

416780
416780



P.- 54.767

Case 5/546

Incl. CO7D/AGIK

F.C 9-6-75

MEMORIA DESCRIPTIVA

Para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRAN-
KTER HAFTUNG

entidad alemana

con domicilio en D-7950 Biberach an der Riss, Repúbli-
ca Federal Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 1,4-
-BENZODIAZEPINAS"

(Clase Internacional CO7d)

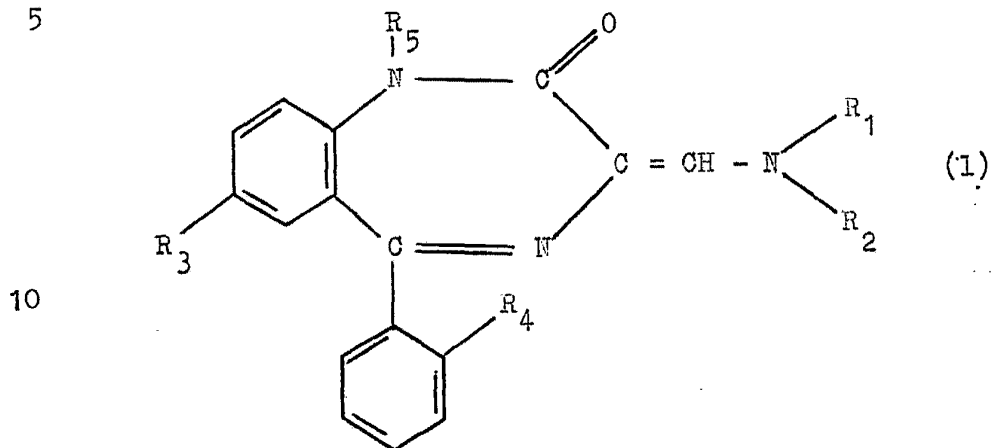
9-1-74

- 1 -



El invento concierne a nuevas 1,4-benzodiazepinas de la fórmula general I

5



10

15

en la que

20

R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, significan radicales alcohilo o alquenilo de cadena recta o ramificada en cada caso con 1 a 5 átomos de carbono, los cuales pueden estar sustituidos por un grupo furilo o dialcoholamino, y radicales cicloalcohilo o fenilo; o R_1 y R_2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno situado entre ellos pueden significar un radical pirrolidino, piperidino, hexametilén-amino, morfolino, tio-morfolino o N-alcohol-piperazino;

25

R_3 significa un átomo de halógeno, un grupo nitro o

416780



trifluorometilo;

R₄ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilo; y

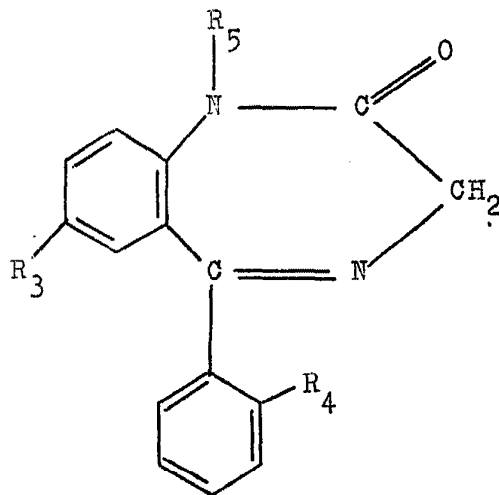
5 R₅ significa un átomo de nitrógeno, un grupo alcoholo, cicloalcoholmetilo, alcoholaminoalcoholo, dialcoholaminoalcoholo o trifluorometilalcoholo,

y a un procedimiento para su preparación.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I posee valiosas propiedades farmacológicas, especialmente efectos sedantes, tranquilizantes, relajadores de los músculos y anticonvulsivos. Los nuevos compuestos pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Reacción de un compuesto de la fórmula general II

15



(II)

20

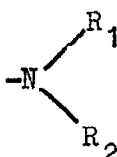
25

9-1-74

416780



5 en la que R''_1 y R''_2 , que pueden ser iguales o diferentes, significan radicales alcohilo o alquenoilo de ca dena recta o ramificada en cada caso con 1 a 5 átomos de carbono, radicales cicloalcohilo o fenilo, o R''_1 y R''_2 juntamente con el átomo de nitrógeno situado entre ellos significan un radical pirrolidino, piperidino, hexametilénamino, morfolino, tiomorfolino o N-alcohol-piperazino y

10 los radicales X significan grupos de la fórmula  en donde uno de los radicales X puede representar también un grupo de la fórmula $-OR'_5$.

15 La reacción se efectúa convenientemente con exclusión de la humedad en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida o etilenglicoldimetiléter, pero preferiblemente en un exceso del compuesto utilizado de las fórmulas generales III o IIIa en calidad de disolvente, y a temperaturas
20 entre 20 y 220°C. No obstante, la reacción puede llevarse a cabo también sin disolvente.

25 La reacción con un compuesto de la fórmula general III se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 80 y 140°C. Si en este caso se utiliza un compuesto de la fórmula general II, en que R_5 represen-

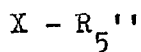
416780



ta un átomo de hidrógeno, este compuesto es alcoholado al mismo tiempo en posición 1 con largo calentamiento, por ejemplo durante 10 a 70 horas.

5 La reacción con un compuesto de la fórmula general IIIa se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 60 y 200°C.

10 Si de acuerdo con el procedimiento se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en que R_5 representa un átomo de hidrógeno, este compuesto puede ser sometido a alcoholación posteriormente con un compuesto de la fórmula general IV



15

20 en la que R'_5 , con excepción de hidrógeno, posee los significados inicialmente citados para R_5 y X representa un átomo de cloro, bromo o yodo o un radical para-toluensulfonilo.

25 La posterior alcoholación se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio o metilato de sodio en un disolvente tal como dimetilformamida y convenientemente a la temperatura ambiente.

9-1-74

416780



La reacción se puede llevar a cabo además calentando una 1,4-benzodiazepin-2-ona obtenida de la fórmula general I, en que R_5 representa un átomo de hidrógeno, seguidamente con un formamidoacetal de la fórmula general III, en la que R'_5 representa un radical alcohilo inferior.

