

(La reacción se puede asimismo efectuar en agua, alcohol o dioxano). Se interrumpe la corriente gaseosa y después de haber enfriado, se filtra el precipitado que a continuación se lava con éter etílico y se cristaliza en acetato de etilo. Rendimiento 2 g; punto de fusión 228-230°.

25.

	Análisis para C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S	C %	H %	N %	S %
	Calculado:	71,41	4,80	11,11	12,69
	Hallado:	71,44	5,24	11,14	13,00

Ejemplo 4

4,p-clorofenil-1,3-dihidro-2H-1,5-benzodiacopin-2-tiona

(III : R = H; R' = p-Cl)

407722

18



Una mezcla de 1,08 g de o-fenilendiamina, 40 cc de tolueno y 2,14 g de ácido 4-clorofenil-benzoilditioacético (Thuillier y otros - Bull. Sec. Chim. Fr. 1398 (1959)) se calienta durante 1 hora en una corriente de nitrógeno.

- 5. Después de haber enfriado se filtra y se lava el precipitado con éter etílico. Se cristaliza en acetato de etilo. Rendimiento 2,1 g; punto de fusión 243-245°

Análisis para $C_{15}H_{11}ClN_2S$	C %	H %	N %	S %
Calculado:	62,84	3,86	9,77	11,16
Hallado:	62,91	4,16	9,72	11,28

10.

Ejemplo 5

4,p-difenilil-1,3-dihidro-2H-1,5-benzodiazepin-2-tiona
(III: R = H; R' = p-C₆H₅)

Una mezcla de 1,08 g de o-fenilendiamina, 40 cc de tolueno y 2,72 g de ácido 4-fenil-benzoilditioacético (Thuillier y otros - Bull. Soc. Chim. Fr. 1398 (1959)) se calienta a reflujo durante 1 hora en una corriente de nitrógeno. Después de haber enfriado se filtra el precipitado y se le lava con éter etílico. Se cristaliza en acetato de etilo. Rendimiento 2,4 g; punto de fusión 229-230°.

20.

Análisis para $C_{21}H_{16}N_2S$	C %	H %	N %	S %
Calculado:	76,81	4,91	8,53	9,75
Hallado:	76,65	4,86	8,78	9,86

Ejemplo 6

25. 4,p-fenoxifenil-1,3-dihidro-2H-1,5-benzodiazepin-2-tiona
(III: R = H; R' = C₆H₅O)

Una mezcla de 1,44 g de ácido 4-fenoxi-benzoilditioacético, 0,54 g de o-fenilendiamina y 20 cc de xileno se calienta a reflujo durante 1 hora y media en una corriente

407722



de nitrógeno.

Al final de la reacción se enfría y se filtra el precipitado obtenido. Se recristaliza en acetato de etilo hasta un punto de fusión constante de 225°. Se obtiene un rendimiento de 0,86 g.

5.

Análisis para $C_{21}H_{16}N_2OS$	C %	H %	N %	S %
Calculado:	73,24	4,68	8,14	9,29
Hallado:	73,27	4,74	8,02	9,45

Ejemplo 7

10. 4,p-feniltiofenil-1,3-dihidro-2H-1,5-benzodiazepin-2-tiona
(III : R = H; R' = C_6H_5S)

Una mezcla de 1,08 g de o-fenilendiamina, 20 cc de tolueno y 3,04 g de ácido 4-feniltio-benzoil-ditioacético se calienta durante 1 hora a reflujo. Después de haber enfriado, se filtra y se lava el precipitado con éter etílico. Se cristaliza en acetato de etilo. Rendimiento 1,8 g; punto de fusión 229-230°.


15.

Análisis para $C_{21}H_{16}N_2S_2$	C %	H %	N %	S %
Calculado:	69,99	4,48	7,77	17,76
Hallado:	69,85	4,68	7,53	17,51

20.

La preparación, por el procedimiento según la invención, de los compuestos de la fórmula I se ilustra mediante los ejemplos siguientes:

Ejemplo 8

25. 2,gamma,N(N'-metil)piperacino-propiltio-4-fenil-3H-1,5-benzodiazepin. 2HCl (I:R=R'=H; R² =  N-CH₃; X=CH₂-CH₂-CH₂)

Una mezcla de 10,08 g de 4-fenil-1,3-dihidro-2H-1,5-benzodiazepin-2-tiona, 2 g de hidruro de sodio al 50% en aceite y 800 cc de benceno se calienta a reflujo duran-

407722



te 30 minutos. A continuación se adiciona a gotas durante 5 minutos, una solución de 10,4 g de cloruro de gamma,N'-metil-N-piperacinopropilo en 20 cc de benceno.

La mezcla se calienta a reflujo durante 10 horas.

5. Al final de la reacción se enfría y se filtra.

El filtrado se evapora hasta sequedad bajo vacío a 20-30°. El aceite obtenido se trata con éter de petróleo hirviendo para separar lo insoluble. Se filtra y se evapora hasta sequedad el filtrado. El residuo se lava

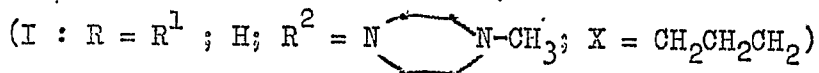
10. con agua hasta que, mediante cromatografía, se observa la ausencia de cloruro de gamma,N'-metil-N-piperacinopropilo. Entonces se disuelve el aceite en isopropanol y se neutraliza con HCl en isopropanol para obtener el diclorhidrato. Se obtiene la cristalización de éste que se filtra y re-
15. cristaliza en isopropanol hasta un punto de fusión constante de 228°.

El rendimiento es de 7,6 g.

Análisis para C ₂₃ H ₂₈ N ₄ S.2HCl	C %	H %	N %	S %
Calculado:	59,34	6,49	12,04	6,87
20. Hallado:	59,04	6,73	11,63	7,23

Ejemplo 9

Monoiodometilato de 2,gamma,N'-metil-N-piperacino-n-propiltio-4-fenil-3H-1,5-benzodiacetina.



25. En una solución enfriada a 0°, de 3,92 g de 2,gamma,N'-metil-N-piperacino-n-propiltio-4-fenil-3H-1,5-benzodiacetina bajo forma de base en 25 cc de acetona, se adi-

407722



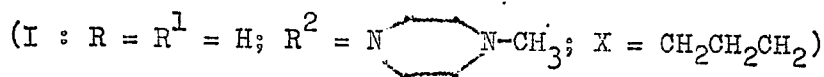
ciona 1,42 g de yoduro de metilo. La mezcla se mantiene a 0° durante 24 horas. Se observa la separación de un producto cristalino.

5. Se filtra y cristaliza en metanol recogiendo antetodo 0,25 g de bis-iodometilato y a continuación por concentración de la solución a pequeño volumen 3,47 g de moniodometilato con un punto de fusión de 167°.

Análisis para	$C_{24}H_{31}JN_4S$	C %	H %	N %	J %	S %
	Calculado:	53,93	5,84	10,48	23,75	5,98
10.	Hallado:	54,36	5,71	10,24	23,62	6,24

Ejemplo 10

Bis-iodometilato de 2, gamma, N'-metil-N-piperacinopropiltio-4-fenil-3H-1,5-benzodiacetina



15. A una solución de 5,88 g de 2, gamma, N'-metil-N-piperacinopropiltio-4-fenil-3H-1,5-benzodiacetina en 60 cc de acetona se adiciona 6,39 g de yoduro de metilo. La mezcla se mantiene a 20-30° durante 40 horas. Se observa la cristalización del producto. Se filtra y se cristaliza en metanol hasta un punto de fusión constante de 226°.

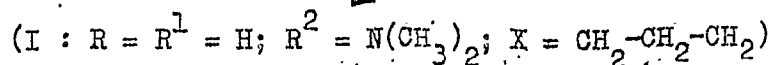
20. El rendimiento es de 7,3 g.

Análisis para	$C_{25}H_{34}J_2N_4S$	C %	H %	N %	J %	S %
	Calculado:	44,39	5,06	8,28	37,52	4,73
	Hallado:	44,66	5,36	8,34	38,12	5,06

25. Ejemplo 11

2, gamma, N-dimetilaminopropiltio-4-fenil-3H-1,5-benzodiacetina. HCl

407722



Una mezcla de 5,04 g de 4-fenil-1,3-dihidro-2H-1,5-benzodiazepin-2-tiona, 1 g de hidruro de sodio al 50% en aceite y 400 cc de éter etílico anhidro se calienta a reflujo durante 30 minutos, luego se adiciona a gotas durante 5 minutos, una solución de 3,63 g de cloruro de gamma, N-dimetilaminopropil en 10 cc de éter etílico anhidro.

5. La mezcla se calienta a reflujo durante 10 horas. Al final de la reacción se enfría y se calienta el precipitado obtenido. El filtrado se evapora hasta sequedad y se disuelve el residuo en éter de petróleo filtrando para separar lo insoluble.

10. Se evapora el disolvente bajo vacío, se calienta el residuo a 50° / 0,1 mm de Hg para eliminar el exceso de cloruro de gamma, N-dimetilaminopropilo. Esta fase de la operación se interrumpe cuando se constata, por cromatografía sobre capa delgada, la ausencia del cloruro de gamma, N-dimetilaminopropilo en la substancia. Entonces se disuelve el aceite en isopropanol y se adiciona HCl en alcohol isopropílico hasta la obtención de una reacción débilmente ácida. El clorhidrato del producto cristaliza mediante enfriamiento con una molécula de alcohol isopropílico.

20. Se filtra, se cristaliza en alcohol isopropílico hasta un punto de fusión constante de 80°. Se obtiene un rendimiento de 5,1 g.

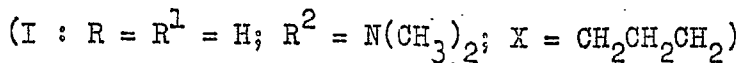
Análisis para C ₂₀ H ₂₃ N ₃ S.HCl.C ₃ H ₈ O	C %	H %	N %	S %	C ₃ H ₇ O
Calculado:	63,65	7,43	9,68	7,37	13,61
Hallado:	63,68	7,42	9,60	7,71	13,42

407722



Ejemplo 12

Iodometilato de 2, gamma, N-dimetilaminopropiltio-4-fenil-3H-1, 5-benzodiacepina



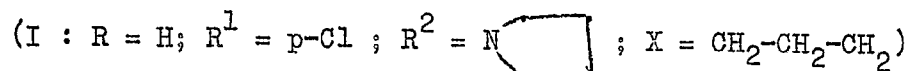
5. A una solución de 3,37 g de 2, gamma, N-dimetilamino-propiltio-4-fenil-3H-1, 5-benzodiacepina bajo forma de base en 20 cc de acetona se adiciona 2,13 g de ioduro de metilo. La mezcla se mantiene a 20-30° durante 60 horas. Se observa la cristalización del producto. Se filtra y cristaliza en alcohol isopropílico hasta un punto de fusión constante de 174°. Se obtiene un rendimiento de 3,4 g.
- 10.

Análisis para C₂₁H₂₆N₃SJ:

	C%	H%	N%	S%	J%
Calculado:	52,61	5,34	8,76	6,67	26,47
Hallado:	52,89	5,69	8,67	6,85	25,94

15. Ejemplo 13

2, gamma, N-pirrolidinopropiltio-4, p-clorofenil-3H-1, 5-benzodiacepina. HCl



20. A 5,72 g de 4, p-clorofenil-1, 3-dihidro-2H-1, 5-benzodiacepin-2-tiona en 400 cc de benceno anhidro se adiciona 1 g de NaH en suspensión oleosa al 50 %. Se obtiene la sal sódica al calentar a reflujo durante 30 minutos y se hace reaccionar al calentar a reflujo durante 10 horas con 4,42 g de 1, N-pirrolidino-3-cloropropano en 15 cc de benceno. Al
25. final se filtra y se evapora el disolvente. Se elimina el exceso de 1, N-pirrolidino-3-cloropropano al calentar durante 2 horas a 60°/0,2 mm de Hg en una corriente de nitrógeno. El residuo cristaliza en éter de petróleo. Rendimien-



to 5,6 g; punto de fusión 73-74°.


Análisis para	$C_{22}H_{24}N_3ClS.HCl$	C%	H%	N%	Cl%	S%
Calculado:		66,40	6,08	10,56	8,91	8,06
Hallado:		66,61	6,17	10,42	9,24	8,00

5. El clorhidrato se ha preparado al neutralizar con HCl en isopropanol, una solución isopropanólica de la base y se ha cristalizado en isopropanol. Rendimiento 4,35 g; punto de fusión 193-194°.

Análisis para	$C_{22}H_{24}N_3ClS.HCl$	C%	H%	N%	Cl%	S%
Calculado:		60,97	5,81	9,69	16,38	7,42
Hallado:		60,92	5,48	9,68	16,57	7,24

Ejemplo 14

Iodometilato de 2, gamma, N-pirrolidinopropiltio-4, p-clorofenil-3H-1,5-benzodiazepina

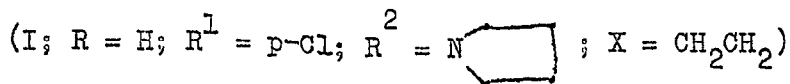
15. (I; R = H; R¹ = p-Cl; R² = N  ; X = CH₂CH₂CH₂)

20. A una solución de 0,397 g de 2, gamma, N-pirrolidinopropiltio-4, p-clorofenil-3H-1,5-benzodiazepina en 20 cc de isopropanol se adiciona 0,213 g de yoduro de metilo. Después de 15 horas a temperatura ambiente cristaliza el producto, se enfría y se filtra. El producto cristaliza dos veces en etanol. Rendimiento 0,425 g; punto de fusión 156-157°.

