

26



P.- 56.880

PL/Dr. Stm-El  
3137 PH  
Verfahren b)

**Memoria descriptiva**

F. e. 21-1-76

Int. Cl. C07D//A61K

425686

**para solicitar** PATENTE DE INVENCION **por 20 años**

**a nombre de** DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHNEIDANSTALT  
VORNALS ROESSLER

**entidad / ~~de nacionalidad~~** alemana

**con domicilio en** Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main),  
República Federal Alemana

**por:** "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 6-AZA-3H-1,4-BENZODIAZEPINAS Y 6-AZA-1,2-DIHI-DRO-3H-1,4-BENZODIAZEPINAS"  
(Clase Internacional C07d)

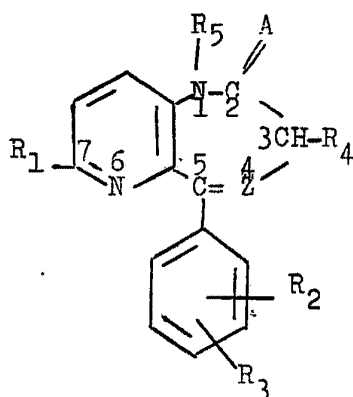


425686

26 ABR 1974

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

15

20

25

en donde el símbolo  $R_1$  es el grupo  $-NR_aR_b$ ,  $-NR_aR_bR_c$  o  $-NR_a$ .Acilo y  $R_a$ ,  $R_b$  y  $R_c$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno, grupos alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono o grupos alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, que pueden estar sustituidos con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxi, un grupo nitrilo, un grupo carbamido, un grupo carbalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo o un átomo de halógeno, y Acilo es un grupo acilo alifático con 2 a 6 átomos de carbono y en donde el grupo  $-NR_aR_b$  puede estar cerrado también para formar un anillo saturado de 5, 6 o 7 miembros, que eventualmente puede contener otro átomo de oxígeno o de nitrógeno o un átomo de nitrógeno sustituido con un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono;

425686



los símbolos  $R_2$  y  $R_3$ , que son iguales o diferentes, significan hidrógeno, átomos de halógeno, el grupo trifluorometilo, el grupo nitro, el grupo nitrilo, el grupo hidroxilo, grupos alcohol de bajo peso molecular, grupos alcoxi de bajo peso molecular y  $R_2$  puede ser también el grupo  $-NR_aR_b$ ,  $-NR_aR_bR_c$  o el grupo  $-NR_a$  Acilo, teniendo  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  y Acilo los significados indicados y pudiendo significar en este caso  $R_1$  también un átomo de halógeno; el símbolo  $R_4$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo acilado con 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 grupo acilo alifático de bajo peso molecular, un grupo carboxi o un grupo carbalcoxi de bajo peso molecular; el símbolo Z significa un átomo de nitrógeno o el grupo NO; y el símbolo  $R_5$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol de bajo peso molecular eventualmente sustituido con un radical cicloalcohol con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueno de bajo peso molecular, un grupo cicloalcohol de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialcohol de bajo peso molecular, un grupo bencilo, un grupo acilo alifático con 2 a 6 átomos de carbono o un grupo aminoalcohol con 2 a 7 átomos de carbono eventualmente sustituido una o dos veces en el átomo de nitrógeno con radicales alcohili-

26 13



# 425686

lo de bajo peso molecular, pudiendo formar dos radicales  
 alcoholo, juntamente con el átomo de nitrógeno, también  
 un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, que también  
 puede contener otro átomo de nitrógeno o de oxígeno; y el  
 5 símbolo 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>)-C(=A)-CHR<sub>4</sub> también en la forma isómera -N=C(AR<sub>5</sub>)  
 -CHR<sub>4</sub>- o -N(R<sub>5</sub>)-C(AR<sub>4</sub>)=CH-, sus formas tautómeras, sus  
 10 sales y sus compuestos cuaternarios.

