

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A I
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		

RAN 4008/284-000

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		504.924	11 Septiembre 1974		U.S.A.
		602.691	7 Agosto 1975		U.S.A.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D/A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS IMIDAZO [1,5-a] [1,4]DIACEPINICOS"	

71	SOLICITANTE (S)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
BASILEA (Suiza)	

72	INVENTOR (ES)
Rodney Ian Fryer Armin Walser	

73	TITULAR (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.	

74	REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial	

**POOR
QUALITY**

RAN 4008/284-000

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

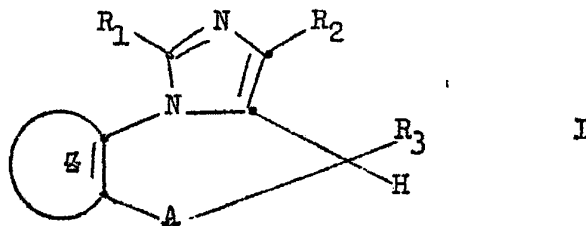
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS
IMIDAZO[1,5-a][1,4]DIACEPINICOS", a favor de la firma suiza
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA
(Suiza).

=.=

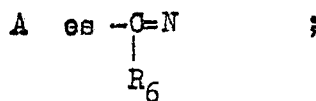
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a la serie de compuestos
imidazo[1,5-a][1,4]diacepínicos farmacológicamente activos.
La estructura química de estos compuestos puede represen-
tarse por medio de la fórmula siguiente:

5.



10. en la que



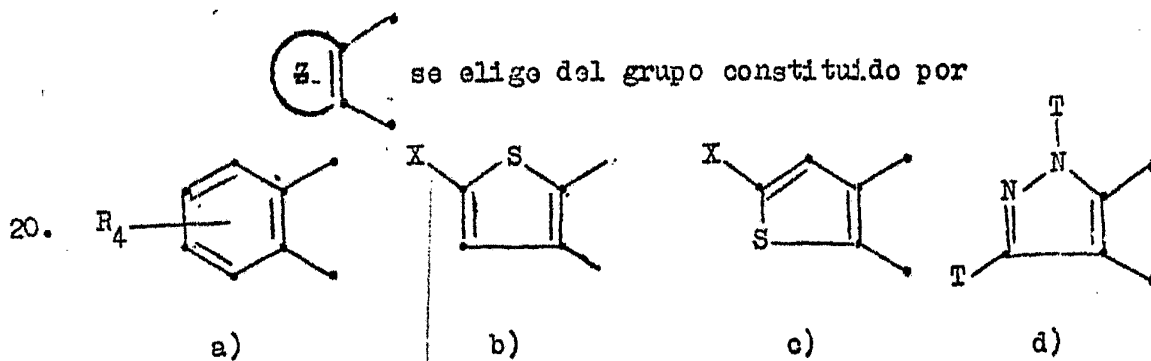
R_1 se elige del grupo constituido por hidrógeno alquilo inferior, fenilo, alcoxi-alquilo inferior, fenilo sustituido, piridilo y aralquilo;

5. R_2 se elige del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior;

R_3 se elige del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior;

10. R_4 se elige del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, amino sustituido, amino hidroxialquilo inferior y alcanilo inferior;

15. R_6 se elige del grupo constituido por fenilo, fenilo mono-sustituido, fenilo di-sustituido, piridilo y piridilo mono-sustituido; y



25. en donde X es hidrógeno, cloro, bromo o yodo y T es hidrógeno o alquilo inferior

y sus sales aceptables en farmacia.

Diversos compuesto análogos derivados de los compuestos anteriores, junto con diversos nuevos inter-

5. mediaros que conducen a los compuestos anteriores, se consideran también dentro del alcance del invento y exhiben actividad farmacológica de por sí o son intermedarios útiles para los compuestos farmacológicamente activos.

10. La expresión "alquilo inferior" tal como se utiliza en esta descripción, comprende radicales de carbono-hidrógeno (C_1-C_7) tanto de cadena lineal como ramificada, de preferencia radicales de carbono-hidrógeno, de C_1-C_4 tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y similares.

15. Por la expresión "alcanoilo inferior", tal como aquí se utiliza, se entiende una fracción de acilo de un ácido alcanoico de C_1-C_7 , de preferencia de C_1-C_4 , por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo y similares, o sea fracciones de la fórmula $R^{20}-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$ en la que R^{20} es alquilo de C_1-C_6 o hidrógeno. También como aquí se utiliza la ex-

20. presión "alcanoilo inferior" comprende una cetona protegida tal como un acetal o cetal que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, por ejemplo un grupo de la fórmula



en la que

R^{20} es alquilo de C_1-C_6 o hidrógeno.

5. El grupo protector cetálico o aldehídico se utiliza para impedir la conversión de la cetona o aldehído para contenido ($R^{20}-\underset{O}{\underset{||}{C}}$) en reacciones de oxidación, reducción y condensación.

Por la expresión "halógeno" se entienden sus cuatro formas, o sea, cloro, bromo, fluor y yodo.

10. La fracción fenílica R_6 puede estar mono- o di-substituida con la condición de que esta di-substitución ocurre en la posición 2,3; 2,5; ó, más preferentemente en la posición 2,6 de la fracción fenílica. Los mono-substituyentes apropiados incluyen halógeno y, de preferencia, se substituyen en la posición 2 de la fracción fenílica.
15. Los di-substituyentes apropiados son 2,6 ó 2,5 di-halógeno. En el caso de piridilo mono-substituido los substituyentes apropiados incluyen halógeno.

20. En el caso cuando R_3 representa alquilo inferior, se produce isomerismo óptico y estos antípodas ópticos y racematos quedan comprendidos en el ámbito de este invento.

Por la expresión "arilo" se entiende una fracción aromática monocíclica substituida o insubstituida

25.

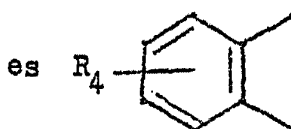
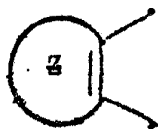
como fenilo, clorofenilo, toliilo y similares.

5. Por la expresión "alcoxilo" se entiende un grupo hidrocarbonoxílico saturado de cadena lineal o ramificada conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 4 átomos de carbono, como metoxilo, etoxilo, propoxilo y similares.

10. Por la expresión "amino substituído" se entiende aquí un grupo $-NH_2$ que puede estar mono o disubstituído por alquilo inferior, por ejemplo grupos de metilamino o dimetilamino y un grupo alcanoilamínico inferior, por ejemplo acetamino que puede luego substituirse en el átomo de nitrógeno por alquilo inferior o arilo, por ejemplo, grupos de metilo, fenilo o toliilo.

15. Por la expresión "aralquilo" se entiende un grupo hidrocarbúrico que tiene estructuras aromáticas y alifáticas o sea, un grupo hidrocarbúrico en donde un átomo H de alquilo inferior se substituye por un grupo de arilo monocíclico, por ejemplo fenilo, toliilo y similares.

20. Los compuestos preferidos son aquellos en donde R_1 es hidrógeno o alquilo inferior, de preferencia metilo; R_3 es hidrógeno;



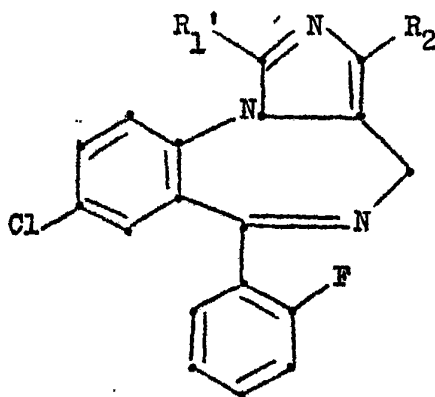
25. tua, de preferencia, en la posición 8 de la molécula imidazo-

benzodiazepina y es hidrógeno, o halógeno, de preferencia cloro; A es $-O-N-$ en donde R_6 es fenilo o halógeno,



5. o fenilo substituido por alquilo inferior, de preferencia halógeno, por ejemplo fluor, con el fluor substituido en la posición 2 de la fracción fenilica, por ejemplo los compuestos de la fórmula

10.



IB

15.

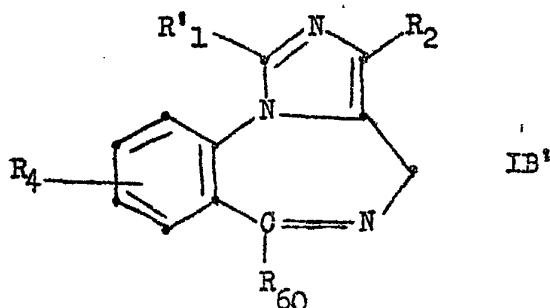
en la que

R_1' y R_2 tienen el significado expuesto en la fórmula IB' que sigue.

20.

Así pues resulta evidente, de cuanto antecede, que un género especialmente preferido incluido dentro del ámbito del presente invento abarca un compuesto de la fórmula

25.



5.

en la que

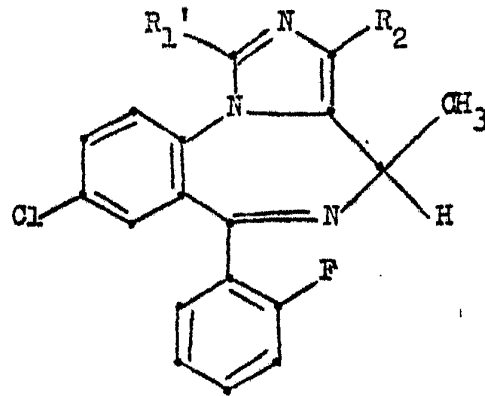
- R₁ es hidrógeno o alquilo inferior, de preferencia metilo,
10. R₄ es hidrógeno o halógeno, más preferentemente cloro, y en una modalidad más preferida cuando se sitúa en la porción benzo fundida de la imidazobenzodiazepina se encuentran en su posición 8,
15. R₆₀ es fenilo o halógeno o fenilo substituído por alquilo inferior, de preferencia halógeno, siendo el fluor el halógeno preferido. El fluor substituído se sitúa, de preferencia, en la posición 2 de la fracción fenilica,
20. R₂ se elige del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior.

Otra clase preferida de los compuestos que quedan comprendidos en el alcance de la fórmula I son aquellos en donde R₁, R₂, R₄, R₆₀ y A tienen el significado expuesto en la fórmula IB' anterior y R₃ es alqui-

25.

lo inferior, de preferencia metilo, por ejemplo los compuestos de la fórmula

5.



IC

10.

Los compuestos de la fórmula IC y sus sales aceptables en farmacia exhiben isomerismo óptico. Un compuesto de esta índole se ha resuelto en sus enantiómeros ópticos siguiendo un procedimiento similar al indicado de forma general en *Advanced Organic Chemistry*, L. Fieser y M. Fieser, 1961, pág. 85-88, Rinholt Publishing Co. Tanto los isómeros ópticos como la forma racémica del compuesto IC exhiben actividad farmacológica. Por ejemplo, en el caso de la sal tartrato de los compuestos de la fórmula IC el isómero (+) es considerablemente más activo que el isómero (-). Si se desea, la actividad inferior del isómero (-) puede convertirse en su forma racémica activa tal como por tratamiento con una base acuosa, por ejemplo, butóxido terciario sódico en presencia de un disolvente orgánico en donde sea soluble el isómero.

15.

20.

25.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se utiliza para incluir sales con ácidos inorgánicos y orgánicos aceptables en farmacia tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido málico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido para-toluensulfónico y similares. Estas sales pueden formarse muy fácilmente por los expertos en el arte, en vista del arte anterior y la naturaleza del compuesto que ha de adoptar forma de sal.

5.

10.

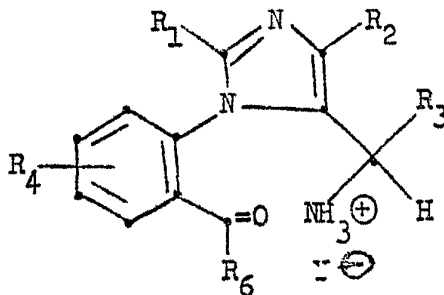
Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables más preferidos de los compuestos de la fórmula IC e ID respectivamente son:

15.

maleato de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina,
maleato de 8-cloro-1,4-dimetil-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina.

20.

Se ha descubierto que ciertos compuestos de la fórmula I en solución se abren para formar los compuestos correspondientes de la fórmula ID,



ID

en la que

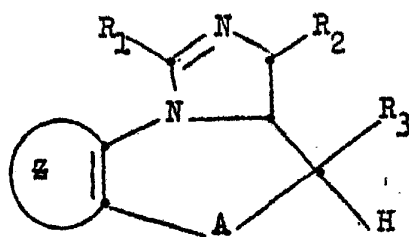
Y es el anión de un ácido orgánico o inorgánico y R_1, R_2, R_3, R_4 y R_6 tienen el significado expuesto en la fórmula I.

5. Estos compuestos abiertos existen en un equilibrio dependiente del pH en solución con compuestos de la fórmula I, o sea, sus compuestos correspondientes de anillo cerrado.

10. Los compuestos de la fórmula ID pueden aislarse como sales de adición de ácido mediante tratamiento de sus compuestos correspondientes de anillo cerrado con un ácido mineral acuoso seguido de evaporación del disolvente. Cuando se aíslan, estas sales exhiben actividad farmacológica comparables con sus afines correspondientes de anillo cerrado.

15. Los compuestos de imidazo [1,5-a][1,4] diazocopina de la fórmula I y las sales de adición de ácido aceptables en farmacia de estos compuestos pueden prepararse deshidrogenando un compuesto de la fórmula

20.



VII

25.

en donde A es $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_6 \end{array}$, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6 y



tienen el significado expuesto en la fórmula I,

si se desea, resolviendo una mezcla racémica en sus enan-
tíomeros ópticos y, si se desea, convirtiendo un compues-
to obtenido en una sal de adición de ácido aceptable en
farmacia.

5.

Según se ha indicado anteriormente, los compues-
tos de la fórmula I pueden hacerse reaccionar directamente
con óxido de etileno u óxido de propileno para producir
los compuestos de la fórmula IA", o sea, los compuestos
del tipo oxazolo. Los parámetros de la reacción y las con-
diciones para efectuar dicha reacción se conocen en el ar-
te, véase por ejemplo la patente estadounidense núm.

10.

3.868 362 expedida el 25 de febrero de 1975 a Fryer y col.

