



RAN 4008/262

**428 597**

Int. Cl. C 07 D / 1 A 6 1 K

**428 597**

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

**428597**

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZODIACEPINA" a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza)

= . =

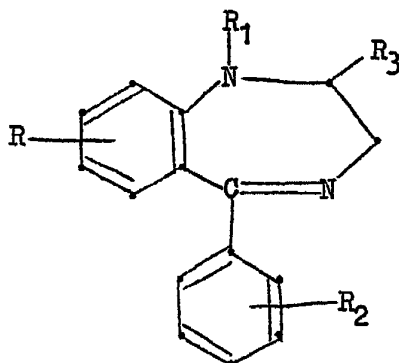
MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a derivados de benzodiazepina. Más particularmente, este invento abarca las 1-alquilo inferior-1,4-benzodiazepinas substituídas en la posición 2 por un grupo de ciano, carboxamido o alfa-alcoxilo inferior-alfa-imino-metilo. Este invento comprende además procedimientos para preparar estas nuevas benzodiazepinas.

Más concretamente, los derivados de benzodiazepina del presente invento son compuestos de la fórmula general.



428 597



(I)

5.

en la que

10. R representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, nitro, ciano, alcoxilo inferior o alquiltio inferior,

R<sub>1</sub> significa alquilo inferior,

R<sub>2</sub> significa hidrógeno o halógeno y

15. R<sub>3</sub> significa ciano, carboxamido o alfa-alcoxilo inferior-alfa-imino-metilo,

y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia.

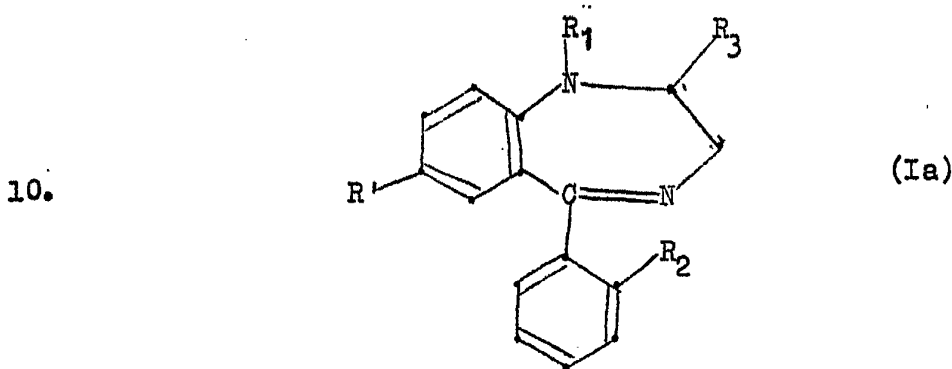
20. En la forma que aquí se usa, la expresión "alquilo inferior" tanto sola como en combinación, se refiere a los grupos hidrocarbúricos, de cadena lineal y de cadena ramificada, que contienen de 1 a 7 (preferentemente, de 1 a 4) átomos de carbono, como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, butilo, etc. La expresión "halógeno" se refiere a todas las cuatro formas de éste, o sea bromo, cloro, flúor y yodo. La expresión "alcoxilo inferior" designa los grupos hidrocarbonoxílicos, de cadena lineal o ramificada, que contienen de 1 a 7 (preferentemente, de 1 a 4) átomos de carbono, como metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc.

25.

Una clase preferida de los compuestos comprendi -



dos en el ámbito de la fórmula I anterior es la de aquellos en los que R significa hidrógeno o halógeno y está situado en la posición 7 de la porción benzodiazepínica, mientras que R<sub>2</sub> es hidrógeno o halógeno y está situado en la posición orto del anillo fenílico 5; es decir, los compuestos de la fórmula general



en la que

15. R' significa hidrógeno, halógeno o nitro, mientras que

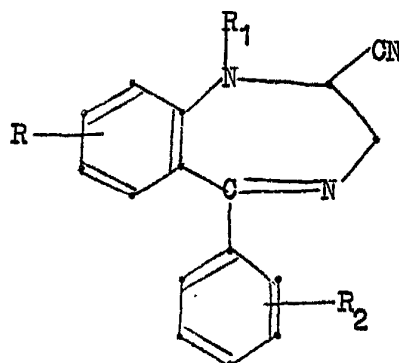
R<sub>1</sub> hasta R<sub>3</sub> tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

20. y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

25. Cuando el sustituyente R en los compuestos de la fórmula I anterior es halógeno, se prefiere el cloro; mientras que cuando el sustituyente R<sub>2</sub> es halógeno, se prefieren el cloro y el flúor. El grupo alquílico inferior preferido para el sustituyente R<sub>1</sub> es un grupo metílico.

