

443692

PATENTE DE INVENCION

BR- 24 60 360.

Int. Cl.: C07D; A61K

## Memoria Descriptiva

sobre:

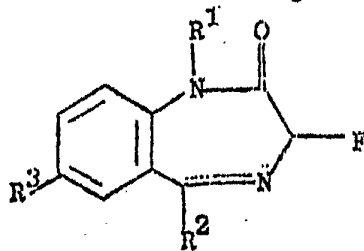
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 3-FLUORBENZO-  
DIAZEPINAS.

-----

*Solicitante:* MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER  
HAFTUNG, entidad alemana, residente en 61  
Darmstadt 2, República Federal Alemana.

-----

La invención se refiere a nuevas 3-flúor-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-onas de fórmula general I



I

donde R<sup>1</sup> significa H, alquilo o alquilo fluorado, en cada caso con 1 - 4 átomos de carbono, o cicloalquilalquilo con 4 - 8 átomos de carbono, R<sup>2</sup> significa fenilo, halógenofenilo o piridilo y R<sup>3</sup> significa F, Cl, Br o NO<sub>2</sub>, y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

Ya se conocen compuestos similares, que en la posición 3 no están sustituidos por un átomo de flúor, por ejemplo, la 1-metil-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Diazepam) y la 3-clorodiazepam.

La invención tenía por cometido hallar nuevos compuestos, que se pudiesen emplear para la obtención de medicamentos. Este objeto se logró mediante la puesta a disposición de los compuestos de fórmula I y de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

Se ha descubierto que estas sustancias, con buena compatibilidad, poseen valiosas propiedades farmacológicas, en especial efectos sobre el sistema nervioso central. Así muestran, ante todo, efectos depresivos del sistema central. En detalle, presentan efectos relajantes de la musculatura, anticonvulsivos y ansiolíticos. El efecto relajante de los músculos se puede demostrar, por ejemplo, en las ratas en el ensayo de parejas de relajación muscular [Método, véase H. Müller-Calgan et al., descrito en H.F. Zippel (Ed.), Memory and Transfer of Information, Plenum Press (New York-London), páginas 97 - 100 (1973)] empleando un plan de ensayo de A. Ribbentrop y W. Schaumann [Arzneimittelforschung, tomo 15, páginas 863 - 868 (1965)]. El efecto anticonvulsivo se puede demostrar, por ejemplo, con respecto a dosis de pentilente-trazol iniciadoras de espasmos y mortales en las ratas. Además, se presentan propiedades potenciadoras de la narcosis,

lo que se puede demostrar, por ejemplo, en ratones o ratas según el método de Janssen et al. (Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, tomo 1, 1959, páginas 281-297), así como también los efectos prolongadores de la narcosis. Asimismo, actúan las sustancias en forma tranquilizadora sobre la actividad espontánea y comportamiento amenazador de monos Rhesus [Método, véase H. Müller-Calgan, Activ. nerv. sup. (Praga), tomo 16, páginas 62-64 (1974)].

Las sustancias se destacan además, en comparación con los compuestos de 3-cloro análogos conocidos, tales como 3-clorodiazepam, por una sensibilidad a la solvólisis más reducida y mayor estabilidad con respecto a la humedad.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos y también como productos intermedios para la obtención de otros medicamentos. Por ejemplo, se pueden transformar por hidrólisis ácida en los correspondientes compuestos 3-hidroxí, que, a su vez, tienen valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, tranquilizantes, tal como, por ejemplo, la 3-hidroxi-diazepam (Temazepam).

El objeto de la invención son los compuestos de fórmula I así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

En la fórmula I significa el resto  $R^1$  preferentemente H o metilo, además etilo, 2,2,2-trifluoretilo o ciclopropilmetilo. También puede significar otros grupos alquilo, alquilo fluorado o cicloalquilalquilo. Alquilo significa preferentemente metilo o etilo, además, también n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo o terc.butilo. Los grupos alquilo pueden estar una o varias veces fluorados, pre

ferentemente hasta 5 veces, en especial hasta 3 veces. Ejemplos de alquilo fluorado son flúor metilo, diflúor metilo, triflúor metilo, 1- ó 2-flúor etilo, 1,1-, 1,2- ó 2,2-diflúor etilo, 1,1,2-, 1,2,2- ó 2,2,2-triflúor etilo, 1,1,2,2- ó 1,2,2,2-tetraflúor etilo, pentaflúor etilo, 3,3,3-triflúor propilo, 2,2,3,3,3-pentaflúor propilo, heptaflúor propilo, 4,4,4-triflúor butilo o nona-flúor butilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo alquilo son ciclopropil metilo, 2-ciclopropil etilo, ciclobutil metilo, 2-ciclobutil etilo, ciclopentil metilo, 2-ciclopentil etilo, ciclohexil metilo ó 2-ciclohexil etilo.

El resto  $R^2$  significa preferentemente fenilo, pero también halógenofenilo o piridilo. El halógenofenilo es preferentemente flúorfenilo o clorofenilo, pero también bromofenilo o iodofenilo. El átomo de halógeno está preferentemente en la posición o, pero también puede estar en la posición m o p. Por lo tanto, el halógenofenilo es preferentemente o-flúorfenilo u o-clorofenilo, además m-flúorfenilo, p-flúorfenilo, m-clorofenilo, p-clorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-iodofenilo. Piridilo es preferentemente 2-piridilo, pero también puede ser 3-piridilo ó 4-piridilo.

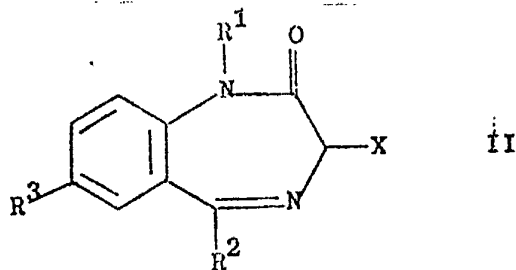
El resto  $R^3$  es preferentemente F o Cl, en segundo lugar  $NO_2$ , pero también Br.

Por lo tanto, son objeto de la invención especialmente aquellos compuestos de fórmula I, donde como mínimo uno de los restos mencionados tiene uno de los significados preferentes anteriormente indicados. Algunos de estos grupos preferentes de compuestos se pueden expresar por las siguientes fórmulas parciales Ia a Ik, que corresponden a la fórmula I y donde los restos no designados con más detalle tienen el significado indicado en la fórmula I, pero donde, sin embargo,

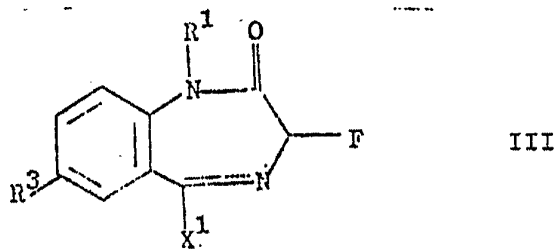
- en Ia  $R^1$  significa H, metilo, etilo, 2,2,2-trifluoretilo o ciclopropilmetilo;
- en Ib  $R^2$  significa fenilo, o-fluorfenilo, o-clorofenilo ó 2-piridilo;
- 5 en Ic  $R^3$  significa F, Cl o  $NO_2$ ;
- en Id  $R^1$  significa H, metilo, etilo, 2,2,2-trifluoretilo o ciclopropilmetilo y  $R^2$  significa fenilo, o-fluorfenilo, o-clorofenilo ó 2-piridilo;
- 10 en Ie  $R^1$  significa H, metilo o etilo y  $R^2$  significa fenilo, o-fluorfenilo, o-clorofenilo ó 2-piridilo;
- en If  $R^1$  significa H o metilo y  $R^2$  significa fenilo, o-fluorfenilo, o-clorofenilo ó 2-piridilo;
- 15 en Ig  $R^1$  significa H o metilo,  $R^2$  significa fenilo, o-fluorfenilo u o-clorofenilo y  $R^3$  significa F, Cl o  $NO_2$ ;
- en Ih  $R^1$  significa H o metilo y  $R^2$  significa fenilo u o-clorofenilo;
- 20 en Ii  $R^1$  significa H y  $R^2$  significa fenilo, o-fluorfenilo, o-clorofenilo ó 2-piridilo;
- en Ij  $R^1$  significa H o metilo,  $R^2$  significa fenilo u o-clorofenilo y  $R^3$  significa F, Cl o  $NO_2$ ;
- 25 en Ik  $R^1$  significa H o metilo,  $R^2$  significa fenilo u o-clorofenilo y  $R^3$  significa F o Cl.

