

410863

22



Int. Cl.:	C07D//A61K
P. - 53.072	

File 900

MEMORIA DESCRIPTIVA

410863

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

entidad japonesa

establecida en N° 3, 4-chome, Doshomachi, Higashi-ku,
Osaka, Japón

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO DE
1,4-BENZODIAZEPINA SUSTITUIDO EN LA POSICION 1"

(Clase Internacional C07d)

410863

22

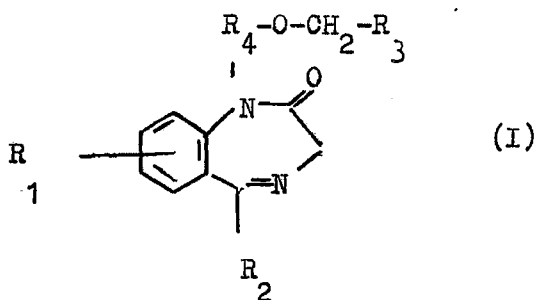


La presente invención se refiere a nuevos compuestos de 1,4-benzodiazepina sustituidos en la posición 1 que tienen actividades psicotrópicas, y a su producción.

5

Los compuestos de 1,4-benzodiazepina sustituidos en la posición 1 de la presente invención pueden representarse por la fórmula siguiente:

10



15

en la que R_1 es nitro o cloro, R_2 y R_3 son, cada uno, fenilo que puede estar sustituido con cloro, y R_4 es metileno o etilideno.

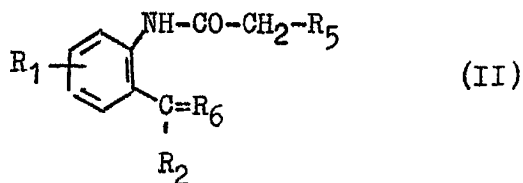
20

25

Se ha encontrado ahora que los compuestos (I) y las sales de adición de ácido de los mismos presentan actividad psicotrópica y son particularmente útiles como tranquilizantes menores. Exhiben una notable acción tranquilizante y poseen una toxicidad notablemente baja.

De acuerdo con ello, un objeto básico de la presente invención consiste en sintetizar los compuestos (I) y las sales de adición de ácido de los mismos. Otro objeto es sintetizar los compuestos (I) y las sales de adición de ácido de los mismos que tienen actividad psicotrópica y que son útiles como tranquilizantes menores. Un objeto adicional de la presente invención consiste en realizar un procedimiento para preparar los compuestos (I) y las sales de adición de ácido de los mismos. Estos y otros objetos resultarán evidentes para los versados en la técnica a la que pertenece la presente invención, a partir de las descripciones siguientes.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

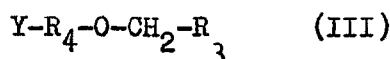


410863²²



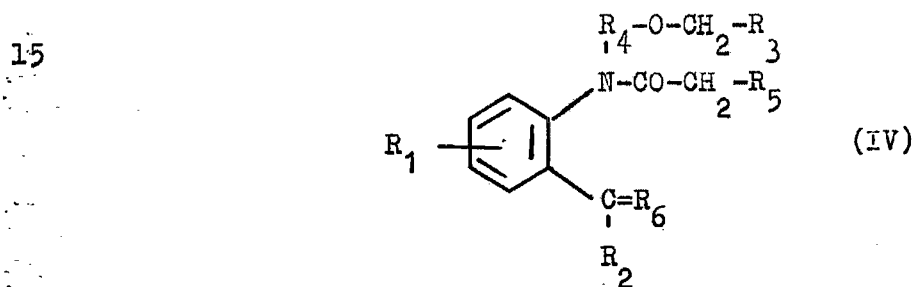
5 en la que $-R_1$ es nitro, cuando R_5 y R_6 considerados juntos representan nitrógeno, ó R_1 es cloro, cuando R_5 y R_6 considerados juntos representan nitrógeno ó R_5 es ftalimido y R_6 es oxígeno, y R_2 es como se ha definido antes,

con un agente sustituyente en N de la fórmula



10 en la que Y es un resto ácido, y R_3 y R_4 son cada uno de ellos como se ha definido antes,

para obtener un compuesto de ftalimido sustituido en N, de la fórmula:



