

442743

Int. CIA. 007D//A61K

14 DIC. 1976

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para todo el territorio nacional, a favor del Patronato de Investigación Científica y Técnica "Juan de la Cierva" del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, con domicilio en Calle de Serrano, 150, Madrid. (Inventores: D. Carlos Corral Saleta, D. Ramón Madroñero Peláez y D. Salvador Vega Noverola), por "UN PROCEDIMIENTO NUEVO PARA LA SINTESIS DE DERIVADOS DE 5-METILMERCAPTO-2, 3-DIHI-DRO-1H-1, 4-BENZODIAZEPINA", según la siguiente

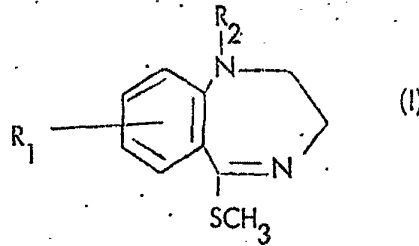
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de derivados de 5-metilmercapto-2, 3-dihidro-1H-1, 4-benzodiazepina caracterizados

**POOR
QUALITY**

por la fórmula general (I) siguiente

5



10

en la que R_1 representa hidrógeno o cloro en cualquiera de las posiciones del anillo ben-
cénico; y R_2 representa un grupo alquilo sencillo, preferentemente metilo, un grupo fe-
nilo, o un grupo cicloalquilo, preferentemente de seis eslabones.

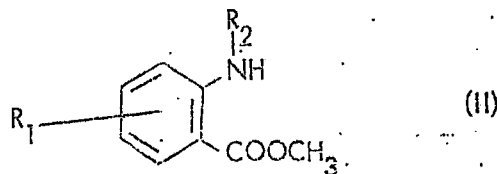
15

El nuevo procedimiento de preparación de este tipo de compuestos, que pue-
den resultar útiles como productos intermedios en la síntesis de otros más complejos con
acciones terapéuticamente aprovechables sobre el sistema nervioso central, se caracte-
ri-
za por la utilización sucesiva de tres etapas de reacción conducentes a su vez a produc-
tos aprovechables en sí mismos, bien por sus acciones o por ser susceptibles de transforma-
ciones estructurales posteriores.

Las tres etapas de reacción que caracterizan el procedimiento de esta inven-
ción son:

20

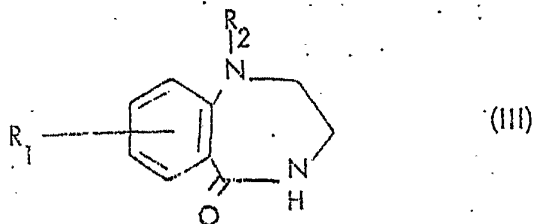
Etapla 1a.: Reacción entre un compuesto de fórmula general (II)



25

en la que R_1 y R_2 tienen la significación antes indicada, con aziridina, en el seno de
un disolvente adecuado y en presencia de un ácido de Lewis. Procediendo de este modo
y en las condiciones que se indican e ilustran como preferidas más adelante, durante es-
ta primera etapa de reacción tiene lugar la formación de una 1, 2, 3, 4-tetrahidro-5H-
-5-oxo-1, 4-benzodiazepina, de fórmula general (III) siguiente

