

409090



409090

P.- 52.614

PL-Dr. Stm/he  
1229 PH  
A.10604/71,  
V/12e<sub>3</sub> Verfahren b)

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. C07D11A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHEIDEANSTALT  
VORMALS ROESSLER

entidad alemana

establecida en Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main),  
República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS

6-AZA-3H-1,4-BENZODIAZEPINAS"

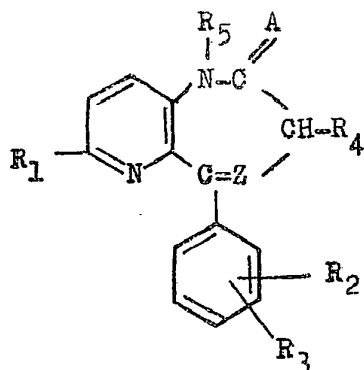
(Clase Internacional C07d)

409090



El invento concierne a nuevas 6-aza-3H-1,4-  
-benzodiazepinas y 6-aza-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinas de la fórmula general

5



I

10

en donde los símbolos tienen los siguientes significados:

15

$R_1$  significa un átomo de halógeno;

$R_2$  y  $R_3$ , que son iguales o diferentes, significan hidrógeno, átomos de halógeno, el grupo trifluorometilo, el grupo nitro, el grupo nitrilo, el grupo hidróxi, grupos alcohol de bajo peso molecular o grupos alcoxi de bajo peso molecular;

20

$R_4$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidróxi, un grupo hidróxi acilado por ácidos monocarboxílicos o dicarboxílicos alifáticos con 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de bajo peso molecular, un grupo alcohol de bajo peso molecular, un grupo bencilo, un

25

409090



grupo acilo alifático de bajo peso molecular, un grupo carboxi o un grupo carbalcoxi de bajo peso molecular; y

Z significa un átomo de nitrógeno o el grupo NO; y

5 R<sub>5</sub> significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo de bajo peso molecular eventualmente sustituidos por un radical cicloalcohilo con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenilo de bajo peso molecular, un grupo cicloalcohilo de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialcohilo de bajo peso molecular, un grupo bencilo, un grupo acilo alifático con 2 a 6 átomos de carbono o un grupo aminoalcohilo con 2 a 7 átomos de carbono eventualmente sustituido una o dos veces en el nitrógeno por radicales alcohilo de bajo peso molecular, pudiendo dos radicales alcohilo juntamente con el átomo de nitrógeno formar también un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, que también puede contener otro átomo de nitrógeno o de oxígeno; y

20 A significa un átomo de oxígeno o de azufre o el grupo =NR<sub>5</sub>, el grupo =NOR<sub>5</sub>, el grupo =NH-NHR<sub>5</sub> o dos átomos de hidrógeno, pudiendo estar presente la agrupación -N(R<sub>5</sub>)-O-(=A)- también en la forma tautómera -N=C(AR<sub>5</sub>)-; y sus sales.

25 Los átomos de halógeno consisten en cloro,

409090



flúor, bromo, y especialmente en cloro y flúor. Los grupos alcohilo, alquenilo, alcoxi, hidroxialcohilo y carbalcoxi de bajo peso molecular consistenten los que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo aminoalcohilo puede constar de 2 a 7 átomos de carbono y puede ser de cadena recta o ramificada. Especialmente, consiste en 2 a 5 átomos de carbono. Los grupos acilo alifáticos consisten en los que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, y entran en consideración especialmente los grupos acilo saturados. Los ácidos dicarboxílicos consisten especialmente en los que tienen 3 a 6, preferiblemente 3 a 5 átomos de carbono. Ejemplos de ellos son ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido aspírico. Los grupos alcohilo, como tales o como componentes de otros grupos, pueden también ser de cadena recta o ramificada. Ejemplos de los significados citados en último término son: metilo, etilo, isopropilo, butilo, ter-butilo, hexilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclohexil-propilo, ciclopropilmetilo, ciclohexil-pentilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, ter-butoxi, amiloxi, hexiloxi, oxietilo, oxipentilo, dimetilamino, dietilamino, dibutilamino, carbometoxi, carboetoxi, carbopropoxi, carbopentoxi, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo,

409090



isovaleroilo, isobutirilo, ciclobutilmetilo, alilo,  
butenilo-(2), piperidinoetilo, morfolinoetilo.

Los compuestos de acuerdo con el invento tie  
nen valiosas propiedades farmacodinámicas. Por ejemplo,  
5 poseen propiedades psicoesedantes y especialmente anxio  
líticas. Además de ello se presenta también un efecto  
antiflogístico.

La preparación puede efectuarse, de manera de  
por sí conocida, transformando,

10 en un compuesto de la fórmula I,

- uno o varios de los símbolos  $R_5$ ,  $R_4$ , A y Z en otros  
de los significados correspondientes a la fórmula I;

y eventualmente los productos obtenidos según  
el procedimiento son acilados en las posiciones 1, 2 y/o  
15 3 mediante ácidos alifáticos o derivados de ácidos ali  
fáticos con 2 a 6 átomos de carbono.

Según el modo de procedimiento se pueden sus  
tituir o hacer reaccionar adicionalmente de manera apro  
piada aza-benzodiazepinas de la fórmula I. Por ejemplo  
pueden ser sometidos a alcoholación en el átomo de ni  
trógeno, de manera de por sí conocida, compuestos de la  
20 fórmula I en donde  $R_5$  es un átomo de hidrógeno. En ca  
lidad de agentes de alcoholación entran en considera  
ción por ejemplo: ésteres de la fórmula  $R_5\text{Hal}$ ,  $\text{ArSO}_2\text{OR}_5$   
25 y  $\text{SO}_2(\text{OR}_5)_2$ , en donde Hal es un átomo de halógeno (es-



pecialmente cloro, bromo o yodo) y Ar es un radical aromático tal como por ejemplo un radical fenilo o naftilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales alcoholo inferior y  $R_5$  puede tener los significados arriba indicados con excepción de hidrógeno. Ejemplo de ello son ésteres alcohólicos de ácido para-toluensulfónico, sulfatos de dialcoholo inferior y similares. La reacción de alcoholación se lleva a cabo, eventualmente con adición de agentes fijadores de ácidos usuales tales como carbonatos de metal alcalino, piridina u otras aminas terciarias usuales, a temperaturas entre 0 y 150°C en disolventes inertes tales como alcoholes, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o acetona.

El grupo A en un compuesto de la fórmula I puede ser intercambiado de diferentes modos. Así, caso de que A sea oxígeno, este átomo puede ser reemplazado por un átomo de azufre mediante pentasulfuro de fósforo. Esta reacción se efectúa en disolventes inertes tales como benceno, tolueno, dioxano, piridina o hidrocarburos clorados a temperaturas entre 0 y 150°C. El compuesto sulfurado así obtenido (tioamida cíclica) puede reaccionar, nuevamente en medios polares, con alcoholaminas de la fórmula  $NH_2R_5$  (significados de  $R_5$  los arriba

409090

15



5 ba indicados), resultando compuestos de la fórmula I en los cuales A significa los grupos =NH o =NR<sub>5</sub>. Estas reacciones se llevan a cabo en disolventes polares tales como metanol, etanol o amina en exceso, a temperaturas entre 0 y 150°C.

10 Compuestos de la fórmula I, en los cuales R<sub>4</sub> tiene un significado diferente de hidrógeno, pueden ser preparados por ejemplo también del siguiente modo, a partir de compuestos de la fórmula I en la que R<sub>4</sub> es hidrógeno y los restantes símbolos poseen los significados indicados por alcoholación, acilación y oxidación. En la alcoholación tiene lugar reacción con ésteres de la fórmula HalR", SO<sub>2</sub>(OR") o ArSO<sub>2</sub>OR", siendo Hal un átomo de halógeno, especialmente Cl, Bro o I, siendo Ar un radical aromático (especialmente un radical fenilo o naftilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales alcohilo inferior) y R" es un grupo alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono. Las condiciones del procedimiento son las mismas que cuando se introduce correspondientemente el radical R<sub>5</sub>

20 La acilación puede efectuarse en disolventes o agentes de suspensión inertes tales como dioxano, dimetilformamida, benceno, tolueno a temperatura entre 0 y 200°C. En calidad de agentes de acilación entran en

409090



consideración: cetenas así como halogenuros, anhídri-  
do o ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos con 2  
a 6 átomos de carbono o de halogenuros de semiésteres  
de ácido carbónico con 1 a 6 átomos de carbono, even-  
5 tualmente con reacción de un agente fijador de ácidos  
tal como carbonato de potasio, etilato de sodio o una  
amina terciaria, por ejemplo trietilamina. Los ésteres  
consisten especialmente en los de alcoholes alifáticos  
inferiores. En la alcoholilación y acilación se puede pro-  
10 ceer también preparando en primer término un compues-  
to de metal alcalino del compuesto I de la fórmula que  
ha de ser hecho reaccionar, en donde  $R_4$  es H, haciéndo-  
lo reaccionar en un disolvente inerte tal como dioxano,  
dimetilformamida, benceno o tolueno, con un metal al-  
15 calino, con hidruros de metal alcalino o amidas de me-  
tal alcalino (especialmente sodio o compuestos de so-  
dio) a temperaturas entre 0 y 150°C y agregando luego  
el agente de alcoholilación o de acilación. En calidad  
de agente de acilación puede servir en este caso tam-  
20 bién dióxido de carbono, con lo cual se obtienen com-  
puestos de la fórmula I en que  $R_4$  es COOH.