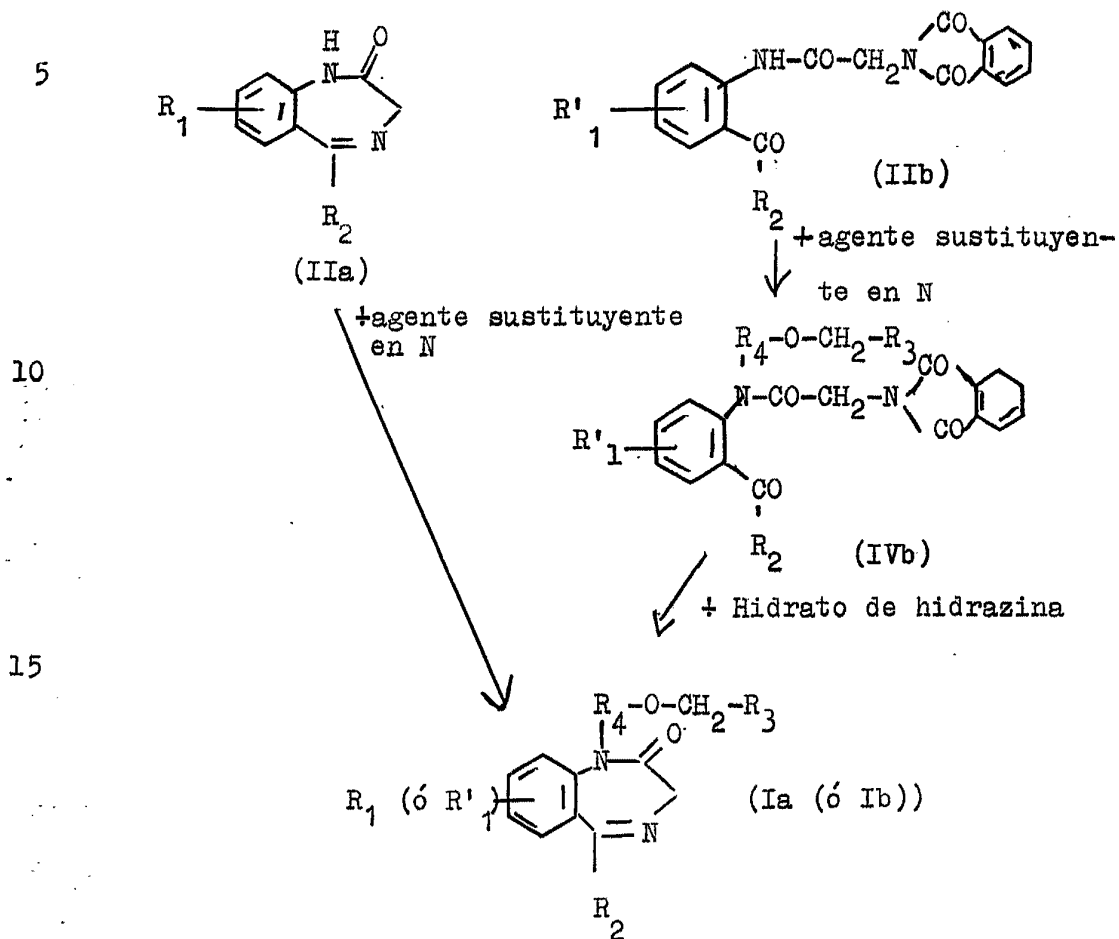
20 en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son cada uno de ellos como se ha definido antes,

y hacer reaccionar el compuesto (IV) resultante en el que R_1 es cloro, R_5 es ftalimido y R_6 es oxígeno, y R_2 , R_3 y R_4 son cada uno de ellos como se ha definido

25 antes, con hidrato de hidrazina.



El procedimiento de la presente invención
puede representarse por el esquema siguiente:



en el que R'_1 es cloro, y R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son cada uno de ellos como se ha definido antes.