30 Objeto de la invención es además un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula I y de sus sales de

adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II



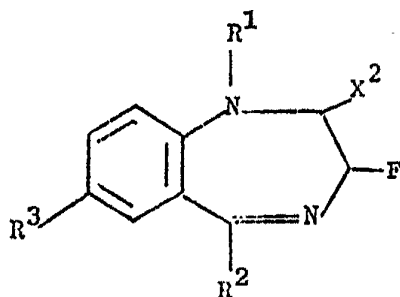
5 donde X significa H, M, OH, OH esterificado, Hal o NH<sub>2</sub>, M significa Na, K, Li, MgHal o TlF<sub>2</sub> y Hal significa Cl, Br o I y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados, o un 4-N-óxido de un compuesto de fórmula II (X = H) se trata con un agente de fluoración o porque un compuesto de fórmula general III



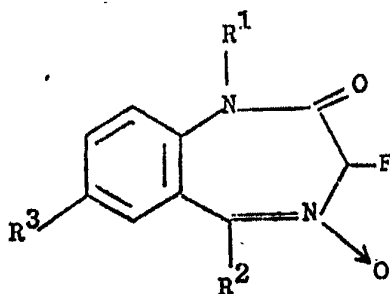
10 donde X<sup>1</sup> significa OH, alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono, Cl o Br y R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado indicado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general IV



15 donde R<sup>2</sup> y M tienen el significado indicado, o porque un compuesto de fórmula general V

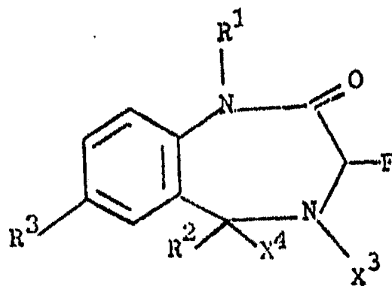


donde  $X^2$  significa H u OH y  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el significado indicado, se tratan con un agente de oxidación, o porque un N-óxido de fórmula general VI



5

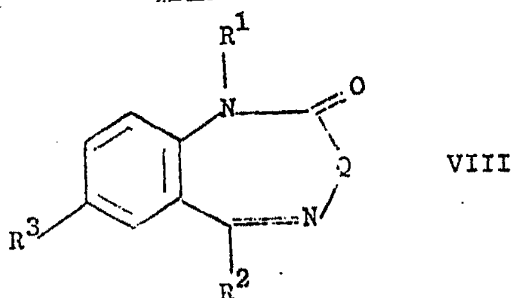
donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el significado indicado, se trata con un agente reductor, o porque un compuesto de fórmula general VII



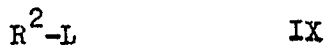
10

donde  $X^3$  significa OH, OH funcionalmente modificado o  $R^5-SO_2-$ ,  $X^4$  significa H o  $X^3$  y  $X^4$  juntos significan  $-CH_2-CHR^4-O-$ ,

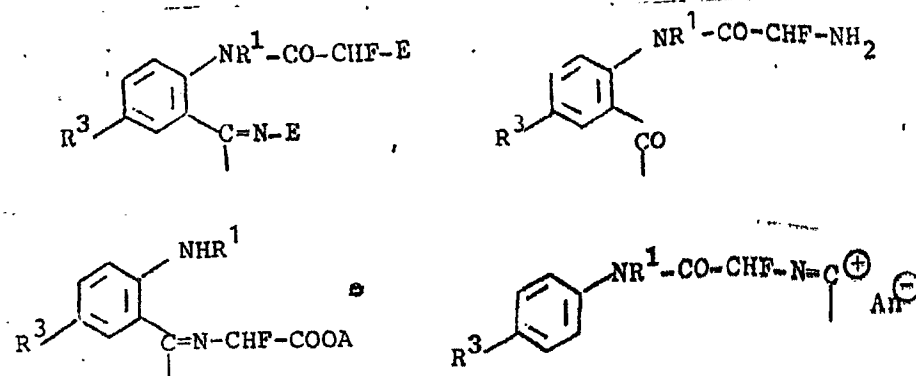
5  $R^4$  significa H o A,  $R^5$  significa un grupo alquilo o arilo con hasta 10 átomos de carbono, que puede estar sustituido por 1-3 átomos de halógeno y A significa alquilo con 1 - 4 átomos de carbono y  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el significado indicado, se tratan con un medio disociador de  $X^3X^4$ , o porque un compuesto de fórmula general VIII



10 donde Q significa  $-\text{CF}(\text{COOH})-$ ,  $-\text{CF}(\text{COO-terc.C}_4\text{H}_9)-$  o  $-\text{CH}(\text{O-CO-F})$  y  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el significado indicado, se termoliza o porque un compuesto de fórmula general IX

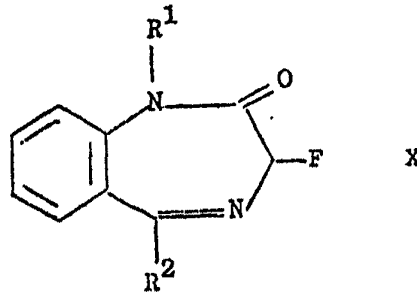


donde L significa



15 donde un grupo E significa H, el otro grupo E significa  $X^5$ ,

X<sup>5</sup> significa OH, OH esterificado o Hal y An<sup>⊖</sup> significa un anión de un ácido fuerte y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y A tienen el significado indicado, se cicliza, o porque un compuesto de fórmula general X



5  
10 donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado indicado, se trata con un agente de halogenación o de nitración y porque, en caso dado, en un compuesto obtenido de fórmula I (R<sup>1</sup> = H) mediante tratamiento con un agente alquilizante se introduce un grupo alquilo, alquilo fluorado o cicloalquilalquilo, y/o una base obtenida de fórmula I, mediante tratamiento con un ácido, se transforma en una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

15 En los compuestos de fórmula II significa el resto X preferentemente H, Cl o Br; sin embargo, también puede significar M, OH, OH esterificado, I o NH<sub>2</sub>. M es preferentemente K o Li, pero también Na, MgCl, MgBr, MgI o TlF<sub>2</sub>. En caso de que el resto X signifique un grupo OH esterificado, entonces se trata preferentemente de un grupo OH esterificado reactivo, tal como alquilsulfoniloxi, preferentemente con 1 - 6 átomos de carbono, por ejemplo, metanosulfoniloxi o hexanosulfoniloxi, o arilsulfoniloxi, preferentemente con 6 - 10 átomos de carbono, tal como bencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi ó 1- ó 2-naftalinsulfoniloxi. Otros grupos OH esterificados

20

adecuados son, por ejemplo, trifluórometanosulfoniloxi, triclorometanosulfoniloxi, p-nitrobencenosulfoniloxi o también, por ejemplo, trifluoracetoxi.

5 En los compuestos de fórmula III significa el resto  $X^1$  preferentemente Cl, Br o alcoxi, especialmente metoxi o etoxi. Sin embargo, también puede significar propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.butoxi, terc.butoxi o hidroxilo.

10 En los compuestos de fórmula V significa el resto  $X^2$  preferentemente H. En los compuestos de fórmula VII significa el resto  $X^3$  preferentemente OH o  $R^5-SO_2$ , donde  $R^5$  significa preferentemente alquilo con 1 - 6 átomos de carbono, tal como metilo o etilo, arilo con 6 - 10 átomos de carbono, tal como fenilo o p-tolilo o alquilo halogenado, tal como  $CF_3$  o  $CCl_3$ . En caso de que  $X^3$  sea un grupo OH funcionalmente modificado, entonces este resto estará especialmente por alcoiloxi con 1 - 6 átomos de carbono, tal como acetoxi, o por carbamoiloxi, alquil- o dialquil-carbamoiloxi, donde los grupos alquilo poseen, en cada caso, 1 - 4 átomos de carbono. El resto  $X^4$  es preferentemente H,  $R^4$  es preferentemente H o  $CH_3$ . En caso de que  $X^3$  y  $X^4$  juntos signifiquen  $-CH_2-CHR^4-O-$ , entonces éstos serán, por lo tanto, preferentemente juntos,  $-CH_2-CH_2-O$  o  $-CH_2-CH(CH_3)-O$ .