Los átomos de halógeno son cloro, flúor o bromo,  
 especialmente cloro y flúor. Los grupos alcoholo, alqueni-  
 lo, alcoxi, hidroxialcoholo y carbalcoxi de bajo peso mo-  
 lecular arriba citados son los que tienen 1 a 6 átomos de  
 15 carbono, especialmente 1 a 4 átomos de carbono. El grupo  
 aminoalcoholo puede constar de 2 a 7 átomos de carbono y  
 puede ser de cadena recta o ramificada. Especialmente cons-  
 ta de 2 a 5 átomos de carbono. Los grupos acilo alifáti-  
 cos son los que tienen 2 a 6 átomos de carbono, y entran  
 20 en consideración en especial los grupos acilo saturados.  
 Los ácidos dicarboxílicos son especialmente los que tienen  
 3 a 6, preferiblemente 3 a 5 átomos de carbono. Ejemplos  
 de ellos son ácido malónico, ácido succínico, ácido glu-  
 tárico, ácido adípico. Los grupos alcoholo, como tales  
 25 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, ciclopropil-metilo, ciclohexil-pentilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, ter.-butoxi, amiloxi, hexiloxi, oxietilo, oxipentilo, dimetilamino, dietilamino, dibutilamino, carbometoxi, carboetoxi, carbopropoxi, carbopentoxi, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, isovaleroilo, isobutirilo, ciclobutilmetilo, alilo, butenilo-(2), piperidinoetilo, morfolinoetilo.

Caso de que el grupo  $-NR_aR_b$  esté cerrado para formar un anillo se trata especialmente de un anillo de 6 o 7 miembros, que eventualmente puede contener otro átomo de oxígeno o de nitrógeno. Por ejemplo, el grupo  $-NR_aR_b$  forma el anillo morfolina, el anillo piperidina, el anillo piperazina o el anillo homopiperazina.

Los compuestos cuaternarios son los que poseen el grupo  $-NR_aR_bR_c$ , no siendo hidrógeno ninguno de los radicales  $R_a$ ,  $R_b$  y  $R_c$ . Como aniones para estos compuestos cuaternarios entran en consideración los aniones fisiológicamente compatibles de ácidos orgánicos o inorgánicos.

Los compuestos de acuerdo con el invento tienen valiosas propiedades farmacodinámicas. Por ejemplo poseen propiedades psicosedantes y en especial ansiolíticas. Ade-

425686



más de ello existe también un efecto antiflogístico.

La preparación se puede efectuar de manera en sí conocida haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula I en donde  $R_1$  es un átomo de halógeno (preferiblemente cloro) y los restantes símbolos tienen los significados indicados, con un compuesto de la fórmula  $HNR_aR_b$  o  $NR_aR_bR_c$  o  $NHR_a$ Acilo en donde  $R_a$ ,  $R_b$  y  $R_c$  así como Acilo tienen los significados arriba indicados, y eventualmente los productos obtenidos según el procedimiento son acilados con ácidos o derivados de ácidos alifáticos con 2 a 6 átomos de carbono en posiciones 1, 2 ó 3, y/o junto a los grupos amino presentes, y/o grupos amino eventualmente presentes así como el átomo de nitrógeno contenido en el radical  $R_5$  son alcoholados o cuaternizados por medio de los radicales  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  o  $R_5$ .

El procedimiento se lleva a cabo por ejemplo en un disolvente o agente de suspensión inerte tal como tetrahidrofurano, dioxano, etanol, n-propanol, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, o también en presencia de un exceso del participante básico en la reacción, a temperaturas entre 50 y 200°C, preferiblemente 80 a 130°C. En este caso pueden añadirse agentes aceptadores de ácido tales como carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio o aminas terciarias no cuaternizantes, tales como diisopropilmetilamina. Con el fin de hacer reaccionar

425686



los componentes del tipo  $\text{NHR}_a$ Acilo se trabaja en presencia de compuestos de metal alcalino tales como hidruro de sodio, amida de sodio, butil-litio etc.; en calidad de disolvente entran en consideración en este caso sólo los

5 que no contienen ningún grupo funcional, tal como dioxano, dimetilformamida o benceno. En este caso las temperaturas se encuentran en general en un valor algo más bajo que lo que arriba se ha indicado, por ejemplo entre 20 y 100°C.