Análisis para	$C_{23}H_{27}N_3SCLJ$	C%	H%	N%	J%	S%
Calculado:		51,16	5,04	7,78	23,51	5,94
Hallado:		51,05	4,70	7,56	23,35	6,26

Ejemplo 15

2, beta, N-pirrolidinoetiltio-4, p-clorofenil-3H-1,5-benzodiazepina



A una solución de 8,6 g de 4,p-clorofenil-1,3-dihidro-2H-1,5-benzodiazepin-2-tiona en 600 cc de benceno anhidro se adiciona 1,5 g de una suspensión oleosa al 50%

5. de NaH. Se obtiene la sal sódica al calentar a reflujo durante 30 minutos y se hace reaccionar al calentar a reflujo durante 10 horas con 6 g de 1,N-pirrolidino-2-cloroetano. Al final se filtra y se evapora el disolvente. Se calienta durante 2 horas a 60°/0, 2 mm de Hg en una corriente de nitrógeno para eliminar las últimas trazas de 1,N-pirrolidino-2-cloroetano. El residuo cristaliza en éter de petróleo. Rendimiento 8,39 g; punto de fusión 76°.
- 10.

Análisis para C₂₁H₂₂N₃ClS C% H% N% Cl% S%

Calculado: 65,70 5,77 10,95 9,24 8,35

15. Hallado: 65,92 5,51 10,79 9,65 8,19

Se prepara el clorhidrato al acidificar débilmente la base en solución en isopropanol y se cristaliza en isopropanol; punto de fusión 224°.


Análisis para C₂₁H₂₂N₃SCl.HCl C% H% N% Cl% S%

20. Calculado: 60,00 5,51 9,99 17,26 7,63

Hallado: 59,75 5,70 9,72 17,42 7,52

Ejemplo 16

Iodometilato de 2,beta,N-pirrolidinoetiltio-4,p-clorofenil-3H-1,5-benzodiazepina

25. (I : R = H; R¹ = p-Cl; R² = N  ; X = CH₂CH₂)

A una solución de 0,383 g de 2,beta,N-pirrolidinoetiltio-4,p-clorofenil-3H-1,5-benzodiazepina en 20 cc de

407722

18 OCT 1952



isopropanol se adiciona 0,213 g de ioduro de metilo. Después de 15 horas a temperatura ambiente, se separa un aceite; se decanta el disolvente a partir de lo cual cristaliza una parte del producto. El residuo oleoso se tritura en isopropanol hasta solidificación. Después de haber enfriado y filtrado se reunen los productos y se cristaliza en etanol. Rendimiento 0,6 g; punto de fusión 190-191°.

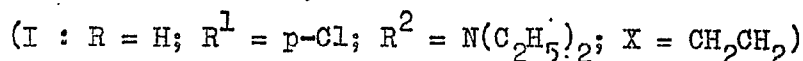
5.

Análisis para $C_{22}H_{25}N_3SCLJ$	C%	H%	N%	J%	S%
Calculado:	50,24	4,79	7,99	24,13	6,09
Hallado:	49,99	4,49	7,78	24,15	6,41

10.

Ejemplo 17

2, beta, N-dietilaminoetil-tio-4, p-clorofenil-3H-1, 5-benzodiazepina, HCl



15.

Una mezcla de 2,52 g de 4, p-clorofenil-1, 3-dihidro-2H-1, 5-benzodiazepin-2-tiona, 0,50 g de hidruro de sodio al 50% en aceite y 200 cc de benceno se calienta a reflujo durante 30 minutos, a continuación se adiciona a gotas durante 15 minutos, una solución de 2,02 g de cloruro

20.

de beta-dietilaminoetilo en 7 cc de benceno. La mezcla se calienta a reflujo durante 10 horas. Al final de la reacción se enfría y se filtra el cloruro de sodio que se forma.

25.

Se evapora el filtrado hasta sequedad bajo vacio a 30°. El aceite residual se disuelve en éter de petróleo y se filtra una pequeña parte insoluble que se muestra idéntica al producto de partida (0,400 g; punto de fusión 235°). Se evapora la solución hasta sequedad bajo vacio. El residuo se calienta a 50° bajo un vacio de 0,01 mm de Hg para

- 407722



eliminar el exceso de cloruro de beta-dietilaminoetilo.

Esta fase de la operación se interrumpe cuando se constata por cromatografía sobre capa delgada, la ausencia de cloruro de beta-dietilaminoetilo. Entonces se disuelve el aceite en

5. isopropanol y se adiciona HCl en isopropanol hasta la obtención de una reacción débilmente ácida. Una adición de éter etílico anhidro a la solución cristaliza el producto. El rendimiento es de 3,08 de producto de punto de fusión 159°.

Análisis para $C_{21}H_{24}ClN_3S \cdot HCl$ C % H % N % S %

10.

Calculado:	59,71	5,96	9,94	7,57
Hallado:	59,73	5,94	9,81	7,32

Ejemplo 18

Iodometilato de 2,beta,N-dietilaminoetiltio-4,p-clorofenil-3H-1,5-benzodiazepina

15. (I : R = H; $R^1 = p-Cl$; $R^2 = N(C_2H_5)_2$; X = CH_2CH_2)

A una solución de 3,85 g de 2,beta,N-dietilaminoetiltio-4,p-clorofenil-3H-1,5-benzodiazepina en 35 cc de

acetona se adiciona 2,13 g de ioduro de metilo. La mezcla se mantiene a 20-30° durante 60 horas. Se enfría, se filtra

20. y se cristaliza en acetona. El rendimiento es de 4,5 g; punto de fusión 182°.

Análisis para $C_{22}H_{27}N_3ClIS$ C% H % N% S% I%

Calculado:	50,05	5,15	7,96	6,06	24,04
Hallado:	50,38	5,20	8,11	6,44	24,03

25. Ejemplo 19

2,gamma,N-dietilaminopropiltio-4,p-clorofenil-3H-1,5-benzodiazepina. HCl

(I : R = H; $R^1 = p-Cl$; $R^2 = N(C_2H_5)_2$; X = $CH_2-CH_2-CH_2$).

8,6 g de 4,p-clorofenil-1,3-dihidro-2H-1,5-benzo-



diacepin-2-tiona en 600 cc de benceno anhidro se salifican calentando a reflujo durante 30 minutos con 1,5 g de NaH en suspensión oleosa al 50%. La sal sódica se hace reaccionar durante 10 horas al calentar a reflujo con 6,2 g de 1-dietilamino-3-cloropropano. Al final se filtra y se evapora el disolvente. Se calienta durante 2 horas a 60°/0,2 mm de Hg en una corriente de nitrógeno para eliminar las trazas de 1-dietilamino-3-cloropropano. El residuo se disuelve en éter de petróleo y se filtra con carbón; se evapora el disolvente y el residuo se recoge con isopropanol acidificando débilmente con HCl en alcohol isopropílico. Se filtra el clorhidrato que cristaliza en acetato de etilo. Rendimiento 8,0 g; punto de fusión 159-160°.

15.

Análisis para $C_{22}H_{26}N_3ClS.HCl$	C%	H%	N%	Cl%	S%
Calculado:	60,55	6,24	9,63	16,35	7,35
Hallado:	60,33	6,41	9,63	16,10	7,09

Ejemplo 20

Iodometilato de 2, gamma, N-dietilaminopropiltio-4, p-clorofenil-3H-1, 5-benzodiacetina

20. (I : R = H; $R^1 = p-Cl$; $R^2 = N(C_2H_5)_2$; X = $CH_2CH_2CH_2$)
 A 0,399 g de 2, gamma, N-dietilaminopropiltio-4, p-clorofenil-3H-1, 5-benzodiacetina en 10 cc de etanol, se adiciona 0,213 g de ioduro de metilo y se hace reaccionar durante 4 horas a temperatura ambiente. Al final se enfría y filtra; el producto cristaliza dos veces en etanol. Rendimiento 0,26 g; punto de fusión 162°.

25.

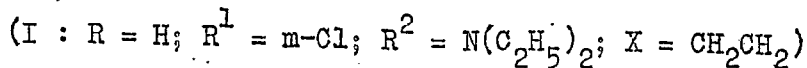
Análisis para $C_{23}H_{29}N_3SCLJ$	C%	H%	N%	J%	S%
Calculado:	50,97	5,39	7,75	23,42	5,91
Hallado:	51,13	5,31	7,63	23,58	6,27

407722



Ejemplo 21

2, beta, N-dietilaminoetiltio-4, m-clorofenil-3H-1, 5-benzodia-
cepina. HCl

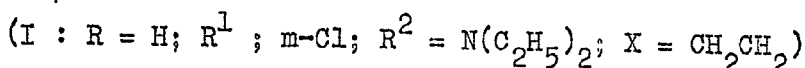


5. A 5,74 g de 4, m-clorofenil-1, 3-dihidro-2H-1, 5-benzodiacopin-2-tiona (preparada de forma análoga a la 4, p-clorofenil-1, 3-dihidro-2H-1, 5-benzodiacopin-2-tiona, ejemplo 4) en 400 cc de benceno se adiciona 1 g de NaH en suspensión oleosa al 50%. Se obtiene la sal sódica al calentar a reflujo durante 30 minutos y se la hace reaccionar calentando a reflujo durante 10 horas con 4,05 g de dietilaminocloroetano. Al final se filtra y se evapora el disolvente. Se calienta durante 2 horas a 60°/0,2 mm de Hg en una corriente de nitrógeno para eliminar el exceso de dietilaminocloroetano. El aceite residual se disuelve en éter de petróleo y se filtra con carbón; se evapora de nuevo el disolvente y se recoge el residuo con alcohol isopropílico acidificando débilmente con HCl en isopropanol. Después de una noche a temperatura ambiente, cristaliza el clorhidrato, se enfría, se filtra y se cristaliza en acetato de etilo. Rendimiento 5,61 g; punto de fusión 149-150°.
- 10.
- 15.
- 20.

Análisis para C ₂₁ H ₂₄ N ₃ SOCl.HCl	C%	H%	N%	Cl%	S%
Calculado:	59,71	5,97	9,95	16,78	7,59
Hallado:	60,04	5,73	9,98	16,73	7,66

25. Ejemplo 22

Iodometilato de 2, beta, N-dietilaminoetiltio-4, m-clorofenil-
3H-1, 5-benzodiacopin



407722



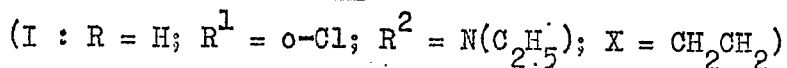
A una solución de 0,385 g de 2,beta,N-dietilaminoetiltio-4,m-clorofenil-3H-1,5-benzodiazepina en 4 cc de acetona se adicionan en frio 0,213 g de ioduro de metilo.

Después de 24 horas a 20°C el producto empieza a cristalizar después de otras 24 horas se le enfría y filtra. Rendimiento 0,357 g; punto de fusión 177-178°. El producto cristaliza en etanol.

Análisis para	$C_{22}H_{27}N_3SCLJ$	C %	H %	N %	S %	J %
	Calculado:	50,06	5,15	7,96	6,07	24,04
	Hallado:	49,90	4,88	7,78	6,34	23,88

Ejemplo 23

Clorhidrato de 2,beta,N-dietilaminoetiltio-4,o-clorofenil-3H-1,5-benzodiazepina. HCl



A una mezcla de 5,74 g de 4,o-clorofenil-1,3-dihidro-2H-1,5-benzodiazepin-2-tiona (preparado de forma análoga a la 4,p-clorofenil-1,3-dihidro-2H-1,5-benzodiazepin-2-tiona, ejemplo 4), en 400 cc de benceno anhidro se adiciona 1 g de NaH al 50% en aceite. Después de haber calentado durante 1 hora a reflujo, se adiciona a la sal sódica una solución de 4,05 g de cloruro de beta-dietilaminoetilo en 15 cc de benceno y se deja reaccionar durante 10 horas a reflujo. Al final se filtra, se evapora el disolvente, se elimina el exceso de cloruro de beta-dietilaminoetilo, calentando durante 2 horas a 60°/0,05 mm de Hg en una corriente de nitrógeno, y se purifica al disolver el residuo en éter de petróleo con carbón. Se filtra, se evapora el disolvente y se recoge el residuo con isopropanol acidificando débil-

407722



mente con HCl en alcohol isopropílico. Se filtra el clorhidrato y se cristaliza en isopropanol. Rendimiento 5,2 g; punto de fusión 175°.

5. Análisis para $C_{21}H_{24}N_3SCL.HCl$

	C%	H%	N%	Cl%	S%
Calculado:	59,71	5,97	9,95	16,79	7,59
Hallado:	60,00	5,83	9,84	16,51	7,87

Ejemplo 24

Iodometilato de 2,beta,N-dietilaminoetiltio-4,o-clorofenil-3H-1,5-benzodiazepina

10. (I : R = H; $R^1 = o-Cl$; $R^2 = N(C_2H_5)_2$; X = CH_2CH_2)

A una solución de 0,385 g de 2,beta,N-dietilaminoetiltio-4,o-clorofenil-3H-1,5-benzodiazepina en 20 cc de isopropanol se adiciona, a temperatura ambiente 0,213 g de ioduro de metilo. Después de 15 horas a 20° el producto cristaliza y se le recrystaliza en etanol. Rendimiento 0,35 g; punto de fusión 192-193°.