Los compuestos representados por las fórmulas (II) y (IV) en las que R_1 es nitro o cloro, R_2 y R_3 son cada uno de ellos fenilo que puede estar sustituido con

410863

22



cloro, R_4 es metileno o etilideno, y R_5 y R_6 considera-
dos juntos representan nitrógeno corresponden cada uno
a los compuestos (IIa) y (Ia). Los compuestos (II) y
(IV) en los que R_1 es cloro, R_2 y R_3 son cada uno fenilo
que puede estar sustituido con cloro, R_4 es metileno o
etilideno, R_5 es ftalimido y R_6 es oxígeno, son respec-
tivamente idénticos a los compuestos (IIb) y (IVb).

Los compuestos de partida (IIa) y (IIb) son
conocidos y se pueden preparar por los métodos descri-
tos en Chemical Abstracts 68 69054s (1968) y 64 5120h
(1966).

La reacción del compuesto de partida (II)
(es decir, (IIa) y (IIb)) con el agente sustituyente
en N (III) se lleva a cabo preferiblemente en presencia
de un agente de condensación básico tal como un hidru-
ro, un alcóxico, una amida o carbonato con un metal al-
calino (p.ej. litio, sodio, potasio, etc.) o un metal
alcalino-térreo (p.ej. magnesio, calcio, bario, etc.),
una amina orgánica (p.ej. piridina, trimetilamina, tri-
etilamina, dimetilnilina, etc.), y similares. Debe en-
tenderse que el resto ácido representado por el símbolo
Y significa el resto de un hidrácido halogenado tal co-
mo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídri-
co; ácido sulfúrico; ácido mono-alcohilsulfúrico tal co-
mo ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, etc.;

410863



ácido arilsulfónico tal como ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.; ácido alcanosulfónico tal como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico; y similares.

5 La reacción se lleva a cabo usualmente en un disolvente tal como metanol, etanol, dimetilformamida, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, sulfóxido de dimetilo, etc., y se puede emplear también cualquier otro disolvente inerte para la reacción. La temperatura de reacción no es limitante, y la reacción se lleva a cabo usualmente a la temperatura ambiente. El compuesto producido en la reacción se aísla y se refina de acuerdo con métodos convencionales, y puede emplearse per se sin aislamiento para el procedimiento subsiguiente.

10

15

 Como resultado de la reacción anterior, en la que se obtiene el compuesto (IV) en el que R_1 es cloro, R_5 es ftalimido, R_6 es oxígeno y R_2 , R_3 y R_4 son cada uno de ellos como se ha definido antes, p.ej. el compuesto (IVb), dicho compuesto se somete a la reacción con hidrato de hidrazina ($H_2N-NH_2 \cdot H_2O$). La reacción se lleva a cabo usualmente con calentamiento y en un disolvente tal como un alcohol (p.ej. metanol, etanol, propanol, etc.). El producto así obtenido se

20

25

410863

22 ENE. 1973



aísla y refina de acuerdo con métodos convencionales.

El compuesto resultante (I) se convierte en una sal de adición de ácido del mismo tal como una sal de adición de un ácido inorgánico [p.ej. halohidrato (clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato), sulfato, etc.] o una sal de adición de un ácido orgánico (p.ej. acetato, propionato, succinato, oxalato, maleato, tartrato, fumarato, citrato, etc.) por reacción del compuesto (I) con el ácido correspondiente.

Los compuestos (I) y sus sales de adición de ácido exhiben actividad psicotrópica, en particular acción tranquilizante menor, y exhiben también una toxicidad notablemente baja. En la administración práctica para fines terapéuticos, los sales de adición de ácido de los compuestos (I) han de emplearse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse por los métodos convencionales, en los tipos convencionales de dosis unitarias o con los vehículos farmacéuticos convencionales para producir un efecto tranquilizante menor en los seres humanos.

Así, se pueden utilizar en la forma de una preparación farmacéutica que los contenga en mezcla con un material vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico

410863



adecuado para aplicaciones enterales o parenterales.
Es particularmente ventajosa la administración oral
mediante el empleo de tabletas, cápsulas o en forma
líquida tal como suspensiones, soluciones o emulsio-
5 nes.

En los Ejemplos que siguen se muestran a mo-
do ilustrativo realizaciones prácticas y actualmente
preferidas de la presente invención.