Un compuesto de la fórmula general II utilizado como sustancia de partida se obtiene, por ejemplo, por reacción de una correspondiente 2-amino-benzofenona con un halogenuro de ácido halogenoacético y subsecuente ciclización con amoníaco. El compuesto de la fórmula general II así obtenido, en que R_5 representa un átomo de hidrógeno, puede ser transformado seguidamente con un halogenuro de alcohilo adecuado en el correspondiente compuesto de la fórmula general II (véase Chem. Reviews. 86, 747-785 (1968) y J. Pharm. Sci. 53, 577-590 (1969)).

Los compuestos de las fórmulas generales III y IIIa utilizados como sustancias de partida son conocidos de la bibliografía o pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos conocidos (véase, por ejemplo, C.A. 64, 15898e (1966), Ber. 101, 41-50 (1968) o Rec. Trav. Chim. Payses Bajos, 88, 289-300 (1969)).

Los compuestos de la fórmula general I constituyen valioso productos intermedios para la pre-

416780



16 MAR 1974

paración de compuestos farmacéuticamente valiosos, por ejemplo para la preparación de 1,4-benzodiazepin-2-onas sustituidas en posición 3 por otros radicales, y tienen, tal como ya se ha citado inicialmente, valiosas propiedades farmacológicas, especialmente efectos sedantes, tranquilizantes, relajadores de los músculos y anticonvulsivos.

A modo de ejemplo, los compuestos A = 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(morfolinometilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, y B = 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(morfolino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona fueron investigados en cuanto a su efecto biológico.

1.- Efecto relajador de los músculos y sedante en ratones

Este efecto fue investigado de acuerdo con el método de Young y Lewis (Science 105, 368 (1947)) en ratones NMRI hembras de cría propia de la firma solicitante con un peso corporal entre 20 y 26 g. por medio de cilindros de alambre inclinados con respecto a la vertical en 30° y que giran lentamente (longitud 43 cm; diámetro: 22 cm.; anchura de mallas del trenzado de alambre: 0,6 cm). Después de administración por

416780



vía peroral de la sustancia a ensayar en suspensión al 1% en tilosa a grupos de 10 ratones por dosis se ensayó su capacidad de sostenerse en los cilindros que giraban lentamente (a 2 vueltas por minuto) en comparación con un grupo testigo. Se determinó gráficamente la dosis (DE₅₀) con la cual habían caído 50% de los animales después de los diferentes períodos de tiempo.

Sustancia	DE ₅₀ mg/kg p.o.			
	30-60	90-120	210-240	270-300 minutos
A	14	5	14	3
B	33	26	16	13

2.- Efecto anticonvulsivo en ratones

El efecto anticonvulsivo fue investigado como efecto protector contra la convulsión máxima por electrochoque en ratones NMRI machos de cría propia de la firma solicitante con un peso corporal entre 20 y 26 g ayudándose del método de Swinyard, Brown y Goodman (J. Pharmacol. exp. Therap. 106, 319 (1952)). En

416780



este caso los animales fueron sometidos a una corriente alterna de 50 Hz y 50 mA con una duración de excitación de 0,2 segundos, evaluándose como positiva la aparición de la convulsión tónica de extensión. Después de administración por vía peroral de las sustancias a ensayar en suspensión al 1% en tilosa se determinó gráficamente la dosis (DE₅₀) con la cual, después de diferentes períodos de tiempo, habían sido protegidos 50% de los animales contra el componente extensor tónico de las extremidades traseras en la convulsión:

Sustancia	DE ₅₀ mg/kg p.o.		
	30	150	300 minutos
A	100	18	13
B	200	31	34

3.- Efecto sobre la movilidad espontánea de ratones.

El efecto sedante fue determinado en el ratón como un efecto inhibitor de la movilidad espontánea. Por cada dosis de la sustancia a investigar se

416780



comparó la movilidad de 8 ratones, que había sido incor-
porados individualmente en las jaulas de medición de
actividad de 25 cm de diámetro iluminadas desde arri-
ba y provistas con 10 fotocélulas, con la movilidad de
5 8 animales testigo. Después de administración por vía
peroral de las sustancias a ensayar en suspensión en
tilosa al 1% se determinó gráficamente la dosis (DE_{50})
con la cual, después de diferentes períodos de tiempo,
había disminuído la movilidad en 50% en relación con la
10 de los animales testigo:

15

Sustancia	DE_{50} mg/kg p.o.	
	90-95	150-155 minutos
B	4,4	5,2

20 A título complementario y final se ha de decir aquí también que las sustancias son prácticamen-
te atóxicas; así, incluso con una dosis de la sustancia
A de 6.400 mg/kg p.o. murieron en cada caso 0 de 10 ra-
tones en el espacio de 14 días.

25 Los nuevos compuestos de la fórmula ge-

416780



neral I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica en las formas de preparados farmacéuticos usuales tales como tabletas, grageas, cápsulas o supositorios. La dosis individual es de 2 a 20 mg, preferi
5 blemente de 5 a 10 mg, y la dosis diaria es de 5 a 80 mg, preferiblemente de 10 a 40 mg.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle.

10

Ejemplo 1.

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-
-metilén)-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15

Una suspensión de 55 g de 7-cloro-5-(2-
-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-
-2-ona en 85 ml de N,N-dimetilformamido-diethylacetal
es calentada a 130°C junto a un refrigerante descendente. Después de corto tiempo se forma una solución trans-
20 parente. La temperatura es mantenida durante 41 horas a 130°C, separándose lentamente por destilación el etanol resultante. A continuación se enfría a alrededor de 80°C y la mezcla de reacción es mezclada con 50 ml de isopropanol. Al enfriar adicionalmente se separan
25 cristales de color naranja-rojo, que son filtrados con

9-1-74

416780



succión y lavados con éter de petróleo. Punto de fusión: 202-203°C (en isopropanol).

Ejemplo 2

5

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-
-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10

Una suspensión de 50 g de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 100 ml de N,N-dimetilformamido-dietilacetal es calentada a 130°C junto al refrigerante descendente. Después de corto tiempo resulta una solución transparente. La temperatura es mantenida durante 40 minutos a 130°C, separándose lentamente por destilación el etanol resultante. Después del enfriamiento, el precipitado de color rojo separado es filtrado con succión, lavado con éter de petróleo y recristalizado en metanol. Punto de fusión: 239-241°C.