15. Análisis para $C_{22}H_{27}N_3SCL$

	C%	H%	N%	S%	J%
Calculado:	50,06	5,15	7,96	6,07	24,04
Hallado:	49,99	5,40	7,74	6,42	24,27

20. Ejemplo 25

2,beta,N-dietilaminoetiltio-4,p-difenilil-3H-1,5-benzodiazepina. HCl

(I : R = H; $R^1 = p-C_6H_5$; $R^2 = N(C_2H_5)_2$; X = CH_2CH_2)

25. Una mezcla de 3,28 g de 4,p-difenilil-1,3-dihidro-2H-1,5-benzodiazepin-2-tiona, 0,50 g de hidruro de sodio al 50% en aceite y 200 cc de benceno se calienta a reflujo durante 30 minutos, luego se adiciona a gotas durante 5 minutos, una solución de 2,02 g de cloruro de beta-die-

407722

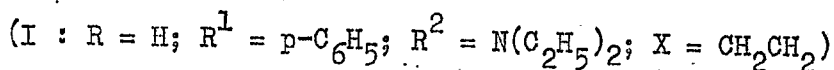


- tilaminoetilo en 7 cc de benceno. Se calienta la mezcla a reflujo durante 10 horas. Al final de la reacción se enfría y se filtra el cloruro de sodio que se forma. El filtrado se evapora hasta sequedad bajo vacio a 20-30°. Se
5. disuelve el aceite residual en éter de petróleo y se filtra una parte insoluble que se muestra idéntica al producto de partida (1,1 g; punto de fusión 232°). Se evapora la solución hasta sequedad bajo vacio a 20-30°. Se calienta el residuo a 50° bajo un vacio de 0,01 mm de Hg para eliminar
10. el exceso de cloruro de beta-dietilaminoetilo. Esta fase de la operación se interrumpe cuando se constata, por cromatografía sobre capa delgada, la ausencia del cloruro de beta-dietilaminoetilo. Entonces se disuelve el aceite en isopropanol y se adiciona HCl en alcohol isopropílico
15. hasta una reacción débilmente ácida. Al adicionar éter etílico anhidro a la solución, el producto cristaliza. El rendimiento es de 2,8 g; punto de fusión 168-169°.

Análisis para	$C_{27}H_{29}N_3S.HCl$	C%	H%	N%	S%
	Calculado:	69,88	6,51	9,05	6,89
20.	Hallado:	69,36	6,66	9,19	7,10

Ejemplo 26

Iodometilato de 2,beta,N-dietilaminoetiltio-4-difenilil-3H-1,5-benzodiazepina



25. A una solución de 4,27 g de 2,beta,N-dietilaminoetiltio-4-difenilil-3H-1,5-benzodiazepina en 60 cc de acetona se adiciona 2,13 g de ioduro de metilo. La mezcla se mantiene a 20-30° durante 60 horas. Después de un cierto tiempo

- 24 -
407722



po, se observa la cristalización del producto. Se filtra y se cristaliza en metanol hasta un punto de fusión constante de 203-204°. El rendimiento es de 4,75 g.

	Análisis para C ₂₈ H ₃₂ N ₃ JS	C%	H%	N%	J%	S%
5.	Calculado:	59,04	5,66	7,37	22,28	5,61
	Hallado	58,84	5,66	6,90	22,05	5,62

Ejemplo 27

2, beta, N-dietilaminoetil-tio-4, p-fenoxifenil-3H-1, 5-benzodiacetina, HCl

10. (I : R = H; R¹ = p-C₆H₅O; R² = N(C₂H₅)₂; X = CH₂CH₂)

Se calienta a reflujo durante 30 minutos una mezcla de 3,44 g de 4, p-fenoxifenil-1, 3-dihidro-2H-1, 5-benzodiacetina-2-tiona, 0,50 g de hidruro de sodio al 50% en aceite y 200 cc de benceno, después se adiciona, a gotas durante 5 minutos, una solución de 2,02 g de cloruro de beta-dietilaminoetilo en 7 cc de benceno. Se mezcla, se calienta a reflujo durante 10 horas. Al final de la reacción se enfría y se filtra el cloruro de sodio que se forma. Se evapora el filtrado hasta sequedad bajo vacío a 20-30°. El aceite residual se disuelve en éter de petróleo y la solución se filtra con carbón decolorante. El disolvente se evapora bajo vacío y el residuo se calienta a 50° bajo un vacío de 0,01 mm de Hg para eliminar el exceso de cloruro de beta-dietilaminoetilo. Esta fase de la operación se interrumpe cuando se constata, por cromatografía sobre capa delgada, la ausencia de cloruro de beta-dietilaminoetilo. Entonces se disuelve el aceite en isopropanol y se adiciona HCl en alcohol isopropílico hasta una reacción débilmente

407722



18 OCT

ácida. Al adicionar éter etílico anhidro a la solución cristaliza el producto. Se filtra. El rendimiento es de 9,15 g; punto de fusión 149°.

	Análisis para $C_{27}H_{29}N_3OS.HCl$	C%	H%	N%	S%
5.	Calculado:	67,55	6,30	8,75	6,66
	Hallado:	67,85	5,87	9,05	6,33

Ejemplo 28

Iodometilato de 2,beta,N-dietilaminoetiltio-4,p-fenoxifenil-3H-1,5-benzodiazepina

10. (I : R = H; $R^1 = p-C_6H_5O$; $R^2 = N(C_2H_5)_2$; X = CH_2CH_2)

A una solución de 4,43 g de 2,beta,N-dietilaminoetiltio 4,p-fenoxifenil-3H-1,5-benzodiazepina en 40 cc de acetona se adiciona 2,13 g de ioduro de metilo. La mezcla se mantiene a 20-30° durante 60 horas. Después de un cierto tiempo se observa la cristalización del producto. Se filtra y se cristaliza en etanol hasta un punto de fusión constante de 180°. El rendimiento es de 4,5 g.

	Análisis para $C_{28}H_{32}N_3OSJ$	C%	H%	N%	J%	S%
15.	Calculado:	57,43	5,48	7,17	21,68	5,46
20.	Hallado:	57,15	5,50	7,37	22,38	5,64

Ejemplo 29

2,beta,N-dietilaminoetiltio-4,p-feniltiofenil-3H-1,5-benzodiazepina. HCl

25. (I : R = H; $R^1 = p-C_6H_5S$; $R^2 = N(C_2H_5)_2$; X = CH_2CH_2)

Una mezcla de 3,6 g de 4,p-feniltiofenil-1,3-dihidro-2H-1,5-benzodiazepin-2-tiona, 0,50 g de hidruro de sodio al 50 % en aceite y 200 cc de benceno se calienta a reflujo durante 30 minutos, luego se adiciona a gotas durante 5 minutos una solución de 2,02 g de cloruro de be-

407722



ta-dietilaminoetilo en 5 cc de benceno. La mezcla se calienta a reflujo durante 10 horas. Al final de la reacción se enfría y se filtra para separar el cloruro de sodio que se forma. El filtrado se evapora hasta sequedad bajo vacío.

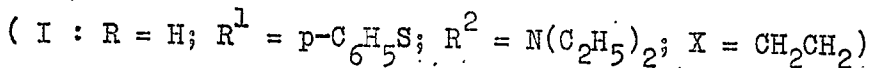
- 5. El aceite obtenido se disuelve en éter de petróleo y la solución se filtra con carbón decolorante. El disolvente se evapora bajo vacío. El aceite residual se calienta a 50° bajo vacío de 0,01 mm de Hg para eliminar el exceso de cloruro de beta-dietilaminoetilo. Esta fase de la operación se interrumpe cuando se constata, por cromatografía sobre capa delgada, la ausencia de cloruro de beta-dietilaminoetilo en la substancia. Entonces se disuelve el aceite en isopropanol y se adiciona HCl en alcohol hasta una reacción débilmente ácida. Al adicionar éter etílico anhidro a la solución cristaliza el producto. Se filtra y se recristaliza en acetato de etilo. El rendimiento es de 3,65 g; punto de fusión 150°.

Análisis para C ₂₇ H ₂₉ N ₃ S ₂ .HCl	C%	H%	N%	S%
Calculado:	65,36	6,09	8,47	12,90
Hallado:	65,18	6,40	8,52	12,85

20.

Ejemplo 30

Iodometilato de 2,beta,N-dietilaminoetiltio-4,p-feniltiofenil-3H-1,5-benzodiazepina



- 25. A una solución de 5,93 g de 2,beta,N-dietilaminoetiltio-4,p-feniltiofenil-3H-1,5-benzodiazepina en 100 cc de isopropanol se adicionan 2,55 g de ioduro de metilo. La mezcla se mantiene a 20-30° durante 60 horas. Se observa



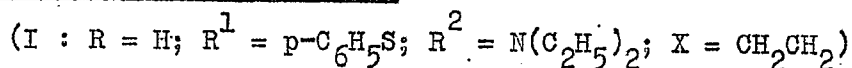
la cristalización del producto. Se filtra. El rendimiento es de 6,2 g; punto de fusión 161^a.

Análisis para $C_{28}H_{32}N_3S_2I$	C %	H %	N %	I %	S %
Calculado:	55,90	5,36	6,98	21,10	10,64
Hallado:	55,72	5,29	7,11	21,27	10,73

5.

Ejemplo 31

Bromobencilato de 2, beta, N-dietilaminoetiltio-4, p-feniltiofenil-3H-1, 5-benzodiazepina



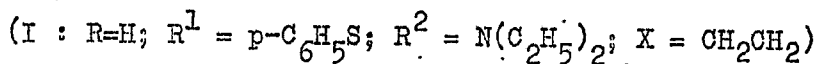
10. A 0,918 g de 2, beta, N-dietilaminoetiltio-4, p-feniltiofenil-3H-1, 5-benzodiazepina disueltos en 20 cc de isopropanol se adicionan 0,427 g de bromuro de bencilo y se deja reposar durante 4 días a 20-25^o. Al final se filtra y se cristaliza en isopropanol. Rendimiento 0,8 g; punto de fusión 134^a.

15.

Análisis para $C_{34}H_{36}N_3S_2Br$	C %	H %	N %	S %
Calculado:	64,74	5,75	6,66	10,17
Hallado:	64,71	5,94	6,77	10,21

Ejemplo 31a

20. Metilnitrato de 2, beta, N-dietilaminoetiltio-4, p-feniltiofenil-3H-1, 5-benzodiazepina.



- a) Se adiciona a una solución de 0,16 g de nitrato de plata en 8,5 cc de metanol a 25^oC una solución de 0,601 g de iodometilato de 2, beta-N-dietilaminoetiltio-4, p-feniltiofenil-3H-1, 5-benzodiazepina en 6 cc de metanol. Después de algunos minutos, se elimina por filtración el ioduro de plata que se forma, se evapora el metanol, se toma de nuevo el residuo con acetato de etilo, se recoge sobre un filtro
- 25.

407722



el sólido blanco que se forma y se le recristaliza en isopropanol.

El rendimiento es de 0,46 g, punto de fusión 149°C.

- b) Se hace pasar una solución de 0,5 N de NaOH a través de una columna en la cual se ha introducido 10 cc de resina Amberlite IRA 400 hasta que la solución recogida presente la misma normalidad que la solución que se ha introducido y se lava con agua hasta la neutralidad de las aguas de lavado. A continuación se hace pasar durante aproximadamente 3 horas una solución de 1,2 g de iodometilato de 2,beta, N-dietilaminoetiltio-4,p-feniltiofenil-3H-1,5-benzodicepina en 80 cc de metanol y 20 cc de agua recogiendo eluato en un recipiente enfriado exteriormente con hielo. Una muestra de la solución recogida, que contiene hidróxido de 2,beta,N-metildietilaminoetiltio-4,p-feniltiofenil-3H-1,5-benzodicepina, se titula con ácido clorhídrico 0,01 N: se encuentra el 85% de la teoría. Entonces se neutraliza la solución que queda con la cantidad teórica de ácido nítrico, se evapora hasta sequedad y se toma de nuevo el residuo oleoso obtenido en acetato de etilo. Se obtiene un producto blanco que recristaliza en isopropanol. Rendimiento, calculado sobre el hidróxido de 2, beta,N-metildietilaminoetiltio-4,p-feniltiofenil-3H-1,5-benzodicepina: teórico. Punto de fusión 148-149°C.

25.	Análisis para $C_{28}H_{32}N_4S_2O_3$	C%	H%	N%
	Calculado:	62,66	6,02	10,44
	Hallado:	62,39	5,74	10,30

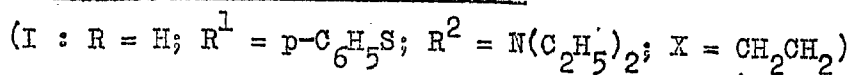
Ejemplo 32

Tartrato hidrato de 2,beta-metildietilaminoetiltio-4,p-fe-

- 29
407722



niltiofenil-3H-1,5-benzodiazepina



- Se hace pasar una solución de NaOH 0,5 N a través de una columna en la cual se han introducido 10 cc de resina Amberlite IRA 400 hasta la solución recogida presente la misma normalidad que la solución que se introduce. A continuación se lava con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. Seguidamente se hace pasar durante unas 3 horas, una solución de 1,2 g de iodometilato de 2,betadietilaminoetiltio-4,p-feniltiofenil-3H-1,5-benzodiazepina en 80 cc de metanol y 20 cc de H₂O recogiendo el eluato en un recipiente enfriado exteriormente con hielo.