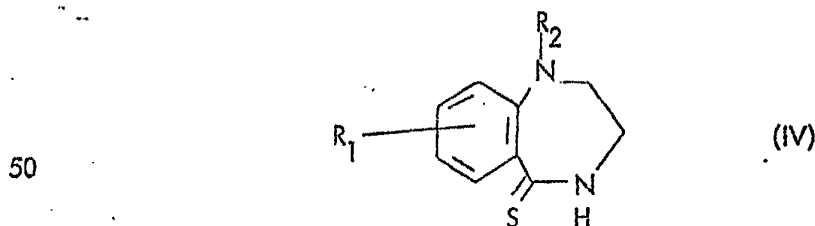
30



35

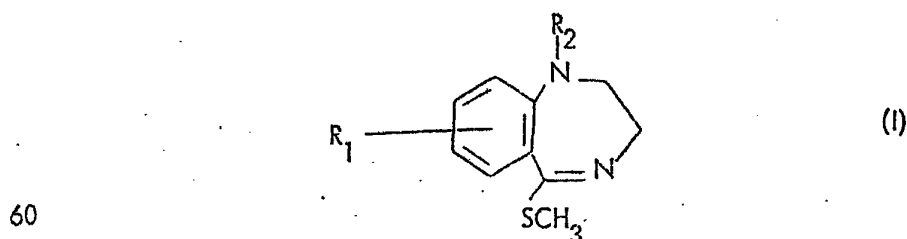
40 en la que los sustituyentes R_1 y R_2 tienen la significación antes indicada, algunos de los cuales han sido obtenidos previamente por métodos completamente ajenos al que es objeto de esta invención. En este contexto, y como referencia, pueden mencionarse los trabajos de A.A. Santilli y T.S. Osden /J. Org. Chem., 31, 4268, (1966)/, en el que se prepara un compuesto de estructura (III) en el que R_1 significa hidrógeno y R_2 metilo, o el de D. Misiti, F. Gatta y R. Landi - Vittory /J. Heter. Chem., 8, 231, (1971)/, en el que se aborda la preparación de un compuesto de estructura (III), en el que R_1 significa hidrógeno o cloro en la posición 7 y R_2 fenilo o metilo.

45 Etapa 2a.: Tratamiento del compuesto de fórmula (III), obtenido en la etapa anterior, con pentasulfuro de fósforo, en el seno de piridina anhidra, para transformarlo en otro de fórmula general (IV)



en la que R_1 y R_2 tienen la significación antes indicada.

55 Etapa 3a.: Metilación con sulfato de dimetilo en medio básico, en el seno de un disolvente adecuado y a una temperatura conveniente, para transformar el compuesto de fórmula general (IV) anterior en otro de fórmula general (I)



en la que R_1 y R_2 tienen la misma significación anterior.

Aunque no deben ser consideradas como limitativas de la invención sino como meramente ilustrativos de las condiciones experimentales, los disolventes y temperaturas preferidas en cada una de las tres etapas mencionadas son:

65 Etapa 1a.: Benceno y 90°C

Etapa 2a.: Piridina anhidra y temperatura de reflujo

Etapa 3a.: Dioxano y 45-50°C

Los siguientes ejemplos ilustran la esencialidad de la invención. Los espectros IR y RMN, si no se indica otra cosa, se registraron en nujol y CDCl_3 , respectivamente.

70

Ejemplo 1

1-Metil-5-metilmercapto-2, 3-dihidro-1H-1, 4-benzodiazepina

(1 : $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_3$)

75

a) En un matraz de tres bocas, de 500 cc., equipado con agitador, refrigerante de CO_2 sólido y un embudo de decantación con el vástago alargado de forma que llegue hasta el fondo, se ponen 9 g. (0,0675 moles) de Cl_3Al y 20 ml. de benceno seco. A esta mezcla se añaden lentamente desde el embudo y mientras se agita 14,8 g. (0,09 moles) de N-metil-antranilato de metilo. Terminada la adición la mezcla de reacción se calienta a 90°C en un baño de aceite. A esta temperatura se agregan, también desde el embudo y con mucha lentitud, 2,5 ml. (0,045 moles) de aziridina. La reacción se mantiene agitando a esta temperatura tres cuartos de hora más y al final se retira el baño y deja enfriar. El matraz se enfría exteriormente con un baño de hielo y mientras se agita se añaden con precaución 50 g. de una mezcla de agua y hielo. La masa resultante se transforma en un sólido blanco que se filtra a vacío y lava varias veces con agua. Recristalizado de benceno dió p.f. 176°C y fué caracterizado como 1, 2, 3, 4-tetrahidro-1-metil-5-oxo-1, 4-benzodiazepina. Los líquidos madres y de lavado se juntan y extraen varias veces con benceno. Los extractos se lavan con agua, secan sobre sulfato magnésico anhidro y concentran, dando el N-metil-antranilato de metilo sobrante.