15

20

Ejemplo 3

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

25

9-1-74

416780



Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dimetilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 237-240°C.

5

Ejemplo 4

7-cloro-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10

Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dimetilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 204-205°C.

15

Ejemplo 5.

3-/(N-etil-N-metil-amino)-metilén/7-7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20

Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y (N-etil-N-metil-formamido)-dietilacetal análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 98-101°C.

25

9-1-74

416780



Ejemplo 6

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

5

Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dietilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 236-238°C.

10

Ejemplo 7

7-cloro-3-(dietilamino-metilén)-1,3-dihidro-1-metil-5-
-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15

Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dietilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 192-194°C.

20

Ejemplo 8

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

25

9-1-74

416780



Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dipropilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 200-201°C.

5

Ejemplo 9

7-cloro-1,3-dihidro-3-(dipropilamino-metilén)-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10

Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dipropilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 134-135°C.

15

Ejemplo 10

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

20

Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dialilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 173-175°C.

25

9-1-74

416780



Ejemplo 11

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

5

Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dibutilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 138-140°C.

10

Ejemplo 12

7-cloro-3-(dibutilamino-metilén)-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15

Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dibutilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 95-97°C.

20

Ejemplo 13

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

25

9-1-74

416780



Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-diisopropilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 2.
Punto de fusión: 248-250°C.

5

Ejemplo 14

7-cloro-1,3-dihidro-3-(diisopropilamino-metilén)-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10

Espuma amorfa, demostración de la estructura mediante espectros de IR, UV y RMN. Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-diisopropilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 1.

15

Ejemplo 15

7-cloro-3-[(N-ciclohexil-N-metil-amino)-metilén]-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20

Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y (N-ciclohexil-N-metil-formamido)-dietilacetal análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 247-250°C.

25

9-1-74

416780



Ejemplo 16

7-cloro-3-[(N-ciclohexil-N-metil-amino)-metilén]-1,3-
-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5

Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y (N-ciclohexil-N-metil-formamido)-dietilacetal análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 167-169°C.

10

Ejemplo 17

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

15

Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y pirrolidino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 252-254°C.

20

Ejemplo 18

7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-3-(pirrolidino-me-
tilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25

9-1-74

416780



Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y piperidino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 184-186°C.

5

Ejemplo 19

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

10

Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y piperidino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 242-243°C.

15

Ejemplo 20

7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-3-(piperidino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20

Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y piperidino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 158°C (con descomposición).

25

9-1-74

4 16780



Ejemplo 21

7-cloro-1,3-dihidro-3-(hexametenamino-metilén)-5-fe-
nil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5

Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y hexametenimino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 248-250°C.

10

Ejemplo 22

7-cloro-1,3-dihidro-3-(hexametenamino-metilén)-1-me-
til-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15

Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y hexametenimino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 196-198°C.

20

Ejemplo 23

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

25

9-1-74

4 16780



Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y morfolino-dietoximetano análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 251-252°C (con descomposición).

5

Ejemplo 24

7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-3-(morfolino-metilén)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10

Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y morfolino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 169-171°C.

15

Ejemplo 25

7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-3-(4-metilpiperazino-metilén)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20

Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y 4-metilpiperazino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 141-143°C.

25

9-1-74

416780

16



Ejemplo 26

3-[(N-etil-N-metil-amino)-metilén]-7-cloro-5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5

Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-cloro fenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y (N-etil-N-metil-formamido)-dietilacetal análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 88-91°C.

10

Ejemplo 27

7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-(dietilamino-metilén)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15

Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-cloro fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dietilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 204-206°C.

20

Ejemplo 28

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dipropilamino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25

9-1-74

416780



Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dipropilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 226-227°C.

5

Ejemplo 29

7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-(dialilamino-metilén)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10

Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dialilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 165-167°C.

15

Ejemplo 30

7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-(dibutilamino-metilén)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20

Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dibutilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 211-213°C.

25

9-1-74

416780



Ejemplo 31

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(diisopropila-
mino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5

Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-cloro-
fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-
-diisopropilformamido-dietilacetal análogamente al Ejem-
plo 2. Punto de fusión: 222-224°C.

10

Ejemplo 32

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-[(N-2-dimetila-
minoetil)-N-metilamino)-metilén]-2H-1,4-benzodiazepin-
-2-ona.

15

Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clo-
rofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y (N-2-
-dimetilaminoetil-N-metil-formamido)-dietilacetal aná-
logamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 202-205°C.

20

Ejemplo 33

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-[(N-2-dimetil-
aminoetil-N-metilamino)-metilén]-1-metil-2H-1,4-benzo-

25

9-1-74

416780



diazepin-2-ona.

5 Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-cloro-
rofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-
ona y (N-2-dimetilaminoetil-N-metilformamido)-dietil-
acetal análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 130-
-132°C.

Ejemplo 34

10

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(N-me-
tilanilino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15 Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-cloro-
fenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
y N-metilanilino-dietoxi-metano análogamente al Ejem-
plo 1. Punto de fusión: 197-199°C.

Ejemplo 35

20

7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-[(N-ciclohexil-N-metil-ami-
no)-metilén]-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25 Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clo-
rofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y (N-

416780



-ciclohexil-N-metil-formamido)-dietilacetal análogamen
te al Ejemplo 2. Punto de fusión: 197-200°C.

Ejemplo 36

5

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(pirrolidino-
-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clo-
10 rofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y pi-
rrolidino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 2. Pun-
to de fusión: 247-249°C.

Ejemplo 37

15

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(piperidino-me-
tilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clo-
20 rofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y piper-
idino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 2. Punto
de fusión: 245-248°C (con descomposición).

Ejemplo 38

25

9-1-74

416780



7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(hexametileno-
metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5 Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-cloro-
rofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y hexa-
metilenimino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo-2.
Punto de fusión: 238-239°C.

Ejemplo 39

10

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(morfolino-me-
tilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15 Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-cloro-
fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y morfoli-
no-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 2. Punto de
fusión: 209-211°C.