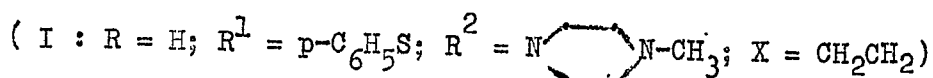
- Una muestra de la solución recogida, que contiene el hidrato de 2,beta-metildietilamonioetiltio-3H-4,p-feniltiofenil-1,5-benzodiazepina, se titula con HCl 0,01 N: hallado 85% de la teoría. Entonces se adiciona al eluato la cantidad teórica de ácido d,l-tartárico y se deja reposar la solución a 20-30° durante 24 horas. Después se evapora hasta sequedad y recristaliza el residuo en isopropanol hasta un punto de fusión constante de 58-62°. El rendimiento es de 0,820 g.

20. Análisis para C₂₈H₃₂N₃S₂·C₄H₅O₆·H₂O

	C%	H%	N%	S%
Calculado:	59,88	6,11	6,53	9,94
Hallado:	60,09	5,92	6,47	10,12

Ejemplo 33

25. Citrato de 2,beta,N(N'-metil)piperacinoetiltio-4,p-feniltiofenil-3H-1,5-benzodiazepina



Se hace reaccionar durante 30 minutos calentando a reflujo una solución de 3,6 g de 4,p-feniltiofenil-1,3-dihid-



dro-2H-1,5-benzodiazepin-2-tiona en 200 cc de benceno anhidro con 0,5 g de una solución oleosa al 50% de hidruro de sodio. Tras obtención de la salificación se hace caer a gotas durante 10 minutos una solución de 2,47 g de 2(N'-metil)-N-piperacino-1-cloroetano en 8 cc de benceno anhidro y se mantiene a reflujo durante otras 10 horas. Se filtra, se evapora el disolvente y se cristaliza el aceite residual en éter de petróleo. Así se obtienen 3,5 g de producto con un punto de fusión de 85° constituido de 2, beta, N-(N'-metil)piperacinoetiltilio-4, p-feniltiofenil-3H-1,5-benzodiazepina base.

- 5.
- 10.

Análisis para $C_{28}H_{30}N_4S_2$

	C %	H %	N %	S %
Calculado:	69,12	6,22	11,51	13,18
Hallado:	68,90	6,51	11,46	13,03

A una solución de 4,86 g de este producto en 80 cc de isopropanol se adicionan 1,92 g de ácido cítrico. Se calienta hasta obtención de una solución límpida. Mediante enfriamiento, se obtiene la cristalización del citrato que se recristaliza a continuación en etanol, Rendimiento 5,5 g; punto de fusión 174°.

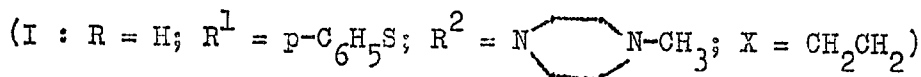
- 15.
- 20.

Análisis para $C_{28}H_{30}N_4S_2 \cdot C_6H_8O_7$

	C %	H %	N %
Calculado:	60,16	5,66	8,25
Hallado:	59,96	5,88	8,69

Ejemplo 34

25. Monoiodometilato de 2, beta, N(N'-metil)-piperacinoetiltilio-4, p-feniltiofenil-3H-1,5-benzodiazepina



A una solución de 0,486 g de 2, beta, N(N'-metil) piperacinoetiltilio-4, p-feniltiofenil-3H-1,5-benzodiazepina en 15 cc de isopropanol se adiciona a la temperatura ambiente

407722

18




0,14 g de ioduro de metilo. Después de 4 horas a temperatura ambiente se filtra. Rendimiento 0,58 g; punto de fusión 185°.

Análisis para	C ₂₉	H ₃₃	N ₄	S ₂	J	C %	H %	N %	J %	S %
Calculado:	55,41	5,29	8,91	20,19	10,20					
Hallado:	55,15	5,53	8,64	19,97	9,92					

5.

Ejemplo 35

Bis-iodometilato de 2, beta, N(N'-metil)piperacinoetiltio-4, p-feniltiofenil-3H-1, 5-benzodiazepina

(I : R = H; R¹ = p-C₆H₄S; R² =  N-CH₃; X = CH₂CH₂)

10.

A una solución de 0,486 g de 2, beta, N(N'-metil)piperacinoetiltio-4, p-feniltiofenil-3H-1, 5-benzodiazepina en 15 cc de acetona se adiciona a temperatura ambiente 0,426 g de ioduro de metilo. Después de cuatro días a temperatura ambiente se enfría, se filtra el producto que se separa y se le cristaliza en etanol acuoso. Rendimiento 0,5 g; punto de fusión 177°.


15.

Análisis para	C ₃₀	H ₃₆	N ₄	S ₂	J	C %	H %	N %	J %	S %
Calculado:	46,76	4,71	7,27	32,94	8,32					
Hallado:	46,86	4,85	7,09	33,10	8,32					

20.

Ejemplo 36

2, gamma, N-pirrolidinopropiltio-4, p-feniltiofenil-3H-1, 5-benzodiazepina. HCl

(I : R = H; R¹ = C₆H₅S; R² = ; X = CH₂CH₂CH₂)

25.

A 7,2 g de 4, p-feniltiofenil-1, 3-dihidro-2H-1, 5-benzodiazepin-2-tiona en 400 cc de benceno anhidro se adiciona 1 g de una suspensión oleosa al 50% de NaH. Se obtiene la sal sódica al calentar a reflujo durante 30 minutos y se la hace reaccionar calentando a reflujo durante 10

407722



1972

horas con 4,42 g de 1,N-pirrolidino-3-cloropropano: en 15 cc de benceno. Al final de la reacción se filtra y se evapora el disolvente. Se calienta durante 2 horas a 60°/0,2 mm de Hg en una corriente de nitrógeno para eliminar las trazas de 1,N-pirrolidino-3-cloropropano. El aceite residual se disuelve en éter de petróleo y se filtra con carbón; se evapora de nuevo el disolvente y se recoge el residuo en isopropanol. El clorhidrato se separa por adición de éter etílico y a continuación cristaliza en isopropanol.

5.

10.

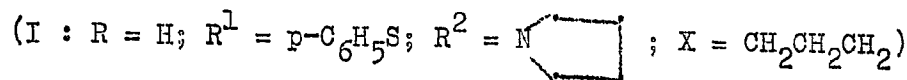
Rendimiento 5,6 g; punto de fusión 176°.

Análisis para $C_{28}H_{29}N_3S_2 \cdot HCl$	C%	H%	N%	Cl%	S%
Calculado:	66,19	5,95	8,27	6,98	12,61
Hallado:	65,92	6,00	8,15	7,33	12,51

Ejemplo 37

15.

Iodometilato de 2, gamma, N-pirrolidinopropiltio-4, p-feniltiofenil-3H-1, 5-benzodiacetina



A 0,471 g de 2, gamma, N-pirrolidinopropiltio-4, p-feniltiofenil-3H-1, 5-benzodiacetina en 10 cc de isopropanol se adicionan 0,213 g de ioduro de metilo y se deja reaccionar durante 15 horas a temperatura ambiente. Al final se separa un aceite; se decanta el disolvente a partir de lo cual cristaliza una parte del producto. El aceite triturado con isopropanol se solidifica y se le filtra. Se reunen los productos y se cristalizan dos veces en etanol. Rendimiento 0,32 g; punto de fusión 190-191°.

20.

25.

Análisis para $C_{29}H_{32}N_3S_2J$	C %	H %	N%	S%	J%
-------------------------------------	-----	-----	----	----	----

407722

180



	C%	H%	N%	S%	J%
Calculado:	56,76	5,25	6,85	10,45	20,68
Hallado:	56,90	5,14	6,72	10,25	20,43

Ejemplo 38

5. Citrato de 2, gamma, N-dietilaminopropiltio-4, p-feniltiofenil-3H-1, 5-benzodiazepina
 (I : R = H; R¹ = p-C₆H₅S; R² = N(C₂H₅)₂; X = CH₂CH₂CH₂)
 A una solución de 3,6 g de 4, p-feniltiofenil-1, 3-dihidro-2H-1, 5-benzodiazepin-2-tiona en 200 cc de benceno se adicionan 0,5 g de una suspensión al 50% en aceite de hidruro de sodio. Se obtiene la sal sódica al calentar a reflujo durante 30 minutos y se la hace reaccionar calentando a reflujo durante 10 horas con 2,02 g de 1-cloro-3-dietilaminopropano. Después de haber evaporado el disolvente se calienta durante 2 horas a 65° y 0,2 mm de Hg, y el aceite residual se purifica aún mediante repartición a contracorriente utilizando butanol normal/agua. La separación se controla mediante cromatografía sobre capa delgada de gel de sílice utilizando como disolvente butanol saturado de agua y ácido acético, y revelando las manchas con iodobismuto de K. Las fracciones que contienen el producto puro se evaporan bajo vacío. El producto así obtenido se disuelve en 120 cc de isopropanol; a la solución se adiciona 1,92 g de ácido cítrico y se calienta a reflujo durante 10 minutos. Después de haber enfriado, se separa un aceite que se cristaliza en acetato de etilo. A partir del isopropanol, mediante enfriamiento ulterior, se separa otro producto que se cristaliza en acetato de etilo y que se reúne a la porción precedente. Rendimiento total 4,3 g;

407722

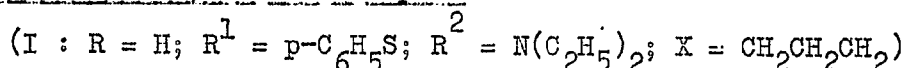


punto de fusión 114-115°;

Análisis para $C_{28}H_{31}N_3S_2 \cdot C_6H_8O_7$	C%	H%	N%	S%
Calculado:	61,33	5,90	6,31	9,63
Hallado:	61,05	5,55	6,27	9,78

5. Ejemplo 39

Iodometilato de 2, gamma, N-dietilaminopropiltio-4, p-feniltiofenil-3H-1, 5-benzodiacetina



Se hace reaccionar durante 4 días a 20-25° con

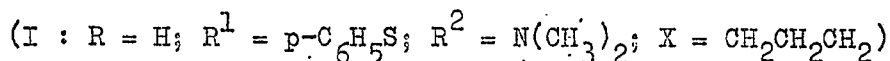
10. 1,06 g de ioduro de metilo, 2,4 g de 2, gamma, N-dietilaminopropiltio-4, p-feniltiofenil-3H-1, 5-benzodiacetina disueltos en 80 cc de acetona. Al final se enfria y se filtra. Rendimiento 2,15 g; punto de fusión 174°. La substancia cristaliza en etanol anhidro.

15. Análisis para $C_{29}H_{34}N_3S_2J$

	C%	H%	N%	S%	J%
Calculado:	56,58	5,57	6,83	10,42	20,62
Hallado:	56,73	5,95	6,80	10,65	20,89

Ejemplo 40

2, gamma, N-dimetilaminopropiltio-4, p-feniltiofenil-3H-1, 5-benzodiacetina, HCl



20. Se disuelven 3,6 g de 4, p-feniltiofenil-1, 3-dihidro-2H-1, 5-benzodiacetina-2-tiona en 200 cc de benceno anhidro y se salifica mediante calentamiento a reflujo durante 30 minutos con 0,5 g de una suspensión oleosa de hidruro de sodio al 50% y a continuación se hace reaccionar la sal con 1,824 g de cloruro de gamma-dimetilaminopropilo en 7 cc de benceno durante 10 horas calentando a re-

407722

1800

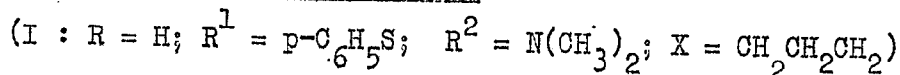


flujo. Se filtra en caliente, se evapora el disolvente y se calienta el aceite residual durante 2 horas a 65°/0,2 mm de Hg para eliminar el exceso de cloruro de gamma-dimetilaminopropilo. Se agota en frio el residuo con éter de petróleo eliminando así la parte menos soluble. Se evapora el disolvente, el residuo se recoge con alcohol isopropílico y se acidifica débilmente con HCl en isopropanol. Mediante adición de éter etílico se separa el clorhidrato y se le cristaliza a continuación en isopropanol. Rendimiento 2,75 g; punto de fusión 111-112°.

Análisis para $C_{26}H_{27}N_3S_2 \cdot HCl$	C%	H%	N%	Cl%	S
Calculado:	64,77	5,85	8,72	7,35	13,30
Hallado:	64,43	6,11	8,56	7,43	13,11

Ejemplo 41

15. Iodometilato de 2, gamma, N-dimetilaminopropiltio-4, p-feniltiofenil-3H-1, 5-benzodiazepina



Se hace reaccionar durante 4 días a 20-25° con 1,06 g de ioduro de metilo, 2,34 g de 2, gamma, N-dimetilaminopropiltio-4, p-feniltiofenil-3H-1, 5-benzodiazepina disueltos en 20 cc de acetona. Al final se enfría, se filtran los cristales que se separan y se recristaliza en etanol. Rendimiento 2,59 g; punto de fusión 200°.