15

20

25 En general, el resto A significa preferentemente metilo o etilo, además, también n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo o terc.butilo.

30 En caso de que en los compuestos de fórmula IX estén presentes los dos grupos E y el grupo E, que está en el átomo de nitrógeno, significa H, entonces el grupo E, que está en el átomo de carbono, es preferentemente Hal, especialmente Br u OH esterificado reactivo (tal como arriba indicado). En

caso de que el grupo E, que se encuentra en el átomo de carbono, sea H, entonces el grupo E, que se encuentra en el átomo de nitrógeno, es preferentemente OH u OH esterificado reactivo (como arriba indicado), por ejemplo, arilsulfoniloxi.

5 La obtención de los compuestos de fórmula I se efectúa, por lo demás, según métodos en sí conocidos, tal y como se describen en la literatura (por ejemplo, en las obras standard tales como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y esto bajo las condiciones  
10 de reacción adecuadas y conocidas para las reacciones mencionadas.

Los productos de partida para la obtención de los compuestos de fórmula I se pueden, en caso deseado, formar también in situ y esto sin aislarlos de la mezcla de reacción,  
15 sino haciéndolos reaccionar seguidamente a los compuestos de fórmula I.

Los productos de partida de fórmula II a X son, en parte, conocidos. Siempre que no sean conocidos se pueden obtener, sin embargo, según métodos conocidos de productos de  
20 partida conocidos. Por ejemplo, los productos de partida flúor-sustituídos de fórmula III y V a X se pueden obtener de los correspondientes compuestos no fluorados por introducción o intercambio del átomo de flúor, por ejemplo, según los métodos descritos para la fluoración de los compuestos de fórmula II.  
25

Los compuestos de fórmula I se obtienen preferentemente por introducción de un átomo de flúor en los compuestos de fórmula II, que, a su vez, por regla general, ya son conocidos. Como agentes de fluoración son adecuados, por ejemplo,  
30 el ácido fluorhídrico, especialmente en forma de su complejo

con piridina, así como sus sales, por ejemplo, NaF, KF,  $\text{NH}_4\text{F}$ , AgF,  $\text{AgF}_2$ ,  $\text{CoF}_3$ ,  $\text{HgF}_2$ ,  $\text{Hg}_2\text{F}_2$ , TlF, fluoruros inorgánicos, tales como  $\text{SbF}_3$ ,  $\text{SbF}_5$ ,  $\text{ClO}_3\text{F}$ ,  $\text{SF}_5\text{OF}$ ,  $\text{SOF}_2$ ,  $\text{SF}_4$ , compuestos de flúor orgánicos, tales como  $\text{CF}_3\text{OF}$ ,  $\text{CF}_2(\text{OF})_2$ ,  $(\text{OF}_3)_3\text{COF}$ , F-COOA (especialmente F-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), además, los tetraflúorfosforanos tales como etil- o feniltetraflúorfosforano, 2-cloro-1,1,2-tri-  
5 flúortriethylamina, fluoruro cianúrico, N-flúor-amidas, tales como  $\text{CH}_3\text{-CO-NF-CH}_3$ . Aquí se puede realizar la fluoración electrofílicamente (por ejemplo, con fluoruro perclorílico y tri-  
10 flúormetilhipofluorito), radicalmente (por ejemplo, con tri-  
flúormetilhipofluorito bajo los efectos de luz) o nucleofílicamente (por ejemplo, con HF, o sales o fluoruros inorgánicos). Se puede trabajar en presencia o bajo ausencia de un di-  
15 solvente inerte adicional; es posible emplear un exceso del agente de fluoración como disolvente. Como disolvente inerte son adecuados, por ejemplo, los hidrocarburos tales como hexa-  
no, benceno o tolueno, los hidrocarburos halogenados tales como cloruro metilénico, cloroformo, tetraclorocarbono, tri-  
20 flúorclorometano, flúortriclorometano, éteres, tales como dietiléter, tetrahidrofurano (THF), dioxano o diglimas, sulfóxidos tales como sulfóxido dimetílico (DMSO), amidas tales como dimetilformamida (DMF) o hexametiltri-  
25 amida de ácido fosfórico (HMPT), nitrilos, tales como acetonitrilo, aminas tales como trietilamina o piridina. Las temperaturas de reacción se encuentran entre unos  $-100$  y  $+170^\circ$ , preferentemente entre  $-80$  y  $+150^\circ$ , según el método empleado.

Un método de fluoración preferente consiste en sustituir en un compuesto de halógeno de fórmula II (X = Hal) el  
30 átomo de halógeno por flúor, por ejemplo, por reacción de HF, de sus sales, especialmente fluoruro de plata, o fluoruros inorgánicos tales como  $\text{SbF}_3$  o  $\text{SbF}_5$ , o fluoruro tetraetilamóni-

co. Para esta variante de la fluoración son el acetonitrilo o la piridina los disolventes preferentes; se trabaja convenientemente a temperaturas entre unos 0 y 150°, especialmente a temperatura ambiente. La reactividad del ión de fluoruro en el fluoruro potásico se aumenta mediante adición de cantidades catalíticas de un "éter de borona", por ejemplo, de 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano. En algunos casos, puede ser ventajosa la adición de catalizadores de transferencia de fases, tales como bromuro de hexadecil-tributilfosfonio. Una fluoración electrofílica se logra convenientemente transformando el compuesto de partida II (X = H) primeramente en un derivado metálico correspondiente (II, X = M), por ejemplo, por la acción de un compuesto orgánico de litio tal como n-butillitio o una base fuerte, tal como terc.butilato potásico. A continuación se puede reaccionar bajo condiciones benignas con fluoruro perclorílico o hipofluorito trifluorometílico.

Con  $\text{CF}_3\text{OF}$  se logra también una fotofluoración de II (X = H) en HF líquido o en disolventes fluorados tales como  $\text{CFCl}_3$ , ventajosamente a temperaturas bajas, alrededor de -80°.

En los compuestos amino de fórmula II (X =  $\text{NH}_2$ ) se puede sustituir el grupo amino por un átomo de flúor, haciendo reaccionar estos compuestos en presencia de HF, por ejemplo, en el sistema HF/piridina, con sales o ésteres del ácido nitroso, convenientemente a temperaturas entre unos -10° y 20°.

Otra variante de la fluoración consiste en metalizar un compuesto de fórmula II (X = H) con  $\text{Tl}(\text{CF}_3\text{COO})_3$ , hacer reaccionar el producto obtenido (II, X =  $\text{Tl}(\text{CF}_3\text{COO})_2$ ) con un fluoruro tal como KF a II (X =  $\text{TlF}_2$ ) y tratar este producto

con eterato de  $\text{BF}_3$ .

Además, es posible introducir, por electrólisis en HF líquido, un átomo de flúor en un compuesto de fórmula II (X = H), ventajosamente en presencia de un fluoruro inorgánico tal como  $\text{SbF}_3$ , especialmente con intensidades de corriente entre 0,01 y 0,03  $\text{A/cm}^2$ , y tensiones entre 4 y 8 V.

En lugar de los compuestos de fórmula II se pueden fluorar también 4-N-óxidos de 1-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-7-R<sup>3</sup>-2,3-dihidro-1H-benzodiazepin-2-ona [los 4-N-óxidos de los compuestos de fórmula II (X = H)], preferentemente en presencia de un aceptor de oxígeno tal como  $\text{SbF}_3$  o  $\text{SbCl}_3$ . Aquí se retira el átomo de oxígeno en la posición 4, probablemente a través de un mecanismo cíclico, y se introduce un átomo de F en la posición 3.

Los compuestos de fórmula I se obtienen, además, por reacción de las benzodiazepinonas de fórmula III con compuestos orgánicos de metal de fórmula IV. Los compuestos III son nuevos, pero se pueden obtener, según los métodos de fluoración anteriormente indicados, fácilmente de las correspondientes sustancias, que en la posición 3, en lugar del átomo de flúor, tienen un sustituyente X. Los compuestos de fórmula IV (por ejemplo, fenillitio, cloruro, bromuro o ioduro de magnesio fenílico, cloruro, bromuro o ioduro de magnesio o-, m- o p-fluorfenílico, piridillitio) ya son conocidos. La reacción se logra convenientemente en presencia de un disolvente inerte, preferentemente de aquel disolvente, en el cual se preparó el compuesto orgánico de metal IV antes de la reacción, por ejemplo, de un éter tal como dietiléter, diisopropiléter, di-n-butiléter, THF o dioxano, si se desea, en mezcla con hidrocarburos tales como éter de petróleo o hexano. Las temperaturas de reacción se encuentran convenientemente entre unos

-20 y +100°, preferentemente entre 30 y 80°. Después de la reacción se hidroliza el producto en la forma usual, por ejemplo, con solución de cloruro amónico.