En los productos del procedimiento grupos amino

10 eventualmente presentes, incluido el átomo de nitrógeno en posición 1, pueden ser alcoholados o cuaternizados por medio de los radicales  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$ ,  $\text{R}_c$  o  $\text{R}_5$ . Asimismo, estos grupos que contienen nitrógeno pueden ser acilados con

15 ácidos alifáticos o con derivados de ácidos de los mismos capaces de reaccionar. Por ejemplo, compuestos de la fórmula I, en donde  $\text{R}_5$  es un átomo de hidrógeno y/o  $\text{R}_1$  así como también  $\text{R}_2$  son un grupo amino o el grupo  $-\text{NR}_a\text{H}$  pueden ser alcoholados en el nitrógeno de manera en sí conocida.

En calidad de agentes de alcoholación entran en considera-

20 ción por ejemplo: ésteres de la fórmula  $\text{R}'_5\text{Hal}$ ,  $\text{ArSO}_2\text{OR}'_5$  y  $\text{SO}_2(\text{OR}'_5)_2$ , siendo Hal un átomo de halógeno (especialmente cloro, bromo o yodo) y Ar un radical aromático tal como por ejemplo un radical fenilo o naftilo eventualmente sustituido con uno o varios radicales alcoholo inferior

25 y  $\text{R}'_5$ , con excepción de hidrógeno, puede tener los signi-

425686



5 ficados indicados para  $R_5$ . Además de ello  $R'_5$  puede ser también un grupo alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxi, un grupo nitrilo, un grupo carbamido, un grupo carbalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo o un átomo de halógeno. Este último entra en consideración, por ejemplo, de modo adicional cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  son grupo amino. Ejemplos de ello son ésteres alcohílicos de ácido para-toluensulfónico, sulfatos de

10 dialcohilo 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

15 como alcoholes, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o acetona así como mezclas de los disolventes antedichos. Para la alcoholación mediante halogenuros de alcohilo (por ejemplo yoduros) en presencia de NaH se ha manifestado como favorable por ejemplo una mezcla de tolueno y un

20 poco de dimetilformamida (0,1 a 5%, por ejemplo 0,5%).

La acilación se puede efectuar en disolventes o agentes de suspensión inertes tales como dioxano, dimetilformamida, benceno, tolueno a temperaturas entre 0 y 200°C.

25 Como agentes de acilación entran en consideración: cetenas

425686 2F



así como halogenuros de ácido, anhídridos de ácido o ésteres de ácido 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, eventualmente con  
5 adición de un agente fijador de ácidos tal como carbonato de potasio o etilato de sodio o de una amina terciaria, por ejemplo trietilamina. Los ésteres son en especial los formados con alcoholes alifáticos inferiores. En la alcoholilación y acilación se puede proceder también preparando  
10 primero un compuesto de metal alcalino a partir del compuesto de la fórmula I que ha de ser hecho reaccionar en donde  $R_4 = H$  haciéndolo reaccionar en un disolvente inerte tal como dioxano, dimetilformamida, benceno o tolueno con un metal alcalino, con hidruros de metal alcalino o con amidas de metal alcalino (especialmente sodio o compuestos  
15 de sodio) a temperaturas entre 0 y 150°C y agregando luego el agente alcoholilante o acilante. En calidad de agente de acilación puede servir en este caso también dióxido de carbono, con lo cual se obtienen compuestos de la fórmula I en que  $R_4 = COOH$ .  
20

En lugar de los agentes de alcoholilación y acilación indicados pueden utilizarse también otros agentes equivalentes químicamente y habituales en la ciencia química (véase por ejemplo también: L. F. y Mary Fieser  
25 "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc.



425686

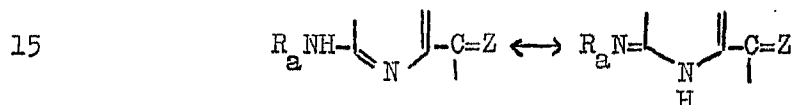
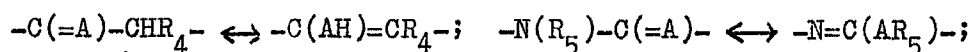
25



caso con 1 a 6 átomos de carbono) tales como trietilamina, aminoetanol y di(hidroxietil)amina.

5 A partir de las sales de los compuestos se pueden preparar de modo usual nuevamente las bases libres, por ejemplo por tratamiento de una solución en un medio orgánico, tal como alcoholes (metanol) con carbonato de sodio o lejía de sosa.