10 Ejemplo A-1

7 1-Benciloximetil-1,3-dihidro-5-fenil-7-cloro-
2H-1,4-benzodiazepin-2-ona 7

A una solución de 1,3-dihidro-5-fenil-7-clo-
15 ro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (13,5 g) en tetrahidrofuy
rano anhidro (200 ml), se añadió hidruro sódico al
50% (3,0 g), y la mezcla se calentó durante una hora
a reflujo con agitación. Se añadió a la mezcla, gota a
gota, cloruro de benciloximetilo (10,0 g), enfriando
con hielo, durante un período de aproximadamente 10 mi-
20 nutos. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas
enfriando con hielo y se dejó después en reposo duran-
te una noche a la temperatura ambiente. El disolvente
se separó por destilación, y el residuo se alcalinizó
con una solución de carbonato sódico y se extrajo con
25 cloroformo. El extracto se lavó con agua y se secó, y

el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se refinó por cromatografía sobre alúmina para dar cristales (8,5 g) de 1-benciloximetil-1,3-dihidro-5-fenil-7-cloro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, los cuales se recrystalizaron en etanol del 99% para dar prismas incoloros, P.F. 103 a 108°C.

Ejemplo A-2

10 $\left[1-(p\text{-Clorobenciloximetil})-1,3\text{-dihidro-5-fenil-7-cloro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona} \right]$
1,3-Dihidro-5-fenil-7-cloro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (2,6 g), tetrahidrofurano anhidro (20 ml), hidruro de sodio al 50% (0,5 g) y cloruro de p-clorobenciloximetilo (2,1 g) se trataron de una manera similar a la del Ejemplo A-1 para dar cristales (1,0 g) de 1-(p-clorobenciloximetil)-1,3-dihidro-5-fenil-7-cloro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, los cuales se recrystalizaron en una mezcla de éter y éter de petróleo para dar cristales, P. F. 92 a 93°C.

20

Ejemplo A-3

$\left[1\text{-Benciloximetil-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-7-cloro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona} \right]$
A una solución de 1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-7-cloro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (1,5 g) en te

410863 22



trahidrofurano anhidro (15 ml), se añadió gradualmente hidruro de sodio al 50% (0,26 g) a la temperatura ambiente con agitación, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió a la misma una solución de cloruro de benciloximetilo (0,78 g) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml), gota a gota y enfriando con hielo. Se dejó que la temperatura de la mezcla se elevase hasta la temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante una hora. Se separó el disolvente por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se sometió a cromatografía sobre alúmina, utilizando benceno como eluyente. El aceite resultante se cristalizó en una mezcla de éter y éter de petróleo para dar prismas incoloros (0,8 g) de 1-benciloximetil-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-7-cloro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, P.F. 103,5 a 106°C.

Ejemplo A-4

1-(1-Benciloxietil)-1,3-dihidro-5(o-clorofenil)-7-cloro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona7

A una solución de 1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-7-cloro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (10 g) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml), se añadió gradualmente hidruro de sodio al 50% (1,75 g) a la temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50°C durante 30 minutos. Después se dejó que su temperatura descendiese has

410863

22



ta la temperatura ambiente, y se añadió a la mezcla, go
ta a gota, cloruro de 1-bencil-oxietilo (6,15 g). Se
calentó suavemente la mezcla de reacción a 50°C durante
una hora, y se concentró a presión reducida. Se extra-
5 jo el residuo con éter, y se lavó la capa etérea con
agua, secándose sobre sulfato magnésico, y separándose
después el disolvente por destilación. El aceite así
obtenido se disolvió en benceno y se cromatografió so-
bre alúmina, cristalizándose luego en éter de petróleo
10 para dar cristales, los cuales se recrystalizaron en una
mezcla de etanol al 95% y n-hexano para dar prismas in-
coloros (4,9 g) de 1-(1-benciloxietil)-1,3-dihidro-5-
(o-clorofenil)-7-cloro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,
P.F. 120 a 122°C.