Ejemplo 40

20

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(morfo-
lino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25 Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-cloro-
fenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

9-1-74

416780



y morfolino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 1.
Punto de fusión: 158-160°C.

Ejemplo 41

5

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1-(ciclopropil-metil)-1,3-dihidro-3-(morfolino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10 Espuma amorfa, demostración de la estructura por espectros de IR, UV y RMN. Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1-(ciclopropil-metil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y morfolino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 1.

15

Ejemplo 42

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(4-metilpiperazino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20

Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y 4-metilpiperazino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 194-196°C.

25

Ejemplo 43

9-1-74

416780



7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(4-metil-piperazino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5 Espuma amorfa, demostración de la estructura por espectros de IR, UV y RMN. Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y 4-metilpiperazino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 1.

10 Ejemplo 44

7-cloro-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-5-(2-fluorofenil)-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15 Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y dimetilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 157-159°C.

20 Ejemplo 45

7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-3-(morfolino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25 Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-

416780



dro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y morfolino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 172-174°C.

5

Ejemplo 46

7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10

Preparada a partir de 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dimetilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 220-223°C.

15

Ejemplo 47

7-bromo-5-(2-clorofenil)-3-(dietilamino-metilén)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20

Preparada a partir de 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dietilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 131-133°C.

25

Ejemplo 48

9-1-74

416780



7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(piperidino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5 Preparada a partir de 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y piperidino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 176-178°C.

Ejemplo 49

10

7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(hexametilenamino-metilén)-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15 Preparada a partir de 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y hexametenimino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 140-142°C.

Ejemplo 50

20

7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(morfolino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25 Preparada a partir de 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

9-1-74

416780



y morfolino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 1.
Punto de fusión: 148-153°C.

Ejemplo 51

5

7-bromo-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-5-(2-fluorofenil)-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dimetilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 172-173°C.

Ejemplo 52

15

1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dimetilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 260-264°C. (con descomposición).

Ejemplo 53

25

9-1-74

416780



1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-1-metil-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5 Preparada a partir de 1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dimetilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 228,5-229,5°C (con descomposición).

Ejemplo 54

10

3-(dialilamino-metilén)-1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15 Preparada a partir de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dialilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 194-195°C.

Ejemplo 55

20

1,3-dihidro-3-[(N-2-dimetilaminoetil-N-metil-amino)-metilén]-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25 Preparada a partir de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y (N-2-dimetil-

9-1-74

416780



aminoetil-N-metil-formamido)-dietilacetal análogamente
al Ejemplo 2. Punto de fusión: 200-202°C.

Ejemplo 56

5

1,3-dihidro-3-(morfolino-metilén)-7-nitro-5-fenil-2H-
-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 1,3-dihidro-7-ni-
10 tro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y morfolino-die-
toxi-metano análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión:
243-245°C (con descomposición).

Ejemplo 57

15

1,3-dihidro-1-metil-3-(morfolino-metilén)-7-nitro-5-fe-
nil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 1,3-dihidro-1-me-
20 til-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y morfo-
lino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 2. Punto
de fusión: 211-212°C.

Ejemplo 58

25

5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetil-amino-metilén)-
9-1-74 - 35 -

416780

16



-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-
-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-
5 -dimetilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo
2. Punto de fusión: 241°C (con descomposición).

Ejemplo 59

10 5-(2-clorofenil)-3-(dietilamino-metilén)-1,3-dihidro-
-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-
-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-
15 -dietilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo
2. Punto de fusión: 208-209°C.

Ejemplo 60

20 5-(2-clorofenil)-3-(dietilamino-metilén)-1,3-dihidro-1-
-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-
-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-
25 -ona y N,N-dietilformamido-dietilacetal análogamente

416780



al Ejemplo 1. Punto de fusión: 148-150°C.

Ejemplo 61

5 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-3-(dipropilamino-
-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-
-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-
10 -dipropilformamido-dietilacetal análogamente al Ejem-
plo 2. Punto de fusión: 241-242°C.

Ejemplo 62

15 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dipropilamino-metilén)-
-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-
-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-
20 -ona y N,N-dipropilformamido-dietilacetal análogamente
al Ejemplo 1. Punto de fusión: 71-75°C.

Ejemplo 63

25 5-(2-clorofenil)-3-(dialilamino-metilén)-1,3-dihidro-

416780

16



-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5 Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-
-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-
-dialilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo
2. Punto de fusión: 179-181°C.

Ejemplo 64

10 3-(dialilamino-metilén)-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-
-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15 Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-
-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-
-ona y N,N-dialilformamido-dietilacetal análogamente
al Ejemplo 1. Punto de fusión: 55-60°C.

Ejemplo 65

20 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(diisopropilamino-meti-
lén)-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25 Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-
-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-
-diisopropilformamido-dietilacetal análogamente al Ejem

416780



plo 2. Punto de fusión: 211-213°C.

Ejemplo 66

5 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(diisopropilamino-metilén)-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-
-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-
10 -ona y N,N-diisopropilformamido-dietilacetal análoga-
mente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 156-158°C.

Ejemplo 67

15 5-(2-clorofenil)-3-(N-ciclohexil-N-metil-amino-metilén)-
-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-
-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N-ci-
20 clohexil-N-metil-formamido-dietilacetal análogamente al
Ejemplo 2. Punto de fusión: 209-211°C.

Ejemplo 68

25 5-(2-clorofenil)-3-(N-ciclohexil-N-metil-amino-metilén)-

9-1-74

416780



-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-
-ona.

5 Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-
-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-
-ona y N-ciclohexil-N-metil-formamido-dietilacetal aná-
logamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 107-109°C.

Ejemplo 69

10

5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(N-metil-N-fe-
nil-aminometilén)-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15 Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-1,3-
-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y
N-metil-N-fenil-formamido-dietilacetal análogamente
al Ejemplo 1. Punto de fusión: 183-185°C.

Ejemplo 70

20

5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-3-(pirrolidino-
-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25 Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-1,3-
-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y pirroli

9-1-74

416780



dino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 251-252°C.

Ejemplo 71

5

5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-3-(pirrolidino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-
10 -1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-
-ona y pirrolidino-dietoxi-metano análogamente al Ejem-
plo 1. Punto de fusión: 184-185°C.