Una clase particular de los compuestos comprendidos dentro del ámbito de la fórmula I anterior es la de aquellos en los que R<sub>3</sub> significa ciano, o sea los compuestos de la fórmula general

428 597



(Ib)

5.

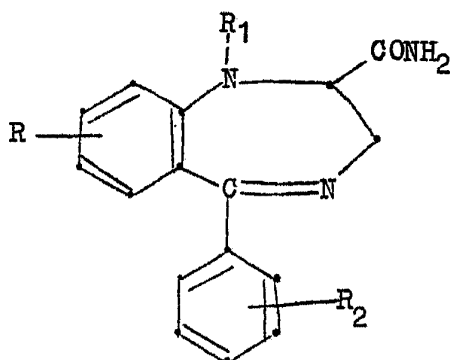
en la que

R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el mismo significado que se les ha atribuído antes.

10.

Todavía otra clase particular de los compuestos comprendidos dentro del ámbito de la fórmula I anterior es la de aquellos en los que R<sub>3</sub> significa carboxamido, o sea los compuestos de la fórmula general

15.



(Ic)

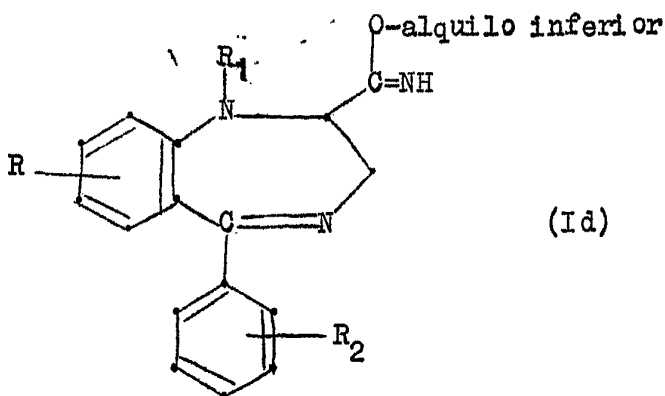
20.

en la que

R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el mismo significado que se les ha atribuído antes.

25.

Otra clase particular de los compuestos comprendidos dentro del ámbito de la fórmula I anterior es la de aquellos en los que R<sub>3</sub> significa un grupo de alfa-alcoxilo inferior alfa-imino-metilo, o sea los compuestos de la fórmula general



5.

en la que

R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

10.

Los más preferidos de los compuestos de la fórmula I anterior son :

la 7-cloro-2-ciano-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina,

15.

la 7-cloro-2-ciano-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina,

la 2-carbamoil-7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina y

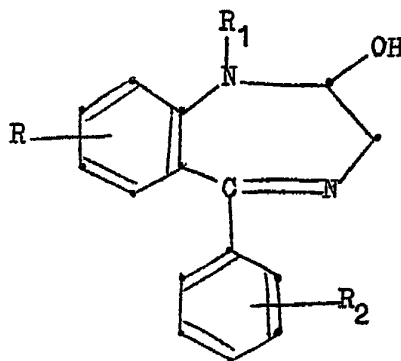
20.

la 7-cloro-2,3-dihidro-2-(1-imino-1-metoximetil)-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina.

Los compuestos de la fórmula I anterior y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia se preparan según un procedimiento que comprende

a) para la preparación de los compuestos de la fórmula I, en donde R<sub>3</sub> significa ciano, someter a cianación un compuesto de la fórmula general

25.



(II)

5.

en la que

10.

R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado expuesto antes,

o bien

b) para la preparación de los compuestos de la fórmula I, en donde R<sub>3</sub> significa carboxamido, tratar un compuesto

15.