15

Ejemplo A-5

1-(p-Clorobenciloximetil)-1,3-dihidro-5-fenil-
7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
1,3-Dihidro-5-fenil-7-nitro-2H-1,4-benzodiaze
20 pin-2-ona (4,7 g), tetrahydrofurano anhidro (30 ml),
hidruo de sodio al 50% (810 mg) y cloruro de p-cloroben-
ciloximetilo (4,6 g), se trataron de una manera similar
a la del Ejemplo A-1 para dar cristales (1,2 g) de 1-(p-
clorobenciloximetilo)-1,3-dihidro-5-fenil-7-nitro-2H-
25 1,4-benzodiazepin-2-ona, los cuales se recrystalizaron

410863

22



en etanol para dar agujas, P.F. 146 a 147°C.

Ejemplo A-6

5 1-Benciloximetil-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-
 7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

 A una solución de 1,3-dihidro-5-(o-clorofe-
nil)-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (315 mg) en te-
trahidrofurano anhidro (10 ml), se añadió cloruro de
benciloximetilo (200 mg), y posteriormente se agregó
10 a aquélla hidruro de sodio al 50% (60 mg) a la tempe-
ratura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se
añadió a una solución de bicarbonato sódico, se en-
frió con hielo y se extrajo con cloroformo. El extrac-
to se lavó con agua y se secó, y el disolvente se sepa-
15 ró por destilación. El residuo resultante se refinó
por cromatografía sobre alúmina para dar cristales
(200 mg) de 1-benciloximetil-1,3-dihidro-5-(o-clorofe-
nil)-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, los cuales se
recristalizaron en etanol para dar placas de color ama-
20 rillo pálido, P.F. 128 a 130°C.

Ejemplo B-1

1) 2-N-(Benciloximetil)ftalimidoacetamido-5-cloro-
benzofenona

25 A una suspensión en tetrahidrofurano anhidro

410863

22



(50 ml) de 2-ftalimidoacetamido-5-clorobenzofenona
(1,26 g), se añadió éter bencil-clorometílico (700 mg),
y posteriormente se añadió, en pequeñas porciones, hi-
druro de sodio al 50% (150 mg) a la temperatura ambien-
5 te con agitación. Se agitó la mezcla durante 2 horas
a la temperatura ambiente, después de lo cual se sepa-
ró el disolvente por destilación a presión reducida.
Se añadió agua al residuo y se extrajo con cloroformo.
El extracto se lavó con agua y se secó. El cloroformo
10 se separó por destilación a presión reducida, y se aña-
dió éter al residuo para dar cristales. Estos cristales
(1,30 g) se recogieron por filtración y se recristaliza-
ron en etanol para dar prismas incoloros de 2- Δ N-(benci-
loximetil)ftalimidoacetamido-7-5-clorobenzofenona, P.F.
15 175 a 177°C.

2) 1-Benciloximetil-1,3-dihidro-5-fenil-7-cloro-2H-
1,4-benzodiazepin-2-ona.

A 2- Δ N-(benciloximetil)ftalimidoacetamido-7-5-
20 clorobenzofenona (910 mg), se añadió etanol (50 ml) y
se añadió ulteriormente a la mezcla hidrato de hidra-
zina al 100% (250 mg), calentándose luego la mezcla a
reflujo durante una hora. El disolvente se separó por
destilación a presión reducida, se añadió agua al resi-
25 duo, y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó

415863



1973

con agua y se secó, después de lo cual se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se añadió hexano al aceite restante para dar cristales. Estos cristales (530 mg) se recogieron por filtración y se recristalizaron en una mezcla de etanol al 99% y n-hexano para dar cristales de 1-benciloximetil-1,3-dihidro-5-fenil-7-cloro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, P.F. 104 a 107°C.

Ejemplo B-2

10

1) 2-N-(Benciloximetil)ftalimidoacetamido-7-2',5-diclorobenzofenona

A una solución en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) de 2-ftalimidoacetamido-2',5-diclorobenzofenona (900 mg), se añadió éter bencil-clorometílico (480 mg), y se agregaron posteriormente a aquélla tres porciones de hidruro de sodio al 50% (de 120 mg cada una) a intervalos de 15 minutos a 40°C en un baño de agua. Se agitó la mezcla durante una hora y el disolvente se separó por destilación, El residuo se extrajo con éter, y el extracto se lavó con agua y se secó, después de lo cual se separó el disolvente por destilación. El aceite restante se refinó por cromatografía sobre alúmina para dar un aceite (600 mg) constituido por 2-N-(benciloximetil)ftalimidoacetamido-7-2',5-diclorobenz-

25

410063

22



fenona, el cual se cristalizó en éter y se recristalizó posteriormente en etanol del 95% para dar prismas incoloros (400 mg), P.F. 135 a 136,5°C.