Ejemplo 72

15

5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-3-(piperidino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-
20 -1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-
-ona y piperidino-dietoxi-metano análogamente al Ejem-
plo 1. Punto de fusión: 139-141°C.

Ejemplo 73

25

9-1-74

416780

16



5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-3-(piperidino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5 Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-
-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y piperidino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 235-236°C.

Ejemplo 74

10

5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(hexametilnamino-metilén)-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15 Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-
-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y hexametilnamino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 217-218°C.

Ejemplo 75

20

5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(morfolino-metilén)-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25 Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-
-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y mor-

416780



folino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 246-248°C.

Ejemplo 76

5

1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-5-(2-fluorofenil)-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dimetilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 243-244°C (con descomposición).

Ejemplo 77

15

1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-5-(2-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dimetilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 193-194,5°C.

Ejemplo 78

25

9-1-74

416780

16



3-(dialilamino-metilén)-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-
-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5 Preparada a partir de 1,3-dihidro-5-(2-
-fluorofenil)-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-
-dialilformemido-dietilacetal análogamente al Ejemplo
2. Punto de fusión: 201-202°C.

Ejemplo 79

10

1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-3-(morfolino-metilén)-7-
-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15 Preparada a partir de 1,3-dihidro-5-(2-
-fluorofenil)-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y
morfolimodietoxi-metano análogamente al Ejemplo 2. Pun-
to de fusión: 246-249°C (con descomposición).

Ejemplo 80

20

1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-3-(morfolino-me-
tilén)-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25 Preparada a partir de 1,3-dihidro-5-(2-
-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-

9-1-74

416780



-ona y morfolino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo
2. Punto de fusión: 187-188°C.

Ejemplo 81

5

7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(morfolino-me-
tilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10 5 g de 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-di-
hidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona son calentados a 140°C
con agitación a lo largo de 90 minutos juntamente con
17 ml de morfolino-dietoxi-metano. El producto de reac-
ción enfriado es mezclado con 150 ml de éter de petró-
leo (p. de eb. 60-80°C) es puesto en ebullición duran-
15 te corto tiempo, es enfriado, los cristales separados
son filtrados con succión, y recristalizados en isopro-
panol. Punto de fusión: lenta descomposición entre 156
y 185°C.

20

Ejemplo 82

5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-
-7-fluoro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25

Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-

9-1-74

416780

16



-1,3-dihidro-7-fluoro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dimetilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 81. Punto de fusión: 210-211°C.

5

Ejemplo 83

5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluoro-3-(morfolino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10

Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluoro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y morfolino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 81. Punto de fusión: 243-246°C (con descomposición).

15

Ejemplo 84

5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-7-yodo-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20

Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-yodo-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dimetilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 81. Punto de fusión: 227-230°C.

25

Ejemplo 85

9-1-74

- 46 -

416780



5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-yodo-3-(morfolino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5 Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-yodo-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y morfolino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 81. Punto de fusión: 218,5-221°C.

Ejemplo 86

10

5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-7-yodo-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15 8 g de 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-yodo-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y 16 ml de N,N-dimetilformamido-dietilacetal son calentados a 130°C durante 90 minutos. Al enfriar se separa por cristalización la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-7-yodo-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-20 -2-ona, que es filtrada con succión y lavada posteriormente con benceno y éter de petróleo. Punto de fusión: 182-184°C.

Ejemplo 87

25

9-1-74

416780



1-etil-7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-(dietilamino-metilén)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5 Preparada a partir de 1-etil-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dietilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 86.

Sustancia oleosa, espectro de IR en

10 CH₂Cl₂ :

2960 cm⁻¹ }
2940 cm⁻¹ } CH₂, CH₃
2570 cm⁻¹ }

15

1635 cm⁻¹ Lactama C=O

1575 cm⁻¹ }
1600 cm⁻¹ } C=C, C=N

20

Ejemplo 88

7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25

9-1-74

416780



Preparada a partir de 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dimetilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 86. Punto de fusión: 216-217°C.

5

Ejemplo 89

5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-yodo-1-metil-3-(morfolino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10

Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-yodo-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y morfolino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo 86. Punto de fusión: 193-195°C.

15

Ejemplo 90

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(morfolino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20

Una suspensión de 10 g de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 20 ml de morfolino-dimetoxi-metano es calentada a 130°C durante 63 horas junto al refrigerante descendente. A continuación la solución caliente es diluida con 20 ml

25

9-1-74

416780

16 E



de isopropanol. Después del enfriamiento el precipitado separado es filtrado con succión y lavado con isopropanol. Punto de fusión: 158-160°C.

5

Ejemplo 91

1-etil-7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-(dietilamino-metilén)-
-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10

Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dietilformamido-dietilacetal análogamente al Ejemplo 90.

Sustancia oleosa, espectro de IR en

15

CH₂Cl₂ :

2960 cm⁻¹ }
2940 cm⁻¹ } CH₂, CH₃
2870 cm⁻¹ }

20

1635 cm⁻¹ Lactama C=O

1575 cm⁻¹ }
1600 cm⁻¹ } C=C, C=N

25

9-1-74

416780



Ejemplo 92

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-
-metilén)-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5

Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-cloro-
fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-
-dimetilformamido-dimetilacetal análogamente al Ejem-
plo 90. Punto de fusión: 202-203°C.

10

Ejemplo 93

7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-
-metilén)-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15

Preparada a partir de 7-bromo-5-(2-cloro-
fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-
-dimetilformamido-dimetilacetal análogamente al Ejem-
plo 90. Punto de fusión: 198-199°C.

20

Ejemplo 94

7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(morfo-
lino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25

9-1-74

416780



Preparada a partir de 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y morfolino-dimetoxi-metano análogamente al Ejemplo 90. Punto de fusión: 148-153°C.

5

Ejemplo 95

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10

2 g de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona son calentados a la temperatura de reflujo durante 2 1/2 días en 4 ml. de N,N-dimetilformamido-dimetilacetil. Después de enfriamiento se filtra con succión en el cuerpo sólido precipitado y se lava con éter de petróleo. Punto de fusión: 202-203°C.