5 Los compuestos de fórmula I se obtienen además por oxidación de las benzodiazepinas de fórmula V. También estos productos de partida son nuevos, pero se pueden obtener por fluoración de los correspondientes compuestos, que en lugar del átomo de flúor llevan el resto X. Agentes de oxidación adecuados son para las benzodiazepinas V ( $X^2 = H$ ), en primer lugar, el permanganato potásico, además, el dióxido de selenio, para las 2-hidroxi-benzodiazepinas (V,  $X^2 = OH$ ) el trióxido de cromo, los cromatos o dicromatos. Por regla general, se trabaja en los disolventes usuales para tales oxidaciones, por ejemplo, en cetonas tales como acetona, bases, 15 tales como piridina, o mezclas correspondientes a temperaturas entre unos 0 y 120, preferentemente entre 20 y 100°.

A la inversa, los compuestos de fórmula I se pueden obtener por reducción de los correspondientes 4-N-óxidos de fórmula VI. Como agentes de reducción son adecuados, por ejemplo,  $SOCl_2$ ,  $PCl_3$  y otros compuestos de fósforo(III) tales como fosfitos trialquílicos, fosfitos triarílicos o fosfinas triarílicas tales como fosfina trifenílica. También es posible el tratamiento de los óxidos con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble. Como disolventes se emplean 25 en la reducción los usuales, por ejemplo, hidrocarburos tales como benceno, éter tal como THF o dioxano, pero también un exceso del agente reductor mismo. Las temperaturas en la reducción se encuentran preferentemente entre 0 y 120, especialmente entre 60 y 110°.

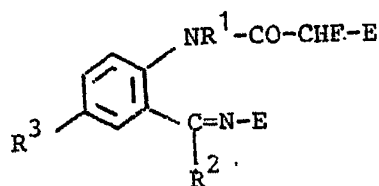
30 Los compuestos de fórmula I se pueden obtener, además, disociando de un compuesto de fórmula VII una molécula

$X^3X^4$ . El compuesto a disociar puede ser, por lo tanto, agua, un alcohol, un ácido o un óxido alquilénico tal como óxido de etileno. Como agentes disociadores de  $X^3X^4$  son, por lo tanto, adecuados, especialmente, (en caso de que  $X^3X^4 = H_2O$ ), los  
5 agentes de deshidratación tales como  $POCl_3$  u otros cloruros de ácido inorgánicos, carbodiimidias tales como dicialohexil-carbodiimidias; (en caso de que  $X^3X^4$  sea un ácido) las bases, por ejemplo, los alcoholatos tales como terc.butilato potásico, los hidruros de metal tales como NaH, las aminas terciarias tales como trietilamina; (en caso de que  $X^3X^4$  signifique  
10 un óxido alquilénico) el sistema anhídrido de ácido carboxílico/sal de ácido carboxílico tal como acetanhídrido/acetato sódico. La eliminación se logra bajo ausencia o en presencia de un disolvente inerte adicional, por ejemplo, de un hidrocarburo halogenado, tal como cloruro metilénico, o de una amida, tal como DMF, a temperaturas entre unos 0 y  $150^\circ$ .

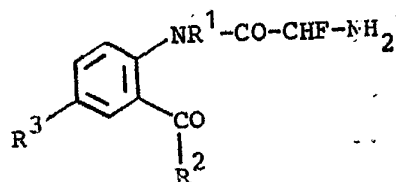
Además, los compuestos de fórmula I se pueden obtener por termólisis de los compuestos de fórmula VIII. En éstos se trata de sustancias, que corresponden a la fórmula I,  
20 pero que, sin embargo, o bien adicionalmente llevan en la posición 3 un grupo ácido carboxílico o un grupo éster de ácido carboxílico, o en lugar del átomo de flúor poseen un grupo -O-CO-F. La termólisis se logra a temperaturas entre unos 40 y  $180^\circ$ , preferentemente entre 60 y  $150^\circ$ , bajo ausencia o  
25 en presencia de un disolvente adicional inerte, convenientemente de alto punto de ebullición, por ejemplo, de una base, tal como piridina, de una amida tal como DMF o de un sulfóxido tal como DMSO, y/o en presencia de un catalizador, por ejemplo, de un óxido de metal tal como CuO o de un ácido fuerte tal como ácido p-toluenosulfónico. En la termólisis se di-  
30

socia  $\text{CO}_2$  y, en caso de que Q signifique  $-\text{CF}(\text{COO-terc.}-\text{C}_4\text{H}_9)$ , también isobutileno.

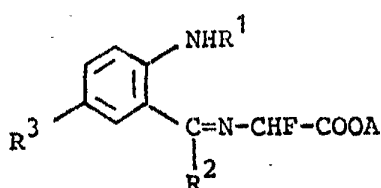
Las 3-fluorbenzodiazepinonas deseadas se obtienen, además, por ciclización de los compuestos de fórmula IX. En éstos se trata, en detalle, de los compuestos de las siguientes fórmulas IXa - IXd:



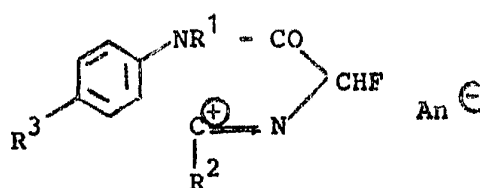
IXa



IXb



IXc



IXd

Para la ciclización tienen preferencia IXa y IXc.

Los productos de partida de fórmula IX son nuevos. Los compuestos de fórmula IXa se pueden obtener, por ejemplo, por acilación de los correspondientes derivados amino de fórmula  $2-(\text{NHR}^1)-5-\text{R}^3-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CR}^2=\text{N}-\text{E}$  con haluros de ácido de fórmula  $\text{E}-\text{CHF}-\text{CO}-\text{Hal}$ . Las aminocetonas de fórmula IXb se obtienen, por ejemplo, por acilación de aminocetonas de fórmula  $2-\text{NHR}^1-5-\text{R}^3-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CO}-\text{R}^2$  con bromuro  $\alpha$ -bromo- $\alpha$ -fluoroacético y

ulterior reacción con amoníaco o un reactivo cededor de amoníaco, tal como hexametilentetraamina, o por reducción de las correspondientes azidocetonas o por solvólisis de compuestos correspondientes con grupo amino primario protegido, por ejemplo, ftalimidocetonas correspondientes; los compuestos de fórmula IXb se preparan con especial ventaja in situ. Las reacciones de las cetonas de fórmula  $2\text{-NHR}^1\text{-5-R}^3\text{-C}_6\text{H}_3\text{-CO-R}^2$  con ésteres trialquílicos del ácido  $\alpha$ -Hal- $\alpha$ -fluor-ortoacético y ulterior transposición del producto formado bajo los efectos de amoníaco líquido, conduce a los compuestos IXc. Los compuestos IXd se preparan convenientemente in situ mediante reacción de una amida de fórmula  $p\text{-R}^3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NR}^1\text{-CO-CH}_2\text{Hal}$  con un nitrilo de fórmula  $\text{R}^2\text{-CN}$  en presencia de un ácido Lewis tal como  $\text{SnCl}_4$ .

En la ciclización de los compuestos de fórmula IX se puede dissociar agua, un alcohol o un ácido. Por lo tanto, la ciclización se efectúa ventajosamente en presencia de un agente de deshidratación o de una base, a veces, sin embargo, también ya mediante calentamiento bajo ausencia o presencia de un disolvente inerte. Como agente de deshidratación son especialmente adecuados los haluros de ácido inorgánicos u orgánicos, tales como sulfocloruro p-toluénico o  $\text{POCl}_3$ , además, las carbodiimidas, tales como dicitlohexilcarbodiimida, como bases, por ejemplo, los hidróxidos de metal alcalino, tales como NaOH, las aminas terciarias tales como piridina, trietilamina, 1,5-diazabicyclo-[4,3,0]non-5-eno y bases bicíclicas bisterciarias similares, además, 2-metilimidazol o ácido acético. Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, los alcoholes tales como metanol, etanol, butanol, los éteres tales como dietiléter o THF, las amidas tales como

DMF, los sulfoxidos tales como DMSO, los hidrocarburos halogenados tales como cloruro metilénico o cloroformo, o los hidrocarburos tales como benceno o tolueno. Como disolvente puede servir un exceso del agente de ciclización, por ejemplo, piridina.