En lugar de los agentes de alcoholilación y  
acilación indicados pueden utilizarse también otros  
agentes químicamente equivalentes, habituales en la  
25 química. (véase por ejemplo también : L. F. y Mary Fieser

409090



"Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, 1967, volumen 1, páginas 1.303-4 y Volumen 2, página 471). Evidentemente pueden ser separados también de nuevo de manera conocida grupos acilo presentes en compuestos de la fórmula I.

5 Mediante oxidación pueden obtenerse por ejemplo compuestos en los cuales  $R_4$  es un grupo hidroxil. Para ello se hacen reaccionar compuestos de la fórmula I, en los cuales  $R_4$  significa un átomo de hidrógeno, en disolventes inertes tales como ácido acético diluido, 10 éster etílico de ácido acético o acetona, con peróxido de hidrógeno, ácido peracético u otro per-ácido orgánico usual. En este caso las temperaturas se encuentran preferiblemente entre  $-10$  y  $+70^{\circ}\text{C}$ .

15 Compuestos de la fórmula I en donde  $R_4$  es el grupo hidroxil, pueden obtenerse también tratando compuestos de fórmula I en los cuales  $R_4 = \text{H}$  y  $Z = \text{N} \rightarrow \text{O}$ , o bien en disolventes polares tales como metanol, mezclas de metanol y agua, mezclas de dioxano y metanol, etanol, 20 etc. con un álcali (por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio), o bien en anhídridos de ácidos alifáticos de bajo peso molecular (por ejemplo anhídrido acético) eventualmente en mezcla con otros disolventes inertes; en este caso se produce una transposición, 25 según la cual el átomo de oxígeno situado junto al N



409090

tolueno a temperaturas entre 0 y 150°C, preferiblemente de 0 a 100°C.

Compuestos de la fórmula I, en los cuales A significa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, pueden ser transformados también por reducción en los compuestos de la fórmula I en los cuales A significa dos átomos de H. Esta reducción se puede llevar a cabo por ejemplo en un disolvente o agente de suspensión a temperaturas entre 0 y 100°C. En calidad de disolventes o agentes de suspensión entran en consideración por ejemplo : agua, alcoholes alifáticos inferiores, éteres cíclicos tales como dioxano o tetrahidrofurano, éteres alifáticos, dimetilformamida, tetrametilurea, etc., así como mezclas de estos agentes entre sí. Preferiblemente esta reducción se lleva a cabo por hidrogenación catalítica. En calidad de catalizadores entran en consideración catalizadores metálicos finamente divididos usuales para ello, tales como especialmente níquel (níquel Raney) o cobalto (cobalto Raney). Los catalizadores pueden ser empleados con o sin soporte. Puede trabajarse a presión normal o a presión elevada.

Esta reducción del grupo ceto o del grupo tio puede efectuarse también mediante hidruros metálicos o hidruros metálicos complejos tales como LiH, LiAlH<sub>4</sub>, borohidruros de metal alcalino, trietoxialuminiohidru-

409090



ro de sodio, dihidro-bis-(2-metoxietoxi)aluminato de sodio.

5           Compuestos básicos de la fórmula general I pueden ser transformados en las sales según métodos conocidos. En calidad de aniones para estas sales entran en consideración los radicales de ácido conocidos y susceptibles de ser utilizados terapéuticamente.

10           Si los compuestos de la fórmula I contienen grupos ácidos, pueden ser transformados de la manera usual en sus sales de metal alcalino, de amonio o de amonio sustituido. En calidad de sales de amonio sustituido entran en consideración especialmente: sales de alcoholaminas terciarias, aminoalcoholes inferiores así como bis- y tris-(hidroxialcohol)-aminas (los radicales alcoholo siempre con 1 a 6 átomos de carbono) tales como trietilamina, aminoetanol y di(hidroxietyl)-amina.

15           A partir de las sales de los compuestos pueden prepararse de nuevo las sales libre de manera usual, por ejemplo por tratamiento de una solución en un medio orgánico, tal como alcoholes (metanol), con carbonato de sodio o lejía de sosa.

20           Aquellos compuestos de la fórmula I, que contienen átomos de carbono asimétricos y resultan en general en forma de racematos, pueden ser desdoblados en los isómeros ópticamente activos de modo de por sí como

409090



5 cido, por ejemplo con ayuda de un ácido ópticamente ac-  
tivo. No obstante, también es posible emplear de ante-  
mano una sustancia de partida ópticamente activa, ob-  
teniéndose entonces como producto final una forma óp-  
ticamente activa o diastereoisómera correspondiente.

10 Los compuestos de acuerdo con el invento son  
apropiados para la preparación de composiciones farma-  
céuticas. Las composiciones farmacéuticas o medicamen-  
tos pueden contener uno o varios de los compuestos se-  
gún el invento o también mezclas de los mismos con otras  
sustancias farmacéuticamente activas. Para la producción  
de los preparados farmacéuticos pueden utilizarse las  
sustancias excipientes y sustancias auxiliares farmacéu-  
15 ticas usuales. Los medicamentos pueden ser administra-  
dos por vía enteral, parenteral, oral o perlingual. Por  
ejemplo, la administración puede efectuarse en forma  
de tabletas, cápsulas, píldoras, grageas, supositorios,  
pomadas, jaleas, cremas, polvos, líquidos, polvos para  
20 espolvorear o aerosoles. En calidad de líquidos entran  
en consideración por ejemplo: soluciones o suspensiones  
oleosas o acuosas, emulsiones, soluciones o suspensio-  
nes acuosas y oleosas inyectables.

25 Por ejemplo, entran en consideración los com-  
puestos de la fórmula general I, en donde los símbolos  
R<sub>1</sub> hasta R<sub>5</sub> así como A y Z tienen los siguientes signi-

409090



ficados:

R<sub>1</sub> : Cloro

R<sub>2</sub> : Flúor, cloro CF<sub>3</sub>, CN o grupos alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono, especialmente el grupo metilo, en cada caso preferiblemente en posiciones orto o para, hidrógeno, especialmente H, flúor o cloro, prefiriéndose la posición orto.

R<sub>3</sub> : Hidrógeno, y además de ello también flúor o clor, prefiriéndose la posición orto.

R<sub>4</sub> : Hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo hidroxil o el grupo carboxil, especialmente H o el grupo hidroxil o bien el grupo hidroxilado.

R<sub>5</sub> : El grupo bencilo o un grupo alcohilo o alqueno con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente el grupo metilo, el grupo isopropilo, el grupo alilo o el grupo butenilo-(2) o un grupo oxialcohilo con 2 a 6 átomos de carbono, especialmente 2 a 4 átomos de carbono, preferiblemente el grupo oxietilo o un grupo dialcohilaminoetilo o dialcohilaminopropilo o dialcohilaminoisopropilo o un grupo morfolinoalcohilo o piperidinoalcohilo, conteniendo los radicales alcohilo de modo preferible 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo los grupos dietilaminoetilo, morfolinoetilo o pi-



1972

409090

peridinoetilo) o los grupos ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo, especialmente H o un grupo alcoholo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo el grupo metilo.

5                   A : Especialmente oxígeno, y además de ello también azufre o dos átomos de hidrógeno o el grupo =NH, =NR<sub>5</sub> o =NH-NHR'<sub>5</sub> o en la forma tautómera juntamente con R<sub>5</sub>, -SR'<sub>5</sub>, -NHR'<sub>5</sub> o -N(R'<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, siendo R'<sub>5</sub> un grupo alcoholo inferior con 1 a 3 átomos de carbono, especialmente el grupo metilo o etilo.

10

Z : Nitrógeno o NO.

15

Poseen un efecto especialmente favorable los compuestos de la fórmula I, en donde R<sub>1</sub> es cloro, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes y significan hidrógeno, flúor o cloro, preferiblemente en posición orto, A es un átomo de oxígeno y Z es un átomo de nitrógeno, R<sub>4</sub> es hidrógeno o un grupo hidroxilo, y R<sub>5</sub> representa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente el grupo metilo.

20

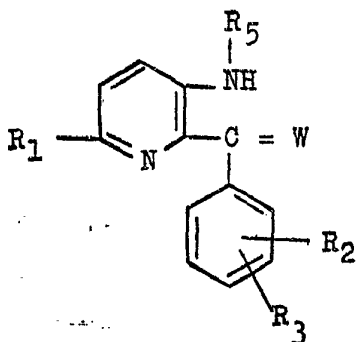
Las sustancias de partida utilizadas en el procedimiento pueden obtenerse por ejemplo de acuerdo con la solicitud española 409.089 de la misma fecha. Esta preparación se efectúa condensando, eventualmente con adición de agentes fijadores de ácidos, un compuesto de la fórmula

25



409090

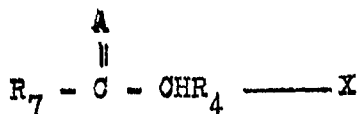
5



II

10 en donde los símbolos  $R_1$  hasta  $R_5$  tienen los significados arriba indicados y W significa un átomo de oxígeno o el grupo =NH o =NOH, con un compuesto de la fórmula general.