Análisis para $C_{27}H_{30}N_3S_2J$	C%	H%	N%	S%	J%
Calculado:	55,19	5,15	7,15	10,91	21,60
Hallado:	54,81	5,33	6,93	10,74	22,00

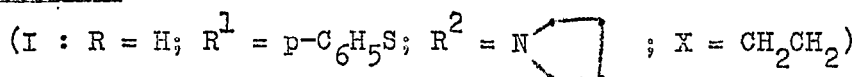
Ejemplo 42

2, beta, N-pirrolidinoetiltio-4, p-feniltiofenil-3H-1, 5-benzo-

407722



diacepina



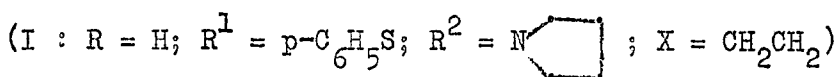
5. A 3,6 g de 4,p-feniltiofenil-1,3-dihidro-2H-1,5-benzodiacepin-2-tiona disueltos en 200 cc de benceno anhidro se adicionan 0,5 g de hidruro de sodio al 50% en suspensión oleosa. Se obtiene la sal sódica al calentar a reflujo durante 30 minutos y se la hace reaccionar calentando a reflujo durante 10 horas con 2 g de cloruro de beta-pirrolidinoetilo disueltos en 7 cc de benceno. Al final se filtra y se evapora el disolvente. Se elimina el exceso de cloruro de betapirrolidinoetilo por medio de la bomba de aceite (2 horas a 60° + 30 minutos a 80° /1 mm de Hg). Se cristaliza el aceite residual con éter de petróleo y se filtra. Rendimiento 3,4 g; punto de fusión 82°.
- 10.

15. Análisis para C₂₇H₂₇N₃S₂

	C %	H %	N %
Calculado:	70,86	5,95	9,18
Hallado:	70,56	6,04	9,31

Ejemplo 43

20. Iodometilato de 2,beta,N-pirrolidinoetiltio-4,p-feniltiofenil-3H-1,5-benzodiacepina



25. Se hace reaccionar 4 días a 20-25° con 1,06 g de ioduro de metilo, 2,3 g de 2,beta,N-pirrolidinoetiltio-4,p-feniltiofenil-3H-1,5-benzodiacepina disueltos en 12 cc de acetona. Al final se enfría, se filtra y se cristaliza en etanol a 95°. Rendimiento 2,2 g; punto de fusión

407722

1800

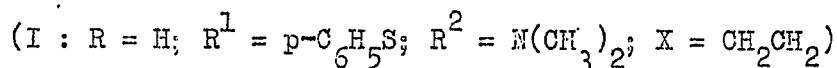


191º.

Análisis para $C_{28}H_{30}N_3S_2J$	C%	H%	N%	S%	J%
Calculado:	56,08	5,04	7,01	10,70	21,17
Hallado:	56,15	5,15	6,76	10,47	21,49

5. Ejemplo 44

Citrato de 2, beta, N-dimetilaminoetil-tio-4, p-feniltiofenil-3H-1, 5-benzodiazepina



10. A 3,6 g de 4, p-feniltiofenil-1, 3-dihidro-2H-1, 5-benzodiazepin-2-tiona disueltos en 200 cc de benceno anhidro se adicionan 0,5 g de una suspensión de hidruro de sodio al 50% en aceite. Se obtiene la sal sódica calentando a reflujo durante 30 minutos y se la hace reaccionar al calentar a reflujo durante 10 horas con 1,61 g de cloruro de
15. beta-dimetilaminoetilo en 7 cc de benceno. Al final se filtra y se evapora el disolvente. Se elimina el exceso de cloruro de beta-dimetilaminoetilo por medio de una bomba de aceite (2 horas a 65º/0,2 mm de Hg) y se agota el aceite residual con éter de petróleo en frio, eliminando así
20. la parte menos soluble. Después de haber evaporado el disolvente, se disuelve el residuo en 240 cc de isopropanol caliente y a la solución se adicionan 1,92 g de ácido cítrico. Después de una noche a temperatura ambiente, se enfria y se filtra el producto así obtenido que se cristaliza en
25. isopropanol. Rendimiento 3,66 g; punto de fusión 78º.

Análisis para $C_{25}H_{25}N_3S_2 \cdot C_6H_8O_7$	C %	H %	N %	S %
Calculado:	59,69	5,33	6,74	10,38
Hallado:	59,63	5,63	6,46	10,09

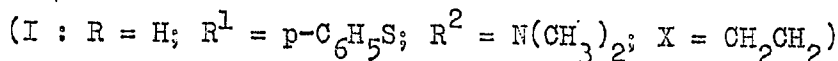
407722

18 OCT. 1972



Ejemplo 45

Iodometilato de 2, beta, N-dimetilaminoetiltio-4, p-feniltio-
fenil-3H-1, 5-benzodiazepina



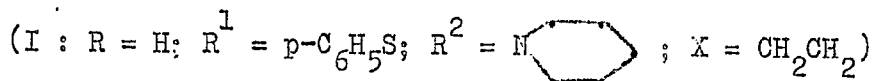
5. A una solución de 2,16 g de 2, beta, N-dimetilaminoetiltio-4, p-feniltiofenil-3H-1, 5-benzodiazepina en 80 cc de isopropanol, se adicionan 1,06 g de ioduro de metilo y se deja reaccionar durante 4 días a 20-25°. Al final se enfría y se filtra. Rendimiento 2,3 g; punto de fusión 200°.
10. La sustancia cristaliza en etanol.

Análisis para C₂₆H₂₈N₃S₂J

	C %	H%	N%	S%	J%
Calculado:	54,45	4,92	7,33	11,18	22,13
Hallado:	54,34	5,06	7,31	11,31	22,40

Ejemplo 46

15. 2, beta, N-piperidinoetiltio-4, p-feniltiofenil-3H-1, 5-benzodiazepina



20. Se disuelven 3,6 g de 4, p-feniltiofenil-1, 3-dihidro-2H-1, 5-benzodiazepin-2-tiona, en 200 cc de benceno anhidro y se salifica con 0,5 g de una suspensión oleosa de hidruro de sodio al 50% calentando durante 30 minutos a reflujo y a continuación se hace reaccionar la sal con 2,015 g de cloruro de beta, N-piperidinoetilo en 7 cc de benceno durante 10 horas calentando a reflujo. Se filtra en caliente, el disolvente se evapora y se calienta el aceite residual durante 2 horas a 65°/0,2 mm de Hg para eliminar el exceso de cloruro de beta, N-piperidinoetilo. Se obtiene un
- 25.

407722

- 39 -



aceite que se cristaliza en ligroina. Rendimiento 3,4 g; punto de fusión 78°.

Análisis para	$C_{28}H_{29}N_3S_2$	C%	H%	N%	S%
Calculado:		71,29	6,20	8,91	13,60
Hallado:		71,45	6,34	8,90	13,80

5.

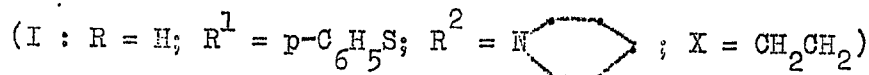
Se prepara el clorhidrato al acidificar débilmen-

te con HCl una solución isopropanólica de la base. La sustancia cristaliza en alcohol isopropílico con punto de fusión 144-145°.

Análisis para	$C_{28}H_{29}N_3S_2 \cdot HCl \cdot H_2O$	C%	H%	N%	Cl%	S%	H_2O
Calculado:		63,92	5,13	7,99	6,74	12,19	3,42
Hallado:		54,09	6,60	7,76	6,74	11,98	3,33

Ejemplo 47

15. Iodometilato de 2, beta, N-piperidinoetiltio-4, p-feniltiofenil-3H-1, 5-benzodiazepina



20. A 1,97 g de 2, beta, N-piperidinoetiltio-4, p-feniltiofenil-3H-1, 5-benzodiazepina disueltos en 64 cc de acetona, se adicionan 3,5 g de yoduro de metilo y se deja reposar la solución durante 4 días a 20-25°. Al final se enfria y se filtra. Rendimiento 1,9 g; punto de fusión 180°. La sustancia cristaliza en etanol.

Análisis para	$C_{29}H_{32}N_3S_2$	C%	H%	N%	S%	J%
Calculado:		56,71	5,25	6,84	10,44	20,66
Hallado:		56,82	5,51	6,78	10,14	21,02

25.

Ejemplo 48

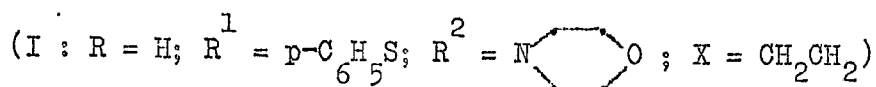
2, beta, N-morfolinoetiltio-4, p-feniltiofenil-3H-1, 5-benzo-

407722

180



diacepina, HCl



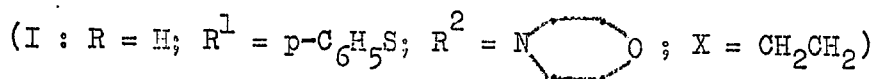
- 3,6 g de 4,p-feniltiofenil-1,3-dihidro-2H-1,5-benzodiacepin-2-tiona disueltos en 200 cc de éter anhidro se salifican con 0,5 g de hidruro de sodio calentando durante 30 minutos a reflujo, luego se hace reaccionar la sal con 2,245 g de cloruro de beta,N-morfolinoetilo disueltos en 7 cc de éter etílico, calentando durante 10 horas a reflujo. La solución se filtra en caliente y se evapora el disolvente, se eliminan las trazas de cloruro de beta,N-morfolinoetilo por medio de una bomba de aceite (2 horas a 65°/0,02 mm de Hg). El aceite así obtenido se disuelve en 160 cc de isopropanol y se acidifica débilmente con HCl en isopropanol. El precipitado que se forma, cristaliza en alcohol isopropílico. Rendimiento 3,7 g; punto de fusión 215°.

Análisis para C₂₇H₂₇N₃O₂.HCl

	C%	H%	N%	Cl%	S%
Calculado:	63,57	5,53	8,23	6,95	12,57
Hallado:	63,77	5,77	8,26	7,30	12,24

Ejemplo 49

20. Iodometilato de 2,beta,N-morfolinoetiltio-4,p-feniltiofenil-3H-1,5-benzodiacepina



- Se hace reaccionar a 20-25° durante 4 días con 1,06 g de ioduro de metilo, 2,36 g de 2,beta,N-morfolinoetiltio-4,p-feniltiofenil-3H-1,5-benzodiacepina base disueltos en 120 cc de acetona. Al final se enfria y se filtran. Rendimiento 2,52 g; punto de fusión 173°. La substancia cris-

407722

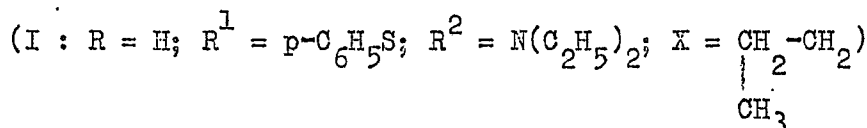


taliza en etanol.

Análisis para	$C_{28}H_{30}N_3S_2O_7$	C%	H%	N%	S%	J%
Calculado:		54,63	4,91	6,83	10,42	20,62
Hallado:		54,48	5,08	6,44	10,38	21,07

5. Ejemplo 50

Citrato de 2(alfa-metil-beta-dietilamino)etiltio-4,p-feniltiofenil-3H-1,5-benzodiacetina



10. A una solución de 7,2 g de 4,p-feniltiofenil-1,3-dihidro-2H-1,5-benzodiacetina-2-tiona en 400 cc de benceno anhidro se adiciona 1 g de NaH en suspensión oleosa al 50%. Se obtiene la sal sódica al calentar a reflujo durante 30 minutos y se la hace reaccionar calentando a reflujo durante 10 horas con 4,5 g de 1-dietilamino-2-cloropropano.
15. Al final de la reacción se filtra y se evapora el disolvente. Se calienta 2 horas a 60°/0,2 mm de Hg en una corriente de nitrógeno para eliminar las trazas de 1-dietilamino-2-cloropropano. El residuo se disuelve en éter de petróleo y se filtra con carbón; se evapora el disolvente, el residuo
20. se disuelve en isopropanol en caliente y se adiciona a la solución 3,84 g de ácido cítrico. Después de una noche a temperatura ambiente, se separa un aceite, se decanta el líquido, se evapora hasta sequedad y se cristaliza en acetato de etilo. El aceite separado por decantación se disuelve y cristaliza en acetato de etilo. Se obtiene un producto que se reune al precedente y se cristaliza en acetato de etilo. Rendimiento 7 g; punto de fusión 138°.
- 25.



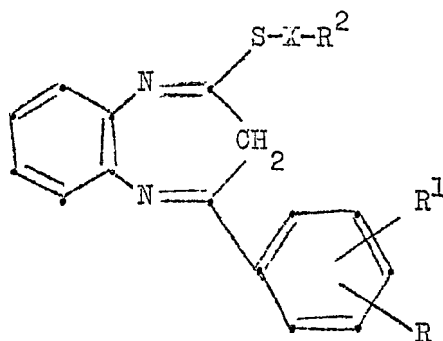
Análisis para $C_{28}H_{31}N_3S_2 \cdot C_6H_8O_7$

	C %	H %	N %	S %
Calculado:	61,33	5,90	6,31	9,48
Hallado:	61,01	5,99	6,19	9,69

En la tabla I se recogen los datos fisicoquímicos de otros productos de la fórmula general I y de sus sales de adición de ácidos, comprendidos las sales de amonio cuaternarias, preparadas mediante el procedimiento según la invención.

En las tablas II y III se recogen los datos fisicoquímicos de los productos intermedios respectivamente de las fórmulas II y III.