80

85

90

b) Una mezcla de 1, 2, 3, 4-tetrahidro-1-metil-5H-5-oxo-1, 4-benzodiazepina (26, 4 g., 0,15 moles), piridina anhidra (450 ml) y pentasulfuro de fósforo (45g., 0,20 moles) se calienta a reflujo durante cuatro horas en un baño de aceite. Al final se evapora a vacío la piridina y el residuo se trata con 500 ml. de disolución acuosa de carbonato sódico N, dejando, con agitación, toda la noche. Al día siguiente se filtra el sólido y lava varias veces con agua. Se recristaliza de alcohol de 96° (carbón activo). Se obtienen cristales amarillos de p.f. $159-60^\circ\text{C}$ que fueron caracterizados como 1, 2, 3, 4-tetrahidro-1-metil-5H-5-tio-oxo-1, 4-benzodiazepina.

95

c) En un matraz de tres bocas provisto de refrigerante y termómetro, se pone una mezcla de 2,8 g. (0,0146 moles) de 1, 2, 3, 4-tetrahidro-1-metil-5H-5-tio-oxo-1, 4-

100 -benzodiazepina y 20 ml. de dioxano anhidro y se calienta, con agitación magnética hasta 45°C. A esta temperatura se añade gota a gota la cuarta parte de una disolución de 4,0 g. de hidróxido potásico en 26 ml. de metanol, seguido de un tercio de la cantidad total de sulfato de dimetilo que es de 5,6 g., 4,2 ml., (0,044 moles) cuidando que la temperatura no pase de 50°C. Concluida esta adición se deja agitando durante media hora y a continuación se vuelve a repetir la operación. Después de otra media hora se añade el resto de los componentes con las mismas precauciones. Se deja con agitación durante una hora y al final se filtra la sal potásica de sulfato de metilo a través de una placa y lava con metanol. El filtrado se concentra a sequedad a presión reducida y el residuo se trata con éter o acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se lavan con agua y secan sobre SO₄Mg anhidro. Concentrados dieron 2,5 g. de un aceite amarillo del que, al tratar con éter de petróleo, se separa un sólido de p.f. 178°C (de isopropil alcohol) y que se identifica como 1, 2, 3, 4-tetrahidro-1, 4-dimetil-5H-5-tio-oxo-1, 4-benzodiazepina.

110 Espectro IR : 1510 cm⁻¹ banda correspondiente a tensión -N-C=S

115 Espectro RNM : 6,35 τ singlete, 3H ($\begin{array}{c} \diagup \text{C} \diagdown \\ || \\ \text{S} \end{array} - \begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)$; 7,2 τ singlete,

$3\text{H} \left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \diagdown \text{N} \diagup \end{array} \right)$; 6,5 τ quinteto 4H (-CH₂-CH₂-) 2-3, 2 τ multipletes, 4H (aromáticos).

120 Análisis

Calculado para C₁₁H₁₄N₂S%C 64, 06; %H 6, 84; %N 13, 58

Hallado%C 64, 35; %H 6, 56; %N 13, 85

El filtrado de la operación anterior se concentra a sequedad obteniéndose un aceite amarillo que inmediatamente solidifica. P.f. 66°C (de éter de petróleo). Caracterizado como 1-metil-5-metilmercapto-2, 3-dihidro-1H-1, 4-benzodiazepina.

125 Espectro RNM : 7,55 τ , singlete, 3H(S-CH₃); 7,2 τ , singlete, 3H

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \diagdown \text{N} \diagup \end{array}$; 6,45 τ , quinteto, 4H(-CH₂-CH₂-); 2, 4-3, 3 τ , multipletes, 4H, (aromáticos).