13



III

20 en donde  $R_4$  tienen los significados arriba citados, A significa un átomo de oxígeno o de azufre, o dos átomos de hidrógeno o el grupo =NR<sub>5</sub>, y  $R_7$  significa un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de bajo peso molecular, un grupo mercapto, un grupo alcohilmercapto de bajo peso molecular, un grupo amino o un grupo alcohilamino de bajo peso molecular, el elemento estructural -C(=A)R<sub>7</sub> en su conjunto puede ser también un

25

409090

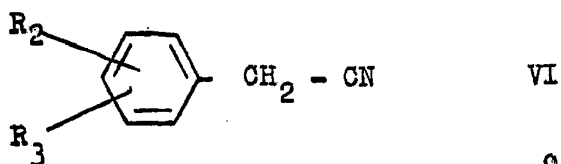


grupo nitrilo y X significa un grupo amino o un átomo de halógeno, trabajándose en presencia de amoniaco o de un derivado de amoniaco, caso de que W sea O y X sea Hal, y los productos del procedimiento son eventualmente tratados a continuación en un medio alcalino y eventualmente los productos obtenidos son acilados en posiciones 1, 2 y/o 3 mediante ácidos alifáticos o derivados de ácidos alifáticos con 2 a 6 átomos de carbono.

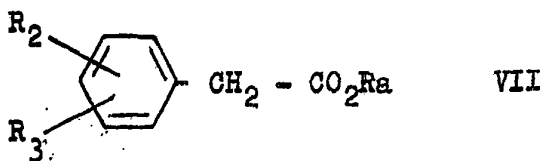
Los compuestos de partida de la fórmula II utilizados en este caso, pueden obtenerse por ejemplo del siguiente modo:

Un compuesto de la fórmula

15



20



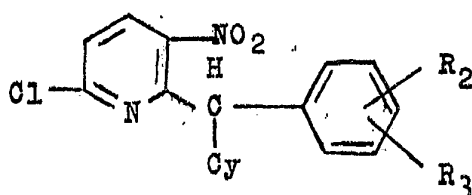
25

(Ra = H o grupo alcoholo inferior)

409090



es hecho reaccionar en primer término con un compues  
to activo de metal alcalino tal como amida de sodio,  
amida de potasio, hidruro de sodio, sodio en fina di  
visión en un disolvente inerte, tal como dioxano, di  
5 metilformamida o benceno, y luego se incorpora gota  
a gota la cantidad calculada de 2,6-dicloro-3-nitro-  
piridina, disuelta en el mismo disolvente, con agita  
ción y bajo atmósfera de nitrógeno. En algunos casos  
se manifiesta como conveniente variar el orden de su  
10 cesion de las adiciones, por ejemplo agregar el com-  
puesto de metal alcalino a una solución del deriva-  
do de ácido fenilacético o de cianuro de bencilo y  
2,6-dicloro-3-nitropiridina. La reacción, que en gene  
ral transcurre de modo exotérmico, conduce a la sal  
15 de metal alcalino del compuesto de la fórmula VIII



VIII

20

Cy = CN o CO<sub>2</sub>Ra. (Ra = H o grupo alcoholo inferior)  
que está coloreado desde azul intenso hasta viole-  
25 ta.

24-11-72



409090

Después del término de la reacción este compuesto es filtrado con succión, lavado, disuelto en agua y mezclado con ácido acético glacial diluido hasta la desaparición del color propio. El compuesto de la fórmula VIII cristaliza habitualmente con suficiente grado de pureza.

La 2-( $\alpha$ -ciano)-orto-clorobencil-3-nitro-6-cloropiridina se obtiene por ejemplo del siguiente modo:

10 A una solución de 120 g de cianuro de orto-clorobencilo en 1,5 litros de dioxano, se añaden a 45°C, con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno, 42 g de hidruro de sodio (al 80% en aceite blanco). Luego se continúa agitando posteriormente durante 45 minutos

15 a esta temperatura. Después, la solución es enfriada y se añaden gota a gota en el espacio de 30 minutos, a 20 hasta 22°C, 140 g de 2,6-dicloro-3-nitropiridina en 500 ml de dioxano. Se hace reaccionar ulteriormente durante tres horas a esta temperatura. La sal sódica intensamente coloreada es filtrada con succión, lavada con dioxano y disuelta en agua/metanol 1:1 y se agrega ácido acético diluido hasta el cambio de color. El compuesto deseado se separa por cristalización, es filtrado con succión y lavado a fondo con metanol. P. de f. 174-175°C.;

20 rendimiento: 91 g.

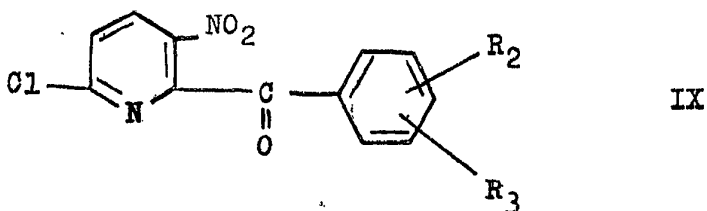
25

409090



A partir de compuestos de la fórmula VIII pueden ser preparados por oxidación los correspondientes derivados de 2-benzoil-3-nitro-6-cloropiridina (fórmula IX)

5



10

Esto puede efectuarse por ejemplo con dióxido de selenio en dioxano o tetrahidrofurano a 50 hasta 150°C, o también se puede llevar a cabo tratando con solución al 30% de peróxido de hidrógeno a temperaturas por debajo de 100°C, preferiblemente de 20 a 50°C, en acetona-agua, añadiéndose gota a gota la cantidad estequiométrica de una solución concentrada acuosa de KOH precisamente con una rapidez tal que todavía no se efectúa ningún cambio de color. En este último modo de trabajo se separa por hidrólisis al mismo tiempo en una gran parte el átomo de cloro en posición 6. Por lo tanto, además del compuesto deseado se aísla también el compuesto de la fórmula IX en donde R<sub>1</sub> es OH. Este último es clorado luego nuevamente de manera conocida con una mezcla de PCl<sub>3</sub>/PCl<sub>5</sub>, desoxi

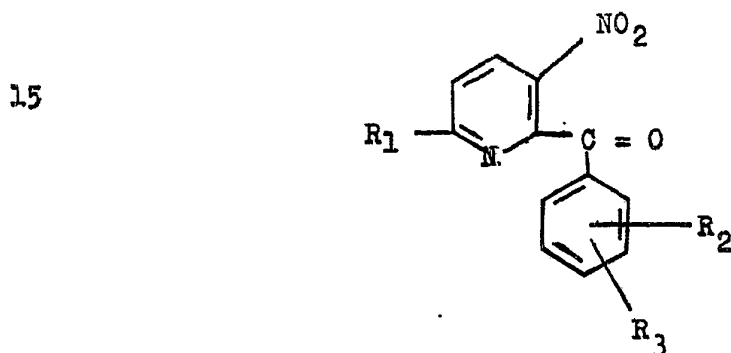
25

409090



5 genando el  $\text{PCl}_3$  de nuevo al mismo tiempo a los N-óxi-  
 dos que resultan como subproductos. En los compuestos  
 de la fórmula IX se reduce luego el grupo nitro cata-  
 líticamente (con Pd, Pt, níquel Raney, en alcoholes,  
 10 dioxano, tetrahidrofurano entre 0 y 60°C y 1 a 50 at-  
 mósferas manométricas) o químicamente (con  $\text{LiAlH}_4$  o  
 $\text{Al/Hg/H}_2\text{O}$ , en éter, dioxano, tetrahidrofurano entre 0  
 y 60°C, para formar el grupo amino. Luego este grupo  
 amino puede ser sustituido por el radical  $\text{R}_5$  de acuer-  
 10 do con los procedimientos indicados en la solicitud.

Para la preparación de compuestos de la fór-  
 mula XIII



25 en donde  $\text{R}_1$  es F o Br, se calienta por ejemplo un com-  
 puesto de la fórmula IX con una solución saturada acuo-  
 so-alcohólica de amoníaco en un autoclave, a 100 hasta  
 120°C, durante algunas horas (de 2 a 4 horas), y se dis-  
 zota luego de manera conocida el derivado de 6-aminopi-

409090



5           ridina formado de este modo y se hace reaccionar de  
          acuerdo con las condiciones de la reacción de Sandmeyer  
          o de acuerdo con la reacción de Sandmeyer modificada  
          en presencia de iones fluoruro o bromuro y/o correspon  
10           dientes sales de cobre monovalente (CuBr, CuCl) o tam  
          bién iones fluoborato bajo calentamiento. En calidad  
          de disolventes son apropiadas para ello mezclas de  
          agua-alcohol, o mezclas de agua, dimetilformamida y  
          dimetilsulfóxido. Para la preparación de los deriva  
15           dos fluorados se puede también descomponer térmicamen  
          te los fluoboratos de diazonio anhídridos.