- 5 2) 1-Benciloximetil-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-7-cloro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

10 A 2-N-(benciloximetil)ftalimidoacetamido-7-2',5-diclorobenzofenona (120 mg), se añadió etanol al 95% (15 ml) e hidrato de hidrazina al 10% (40 mg) por este orden, y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo se extrajo con éter. Se separó el disolvente por destilación, y el aceite amarillo resultante se eluyó con una mezcla de benceno
15 y cloroformo (1:1) en la cromatografía sobre alúmina para dar un aceite incoloro constituido por 1-benciloximetil-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-7-cloro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Este aceite se cristalizó en una
20 mezcla de etanol y éter de petróleo, y posteriormente se recristalizó en una mezcla de nueva aportación igual a la antes indicada para dar cristales (54 mg), P.F. 106 a 108°C.

Ejemplo B-3

- 25 1) 2-N-(p-Clorobenciloximetil)ftalimidoacetamido-7-

410853

22



-5-clorobenzofenona

A una suspensión en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) de 2-ftalimidoacetamido-5-clorobenzofenona (840 mg), se añadió éter p-clorobencil-clorometílico, y se agregó gradualmente a la misma hidruro de sodio al 50% (110 mg) a 40°C en un baño de agua. La mezcla se agitó durante 2 horas, se añadió agua al residuo, y se extrajo éste con cloroformo. El extracto se lavó con agua y se secó, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió éter al residuo para dar cristales. Estos cristales (850 mg) se recogieron por filtración y se recrystalizaron en acetona para dar agujas incoloras de 2-N-(p-clorobenciloximetil)ftalimidoacetamido-7-5-clorobenzofenona, P.F. 181 a 183°C.

2) 1-(p-clorobenciloximetil)-1,3-dihidro-5-fenil-7-cloro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

A 2-N-(p-clorobenciloximetil)ftalimidoacetamido-7-5-clorobenzofenona (500 mg), se añadió etanol (50 ml) e hidrato de hidrazina al 100% (150 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Se separó el disolvente por destilación a presión reducida, y se añadió agua al residuo, y se extrajo luego éste con cloroformo. El extracto se lavó con agua y se secó, y el

410863



1973

disolvente se separó por destilación. El aceite resul-
tante se sometió a cromatografía en una columna de alú-
mina para dar un aceite (350 mg). Se cristalizó el acei-
te en una mezcla de benceno y n-hexano, y se recristali-
5 zó en una mezcla de nueva aportación igual a la ante-
rior para dar cristales de 1-(p-clorobenciloximetil)-
1,3-dihidro-5-fenil-7-cloro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,
P.F. 91 a 93°C.

Ejemplo B-4

10

1) 2- Δ N-(1-Benciloxietil)-ftalimidoacetamido-7-2',5-
diclorobenzofenona

15

Se añadió éter bencil 1-cloroetílico (520 mg)
a una solución en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) de 2-
ftalimidoacetamido-2',5-diclorobenzofenona (900 mg), y
se añadieron a aquélla tres porciones de hidruro de so-
dio al 50% (120 mg) repartidas aproximadamente, a 50°C
con intervalos de 15 minutos. Se agitó la mezcla duran-
te 2 horas y se separó por destilación el disolvente.

20

Se extrajo el residuo con acetato de etilo, y el extrac-
to se lavó con agua y se secó a continuación, después
de lo cual se separó el disolvente por destilación. El
residuo se trató con éter para dar cristales y se recris-
talizó en etanol del 95% para dar agujas (400 mg) de

25

2- Δ N-(1-benciloxietil)ftalimidoacetamido-2',5-dicloro-



410863

benzofenona, P.F. 167 a 169°C.