2-ciano respectivo con un ácido o una base,

o bien

c) para la preparación de los compuestos de la fórmula I, en donde R<sub>3</sub> significa alfa-alcoxilo inferior-alfa-amino-

20.

metilo, tratar un compuesto 2-ciano respectivo con un cianuro de metal alcalino en presencia de un alcohol inferior, y, si se desea, convertir un compuesto obtenido en una sal aceptable en farmacia .

25.

La conversión del compuesto de la fórmula II al derivado 2-ciano de la fórmula Ib puede realizarse tratando dicho compuesto con cualquier reactivo que genere HCN en la mezcla reaccional. Así, puede tratarse el compuesto de la fórmula II con una mezcla acuosa de un cianuro de metal alcalino (como el cianuro potásico o el sódico) y ácido acético glacial en un disolvente apropiado. Los di-

428 597



solventes apropiados incluyen los disolventes orgánicos inertes, como los éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano), los hidrocarburos halogenados (como el cloruro de metileno y el cloroformo), etc. La temperatura no es crítica para este aspecto del procedimiento y por consiguiente esta reacción de cianación se efectúa con preferencia a la temperatura del ambiente.

- 5.
- En alternativa, el compuesto 2-hidroxílico de la fórmula II puede ser convertido en el compuesto de la fórmula Ib haciéndolo reaccionar con una cianohidrina (por ejemplo, con acetón-cianhidrina). En esta reacción el reactivo cianhidrínico sirve también de sistema disolvente. Cuando se usa como agente cianante una cianohidrina, esta reacción se efectúa de conveniencia a temperaturas elevadas, de preferencia en la gama de unos 80° a 100° C. Dado que, como se ha indicado antes, la cianación del compuesto 2-hidroxílico se realiza mediante un reactivo que genera HCN en el medio reaccional, la conversión del compuesto de la fórmula II en el derivado 2-ciano de la fórmula Ib puede realizarse también añadiendo HCN a una solución del compuesto de la fórmula II.
- 10.
- 15.
- 20.

- El compuesto de la fórmula Ib así obtenido puede usarse luego como material de partida para el compuesto respectivo de la fórmula I en que R<sub>3</sub> significa carboxamido, o sea un compuesto de la fórmula Ic. La conversión del grupo ciano de la posición 2 en el grupo carboxamido de la posición 2 puede realizarse tratando el compuesto 2-ciano con un ácido o con una base. Si esta conversión se efectúa por tratamiento ácido del derivado 2-ciano, se emplea un ácido
- 25.



mineral (como el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico) acuoso. Se prefiere que la concentración del reactivo ácido se halle entre 5 y 15 N. En este caso el reactivo de ácido mineral acuoso sirve también de sistema disolvente. Esta  
5. reacción se lleva a cabo preferentemente a temperaturas altas; lo más preferentemente, a unos 100°C.

Como se ha indicado antes, la conversión del derivado 2-ciano en el derivado 2-carboxamido respectivo puede efectuarse también tratando el compuesto 2-ciano con una  
10. base. Las bases idóneas para este fin incluyen los hidróxidos de metal alcalino (como el hidróxido sódico y el potásico). Esta reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un disolvente orgánico inerte. Los disolventes apropiados incluyen los alcoholes inferiores (como el metanol, el etanol, el propanol, etc.) Es cómodo efectuar esta  
15. reacción a temperaturas elevadas, y se prefiere la temperatura de reflujo del medio reaccional.

Los derivados de 2-ciano-benzodiazepina de la fórmula Ib preparados tal como se ha descrito anteriormente pueden servir también de material de partida para la preparación del compuesto de la fórmula I en que R<sub>3</sub> significa un grupo de alfa-alcoxilo inferior-alfa-imino-metilo, o sea los compuestos de la fórmula Id expuesta antes. La conversión del derivado 2-ciano en el iminoéter de la fórmula  
20. Id se efectúa tratando el material de partida con un cianuro de metal alcalino (como el cianuro sódico o el potásico) en presencia de un alcohol inferior (como metanol, etanol, propanol, etc.). Como resulta evidente del curso de esta  
25. reacción, el grupo alcoxílico inferior del producto final



de la fórmula Id es aportado por el reactivo alcoólico inferior. Así pues, cuando se desea un grupo metoxílico en el producto final, se emplea metanol en la reacción. El reactivo alcoólico inferior sirve también de sistema disolvente para esta reacción. Es apropiado efectuar esta reacción a temperatura elevada, y de preferencia mediante calentamiento del medio reaccional a unos 100° C.