15

Ejemplo 96

7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-3-(morfolino-metilén)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20

Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-3-(morfolino-metilén)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-

25

9-1-74

416780



-2-ona y N,N-dimetilformamido-dimetilacetal análogamente al Ejemplo 95. Punto de fusión: 169-172°C.

Ejemplo 97

5

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(morfolino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10

Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(morfolino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dimetilformamido-dimetilacetal análogamente al Ejemplo 95. Punto de fusión: 158-160°C.

Ejemplo 98

15

7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(morfolino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20

Preparada a partir de 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(morfolino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y N,N-dimetilformamido-dimetilacetal análogamente al Ejemplo 95. Punto de fusión: 148-153°C.

Ejemplo 99

25

9-1-74

416780



7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(piperidino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5 1,6 g de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona son suspendidos en 1,1 g de 1,1-bis-piperidino-1-metoxi-metano y calentados a 90°C durante 45 minutos. La solución de reacción todavía caliente es diluída con acetato de etilo y enfriada, separándose por cristalización 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(piperidino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Punto de fusión: 123-126°C.

Ejemplo 100

15

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20 Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y 1,1-bis-(dimetilamino)-1-metoxi-metano análogamente al Ejemplo 99. Punto de fusión: 202-203°C.

Ejemplo 101

25

9-1-74

416780



7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(morfolino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5 1,6 g de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona son mezclados con 1,6 g de tris-morfolino-metano y calentados durante cinco minutos a 160-180°C. La masa fundida todavía caliente es disuelta en isopropanol caliente. Al enfriar se separa por cristalización 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(morfolino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Punto de fusión: 158-160°C.

Ejemplo 102

15 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(piperidino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20 Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y tris-piperidino-metano análogamente al Ejemplo 101. Punto de fusión: 123-126°C.

Ejemplo 103

25 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(morfo-

416780



lino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 7-bromo-5-(2-cloro-
fenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
5 y tris-morfolino-metano análogamente al Ejemplo 101.
Punto de fusión: 148-153°C.

Ejemplo 104

10 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-
-metilén)-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

A una solución de 46,5 g de 7-cloro-5-(2-
-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-2H-
15 -1,4-benzodiazepin-2-ona en 300 ml de dimetilformami-
da anhidra se añaden con agitación gota a gota, a la
temperatura ambiente, 35,6 g de una solución metanóli-
ca al 30% de metilato de sodio. Una vez terminada la
adición se agita a la temperatura ambiente durante 30
20 minutos más y seguidamente se enfría a +5°C prosiguien-
do la agitación. A esta temperatura se añaden gota a
gota lentamente, continuando la agitación y el enfria-
miento, 58 g de yoduro de metilo y una vez terminada
la adición se agita durante 90 minutos más a + 5°C, se-
25 parándose un precipitado de color amarillo, que es fil

416780



trado con succión, lavado con mucha cantidad de agua, secado y recristalizado en isopropanol. Punto de fusión: 199-200°C.

5

Ejemplo 105

7-cloro-1,3-dihidro-1-(2-dimetilaminoetil)-5-fenil-3-(pirrolidino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10

Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-3-(pirrolidino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y cloruro de dimetilaminoetilo análogamente al Ejemplo 104. Punto de fusión: 139-141°C.

15

Ejemplo 106

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-(2-dimetilaminoetil)-3-(dimetilamino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20

Espuma amorfa, demostración de la estructura por espectros de IR, UV y RMN. Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y cloruro de dimetilaminoetilo análogamente al Ejemplo 104.

25

9-1-74

416780

16



Ejemplo 107

5 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1-(ciclopropil-metil)-1,3-
-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-
-2-ona.

Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-cloro-
fenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-2H-1,4-ben-
zodiazepin-2-ona y cloruro de ciclopropil-metilo aná-
logamente al Ejemplo 104. Punto de fusión: 188-190°C.

Ejemplo 108

15 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-(dietilamino-metilén)-1,3-
-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-cloro-
fenil)-3-(dietilamino-metilén)-1,3-dihidro-2H-1,4-ben-
zodiazepin-2-ona y yoduro de metilo análogamente al
Ejemplo 104. Punto de fusión: 135-137°C.

Ejemplo 109

25 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dipropilamino-
-metilén)-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

416780

16



Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-cloro-
fenil)-1,3-dihidro-3-(dipropilamino-metilén)-2H-1,4-ben-
zodiazepin-2-ona y yoduro de metilo análogamente al
Ejemplo 104. Punto de fusión: 130-132°C.

5

Ejemplo 110

7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-(dialilamino-metilén)-1,3-
-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10

Espuma amorfa, demostración de la estruc-
tura por espectros de IR, UV y RMN. Preparada a partir
de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-(dialilamino-metilén)-
-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y yoduro de
metilo análogamente al Ejemplo 104.

15

Ejemplo 111

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(diisopropila-
mino-metilén)-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20

Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clo-
rofenil)-1,3-dihidro-3-(diisopropilamino-metilén)-2H-
-1,4-benzodiazepin-2-ona y yoduro de metilo análogamen-
te al Ejemplo 104. Punto de fusión: 147-149°C.

25

9-1-74

416780



Ejemplo 112

7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-(dibutilamino-metilén)-1,3-
-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5

Espuma amorfa, demostración de la estructura por espectros de IR, UV y RMN. Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-(dibutilamino-metilén)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y yoduro de metilo análogamente al Ejemplo 104.

10

Ejemplo 113

7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-[(N-ciclohexil-N-metil-amino)-metilén]-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-
-2-ona.

15

Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-[(N-ciclohexil-N-metil-amino)-metilén]-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y yoduro de metilo análogamente al Ejemplo 104. Punto de fusión: 170-172°C.

20

Ejemplo 114

25

9-1-74

416780



7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(pirro-
lidino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5 Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-cloro-
fenil)-1,3-dihidro-3-(pirrolidino-metilén)-2H-1,4-ben-
zodiazepin-2-ona y yoduro de metilo análogamente al
Ejemplo 104. Punto de fusión: 181-183°C.

Ejemplo 115

10

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(pipe-
ridino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15 Espume amorfa, demostración de la estruc-
tura por espectros de IR, UV y RMN. Preparada a partir
de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(piperidino-
-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y yoduro de meti-
lo análogamente al Ejemplo 104.