          Compuestos de la fórmula XIII, en los cuales  
          R<sub>1</sub> significa un átomo de bromo, pueden ser obtenidos  
          por bromación también a partir de compuestos de la fór  
15           mula XIII, en los cuales R<sub>1</sub> es OH mediante agentes de  
          bromación tales como POBr<sub>3</sub>, PBr<sub>5</sub> o SOBr<sub>2</sub>, eventualmente  
          en un medio inerte, entre 20 y 200°C. La preparación  
          de compuestos de la fórmula XIII, en donde R<sub>1</sub> es F,  
          puede efectuarse también de modo modificado agregando  
20           gradualmente NaNO<sub>2</sub> a temperaturas entre 0 y 50°C, o in  
          corporando una lenta corriente de gases nitrosos en una  
          solución de compuestos de la fórmula XIII, en donde R<sub>1</sub>  
          significa un grupo amino, en ácido fluorhídrico acuoso  
          concentrado.

25           La reducción del grupo nitro así como la sub

409090



siguiente introducción de R<sub>5</sub> se efectúa del modo que ya se ha indicado.

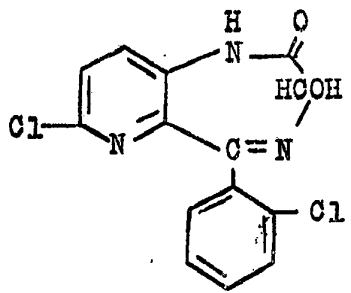
5                   Compuestos de la fórmula general II, en donde W es =NH o =NOH pueden obtenerse por ejemplo a partir de compuestos de la fórmula II, en donde W es oxígeno y los restantes símbolos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> tienen los significados ya indicados, haciendo reaccionar a éstos con amoníaco o con hidroxilamina. Esta reacción se efectúa preferiblemente en disolventes polares (alcoholes alifáticos, dioxano, tetrahydrofurano, piridina, amoníaco líquido), preferiblemente entre 0 y 150°C, así como eventualmente bajo presión entre 1 y 100 atmósferas manométricas.

15

Ejemplo 1

3-hidroxi-5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

20



25

409090

15



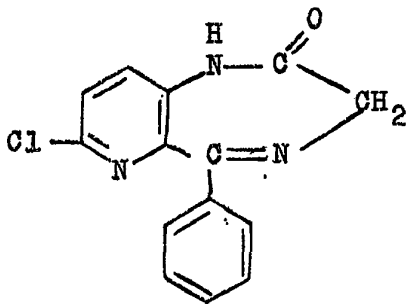
300 g de KOH al 30% son agregados a 15°C, con agitación, a una solución de 110 g de 1-acetil-3-acetoxi-5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2) en 400 ml de etanol. Se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente. La solución transparente es ajustada a pH 5 con ácido acético y es mezclada con 250 ml de H<sub>2</sub>O. El precipitado amorfo que se separa es separado por filtración con adición de carbón activo. El producto filtrado es mezclado con 1½ litros de H<sub>2</sub>O y es extraído por agitación con cloroformo. La fase orgánica es secada y concentrada. El residuo se recristaliza dos veces en etanol. Rendimiento: 23 g; p. de f. 200 a 202°C.

15

Ejemplo 2

5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

20



25

(Reducción del N-óxido)

24-11-72

10-3-7

409090

15



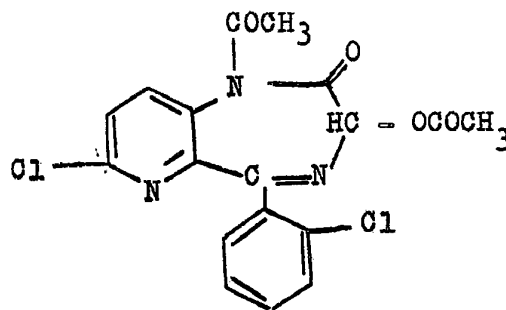
3 g de 5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-  
 -1,4-benzodiazepinon-(2)-4-óxido son hidrogenados en  
 150 ml de metanol a la presión normal y a la tempera-  
 tura ambiente en presencia de 5 g de níquel Raney. El  
 5 volumen teórico de hidrógeno ha sido absorbido después  
 de 90 minutos. La solución filtrada es evaporada en  
 vacío hasta sequedad, el residuo es recristalizado en  
 etanol. Rendimiento: 2 g; p. de f. 198°C.

10

Ejemplo 3

1-acetil-3-acetoxi-5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-cloro-  
 -1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

15



20

25

Una mezcla de 23 g de 5-(orto-clorofenil)-6-  
 -aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2)-  
 -4-óxido y 120 ml de anhídrido acético es puesta en

409090



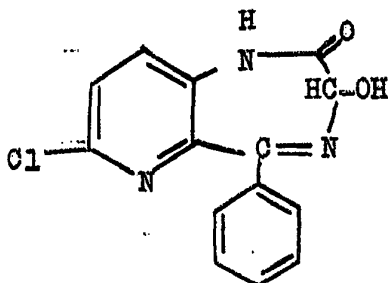
ebullición a reflujo durante 30 minutos. Luego se vierte en 700 ml de agua helada. La sustancia que se separa por cristalización es recristalizada en metanol. Rendimiento: 15 g; p. de f. 203 hasta 207°C.

5

Ejemplo 4

3-hidroxi-5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

10



15

Por calentamiento de 24 g de 5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2)-4-óxido con 160 ml de anhídrido acético (durante 30 minutos sobre baño María), después de verter en 500 ml de agua, se obtiene una mezcla de 1-acetil-3-acetoxi-5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2) y 3-acetoxi-5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2). Esta mezcla es desacetilada a 15°C con 3 partes de KOH al 30% y 4 par

20

25

24-11-72

409090

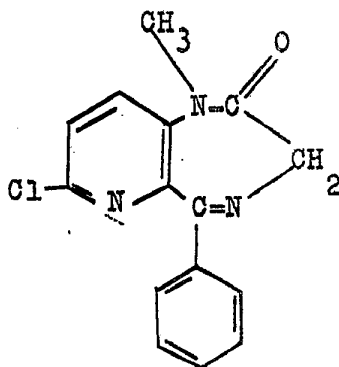
tes de etanol. Después de acidificar y diluir con agua se extrae por agitación con cloroformo y el residuo en cloroformo se extrae dos veces por recristalización en etanol.

5 Rendimiento: 11 g; p. de f. 152 hasta 155°C.

Ejemplo 5

1-metil-5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

10



15

20

A 20 g de 5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2) en 120 ml de dimetilformamida anhidra se agregan en porciones, bajo atmósfera de nitrógeno y agitación, 2,5 g de hidruro de sodio (al 80% en aceite blanco). La temperatura es mantenida a 25°C. Después de una hora se añaden gota a gota 15 g de yoduro de metilo, luego se agita posteriormen

25

409090

15



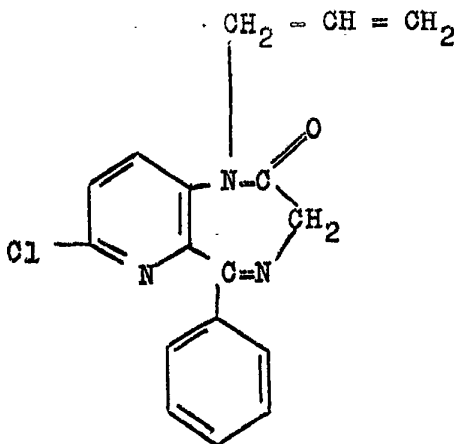
te durante 1 hora a 30°C y durante 1 hora a 40°C. Después de reposar durante la noche, el disolvente es evaporado en vacío, el residuo es recogido en cloruro de metileno, es lavado varias veces con agua y una vez con ácido clorhídrico diluido, es secado con sulfato de sodio y concentrado. El residuo es recristalizado en benceno/bencina. Rendimiento: 11 g; p. de f. 154°C.

10

Ejemplo 6

1-alil-5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona

15



20

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5 utilizando 20 g de 5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2) y 11 g de bromuro de alilo. Rendimiento: 7 g; p. de f. 94°C.

25

409090

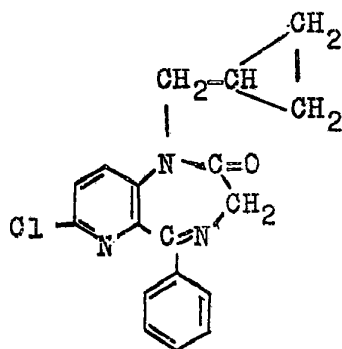
15



Ejemplo 7

1-ciclopropilmetil-5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-  
-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

5



10

El compuesto es preparado análogamente al  
Ejemplo 5 utilizando 23 g de 5-fenil-6-aza-7-cloro-  
15 -1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2) y 12 g de clo-  
ruro de ciclopropilmetilo. El producto de reacción es  
purificado por cromatografía sobre una columna de óxi-  
do de aluminio (longitud 60 cm, diámetro 5 cm, agente  
eluyente cloroformo), el jarabe del compuesto puro es  
20 disuelto luego en aproximadamente 100 ml de éter y se  
agrega HCl isopropanólico (6 N), después de lo cual se  
separa por cristalización el clorhidrato. Rendimiento:  
5 g, p. de f. 180-188°C.