La ciclización se efectúa convenientemente a temperaturas entre unos  $-50$  y  $+150^{\circ}$ .

Finalmente, los compuestos de fórmula I se obtienen por halogenación o nitración de benzodiazepinonas de fórmula X, que se obtienen fácilmente de los correspondientes compuestos, que en la posición 3 llevan en lugar de un átomo de flúor un sustituyente X. La cloración o bromación de estas sustancias se efectúa en la forma usual, por ejemplo, por la actuación de cloro, bromo, cloruros inorgánicos o bromuros, tales como cloruro sulfurílico, pudiendo estar presentes disolventes inertes, tales como hidrocarburos halogenados (por ejemplo,  $\text{CCl}_4$ ) o nitrobenzoceno y/o catalizadores tales como virutas de hierro o ácidos Lewis tales como  $\text{AlCl}_3$  o  $\text{FeCl}_3$ . La halogenación se logra en el margen de temperaturas entre unos 0 y 100, preferentemente entre 20 y  $80^{\circ}$ . Debido a la sensibilidad al ácido de los productos finales, es conveniente prestar especial atención a la eliminación del hidrógeno halogenado que se forma.

Una nitración de los compuestos de fórmula X se logra convenientemente con derivados del ácido nítrico, por ejemplo, acilnitratos, tales como nitrato acético o benzoylico, que también se puede formar in situ, por ejemplo, de anhídrido acético o cloruro benzoylico y nitratos de metal pesado, además son adecuados los nitratos de metal (por ejemplo, en presencia de ácidos Lewis), los alquilnitratos, los

nitrilhaluros tales como  $\text{NO}_2\text{F}$ ,  $\text{NO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{NO}_2\text{Br}$ , pero también  $\text{NO}_2\text{AsF}_6$  o  $\text{NO}_2\text{SbF}_6$ , así como los óxidos de nitrógeno tales como  $\text{N}_2\text{O}_3$  o  $\text{N}_2\text{O}_4$ , por ejemplo, también en forma de sus complejos con ácidos Lewis tales como  $\text{BF}_3$  o  $\text{AlCl}_3$ . Como disolventes para la nitración son adecuados, por ejemplo, los hidrocarburos halogenados tales como  $\text{CCl}_4$ , los nitrilos tales como acetnitrilo, los nitroalcanos tales como nitrometano o sulfolano.

En caso deseado, se puede introducir en un compuesto obtenido de fórmula I ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ) mediante métodos de alquilación conocidos, otro resto  $\text{R}^1$ . Como medio de alquilación son adecuados, por ejemplo, los haluros correspondientes de fórmula  $\text{R}^1\text{-Hal}$  tales como cloruro, bromuro o ioduro metílico, cloruro, bromuro o ioduro etílico, cloruro, bromuro o ioduro 2,2,2-trifluoretílico, o cloruro, bromuro o ioduro ciclopropilmetílico, así como los sulfatos o sulfonatos correspondientes, tales como sulfato dimetílico o éster metílico del ácido p-toluenosulfónico. Convenientemente se agrega una base, por ejemplo, un alcoholato de metal alcalino, tal como metilato o etilato sódico, terc.butilato potásico, un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro de sodio o de litio, un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico o potásico, una amida de metal alcalino, tal como amida de litio, de sodio o de potasio, o un compuesto de metal orgánico, tal como butil- o fenillitio o bromuro de fenil-magnesio. Como disolvente para la alquilación son adecuados, por ejemplo, los hidrocarburos tales como benceno, tolueno o xileno, los éteres tales como dietiléter, las diglimas o THF, las amidas tales como DMF, HMPT, dimetilacetamida o N-metilpirrolidona. La alquilación se logra convenientemente a temperaturas entre 0 y 100, prefe

rentemente entre 20 y 80°.

Una base de fórmula I se puede transformar con un ácido, en la forma usual, en la correspondiente sal de adición de ácido. Para esta reacción entran en consideración

5 aquellos ácidos que suministran sales fisiológicamente compatibles. Así, se pueden emplear ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido nítrico, hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos, tales como ácido ortofosfórico, ácido sulfamínico,

10 además los ácidos orgánicos, especialmente los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, mono- o polibásicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalínico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico,

15 ácido pimelínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido 2-fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano- o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalin-mono- y -disulfónicos.

20

Las bases libres de fórmula I se pueden, si se desea, liberar de sus sales mediante tratamiento con bases fuertes, tales como hidróxido sódico o potásico, carbonato sódico o potásico.

25

Los compuestos de fórmula I poseen un centro de asimetría. Así se pueden obtener en su síntesis como racematos o, en caso de emplearse productos partida ópticamente activos, también en forma ópticamente activa. Los racematos obtenidos se pueden, si se desea, separar según métodos en sí

30

conocidos mecánica o químicamente en sus antípodas ópticos. Preferentemente se forman los diastereómeros del racemato mediante reacción con un agente de separación ópticamente activo. Como agente de separación son adecuados, por ejemplo, los materiales soporte ópticamente activos para la cromatografía, por ejemplo, poliésteres, poliamidas, celulosas modificadas, o ácidos ópticamente activos, tales como ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácidos canfersulfónicos, ácido mandélico, ácido málico o ácido láctico.

Los nuevos compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles se pueden emplear en mezcla con excipientes medicinales sólidos, líquidos y/o semilíquidos como medicamentos en la medicina humana o veterinaria. Como sustancias excipiente entran en consideración los materiales orgánicos o inorgánicos, que sean adecuados para la aplicación enteral, bucal o parenteral y que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco. Para la aplicación enteral son adecuadas las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos o supositorios. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones oleinosas o acuosas, además, las suspensiones, emulsiones o implantados. Estos preparados pueden estar esterilizados y/o mezclados con adyuvantes, tales como agentes de conservación, de estabilización y/o de humectación, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias de tampón, sustancias colorantes, sazonantes y/o aromatizantes. Estas pueden contener, si se desea, también una o varias ulteriores sustancias activas.

Las sustancias de la presente invención se administran preferentemente en dosificaciones entre unos 0,1 y 50 mg, especialmente entre 1 y 20 mg por unidad de dosificación.

5 La dosificación diaria se encuentra preferentemente entre unos 0,002 y 1 mg/kg de peso corporal. Se da preferencia a la aplicación oral.

Cada uno de los compuestos de fórmula I mencionados en los ejemplos siguientes es especialmente adecuado para la obtención de preparados farmacéuticos.

10 En los ejemplos siguientes significa "elaboración usual": Si es necesario se agrega agua, se extrae con cloruro metilénico, cloroformo o dietiléter, se separa, se seca sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización.

15 Ejemplo 1

Una mezcla de 0,1 moles de n-butillitio en 20 cc de hexano se mezcla bajo nitrógeno con 20 cc de benceno y a 0° se gotean 10 g de diisopropilamina. A continuación se agrega una solución de 28,5 g de 1-metil-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Diazepam) en 800 cc de benceno. Después de agitar durante una hora a unos 20° se evapora, se recoge en 300 cc de THF y se gotea una solución de 22 g de ClO<sub>3</sub>F en 60 cc de THF. Después de agitar durante 2 horas se evapora y se elabora en la forma usual. Se obtiene la 1-metil-3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (3-flúor-diazepam), p.f. 152 - 154°.

20  
25

Ejemplos 2 a 13

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de los correspon-

dientes compuestos de fórmula II (X = H):

2. 1-metil-3-flúor-5-o-flúorfenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5 3. 1-metil-3-flúor-5-m-flúorfenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
4. 1-metil-3-flúor-5-p-flúorfenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
5. 1-metil-3-flúor-5-o-clorofenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 10 6. 1-metil-3-flúor-5-m-clorofenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
7. 1-metil-3-flúor-5-p-clorofenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
8. 1-metil-3-flúor-5-o-bromofenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 15 9. 1-metil-3-flúor-5-m-bromofenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
10. 1-metil-3-flúor-5-p-bromofenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 20 11. 1-metil-3-flúor-5-(2-piridil)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
12. 1-metil-3-flúor-5-(3-piridil)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 25 13. 1-metil-3-flúor-5-(4-piridil)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

#### Ejemplo 14

28,5 g de Diazepam se disuelven en 200 cc de DMF y bajo agitación se introducen a 0° 12 g de terc.butilato potásico. Después de agitar durante 15 minutos se enfría a -40° y con ayuda de nitrógeno como gas soporte se introduce CF<sub>3</sub>OF

5 hasta la saturación. Después de agitar durante una hora a  $-40^{\circ}$  se deja subir a  $20^{\circ}$ , se introduce durante 20 minutos una corriente de nitrógeno a través de la solución, se introduce y agita en agua de hielo, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-flúor-diazepam, p.f.  $152 - 154^{\circ}$ .