130 Espectro IR : 1605 cm⁻¹ (-N=C)

Análisis

Calculado para $C_{11}H_{14}N_2S$ %C 64,06; %H 6,84; %N 13,58

Hollado %C 64,26; %H 6,98; %N 13,78

Ejemplo 2

135

1-Fenil-5-metilmercapto-2, 3-dihidro-1H-1, 4-benzodiazepina

(1: $R_1 = H$; $R_2 = C_6H_5$)

140

145

150

155

160

a) En un matraz de 3 bocas, de 500 cc., equipado con agitador, refrigerante de CO_2 sólido y un embudo de decantación con el vástago alargado de forma que llegue hasta el fondo se ponen 10 g. (0,075 moles) de Cl_3Al y 10 ml. de benceno seco. A esta mezcla se añaden lentamente desde el embudo, y mientras se agita, una disolución de 22,7 g. (0,1 moles) de N-fenil-antranilato de metilo en la mínima cantidad de benceno. Terminada la adición, la mezcla de reacción se empieza a calentar en un baño de aceite a la vez que se le añade lentamente desde el embudo 4 ml (3,2 g; 0,075 moles) de aziridina, disueltos en igual volumen de benceno, cuidando que la temperatura del baño no pase de $40^\circ C$. Al final, se calienta hasta $90^\circ C$ y se mantiene esta temperatura durante tres cuartos de hora. Se deja enfriar y mientras se agita y enfría el matraz exteriormente con un baño de hielo, se añaden con precaución 55 g. de una mezcla de agua y hielo. La masa resultante se transforma en un sólido amarillo pálido que se filtra a vacío y lava varias veces con agua. Recristalizado de etanol-acetonitrilo dió p.f. $226-227^\circ C$ y fue caracterizado como 1, 2, 3, 4-tetrahidro-1-fenil-5H-5-oxo-1, 4-benzodiazepina. Los líquidos-madres y de lavado se juntan y extraen varias veces con benceno. Los extractos se lavan con agua, secan sobre sulfato magnésico anhidro y concentran, recuperándose el N-metil-antranilato de metilo sobrante.

b) Una mezcla de 1, 2, 3, 4-tetrahidro-1-fenil-5H-5-oxo-1, 4-benzodiazepina (38 g., 0,16 moles), piridina anhidra (450 ml) y pentasulfuro de fósforo (45 g. 0,20 moles) se calienta a reflujo durante cuatro horas en un baño de aceite. Al final se evapora la piridina a vacío y el residuo se trata con 500 ml de disolución acuosa de carbonato sódico N, dejando, con agitación toda la noche. Al día siguiente se filtra el sólido y lava varias veces con agua. Se recristaliza de etanol, p.f. $198^\circ C$. Caracterizado como 1, 2, 3, 4-tetrahidro-1-fenil-5H-5-tio-oxo-1, 4-benzodiazepina.

Espectro IR : 3180 cm^{-1} banda correspondiente a tensión NH; 1505 cm^{-1} banda atribuible al agrupamiento HN-C=S.