25

24-11-72

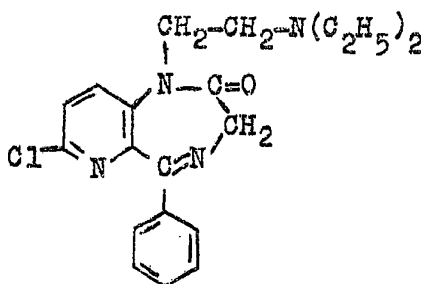
- 28 -

409090



Ejemplo 8

1-( $\beta$ -dietilaminoetil)-5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)



15 A una solución de 20 g de 5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2) en 50 ml de dimetilformamida se añaden bajo agitación y bajo nitrógeno, a la temperatura ambiente, 2,5 g de hidruro de sodio (al 80% en aceite blanco). La temperatura es aumentada a 50°C durante 30 minutos, luego se

20 añade gota a gota una solución de 9 g de cloruro de dietilaminoetilo recientemente preparado en 20 ml de dimetilformamida y a continuación se agregan 0,5 g más de yoduro de potasio. Se agita durante 1 hora a 70°C, luego se concentra en vacío hasta 30 ml y se agregan

25 50 ml de etanol así como 60 ml de agua. La sustancia

409090

15



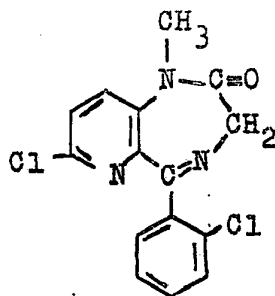
se separó por cristalización al triturar. Es recrista-  
lizada en benceno/bencina. Rendimiento: 15 g; p. de f.  
154°C.

5

Ejemplo 9

1-metil-5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-  
-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

10



15

20

25

10 g de 5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-cloro-  
-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2) son metilados  
análogamente al Ejemplo 5. La solución de reacción es  
concentrada por evaporación en vacío, el residuo es  
mezclado con agua y benceno, la capa en benceno es la-  
vada dos veces con agua y luego es secada. Al añadir  
ácido clorhídrico isopropanólico 6 N se separa el clor  
hidrato por cristalización. Este es recristalizado una

409090

15

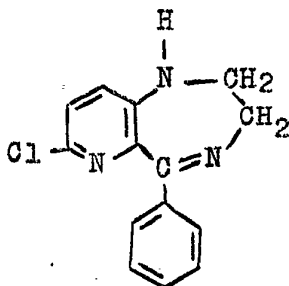


vez en metanol/éter y una vez en etanol. Rendimiento 4 g; p. de f. 204 a 206°C (con descomposición),

Ejemplo 10

5 5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina.

10



15

A una mezcla de 11,5 g de  $\text{LiAlH}_4$  en 200 ml de tetrahidrofurano anhidro se añaden gota a gota en el espacio de 45 minutos, bajo agitación, 41 g de 5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,3-benzodiazepina-(2), disueltos en 600 ml de tetrahidrofurano.

20

Desde 30°C al comienzo, la temperatura sube en este caso a 40°C. Luego se calienta a 60°C y se mantiene durante alrededor de 6 minutos a esta temperatura, después se enfría rápidamente a 0 hasta 10°C y se añade gota a gota una mezcla de 28 g de agua, 15 g de metanol y 100 ml de tetrahidrofurano. Todas estas opera-

25

24-11-72

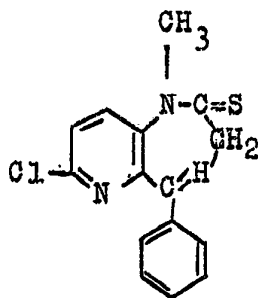
409090



ciones se realizan bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción es filtrada, el producto filtrado es secado con  $MgSO_4$  y concentrado por evaporación en vacío. El residuo es recogido en benceno. A partir de la solución en benceno cristalizan, al reposar durante la noche a  $5^\circ C$ , 7 g del compuesto deseado en forma de base, p. de f.  $161^\circ C$ . A las aguas madres se agrega una solución de 10 g de ácido maleico en 50 ml de acetona, después de lo cual se separa por cristalización el maleato. El maleato es recrystalizado en etanol. P. de f.  $186$  hasta  $187^\circ C$  (con descomposición), rendimiento de maleato 15 g.

Ejemplo 11

1-metil-5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepintiona-(2)



409090

15 D



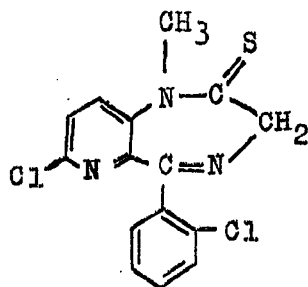
Una mezcla de 26 g de 5-fenil-6-aza-7-cloro-  
1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2), 32 g de pen-  
tasulfuro de fósforo y 150 ml de tolueno son calenta-  
dos a ebullición durante 2 horas con agitación. Luego  
5 se filtra, se evapora la solución en vacío, el residuo  
se reúne con el residuo de filtración y se trata con  
mucha cantidad de amoníaco concentrado acuoso y hielo.  
Después de agitar durante 30 minutos se filtra con  
succión. El producto es disuelto en cloroformo, es cro-  
10 matografiado sobre una columna de óxido de aluminio  
(longitud 60 cm, diámetro 5 cm, agente eluyente clo-  
roformo) y el producto purificado obtenido por evapo-  
ración del cloroformo es recristalizado en benceno.  
Rendimiento 10 g; p. de f. 158°C.

15

#### Ejemplo 12

1-metil-5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-  
-3H-1,4-benzodiazepintona-(2)

20



25

24-11-72

409090

15 D

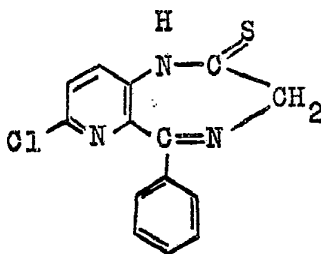


Una mezcla de 40 g de 1-metil-5-(orto-cloro-fenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2) y 29 g de pentasulfuro de fósforo es hecha reaccionar y tratada de acuerdo con el Ejemplo 11 en 200 ml de tolueno.

Rendimiento: 12 g; p. de f. 188-189°C.

### Ejemplo 13

5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)



Una mezcla de 54 g de 5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2), 44 g de pentasulfuro de fósforo y 600 ml de tolueno es puesta en ebullición a reflujo durante 2,5 horas bajo nitrógeno. El precipitado granuloso es filtrado con succión, es agitado a fondo varias veces con cloroformo, es tratado finalmente con amoníaco acuoso y es extraído nueva-

409090



1972

mente con cloroformo. A partir de los extractos la tina se separa en forma pura por cristalización después del secado.

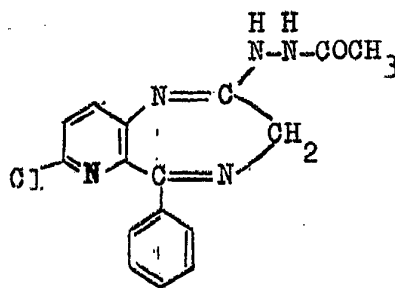
Rendimiento: 30 g; p. de f.: 202°C.

5

Ejemplo 14

2-acetohidrazino-5-fenil-6-aza-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina.

10



15

Una mezcla de 6 g de acetilhidrazina, 10 g de 5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina-(2) y 50 ml de dioxano es calentada durante 20 minutos a 50 hasta 60°C. El compuesto deseado se separa en este caso por cristalización. Es filtrado con succión después del enfriamiento y es recristalizado en etanol.

20

Rendimiento: 10 g; p. de f.: 176°C.

24-11-72

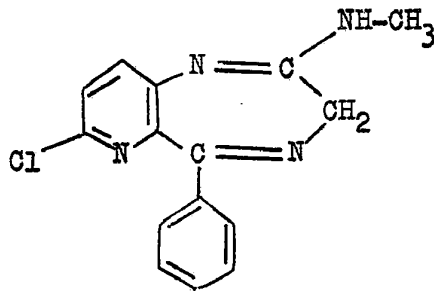
409090

Ejemplo 15

2-metilamino-5-fenil-6-aza-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina

5

10



15

20

10 g de 5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina-(2) son calentados en baño María durante 10 minutos en 200 ml de solución al 10% de metilamina. El producto deseado se separa en este caso por cristalización. Es filtrado por succión y recristalizado en benceno utilizando carbón activo.

Rendimiento: 5 g, p. de f. 214°C.

Ejemplo 16

1-metil-3-metoxi-5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina-(2)

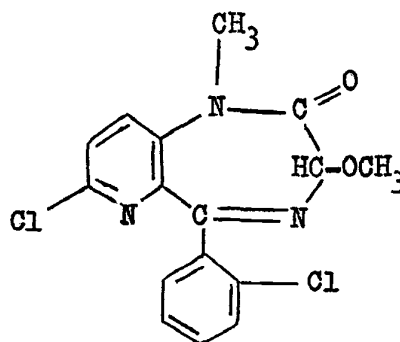
25

409090

18 SET. 1971



5



21 g (0,065 moles) de 3-hidroxi-5-(crot-cloro-  
 10 rofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-benzodiazepino-  
 na-(2) se disuelven en 300 ml de dioxano y se añaden  
 3 ml de dimetilformamida. A continuación se añaden  
 4,1 g de hidruro de sodio al 80% en aceite blanco y  
 se agitan durante 30 minutos a la temperatura ambien-  
 15 te. A continuación se calienta a 65°C, durante 15 mi-  
 nutos se añaden gota a gota 28,4 g (0,2 moles) de yo-  
 duro metílico y se sigue agitando a esta temperatura  
 durante 1 hora. La mezcla de reacción se mezcla con  
 ácido acético al 5% hasta la precipitación del produc-  
 20 to de reacción, se filtra éste con succión y se re-  
 cristaliza en etanol. Rendimiento: 10,2 g; p. de f.:  
 247-249°C.