2) 1-(1-Benciloxietil)-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-
7-cloro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

5 A 2-N-(1-benciloxietil)ftalimidoacetamido-7-
2',5-diclorobenzofenona (500 mg), se añadió etanol del
95% (60 ml) e hidrato de hidrazina al 100% (160 mg)
por este orden, y la mezcla se calentó a reflujo duran
te una hora. Se separó por destilación el disolvente a
10 presión reducida, y el residuo se extrajo con éter. El
extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato magné-
sico, y luego se separó el disolvente por destilación.
El residuo se trató con una mezcla de éter y éter de pe-
tróleo para dar cristales y se recristalizó en una mez
15 cla de etanol del 95% y n-hexano para dar cristales
(200 mg) de 1-(1-benciloxietil)-1,3-dihidro-5-(o-cloro
fenil)-7-cloro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, P.F. 120 a
122°C.

20 La presente solicitud que corresponde a la
presentada en Japón, con fecha 31 de Enero de 1.972,
bajo el Número 11694/72 y 17 de Marzo de 1.972, Número
27819/72, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

410863

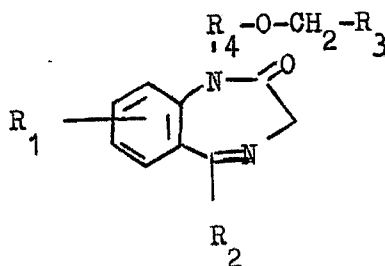
22



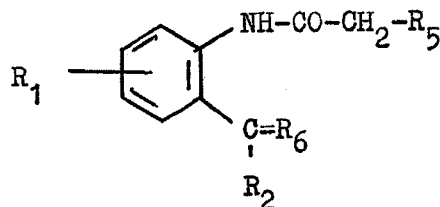
- REIVINDICACIONES -

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

10 1ª.- Un procedimiento para preparar un compuesto de 1,4-benzodiazepina sustituido en la posición 1, de la fórmula



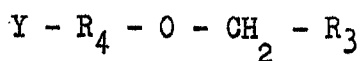
20 en la cual R_1 es nitro o cloro, R_2 y R_3 son, cada uno, fenilo que puede estar sustituido con cloro y R_4 es metileno o etilideno, y una sal de adición de ácido del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



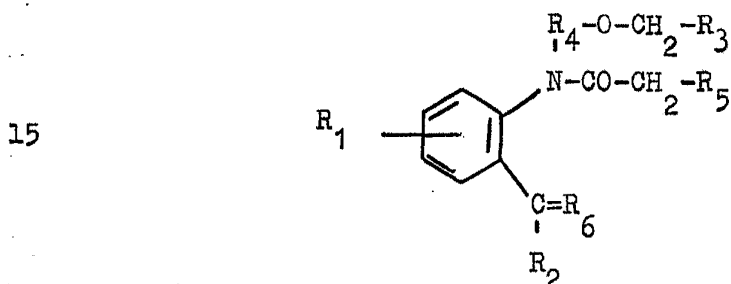
410863



5 en la que R₁ es nitro, cuando R₅ y R₆, considerados juntos, representan nitrógeno, ó R₁ es cloro, cuando R₅ y R₆, considerados juntos, representan nitrógeno ó R₅ es ftalimido y R₆ es oxígeno, y R₂ es como se ha definido antes, con un agente sustituyente en N de la fórmula:



10 en la cual Y es un resto ácido y R₃ y R₄ son cada uno de ellos como se ha definido antes, para obtener un compuesto sustituido en N de la fórmula:

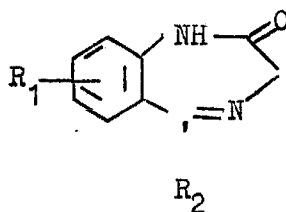


20 en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son cada uno como se ha definido antes, y hacer reaccionar el compuesto resultante en el que R₁ es cloro y R₅ es ftalimido y R₆ es oxígeno, con hidrato de hidrazina, y convertir ulteriormente el compuesto buscando de 1,4-benzodiazepina sustituido en la posición 1 en una sal de adición de ácido del mismo.