Los compuestos de la fórmula I anterior pueden
prepararse siguiendo los nuevos aspectos de elaboración si-
guientes que forman parte del presente invento.

15.

Los materiales de partida de la fórmula VII pue-
den prepararse mediante la nitrosación de un compuesto de
la fórmula

20.



II

25.

en la que



5.

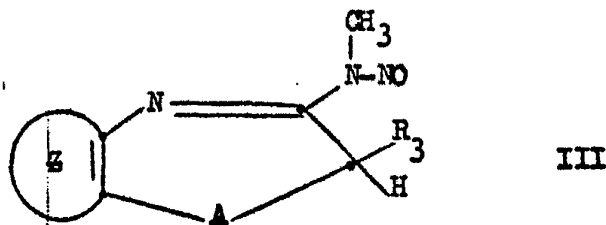


, R_3 y R_6 tienen el significado in-

dicado en la fórmula I, siendo R_4 , adicionalmente, nitro o ciano y siendo R_5 , adicionalmente, nitro-substituido,


para producir un compuesto de la fórmula

10.



15.

en la que

A, R_3 , y  tienen el significado expuesto en

la fórmula II.

20.

Esta nitración puede llevarse a cabo mediante ácido nitroso "formado in situ". Los reactivos que pueden utilizarse incluyen (1) nitritos de metal alcalino, por ejemplo, nitrito sódico, en presencia de ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo, ácido acético glacial, y disolventes acuoso o no acuoso; (2) nitritos alquílicos, por ejemplo, nitrito metílico, en presencia de un disolvente inerte, tal como un alcohol, hidrocarburo clorado,

25.

o por ejemplo, dimetilformamida; y (3) una solución gaseosa de cloruro de nitrosilo en un disolvente inerte y en presencia de un aceptor de ácido tal como piridina. Esta reacción de nitración debe efectuarse por debajo de la temperatura del ambiente, por ejemplo, en la gama de -20°C a 25°C.

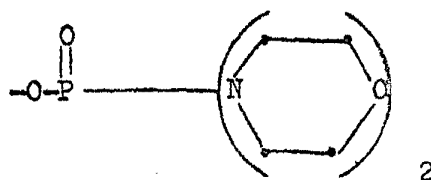
5.

La nitrosoalquilamina en posición 2, o sea

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{-N-NO} \end{array}$, representa un "grupo partiente". Los grupos partientes equivalentes que pueden utilizarse como sustituyentes en la posición 2 incluyen grupos tales como alcóxido, por ejemplo, $-\text{OCH}_3$; alquiltio, por ejemplo, $-\text{SCH}_3$ u o, como cloro; ciano como $-\text{CN}$ y fosfato, por ejemplo

10.

15.



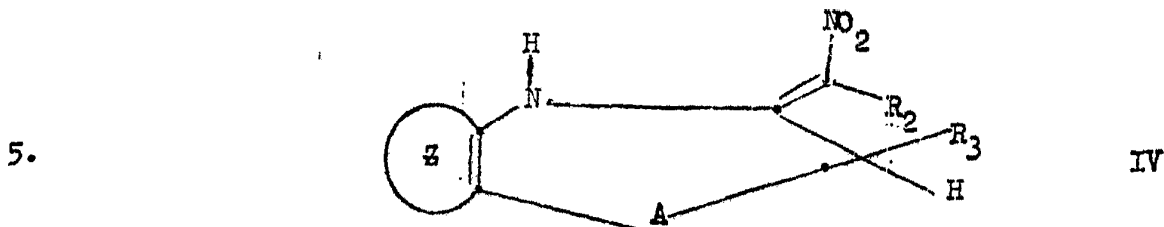
Las reacciones que forman los sustituyentes de alcóxido y alquiltio en posición 2 son bien conocidas en el arte; véase, por ejemplo, G.A. Archer y L.H. Sternbach, Journal of Organic Chemistry, 29, 231 (1964) y patente estadounidense nº 3.681,341, expedida el 1 de agosto de 1972 a Fryer y colaboradores.

20.

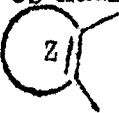
25.

Los compuestos de la fórmula III pueden luego condensarse con un nitroalcano para formar un nuevo inter -

mediario de la fórmula



en la que

10. R_2 es hidrógeno o alquilo inferior,
A, R_3 y  tienen el significado expuesto en la fórmula II.

15. La reacción de condensación se lleva a cabo con un nitroalcano, ($R_2-CH_2-NO_2$), por ejemplo, nitrometano, nitroetano, etc., en presencia de una base que sea lo su ficientemente fuerte para generar el anión de nitroalcano. Las bases apropiadas incluyen los alcóxidos metálicos de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, butóxido, terciario potásico, amidas, por ejemplo amida lítica o hidruros, por ejemplo hidruro sódico. La reacción se lle-

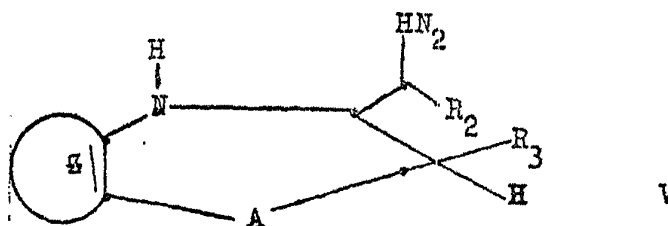
20. va a cabo de preferencia en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o un éter, por ejemplo THF, a temperaturas inferiores o superiores a la temperatura del ambiente, o sea, en la gama de $-50^{\circ}C$ a $150^{\circ}C$, de preferencia alrededor de la temperatura del ambiente.

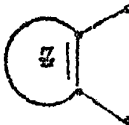
25.

Los nuevos compuestos de la fórmula IV y de la

fórmula V que sigue, además de ser intermediarios principales en la síntesis de los compuestos de la fórmula I, exhiben también actividad como depresivos del sistema nervioso central.

5. Los compuestos de la fórmula IV pueden luego hidrogenarse catalíticamente, por ejemplo, con níquel Raney en presencia de hidrógeno o mediante otros productores tales como hidruro de litio-aluminio (con la limitación de que A no sea N-óxido) para producir un compuesto de la fórmula
- 10.



15. en la que
- A es $\begin{matrix} \diagup \\ \text{C}=\text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_6 \end{matrix}$; R_3  , y R_6 tienen

el significado expuesto en la fórmula II, excepto que R_4 no es nitro o ciano y

20. R_6 no es nitro sustituido y R_2 es hidrógeno o alquilo inferior.

La exclusión anterior de nitro y ciano de los grupos substituyentes presentes resulta de la conversión de nitro y ciano en metilamino bajo las condiciones reaccionales utilizadas en la etapa IV \longrightarrow V

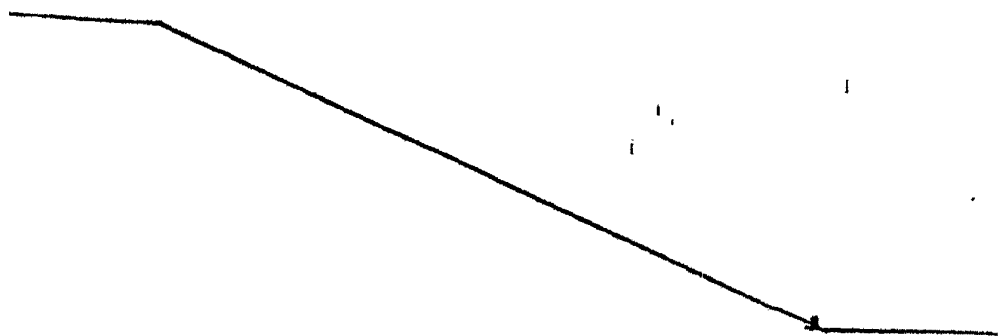
25.

Los disolventes apropiados para la hidrogenación con níquel Raney incluyen alcoholes, por ejemplo, etanol, éteres, por ejemplo, THF, éter dietílico, etc., disolventes hidrocarbúricos, por ejemplo tolueno y dimetilformamida. La temperatura de reacción puede ser superior o inferior a la temperatura del ambiente, (por ejemplo, de -50°C a 150°C) y la reacción puede llevarse a cabo con o sin presión, por ejemplo, a la presión de una atmósfera o superior.

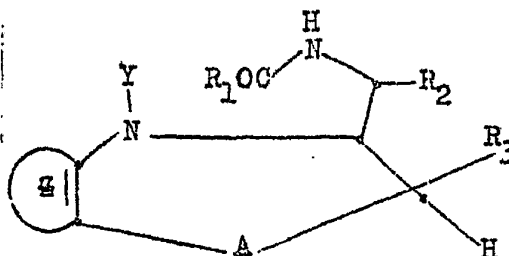
10. Los disolventes apropiados para la hidrogenación que utilizan un reductor tal como hidruro de litio-aluminio incluyen éteres, por ejemplo, THF, dioxano, éter dietílico y mezclas de disolventes etéreos e hidrocarbúricos, por ejemplo, THF y benceno. La reacción puede llevarse a cabo desde por debajo de la temperatura del ambiente hasta la temperatura de reflujo, o sea, de preferencia en la gama de -50°C a 60°C .

Los compuestos de la fórmula V pueden luego acilarse con un agente alcanoilante inferior tal como un haluro de ácido o anhídrido de ácido, por ejemplo, un grupo de la fórmula $(\text{R}_1\text{CO})_2\text{O}$, en donde R_1 tiene el significado antes indicado, por ejemplo, anhídrido acético y cloruro de acetilo para producir un compuesto de la fórmula:

25.

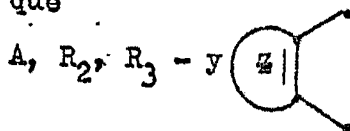


5.



en la que

10.



tienen el significado expuesto
en la fórmula V,

R₁ tiene el significado indicado en la fórmula I

e

Y es hidrógeno o -COR₁.

15.

En la acilación de los compuestos de la fórmula V a compuestos de la fórmula VI, puede hallarse presente una mezcla constituida por el producto monoacilado predominante, o sea, en donde el grupo NH₂ de V (posición 2) se convierte en NHCOR₁, y el producto diacilado en donde se acila el NH₂ de V (posición 2) y el nitrógeno en posición

20.

1. El rendimiento del producto diacilado puede aumentarse sometiendo los compuestos de la fórmula V a condiciones más rigurosas, por ejemplo, exceso de agente acilante y mayor tiempo de reacción.

25.

La acilación se lleva a cabo, de preferencia, en presencia de un disolvente acuoso o no acuoso, por

ejemplo, agua, cloruro de metileno, benceno, cloroformo etc., y de preferencia con un aceptor de ácido tal como una base orgánica o inorgánica como trietilamina, piridina o un carbonato de metal alcalino. Luego pueden ciclizarse los compuestos de la fórmula VI para formar los compuestos de la fórmula VII.

5.

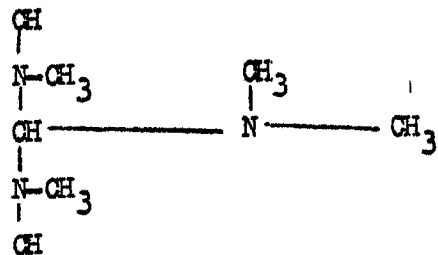
La ciclización se lleva a cabo, con un agente deshidratante tal como pentóxido de fósforo, ácido polifosfórico u otros catalizadores de ácido apropiados, por ejemplo ácidos orgánicos o inorgánicos como H_2SO_4 concentrados. No se requiere disolvente pero puede utilizarse un disolvente tal como un disolvente hidrocarbúrico aromático, por ejemplo tolueno, xileno. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre alrededor de $100^{\circ}C$ y $200^{\circ}C$.

10.

15.

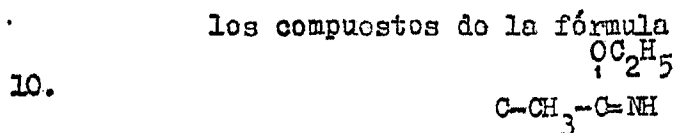
Los compuestos de la fórmula V pueden reaccionar también con un agente alcanoilante inferior tal como un ortoéster, por ejemplo, trietilortoacetato, una ortoamida, por ejemplo, el dimetilaactal de N,N-dimetilformamida, o un compuesto de la fórmula

20.



opcionalmente en presencia de un catalizador de ácido, por

ejemplo, un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo, ácido p-toluensulfónico, ácido fosfórico, etc., y a la temperatura del ambiente o superior, por ejemplo de 25°C a 150°C, en cuyo caso la ciclización a compuesto VII se produce de forma espontánea. Otros agentes de alconilación inferior útiles incluyen ésteres, por ejemplo, acetato de metilo; amidinas, por ejemplo, acetamida; nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo e imidatos estéricos, por ejemplo



Los nuevos compuestos de la fórmula VII exhiben también actividad como depresivos del sistema nervioso central y forman parte de este invento.

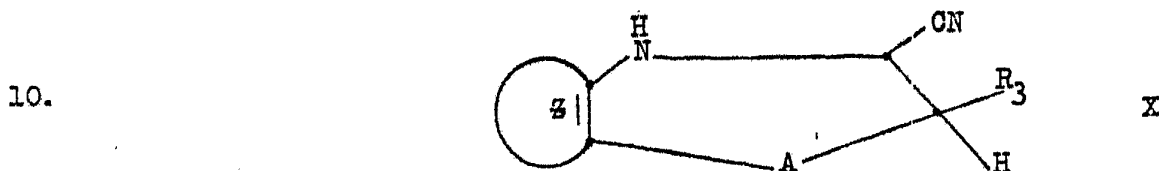
15. El nuevo procedimiento anterior puede llevarse a cabo, si se desea, a partir de los compuestos intermedios IV o V para formar los compuestos de la fórmula I sin que sea necesario aislar ningún otro compuestos intermedio antes de proseguir con la siguiente etapa del procedimiento.

20. Debo hacorso constar que en la acilación de los compuestos de la fórmula V a los compuestos de la fórmula VI, cuando R₄ es amino, el amino puede también acilarse acilamino. El acilamino puede convertirse de nuevo a amino sometiendo los compuestos de la fórmula VII a hidrólisis suave.

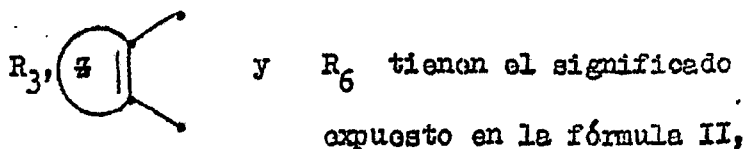
25.