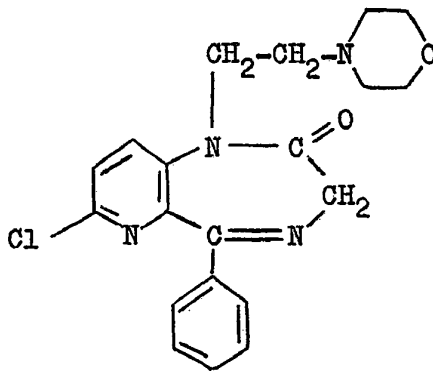
#### Ejemplo 17

1-(β-morfolinoetil)-5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihi-  
 25 dro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

409090.1



5



10

A una solución de 27 g (0,1 moles) de 5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2) en 250 ml de dimetilformamida se añaden, a temperatura ambiente con N<sub>2</sub> y con agitación 3,5 g de hidruro de sodio (al 80% en aceite blanco). Se agita durante 30 minutos, se añaden 20 g de N-2-cloroetilmorfolina y se calienta durante 2 horas a 80-90°C. La dimetilformamida se extrae en vacío y se agita el residuo con agua. El agua es separada por decantación desde el producto en forma de jarabe y disuelta en etanol caliente. Se añade carbón activo, se filtra y se enfría. El producto de reacción se separa por cristalización. Rendimiento: 14 g, p. de f.: 162-164°C.

15

20

Ejemplo 18

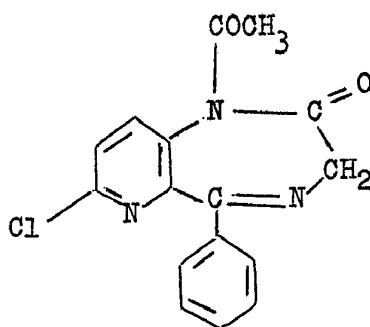
25

1-acetil-5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

409090



5

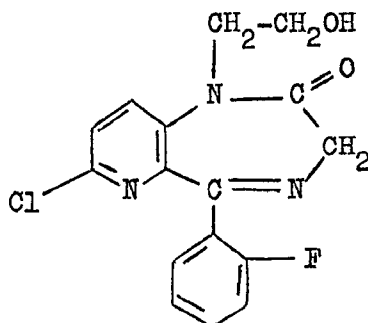


20 g de 5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-  
 10 3H-1,4-benzodiazepinona-(2) se calientan a 120°C con  
 agitación durante 2 horas en 50 ml de anhídrido de  
 ácido acético. A partir de la solución de color azul  
 se separa paulatinamente una sustancia blanca. Esta  
 se filtra con succión y se recristaliza dos veces en  
 15 dimetilsulfóxido. Rendimiento: 5 g; p. de f.: 256-  
 260°C.

#### Ejemplo 19

1-β-hidroxietil-5-(2-fluor-fenil)-6-aza-7-cloro-1,2-  
 dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

20



25

409090



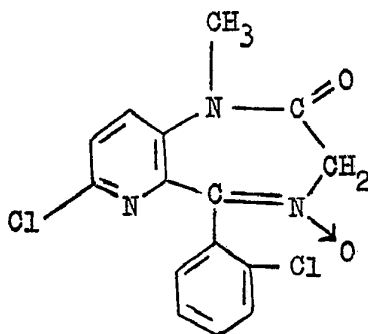
A una solución de 27 g de 5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2) en 250 ml de dimetilformamida se añaden con agitación en porciones, a 25°, 3 g de hidruro de sodio (al 80% en aceite blanco). Se sigue agitando durante 30 minutos. A continuación se añaden gota a gota 9 ml de bromoetano y se agitan durante 7 horas a 80-90°C. El disolvente se separa por evaporación en vacío. El residuo es mezclado y agitado con 300 ml de éter y 200 ml de solución de hidróxido de sodio al 5%. La capa de éter es lavada varias veces con lejía de sosa diluida y a continuación con agua. La solución de éter es secada y evaporada hasta sequedad. El residuo cristalino se recristaliza dos veces en etanol. P. de f.: 154-156°C.

15

Ejemplo 20

1-metil-5-(2-clorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2)-4-oxido

20



25

409090



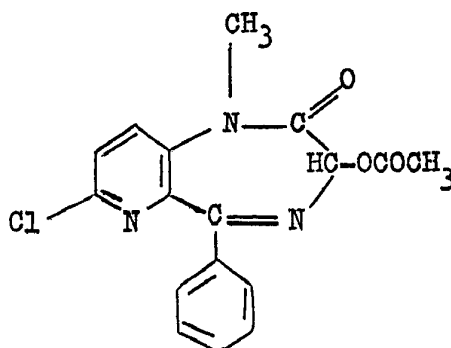
32 g de 5-(2-clorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2)-4-oxido se disuelven en una mezcla de 450 ml de dioxano y 45 ml de dimetilformamida y a continuación se añaden con agitación a 20°C 3,3 g de NaH (al 80% en aceite blanco). La temperatura sube a 34°C. A continuación se añaden gota a gota con agitación 28,4 g de yoduro metílico y se sigue agitando durante 30 minutos a 40°C. La mezcla se filtra con succión, se acidifica con ácido acético glacial y se concentra por evaporación en vacío. El residuo se separa por cristalización en 300 ml de etanol con adición de 50 ml de bencina. La sustancia pura se filtra con succión y se lava con etanol. F. de f.: 213°C.

15

Ejemplo 21

1-metil-3-acetoxi-5-(2-clorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

20



25

409090



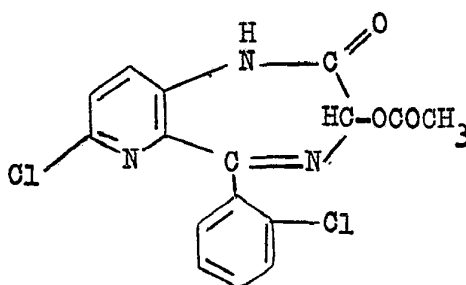
21 g de 1-metil-5-(2-clorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2)-4-oxido se calientan hasta ebullición con agitación durante 15 minutos en una mezcla de 33 ml de anhídrido de ácido acético y 29 ml de ácido acético glacial. Después del enfriamiento y de la inoculación se separa la sustancia deseada por cristalización. Se lava con ácido acético glacial y a continuación con agua. P. de f.: 178-179°C.

10

Ejemplo 22

3-acetoxi-5-(2-clorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

15



20

En una mezcla de 1150 ml de anhídrido de ácido acético y 1020 ml de ácido acético glacial se introducen a 100°C con agitación 724 g de 5-(2-clorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2)-4-oxido. A continuación se calienta la so-

25

409090

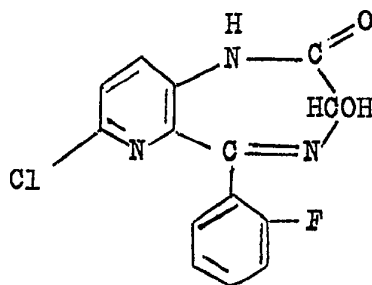


lución a 120°C. Se efectúa una reacción hexotérmica y la mezcla empieza a hervir. La reacción termina al cabo de 15 minutos y a continuación la mezcla se deja enfriar sin enfriamiento con agitación. La sustancia se separa por cristalización. Se lava con agua y metanol. P. de f.: 243°C (con descomposición).

Ejemplo 23

3-hidroxi-5-(2-fluorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

10



15

85 g de 5-(2-fluorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2)-4-óxido (producto bruto) se calientan a 130°C con agitación en 130 ml de anhídrido de ácido acético. Empieza una reacción hexotérmica. Esta termina al cabo de 10 minutos. A continuación se enfría la mezcla y se vierte sobre hielo. La sustancia precipitada se filtra con succión y se

409090 18 SET



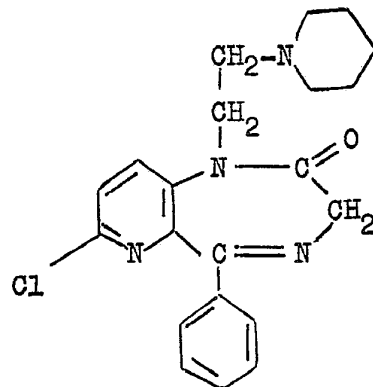
lava con agua. Consiste en una mezcla de derivado de monoacetilo y diacetilo del compuesto deseado. 30 g de esta sustancia (seca) se suspenden en 100 ml de n-propanol. Se añade con agitación en frío (0-5°C) una solución de 3 g de sodio en 40 ml de n-propanol; al cabo de 15 minutos se mezcla con 700 ml de agua y se acidifica con ácido acético glacial. La sustancia deseada se separa por cristalización durante el enfriamiento. Después de reposar durante la noche se filtra con succión y se recrystaliza en n-propanol. P. de f.: 177-179°C.