25 2^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, en el que el compuesto buscado de 1,4-benzodiazepina sustituido en la posición 1 se prepara

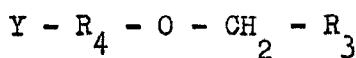
410063

haciendo reaccionar un compuesto de 1,4-benzodiazepina de la fórmula:



5

en la que R_1 es nitro o cloro y R_2 es fenilo que puede estar sustituido con halógeno, con un agente sustituyente en N de la fórmula:

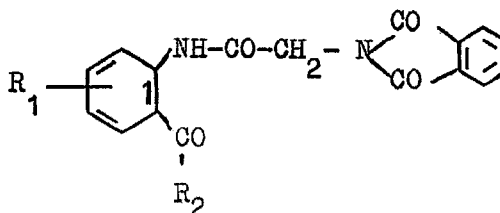


10

en la que R_3 es fenilo que puede estar sustituido con cloro, R_4 es alcoholideno inferior e Y es un resto ácido, y convirtiendo ulteriormente el compuesto buscado de 1,4-benzodiazepina sustituido en la posición 1 en una sal de adición de ácido del mismo.

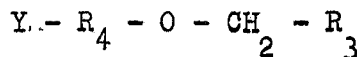
15

3^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, en el que el compuesto buscado de 1,4-benzodiazepina sustituido en la posición 1 en el que R_1 es cloro, R_2 y R_3 son cada uno fenilo que puede estar sustituido con cloro y R_4 es metileno o etilideno, se prepara haciendo reaccionar un compuesto de ftalimido de la fórmula:



25

en la cual R_1 y R_2 son cada uno como se ha definido arriba, con un agente sustituyente en N de la fórmula:



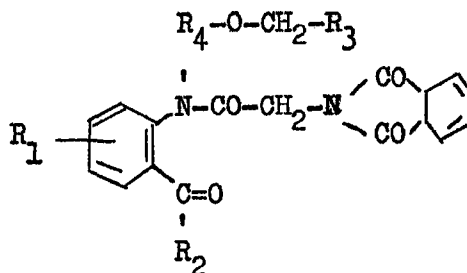
410863

13 JUN. 1975



en la que Y es un resto ácido y R_3 y R_4 son cada uno de ellos como se ha definido antes, y haciendo reaccionar el compuesto de ftalimido sustituido en N resultante que tiene la fórmula:

5



10

en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son, cada uno de ellos, como se ha definido arriba, con hidrato de hidrazina, y convirtiendo ulteriormente el compuesto buscado de 1,4-benzodiazepina sustituido en la posición 1 en una sal de adición de ácido del mismo.

15

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el cual R_1 es nitro o cloro, R_2 y R_3 son cada uno, fenilo que puede estar sustituido con cloro y R_4 es metileno o etilideno.

20

5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª, en el que se preparan los compuestos siguientes: 1-Benciloximetil-1,3-dihidro-5-fenil-7-cloro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 1-(p-Clorobenciloximetil)-1,3-dihidro-5-fenil-7-cloro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 1-Benciloximetil-1,3-dihidro-5(o-clorofenil)-7-cloro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 1-(1-Benciloxietil)-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)

25

12-6-75

410863



13 JUN 1975

-7-cloro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 1-(p-Clorobenciloxi
metil)-1,3-dihidro-5-fenil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-
ona, y 1-Benciloximetil-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-7-
nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5

6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-
vindicación 3ª, en el que se preparan los compuestos si-
guientes: 1-Benciloximetil-1,3-dihidro-5-fenil-7-cloro-
2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 1-(p-Clorobenciloximetil)-1,3-
dihidro-5-fenil-7-cloro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 1-Ben-
ciloimetil-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-7-cloro-2H-1,4-
benzodiazepin-2-ona, y 1-(1-Benciloxietil)-1,3-dihidro-5-
(o-clorofenil)-7-cloro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10

7ª.- Un procedimiento para preparar un compues-
to de 1,4-benzodiazepina sustituido en la posición 1.

15

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

Esta Memoria consta de veinticuatro hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 JUN. 1975

P.A.

Alberto de Elzaberr

Por Poder

25

12-6-75 CAL.