165 Espectro RMN: 6,32 τ , sextete, 4H (-CH₂-CH₂-); 1,9-3,3 τ , multipletes, 9H(aromáticos); 0,42 τ , 1H(-NH-).

Análisis

Calculado para C₁₅H₁₄N₂S %C70,84; %H5,54; %N11,01; %S12,58

Hallado %C70,35; %H4,89; %N10,86; %S12,85

170 c) En un matraz de tres bocas, provisto de refrigerante y termómetro, se pone una mezcla de 6,3 g. (0,025 moles) de 1, 2, 3, 4-tetrahidro-1-fenil-5H, 5-tio-oxo-1, 4-benzodiazepina y 35 ml de dioxano anhidro y se calienta con agitación magnética hasta 45°C. A esta temperatura se añade gota a gota la cuarta parte de una disolución de 6,6 g. de hidróxido potásico en 43 ml. de metanol, seguido de un tercio de la cantidad total de sulfato de dimetilo, que es de 9,3 g. (0,073 moles) cuidando que la temperatura no pase de 50°C. Concluida esta adición se deja agitando durante media hora y a continuación se vuelve a repetir la operación. Después de otra media hora se añade el resto de los componentes con las mismas precauciones. Se deja con agitación durante una hora y al final se filtra la sal potásica de sulfato de metilo a través de una placa y lava con metanol. El filtrado se concentra a sequedad a presión reducida y el residuo se trata con éter o acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se lavan con agua y secan sobre SO₄Mg anhidro. Concentrados dan un aceite amarillo del que, al tratar con éter de petróleo, se separa un sólido de p. f. 153°C (de isopropanol) que se caracterizó como 1, 2, 3, 4-tetrahidro-1-fenil-4-metil-5H-5-tio-oxo-1, 4-benzodiazepina.

185 Espectro IR : 1505 cm^{-1} banda correspondiente a tensión -N-C=S

Espectro RMN : 6,36 τ , singlete, 4H (-CH₂-CH₂-); 6,17 τ , singlete, 3H (-CH₃); 1,90-3,32 τ , multipletes, 9H (aromáticos).

Análisis

Calculado para C₁₆H₁₆N₂S %C71,62; %H6,01; %N10,44; %S11,92

190 Hallado %C71,45; %H6,16; %N10,65; %S11,79

El filtrado de la operación anterior se concentra a sequedad obteniéndose un aceite amarillo que inmediatamente solidifica. P. f. 72-73°C (de éter de petróleo). Caracterizado como 1-fenil-5-metilmercapto-2, 3-dihidro-1H-1, 4-benzodiazepina.

195 Espectro IR : 1315 cm^{-1} banda correspondiente al grupo $-\text{S}-\text{CH}_3$
1600 cm^{-1} banda atribuible al agrupamiento $-\text{N}=\text{C}$
Espectro RMN : 7,58 τ , singlete, 3H ($-\text{SCH}_3$); 6,17 τ , multiplete, 4H ($-\text{CH}_2-$
 $-\text{CH}_2-$); 2,3-3,3, multipletes, 9H (aromáticos).

Análisis

200 Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$ %C 71,62; %H 6,01; %N 10,44; %S 11,92
Hallado %C 71,86; %H 5,98; %N 10,22; %S 12,02

Ejemplo 3

1-Metil-7-cloro-5-metilmercapto-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina

(I: $\text{R}_1 = \text{7Cl}$; $\text{R}_2 = \text{CH}_3$)

205 a) Del mismo modo, siguiendo el procedimiento citado en la Etapa a) del Ejemplo 2, se prepara la 1,2,3,4-tetrahidro-7-cloro-1-metil-5H-5-oxo-1,4-benzodiazepina, a partir de 20 g. (0,1 moles) de 5-cloro-N-metil-antranilato de metilo, tricloruro de aluminio y aziridina, en proporciones equivalentes. P.f. 188-190°C (de etanol-tetrahydrofurano).

210 b) Operando conforme al procedimiento seguido en las Etapas b) de los Ejemplo 1 y 2, se obtiene la 1,2,3,4-tetrahidro-7-cloro-1-metil-5H-5-tio-oxo-1,4-benzodiazepina, partiendo de 33 g. (0,16 moles) de 1,2,3,4-tetrahidro-7-cloro-1-metil-5H-5-oxo-1,4-benzodiazepina, pentasulfuro de fósforo y piridina en proporciones equivalentes. P.f. 178-80°C (de etanol).

215 Espectro IR : 3170 cm^{-1} banda correspondiente a tensión $-\text{NH}-$
1490 cm^{-1} absorción atribuible al agrupamiento $-\text{NH}-\text{C}=\text{S}$.