TABLA I



15.


Compuesto №	R	R ¹	R ²	X	Disolvente de, recristalización	P.F. °C
51	H	H	N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	AcOEt	165-166
52	"	"	"	"	MeOH	182
53	"	"	N(C ₂ H ₅) ₂	"	i-PrOH	152
54	"	"	"	"	EtOH	180
55	"	"	"	CH ₂ CH ₂ CH ₂	EtOH-Et ₂ O	85
56	"	"	"	"	Me ₂ CO	158
57	"	"		CH ₂ CH ₂	i-PrOH-Et ₂ O	192-193

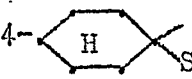


TABLA I (Continuación)

Compuesto №	R	R ¹	R ²	X	Disolvente de recristalización	P.F. °C
58	H	H		CH ₂ CH ₂	Me ₂ CO	177-178
59	"	"		"	i-PrOH-Et ₂ O	181
60	"	"		"	i-PrOH	186
61	"	"		"	i-PrOH-Et ₂ O	208
62	"	"	"	"	MeOH	177
63	"	"		"	-	172
64	"	"	"	"	MeOH-Et ₂ O	121-122
65	"	"	"	"	MeOH	170
66	"	4-CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	"	éter de petróleo	59-60
67	"	"	"	"	AcOEt	157
68	"	"	"	"	EtOH	183
69	"	4-CH ₃ O	N(C ₂ H ₅) ₂	"	i-PrOH-Et ₂ O	167
70	"	"	"	"	EtOH	183
71	"	4-Br	"	"	AcOEt	154
72	"	"	"	"	EtOH	185
73	"	4-CH ₃ S	"	"	AcOEt	164
74	"	"	"	"	MeOH	195
75	"	4-C ₂ H ₅ S	"	"	AcOEt	113

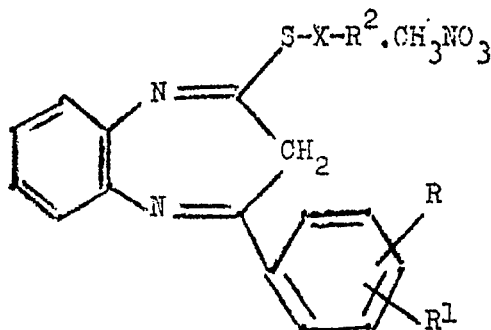


TABLA I (Continuación)

Compuesto №	R	R ¹	R ²	X	Disolvente de re- cristalización	P.F. °C
76	H	4-C ₂ H ₅ S	N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₂ CH ₂	EtOH	192
77	"	4-nC ₃ H ₇ S	"	"	AcOEt	136
78	"	"	"	"	EtOH	186
79	"	4-iC ₃ H ₇ S	"	"	AcOEt	116
80	"	"	"	"	EtOH	199-200
81	"	4-nC ₄ H ₉ S	"	"	i-ProH	42
82	"	"	"	"	EtOH	177
83	"	4-CH ₃ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ S	"	"	AcOEt	100
84	"	"	"	"	EtOH	172
85	"	4-nC ₁₂ H ₂₅ S	"	"	"	117
86	"	"	"	"	"	142
87	2-CH ₃ O	4-CH ₃ O	"	"	éter de petró- leo	81-82
88	"	"	"	"	EtOH	167
89	2-Cl	4-Cl	"	"	"	188
90	"	"	"	"	"	176
91	3-Cl	"	"	"	AcOEt	169
92	"	"	"	"	EtOH	186
93	H	2-C ₆ H ₅ S	"	"	i-P _r OH	183
94	"	"	"	"	EtOH	197
95	"	4- 	"	"	"	172
96	"	"	"	"	"	188
97	"	4-C ₆ H ₅ CH ₂ S	"	"	i-P _r OH	141

407722

407722



Compuesto Nº	X	R	R ₁	R ₂	Disolvente de recristaliza- cion	P.F. C.º
98	CH ₂ CH ₂	H	4 Cl	NEt ₂	i-PrOH	168
99	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	4 Cl	NEt ₂	i-PrOH	139-140
100	CH ₂ CH ₂	H	3 Cl	NEt ₂	i-PrOH	142
101	CH ₂ CH ₂	H	2 Cl	NEt ₂	i-PrOH	170
102	CH ₂ CH ₂	H	4 Ph	NEt ₂	i-PrOH	189
103	CH ₂ CH ₂	H	4 PhO	NEt ₂	i-PrOH	159
104	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	4 PhS		i-PrOH	173-174
105	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	4 PhS	NEt ₂	i-PrOH	149-150
106	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	4 PhS	NMe ₂	i-PrOH	172
107	CH ₂ CH ₂	H	4 PhS		i-PrOH	170
108	CH ₂ CH ₂	H	4 Phs	NMe ₂	i-PrOH	173
109	CH ₂ CH ₂	H	4 PhS		i-PrOH	166
110	CH ₂ CH ₂	H	4 PhS		i-PrOH	149
111	CH ₂ CH ₂	H	H		i-PrOH	145
112	CH ₂ CH ₂	H	H		EtOH	172-173
113	CH ₂ CH ₂	H	4 MeS	NEt ₂	i-PrOH	172
114	CH ₂ CH ₂	H	4, n-BuS.	NEt ₂	i-PrOH	158
115	CH ₂ CH ₂	H	4, n-PrS	NEt ₂	i-PrOH	157
116	CH ₂ CH ₂	H	4-Br	NEt ₂	i-PrOH	163
117	CH ₂ CH ₂	H	4 EtS	NEt ₂	i-PrOH	157
118	CH ₂ CH ₂	H	4, i-PrS	NEt ₂	i-PrOH	174



TABLA I

Com pues to Nº	Fórmula	CALCULADO						HALLADO					
		C	H	N	S	I (* Cl) (**H ₂ O)	C	H	N	S	I (* Cl) (**H ₂ O)		
51	$C_{19}H_{21}N_3S.HCl$	63.41	6.16	11.68	8.89		63.50	6.34	11.51	8.50			
52	$C_{19}H_{21}N_3S.CH_3I$	51.61	5.19	9.03	6.89	27.25	51.93	4.91	9.40	6.93	27.64		
53	$C_{21}H_{25}N_3S.HCl$	65.01	6.75	10.83	8.24		64.96	7.01	10.76	8.42			
54	$C_{21}H_{25}N_3S.CH_3I$	53.54	5.72	8.39	6.48	25.72	53.58	5.68	8.43	6.52	25.80		
55	$C_{22}H_{27}N_3S.HCl.H_2O$	62.91	7.20	10.00	7.62	4.28**	62.48	6.90	10.30	7.70	4.30**		
56	$C_{22}H_{27}N_3S.CH_3I$	54.43	5.95	8.28	6.30	25.01	54.22	6.02	8.19	6.61	24.95		
57	$C_{21}H_{23}N_3S.HCl$	65.35	6.26	10.89	8.29		65.15	6.61	11.09	8.44			
58	$C_{21}H_{23}N_3S.CH_3I$	53.76	5.33	8.55	6.51	25.83	53.82	5.67	8.47	6.57	25.62		
59	$C_{22}H_{25}N_3S.HCl$	66.08	6.55	10.51	8.00		66.19	6.87	10.72	8.08			
60	$C_{22}H_{25}N_3S.CH_3I$	54.65	5.58	8.31	6.31	25.11	54.27	5.71	8.21	6.18	25.62		
61	$C_{21}H_{23}N_3OS.HCl$	62.75	6.01	10.46	7.96		62.59	6.06	10.67	8.29			
62	$C_{21}H_{23}N_3OS.CH_3I$	52.07	5.16	8.28	6.30	25.01	51.79	5.08	8.10	6.73	25.11		
63	$C_{22}H_{26}N_4S.HCl$	58.53	6.25	12.41	7.08		58.18	6.40	12.37	7.24			
64	$C_{22}H_{26}N_4S.CH_3I$	53.07	5.61	10.77	6.14	24.39	52.73	5.58	10.49	6.29	23.95		



Tabla I (continuación)

Com pues to Nº	Fórmula	C A L C U L A D O						H A L L A D O					
		C	H	N	S	I (* Cl) (*H ₂ O)	C	H	N	S	I (* Cl) (*H ₂ O)		
65	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ S ₂ .2CH ₃ I	43.51	4.87	8.45	4.83	38.42	43.65	5.19	8.54	5.15	38.33		
66	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ S	72.30	7.18		8.76		72.47	7.45		8.86			
67	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ S.HCl	65.74	7.02	10.45	7.96	8.82*	66.19	7.17	10.56		8.65*		
68	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ S.CH ₃ I	54.43	6.06	8.28	6.30	25.01	54.45	5.74	8.22	6.41	25.61		
69	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ OS.HCl	63.21	6.75	10.05	7.65		62.87	6.81	9.95	7.64			
70	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ OS.CH ₃ I	52.77	5.77	8.02	6.11	24.25	52.58	5.39	7.97	6.24	24.36		
71	C ₂₁ H ₂₄ BrN ₃ .HCl	54.03	5.40	9.00	6.87	7.59*	54.05	5.20	9.28	7.18	7.92*		
72	C ₂₁ H ₂₄ BrN ₃ S.CH ₃ I	46.17	4.75	7.34	5.60		46.18	4.49	7.57	5.53			
73	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ S ₂ :HCl	60.88	6.50	9.68	14.77	8.17*	61.02	6.75	9.63	14.68	8.33*		
74	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ S ₂ :CH ₃ I	51.20	5.60	7.79	11.89	23.52	51.08	5.33	8.15	11.93	23.57		
75	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ S ₂ .C ₆ H ₆ O ₇	57.70	6.18	6.96	10.62		57.76	6.40	6.64	10.72			
76	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ S ₂ .CH ₃ I	52.07	5.83	7.59	11.58	22.92	52.04	5.82	7.78	11.44	23.08		
77	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ S ₂ .HCl	62.28	6.96	9.09	13.88	7.67*	62.50	6.92	9.32	13.91	7.99*		
78	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ S ₂ .CH ₃ I	52.90	6.04	7.40	11.30	22.36	52.55	5.82	7.61	11.56	22.62		



Tabla I (continuación)

Com pues to Nº	Fórmula	C A L C U L A D O						H A L L A D O					
		C	H	N	S	I (* Cl) (**H ₂ O)	C	H	N	S	I (* Cl) (**H ₂ O)		
79	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ S ₂ ·C ₆ H ₈ O ₇	58.32	6.36	6.80	10.38		58.08	6.46	6.51	10.06			
80	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ S ₂ ·CH ₃ I	52.90	6.04	7.40	11.30	22.36	52.48	5.96	7.11	11.59	22.89		
81	C ₂₅ H ₃₃ N ₃ S ₂	68.29	7.56	9.56	14.58		68.47	7.95	9.58	14.60			
82	C ₂₅ H ₃₃ N ₃ S ₂ ·CH ₃ I	53.70	6.24	7.22	11.03	21.82	53.92	6.42	6.91	11.34	22.02		
83	C ₂₆ H ₃₅ N ₃ S ₂ ·C ₆ H ₈ O ₇	59.52	6.71	6.51	9.93		59.45	6.26	6.29	9.88			
84	C ₂₆ H ₃₅ N ₃ S ₂ ·CH ₃ I	54.43	6.43	7.05	10.86	21.30	54.21	6.46	6.90	10.70	21.54		
85	C ₃₃ H ₄₉ N ₃ S ₂ ·C ₆ H ₈ O ₇	62.96	7.72	5.65	8.62		62.56	8.06	5.67	8.93			
86	C ₃₃ H ₄₉ N ₃ S ₂ ·CH ₃ I	58.86	7.55	6.06	9.24	18.29	58.73	7.44	6.00	9.54	18.36		
87	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₂ S ₁	67.12	7.12	10.21	7.79		67.40	7.39	10.23	7.95			
88	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₂ S·CH ₃ I	52.08	5.83	7.59	5.79	22.93	52.22	5.84	7.34	5.96	23.19		
89	C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ S·HCl	55.21	5.29	9.20	7.02	23.28*	54.82	5.13	9.00	7.31	22.94*		
90	C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ S·CH ₃ I HCl	46.99	4.66	7.47	5.70	22.57	46.74	4.48	7.25	5.87	22.35		
91	C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ S·CH ₃ I HCl	55.21	5.29	9.19	7.02	23.28*	54.96	4.85	9.10	7.17	23.19*		
92	C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ S·CH ₃ I	46.99	4.66	7.47	5.70	22.57	46.70	4.60	7.17	6.09	22.80		
93	C ₂₇ H ₂₉ N ₃ S ₂ ·HCl	66.36	6.09	8.47	12.92	7.15*	65.16	5.72	8.30	13.02	7.39*		
94	C ₂₇ H ₂₉ N ₃ S ₂ ·CH ₃ I	55.90	5.34	6.98	10.66	21.09	56.00	5.24	6.82	10.54	20.90		
95	C ₂₇ H ₃₅ N ₃ S ₂ ·HCl	64.58	7.23	8.37	12.77	7.06*	64.34	7.21	8.07	12.53	7.19*		
96	C ₂₇ H ₃₅ N ₃ S ₂ ·CH ₃ I	55.35	6.30	6.92	10.55	20.88	55.40	6.34	6.76	10.43	21.25		
97	C ₂₈ H ₃₁ N ₃ S ₂ ·HCl	65.92	6.32	8.24	12.57	6.95*	65.74	6.31	7.99	12.52	7.17*		