10 Compuestos de la fórmula I pueden presentarse también en formas tautómeras. Dichas formas tautómeras son por ejemplo los siguientes pares de estructuras:



20 Los compuestos pueden presentarse en estos casos total o parcialmente en una de las formas tautómeras posibles. En general en las condiciones de trabajo y almacenamiento normales se presenta un equilibrio.

25 Los compuestos de la fórmula I, que contienen átomos de carbono asimétricos y que en general resultan en forma de racematos, pueden ser desdoblados de manera en sí conocida, por ejemplo con ayuda de un ácido ópticamente activo, en los isómeros ópticamente activos. No

425686



obstante, también es posible emplear de antemano una sustancia de partida ópticamente activa, obteniéndose entonces como producto final una forma ópticamente activa o diastereoisómera correspondiente.

5 Los compuestos de acuerdo con el invento son apropiados para la preparación de composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas o medicamentos pueden contener uno o varios de los compuestos de acuerdo con el invento o también mezclas de los mismos con otras sustancias farmacéuticamente activas. Para la producción de los  
10 preparados farmacéuticos se pueden utilizar los excipientes y sustancias auxiliares farmacéuticas usuales. Los medicamentos pueden ser administrados por vía enteral, parenteral, oral o perlingüal. Por ejemplo, la administración  
15 puede efectuarse en forma de tabletas, cápsulas, píldoras, grageas, supositorios, pomadas, jaleas, cremas, polvos para espolvorear, líquidos, polvos o aerosoles. Como líquidos entran en consideración, en especial, por ejemplo: soluciones o suspensiones oleosas o acuosas, emulsiones, soluciones o suspensiones acuosas y oleosas inyectables.  
20

Por ejemplo entran en consideración los compuestos de la fórmula general I, en donde los símbolos  $R_1$  hasta  $R_5$  así como A y Z tienen los siguientes significados:

25  $R_1$  :  $NH_2$ , grupo dialcoholamino inferior (radicales alcoholilo con 1 a 3 átomos de carbono), grupo morfolino,

425686

26



grupo piperidino, grupo oxietilamino.

$R_2$  : flúor, cloro,  $CF_3$ , CN o grupos alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, especialmente el grupo metilo, en cada caso preferiblemente en posición orto o para, hidrógeno, especialmente H, flúor o cloro, prefiriéndose la posición orto.

$R_3$  : hidrógeno, y además de ello también flúor o cloro, prefiriéndose la posición orto.

$R_4$  : hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo hidroxilo o el grupo carboxilo, especialmente H o el grupo hidroxilo o bien el grupo hidroxilo acilado.

$R_5$  : el grupo bencilo o un grupo alcoholo o alquilonilo con 1 a 4 átomos de carbono especialmente el grupo metilo, grupo isopropilo, grupo alilo o grupo butenilo-(2) o un grupo oxialcoholo con 2 a 6 átomos de carbono, especialmente 2 a 4 átomos de carbono, preferiblemente el grupo oxietilo o un grupo dialcoholaminoetilo o dialcoholaminopropilo o dialcoholaminoisopropilo o un grupo morfolinoalcoholo o piperidinoalcoholo, conteniendo los radicales alcoholo preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo el grupo dietilaminoetilo, morfolinoetilo o piperidinoetilo), o el grupo ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo, especialmente H o un

425686

26 ABR.



grupo alcoholo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo el grupo metilo.

5 A: Especialmente oxígeno, 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,

Z : nitrógeno o NO.

10 Un efecto especialmente favorable lo poseen los compuestos de la fórmula I, en donde R<sub>1</sub> es: un grupo dimetilamino, dietilamino, trimetilamino, morfolino u oxietilamino.

15 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 Los compuestos de partida para este procedimiento pueden ser preparados según las solicitudes españolas números 409.090 y 409.089 o de manera exactamente análoga a los procedimientos allí descritos.