20

Ejemplo 116

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(hexametenami-
no-metilén)-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25

Espuma amorfa, demostración de la estruc-

9-1-74

416780

16



tura por espectros de IR, UV y RMN. Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(hexametileno-imino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y yoduro de metilo análogamente al Ejemplo 104.

5

Ejemplo 117

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(morfolino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10

Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(morfolino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y yoduro de metilo análogamente al Ejemplo 104. Punto de fusión: 153-155°C.

15

Ejemplo 118

7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20

Preparada a partir de 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y yoduro de metilo análogamente al Ejemplo 104. Punto de fusión: 198-199°C.

25

9-1-74

416780



Ejemplo 119

7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(morfo-
lino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5

Preparado a partir de 7-bromo-5-(2-cloro-
fenil)-1,3-dihidro-3-(morfolino-metilén)-2H-1,4-benzo-
diazepin-2-ona y yoduro de metilo análogamente al Ejem-
plo 104. Punto de fusión: 148-153°C.

10

Ejemplo 120

5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-
-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15

Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-
-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-7-nitro-2H-1,4-
-benzodiazepin-2-ona y yoduro de metilo análogamente
al Ejemplo 104. Punto de fusión: 182-183°C.

20

Ejemplo 121

5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dietilamino-metilén)-
-1-(2-dimetilaminoetil)-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-
-2-ona.

25

9-1-74

416780



Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-
-1,3-dihidro-3-(diethylamino-metilén)-7-nitro-2H-1,4-
-benzodiazepin-2-ona y cloruro de dimetilaminoetilo
análogamente al Ejemplo 104. Punto de fusión: 103°C.

5

Ejemplo 122

5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-(2-dimetilamino-etil)-
-7-nitro-3-(pirrolidino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-
-2-ona.

10

Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-
-1,3-dihidro-7-nitro-3-(pirrolidino-metilén)-2H-1,4-
-benzodiazepin-2-ona y cloruro de dimetilaminoetilo
análogamente al Ejemplo 104. Punto de fusión: 209-210°C.

15

Ejemplo 123

5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-3-(pipe-
ridino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20

Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-
-1,3-dihidro-7-nitro-3-(piperidino-metilén)-2H-1,4-
-benzodiazepin-2-ona y yoduro de metilo análogamente
al Ejemplo 104. Punto de fusión: 139-141°C.

25

9-1-74

416780



Ejemplo 124

5 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-(2-dimetil-amino-etil)-
-7-nitro-3-(piperidino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-
-2-ona.

Preparada a partir de 5-(2-clorofenil)-
-1,3-dihidro-7-nitro-3-(piperidino-metilén)-2H-1,4-
-benzodiazepin-2-ona y cloruro de dimetilaminoetilo
10 análogamente al Ejemplo 104. Punto de fusión: 103-106°C.

Ejemplo 125

15 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(tiomor-
folino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-cloro-
fenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
y tiomorfolino-dietoxi-metano análogamente al Ejemplo
20 90.

Sustancia sólida espumosa, espectro de
IR en CH₂Cl₂ :

25 2800 cm⁻¹ N-alcoholo
1650 cm⁻¹ Lactama-60

9-1-74

- 65 -

416780



16 JUN. 1974

1600 cm^{-1} C=C
1575 cm^{-1} }
1500 cm^{-1} } C=N

5 La presente solicitud, que corresponde a
la presentada en la República Federal Alemana, el 12
de Julio de 1.972, bajo el Nº P 22 34 150.0; el 15 de
Mayo de 1.973, bajo el Nº P 23 24 962.9 y el 25 de Ma-
yo de 1.973, bajo el Nº P 23 26 657.1, se acoge a los
10 beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre
Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

20

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

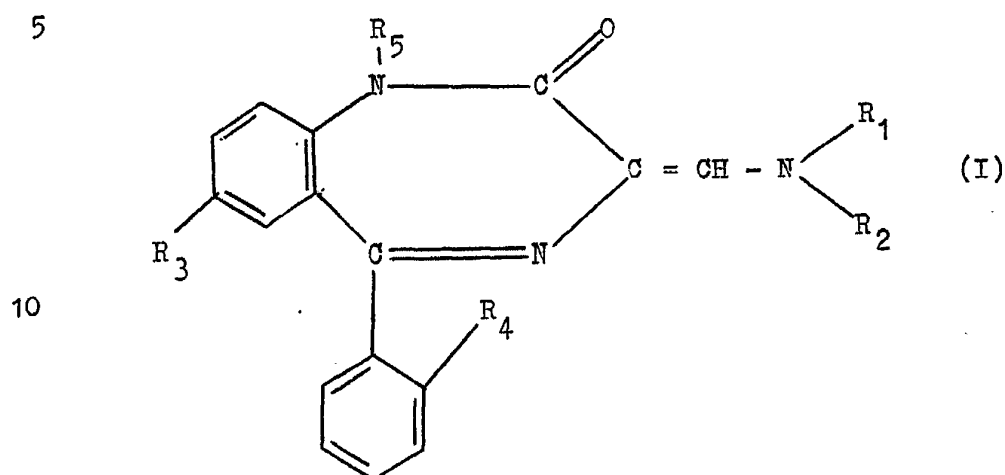
9-1-74

416780

16



1ª.- Procedimiento para la preparación
de nuevas 1,4-benzodiazepinas de la fórmula general I



15 en la que R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, significan, radicales alcohilo o alquenilo de cadena recta o ramificada en cada caso con 1 a 5 átomos de carbono, que pueden estar sustituidos por un grupo furilo o dialcoholamino, y radicales cicloalcohilo o fe-

20 nilo; o R_1 y R_2 juntamente con el átomo de nitrógeno situado entre ellos significan un radical pirrolidino, piperidino, hexametilenamino, morfolino, tiomorfolino o N-alcohol-piperazino; R_3 significa un átomo de haló-