También dentro del ámbito de este invento se ha encontrado que los compuestos de las fórmulas IV, V, VI y VII pueden exhibir isomerismo óptico y geométrico.

Otro procedimiento para producir los nuevos intermediarios de la fórmula V consiste en la reducción de los compuestos de la fórmula



en la que



20. La reducción comprende la reacción de los compuestos de la fórmula X con un reductor conocido tal como níquel Raney en presencia de hidrógeno o por medio de otros reductores tales como hidruro de litio aluminio. Los disolventes apropiados para la hidrogenación con níquel Raney incluyen alcoholes, como etano, éteres, por ejemplo, THF, disolventes hidrocarbúricos, por ejemplo tolueno y

25.

dimetilformamida. La temperatura de la reacción puede hallarse por encima o por debajo de la temperatura del ambiente (o sea, entre -50°C y 150°C) y la reacción puede llevarse a cabo con o sin presión, o sea a la presión de una atmósfera o superior.

5.

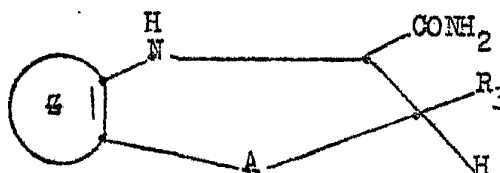
Los disolventes apropiados para la hidrogenación que utilizan un reductor tal como hidruro de litio-aluminio incluyen éteres, como dioxano, éter dietílico y THF.

10.

La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y la temperatura de reflujo, de preferencia entre -50°C y 60°C .

Una variante del procedimiento anterior comprende una hidrólisis ácida suave de los compuestos de la fórmula X para producir los compuestos de la fórmula

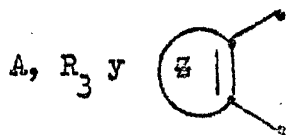
15.



XI

20.

en la que



tienen el significado expuesto en la fórmula X.

25.

La hidrólisis ácida suave se efectúa, convenientemente, mediante un ácido mineral diluido, por ejemplo

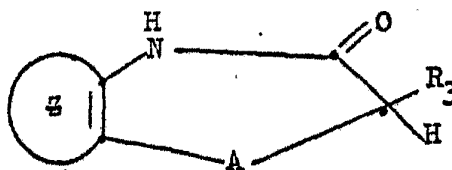
H₂SO₄ acuoso en alcohol acuoso. La temperatura de la reacción puede estar comprendida entre la temperatura del ambiente, por ejemplo alrededor de 25°C, y por encima de la temperatura del ambiente, por ejemplo, alrededor de 60°C. Los compuestos de la fórmula XI pueden reducirse luego a los nuevos intermediarios de la fórmula V.

5.

Otro procedimiento, es útil en la producción de nuevos intermediarios de las fórmulas IV y V.

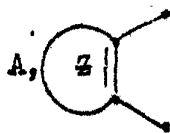
Compuestos de la fórmula IV anterior pueden producirse mediante la reacción sucesiva de los compuestos de la fórmula

15.



XIII

en la que

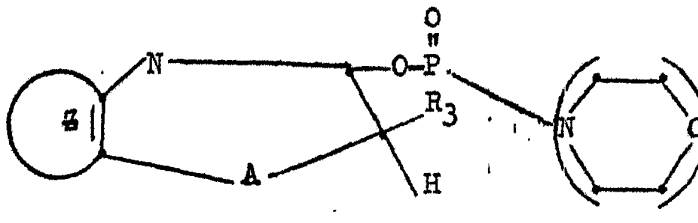


Y R₄ tienen el significado indicado en la fórmula II

20.

excepto que R₄ no es amino sustituido, con cloruro dimorfolinofosfínico para producir los compuestos de la fórmula

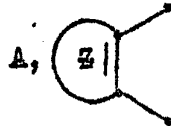
25.



XIII

2

en la que



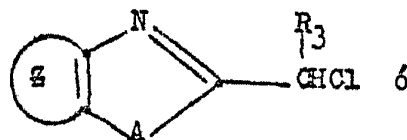
y R₃ tienen el significado expuesto en la fórmula XII;

5. cuyos imino-fosfatos se desplazan luego mediante el anión de un nitroalcano para producir los nuevos intermediarios IV.

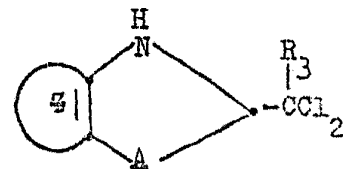
10. La reacción de desplazamiento se efectúa con un nitroalcano, por ejemplo, nitrometano, nitroetano, etc., en presencia de una base que sea lo suficientemente fuerte para generar el anión de nitroalcano. Las bases apropiadas incluyen los alcóxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, los hidruros, las amidas o los hidróxidos. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o un éter, a temperaturas inferiores o superiores a la temperatura del ambiente, o sea comprendidas entre

15. -50°C y 150°C.

20. Otro procedimiento para producir intermediarios de la fórmula IV en donde R₂ es hidrógeno y A es un N-óxido comprende la expansión del anillo de los compuestos de las fórmulas

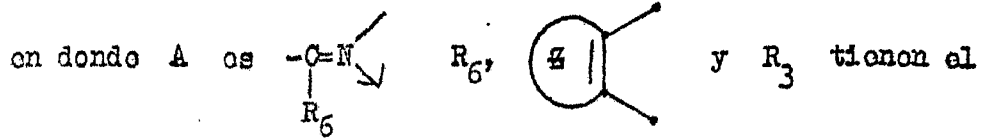


VIII



IX

25.



significado expuesto en la fórmula II, excepto que R_4 no es amino.

5. La expansión del anillo comprende la reacción de los compuestos de las fórmulas VIII o IX con nitrometano en presencia de una base lo suficientemente fuerte para generar el anión de nitrometano. Las bases apropiadas incluyen los alcóxidos de metal alcalino y de metal alcalinotérreo, por ejemplo tercibutóxido potásico, amidas, por ejemplo amida lítica o hidruros, por ejemplo hidruro sódico. La reacción puede llevarse a cabo, de preferencia, en un disolvente inerte, tal como éter anhidro, por ejemplo THF, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, etc., y a una temperatura comprendida entre -20°C y 25°C .
- 10.
- 15.

Los compuestos de la fórmula I, y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia son útiles como relajantes de la musculatura, sedantes y anticonvulsivos y muchos son particularmente útiles cuando se utilizan en preparados intravenosos o intramusculares debido a la solubilidad de las sales de adición de ácido en solución acuosa. Según contempla este invento, los nuevos compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido pueden incorporarse a formulaciones de dosificación farmacéutica que contengan de 0,1 aproximadamente a 40 mgs., apro

20

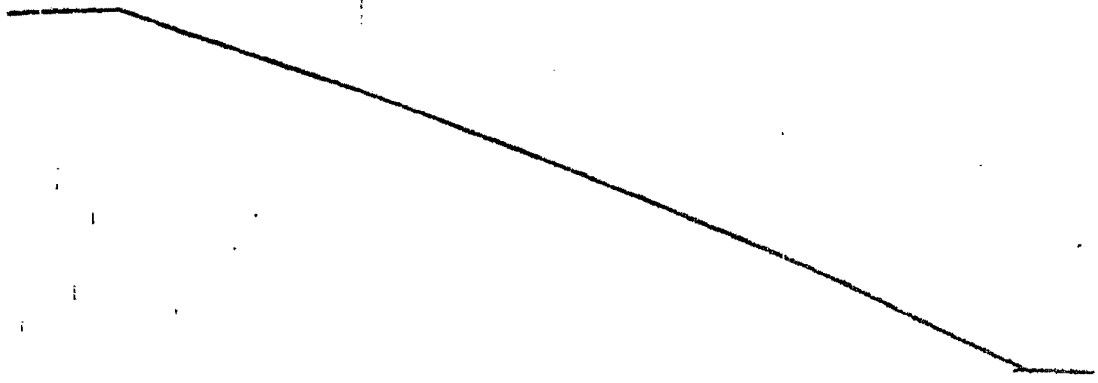
25.

5. ximadamente, más preferentemente de 1 a 40 mg con la dosificación ajustada a las especies y exigencias individuales. Los nuevos compuestos de las fórmulas I, IA y ID y sus sales aceptables, en farmacia pueden administrarse por vía interna, por ejemplo, por vía parenteral o enteral, en formas de dosificación farmacéutica convencionales. Por ejemplo, pueden incorporarse a vehículos sólidos o líquidos convencionales tales como agua, gelatina, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales y similares para proporcionar pastillas, olixires, cápsulas, soluciones, emulsiones y similares siguiendo las prácticas farmacéuticas aceptables.

10. La peticionaria en la confección de la descripción de la anterior memoria ha citado la ilustración de varios artículos y patentes estadounidenses. Estas citas tienen la finalidad de incorporar las ilustraciones de estas referencias para completar la descripción.

15. Los ejemplos que siguen son ilustrativos pero no limitativos del presente invento. Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados.

20.



EJEMPLO 1.

- A)
5. Se saturó con metilamina y enfriamiento en un baño de hielo una solución de 200 g (0,695 m) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 2 l de tetrahidrofurano y 25⁰ cc de benceno. Se adicionó a través de un embudo de goteo, durante 15 minutos, una solución de 190 g (1 m) de tetracloruro de titanio en 250 cc de benceno. Después de la adición se agitó la mezcla y se sometió a reflujo
10. durante 3 horas. Se adicionó agua lentamente (600 cc) a la mezcla reaccional enfriada. Se separó por filtración el material inorgánico y se lavó bien con tetrahidrofurano. Se separó la fase acuosa y se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evaporó. Se
15. recogió el residuo cristalino de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-metil-amino-3H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 204-206°. La muestra analítica se recristalizó en cloruro de metileno/etanol, punto de fusión 204-206°.
20. Se adicionó en tres porciones, durante un período de 15 minutos, nitrito sódico, 8,63 g (0,125 m) a una solución de 30,15 g (0,1 m) de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-metil-amino-3H-1,4-benzodiazepina en 150 cc de ácido acético glacial. Después de agitarse durante 1 hora a la temperatura del ambiente se diluyó la
25. mezcla reaccional con agua y se extrajo con cloruro

de metileno. Se lavaron los extractos con solución saturada de bicarbonato sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron, por último azcotrópicamente con tolueno, lo que dió 29 g de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-(N-nitrosometilamino)-3H-1,4-benzodiazepina
5. bruta en forma de un aceite amarillo.

Se disolvió este material en 100 cc de dimetilformamida y se adicionó a una mezcla de 200 cc de dimetilformamida, 50 cc de nitrometano y 11,1 g (0,1 m) de tercibutóxido potásico que se había agitado
10. bajo nitrógeno durante 15 minutos.

Después de agitarse durante 1 hora a la temperatura del ambiente se acidificó la mezcla reaccional con la adición de ácido acético glacial, se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. Se lavaron
15. los extractos con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron.

La cristalización del residuo en éter dió 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2-nitrometilen-2H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 170-172°. La muestra analítica se recrystalizó en cloruro de metileno/etanol, punto de fusión 174-176°.
20.

Se hidrogenó una solución de 16,5 g (0,05 m) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2-nitrometilen-2H-1,4-benzodiazepina en 500 cc de tetrahidrofurano
25.

- y 250 cc de metanol con 5 cucharaditas de níquel Raney durante 2 horas y media a la presión atmosférica. La separación del catalizador y la evaporación dejó 2-aminometil-7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina bruta.
5. B) Se hirvió durante 15 minutos una mezcla de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-carboxamida (64 mg, 0,2 mmol), hidruro de litio-aluminio (15 mg, 0,4 mol) en THF seco (3 cc). Se templó la mezcla reaccional enfriada mediante la adición de solución acuosa saturada de sulfato sódico. El análisis de cromatografía de capa delgada de la solución resultante mostró la presencia del material de partida como el componente principal más móvil y la base libre 2-aminometil-7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina como el componente secundario. La solución se transfirió directamente a una placa de cromatografía de capa delgada preparativa de 20 x 20 cm² (gel de sílice) y se reveló la placa con etanol. Se separó la banda amarilla inferior y se extrajo dos veces con metanol/cloruro de metileno (2:1). La evaporación del extracto filtrado dejó un aceite incoloro límpido. Este se recogió en etanol (1 cc), se trató con ácido maleico en exceso (50 mg), se desprendió por rascado y se guardó durante una noche en el congelador. Se reco-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

- gieron los cristales amarillos, se lavaron con éter y se secaron al aire. El producto se identificó como el dimaleato de 2-aminometil-7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina por comparación de su espectro infrarrojo en Nujol, y de su punto de fusión 185-186,5° con el de la muestra auténtica (p.f. 186°). El punto de fusión de la mezcla fue de 184-187°.
5. C) Se adicionó anhídrido propiónico (20 cc) a una solución de 12 g del material anterior en 300 cc de cloruro de metileno. Se estratificó la solución con 300 cc de carbonato sódico acuoso al 10% y se agitó la mezcla de dos fases a la temperatura del ambiente durante 30 minutos. Se separó la fase orgánica, se lavó con solución de carbonato sódico y se secó sobre sulfato sódico.
10. La evaporación dio 7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2-propionilaminometil-1H-1,4-benzodiazepina.
15. Se calentó este material en 50 g de ácido polifosfórico a 150-170° durante 10 minutos. Se enfrió la mezcla reaccional, se disolvió en agua y se alcalinizó con amoníaco concentrado y hielo. Se extrajo la base con cloruro de metileno y se secaron los extractos sobre sulfato sódico y se evaporaron. Se cromatografió el residuo sobre 300 g de gel de sílice utilizando metanol al 20% en cloruro de metileno. Se combinaron las
20. fracciones límpidas, se evaporaron y se recristalizó el residuo en éter, lo que dio 8-cloro-3a,4-dihidro-
- 25.

1-etil-6-(2-fluorofenil)-3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 131-133°.

5. Se sometió a reflujo una mezcla de 3,4 g de 8-cloro-3a,4-dihidro-1-etil-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, 400 cc de tolueno y 30 g de dióxido de manganeso activado con separación de agua en un separador Dean-Stark durante 2 horas. Se separó el dióxido de manganeso por filtración sobre celite y se evaporó el filtrado. La cristalización del residuo en éter dió 8-cloro-1-etil-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 140-143°. Para el análisis se recristalizó en éter punto de fusión 143-145°.
- 10.