Espectro RMN : 7,17 τ , singlete, 3H ($-\text{N}-\text{CH}_3$); 6,59 τ , singlete, 4H ($-\text{CH}_2-$
 $-\text{CH}_2-$); 2-3,2 τ , multiplete, 3H (aromáticos); 0,28 τ , singlete, 1H ($-\text{NH}-$).

Análisis

220 Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{SCl}$. %C 53,00; %H 4,85; %N 12,36; %S 14,13; %Cl 15,63
Hallado %C 52,99; %H 5,10; %N 12,36; %S 13,82; %Cl 15,93

c) Asimismo, aplicando el procedimiento descrito en la Etapa c) de los Ejemplos 1 y 2, a partir de 56 g. (0,25 moles) de 1,2,3,4-tetrahidro-7-cloro-1-metil-5H-5-tio-oxo-1,4-benzodiazepina, hidróxido potásico y sulfato de dimetilo en las proporciones indicadas, se obtienen los dos productos metilados:

225 1) 1, 2, 3, 4-Tetrahydro-1, 4-dimetil-7-cloro-5H-5-tio-oxo-1, 4-benzodiazepina.
P.f. 119°C (de isopropanol).
Espectro IR : 1500 cm⁻¹ absorción atribuible al grupo -N-C=S
Espectro RMN : 7,21 τ, singlete, 3H (>N-CH₃); 7,48 τ, sextete, 4 H (-CH₂-
-CH₂); 6,32 τ, singlete, 3H(-N-CH₃); 2-3,32 τ, multiplete, 3H (aromáticos).

230 Análisis
Calculado para C₁₁H₁₃N₂SCl . %C 54,90; %H 5,40; %N 11,64; %S 13,31; %Cl 14,72
Hallado %C 54,79; %H 5,19; %N 11,60; %S 13,60; %Cl 15,01

235 2) 1-Metil-7-cloro-5-metilmercapto-1, 3-dihidro-1H-1, 4-benzodiazepina. P.f. -
96°C (de éter de petróleo).
Espectro IR : 1310 cm⁻¹ banda correspondiente al grupo S-CH₃
1610 cm⁻¹ banda correspondiente al grupo -N=C
Espectro RMN: 7,58 τ, singlete, 3H(-S-CH₃); 7,28 τ, singlete, 3H (N-CH₃);
6,42 τ, quintete, 4H(-CH₂-CH₂-); 2,45-3,30 τ, 3H (aromáticos).

240 Análisis
Calculado para C₁₁H₁₃N₂SCl . %C 54,90; %H 5,40; %N 11,64; %S 13,31; %Cl 14,72
Hallado %C 55,19; %H 5,49; %N 11,60; %S 13,22; %Cl 15,09

Ejemplo 4

1-Ciclohexil-5-metilmercapto-2, 3-dihidro-1H-1, 4-benzodiazepina

- 245 (I : R₁ = H; R₂ = C₆H₁₁)
- a) De la misma forma, siguiendo el procedimiento citado en la Etapa a) del Ejemplo 2, se prepara la 1, 2, 3, 4-tetrahydro-1-ciclohexil-5H-5-oxo-1, 4-benzodiazepina, a partir de 23,3 g. (0,1 mol) de N-ciclohexil-antranilato de metilo, tricloruro de aluminio y aziridina en proporciones equivalentes P.f. 108-110°C (de benceno-éter de petróleo).
- 250 b) Operando conforme al procedimiento seguido en las Etapas b) de los Ejemplos 1 y 2, se obtiene la 1, 2, 3, 4-tetrahydro-1-ciclohexil-5H-5-tio-oxo-1, 4-benzodiazepina, a partir de 39 g. (0,16 moles) de 1, 2, 3, 4-tetrahydro-1-ciclohexil-5H-5-oxo-1, 4-benzodiazepina, pentasulfuro de fósforo y piridina en proporciones equivalentes.
- 255 P.f. 171-172°C (de etanol).

Espectro IR : 3180 cm^{-1} banda correspondiente al grupo -NH.

1490 cm^{-1} banda correspondiente al agrupamiento -NH-C=S.