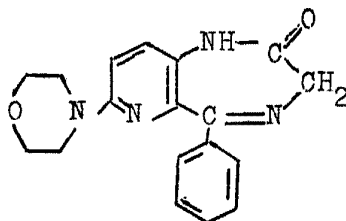
25

425686

Ejemplo 1

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

5



Una mezcla de 13,5 g (0,05 moles) de 5-fenil-6-  
 10 -aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2) y 50  
 ml de morfolina anhidra son mantenidos a 130°C con agita-  
 ción durante 1 hora. Luego se enfría, se vierte sobre hie-  
 lo y después de 1 hora se filtra con succión la sustancia  
 sólida precipitada. Esta es disuelta en cloroformo, la so-  
 15 lución en cloroformo es extraída por agitación con 200 ml  
 de ácido clorhídrico al 2% y la capa acuosa es separada.  
 Luego se neutraliza, con enfriamiento con amoníaco acuoso,  
 separándose por cristalización el producto deseado. Ren-  
 dimiento 10 g; p. de f. 265 hasta 270°C.

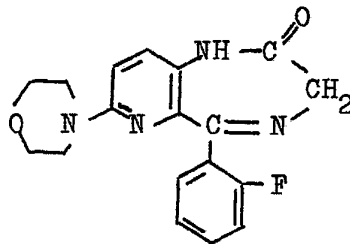
20

Puede efectuarse recristalización en un poco de  
 n-propanol.

Ejemplo 2.

5-(orto-fluoro-fenil)-6-aza-7-morfolino-1,2-dihidro-3H-1,4-  
 25 benzodiazepinona-(2)

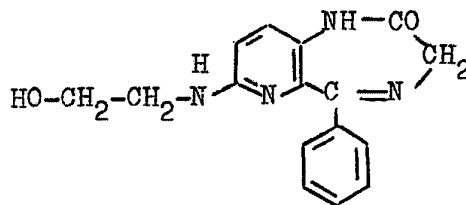
425686



5 Una mezcla de 10 g de 5-(orto-fluoro-fenil)-6-  
 aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2) y 50  
 ml de morfolina anhidra es calentada a 130°C con agitación  
 durante 1 hora. Después de enfriamiento se vierte sobre  
 hielo y después de una hora se filtra con succión la sustan-  
 10 cia precipitada. Esta es disuelta en cloroformo, luego es  
 extraída por agitación con 200 ml de HCl al 2% y la fase  
 acuosa es neutralizada con amoníaco diluído, con enfriamien-  
 to. El producto deseado cristaliza a partir de la solu-  
 ción acuosa (4g) y es recristalizado en un poco de etanol  
 15 con adición de bencina.  
 P. de f. 227 a 240°C.

Ejemplo 3

20 5-fenil-6-aza-7-(2-hidroxi-etilamino)-1,2-dihidro-3H-1,4-  
 benzodiazepinona-(2)



25

425686



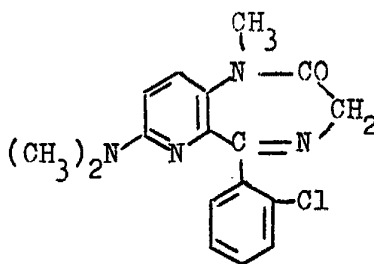
Una mezcla de 13,5 g (0,05 moles) de 5-fenil-6-  
-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2) y 50  
ml de etanolamina anhidra es agitada a 100°C durante una  
hora, luego es vertida sobre hielo y extraída con 100 ml  
de éter. La capa en éter es lavada varias veces con agua,  
5 secada, y luego con HCl isopropanólico se precipita el  
clorhidrato del compuesto deseado. Este cristalizó al tritu-  
rar, es filtrado con succión y recristalizado en n-propanol.  
Rendimiento: 5 g; p. de f. 210 a 215°C.