407722



Compounds to No	Fórmula	Calculado			Hallado		
		C	H	N	C	H	N
98	$C_{22}H_{27}ClN_4O_3S$	57,07	5,88	12,10	56,93	5,82	12,00
99	$C_{23}H_{29}ClN_4O_3S$	57,91	6,13	11,94	57,84	6,39	11,56
100	$C_{22}H_{27}ClN_4O_3S$	57,07	5,88	12,10	56,81	5,59	11,97
101	$C_{22}H_{27}ClN_4O_3S$	57,07	5,88	12,10	56,86	5,91	11,93
102	$C_{28}H_{32}N_4O_3S$	66,64	6,39	11,10	66,48	6,60	11,09
103	$C_{28}H_{32}N_4O_4S$	64,60	6,19	10,86	64,32	6,45	10,65
104	$C_{29}H_{32}N_4O_3S_2$	63,48	5,88	10,21	63,24	5,92	10,07
105	$C_{29}H_{34}N_4O_3S_2$	63,25	6,23	10,17	63,31	6,23	9,90
106	$C_{27}H_{30}N_4O_3S_2$	62,05	5,78	10,82	61,88	6,22	10,60
107	$C_{28}H_{30}N_4O_3S_2$	62,90	5,65	10,82	62,70	5,35	10,72
108	$C_{26}H_{28}N_4O_3S_2$	61,39	5,55	11,01	61,25	5,75	10,88
109	$C_{29}H_{32}N_4O_3S_2$	63,48	5,88	10,21	63,52	6,02	10,29
110	$C_{28}H_{30}N_4O_4S$	61,07	5,49	10,19	61,06	5,58	10,16
111	$C_{22}H_{26}N_4O_3S$	61,96	6,14	13,14	61,95	6,40	12,97
112	$C_{22}H_{26}N_4O_4S$	59,71	5,92	12,66	59,67	5,70	12,49
113	$C_{23}H_{30}N_4O_3S_2$	58,20	6,37	11,80	58,24	6,77	11,75
114	$C_{26}H_{36}N_4O_3S_2$	60,43	7,02	10,84	60,09	6,94	10,78
115	$C_{25}H_{34}N_4O_3S_2$	59,73	6,81	11,14	59,53	6,77	11,37
116	$C_{22}H_{27}BrN_4O_3S$	52,07	5,36	11,04	51,81	5,20	11,17
117	$C_{24}H_{32}N_4O_3S_2$	58,99	6,60	11,46	58,97	6,46	11,69
118	$C_{25}H_{34}N_4O_3S_2$	59,73	6,81	11,14	59,20	6,69	10,60



TABLA II



R	R ¹	Disolvente de realización	P.F. °C	Fórmula	CALCULADO					HALLADO				
					C	H	N	S	C	H	N	S		
H	3-Cl	Et ₂ O	78-80	C ₉ FClOS ₂	46.85	3.05		27.74	46.56	2.81			27.44	
H	2-CH ₃ O	"	146	C ₁₀ H ₁₀ O ₂ S ₂	53.10	4.46		28.28	53.30	4.16			28.47	
H	3-CH ₃ O	"	89-90	C ₁₀ H ₁₀ O ₂ S ₂	53.10	4.46		28.28	52.93	4.11			28.16	
H	4-CH ₃ S	"	94	C ₁₀ H ₁₀ OS ₃	49.55	4.16		39.69	49.35	3.87			39.50	
H	4-C ₂ H ₅ S	"	115	C ₁₁ H ₁₂ OS ₃	51.53	4.72		37.52	51.18	4.37			37.26	
H	4-n-C ₃ H ₇ S	"	92	C ₁₂ H ₁₄ OS ₃	53.29	5.22		35.57	53.55	5.00			35.73	
H	4-i-C ₃ H ₇ S	"	102	C ₁₂ H ₁₄ OS ₃	53.29	5.22		35.57	53.50	5.12			35.32	
H	4-n-C ₄ H ₉ S	"	96	C ₁₃ H ₁₆ OS ₃	54.89	5.67		33.82	54.99	5.29			33.74	
H	4-i-C ₅ H ₁₁ S	éter de petróleo	91	C ₁₄ H ₁₈ OS ₃	56.34	6.08		32.23	56.73	6.06			32.55	
H	4-n-C ₁₂ H ₂₅ S	Et ₂ O	59	C ₂₁ H ₃₂ OS ₃	63.57	8.14		24.24	63.55	8.04			24.20	
H	4	"	92-93	C ₁₅ H ₁₈ OS ₃	58.06	5.85		30.93	57.82	6.06			30.48	
2Cl	4Cl	"	81-82	C ₉ H ₆ Cl ₂ OS ₂	40.77	2.28		24.18	40.72	2.25			24.33	
3Cl	4Cl	"	98-99	C ₉ H ₆ Cl ₂ OS ₂	40.77	2.28		24.18	40.53	2.35			23.88	
2CH ₃ O	4Cl-3O	"	133	C ₁₁ H ₁₂ O ₃ S ₂	51.56	4.72		24.98	51.32	4.56			24.76	

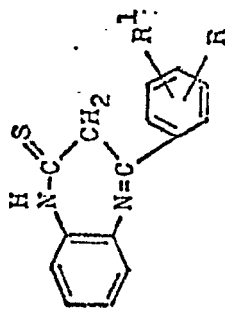


TABLA III

R	R ¹	Disolvente de recristalización	P.F. °C	Fórmula	CALCULADO					HALLADO				
					C	H	N	S	CH ₃ O	C	H	N	S	CH ₃ O
H	2-CH ₃	benzène	186	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ S	72.16	5.30	10.52	12.02		72.65	5.42	10.64	11.68	
H	3-CH ₃	AcOEt	204	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ S	72.16	5.30	10.52	12.02		72.00	5.34	10.28	12.15	
H	4-CH ₃	AcOEt	243-245	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ S	72.16	5.30	10.52	12.02		71.56	5.25	10.38	12.30	
H	2-Cl	95%EtOH	199	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ S	62.82	3.86	9.77	11.16		62.78	3.85	9.73	11.15	
H	3-Cl	AcOEt	224-225	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ S	62.82	3.86	9.77	11.16		63.06	3.83	9.68	11.16	
H	2-CH ₃ O	MeOH	195	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ OS	68.07	5.00	9.92	11.32	10.99	67.80	5.02	9.85	11.67	11.01
H	3-CH ₃ O	AcOEt	191	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ OS	62.07	5.00	9.92	11.32	10.99	68.15	4.77	9.90	11.41	10.62
H	4-CH ₃ O	"	233 dec	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ OS	62.07	5.00	9.92	11.32	10.99	67.97	4.85	10.13	11.38	
H	4-CH ₃ S	"	214	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ S ₂	64.42	4.73	9.39	21.46		64.78	4.40	9.47	21.36	
H	4-C ₂ H ₅ S	"	206	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ S ₂	65.37	5.16	8.97	20.49		65.41	5.15	8.89	20.35	
H	4-n-C ₃ H ₇ S	i-PROH	195	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ S ₂	66.24	5.56	8.58	19.61		66.30	5.42	8.45	19.36	

18 OCT 1972



TABLA III (continuación)

R	R ¹	Disolvente de recristalización	P.F. °C	Fórmula	C A M C U L A D O				H A L L A D O					
					C	H	N	S	CH ₂ O (=Cl)	C	H	N	S	CH ₂ O
H	4-i-C ₃ H ₇ S	AcOEt	201	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ S ₂	66.24	5.56	8.58	19.61		65.86	5.24	8.30	19.70	
H	4-n-C ₄ H ₉ S	"	184	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ S ₂	67.04	5.92	8.25	18.80		67.17	5.93	8.09	18.91	
H	4-i-C ₅ H ₁₁ S	"	171	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ S ₂	67.78	6.26	7.91	18.06		67.62	6.18	7.99	18.06	
H	4-n-C ₁₂ H ₂₅ S	"	163	C ₂₇ H ₃₆ N ₂ S ₂	71.63	8.01	6.19	14.26		71.95	7.94	6.51	14.22	
H	4-Br	"	238	C ₁₅ H ₁₁ BrN ₂ S	54.40	3.27	8.46	9.68		54.61	3.08	8.53	9.98	
2-CH ₃	4-CH ₃	benceno-éter de petróleo	179	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	65.36	5.16	8.97	10.36		65.64	4.86	9.03	10.42	
2-Cl	4-Cl	EtOH	178	C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ S	56.09	3.14	8.72	9.98	22.07*	55.67	3.62	8.59	10.27	22.39*
3-Cl	4-Cl	AcOEt	226-229	C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ S	56.09	3.14	8.72	9.98	22.07*	55.89	2.91	8.83	10.00	21.95*
H		"	197	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ S ₂	70.55	4.84	7.48	17.12		70.75	4.82	7.18	17.36	
H		"	189-190	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ S ₂	68.81	6.05	7.68	17.49		69.11	6.21	7.68	17.26	
H	2-C ₆ H ₅	"	214	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ S ₂	69.99	4.48	7.77	17.76		69.74	4.22	7.71	17.57	

407722

18 OCT 1972



Actividad antibacterica

La actividad antibacterica de algunas de las 3H-1,5-benzodiacepinas de la fórmula general (I) se ha evaluado sobre los micro-organismos siguientes:

5. Escherichia coli 100, Bacillus subtilis ATCC 9466, Micrococcus pyogenes SG-511, cultivados en la "gelatina nutritiva Difco"; Streptococcus pyogenes A 88 cultivado en la gelatina Difco "Brain heart infusión agar" adicionada de 50% de sangre de cobayo defibrinada.
10. Los resultados se han leído después de una incubación durante 18 horas a 35-37° y se dan en la tabla IV siguiente, que da las concentraciones activas mínimas, expresadas en µg/cc, de los compuestos experimentados.

Actividad antivirica

15. Dosis máxima tolerada (MTD) en huevos embrionados

Los compuestos se han disuelto en una solución salina tamponada a un pH de 7,2 que contiene 500 U.I. de penicilina G y 0,5 g de estreptomycinina en 1 cc. Dosis decrecientes de cada compuesto, disueltas en 0,1 cc se inocularon en el alantoides. Cada dosis se ha inyectado en tres huevos embrionados de 9 días. La dosis más elevada que no determinó mortalidad en el espacio de 3 días se ha definido como "dosis máxima tolerada".

Método antivirico

25. Se han utilizado huevos embrionados de gallina de Livorno de 9 días así como un virus de influencia A (líquido alantóidico que contiene 10^8 - 10^9 EID₅₀ (dosis media infectante) de la cepa PR8 adaptada a los huevos).
Prueba virucida. Para cada dosis, 0,5 MTD, en 10 cc de la

407722



solución salada tamponada, se adicionaron a 10^2 , 10^3 ó 10^4 EID₉₅ y las tres soluciones se mantuvieron al baño maria a 37° durante 1 hora. A continuación los sacos alantóideos de cinco huevos (para cada dosis) se inocularon con 0,1 cc de cada una de las soluciones incubadas.

5.

Evaluación de la actividad. Los huevos se mantuvieron a 35° durante 48 horas, a continuación a 4° durante 10 horas y seguidamente se analizó para la presencia de hemoaglutina.

10.

Expresión de los resultados: Los números indicados en la tabla IV en la columna encabezada con MTD representan las dosis máximas toleradas, mientras que las de la columna encabezada con APR8 representan las diferencias entre los logaritmos de la EID₉₅ (dosis infectante de los huevos) de

15.

los controles y los logaritmos de la EID₉₅ de los huevos tratados.

TABLA IV

Com- puesto Nº	Sal	Actividad antibacterica				Actividad antivirica	
		E.coli	B.subtilis	M.pyogenes	S.pyo- genes	MTD milimoles/hue- vo	APR8
9	CH ₃ I	-	160	160	80		
12	CH ₃ I	80	-	-	80		
13	HCl	80	40	40	40		
14	CH ₃ I	40	40	20	40		
15	HCl	80	20	40	40		
16	CH ₃ I	40	40	20	40		
17	HCl	80 ⁺	20	40	20 ⁺		
18	CH ₃ I	20 ⁺	20	40	10 ⁺		

40 7722



TABLA IV (Continuación)

Com- pues- to Nº	Sal	Actividad antibacterica				Actividad antivirica	
		E.coli	B.subtilis	M.pyogenes	S.pyo- genes	MPD milimoles/hue- vo	APR8
19	HCl	80	40	40	40		
20	CH ₃ I	80	80	20	40		
21	HCl	80	20	40	40		
22	CH ₃ I	40	80	20	40		
24	CH ₃ I	-	-	80	-		
25	HCl	-	-	5	5		
26	CH ₃ I	-	-	5	5		
27	HCl	80	10	5	5		
28	CH ₃ I	40	-	5	5	0.3	1
29	HCl	80	-	5	5		
30	CH ₃ I	2.5	10	1.25	1.25	0.3	1
31	PhCH ₂ Br	-	10	0.625	0.625	0.03	3
31a	CH ₃ NO ₃	2.5	10	1.25	1.25	0.3	1
33	citrate	-	40	2.5	2.5	20	3
34	CH ₃ I	-	10	1.25	5	0.15	2
35	2-CH ₃ I	160	80	5	5		
36	HCl	-	5	5	5		
37	CH ₃ I	160	10	2.5	10	2.5	3
38	citrate	-	10	5	5	0.3	3
39	CH ₃ I	5	5	1.25	5	0.015	1
40	HCl	-	10	5	1.25	1.25	3
41	CH ₃ I	80	40	1.25	1.25	0.15	3
42	HCl	-	1.25	5	1.25		
43	CH ₃ I	160	40	1.25	1.25	0.6	
44	citrate	-	20	5	5		