25 átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo tri-

9-1-74

- 67 -

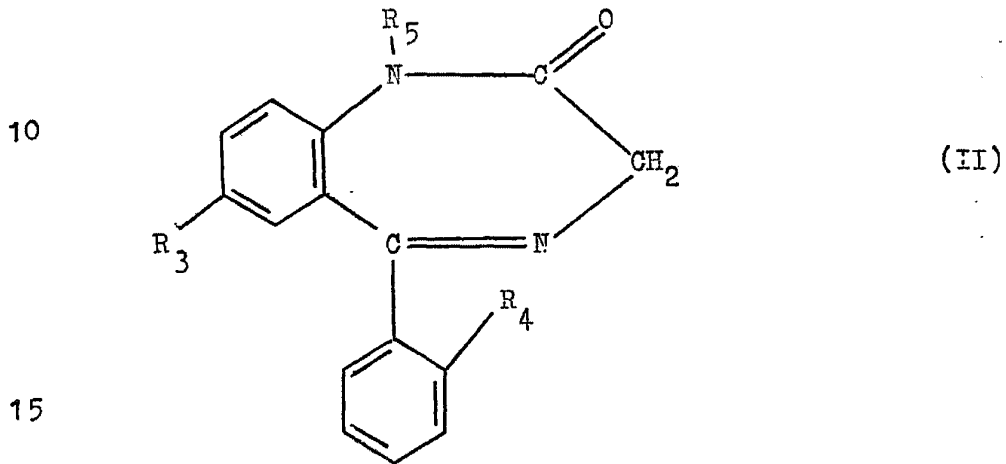
MGE

416780



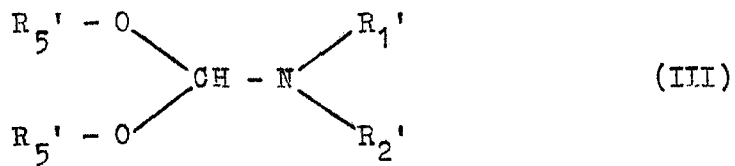
fluorometilo; y R₅ significa un átomo de hidrógeno,
 un grupo alcoholo, cicloalcoholmetilo, alcoholaminoal-
 cohilo, dialcoholaminoalcohilo o trifluorometilalcoholo,
 caracterizado porque se hace reaccionar un compues-
 to de la fórmula general II

5



en la que R₃, R₄ y R₅ son como arriba se han definido,
 con un compuesto de la fórmula general III

20



25

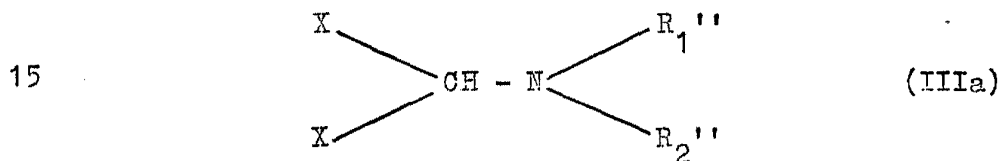
9-1-74

MGE

416780



5 en la que R'₁ y R'₂, que pueden ser iguales o diferentes, significan radicales alcoholo o alquenoilo de cade
na recta o ramificada en cada caso con 1 a 5 átomos de
carbono, que pueden estar sustituidos por un grupo fu-
rilo o dialcoholaminoalcoholo, y radicales cicloalcoholo
10 lo o fenilo; o R'₁ o R'₂ juntamente con el átomo de ni-
trógeno situado entre ellos significan un radical pi-
rrolidino, piperidino, hexametenamino, morfolino, tio-
morfolino o N-alcohol-piperazino; y R'₅ significa radi-
cales alcoholo inferior; o con un compuesto de la fórmu-
la general IIIa



20 en la que R''₁ y R''₂, que pueden ser iguales o dife-
rentes, significan radicales alcoholo o alquenoilo de
cadena recta o ramificada en cada caso con 1 a 5 áto-
mos de carbono, y radicales cicloalcoholo o fenilo; o
R''₁ y R''₂ juntamente con el átomo de nitrógeno si-
tuado entre ellos significan un radical pirrolidino,
25 piperidino, hexametenamino, morfolino, tiomorfolino

9-1-74

- 69 -

ME

416780

16



o N-alcohol-piperazino; y los radicales X significan

grupos de la fórmula - N $\begin{matrix} \diagup R''_1 \\ \diagdown R''_2 \end{matrix}$, pudiendo uno de los

5 radicales X representar también un grupo de la fórmula
 -OR''₅, convenientemente a temperaturas entre 20 y 220°C;
 y, caso de que de acuerdo con el procedimiento se ob-
 tenga un compuesto de la fórmula general I en que R₅
 represente un átomo de hidrógeno, este compuesto puede
 10 ser sometido a alcoholación en posición 1 en caso de-
 seado por calentamiento con un compuesto de la fórmula
 general III y/o un compuesto obtenido de la fórmula ge-
 neral I, en que R₅ representa un átomo de hidrógeno, se
 hace reaccionar este compuesto en caso deseado con un
 15 compuesto de la fórmula general IV



20

en la que R''₅ con excepción de hidrógeno posee los
 significados inicialmente citados para R₅ y X represen-
 ta un átomo de cloro, bromo o yodo o un radical para-
 -toluensulfonilo.

25

2ª.- Procedimiento según la reivindica-

9-1-74

- 70 -

MGE

416780



ción 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque se utiliza en cantidad de disolvente un exceso del compuesto de las fórmulas generales III o IIIa utilizado.

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, caracterizado porque la reacción de un compuesto de la fórmula general II con un compuesto de la fórmula general III se efectúa a temperaturas entre 100 y 140°C.

5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, caracterizado porque la reacción de un compuesto de la fórmula general II con un compuesto de la fórmula general IIIa se efectúa a temperaturas entre 60 y 200°C.

6ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª, 3ª y 4ª, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II, en que R₅ representa un átomo de hidrógeno, es alcoholado simultáneamente en posición 1 con largo calentamiento con un compuesto de la fórmula general III, por ejemplo durante 10 a 70 horas.

7ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 1,4-benzodiazepinas.

9-1-74

- 71 -

me

416780



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

Esta Memoria consta de setenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 16 ENE. 1974
P.A. Alberto de Eizoburu
Por Poderes *Alberto de Eizoburu*

10

15

20

25

GDS/RMM
9-1-74

afe