Ejemplo 24

1-(β -piperidinoetil)-5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

15

20



25

A una solución de 27 g de 5-fenil-6-aza-7-

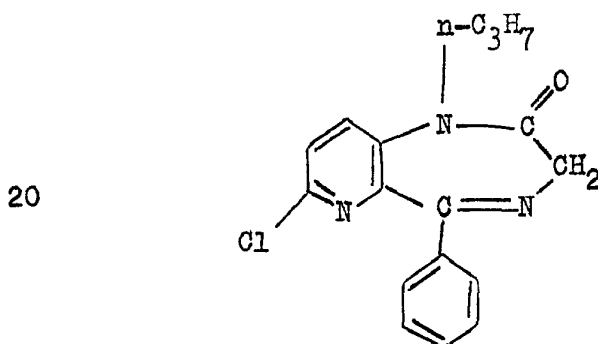
409090



cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2) en 250  
ml de dimetilformamida se añaden a temperatura ambien-  
te 3,6 g de hidruro de sodio (al 80% en aceite blanco)  
a continuación se añaden a 40°C 32 g de cloruro de pi-  
5 peridinoetilo (recién preparado a partir de 36,6 g de  
clorhidrato de N-cloroetilpiperidino) en un poco de  
dimetilformamida y se calientan durante 15 minutos a  
85-90°C. La mezcla se neutraliza con ácido acético gla-  
cial y se concentra por evaporación en vacío. El resi-  
10 duo oleoso cristaliza lentamente triturándolo con eta-  
nol. La sustancia se recrystaliza otra vez en etanol  
añadiendo carbón activo. P. de f.: 136-137°C.

Ejemplo 25

1-n-propil-5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-  
15 benzodiazepinona-(2)



25 A 27,2 g (0,1 moles) de 5-fenil-6-aza-7-clo-

409090

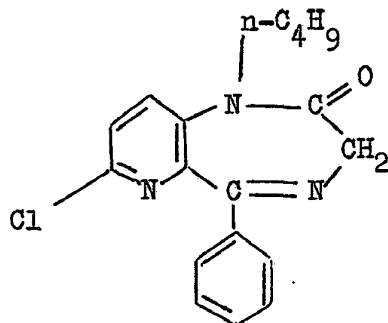


ro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2) en 200 ml de dioxano anhidro y 5 ml de dimetilformamida se añaden con agitación y bajo nitrógeno, a 20°C, 4,5 g de hidruro de sodio (al 57% en aceite blanco). La temperatura sube a 30°C y se produce una solución transparente. Se calienta después a 80-85°C y se añaden gota a gota, en el espacio de 2 horas, 25 g de bromuro n-propílico; a continuación se sigue agitando todavía 10 horas a 85°C. La mezcla de reacción se vierte sobre 700 ml de agua, tras lo cual el producto se separa por cristalización. Se filtra con succión y se recristaliza dos veces en metanol. Rendimiento 17 g; p. de f.: 139-124°C.

Ejemplo 26

15 1-n-butil-5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

20



25

Este compuesto se prepara análogamente al

409090

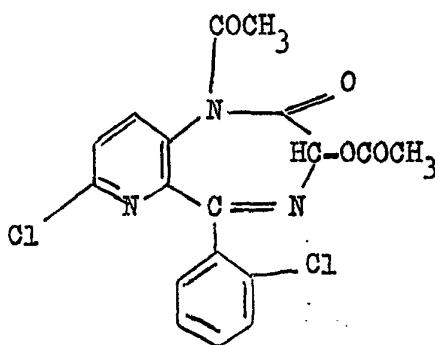


Ejemplo 25 a partir de 27,2 g de 5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2) y 20 g de n-bromobutano. Rendimiento 16,5 g; p. de f.: 108-110°C.

Ejemplo 27

5 5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2)-4-oxido

10



15

14 g de 5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona se disuelven en 250 ml de cloroformo, a continuación se añade gota a gota con agitación a 0-5°C una solución de 11 g de ácido meta-cloroperbenzoico en 150 ml de cloroformo. La mezcla se agita durante 1 hora y a continuación se deja reposar durante la noche a la temperatura ambiente. Se separa por agitación con solución de hidróxido de sodio al 5%. Este extracto se acidifica con ácido acético glacial, tras lo cual se separa por cristalización el producto de reacción. Se recrystaliza en etanol. P. de

20

25

409090

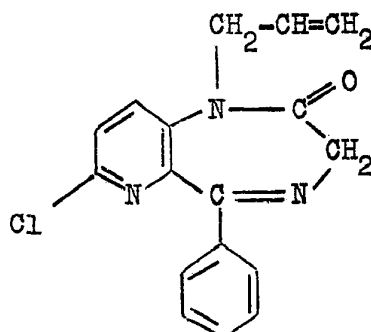


f.: 156-158°C, (en forma de monohidrato, después de deshidratación a 215°C). Rendimiento 11 g. El compuesto es idéntico al que se ha obtenido según el Ejemplo 3.

5 Ejemplo 28

5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2) (reducción del N-óxido)

10



15

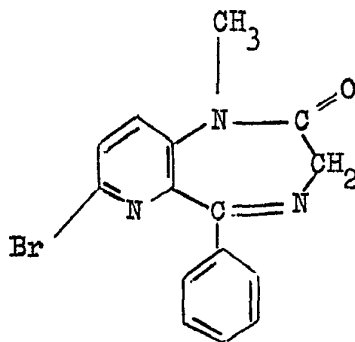
20 g de 5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2)-4-óxido en 250 ml de dioxano se hidrogenan con 5 g de níquel Raney a 50 atmósferas manométricas y 50°C. A partir de la solución de hidrogenación filtrada se precipita el producto de reacción con agua y se recristaliza dos veces en n-propanol. Rendimiento 9 g; p. de f.: 200°C.

25 Ejemplo 29  
1-metil-5-fenil-6-aza-7-bromo-1,2-dihidro-3H-1,4-ben-



409090

zodiazepinona-(2)



10

A una solución de 32 g de 5-fenil-6-aza-7-bromo-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2) en 300 ml de dimetilformamida se añaden con agitación a temperatura ambiente 3,5 g de hidruro de sodio (al 80% en aceite blanco). Al cabo de 15 minutos se añaden 16 g de yoduro metílico y se agita a continuación durante 1 hora a 40°C. La solución se concentra en vacío a 50 ml, el residuo se mezcla por agitación con agua, y el producto cristalino se recristaliza en etanol.

15

20 Rendimiento 19 g; p. de f.: 148-150°C.

Ejemplo 30

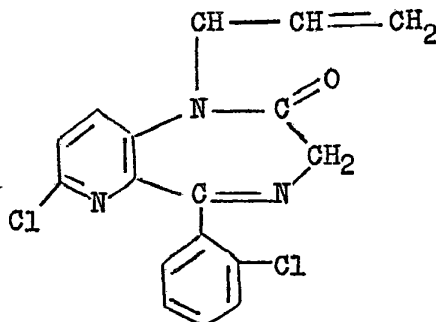
1-alil-5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

25

409090



5



10           Bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación  
 se añaden a 25°C en porciones, a una solución de 31  
 g de 5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-  
 3H-1,4-benzodiazepinona-(2) en 120 ml de dimetilforma-  
 mida anhidra, 2,5 g de hidruro de sodio (al 80% en  
 15           aceite blanco). Al cabo de 1 hora se añaden gota a gota  
 10 ml de bromuro alílico, y la mezcla se agita du-  
 rante 1 hora a 30°C y a continuación durante 1 hora  
 a 40°C. Después de dejarla reposar durante la noche,  
 el disolvente se elimina en vacío, el residuo se reco-  
 ge en cloruro de metileno y se lava de nuevo con agua  
 20           y a continuación con ácido clorhídrico diluido, se se-  
 ca con sulfato de sodio y la solución se concentra  
 por evaporación. El producto de reacción así obtenido  
 se transforma, disolviéndolo en acetona y añadiendo  
 ácido clorhídrico isopropanólico, en el clorhidrato,  
 25           el cual funde a 200-202°C (con descomposición). Ren-

409090

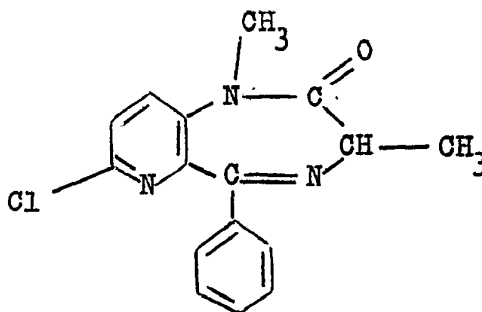


dimiento 20 g.

De modo análogo se preparan los siguientes compuestos:

1,3-dimetil-5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-  
5 benzodiazepinona-(2)

10



15

Este compuesto se obtiene a partir de 13 g de 3-metil-5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2) y 8 g de yoduro metílico. El producto de reacción obtenido se recristaliza en benceno/bencina. Rendimiento 9 g; p. de f.: 132-134°C.