Ejemplo 15

10 2,35 g de diazepam se disuelven en 200 cc de  $\text{CFCl}_3$  y bajo agitación a  $-80^{\circ}$  se irradia con luz ultravioleta, introduciéndose en el transcurso de una hora 1,1 g de  $\text{CF}_3\text{OF}$ . Se evapora con ayuda de una corriente de nitrógeno, el aceite residual se purifica por cromatografía y se obtiene el 3-flúor-diazepam, p.f.  $152 - 154^{\circ}$ .

Ejemplo 16

15 3,7 g de 4-N-óxido de 1-(2,2,2-trifluoretil)-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona se introducen en 10 cc de flúorformiato de etilo, se calienta bajo agitación durante 20 minutos a  $70^{\circ}$ , se evapora y se obtiene la 1-(2,2,2-trifluoretil)-3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20 Ejemplos 17 a 27

Análogo al ejemplo 16 se obtienen de los correspondientes 4-N-óxidos:

17. 1-(2,2,2-trifluoretil)-3-flúor-5-o-flúorfenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 25 18. 1-(2,2,2-trifluoretil)-3-flúor-5-o-clorofenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
19. 1-(2,2,2-trifluoretil)-3-flúor-5-(2-piridil)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona

20. 1-(2,2,2-trifluoretil)-3-flúor-5-fenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
21. 1-(2,2,2-trifluoretil)-3-flúor-5-o-flúorfenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5 22. 1-(2,2,2-trifluoretil)-3-flúor-5-o-clorofenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-benzodiazepin-2-ona
23. 1-(2,2,2-trifluoretil)-3-flúor-5-(2-piridil)-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
24. 1-(2,2,2-trifluoretil)-3-flúor-5-fenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 10 25. 1-(2,2,2-trifluoretil)-3-flúor-5-o-flúorfenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
26. 1-(2,2,2-trifluoretil)-3-flúor-5-o-clorofenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 15 27. 1-(2,2,2-trifluoretil)-3-flúor-5-(2-piridil)-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Ejemplo 28

- a) Una mezcla de 2,87 g de 4-N-óxido de 5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 10 cc de HF anhídrido y
- 20 0,1 g de  $SbCl_5$ , se agita a  $3 - 5^\circ$  durante 24 horas. Se evapora, se introduce bajo agitación solución de sosa fría como el hielo, se elabora en la forma usual y se obtiene la 3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f.  $235^\circ$  (descomposición).
- 25 b) A una solución de 2,89 g de 3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 35 cc de DMF se agregan a  $20^\circ$  0,6 g de metilato sódico. Se agita durante 30 minutos a  $60^\circ$ , se enfría a  $30^\circ$ , se gotea una solución de 1,9 g de  $CH_3I$  en 10 cc de DMF y se agita durante la noche. Se vierte sobre
- 30 hielo, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-flúor-

diazepam, p.f. 152 - 154°.

5 c) Bajo agitación se introducen 0,64 g de metilato sódico en una solución de 3,23 g de 3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 100 cc de tolueno. Después de separar por destilación de 15 cc de tolueno se enfría a 60° y bajo agitación se agrega 1 cc de sulfato dimetílico. Se agita aún durante una hora a 60°, se filtra en caliente, se mezcla con ciclohexano y al enfriar se obtiene el 3-flúor-diazepam, p.f. 152 - 154°.

10 d) A 10 - 15° se gotea bajo nitrógeno una solución de fenil-litio (obtenida de 0,23 g de litio y 2,7 g de bromobenceno en 20 cc de éter) a una solución de 2,89 g de 3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 100 cc de THF. Bajo agitación e introducción de nitrógeno se gotean 15 1,9 g de CH<sub>3</sub>I y se agita durante 6 horas a 20°. Se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-flúor-diazepam, p.f. 152 - 154°.

Ejemplos 29 a 40

20 Análogo al ejemplo 28 se obtiene de los correspondientes 4-N-óxidos:

- 29. 3-flúor-5-o-flúorfenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 30. 3-flúor-5-m-flúorfenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 25 31. 3-flúor-5-p-flúorfenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 32. 3-flúor-5-o-clorofenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 220° (descomposición).
- 30 33. 3-flúor-5-m-clorofenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

34. 3-flúor-5-p-clorofenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
35. 3-flúor-5-o-bromofenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 5 36. 3-flúor-5-m-bromofenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
37. 3-flúor-5-p-bromofenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 10 38. 3-flúor-5-(2-piridil)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
39. 3-flúor-5-(3-piridil)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
40. 3-flúor-5-(4-piridil)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15 Ejemplo 41

3,36 g de 4-N-óxido de 1-metil-5-o-clorofenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona [obtenible de 2-( $\alpha$ -iodo-N-metil-acetamido)-2',5-dicloro-benzofenon-oxima y piridina] se calientan con 3 cc de anhídrido acético y 7 g de SbF<sub>3</sub> durante una hora a 130°. Después de enfriar se recoge en poco DMF, se agita en una solución enfriada con hielo de tartrato de potasio-sodio y lejía sódica diluída y se elabora con cloroformo en la forma usual. Se obtiene la 1-metil-3-flúor-5-o-clorofenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20

25

Ejemplo 42

A una mezcla de 35 g de HF y 15 cc de piridina se agregan primeramente 1,2 g de KF, después 2,9 g de 3-hidroxi-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona y se

agita aún durante una hora. Después de la elaboración usual con solución de sosa/acetato de etilo se obtiene la 3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 235° (descomposición).

5 Ejemplo 43

5,4 g de 1,4,7,10,13,16-nexaoxaciclooctadecano se disuelven en 50 cc de acetonitrilo seco y bajo agitación se agregan 1,4 g de KF anhidro. Después de 30 minutos se agregan 4,95 g de 1-ciclopropilmetil-3-p-toluenosulfoniloxi-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (obtenible por tosilación del compuesto 3-hidroxi) en 50 cc de acetonitrilo seco. Se agita durante otras 2 horas, se elabora en la forma usual y se obtiene la 1-ciclopropilmetil-3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15 Ejemplos 44 a 54

Análogo al ejemplo 43 se obtiene de los correspondientes compuestos de fórmula II (X = p-toluenosulfoniloxi):

44. 1-ciclopropilmetil-3-flúor-5-o-flúorfenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 20 45. 1-ciclopropilmetil-3-flúor-5-o-clorofenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
46. 1-ciclopropilmetil-3-flúor-5-(2-piridil)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 25 47. 1-ciclopropilmetil-3-flúor-5-fenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
48. 1-ciclopropilmetil-3-flúor-5-o-flúorfenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
49. 1-ciclopropilmetil-3-flúor-5-o-clorofenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona

50. 1-ciclopropilmetil-3-flúor-5-(2-piridil)-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
51. 1-ciclopropilmetil-3-flúor-5-fenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5 52. 1-ciclopropilmetil-3-flúor-5-o-flúorfenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
53. 1-ciclopropilmetil-3-flúor-5-o-clorofenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 10 54. 1-ciclopropilmetil-3-flúor-5-(2-piridil)-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Ejemplo 55

15 A una suspensión de 13,7 g de AgF en 700 cc de acetónitrilo se gotea bajo agitación una solución de 31,9 g de 3-cloro-diazepam (ó 36,4 g de 3-bromodiazepam), en 160 cc de acetónitrilo, con lo que se precipita AgCl (o AgBr). Después de agitar durante 3 horas a 20° se separa por succión a través de un filtro de tierra de infusorios, el filtrado se evapora y se elabora en la forma usual. Se obtiene el 3-flúor-diazepam, p.f. 152 - 154°.