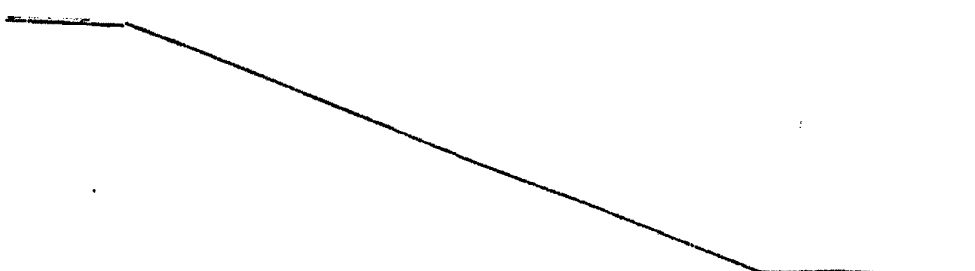
EJEMPLO 2.

15. Se adicionó anhídrido acético (7 cc) a una solución de 6,16 g de 2-aminometil-7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina bruta en 200 cc de cloruro de metileno. Se estratificó la solución con 200 cc de bicarbonato sódico acuoso saturado y se agitó la mezcla durante 20 minutos. Se separó la fase orgánica, se lavó con bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para obtener 2-acetaminometil-7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina resinosa. Este material se calentó con 40 g de ácido polifosfórico a 150° durante 10 minutos. Se
- 20.
- 25.

5. disolvió en agua la mezcla reaccional enfriada, se alcalinizó con amoníaco y hielo y se extrajo con cloruro de metileno. Se secaron los extractos y se evaporaron y el residuo se cromatografió sobre 120 g de gel de sílice utilizando metanol al 20% en cloruro de metileno. Se combinaron las fracciones lípidas y se evaporaron, lo que dió 8-cloro-3a,4-dihidro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina resinosa. Se calentó en reflujo durante 1 hora y media
10. una mezcla de este material con 500 cc de tolueno y 30 g de dióxido de manganeso. Se separó el dióxido de manganeso por filtración sobre celite. Se evaporó el filtrado y se cristalizó el residuo en éter, lo que dió 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 152-154°. La
15. muestra analítica se recristalizó en cloruro de metileno hexano.

20. La 8-cloro-3a,4-dihidro-6-(2-fluoro-fenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepina puede prepararse también como sigue:

Se hidrogenó en presencia de 17 g de níquel Raney a una presión inicial de 155 libras por pulgada



- cuadrada durante 24 horas una suspensión de 17 g (0,05 m) de 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2-nitrometilen-2H-1,4-benzodiazepina en 200 cc de tetrahidrofurano y 100 cc de metanol. Se separó el catalizador mediante filtración y se evaporó el filtrado. Se disolvió el residuo en 50 cc de 2-propanol y se calentó en el baño de vapor. Se adicionó una solución caliente de 17 g de ácido maleico en 60 cc de etanol y se dejó que cristalizara la sal mediante enfriamiento en el baño de hielo.
5. El dimaleato de 2-aminometil-7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina estuvo constituido por cristales amarillos con punto de fusión 196-198°.
10. Se repartió dimaleato de 2-aminometil-7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina (8,0 g, 0,015 m) entre cloruro de metileno y amoníaco acuoso. Se lavó con agua la solución de cloruro de metileno, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. Se disolvió el residuo en 50 cc de piridina. Después de la adición de 10 cc de anhídrido acético se calentó la mezcla en el baño de vapor durante 4 horas. Se evaporaron los reactivos bajo presión reducida y se repartió el residuo entre cloruro de metileno y solución acuosa de bicarbonato sódico. Se secó la fase orgánica y se evaporó. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/éter con siembra dió 1-acetil-2-acetilaminometil-7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 213-215°. Las
15. 20. 25.

siembras se obtuvieron mediante cromatografía sobre gel de sílice (40 veces la cantidad) utilizando etanol al 10% (v/v) en cloruro de metileno para elución. La muestra analítica se recristalizó en acetato de etilo/hexano y presentó un punto de fusión de 215-217°.

5.

Se calentó a 150-170° durante 10 minutos una mezcla de 0,5 g de 1-acetil-2-acetilamino-metil-7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina y 10 g de ácido polifosfórico. Se disolvió la mezcla

10.

reaccional enfriada con agua helada y se alcalinizó la solución con amoníaco. Se extrajo la base precipitada con cloruro de metileno. Se lavaron los extractos con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El resi-

15.

duo se cromatografió sobre 10 g de gel de sílice utilizando metanol al 20% en cloruro de metileno. Se combinaron las fracciones límpidas y se evaporaron. El residuo se cristalizó en éter, lo que dió 8-cloro-3a,4-dihidro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 142-144°.

20.

EJEMPLO 3

La reacción como en el primer párrafo del ejemplo 1 de 152,5 g (0,5 m) de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona saturada con metilamina con 133 g (0,7 m) de tetracloruro de titanio en 2:1 de tetrahidrofurano y 400 cc de benceno dió

25.

7-cloro-5-(2-clorofenil)-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 216-219°. La muestra analítica

se recristalizó en cloruro de metileno/etanol y ofreció un punto de fusión de 217-219°.

5. Se adicionó en porciones, durante 45 minutos, nitrito sódico (10 g, 0,145 m) a una solución de 22,4 g (0,07 m) de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina en 150 cc de ácido acético glacial. Después de la adición se prosiguió la agitación durante 20 minutos bajo nitrógeno. Se precipitó el producto con la adición de agua y hielo, se recogió y se disolvió en tolueno. Se lavó la solución con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó y se evaporó bajo presión reducida. El aceite viscoso amarillo estuvo constituido, según el cromatograma de capa delgada, principalmente por la nitrosoamidina deseada. Este material se disolvió en 100 cc de dimetilformamida y se adicionó a una mezcla de 30 cc de nitrometano, 100 cc de dimetilformamida y 10 g de terciobutóxido potásico. Se calentó lentamente la mezcla reaccional hasta 85° con agitación bajo corriente de nitrógeno. Después de 5 minutos se enfrió la mezcla reaccional, se acidificó con la adición de 10 cc de ácido acético glacial. Se cristalizó el producto con la adición gradual de agua mediante siembra (las siembras se obtuvieron por cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10% en cloruro de metileno). Se recogieron los cristales separados, se lavaron con agua y se recristalizaron
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

en cloruro de metileno/etanol, lo que dió 7-cloro-5--
-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2-nitrometilen-2H-1,4-
-benzodiazepina, punto de fusión 182-185°.

5. La hidrogenación de 7 g de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2-nitrometilen-2H-1,4-benzodiazepina en 300 cc de tetrahidrofurano y 150 cc de metanol en presencia de níquel Raney (5 cucharaditas) durante 1 hora dió 2-aminometil-7-cloro-5-(2-clorofenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina bruta. Este material se acetiló en la forma usual para obtener 2-acetaminometil-7-cloro-5-(2-clorofenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina oleosa que se calentó en 15 g de ácido polifosfórico durante 10 minutos a 140-150°. La elaboración final usual dió una resina amarilla que se cromatografió sobre 15. 250 g de gel de sílice utilizando metanol al 20% en cloruro de metileno.

- Las fracciones limpiadas dejaron 8-cloro-6-(2-clorofenil)-3a,4-dihidro-1-metil-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepina resinosa. Este material se oxidó con 10 g de dióxido de manganeso en 200 cc de tolueno. Después de calentarse en reflujo durante 1 hora y media se separó el dióxido de manganeso y se evaporó el filtrado. La cristalización del residuo en éter dió 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 140-144°. Para el análisis se 25.

recristalizó en cloruro de metileno/hexano, punto de fusión 142-144°.

EJEMPLO 4

5. Se adicionó una solución de 33 g (0,1 m) de 4-óxido de 7-cloro-2-(N-nitrosometilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 100 cc de dimetilformamida a una mezcla de 50 cc de nitrometano, 12,5 g (0,11 m) de terobutóxido potásico y 100 cc de dimetilformamida. Se agitó la mezcla reaccional bajo una corriente de nitrógeno durante 1 hora. Después de la adición de 10 cc de ácido acético glacial, el producto se cristalizó mediante la adición gradual de 250 cc de agua. Se recogió el material amarillo precipitado, se lavó con agua, metanol y éter, lo que dió 4-óxido de 7-cloro-15. -1,3-dihidro-2-nitrometilen-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 253-255° (desc.). La muestra analítica se recristalizó en cloruro de metileno y mostró el mismo punto de fusión.

20. Se adicionó níquel Raney (5 cucharaditas) a una solución de 16,5 g (0,05 m) de 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-2-nitrometilen-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina en 500 cc de tetrahidrofuran y 250 cc de metanol. Se hidrogenó la mezcla durante 5 horas a la presión atmosférica. Se separó el catalizador 25. por filtración y se evaporó el filtrado. Se disolvió

el residuo en 2-propanol y la solución se volvió fuertemente ácida con cloruro de hidrógeno etanólico. El diclorhidrato del producto cristalizó con la evaporación de parte del disolvente. Se recogieron los cristales color naranja, lo que dió diclorhidrato de 2-aminometil-7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 230-240°.

5. Se adicionó anhídrido acético (10 cc) a una solución de 10 g del diclorhidrato anterior en 50 cc de agua y 50 cc de metanol. Se adicionó una solución acuosa al 10% de carbonato sódico (100 cc) con agitación durante un período de 5 minutos. Después de la adición se agitó la mezcla durante diez minutos más y luego se extrajo con cloruro de metileno. Se lavaron los extractos con solución de carbonato sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron, por último azeotrópicamente con tolueno, Se obtuvo la 2-acetaminometil-7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina en forma de una resina amarilla.

10. El material anterior se calentó en 50 g de ácido polifosfórico a 135-140° durante 10 minutos. El color inicialmente naranja de la mezcla reaccional viró a un amarillo claro. La mezcla reaccional enfriada se disolvió en agua, se alcalinizó con amoníaco concentrado y hielo y se extrajo con cloruro de metileno. Se secaron

15. Se secaron

20. Se secaron

25. Se secaron

los extractos y se evaporaron. La resina amarilla se disolvió en 2-propanol y se trató con cloruro de hidrógeno etanólico después de lo cual cristalizó el diclorhidrato incoloro del producto. Punto de fusión 240-245°.

5.

Se repartió este clorhidrato entre cloruro de metileno y amoníaco acuoso. Se secó la fase orgánica y se evaporó. La cristalización del residuo en éter dió 8-cloro-3a,4-dihidro-1-metil-6-fenil-3H-imidazo [1,5a][1,4]benzodiazepina en forma de un producto incoloro con punto de fusión 116-118°

10.

Se sometió a reflujo, durante 1 hora, una mezcla de 3,1 g (0,01 m) de 8-cloro-3a,4-dihidro-1-metil-6-fenil-3H-imidazo [1,5a][1,4]benzodiazepina, 20 g de dióxido de manganeso activado y 150 cc de tolueno. El dióxido de manganeso se separó por filtración sobre celite y se lavó bien con cloruro de metileno. Se evaporó el filtrado y se cristalizó el residuo en éter, lo que dió 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo [1,5a][1,4]benzodiazepina en forma de cristales incoloros, con punto de fusión 187-188°.

15.

20.

EJEMPLO 5.

Se agitó a la temperatura del ambiente durante 15 minutos una mezcla de 11,2 g (0,1 m) de terobutóxido potásico, 50 cc de nitroetano y 200 cc de dimetilformamida. Luego se adicionó una solución de 29 g (0,088 m) de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-(N-nitrosometilamino)-3H-1,4-benzodiazepina en 100 cc de dime-

25.

- tilformamida y se prosiguió la agitación bajo nitrógeno durante 6 horas. Se neutralizó la mezcla reaccional con la adición de ácido acético glacial y se diluyó con agua. Se extrajo el producto con éter. Se lavaron los extractos con
5. solución de bicarbonato sódico acuoso saturada, se seccionaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. La cristalización en éter dio 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2-(1-nitroetilen)-2H-1,4-benzodiazepina en forma de cristales amarillos con punto de fusión 136-142°.
10. Se adicionó níquel Raney (5 cucharaditas) a una solución de 17,3 g (0,05 m) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2-nitroetilen)-2H-1,4-benzodiazepina en 750 cc de tetrahidrofurano. Se hidrogenó la mezcla a la presión atmosférica durante 4 horas. Se separó el catalizador por filtración
15. sobre celite y se lavó bien con metanol. Se evaporó el filtrado para obtener 2-(1-aminoetil)-7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina en forma de un aceite rojizo.
- Se disolvió este material en 300 cc de cloruro de
20. metileno. Después de la adición de 14 cc de anhídrido acético se adicionó 300 cc a la solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se agitó la mezcla de dos fases a la temperatura del ambiente durante una hora. Se separó la fase de cloruro de metileno, se lavó con bicarbonato, se secó sobre
25. sulfato sódico y se evaporó. Se calentó el residuo con 40 g de ácido polifosfórico durante 10 minutos a 160-170°. Se diluyó la mezcla reaccional fría con agua, se alcalinizó con

amoníaco y se extrajo con cloruro de metileno. Se lavaron los extractos con agua, se secaron y se evaporaron, lo que dió un residuo pardo que se cromatografió sobre 250 g de gel de sílice utilizando metanol al 20% (v/v) en cloruro de metileno. Se combinaron las fracciones homogéneas según cromatografía de capa delgada, lo que dió una resina que se sometió a la oxidación siguiente.

5. Se calentó en reflujo, durante 3 horas una mezcla del material anterior, 20 g de dióxido de manganeso activado y 300 cc de tolueno, utilizándose un separador Dean-Stark para separar el agua. Se separó el dióxido de manganeso mediante filtración sobre celite y se lavó bien con cloruro de metileno. Se evaporó el filtrado y se cromatografió el residuo con presión sobre 150 g de gel de sílice H utilizando etanol al 3% en cloruro de metileno. El componente principal que se eluyó fue la 8-cloro-1,4-dimetil-6-(2-fluoro-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina.

10. Se convirtió en un diclorhidrato cristalino mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno etanólico en éter, punto de fusión 247-250° (desc.).

15. El componente más polar puede cristalizarse en cloruro de metileno/éter/hexano para obtener la 8-cloro-1,3-dimetil-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina con punto de fusión de 178-180°.