- Los compuestos de la fórmula I anterior forman sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con los ácidos inorgánicos y con los ácidos orgánicos. Así, los compuestos de este invento forman sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como los ácidos halohídricos (por ejemplo, ácido clorhídrico y ácido bromhídrico) y con ácidos orgánicos tales como el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido canfosulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido toluensulfónico, el ácido salicílico, el ácido ascórbico, el ácido maleico, el ácido succínico, el ácido fórmico, el ácido acético, etc.

- Los compuestos de la fórmula I antes expuesta, lo mismo que sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, son útiles como anticonvulsivantes, relajadores musculares y sedantes. Así pues, estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos. Se los puede usar, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos, o sus sales, en mezcla con un material farmacéutico de vehículo, orgánico o inorgánico, que sea apto para aplicación enteral o parenteral, como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites

428597



vegetales, goma arábica, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (como pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones).

5. Pueden estar esterilizados y/o contener suplementos, tales como agentes de conservación, estabilizadores, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o tampones. Pueden contener además otras sustancias de utilidad terapéutica.

10. Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse en dosis ajustadas a las necesidades individuales y acomodadas a las exigencias terapéuticas de la situación. Las dosis farmacéuticas convenientes se hallan en la gama de unos 2 mg a unos 200 mg por día.

La actividad anticonvulsivante de los compuestos de este invento se demuestra en los animales de sangre caliente utilizando la prueba normalizada del antimetrazol. Esta prueba se realizó según el método de Everett y Richard (J.P.E.T., 81: 402, 1944). La  $DE_{50}$  se calculó como la dosis que impediría las convulsiones en el 50% de los ratones experimentados después de administrarles 125 mg/kg de pentilentetrazol por vía subcutánea. Siguiendo estos procedimientos de ensayo, compuestos como

20. la 7-cloro-2-ciano-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina (Compuesto A)

y

la 2-carbamoil-7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina (Compuesto B)

428 597



mostraron una  $DP_{50}$  de  $2,1 \pm 0,15$  y  $3,15 \pm 0,77$ , respectivamente, indicando que estos compuestos tienen actividad anticonvulsivante.

5. La acción sedante y relajadora muscular de los compuestos de este invento se demuestra utilizando la prueba normalizada del choque en la pata. En esta prueba se confina un par de ratones bajo un vaso de precipitados de 1 litro colocado sobre una rejilla que descarga una sacudida a las patas. En un período de 2 minutos se provocan a lo
10. menos cinco episodios de lucha. Se marcan y tratan preliminarmente pares de ratones una hora antes de un segundo choque y se utilizan intervalos de dosis logarítmicos hasta un máximo de 10 mg/kg. A la dosis bloqueadora en el 100%, tres de cada tres pares deben estar impedidos para luchar.
15. Las mediciones se realizan en el nivel de dosis con que se observa el bloqueo de 100% y los resultados se expresan como la dosis, en mg/kg, que bloquea la respuesta de lucha por una hora ( $DP_{50}$ ). Siguiendo estos procedimientos de ensayo, el compuesto A mostró una  $DP_{50}$  de 6,25 mg/kg, el compuesto B mostró una  $DP_{50}$  de 10,0 mg/kg y la 7-cloro-2,3-dihidro-2-(1-amino-1-metoximetil)-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina (Compuesto C) mostró una  $DP_{50}$  de 20 mg/kg, indicación de que estos compuestos tienen actividad sedante y relajadora muscular.

25. Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones de este invento. En ellos, todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1

A) Se calentó en baño de vapor durante 20 minutos una



- solución de 2,50 g de 7-cloro-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina en 16 cc de acetonecianhidrina y se la concentró (aspirador de agua: 70-90°, 15 minutos) hasta casi sequedad. La goma que quedó se purificó por cromatografía preparatoria de capa delgada (veinte placas de gel de sílice de 20 cm x 20 cm x 2 mm), utilizando como eluente benceno que contenía 10% en volumen de éter. El producto principal (Rf. 0,25) se aisló en forma de 1,60 g de una goma amarilla que se solidificó con el reposo. La
5. recristalización a partir de metanol dió 7-cloro-2-ciano-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina en forma de prismas amarillos, de punto de fusión 120-122°.
10. B) Se agitó a una temperatura del ambiente, durante media hora, una mezcla de 20,00 g (0,070 moles) de 7-cloro-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina,
15. 10,50 g (0,210 moles) de cianuro sódico en 50 cc de agua, 400 cc de tetrahidrofurano y 120 cc de ácido acético glacial. Luego se neutralizó la mezcla hasta pH 8 con hidróxido sódico 10 molar. Se separó y evaporó la capa tetra-
20. hidrofuránica y se distribuyó el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se secó la fase de cloruro de metileno sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad. El aceite residual (23,00 g), de color anaranjado profundo, se disolvió en 50 cc de benceno y se aplicó a una columna
25. de 600 g de gel de sílice, empacada en benceno, que luego se eluyó con benceno/éter al 10%. Se desecharon los 1,5 litros iniciales del efluente, que contenían productos secundarios, y los 4,5 litros siguientes de efluente se evaporaron hasta sequedad. Por recristalización a partir de meta-



428597

nol, el residuo dió 7-cloro-2-ciano-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina en forma de prismas de color paja y punto de fusión de 121-122°.

EJEMPLO 2

5. Se calentó en baño de vapor una suspensión de 0,65 g (2,1 milimoles) de 7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina en 3 cc de acetón-cianhidrina hasta formarse una solución de color castaño (5 minutos). Se concentró luego la solución hasta casi sequedad (aspirador de agua; 70-90°; 15 minutos) y la goma que quedó se purificó por cromatografía preparatoria de capa delgada (siete placas de gel de sílice de 20 cm x 20 cm x 2 mm), utilizando como eluente benceno que contenía 10% en volumen de éter. El producto principal (Rf 0,25; aspecto incoloro y fluorescente sobre gel de sílice) se aisló en forma de una goma de color amarillo claro. La cristalización de esta goma dejando que la solución en metanol se evaporara lentamente proporcionó 7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina, en forma de prismas incoloros, de punto de fusión 124-125°.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 3

- A) Se calentó durante media hora en baño de vapor una mezcla de 1,50 g (5,0 milimoles) de 7-cloro-2-ciano-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina y 7,0 cc de ácido clorhídrico concentrado.
- 25.

Se vertió la solución en 100 cc de agua con hielo en que se habían disuelto 10,60 g de carbonato sódico y se extrajo en cloruro de metileno el producto deseado. Se secó sobre sulfato sódico anhidro la fase de cloruro de

428597



metileno y se evaporó hasta sequedad. El aceite que quedó dió, 2-carbamoil-7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, por recristalización en éter, en forma de un sólido amorfo, de color amarillo claro y punto de fusión 202-204°.

5.

Por recristalización a partir de metanol se preparó una muestra analítica, la cual dió prismas de color amarillo claro y punto de fusión 204-206°.

B) Se calentó en reflujo durante una hora una mezcla de 150 mg (0,50 milimoles) de 7-cloro-2-ciano-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina y 5,0 cc de hidróxido sódico metanólico (2,50 molar).

10.

Se vertió la mezcla en agua con hielo y se extrajo con cloruro de metileno el producto precipitado. Luego se secó sobre sulfato sódico anhidro la fase de cloruro de metileno y se la evaporó hasta sequedad. El aceite que quedó dió, por cristalización a partir de éter, 2-carbamoil-7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, en forma de un sólido de color amarillo claro y punto de fusión de 202-204°.

15.

20.