20 Ejemplos 56 a 70

Análogo al ejemplo 55 se obtiene de los correspondientes compuestos de 3-cloro con AgF:

56. 1-etil-3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 25 57. 1-n-propil-3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
58. 1-isopropil-3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona

59. 1-n-butil-3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
60. 1-isobutil-3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5 61. 1-sec.butil-3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
62. 1-terc.butil-3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
63. 1-ciclopropilmetil-3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 10 64. 1-(2-ciclopropiletil)-3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
65. 1-ciclobutilmetil-3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 15 66. 1-(2-ciclobutiletil)-3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
67. 1-ciclopentilmetil-3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
68. 1-(2-ciclopentiletil)-3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 20 69. 1-ciclohexilmetil-3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
70. 1-(2-ciclohexiletil)-3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25 Ejemplo 71

Una solución de 3,17 g de 3-cloro-nitrazepam (ó 4,09 g de 3-iodo-nitrazepam) en 200 cc de acetonitrilo se mezcla con 1,5 g de AgF y se agita durante 3 horas. Después de la elaboración usual se obtiene el 3-flúor-nitrazepam, p.f. 218° (descomposición).

30

Ejemplos 72 a 96

Análogo al ejemplo 71 se obtiene de los correspondientes compuestos de 3-cloro:

- 5 72. 3-flúor-5-o-flúorfenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 218 - 219,5<sup>o</sup>
73. 3-flúor-5-m-flúorfenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
74. 3-flúor-5-p-flúorfenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 10 75. 3-flúor-5-o-clorofenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
76. 3-flúor-5-m-clorofenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 15 77. 3-flúor-5-p-clorofenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
78. 3-flúor-5-o-bromofenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
79. 3-flúor-5-m-bromofenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 20 80. 3-flúor-5-p-bromofenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
81. 3-flúor-5-(2-piridil)-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 25 82. 3-flúor-5-(3-piridil)-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
83. 3-flúor-5-(4-piridil)-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
84. 1-metil-3-flúor-5-fenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 30 85. 1-metil-3-flúor-5-o-flúorfenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f: 227,5 - 229<sup>o</sup>

86. 1-metil-3-flúor-5-m-flúorfenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
87. 1-metil-3-flúor-5-p-flúorfenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5 88. 1-metil-3-flúor-5-o-clorofenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
89. 1-metil-3-flúor-5-m-clorofenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
90. 1-metil-3-flúor-5-p-clorofenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 10 91. 1-metil-3-flúor-5-o-bromofenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
92. 1-metil-3-flúor-5-m-bromofenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 15 93. 1-metil-3-flúor-5-p-bromofenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
94. 1-metil-3-flúor-5-(2-piridil)-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
95. 1-metil-3-flúor-5-(3-piridil)-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 20 96. 1-metil-3-flúor-5-(4-piridil)-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Ejemplos 97 a 122

25 Análogo al ejemplo 71 se obtiene de los correspondientes compuestos de 3,7-dibromo:

97. 3-flúor-5-fenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
98. 3-flúor-5-o-flúorfenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona

99. 3-flúor-5-m-flúorfenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzo-  
diazepin-2-ona
100. 3-flúor-5-p-flúorfenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzo-  
diazepin-2-ona
- 5 101. 3-flúor-5-o-clorofenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzo-  
diazepin-2-ona
102. 3-flúor-5-m-clorofenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzo-  
diazepin-2-ona
- 10 103. 3-flúor-5-p-clorofenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzo-  
diazepin-2-ona
104. 3-flúor-5-o-bromofenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzo-  
diazepin-2-ona
105. 3-flúor-5-m-bromofenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzo-  
diazepin-2-ona
- 15 106. 3-flúor-5-p-bromofenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzo-  
diazepin-2-ona
107. 3-flúor-5-(2-piridil)-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzo-  
diazepin-2-ona
108. 3-flúor-5-(3-piridil)-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzo-  
20 diazepin-2-ona
109. 3-flúor-5-(4-piridil)-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzo-  
diazepin-2-ona
110. 1-metil-3-flúor-5-fenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-ben-  
zodiazepin-2-ona
- 25 111. 1-metil-3-flúor-5-o-flúorfenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-  
1,4-benzodiazepin-2-ona
112. 1-metil-3-flúor-5-m-flúorfenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-  
1,4-benzodiazepin-2-ona
113. 1-metil-3-flúor-5-p-flúorfenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-  
30 1,4-benzodiazepin-2-ona

114. 1-metil-3-flúor-5-o-clorofenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
115. 1-metil-3-flúor-5-m-clorofenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 5 116. 1-metil-3-flúor-5-p-clorofenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
117. 1-metil-3-flúor-5-o-bromofenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
118. 1-metil-3-flúor-5-m-bromofenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 10 119. 1-metil-3-flúor-5-p-bromofenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
120. 1-metil-3-flúor-5-(2-piridil)-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
- 15 121. 1-metil-3-flúor-5-(3-piridil)-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona
122. 1-metil-3-flúor-5-(4-piridil)-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Ejemplo 123

20 3,42 g de 3,7-dicloro-5-o-clorofenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona se disuelven en 50 cc de HF anhídrido y se mezcla con 0,5 g de  $SbCl_5$ . Después de hervir durante un día bajo agitación se elabora en la forma usual con solución de sosa y cloruro metilénico. Se obtiene la 3-flúor-5-o-clorofenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona,

25 p.f.  $220^\circ$  (descomposición).

Ejemplo 124

Una mezcla de 3,42 g de 3,7-dicloro-5-o-clorofenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 7,2 g de  $SbF_3$  y 0,5 g

de  $\text{SbF}_5$ , se calienta durante 1,5 horas hasta fundir. Después de enfriar se elabora análogo al ejemplo 11 y se obtiene la 3-flúor-5-o-clorofenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f.  $220^\circ$  (descomposición).

5 Ejemplo 125

A una suspensión de 2,85 g de diazepam en 50 cc de  $\text{CCl}_4$  se agregan a  $20^\circ$  bajo agitación 2,2 g de N-bromosuccinimida. Se hierve durante una hora, se agregan otros 1,1 g de N-bromosuccinimida y nuevamente se calienta durante 30 minutos. La mezcla se concentra, la succinimida formada se separa por filtración, se evapora, se mezcla con 50 cc de acetoni-  
10 lo y en la solución obtenida, que contiene el 3-bromo-diazepam, se introducen 3,9 g de AgF. Después de agitar durante 3 horas a  $20^\circ$  y dejar reposar durante la noche se separa por  
15 succión a través de carbón activo, se evapora y se elabora en la forma usual con solución de bicarbonato sódico/acetato de etilo. Se obtiene el 3-flúor-diazepam, p.f.  $152 - 154^\circ$ .

Ejemplo 126

3 g de 3-amino-diazepam se disuelven en una mezcla  
20 de 140 g de HF y 60 cc de piridina absoluta a  $20^\circ$  y se agregan 1,05 g de  $\text{NaNO}_2$ . Después de agitar durante una hora se elabora en la forma usual con agua de hielo y cloruro metilénico. Se obtiene el 3-flúor-diazepam, p.f.  $152 - 154^\circ$ .

Ejemplo 127

25 3 g de 3-amino-diazepam se disuelven en 30 cc de ácido fluorhídrico y a  $0^\circ$  se gotea, bajo agitación, la cantidad equivalente de isoamilnitrito. Después de agitar durante otras 2 horas se vierte a  $0^\circ$  en solución de sosa, se elabora

en la forma usual y se obtiene el 3-flúor-diazepam, p.f. 152-154°.

Ejemplo 128

Una solución de 2,85 g de diazepam en 50 cc de acetonitrilo se mezcla con una solución de 5,5 g de  $Tl(CF_3COO)_3$  en 100 cc de acetonitrilo en la oscuridad a 20° y se agita durante 20 horas a 20°. La solución se concentra, el benzodiazepin-2-on-3-il-talium-bis-(trifluoracetato) precipitado se separa por filtración, se lava varias veces con éter y se disuelve en la menor cantidad posible de acetonitrilo. La solución se mezcla bajo agitación a 40° con 1,2 g de KF. Después de agitar durante otras 5 horas se evapora, el difluoruro de benzodiazepin-2-on-3-il-talio obtenido se suspende en 100 cc de THF, se agrega 1 cc de  $BF_3$ -eterato, se agita durante 2 horas a 20°, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-flúor-diazepam, p.f. 152 - 154°.