Espectro RMN : 8-9 τ , multiplete, 11H (ciclohexilo); 6,55 τ , doblete, 4H(-CH₂-CH₂-); 1,95-3,15 τ , multiplete, 4H (aromáticos); 0,15 τ , 1H (-NH).

260

Análisis

Calculado para C₁₅H₂₀N₂S %C 69,20; %H 7,74; %N 10,76; %S 12,29

Hallado %C 69,23; %H 7,49; %N 10,49; %S 12,58

c) Asimismo, aplicando el procedimiento descrito en la Etapa c) de los Ejemplos 1 y 2, a partir de 65 g. (0,25 moles) de 1, 2, 3, 4-tetrahydro-1-ciclohexil-5H-5-tio-oxo-1, 4-benzodiazepina, hidróxido potásico y sulfato de dimetilo en las proporciones indicadas, se obtienen los dos productos metilados:

265

1) 1, 2, 3, 4-Tetrahydro-1-ciclohexil-4-metil-5H-5-tio-oxo-1, 4-benzodiazepina. n=1,612.

Espectro IR : (entre cristales). 1500 cm^{-1} , absorción atribuible al grupo =N-C=S.

270

Espectro RMN : 7,48 τ , quintete 4H (-CH₂-CH₂-); 6,32 τ , singlete, 3H(-C-N-
||
S

-CH₃); 8-9 τ , multiplete, 11H (ciclohexilo); 2-3 τ , multiplete 4H (aromáticos).

Análisis

Calculado para C₁₆H₂₂N₂S %C 70,04; %H 8,08; %N 10,21; %S 11,66

275

Hallado %C 70,21; %H 8,10; %N 10,30; %S 11,40

2) 1-Ciclohexil-5-metilmercapto-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina. n=1,607

Espectro IR : (entre cristales) 1610 cm^{-1} banda correspondiente al grupo =N=C-

Espectro RMN : 7,9-9 τ , multiplete, 11H (ciclohexilo); 7,57 τ , singlete, 3H (-SCH₃); 6,33 τ , quintete, 4H (-CH₂-CH₂-); 1,4-3,2 τ , multiplete, 4H (aromáticos).

280

Análisis

Calculado para C₁₆H₂₂N₂S %C 70,04; %H 8,08; %N 10,21; %S 11,66

Hallado %C 69,86; %H 8,32; %N 10,01; %S 11,36

En resumen, la presente invención deberá recaer sobre las siguientes

285

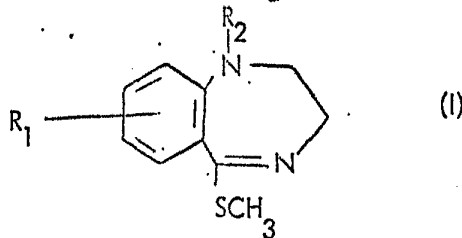
REIVINDICACIONES

Se reivindica como de nueva y propia invención la propiedad y explotación exclusiva de:

290

1) "UN PROCEDIMIENTO NUEVO PARA LA SINTESIS DE DERIVADOS DE 5-METILMERCAPTO-2, 3-DIHI-DRO-1H-1, 4-BENZODIAZEPINA", caracterizados por la fórmula general siguiente

295

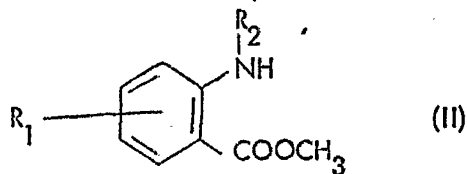


en la que R_1 representa hidrógeno o cloro en cualquiera de las posiciones del anillo - bencénico; y R_2 representa un grupo alquilo sencillo, preferentemente metilo, un grupo fenilo, o un grupo cicloalquilo, preferentemente de seis eslabones; el cual procedimiento supone la realización sucesiva de las tres siguientes etapas de reacción:

300

Etapla 1a.: Reacción entre un compuesto de fórmula general (II)