10

Ejemplo 4


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

15



20

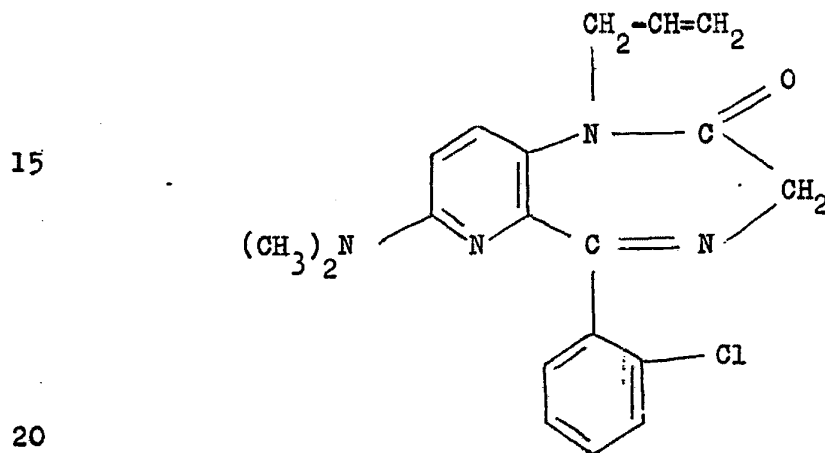
A una solución de 6 g de 5-(orto-clorofenil)-6-  
aza-7-dimetilamino-1,2-dihidro-3H-1,4-diazapinona-(2)  
(Ejemplo 7) en 50 ml de dimetilformamida anhidra se añaden  
con agitación y bajo nitrógeno, a la temperatura ambiente,  
25 0,9 g de hidruro de sodio (57% en aceite blanco) y se agi-

425686 19 

ta durante una hora, subiendo la temperatura transitoria  
mente a 40°C. Luego se añaden gota a gota 3 g. de yoduro  
de metilo, a continuación de lo cual la temperatura su-  
be a 50°C. Se agita durante 2 horas y después se añaden  
5 200 ml. de agua. El aceite precipitado cristaliza al  
triturar y reposar. La sustancia es recrystalizada en un  
poco de metanol. Punto de fusión 158-162°C.

Ejemplo 5

10 1-alil-5-(orto-clorofenil)-aza-7-dimetilamino-1,2,dihid-  
dro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)



El compuesto se preparar partiendo de 5,5 g de  
5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-dimetilamino-1,2,-dihidro-  
-3H-1,4-diazepinona-(2) y 3 g de bromuro de alilo, aná-  
25 logamente al Ejemplo 4 y se recrystaliza. Punto de fusión

425686

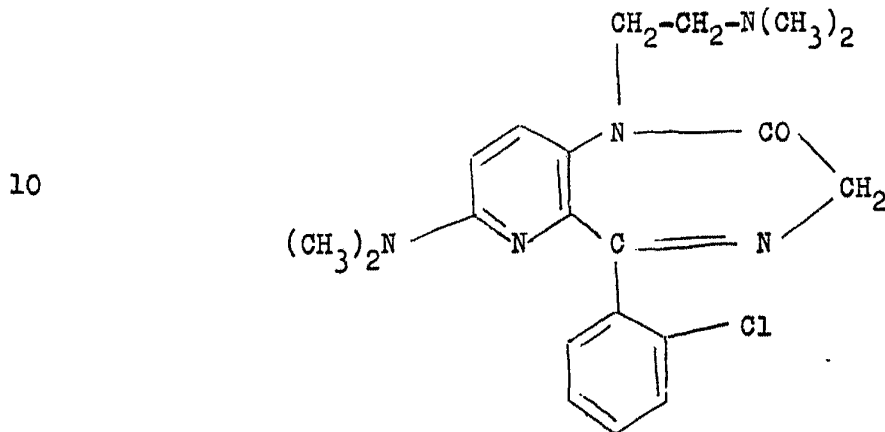
19



113-115°C.

Ejemplo 6

1-[1-dimetilaminoetil-(2)]-5-(orto-clorofenil)-6-aza-  
 5 -7-dimetilamino-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)



15

A una solución de 32 g de 5-(orto-clorofenil)-  
 -6-aza-7-dimetilamino-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepino  
 na-(2) en 200 ml de dimetilformamida anhidra se añaden  
 con agitación 3,3 g de hidruro de sodio (al 80% en acei  
 20 te blanco) y se hace reaccionar durante 30 minutos. A  
 continuación se calienta a 70°C y se añaden 20 g de clo  
 ruro de dimetilaminoetilo (base) recién preparado en un  
 poco de dimetilamida. A continuación se calienta a 100°C  
 y se agita durante 30 minutos. La solución es filtrada,  
 25 a continuación se añaden ácido clorhídrico isopropanóli

9.9.74  
 C.M.H.

425686

19



5 co 6N hasta llegar a reacción ácida y 700 ml de éter. Se separa por decantación del jarabe precipitado, el jarabe es lavado con acetona y disuelto en un poco de agua. La solución es hecha amoniaca, a continuación de lo cual la base precipita primero en forma oleosa y cristaliza al cabo de algún tiempo. Se recristaliza en cloruro de metileno-ciclohexano. Rendimiento 12g; p. de f.: 119-120°C.