25. EJEMPLO 6

Se combinó una solución caliente de 6,5 g (0,02 m) de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imida-

zo[1,5-a][1,4-benzodiazepina en 30 cc de etanol con una solución caliente de 2,6 g (0,022 m) de ácido maleico en 20 cc de etanol. Se diluyó la mezcla con 150 cc de éter y se calentó en el baño de vapor durante 3 minutos. Después del enfriamiento se recogieron los cristales, se lavaron con éter y se secaron en vacío, lo que dió maleato de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 148-151°.

10. EJEMPLO 7.

Se hidrogenó a la presión atmosférica, durante 5 horas, una mezcla de 17,4 g (0,05 m) de 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2-(1-nitrometil)-2H-1,4-benzodiazepina, 500 cc de tetrahidrofurano, 200 cc de metanol y 5 cucharaditas de níquel Raney. Se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado por último azeotrópicamente con xileno, lo que dió 2-aminometil-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina bruta.

20. Se disolvió este material en 200 cc de etanol y se calentó la solución en reflujo durante 2 horas, después de la adición de 14 cc de trietilortocacetato y 2,8 g de ácido p-toluensulfónico. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se repartió el residuo entre cloruro de metileno y solución acuosa de

25.

carbonato sódico al 10%. Se secó la fase orgánica y se evaporó, lo que dió 8-cloro-3a,4-dihidro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina bruta. Se disolvió este producto bruto en 500 cc de xileno.

5. Después de la adición de 50 g de dióxido de manganeso activado se agitó la mezcla y se calentó en reflujo durante 1 hora y media con separación de agua en un separador Dean-Stark, Se separó por filtración el material inorgánico y se evaporó el filtrado, lo que dió 10 g de aceite pardo.

10. A este residuo se adicionó una solución caliente de 4,65 g (0,04 m) de ácido maleico en 50 cc de etanol. Después de completada la solución se cristalizó el producto con la adición de éter. Se recogió y se lavó con éter, lo que dió el maleato de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 112-115°. El calentamiento a 90°-100° convierte este producto en la forma mas elevada de fusión con punto de fusión de 148°-151°.

20. EJEMPLO -8.

25. Se trató una solución de 0,32 g (1 mmol) de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en 5 cc de etanol con cloruro de hidrógeno etanólico en exceso. Se cristalizó la sal con la adición de 2-propanol y éter. Se recogieron

los cristales incoloros, se lavaron con éter y se secaron, lo que dió el diclorhidrato de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 290-295°.

5. EJEMPLO 9.

Se combinó una solución de 0,325 g (1 mmol) de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en 3 cc de etanol con una suspensión de 0,4 g (1 mmol) del diclorhidrato de este compuesto en 5 cc de etanol. Después de filtración se trató la solución con éter y se calentó en el baño de vapor durante 5 minutos hasta cristalizar. Se recogieron los cristales, se lavaron con éter y se secaron, lo que dió el clorhidrato de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 295-297°.

10.

15.

EJEMPLO 10.

Se enfrió en un baño de hielo una solución de 23,6 g (0,10 moles) de 1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 1 litro de tetrahidrofurano (conteniendo alrededor de 20 moles de monometilamina). A esta mezcla se adicionó 14 cc (d=1,73, 0,125 moles) de tetracloruro de titanio en 200 cc de benceno.

20.

25.

Se agitó esta mezcla a la temperatura del ambiente durante dos días. Se destruyó el complejo de

- titanio con 20 cc de agua. Se separaron por filtración las sales inorgánicas que precipitaron. Se evaporó el disolvente en vacío, se repartió el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se separó por filtración
5. un sólido amorfo incoloro de punto de fusión 227-229°. Se obtuvo una muestra adicional, punto de fusión 226-228°, de un sólido incoloro a partir de las aguas madres de cloruro de metileno después de secado sobre sulfato sódico anhidro, evaporación hasta sequedad y cristalización en acetato de etilo.
- 10.

Se preparó una muestra analítica mediante recristalización en dimetilformamida, lo que dió prismas incoloros, de punto de fusión 227-229°C.

15. Se adicionaron 100 cc de una solución saturada de cloruro de nitrosilo en anhídrido acético a una solución agitada y enfriada (10°) de 10,0 g (0,04 m) de 2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 100 cc de piridina. Se agitó la solución durante 3 horas y media durante cuyo tiempo se dejó que se calentara a
20. la temperatura del ambiente. Se vertió la solución en 300 cc de agua helada, y se extrajo la solución acuosa con cinco porciones de 150 cc de cloruro de metileno. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, se secaron (CaSO₄), y se separó el disolvente
25. bajo presión reducida, lo que dió un semi-sólido oscuro.

La cromatografía en 500 g de gel de sílice (elución de cloroformo) dió la 2-(N-nitrosometilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 192-199° (doso.). Este material se utilizó en la etapa siguiente:

5. So preparó la base conjugada de nitrometano mediante tratamiento de 50 cc de nitrometano en 200 cc de dimetilformamida con 5,7 g (0,05 m) de tercibutóxido potásico. Se trató la suspensión amarilla agitada resultante con 10,9 g de 2-(N-nitrosometilamino)-5-fenil-
10. -3H-1,4-benzodiazepina bruta en 100 cc de dimetilformamida. Se agitó la mezcla oscura así obtenida durante 2 horas a 25° y durante 1 hora a 85° y luego se enfrió a 25° y se vertió en 1 litro de agua. Después de acidificación con ácido acético se extrajo la solución acuosa con cuatro
15. porciones de cloruro de metileno y luego se lavaron con agua y con salmuera los extractos orgánicos combinados, se secaron (CaSO₄) y se concentraron en vacío, lo que dió un aceite oscuro que se purificó mediante cromatografía
20. sobre 1 kg de gel de sílice (elución de CHCl₃), lo que dió 1,3-dihidro-2-nitrometilen-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina bruta, punto de fusión 131-142°.

Se preparó una muestra analítica, punto de fusión 141-142°, mediante recristalización en etanol.

25. Se hidrogenó a la presión atmosférica, durante 6 horas, una mezcla de 3,4 g (0,03 m) de 1,3-dihidro-

-2-nitrometilen-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina, 75 cc de tetrahidrofurano, 75 cc de metanol y 2 cucharaditas de níquel Raney. Se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado, lo que dió 2-aminometil-2,3-

5. -dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina.

Se disolvió este material en 50 cc de cloruro de metileno y se trató con 6 cc de anhídrido acético y 200 cc de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico durante 15 minutos con agitación. Se separó la

10. fase de cloruro de metileno, se lavó con solución de bicarbonato, se secó y se evaporó. Se trató el residuo con 25 g de ácido polifosfórico a 130-150° durante 15 minutos. La mezcla reaccional enfriada se repartió entre agua y éter. Se alcalinizó la fase acuosa con

15. amoníaco y se extrajo con cloruro de metileno. Se secaron los extractos y se evaporaron. La cromatografía del residuo sobre 70 g de gel de sílice con etanol al 20% (v/v) en cloruro de metileno dió 3a,4-dihidro-1-metil-

20. -6-fenil-3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en forma de una resina de color amarillo claro.

Se calentó este material en 50 cc de tolueno con 7 g de dióxido de manganeso activado en reflujo durante 1 hora y media. Se separó por filtración el material inorgánico y se evaporó el filtrado. El residuo

25. se purificó mediante cromatografía sobre 30 g de gel

de sílice utilizando etanol al 10% en cloruro de metileno. Se combinaron las fracciones limpiadas y se evaporaron. La cristalización del residuo en éter dio 1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina.

5.

EJEMPLO 14

Se adicionó 1,05 g (0,25 m) de dispersión de hidruro sódico al 57% en aceite mineral a una solución agitada de 6 g (0,02 m) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-3-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 100 cc de tetrahidrofurano seco. Se dispuso la mezcla bajo argón se sometió a reflujo durante 1 hora. Después de enfriamiento a la temperatura del ambiente se trató la mezcla con 7,4 g (0,03 m) de cloruro dimorfolino-fosfónico y se prosiguió la agitación bajo argón a la temperatura del ambiente durante 2 horas. Se filtró la mezcla y se evaporó a presión reducida lo que dió un residuo gomoso. La agitación de la goma con 100 cc de éter anhidro dió cristales blancos que se recogieron mediante filtración, se lavaron con un poco de éter y se secaron al aire. Se obtuvo la 7-cloro-2-di-(morfolino)-fosfiniloxi-5-(2-fluorofenil)-3-metil-3H-1,4-benzodiazepina con un punto de fusión de 90-95°.

10.

15.

20.

25.

Se trató una solución agitada de 2,4 g

- (0,04 m) de nitrometano en 50 cc de dimetilformamida seca con 1 g (0,024 m) de dispersión de hidruro sódico al 57% en aceite mineral a la temperatura del ambiente bajo argón. Después de agitarse durante 1
5. hora a la temperatura del ambiente, se trató la mezcla con 5,2 g (0,01 m) de 7-cloro-2-di(morfolino)-fosfini-loxi-5-(2-fluorofenil)-3-metil-3H-1,4-benzodiazepina en una porción y se prosiguió la agitación bajo argón a la temperatura del ambiente durante 24 horas. Se
10. vertió la mezcla oscura sobre una mezcla de hielo y ácido acético glacial con agitación, lo que dió un sólido de color amarillo. Se prosiguió la agitación hasta que se fundió el hielo. Se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó al aire en el embudo, lo que dió 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-3-metil-
15. -2-nitrometilen-2H-1,4-benzodiazepina con un punto de fusión de 215° (deso.). La recrystalización de una muestra en metanol/cloruro de metileno 1:1 dió agujas amarillas, punto de fusión 219-221° (deso.).
20. Una solución de 5,2 g (0,015 m) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-3-metil-2-nitrometilen-2H-1,4-benzodiazepina en 450 cc de tetrahidrofurano-metanol 2:1 se hidrogenó durante 3 horas utilizando un
25. aparato Farr, catalizador de níquel Raney (3 cucharaditas) y una presión inicial de 18 libras por pulgada cuadrada. Se filtró la mezcla y se evaporó a presión

reducida, lo que dió 2-aminometil-7-cloro-2,3-dihidro-5--(2-fluorofenil)-3-metil-1H-1,4-benzodiazepina bruta en forma de un aceite amarillo.

5. Se mezcló el compuesto aminometílico bruto con 5 cc de ortoacetato de trietilo y 0,5 g de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en 100 cc de etanol. Después de calentarse bajo reflujo durante 2 horas se evaporó la solución a presión reducida. Se enfrió el residuo a la temperatura del ambiente, se trató con una mezcla de hielo e hidróxido amónico concentrado y se extrajo con cloruro de metileno. La evaporación de los extractos secos en vacío dió 10. la 8-cloro-3a,4-dihidro-1,4-dimetil-6-(2-fluorofenil)-3H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepina en forma de una goma.

15. Se mezcló dihidroimidazobenzodiazepina bruta con 20 g de dióxido de manganeso activado y 200 cc de tolueno y se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Se filtró la mezcla y se lavó el dióxido de manganeso con cloruro de metileno. La evaporación del filtrado combinado y lavado a presión reducida dió una goma perda. El diclorhidrato 20. de 8-cloro-1,4-dimetil-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina se obtuvo en forma de un polvo blanco mediante la agitación de la goma con cloruro de hidrógeno etanólico durante unos pocos minutos. Sal sal fundión a 247-250°.

EJEMPLO 12

25. Se calentó bajo reflujo durante 15 minutos una mezcla de 100 g (0,8 m) de dimetilacetal de cloroacetaldahido y 100 cc de ácido clorhídrico 1,5 N y luego se enfrió y se adicionó a una solución de 130 g (0,5 m) de 2-amino-2'-fluoro-5-nitro-benzofenona y 46 g (0,28 m) de sulfato de hidroxila-

mina y 1 litro de etanol. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 2 horas y luego se calentó en reflujo durante 1 hora y media. Se enfrió la mezcla y se obtuvo el producto mediante filtración. La recristalización de una mezcla de cloroformo y metanol dió 3-óxido de 2-cloro metil-4-(2-fluorofenil)-6-nitro-1,2-dihidroquinazolina pura en forma de prismas amarillos, punto de fusión 220-224°.

5.

Se trató una solución de 142 g (0,423 m) de 3-óxido de 2-clorometil-4-(2-fluorofenil)-6-nitro-1,2-dihidroquinazolina en 2,3 litros de diclorometano con 400 g de dióxido de manganeso y después de agitarse durante 18 horas se filtró la solución. Se lavó el dióxido de manganeso con 600 cc de tetrahidrofurano y 800 cc de diclorometano.

10.

Se concentraron los filtrados combinados hasta 400 cc y se adicionó 1 litro de éter. Se enfrió y se filtró, lo que dió 3-óxido de 2-clorometil-4-(2-fluorofenil)-6-nitroquinazolina. Una muestra recristalizada en una mezcla de diclorometano y metanol dió el producto puro en forma de prismas amarillo pálido, punto de fusión 127-130°.

15.

20.

Se adicionaron con agitación, bajo nitrógeno, 15,6 g (0,678 m) de amida lítica a 500 cc de sulfóxido de dimetilo y 75 cc (1,4 m) de nitrometano. Después de 30 minutos se enfrió la solución a 5° y se adicionaron lentamente 104 g (0,31 m) de 3-óxido de 3-clorometil-4-(2-fluorofenil)-6-nitroquinazolina, manteniendo la

25.

- temperatura por debajo de 8°. Después de 68 horas a la temperatura del ambiente se vertió la mezcla reaccional en una mezcla de 2,5 litros de hielo y agua y 25 cc de ácido acético y se filtró la solución. Se disolvió el precipitado gomoso en 1 litro de diclorometano que se lavó con hidróxido amónico diluido, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El residuo se cristalizó en acetato de etilo, lo que dió 4-óxido de 1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-7-nitro-2-nitrometilen-2H-1,4-benzodiazepina y los filtrados se evaporaron, se disolvieron en diclorometano y se filtraron a través de un embudo de vidrio sinterizado conteniendo 200 g de Florisil. Se eluyó el Florisil con diclorometano (600 cc), éter (600 cc) y acetato de etilo (1,2 litros).
5. Se combinaron las fracciones de éter y de acetato de etilo y se concentraron, lo que dió producto final adicional. Se recrystalizó una muestra de una mezcla de tetrahydrofurano y hexano, lo que dió el producto puro en forma de prismas amarillos, punto de fusión 216-220°.
- 101
15. Se trató una suspensión de 25 g (0,0698 m) de 4-óxido de 1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-7-nitro-2-nitrometilen-2H-1,4-benzodiazepina en 1,3 litros de etanol absoluto con 10 cucharaditas de níquel Raney y se hidrogenó a la presión atmosférica y la temperatura del ambiente durante 9 horas. Se filtró la mezcla
- 20.
- 25.