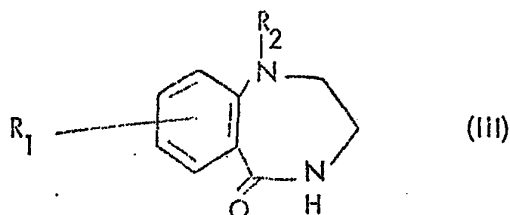
305



en la que R_1 y R_2 tienen la significación antes indicada, con aziridina, en el seno de un disolvente adecuado y en presencia de un ácido de Lewis. Procediendo de este modo y en las condiciones que se indican e ilustran como preferidas más adelante, durante esta primera etapa de reacción tiene lugar la formación de una 1, 2, 3, 4-tetrahidro-5H-5-oxo-1, 4-benzodiazepina, de fórmula general (III) siguiente

310

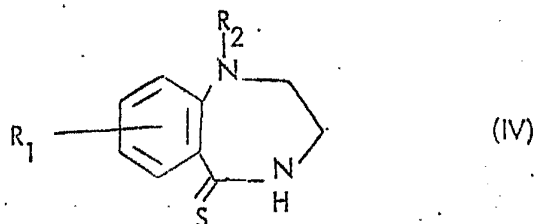
315



en la que los sustituyentes R_1 y R_2 tienen la significación antes indicada.

Etapa 2a.: Tratamiento del compuesto de fórmula (III), obtenido en la etapa anterior, con pentasulfuro de fósforo, en el seno de piridina anhidra, para transformarlo en otro de fórmula general (IV).

320

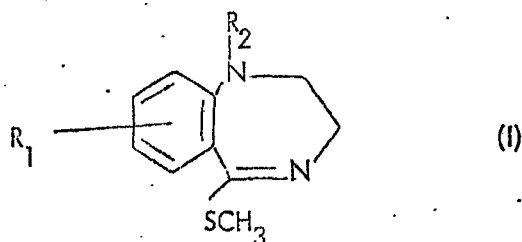


325

en la que R_1 y R_2 tienen la significación antes indicada.

Etapa 3a.: Metilación con sulfato de dimetilo en medio básico, en el seno de un disolvente adecuado y a una temperatura conveniente, para transformar el compuesto de fórmula general (IV) anterior en otro de fórmula general (I).

330



en la que R_1 y R_2 tienen la misma significación anterior.

335

2) Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción correspondiente a la etapa 1a. mencionada se lleva a cabo preferentemente en el seno de benceno o tolueno y a temperaturas dentro del intervalo 60-120°C.

340

3) Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción correspondiente a la etapa 2a. mencionada se lleva a cabo preferentemente en piridina anhidra y a la temperatura de reflujo.

4) Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente empleado en la etapa 3a. mencionada es el dioxano y porque la temperatura de reacción para esta etapa se mantiene dentro del intervalo 45-50°C.

345

5) Un procedimiento, según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el material de partida es N-metil-antranilato de metilo.

6) Un procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el material de partida es N-fenil-antranilato de metilo.

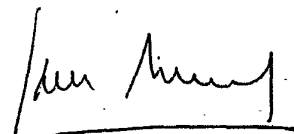
7) Un procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que el material de partida es N-ciclohexil-antranilato de metilo.

350

8) Un procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que el material de partida es un derivado de antranilato de metilo portador de un sustituyente alquílico, arílico, o cicloalquílico sobre el nitrógeno amínico; y de un átomo de cloro en cualquiera de las posiciones del anillo bencénico.

355

9) "UN PROCEDIMIENTO NUEVO PARA LA SINTESIS DE DERIVADOS DE 5-METILMERCAPTO-2, 3-DIHIDRO-1H-1, 4-BENZODIAZEPINA", tal y como se describe en el cuerpo de esta memoria y reivindicaciones que consta de 13 páginas escritas por una sola cara.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Juan María', is written over a horizontal line.