TABLA IV (Continuación)

Com- puesto Nº	Sal	Actividad antibacterica				Actividad antivirica	
		E.coli	B.subtilis	M.pyogenes	S.pyo- genos	MTD milimoles/hue- vo	APR8
45	CH ₃ I	160	20	5 ⁺	1.25 ⁺	0.3	2
47	CH ₃ I	80	10	1.25 ⁺	1.25 ⁺	0.6	4
49	CH ₃ I	160	10	5 ⁺	1.25 ⁺	0.15	2
53	HCl	80	80	80	-		
57	HCl	-	160	80	80		
58	CH ₃ I	-	-	-	-	5	1
59	HCl	160	80	80	-		
62	CH ₃ I	-	-	-	-	5	1
63	2-HCl	-	-	-	-	5	1
66	HCl	-	40	-	80	0.6	1
69	HCl	-	-	-	80		
74	CH ₃ I	40	10	20	10		
82	CH ₃ I	10	2.5	2.5	2.5		
77	HCl	-	5	10	5		
78	CH ₃ I	10	1.25	1.25	1.25		
71	HCl	80	10	20	10		
72	CH ₃ I	20	20	10	20		
76	CH ₃ I	20	10	10	10		
80	CH ₃ I	40	5	5	5		

+ sobre terreno líquido

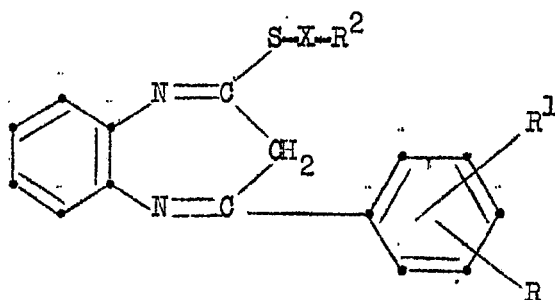


Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes italianas nº 30018 A/71 del 19.10.71 y nº 24.509, A/72 del 18.5.72.

5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados de la 3H-1,5-benzodiazepina de la fórmula general:

10.

(I)



en la que

15. R representa hidrógeno, un halógeno, un grupo de metoxilo, feniltio o alquiltio de cadena rectilínea o ramificada que puede contener hasta 12 átomos de carbono a lo sumo;
20. R¹ representa hidrógeno, un halógeno, un grupo de metilo, fenilo, fenoxilo, alquiltio de cadena rectilínea o ramificada que puede contener 12 átomos de carbono a lo sumo, ciclohexiltio, benziltio o feniltio;
25. R² representa un grupo de di(alquilo inferior) amino o un grupo aminocíclico saturado de 5 ó 6 eslabones, eventualmente substituido, que puede contener, además del átomo de nitrógeno mediante el cual está enlazado a X, otro hete-

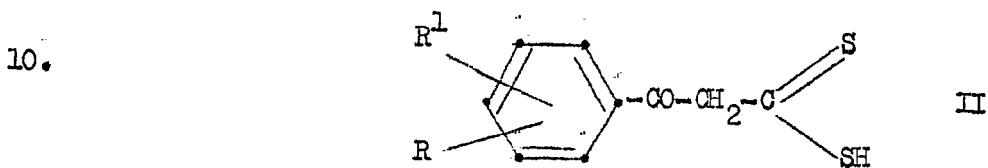


407722

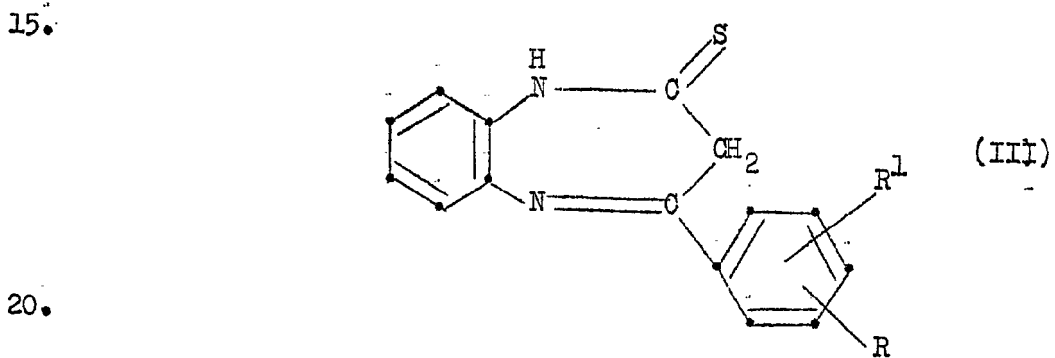
roátomo;

X representa una cadena alquilénica rectilínea o ramificada que contiene 2 ó 3 átomos de carbono,

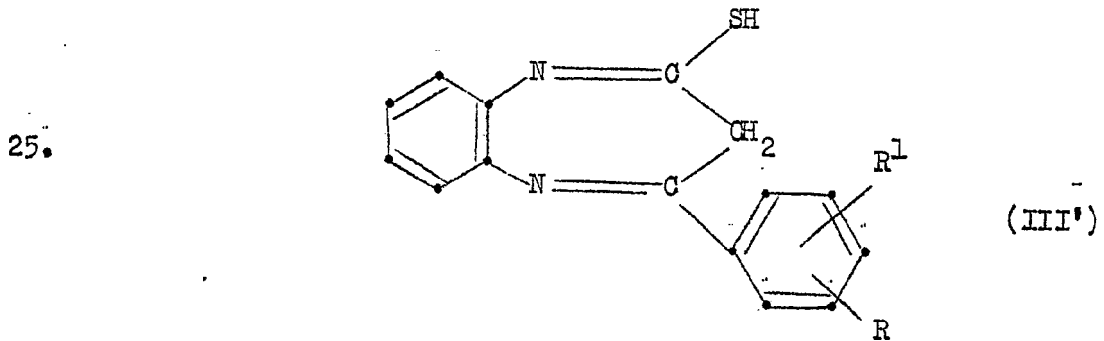
5. así como sus sales de adición de ácido y las sales de amino cuaternarias, caracterizado porque, en una primera fase del mismo, se condensa un ácido benzolditioacético de la fórmula



con la orto-fenilendiamina, formándose las benzodiacepinonas tautómeras de la fórmula:



y



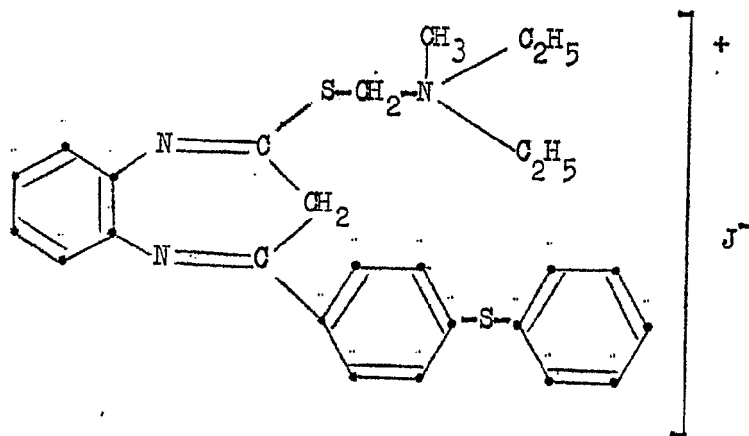
Handwritten signature or mark.



- que, en una segunda fase del proceso se hace reaccionar bajo forma de sal de metal alcalino, con un compuesto de la fórmula Hal-X-R, en cuyas fórmulas Hal es un átomo de halógeno y R, R¹, R² y X son tales como se ha
5. definido anteriormente y, si se desea, en una fase final del proceso, se transforma el compuesto obtenido en una sal de adición de ácido, así como en una sal de amonio cuaternaria, en especial yoduro y nitrato de metilamonio cuaternario, por reacción de la citada benzodiazepina de
10. fórmula (I) resultante con yoduro de alquilo y conversión del derivado yodado en nitrato respectiva y sucesivamente.

2. Procedimiento, según la reivindicación anterior, caracterizado porque, en una forma de realización particular la fase final del proceso, con formación de la
15. sal de amonio cuaternario, comprende hacer reaccionar la 3H-1,5-benzodiazepina de fórmula (I), como compuesto definido 2, beta, N-dietil-aminoetil-tio-4, p-feniltiofenil-3H-
20. -1,5-benzodiazepina en solución alcohólica con yoduro de metilo, cristalizando el producto en el seno de la reacción para formar el yodometilato de 2, beta, N-dietilamino-etiltio-4, p-feniltiofenil-3H-1,5-benzodiazepina, de la fórmula

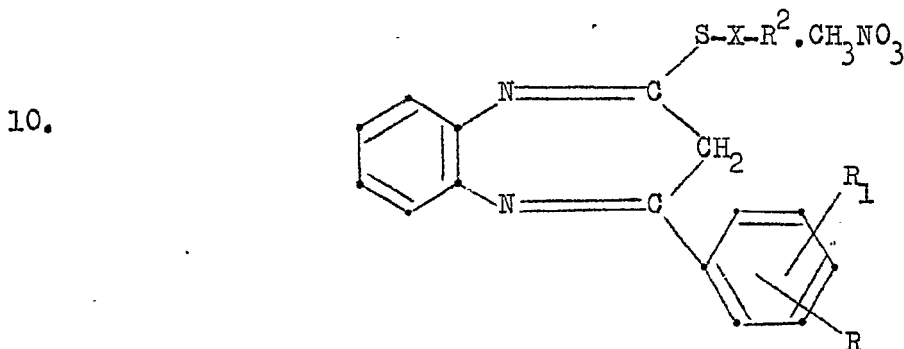
25.





407722

3. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores caracterizado en su realización en que especialmente para la formación de las sales de amonio cuaternario, en la fase final del proceso, definidas como metilnitratos de 2-aminoalcoiltio-3H-1,5-benzodiacepinas, según la reivindicación 1, de la fórmula general



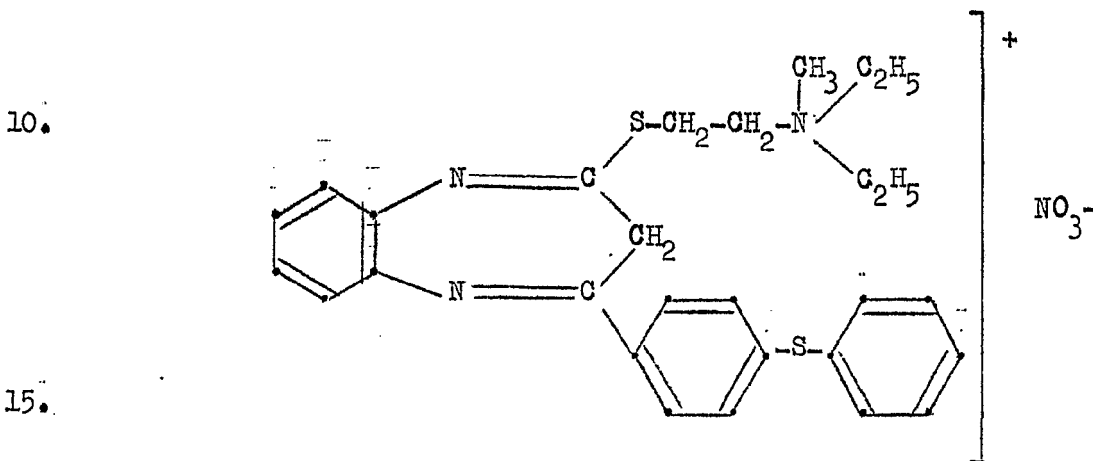
15. donde R, R¹, R² y X tienen las significaciones anteriores, se hace reaccionar en solución un iodometilato de 2-aminoalcoiltio-3H-1,5-benzodiacepina con el nitrato de plata y se elimina el ioduro de plata formado como sub-producto.

4. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque, en una variante del mismo, para la formación de las sales de amonio cuaternario, en la fase final del proceso, definidas como metilnitratos de 2-aminoalcoiltio-3H-1,5-benzodiacepinas, se hace pasar una solución de un halogenometilato de 2-aminoalcoiltio-3H-1,5-benzodiacepina a través de una columna de resina intercambiadora de aniones bajo forma OH, y se neutraliza el hidróxido de amonio cuaternario así formado con la cantidad teórica de ácido nítrico.

25.



5. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado en su realización porque más especialmente, en la fase final del proceso, para la formación de la sal de amonio cuaternario definida como metilnitrito de 2,beta-N-dietilaminoetiltio-4,p-fenil-tiofenil-3H-1,5-benzodiacepina, de la fórmula



20. se hace reaccionar una solución metanólica de nitrato de plata con una solución en el mismo disolvente de yodometilato de 2,beta-N-dietil-aminoetiltio-4,p-feniltiofenil-3H-1,5-benzodiacepina, eliminándose el yoduro de plata formado, u opcionalmente, según la variante de la reivindicación 5, se hace pasar la solución del yodometilato de la benzodiacepina referida antes, en solución acuo-metanólica, por una resina intercambiadora de aniones bajo forma OH, y neutralizando el hidroxido de la citada benzodiacepina eluido con la cantidad equivalente de ácido nítrico.

25.

6. Procedimiento para la preparación de deriva-

407722

407722



dos de 3H-1,5-benzodiazepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 62 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 18 Octubre de 1972

p.a.

JAN 1973
P. P.

Firmado: JOSE L. MORA