20

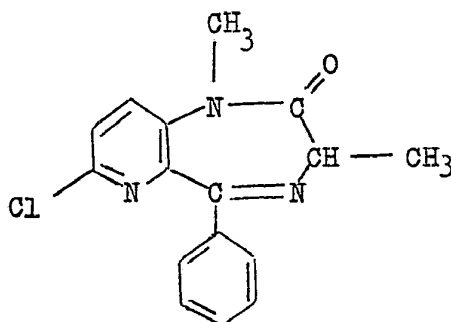
1-1,3-dimetil-5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

25

409090



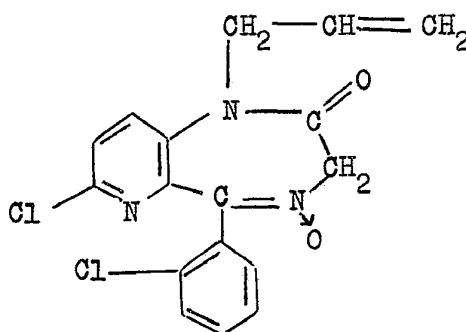
5



A partir de 11 g de 1-3-metil-5-fenil-6-aza-  
 10 7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2) y 8  
 g de yoduro metálico. El producto de reacción se re-  
 cristaliza en benceno/bencina. P. de f.: 143-144°C;  
 rendimiento 7 g.

1-alil-5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-  
 15 3H-1,4-benzodiazepinon-(2)-oxido-(4)

20



25

A partir de 16 g de 5-(orto-clorofenil)-6-

409090



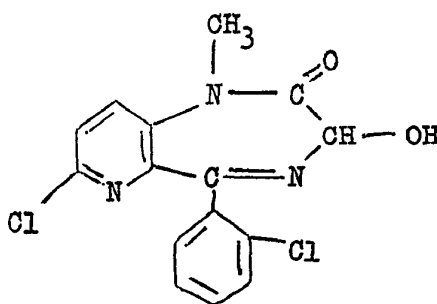
aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2)-  
oxido-(4) y 6,7 g de bromuro alílico. El producto de  
reacción se recristaliza en dimetilformamida/etanol  
30:70. P. de f.: 220°C; rendimiento 9 g.

5

Ejemplo 31

1-metil-3-hidroxi-5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-cloro-  
1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

10



15

24 g de 1-metil-3-acetoxi-5-(orto-clorofe-  
nil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepino-  
na-(2) se introducen en una solución de 1,5 g de so-  
dio metálico en 150 ml de n-propanol, y la mezcla se  
20 agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se  
produce una solución transparente, desde la cual pre-  
cipita a continuación una parte del producto en forma  
de sal sódica. Se acidifica con ácido acético glacial,  
y el producto se precipita por adición de 200 ml de  
25 agua. El compuesto filtrado con succión recristaliza

409090

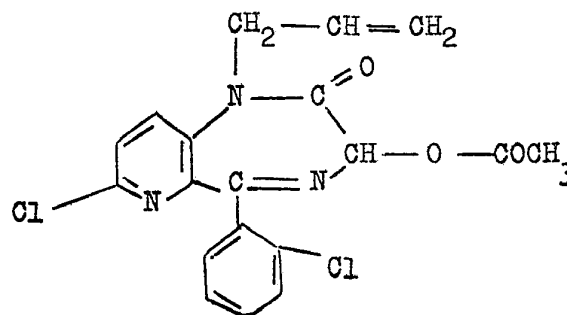


en metanol. Rendimiento 11 g; p. de f.: 247-250°C.

Ejemplo 32

1-alil-3-acetoxi-5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-cloro-  
1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

5



10

24 g de 1-alil-5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-  
cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2)-oxido-(4)-  
15 se calientan hasta ebullición con agitación durante  
15 minutos en una mezcla de 29 ml de ácido acético gla-  
cial y 33 ml de anhídrido de ácido acético. Después  
del enfriamiento y la inoculación la sustancia desea-  
da se separa por cristalización. Se lava con ácido  
20 acético glacial y a continuación con agua. Rendimien-  
to 20 g; p. de f.: 176-177°C.

La presente solicitud, que corresponde a la  
presentada en Austria, el 9 de Diciembre de 1971, ba-  
jo el N° A 10 604/71 V 12e<sub>3</sub>, se acoge a los benefi-  
25 cios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Pro-

409090



piedad Industrial.

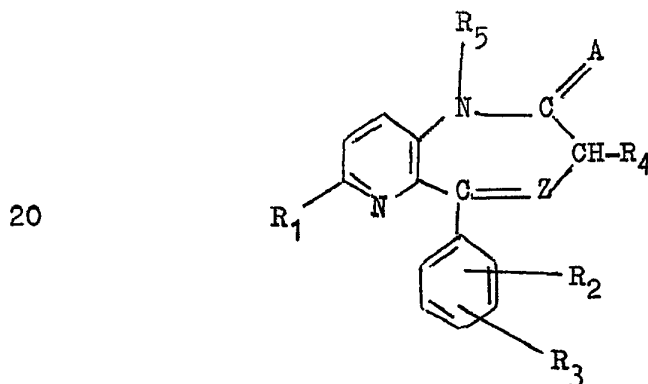
5

REIVINDICACIONES

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

1ª.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general

15



25 en donde los símbolos tienen los siguientes significa-

24.11.72

- 55 -

409090



dos:  $R_1$  significa un átomo de halógeno,  $R_2$  y  $R_3$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno, átomos de halógeno, el grupo trifluorometilo, el grupo nitro, el grupo nitrilo, el grupo hidroxilo, grupos  
5 alcoholo de bajo peso molecular o grupos alcoxi de bajo peso molecular;  $R_4$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo acilado por ácidos monocarboxílicos o dicarboxílicos alifáticos con 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de bajo peso molecular, un grupo alcoholo de bajo peso molecular, un  
10 grupo bencilo, un grupo acilo alifático de bajo peso molecular, un grupo carboxi o un grupo carbalcoxi de bajo peso molecular;  $Z$  significa un átomo de nitrógeno o el grupo NO;  $R_5$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de bajo peso molecular eventualmente sustituido por un radical cicloalcoholo con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueno de bajo peso molecular, un grupo cicloalcoholo con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoholo de bajo peso molecular, un grupo bencilo, un grupo acilo alifático con  
20 2 a 6 átomos de carbono o un grupo aminoalcoholo con 2 a 7 átomos de carbono eventualmente sustituido una o dos veces en el nitrógeno por radicales alcoholo de bajo peso molecular, pudiendo 2 radicales alcoholo juntamente con el átomo de nitrógeno también formar un  
25

24.11.72

- 56 -

RA

409090



anillo heterocíclico con 5 hasta 7 miembros, que puede contener también otro átomo de nitrógeno o de oxígeno; y A significa un átomo de oxígeno o de azufre o el grupo  $=NR_5$ , el grupo  $=NOR_5$ , el grupo  $=NH-NHR_5$  o dos átomos de hidrógeno, pudiendo estar presente la agrupación  $-N(R_5)-C-(=A)-$  también en la forma tautómera  $-N=C(AR_5)-$ , y sus sales, caracterizado porque en un compuesto de la fórmula I se transforman uno o varios de los símbolos  $R_5$ ,  $R_4$ , A y Z en otros significados correspondientes a la fórmula I, y eventualmente los productos obtenidos de acuerdo con el procedimiento son acilados en posiciones 1, 2 y/o 2 mediante ácidos alifáticos o derivados de ácidos alifáticos con 2 a 6 átomos de carbono.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque los compuestos obtenidos se transforman en sus sales.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque en un compuesto de la fórmula general I en donde  $R_5$  es hidrógeno y los restantes símbolos tienen los significados indicados, se introduce el radical  $R_5$  por alcoholación o acilación o en un compuesto de la fórmula general I en donde  $R_4$  es hidrógeno y los restantes símbolos tienen los significados indicados, se introduce, por alcoholación en las

409090 188 37



posiciones 3 y/o 1 grupo alcoholo con 1 a 6 átomos de  
carbono o se introduce por acilación en posición 3 un  
grupo acilo alifático con 2 a 6 átomos de carbono, un  
grupo carboxi o un grupo carbalcoxi con 1 a 6 átomos  
5 de carbono, o en posición 3 por oxidación o, en caso  
de que Z sea NO, también por transposición se introdu-  
ce un grupo hidróxi; o compuestos de la fórmula I en  
donde A es oxígeno, y los restantes símbolos tienen  
los significados indicados, o bien se tratan con com-  
10 puestos que cambian el oxígeno por azufre o bien se  
hacen reaccionar con amoníaco, hidroxilaminas de la  
fórmula  $H_2NOR_5$ ; hidrazinas de la fórmula  $H_2N-NHR_5$  o  
aminas de la fórmula  $NHR_5$ ; o en compuestos de la fór-  
mula general I en donde A es oxígeno o azufre, se re-  
15 duce este grupo oxo o tio para formar el grupo  $CH_2$ ;  
o compuestos de la fórmula I, en donde Z significa un  
átomo de nitrógeno y los restantes símbolos tienen  
los significados indicados, se transforman por oxida-  
ción en compuestos en los cuales Z significa el grupo  
20 NO; o compuestos de la fórmula general I, en donde Z  
es el grupo NO y los restantes símbolos tienen los  
significados indicados, se transforman por desoxige-  
nación química o hidrogenación catalítica en compues-  
tos en los cuales Z es un átomos de nitrógeno; o en  
25 un compuesto de la fórmula I se separan grupos acilo

409090



presentes.

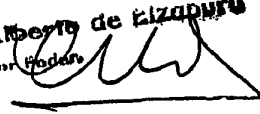
4ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 6-aza-3H-1,4-benzodiazepinas.

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

Esta Memoria consta de cincuenta y nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18 SET. 1974

P.A.

Alberto de Elizaguru  
...  


24-11-72  
JAR.

- 59 -