- a través de Celite y se evaporó el filtrado hasta sequedad. Una muestra del aceite cristalizada en tetrahidrofurano dió la 7-amino-2-aminometil-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina intermedia en forma de prismas amarillos que fundieron con descomposición a 185-192°.
- 5.

- Sin ulterior purificación, el aceite obtenido de la reducción se calentó bajo reflujo durante 2 horas en una solución de 300 cc de etanol absoluto conteniendo 4,5 cc (0,0257 m) de cloruro de hidrógeno estánico y 50 g (0,309 m) de trietilortoacetato. Luego se evaporó la mezcla hasta sequedad y se disolvió el residuo en 150 cc de diclorometano que se lavó con 100 cc de hidróxido amónico diluido, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad.
- 10.
- 15.

- El aceite residual, que fue la 8-acetilamino-3a,4-dihidro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, se disolvió en 500 cc de benceno y se trató con 100 g de dióxido de manganeso activado. Se sometió a reflujo la mezcla y se agitó durante 9 horas utilizando un separador Dean Stark. Se adicionaron 25 g más de dióxido de manganeso activado y después de 4 horas de reflujo se separó por filtración del dióxido de manganeso y se lavó con 500 cc de tetra-
- 20.
- 25.

- hidrofurano. Se combinaron los filtrados y se evaporaron hasta sequedad. El aceite residual, que fue la 8-acetilamino-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo-[1,5-a][1,4]benzodiazepina, se disolvió en 75 cc de metanol y
5. se adicionó un exceso de cloruro de hidrógeno etanólico. Después de 10 minutos se adicionaron 100 cc de agua y después de otros 20 minutos, durante cuyo tiempo se hidrolizó el grupo 8-acetilico, se adicionó una mezcla de hielo y de hidróxido amónico diluido hasta que la
10. solución resultó básica. Se filtró la mezcla reaccional y se extrajeron el filtrado y los filtrados por separado con diclorometano. Se secaron los extractos y se evaporaron. El extracto de los filtrados se cristalizó en isopropanol, lo que dió isopropanol de 8-amino-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo-[1,5-a][1,4]benzodiazepina
15. y el extracto del precipitado se cromatografió a través de Florisil, primero con diclorometano y luego con éter y acetato de etilo conteniendo 10% (v/v) de metanol, lo que dió, después de evaporación y cristalización en
20. isopropanol, producto adicional. La recristalización de los productos combinados en isopropanol dió el producto en forma de macarrones blancos, punto de fusión 135-145°.

EJEMPLO 13.

25. Se hirvió hasta completa disolución una

- mezcla de 17 g (0,05 m) de 8-cloro-1,4-dimetil-6-
-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina
racémica que se había liberado de su diclorhidrato
mediante repartición entre cloruro de metileno y
amoníaco acuoso, 18,8 g (0,05 m) de hidrato de ácido
5. 0,0'-dibenzoil-d-tartárico y 170 cc de etanol. Para
la cristalización se dejó reposar durante una noche
la solución. Se recogieron los cristales separados,
se lavaron con etanol y éter, lo que dió el
10. 0,0'-dibenzoil-d-tartrato con punto de fusión 140-142°C.
La recristalización en etanol/éter dió un producto con
punto de fusión 141-142° $[\alpha]_D^{25} = -43,39$ ($\alpha = 1\%$ en
metanol).
- Se adicionó una solución de 1,6 g (0,0106 m)
15. de ácido L-tartárico en 11 cc de etanol a una solución
de 3,5 g de base levogira liberada del 0,0'-dibenzoil-
-d-tartrato anterior en 11 cc de etanol. Se recogieron
los cristales obtenidos y se lavaron con etanol y éter,
lo que dió L-tartrato de 8-cloro-1,4-dimetil-6-(2-fluoro-
20. fenil)-4H-imidazo[1,4-a][1,4]benzodiazepina(+). La
recristalización en etanol dió producto con punto de
fusión 183-185° y $[\alpha]_D^{25} = +25,69$ ($\alpha = 1,012\%$ en
metanol). La base amorfa liberada de esta sal
mostró un giro de $[\alpha]_D^{25} = -36,74$ ($\alpha = 0,939\%$ en clo-
25. ruro de metileno).

EJEMPLO 14.

Se evaporaron las aguas madres que quedaron después de la separación de la sal cristalina con el ácido 0,0'-dibenzoil-d-tartárico descrito en el ejemplo precedente y se reconvirtió en la base mediante repartición entre amoníaco acuoso y cloruro de metileno. Se secó la solución de cloruro de metileno sobre sulfato sódico y se evaporó, lo que dió base parcialmente resuelta.

10. Se trató una solución de 9,7 g (0,029 m) de este material en 15 cc de etanol con una solución de 4,4 g de ácido d-tartárico en 14 cc de etanol. Se recogieron los cristales que se separaron después de varias horas, lo que dió d-tartrato de 8-cloro-1,4-dimetil-6-(1-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiacopina(+), punto de fusión 176-178°. La re-cristalización en etanol dió producto con punto de fusión 182-184° y $[\alpha]_D^{25} -24,96^\circ$ (0,9616% en metanol). La base amorfa liberada de esta sal mostró un giro de $[\alpha]_D^{25} + 37,6^\circ$ (c = 1,0% en cloruro de metileno).

EJEMPLO 15.

Se trató, bajo atmósfera, de argón, una solución de 19,3 g (0,06 m) de 1,3-dihidro-7-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-5-fenil-2H-1,4-benzodiacopin-2-ona en 300 cc de tetrahidrofurano seco con 3,1 g (0,075 m)

- de una suspensión al 57% de hidruro sódico en aceite mineral. Se calentó la mezcla bajo-reflujo durante 1 hora, se enfrió a la temperatura del ambiente al adicionarse 22,2 g (0,087 m) de cloruro dimorfolinofosfínico.
5. Se dejó en agitación la mezcla durante 2 horas a la temperatura del ambiente y luego se dejó reposar durante una noche. Se separó el cloruro sódico por filtración y se obtuvo, mediante separación del disolvente y cristalización del residuo en éter, la 7-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-[bis(morfolino)fosfiniloxi]-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina bruta.
- 10.

- Se trató bajo atmósfera de argón una mezcla de 10 cc de N,N-dimetilformamida seca y 6,8 g de nitrometano con 2,8 g (0,066 m) de una suspensión al 57 % de hidruro sódico en aceite mineral.
15. Se agitó la mezcla durante 1 hora a la temperatura del ambiente al adicionarse una solución de 18 g (0,033 m) de 7-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2[bis(morfolino)fosfiniloxi]5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 50 cc de N,N-dimetilformamida seca. Se dejó reposar la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente durante 15 horas cuando se vertió el líquido viscoso oscuro sobre una mezcla de hielo y ácido acético diluido. Se separó por filtración el precipitado amarillo brillante, se disolvió en diclorometano que se lavó
- 20.
- 25.

- con hidróxido amónico diluido y agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El filtrado original se extrajo con diclorometano, que se lavó, secó y evaporó en la forma antes expuesta. Se combinarán
5. los dos residuos brutos y se cromatografiaron sobre Florisil. Utilizando diclorometano, éter al 10% (v/v) en cantidad de eluyente y controlando las fracciones mediante cromatografía de capa delgada, se recogieron diversas fracciones conteniendo el producto y se
10. evaporaron. La cristalización y recristalización en una mezcla de diclorometano y hexano dió la 2,3-dihidro-7-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-nitrometilen-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina pura en forma de prismas de color amarillo pálido, punto de fusión 158-161º.
15. La hidrogenación de 5 g (0,0137 m) de 2,3-dihidro-7-(1-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-nitrometilen-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina en 250 cc de etanol absoluto en presencia de 1 cucharadita de níquel Raney durante 3 horas y media dió la 2-aminometil-2,3-dihidro-
20. 7-(1-metil-1,3-dioxolan-2-il)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina bruta. A una solución de 4 g (0,0119 m) de este compuesto en 75 cc de etanol absoluto se adicionó 0,7 g (0,0037 m) de ácido p-toluensulfónico y 6 g (0,037 m) de ortoacetato de trietilo. Se sometió a reflujo la
25. mezcla durante 2 horas, se evaporó hasta sequedad y se disolvió el residuo en 50 cc de diclorometano. Se lavó con 25 cc de hidróxido amónico diluido, se seco sobre sul-

fato sódico anhidro y se evaporó, lo que dió 3a,4-dihidro-
-1-metil-8-(1-metil-2,3-dioxolan-2-il)-6-fenil-3H-imidazo-
[1,5-a][1,4]benzodiacepina bruta en forma de un aceite.

5. Se sometió a reflujo una solución conteniendo 3,8 g (0,0105 m) de este aceite bruto y 18 g de dióxido de manganeso activado en 100 cc de tolueno y se agitó durante 2 horas utilizando un separador Dean Stark. Se filtró y se lavó con una mezcla de 250 cc de diclorometano y 250 cc de tetrahidrofurano. Se evaporó el filtrado y se disolvió en una pequeña cantidad de isopropanol y se trató con 1,4 g (0,0121 m) de ácido maleico en etanol. Se adicionó éter y se filtró el precipitado y se recristalizó en una mezcla de metanol y éter, lo que dió 1-metil-8-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiacepina, maleato-metanol (2/1), en forma de prismas blancos, punto de fusión 179-182°.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 16

20. Se enfrió en un baño de hielo una solución de 56,4 g (0,20 moles) de 1,3-dihidro-7-etil-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona en 2,0 litros de tetrahidrofurano conteniendo 4 moles de monometilamina. A ello se adicionaron 33,0 cc (0,30 mol) de tetracloruro de titanio en 350cc de benceno. Se agitó la mezcla la temperatura del ambiente durante tres días.
25. Se descompuso el tetracloruro de titanio con 100 cc de agua. Se separaron las sales inorgánicas mediante filtración. El filtrado se evaporó hasta sequedad en vacío. Se repartió el residuo entre cloruro

de metileno y agua. Se secó la fase de cloruro de metileno sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó hasta sequedad en vacío. El residuo con la cristalización en acetonitrilo dió 7-etil-5-(2-fluorofenil)-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina en forma de prismas de color amarillo claro, punto de fusión 172-174°.

5.

Se preparó una muestra analítica mediante recristalización en acetonitrilo, lo que dió prismas de color amarillo claro, punto de fusión 172-174°.

10.

Se adicionó nitrito sódico en tres porciones (8,6 g, 0,125 m) durante un período de media hora a una solución de 29,5 g (0,1 m) de 7-etil-5-(2-fluorofenil)-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina en 100 cc de ácido acético glacial. Después de agitarse durante otra media hora a la temperatura del ambiente

15.

se diluyó la mezcla con agua helada y se extrajo con cloruro de metileno. Se lavaron los extractos con agua y bicarbonato acuoso, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron, lo que dió 7-etil-5-(2-fluorofenil)-2-(N-nitrosometilamino)-3H-1,4-benzodiazepina bruta en

20.

forma de un aceite amarillo.

25.

Se disolvió este material en 100 cc de dimetilformamida y se adicionó la solución a una mezcla de 100 cc de dimetilformamida, 35 cc de nitrometano y 9,9 g de teroibutóxido potásico que se había agitado durante media hora a la temperatura del ambiente. Des-

- pués de completada la adición se agitó la mezcla reaccional durante 1 hora a la temperatura del ambiente y durante 30 minutos en el baño de vapor. Se acidificó la solución enfriada con ácido acético glacial, se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. Se lavaron los extractos con agua, se secaron y se evaporaron. Se disolvió el residuo en 50 cc de etanol y se dejó cristalizar en el refrigerador durante una noche después de sembrado. Se recogieron los cristales amarillos y se recrystalizaron en etanol, lo que dió
5. 1,3-dihidro-7-otil-5-(2-fluorofenil)-2-nitrometilen-2H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 138-140°. Los cristales sombrados se obtuvieron mediante cromatografía del producto bruto sobre 40 veces la cantidad de gel de sílice utilizando 5% (v/v) de acetato de etilo en cloruro de metileno. La muestra analítica se recrystalizó en éter/hexano, punto de fusión 138-141°.
10. Se hidrogenó la 1,3-dihidro-7-otil-5-(2-fluorofenil)-2-nitrometilen-2H-1,4-benzodiazepina (2,6 h) durante 4 horas, con níquel Raney (1 cucharadita) en 30 cc de etanol. Se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. Se disolvió el residuo en éter y se extrajo la amina con ácido acético nouoso al 10%. Se lavaron los extractos con éter y se alcalinizó amoniaco. La amina precipitada se extrajo
15. 20. 25.

- con cloruro de metileno. Se secaron los extractos y se evaporaron, lo que dió 1,5 g de 2-aminometil-2,3-dihidro-7-etil-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina bruta. Se disolvió este material en 50 cc de xileno.
5. Luego se calentó la solución en reflujo durante 2 horas después de la adición de 3 cc de trietilortoacetato. Se cromatografió el residuo obtenido, después de evaporación bajo presión reducida, en 50 g de gel de sílice, utilizando metanol al 20% en cloruro de metileno. Se combinaron las fracciones homogéneas y se evaporaron, lo que dió 3a,4-dihidro-8-etil-6-(2-fluorofenil)-1-metil-3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina. Se disolvió este material en 50 cc de tolueno y se calentó la solución en reflujo durante 1 hora
10. después de la adición de 5 g de dióxido de manganeso activado. Se separó el material inorgánico mediante filtración y se evaporó el filtrado. Se disolvió el residuo en éter y se trató con cloruro de hidrógeno etanólico y acetona. Se recogió el diclorhidrato cristalino
15. (punto de fusión 248-255^o) y se reconvirtió en la base mediante la repartición entre cloruro de metileno y amoníaco acuoso. Se secó la fase de cloruro de metileno y se evaporó. La cristalización del residuo en éter/hexano dió 8-etil-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-
20. -imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 152-154^o.
- 25.