#### EJEMPLO 4

Se calentó en reflujo durante 24 horas una mezcla de 295 mg (1,0 milimol) de 7-cloro-2-ciano-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, 330 mg (5,0 milimoles) de cianuro potásico y 25 cc de metanol y después del enfriamiento se evaporó hasta sequedad. Se distribuyó el residuo entre cloruro de metileno y agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro la fase de cloruro de metileno y luego se evaporó hasta sequedad. La mezcla oleosa que quedó

25.



se separó mediante cromatografía preparatoria de capa delgada (tres placas de gel de sílice de 20 cm x 20 cm x 2 mm, reveladas en acetato de etilo). Se recuperó el material de partida no reaccionado (150 mg; Rf 0,74). La banda de Rf 0,2 dió 7-cloro-2,3-dihidro-2-(1-imino-1-metoximetil)-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina en forma de un aceite que a partir de éter orystalizó como una forma amorfa de color amarillo claro y punto de fusión de 142-144°.

5.

EJEMPLO 5

10.

Formulación para cápsulas

	<u>Por cápsula</u>
7-cloro-2-ciano-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina	50 mg
Lactosa	125 mg
15. Almidón de maíz	30 mg
Talco	<u>5 mg</u>
Peso total	210 mg

Se mezcló el fármaco con la lactosa y el almidón de maíz en una mezcladora apropiada.

20.

Se homogeneizó todavía la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora.

Se devolvió a la mezcladora el polvo homogeneizado, se añadió el talco y se homogeneizó a fondo.

25.

Se envasó la mezcla en cápsulas de gelatina dura en una máquina encapsuladora.

EJEMPLO 6

Formulación para cápsulas

	<u>Por cápsula</u>
7-cloro-2-ciano-2,3-dihidro-1-metil-	

428597



	-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina	10 mg
	Lactosa	158 mg
	Almidón de maíz	37 mg
	Talco	<u>5 mg</u>
5.	Peso total	210 mg

Se mezcló el fármaco con la lactosa y el almidón de maíz en una mezcladora apropiada.

Se homogeneizó todavía la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora.

10. Se devolvió a la mezcladora el polvo homogeneizado, se añadió el talco y se homogeneizó a fondo. Luego se envasó la mezcla en cápsulas de gelatina dura en una máquina encapsuladora.

EJEMPLO 7

15. Formulación para pastillas

		<u>Por pastilla</u>
	7-cloro-2-ciano-2,3-dihidro-1-metil-	
	-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina	25,00 mg
	Lactosa	64,50 mg
20.	Almidón de maíz	10,00 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,50 mg</u>
	Peso total	100,00 mg

Se mezcló el fármaco con la lactosa, el almidón de maíz y el estearato de magnesio en una mezcladora apropiada.

25. Se homogeneizó todavía la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora.

Se hicieron trociscos con el polvo mezclado, en una máquina compresora de pastillas.

428 597



Se desmenuzaron los trociscos, y se mezcló bien.  
Se comprimieron pastillas de 100 mg de peso. (Las pastillas pueden ser planas o biconvexas y estar entalladas si se desea).

5.

EJEMPLO 8

Formulación para pastillas

	<u>Por pastilla</u>
7-cloro-2-ciano-2,3-dihidro-1-metil-5-	
-fenil-1H-1,4-benzodiazepina	10,0 mg
10. Lactosa	113,5 mg
Almidón de maíz	70,5 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	8,0 mg
Estearato cálcico	<u>3,0 mg</u>
Peso total	205,0 mg

15.

Se mezcló el fármaco con la lactosa, el almidón de maíz y el almidón de maíz pregelatinizado, en una mezcladora apropiada.

Se pasó la mezcla por una máquina desmenuzadora.

Se devolvió la mezcla a la mezcladora y se la

20.

humedeció con agua hasta obtener una pasta espesa. La masa húmeda se pasó por un tamiz y los gránulos húmedos se secaron sobre bandejas forradas de papel.

Se devolvieron los gránulos secos a la mezcladora se añadió el estearato cálcico y se mezcló bien.

25.

Se comprimieron los gránulos formando pastillas de 200 mg.

EJEMPLO 9

Las formulaciones expuestas en los Ejemplos 5 a 8 pueden prepararse también incorporando en calidad de in

428 597



grediente activo los compuestos siguientes:

2-carbamoil-7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina o

7-cloro-2,3-dihidro-2-(1-imino-1-metoximetil)-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina.