10 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Austria, el 27 de Abril de 1973, con el nº A 3772/73, se acoge a los 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 solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25

1ª.- Procedimiento para la preparación de 6-

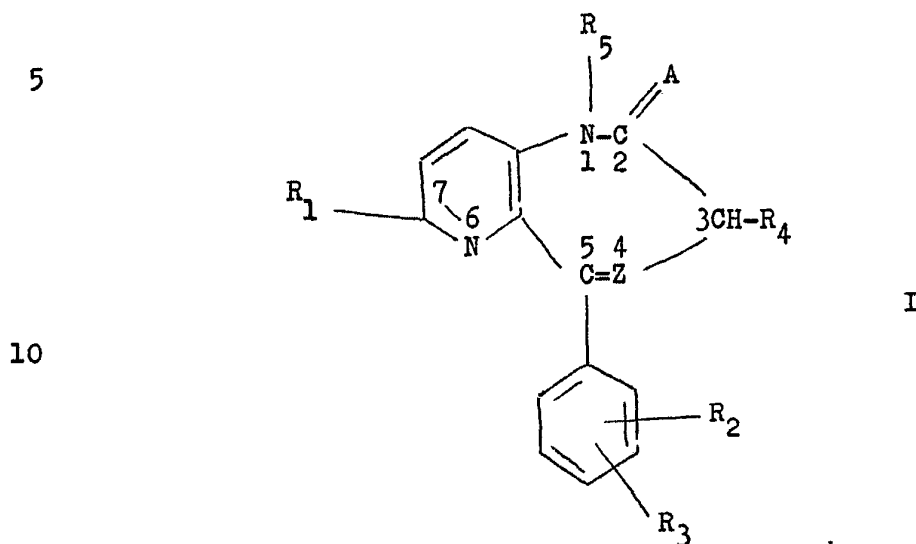
MCE

425686

19 SEP 1974



-aza-3H-1,4-benzodiazepinas y 6-aza-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinas de la fórmula general



15 en donde el símbolo  $R_1$  es el grupo  $-NR_aR_b$ ,  $-NR_aR_bR_c$  o  $-NR_aAcilo$  y  $R_a$ ,  $R_b$  y  $R_c$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno, grupos alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono o grupos alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono, que pueden estar sustituidos con un grupo hidroxilo, un

20 grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxi, un grupo nitrilo, un grupo carbamido, un grupo carbalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo o un átomo de halógeno, y Acilo es un grupo acilo alifático con 2 a 6 átomos de carbono y en donde el grupo

25  $-NR_aR_b$  pueden estar cerrado para formar un anillo satu-

mCe

9.9.74  
C.M.H.

425686 19



rado de 5, 6 o 7 miembros, que eventualmente puede con-  
tener otro átomo de oxígeno o de nitrógeno o un átomo  
de nitrógeno sustituido con un grupo alcoholo con 1 a  
4 átomos de carbono; los símbolos  $R_2$  y  $R_3$ , que son igua  
5 les o diferentes, significan hidrógeno átomos de haló-  
geno, el grupo trifluorometilo, el grupo nitro, el grupo  
nitrilo, el grupo hidroxilo, grupos alcoholo de bajo peso  
molecular, grupos alcoxi de bajo peso molecular y  $R_2$  pue  
de ser también el grupo  $-NR_aR_b$ ,  $-NR_aR_bR_c$  o el grupo  
10  $-NR_a$ Acilo, teniendo  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  y Acilo los significados  
indicados y pudiendo significar en este caso  $R_1$  también  
un átomo de halógeno; el símbolo  $R_4$  significa un átomo  
de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo acila-  
do con ácidos monocarboxílicos o dicarboxílicos alifá-  
15 ticos con 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de  
bajo peso molecular, un grupo alcoholo de bajo peso mo-  
lecular, un grupo bencilo, un grupo acilo alifático de  
bajo peso molecular, un grupo carboxi o un grupo carbal-  
coxi de bajo peso molecular; el símbolo  $Z$  significa un  
20 átomo de nitrógeno o el grupo NO; y el símbolo  $R_5$  signi-  
fica un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de bajo  
peso molecular eventualmente sustituido con un radical  
cicloalcoholo con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo al-  
quenilo de bajo peso molecular, un grupo cicloalcoholo  
25 con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoholo

ME



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 átomo de nitrógeno con

5 radicales alcohilo de bajo peso molecular, pudiendo formar dos radicales alcohilo juntamente con el átomo de nitrógeno también un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, que también pueden contener otro átomo de nitrógeno o de oxígeno; y el símbolo A significa un átomo

10 de oxígeno o de azufre o el grupo  $=NR_5$ , el grupo  $=NOR_5$ , el grupo  $=NR-NHR_5$  o dos átomos de hidrógeno, pudiendo estar presente la agrupación  $-N(R_5)-C(=A)-CHR_4$  también en la forma isómera,  $-N=C(AR_5)-CHR_4-$  o  $-N(R_5)-C(AR_4)=CH-$ , sus formas tautómeras, sus sales y sus compuestos cuaternarios, caracterizado porque se hace reaccionar un

15 compuesto de la fórmula I en donde  $R_1$  es un átomo de halógeno, y los restantes símbolos tienen los significados indicados, con un compuesto de la fórmula  $HNR_aR_b$  o  $NR_aR_bR_c$  o  $NHR_a$ .Acilo, en donde  $R_a$ ,  $R_b$  y  $R_c$  así como

20 Acilo tienen los significados indicados; y eventualmente los productos obtenidos según el procedimiento son acilados con ácidos o derivados de ácidos alifáticos con 2 a 6 átomos de carbono en las posiciones 1, 2 y/o 3 y/o junto a los grupos amino existentes, y/o grupos amino eventualmente presentes así como el átomo de ni-

25

*m/e*

425686

19 SET



trógeno contenido en el radical  $R_5$  son alcoholados o cuaternizados mediante los radicales  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  o  $R_5$ .

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

5

3<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1<sup>a</sup> caracterizado porque  $R_1$  es un grupo alcoholamino con 1 a 6 átomos de carbono o un grupo dialcoholamino con radicales alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo oxialcoholamino con 2 a 4 átomos de carbono o un grupo bencilamino o un radical morfolino, pirrolidino, piperidino u homopiperidino, pudiendo  $R_1$  estar cuaternizado también mediante otro grupo alcoholo adicional con 1 a 3 átomos de carbono, los radicales  $R_2$  o  $R_3$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno, flúor, cloro o bromo,  $R_4$  es hidrógeno o un grupo hidroxilo o un grupo alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono y  $R_5$  es hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono y Z es un átomo de nitrógeno o el grupo NO, y A es un átomo de oxígeno o de azufre.

10

15

20

4<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque  $R_1$  es un grupo alcoholamino con 1 a 6 átomos de carbono o un grupo dialcoholamino con radi-

25

*mle*

425686

19 SET



5 cales alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo oxial  
cohilamino con 2 a 4 átomos de carbono o un grupo benci  
lamino o un radical morfolino, pirrolidino, piperidino  
u homopiperidino,  $R_2$  es hidrógeno, cloro, flúor o bromo,  
 $R_3$  es hidrógeno,  $R_4$  es hidrógeno o un grupo hidroxí o un  
grupo alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono y  $R_5$  es hidró  
geno o un grupo alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono y  
Z es un átomo de nitrógeno o el grupo NO, y Hal es un  
átomo de oxígeno o de azufre.

10 5ª.- Procedimiento para la preparación de 6-  
-aza-3H-1,4-benzodiazepinas y 6-aza-1,2-dihidro-3H-1,4-  
-benzodiazepinas.

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

15 Esta Memoria consta de veinticinco hojas escri  
tas a máquina por una sola cara.

Madrid,

19 SET. 1974

P.A.

Fernando de Elzabu  
Per Poder.

mCe

9.9.74  
C.M.H.