EJEMPLO 17

- Se hidrogenó a la presión atmosférica y a la temperatura del ambiente durante 2 horas y tres cuartos una solución de 2,9 g (0,00927 m) de 2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2-nitrometilen-1H-1,4-benzodiazepina en una mezcla de 1 cucharadita de níquel Raney, 90 cc de tetrahidrofurano y 45 cc de metanol. Se filtró la mezcla y se lavó el níquel Raney con diclorometano. Se evaporó el filtrado combinado y se disolvió el aceite resultante en 50 cc de diclorometano que se lavó con 50 cc de hidróxido amónico diluido, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad. Se adicionó una solución de 2,2 g (0,019 m) de ácido maleico en 15 cc de etanol al aceite y después de la adición de éster cristalizó el dimaleato de 2-aminometil-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina hemidrato. La recristalización en una mezcla de metanol y éter dió un producto en forma de macrones amarillos, punto de fusión 147-150°.

- Se trató una solución de 4,0 g (0,0149) de la base de dimaleato de 2-aminometil-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina hemidrato en 125 cc de etanol absoluto con 4 g (0,0247 m) de trietilortoacetato y 0,5 g (0,00263 m) de ácido p-toluensulfónico. Después de someter la mezcla a reflujo durante 2 horas se evaporó la mezcla reaccional hasta sequedad. Se disolvió el aceite resultante en 50 cc de diclorometano, que se lavó con 50 cc de hidróxido amónico diluido, se secó

sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad lo que dió la 3a,4-dihidro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina bruta en forma de un aceite.

5. A) Se disolvió el producto bruto del párrafo anterior en 100 cc de tolueno, se trató con 18 g de dióxido de manganeso activado, se agitó la mezcla y se sometió a reflujo durante 3 horas y media utilizando un separador Dean Stark. Se filtró la mezcla reaccional
10. a través de Celite y se lavó el precipitado con 100 cc de tetrahidrofurano y luego con 100 cc de diclorometano. Se evaporaron los filtrados combinados y se cromatografió el residuo a través de una columna de Florisil con diclorometano, y luego se eluyó con éter. La elución con acetato de etilo y luego una solución al 10% (v/v) de metanol en acetato de etilo dió el producto bruto, que se cristalizó en éter y luego se recristalizó en acetato
15. de etilo, lo que dió 6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en forma de prismas blancos, punto de fusión 164-168°.
20. B) Se agitó y sometió a reflujo durante 28 horas una solución de 1,2 (0,0041 m) de 3a,4-dihidro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en 50 cc de mesitileno y 0,5 g de carbón paladiado al 10% y
25. luego se filtró y se evaporó hasta sequedad. La cristali-

zación en acetato de etilo dio 6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en forma de prismas blancos, punto de fusión 162-167°, y un punto de fusión mixto con producto auténtico a 162-168°.

5. EJEMPLO 18

Se repartió 41,3 g de diclorhidrato de 8-cloro-1,4-dimetil-5-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina entre cloruro de metileno y amoníaco acuoso. Se lavó la solución de cloruro de metileno con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó, lo que dió la base libre. Este material se disolvió en 50 cc de 2-propanol y se trató la solución con una solución de 12 g de ácido maleico en 40 cc de 2-propanol. Se diluyó gradualmente la solución con 300 cc de éter. Se recogieron los cristales precipitados y se secaron, lo que dió maleato de 8-cloro-1,4-dimetil-5-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 130-132° después de recristalización en etanol / éter.

20.

EJEMPLO 19

Se agitó en un baño de hielo una mezcla de 10 g (0,036 m) de 1,3-dihidro-5-fenil-2H-tieno[3,2-e]-[1,4]diazepin-2-ona en 50 cc de benceno y 300 de tetra-

- hidrofurano y se saturó con metilamina gaseosa. A esta mezcla se instiló una solución de tetracloruro de titanio (9,48 g, 0,05 m) en 50 cc de benceno. Después de completa la adición se agitó la mezcla en el baño de hielo durante 15 minutos. Luego se substituyó el baño de hielo por una cubrición calefactora y se sometió a reflujo la mezcla durante media hora. Se enfrió la mezcla y se adicionaron con cuidado 100 g de hielo. Se filtró la mezcla y se lavó el residuo con tetrahidrofurano.
- 5.
10. Se combinaron los filtrados, se secaron y se evaporaron. La cristalización del producto en cloruro de metileno dió 2-metilamino-5-fenil-3H-tieno-[3,2-e][1,4]diazepina, punto de fusión 223-227°. de las aguas madres concentradas se obtuvo producto adicional, punto de fusión 222-225°.
15. La muestra analítica se recrystalizó en cloruro de metileno, punto de fusión 222-229°.
20. Se introdujo cloruro de nitrosilo en una solución de 7,8 g (0,03 m) de 2-metilamino-5-fenil-3H-dieno[3,2-e][1,4]diazepina en 100 de cloruro de metileno y 40 cc de piridina enfriada en agua helada. La reacción se controló mediante cromatografía de capa delgada y cuando hubo desaparecido el material de partida se concluyó la adición de cloruro de nitrosilo y la mezcla reaccional se repartió entre cloruro de metileno y agua. La solución de cloruro de metileno se secó y
- 25.

se evaporó. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/hexano dió 2-(N-nitrosometilamino)-5-fenil-3H-tieno[3,2-e][1,4]diazepina en forma de cristales amarillos, punto de fusión 156-159°. La muestra analítica se recrystalizó en éter/hexano, punto de fusión 158-160°.

5.

Se adicionó 2-(N-nitrosometilamino)-5-fenil-3H-tieno[3,2-e][1,4]diazepina (5,7 g, 0,02 m) a una mezcla de 15 cc de nitrometano, 4,5 g de tercibutóxido potásico y 60 cc de dimetilformamida que se había agitado durante 10 minutos a la temperatura del ambiente. Después de la adición se agitó la mezcla reaccional bajo nitrógeno y se calentó en el baño de vapor durante

10.

10 minutos. Después de acidificación con 4 cc de ácido acético glacial se repartió la mezcla entre cloruro de metileno/tolueno y solución saturada de bicarbonato sódico. Se lavó la fase orgánica con agua, se sobó y se evaporó. La cristalización del residuo en metanol

15.

con siembra dió 1,2-dihidro-2-nitrometilen-5-fenil-3H-tieno[3,2-e][1,4]diazepina en forma de cristales amarillos, punto de fusión 160-163°. Las siembras se obtuvieron mediante purificación cromatográfica sobre 30 veces la cantidad de gel de sílice utilizando 10% (v/v) de acetato de etilo en cloruro de metileno. La muestra analítica se recrystalizó en metanol, punto de

20.

25.

fusión 163-164°.

5. Se hidrogenó sobre níquel Raney (2 cucharaditas) durante 1 hora y a la presión atmosférica una solución de 1,42 g (5 mmol) de 1,2-dihidro-2-nitro-metilen-5-fenil-3H-tieno[3,2-e][1,4]diazepina en 200 cc de etanol. Se separó por filtración el catalizador y se evaporó el filtrado. Se trató el residuo con 1,2 g de ácido maleico en 10 cc de 2-propanol. Se cristalizó la sal con la adición de éter, lo que dió
10. dimaleato de 2-amino-metil-2,3-dihidro-5-fenil-1H-tieno[3,2-e][1,4]diazepina en forma de cristales amarillos, punto de fusión 170-173°. La muestra analítica se recrystalizó en metanol/2-propanol, punto de fusión 187-189°.
15. Se repartió dimaleato de 2-aminometil-2,3-dihidro-5-fenil-1H-tieno[3,2-e][1,4]diazepina (1 g, 2 mmol) entre cloruro de metileno y amoníaco acuoso. Se secó la fase de cloruro de metileno y se evaporó. Se calentó el residuo en reflujo durante 1 hora con 1 cc
20. de ortoacetato de trietilo en 20 cc de xileno. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se cristalizó el residuo en 2-propanol/éter, lo que dió 1-metil-3a,4-dihidro-6-fenil-3H-imidazo[1,5-a]tieno[2,3-f]diazepina, punto de fusión 150-152°. Se calentó
25. este material en reflujo durante 2 horas en 30 cc de to-

5. lueno con 2 g de dióxido de manganeso activado. Se separó por filtración el dióxido de manganeso y se lavó bien con cloruro de metileno. Se evaporó el filtrado y se cromatografió el residuo sobre 7 g de gel de sílice utilizando 3% (v/v) de etanol en cloruro de metileno. Se combinaron las fracciones conteniendo el producto puro y se evaporaron. La cristalización en cloruro de metileno/éter y la recristalización en acetato de etilo/hexano dió 1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a]tieno[2,3-f]diazepina, punto de fusión 223-225°.
- 10.

EJEMPLO 20

15. Se agitó en un baño de hielo una mezcla de 7,7 g (0,278 m) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepina-2-ona, 50 cc de benceno y 250 cc de tetrahidrofurano y se saturó con metilamina gaseosa. Se adicionó a esta mezcla una solución de tetracloruro de titanio (7,38 g, 0,0389 m) en 50 cc de benceno procedente de un embudo de goteo. Después de completada la adición se agitó la mezcla en el baño de hielo durante 15 minutos. Luego se sustituyó el baño de hielo por una cubrición calefactora y se sometió a reflujo la mezcla reaccional durante 20 minutos. Se enfrió la mezcla y se adicionaron con cuidado 100 g de hielo. Luego se filtró la mezcla, y se lavó el residuo con tetrahidrofurano. Se combinó el filtrado, se secó
- 20.
- 25.

y se evaporó. El residuo, cristalizado en cloruro de metileno/éter dió 7-cloro-5-fenil-2-metilamino-3H-tieno-[2,3-e][1,4]diazepina, punto de fusión 246-249°. La muestra analítica se recrystalizó en cloruro de metileno, punto de fusión 247-250°.

5.

Se introdujo cloruro de nitrosilo en una solución de 5,8 g (0,02 m) de 7-cloro-5-fenil-2-metilamino-3H-tieno[2,3-e][1,4]diazepina en 100 cc de cloruro de metileno y 50 cc de piridina hasta que se completó la reacción según el cromatograma de capa delgada.

10.

Se repartió la mezcla entre agua y tolueno. Se secó la fase orgánica y se evaporó. La cristalización del residuo en éter/hexano dió 7-cloro-2-(N-nitrosometilamino)-5-fenil-3H-tieno [2,3-e][1,4]diazepina en forma de cristales amarillos, punto de fusión 108-110°. Para el análisis se recrystalizó en éter/hexano, punto de fusión 111-113°.

15.

Se adicionó 7-cloro-2-(N-nitrosometilamino)-5-fenil-3H-tieno[2,3-e][1,4]diazepina (3,2 g, 0,01 m) a una mezcla de 10 cc de nitrometano, 35 cc de dimetilformamida y 2,26 g (0,02 m) de tercibutóxido potásico que se había agitado durante 10 minutos, bajo nitrógeno, a la temperatura del ambiente. Después de calentarse durante 10 minutos en el baño de vapor se acidificó la mezcla reaccional mediante la adición de 2 cc de ácido

20.

25.

- acético glacial y se repartió entre agua y tolueno. Se lavó la fase toluénica con agua, se secó y se evaporó. El residuo cristalizado en acetato de etilo/hexano dió
5. 7-cloro-2,3-dihidro-2-nitrometilen-5-fenil-1H-tieno-
[2,3-e][1,4]diacepina bruta. Esta se purificó mediante cromatografía sobre 40 g de gel de sílice utilizando 10% (v/v) de acetato de etilo en cloruro de metileno. El producto puro se obtuvo en forma de cristales con punto de fusión de 154-156°.
10. A) Se hidrogenó sobre níquel Raney durante 5 horas a la presión atmosférica una solución de 320 mg (1 mmol) de 7-cloro-2,3-dihidro-2-nitrometilen-5-fenil-1H-tieno[2,3-e][1,4]diacepina en 20 cc de etanol. Se separó el catalizador mediante filtración y se evaporó el filtrado. Se cromatografió el residuo sobre 7 g
15. de gel de sílice utilizando cloruro de metileno, metanol y trietilamina en una relación de 13:6:1. Se combinaron las fracciones conteniendo producto puro, se evaporaron y se trató el residuo con ácido maleico en 2-propanol. La cristalización de la sal dimaleato en 2-propanol/éter
20. y la recristalización en acetato de etilo/etanol dió dimaleato de 2-mainometil-7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1H-tieno[2,3-e][1,4]diacepina en forma de cristales amarillos, punto de fusión 176-177°.
25. B) Se adicionó una solución de 320 mg (1 mmol)

de 7-cloro-2,3-dihidro-2-nitrometilen-5-fenil-1H-tieno-
[2,3-e][1,4]diazepina en 3 cc de tetrahidrofurano a una
suspensión de 0,8 g de hidruro de litio aluminio en 20 cc
de tetrahidrofurano. Después de calentarse en reflujo
5. durante 5 minutos se enfrió la mezcla reaccional y se
hidrolizó con la adición de 5 cc de agua. Se separó
el material inorgánico mediante filtración y se
evaporó el filtrado. Se cromatografió el residuo en
la forma antes descrita y se convirtió el producto puro
10. en el maleato, lo que dió dimaleato de 2-aminometil-
-7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1H-tieno [2,3-e][1,4]diazepina,
punto de fusión 176-178°.

Se repartió dimaleato de 2-aminometil-
-7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1H-tieno[2,3-e][1,4]diazepina
15. (0,52 g, 1 mmol) entre cloruro de metileno y
amoníaco acuoso. Se secó la solución de cloruro de
metileno y se evaporó. Se calentó el residuo en reflujo
durante 1 hora con 0,5 cc de ortoacetato de trietilo
en 10 cc de xileno. El producto bruto obtenido después
20. de la evaporación bajo presión reducida se disolvió en
25 cc de tolueno y se calentó la solución en reflujo
durante 1 hora y media después de la adición de 2,5 g
de dióxido de manganeso activado. Luego se separó por
filtración el dióxido de manganeso y se evaporó el
25. filtrado. Se cromatografió el residuo sobre 6 g de

5. gel de sílice utilizando 4% (v/v) de etanol en cloruro de metileno. Se combinaron las fracciones conteniendo el compuesto puro y se evaporaron. La cristalización del residuo en éter/hexano dio 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a]tieno[3,2-f][1,4]diazepina, punto de fusión 168-170°.

EJEMPLO A

Una formación parenteral conteniendo los siguientes ingredientes:

10.

por cc

Maleato de 8-cloro-1-metil-6-(2-fluoro-fenil)-4H-imidazo
[1,5-a][1,4]benzodiazepina

1,0 mg

Alcohol bencílico

0,15 cc

15.

Tampón de ácido tartárico
conteniendo hidróxido sódico

Agua para inyección c.s.

hasta

1 cc

se preparó como sigue (para 10 litros):

En un recipiente de vidrio o forrado de vidrio limpio se calentaron a 90° 8 litros de agua para inyección. Luego se enfrió a 50-60° y se adicionó 1,5 l de alcohol bencílico y se disolvió con agitación.