5.

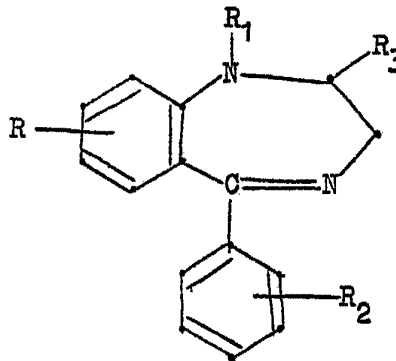
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente U.S.A. serial núm. 383.228 del 27 de julio de 1973.

10.

1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina, de la fórmula general

15.



(I)

20.

en la que

R significa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, nitro, ciano, alcoxilo inferior o alquiltio inferior,

25.

R<sub>1</sub> significa alquilo inferior,

R<sub>2</sub> significa hidrógeno o halógeno y

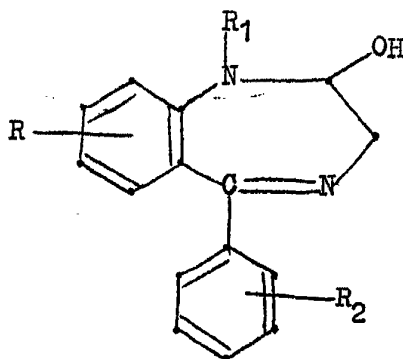
R<sub>3</sub> significa ciano, carboxamido o alfa-alcóxilo inferior-alfa-imino-metilo,

y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia



los cuales constituyen materia activa en la formación de composiciones dotadas de propiedades anticonvulsivas, relajadoras de la musculatura y sedantes, caracterizado porque comprende cuando R<sub>3</sub> significa ciano, someter a cianación,

5. un compuesto de la fórmula general



(II)

10.

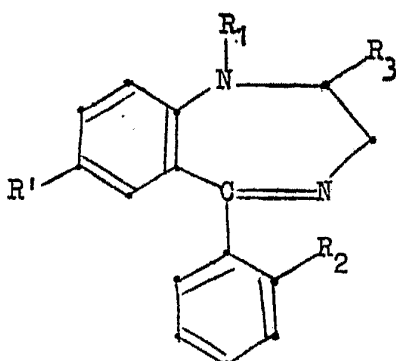
en la que

15. R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado expuesto antes, y, si R<sub>3</sub> significa carboxamido, tratar el compuesto 2-ciano respectivo con un ácido o una base, y, en caso de que R<sub>3</sub> significa alfa-alcoxilo inferior-alfa-imino-metilo, tratar un compuesto 2-ciano respectivo con un cianuro de metal alcalino en presencia de un alcohol inferior,

20. y, si se desea, convertir un compuesto obtenido en una sal aceptable en farmacia.

25. 2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma particular de realización se obtiene un compuesto de la fórmula general

428 597



(Ia)

5.

en la que

10.

R' significa hidrógeno, halógeno o nitro

y

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado expuesto en la reivindicación 1.

15.

3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque en otra forma particular de realización se obtiene un compuesto de la fórmula I ó Ia, en donde R<sub>3</sub> significa ciano.

20.

4.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque en otra forma particular de realización se obtiene asimismo un compuesto de la fórmula I ó Ia, en donde R<sub>3</sub> significa carboxamido.

25.

5.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque especialmente se prepara un compuesto de la fórmula I, en donde R<sub>3</sub> significa alfa-alcoxilo inferior-alfa-imino-metilo.

6.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque también especialmente se prepara la 7-cloro-2-ciano-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina.



7.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque del mismo modo especial se prepara la 7-cloro-2-ciano-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina.

5. 8.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque asimismo especialmente se prepara la 2-carbamoil-7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina.

10. 9.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque también especialmente se prepara la 7-cloro-2,3-dihidro-2-(1-imino-1-metoximetil)-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina.

10.- Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 21 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 26 Julio 1974

p. a.

*JOSE L. MORA*  
Firmado: JOSE L. MORA

MLA