5. Se dejó que la solución se enfriara hasta la temperatura del ambiente. Se adicionaron los 10,0 g de maleato de 8-cloro-1-metil-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepina bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó hasta completa disolución. Se ajustó ahora el pH
10. a $3,0 \pm 1,0$, preferentemente $3,0 \pm 0,5$ con una combinación de tampón de ácido tartárico y solución de hidróxido sódico. Luego se adicionó suficiente agua para inyección para completar un volumen total de 10 litros. Luego se filtró esta solución a través de bujía, se envasó en
15. ampollas de tamaño apropiado, se gasificó con nitrógeno y se cerraron las ampollas.

EJEMPLO B

Una formulación para pastilla conteniendo los siguientes ingredientes:

	<u>Por pastilla</u>
Maleato de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina	10,0 mg
Lactosa	113,5 mg
Almidón de maíz	70,5 mg
25. Almidón de maíz pregelatinizado	8,0 mg

Estearato cálcico 3,0 mg
Peso total 205,0 mg

se preparo como sigue:

En una mezcladora apropiada se mezcló

5. el maleato de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-
imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina con la lactosa,
el almidón de maíz y el almidón de maíz pregelatinizado
y se pasó a través de una máquina desmenuzadora.
Se devolvió la mezcla a la mezcladora y se humedició
10. con agua hasta obtener una pasta espesa. La masa húmeda
se pasó a través de una máquina desmenuzadora y se se-
caron los gránulos húmedos sobre bandejas forradas
con papel a 45°. Se devolvieron a la mezcladora los
15. gránulos secos, se adicionó el estearato cálcico y se
mezcló bien. Los gránulos se comprimieron para obtener
un peso de pastilla de 200 mg.

EJEMPLO C

Una formulación de pastilla conteniendo
los ingredientes siguientes:

	<u>Por pastilla</u>
Maleato de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1- metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepina	25,00 mg
Lactosa	64,50 mg
Almidón de maíz	10,00 mg
25. Estearato de magnesio	<u>0,50 mg</u>
Peso total	100,00 mg

se preparó como sigue:

5. En una mezcladora apropiada se mezcló el maleato de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepina con la lactosa, el almidón de maíz y el estearato de magnesio. Se combinó adicionalmente la mezcla haciéndola pasar a través de una máquina desmenuzadora. Se formaron trociscos con los polvos mezclados en una máquina para comprimir pastillas y se desmenuzaron los trociscos hasta un tamaño de malla apropiado y se mezclaron bien. Las pastillas se comprimieron para obtener un peso de pastilla de 100 mg.

EJEMPLO D

Una formulación para cápsulas, conteniendo los ingredientes siguientes:

	<u>Por cápsula</u>
15. Maleato de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina	25 mg
Lactosa	158 mg
Almidón de maíz	37 mg
20. Talco	<u>5 mg</u>
	Peso total 225 mg

se preparó como sigue:

25. Se mezcló en una mezcladora apropiada el maleato de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-

5. -imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina con la lactosa y el almidón de maíz. Se combinó adicionalmente la mezcla pasándola a través de una máquina desmenuzadora. Se devolvió a la mezcladora el polvo combinado, se adicionó el talco y se mezcló a fondo. La mezcla se envasó en cápsulas de gelatina de cáscara dura con una máquina encapsuladora.

EJEMPLO E

10. Una formulación para cápsula conteniendo los siguientes ingredientes:

	<u>Por cápsula</u>
Maleato de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-	
-metil-4H]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina	50 mg
Lactosa	125 mg
15. Almidón de maíz	30 mg
Talco	<u>5 mg</u>
	Peso total 210 mg

se preparó como sigue:

20. Se mezcló en una mezcladora apropiada el maleato de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina con la lactosa y el almidón de maíz. La mezcla se combinó adicionalmente pasándola por una máquina desmenuzadora. Se devolvió a la mezcladora el polvo combinado, se adicionó el talco
25. y se mezcló a fondo. La mezcla se envasó en cápsulas

de gelatina de cáscara dura con una máquina encapsuladora.

EJEMPLO F.

Una formulación para cápsulas conteniendo los ingredientes siguientes:

	<u>Por cápsula</u>
5. Maleato de 8-cloro-1,4-dimetil-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina	50 mg
Lactosa	125 mg
Almidón de maíz	30 mg
10. Talco	<u>5 mg</u>
	Peso total 210 mg

se preparó como sigue:

- En una mezcladora apropiada se mezcló el maleato de 8-cloro-1,4-dimetil-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina con la lactosa y el almidón de maíz. La mezcla se combinó posteriormente haciéndola pasar a través de una máquina desmenuzadora. Se devolvió a la mezcladora el polvo combinado, se adicionó el talco y se mezcló a fondo. Se envasó la mezcla en cápsulas de gelatina de cáscara dura con una máquina encapsuladora.

EJEMPLO G

Una formulación para cápsulas conteniendo los ingredientes siguientes:

	<u>Por cápsula</u>
Maleato de 8-cloro-1,4-dimetil-6-(2-fluoro- fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina	25 mg
Lactosa	158 mg
Almidón de maíz	37 mg
5. Talco	<u>5 mg</u>
Peso total	225 mg

se preparó como sigue:

10. En una mezcladora apropiada se mezcló el maleato de 8-cloro-1,4-dimetil-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina con ^{la} lactosa y el almidón de maíz. La mezcla se combinó adicionalmente pasándola a través de una máquina desmenuzadora. Se devolvió el polvo mezclado a la mezcladora, se adicionó el talco y se combinó a fondo. La mezcla se envasó en 15. cápsulas de gelatina de cáscara dura con una máquina encapsuladora.

EJEMPLO H.

Una formulación para pastillas conteniendo los ingredientes siguientes:

	<u>Por pastilla</u>
Maleato de 8-cloro-1,4-dimetil-6-(2-fluoro- fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina	25,00 mg
Lactosa	64,50 mg
Almidón de maíz	10,00 mg
25. Estearato de magnesio	<u>0,50 mg</u>
Peso total	100,00 mg

se preparó como sigue:

5. En una mezcladora apropiada se mezcló el maleato de 8-cloro-1,4-dimetil-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina con la lactosa, el almidón de maíz y el estearato de magnesio. La mezcla se combinó adicionalmente pasando por una máquina desmenuzadora. Se formaron trociscos con los polvos mezclados en una máquina de comprimidos y se desmenuzaron los trociscos hasta un tamaño de malla apropiado y se mezclaron bien. Las pastillas se comprimieron para obtener un peso de pastilla de 100 mg.

EJEMPLO I

Una formulación para pastillas conteniendo los ingredientes siguientes:

	<u>Por pastilla</u>
15. Maleato de 8-cloro-1,4-dimetil-6-(2-fluorometil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina:	10,0 mg
Lactosa	113,5 mg
Almidón de maíz	70,5 mg
20. Almidón de maíz pregelatinizado	8,0 mg
Estearato cálcico	<u>3,0 mg</u>
	Peso total 205,0 mg

se preparó como sigue:

25. En una mezcladora apropiada se mezcló el maleato de 8-cloro-1,4-dimetil-6-(2-fluorofenil)-4H-

5. -imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina con la lactosa, el almidón de maíz y el almidón de maíz pregelatinizado. Se devolvió la mezcla a la mezcladora y se humedició con agua hasta obtener una pasta espesa. La masa húmeda se paso a través de una máquina desmenuzadora y los gránulos húmedos se secaron sobre bandejas forradas con papel a 45°C. Se devolvieron a la mezcladora los gránulos secos, se adicionó el estearato cálcico y se mezcló bien. Los gránulos se comprimieron para obtener un peso de pastilla de 200 mg.
- 10.

EJEMPLO J.

Una formulación parenteral conteniendo los ingredientes siguientes:

	<u>por cc</u>
15. Maleato de 8-cloro-1,4-dimetil-6-(2-fluoro-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina	1,0 mg
Alcohol benéfico	0,15 cc
Tampón de ácido tartárico conteniendo hidróxido sódico	
20. Agua para inyección c.s. hasta	1 cc
so preparó como sigue (para 10 litros).	

25. En un recipiente de vidrio o forrado de vidrio limpio se calentaron a 90°C 8 litros de agua para inyección. Luego se enfrió a 50-60°C y se adicionó 1,5 l de alcohol benéfico y se disolvió con agitación.

5. Luego se dejó enfriar la solución hasta la temperatura del ambiente. Se adicionaron los 10,0 g de maleato de 8-cloro-1,4-dimetil-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó hasta que estuvo completamente disuelto. Ahora se ajustó el pH a $3,0 \pm 1,0$, de preferencia $3,0 \pm 0,5$ con una combinación de tampón de ácido tartárico y solución de hidróxido sódico. Luego se adicionó suficiente agua para inyección hasta completar un volumen total de 10 litros. Luego se filtró esta solución a través de una bujía, se envasó en ampollas de tamaño apropiado, se gasificó con nitrógeno y se cerraron las ampollas.

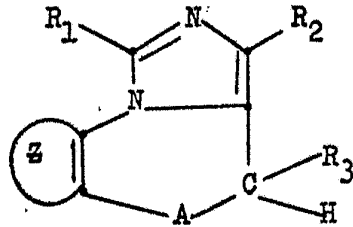
= . =

15.

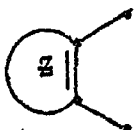
N O T A

20. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, con prioridad de la solicitud de patentes estadounidenses seriales nº 504.924 del 11 de Septiembre de 1974 y nº 602.691 del 7 de Agosto de 1975, las siguientes reivindicaciones:

25. 1. Un procedimiento para la preparación de compuestos imidazo[1,5-a][1,4]diazepínicos de la fórmula general

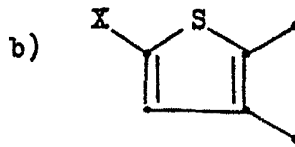
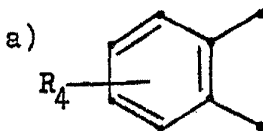


5. en la que
- A es $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{N} \\ | \\ \text{R} \end{array}$;
10. R_1 se elige del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, alcoxi-alquilo inferior, fenilo sustituido, piridilo y aralquilo,
15. R_2 se elige del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior, $(\text{CH}_2)_n \text{NR}^{13} \text{R}^{14}$ en donde n es 1 a 4 y R^{13} y R^{14} son hidrógeno, alquilo inferior o R^{13} , R^{14} juntos forman parte de un anillo heterocíclico;
20. R_3 se elige del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior,
- R_4 se elige del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, amino sustituido, amino, hidroxialquilo inferior y alcancilo inferior;
25. R_6 se elige del grupo constituido por fenilo fenilo mono-sustituido, fenilo di-sustituido, piridilo y piridilo mono-sustituido; y

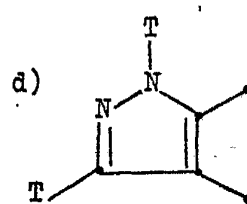
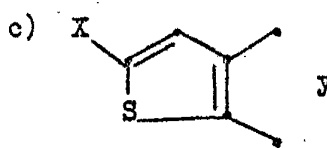


se elige del grupo constituido por:

5.



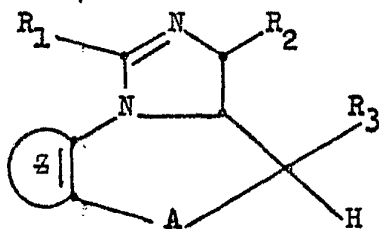
10.



15.

en donde X es hidrógeno, cloro, bromo o yodo y T es hidrógeno o alquilo inferior y las sales de adición de ácido aceptables en farmacia de estos compuestos que, en el caso de ciertos compuestos de la fórmula I, tienen una estructura en donde se abre el anillo diazepínico por disociación del doble enlace C/N en la posición 5,6, caracterizado porque en su realización comprende dehidrogenar un compuesto de la fórmula

20.



VII

25.

en donde A es $\begin{matrix} -C=N \\ | \\ R_6 \end{matrix}$, R₁, R₂, R₃, R₄, R₆ y

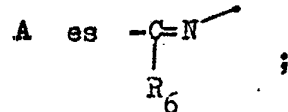
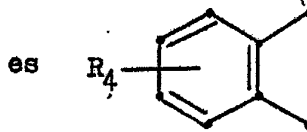
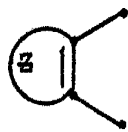
A handwritten signature or mark consisting of several overlapping loops and lines.



tienen el significado expuesto en la fórmula I,

5. si se desea, resolver la mezcla racémica resultante en sus enantiómeros ópticos y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácido aceptable en farmacia.

10. 2. Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma selectiva de su realización se preparan compuestos de la fórmula I en donde

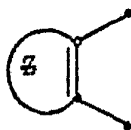


15. R_1 se elige del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior; R_2 se elige del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior; R_3 se elige del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior, R_4 se elige del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, amino, hidroxi-alquilo inferior y alcoilo inferior; y R_6 se elige del grupo constituido por fenilo, fenilo mono-sustituido, fenilo di-sustituido piridilo o sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia.

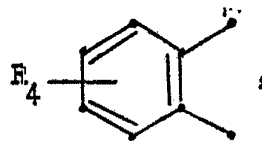
3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque más selectivamente se prepara un compuesto de la fórmula I, en donde R_1



es hidrógeno inferior,



es



R_4 es hidrógeno o halógeno, R_6 es fenilo o halógeno, o fenil-alquilo inferior sustituido, R_2 es hidrógeno o alquilo inferior y R_3 es hidrógeno.

5.

4. Un procedimiento, se conformidad con la reivindicación 2 ó 3, caracterizado porque preferentemente R_1 es alquilo inferior y R_2 es hidrógeno.

10.

5. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque también preferentemente R_4 es 8-halo y R_6 es 2-halofenilo.

6. Un procedimiento correspondiente a una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, pero en donde R_3 es alquilo inferior.

15.

7. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque R_3 es metilo.

8. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque de un modo especial se prepara la 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo [1,5-a][1,4]benzodiazepina o su maleato.

20.

9. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque también selectivamente se prepara la 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1,4-dimetil-4H



-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina o su maleato.

10. Un procedimiento para la preparación de compuestos de imidazo[1,5-a][1,4]diazepínicos.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 86 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 10 Septiembre 1975

p.a.

JAIME ISERN

Dr. P.

Firmado: JOSE L. MORA