Ejemplo 129

2,85 g de diazepam se disuelven en 100 cc de HF anhidro y se electroliza con una corriente continua de 50 A y una tensión de 5,2 V a 5°. La mezcla de reacción se vierte en solución de sosa enfriada con hielo y se elabora en la forma usual. Se obtiene el 3-flúor-diazepam, p.f. 152 - 154°.

Ejemplo 130

Se prepara una solución de bromuro de fenilmagnesio de 7,85 g de bromobenceno y 1,25 g de Mg en 100 cc de THF y bajo agitación se gotea a unos 20° una solución de 2,61 g de 1-metil-3-flúor-5,7-dicloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (obtenible por adición de HF a 1-metil-2,5-dihidro-1H-

1,4-benzodiazepin-2,5-diona al derivado de 3-fluor y reacción con  $\text{PCl}_5$ ) en 150 cc de THF. Después de hervir durante 2 horas bajo agitación se enfría, se diluye con 100 cc de éter y se descompone con solución de cloruro amónico. Después de la elaboración usual se obtiene el 3-flúor-diazepam, p.f. 152 - 154°.

Ejemplo 131

A una solución de 1,25 g de fenillitio en 30 cc de di-n-butiléter se agrega bajo  $\text{N}_2$  a 130° una solución de 2,71 g de 1-metil-3-flúor-5-etoxi-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 20 cc de di-n-butiléter. Se hierve durante 6 horas, se enfría, se elabora con solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{CHCl}_3$  en la forma usual y se obtiene el 3-flúor-diazepam, p.f. 152 - 154°.

Ejemplo 132

3,57 g de 1-(2,2,2-trifluoretil)-3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina (obtenible del correspondiente compuesto 3-hidroxi con  $\text{SOCl}_2$ , después AgF) se disuelven en una mezcla de 35 cc de acetona y 20 cc de piridina y en porciones se mezcla con 1,35 g de  $\text{KMnO}_4$ . Después de cada adición se hierve la mezcla brevemente, hasta que desaparezca la tonalidad de color violeta. A continuación se calienta aún durante una hora a 100°, se agrega solución de  $\text{NaHSO}_3$  para descomponer el agente de oxidación en exceso, se elabora en la forma usual y se obtiene la 1-(2,2,2-trifluoretil)-3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Ejemplo 133

Una solución de 2,91 g de 2-hidroxi-3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina [obtenible de 2-amino-5-cloro-benzofenon-N-(2,2-dietoxi-1-flúoretil)-imina y HF] en 250 cc de piridina absoluta se gotea a una solución de 2 g de CrO<sub>3</sub> en 15 cc de piridina absoluta. Después de agitar durante una hora a unos 20° se introduce y agita en agua de hielo y se elabora con acetato de etilo en la forma usual. Se obtiene la 3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 235° (descomposición).

Ejemplo 134

3,19 g de N-óxido de 3-flúor-diazepam [obtenible de 2-(α-flúor-α-iodo-N-metil-acetamido)-5-cloro-benzofenon-oxima y piridina] se hierve con una mezcla de 40 cc de benceno absoluto y 20 cc de SOCl<sub>2</sub> durante 30 minutos y a continuación se retira el SOCl<sub>2</sub> en exceso, separando varias veces por destilación bajo adición de benceno. El residuo se recoge en DMF y a 0° se introduce y agita en solución de sosa. Se separa por succión, se lava con solución de sosa, agua, isopropanol y éter y se obtiene el 3-flúor-diazepam, p.f. 152 - 154°.

Ejemplo 135

3,19 g de N-óxido de 3-flúor-diazepam se disuelven con 16 cc de trietilfosfita en 100 cc de dioxano durante 2 horas, se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-flúor-diazepam, p.f. 152 - 154°.

Ejemplo 136

Una solución de 4,55 g de 3-flúor-4-p-toluenosulfo-

5 nil-5-fenil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (obtenible de 4-p-toluenosulfonil-5-fenil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona y  $CF_3OF$ ) en 50 cc de DMF se mezcla a  $5^\circ$  con 2,35 g de terciobutilato potásico sublimado. Después de agitar durante una hora se deja subir la temperatura a  $20^\circ$  y se agita durante otras 48 horas. Se vierte sobre hielo, se elabora en la forma usual y se obtiene la 3-flúor-5-fenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10 Ejemplo 137

Una solución de 3,19 g de 1-metil-3-flúor-4-hidroxi-5-fenil-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona [obtenible de N-[2-( $\alpha$ -flúor- $\alpha$ -iodo-N-metilacetamido)-5-cloro-benzhidril]-hidroxilamina y 1,5-diazabicyclo[4,3,0]nonen-(5)] en 100 cc de  $CH_2Cl_2$  se mezcla con 4,5 cc de  $POCl_3$  y se agita durante 3 horas a  $20^\circ$ . Se evapora, el  $POCl_3$  en exceso se retira con benceno, el residuo se recoge en DMF y se introduce y agita a  $0^\circ$  en solución de sosa. El precipitado obtenido se separa por filtración. Se obtiene la 1-metil-3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f.  $152 - 154^\circ$ .

20 Ejemplo 138

3,47 g de 5-flúor-7-metil-10-cloro-11b-fenil-2,3,5,6,7,11b-hexahidro-oxazolo[3,2-d]-1,4-benzodiazepin-6-ona [obtenible de 2-( $\alpha$ -bromo- $\alpha$ -flúor-N-metil-acetamido)-5-cloro-benzofenona y 2-aminoetanol] y 1 g de acetato sódico se hierve con 10 cc de anhídrido acético durante 2 horas, se enfría, se vierte sobre hielo, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-flúordiazepam, p.f.  $152 - 154^\circ$ .

Ejemplo 139

3,7 g de ácido 3-flúor-5-o-clorofenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on-3-carboxílico (obtenible de ácido 5-o-clorofenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on-3-carboxílico y  $CF_3OF$ ) se hierva en 50 cc de piridina bajo adición de 0,5 g de  $CuO$  durante una hora. Después se enfría, se vierte sobre hielo, se filtra y se obtiene la 3-flúor-5-o-clorofenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f.  $211^{\circ}$  (descomposición).

10 Ejemplo 140

Una mezcla de 4,03 g de 3-flúor-diazepam-3-carboxilato de terc.butilo y 100 mg de ácido p-toluenosulfónico se calienta durante 20 minutos a  $140 - 145^{\circ}$ . Se enfría, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-flúor-diazepam, p.f.  $152 - 154^{\circ}$ .

Ejemplo 141

3,3 g de 3-flúorcarboniloxi-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (obtenible del compuesto 3-hidroxi con  $FCOOCH_3$ ) se calienta con 20 cc de piridina durante 20 minutos a  $60^{\circ}$ . Después se vierte en agua de hielo y se elabora en la forma usual. Se obtiene la 3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f.  $235^{\circ}$  (descomposición).

Ejemplo 142

25 2,1 g de sulfocloruro p-toluenico se agregan a una solución de 3,21 g de 2-(N-metil-fluoracetamido)-5-cloro-benzofenon-oxima (obtenible de 2-metilamino-5-cloro-benzofenon-oxima y cloruro fluoracetílico) se agregan a 30 cc de piridina y

se calienta durante una hora a 80°. Después de la elaboración usual se obtiene el 3-flúor-diazepam, p.f. 152 - 154°.

Ejemplo 143

5 Una solución de 4,75 g de 0-p-toluenosulfonil-2-(N-metil-flúoracetamido)-5-cloro-benzofenon-oxima en 20 cc de DMSO se mezcla con 1,25 g de 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno y a 5 - 10° se agita durante una hora. Se vierte sobre hielo, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-flúor-diazepam, p.f. 152 - 154°.

10 Ejemplo 144

Bajo agitación se mezcla a 0 - 5° una solución de 2,45 g de 2-metilamino-5-cloro-benzofenon-imina en 25 cc de benceno con 25 cc de lejía sódica 0,5-n. Después se agrega una solución de 2,5 g de bromuro  $\alpha$ -flúor- $\alpha$ -bromoacetílico en 5 cc de benceno, se agita fuertemente durante 15 minutos, se agregan 11,5 cc de lejía sódica 1-n y se agita durante otras 2 horas. Después de la elaboración usual se obtiene el 3-flúor-diazepam, p.f. 152 - 154°.

Ejemplo 145

20 4,97 g de hidrobromuro de 2-(2- $\alpha$ -bromo- $\alpha$ -flúoracetamido-5-bromobenzoil)-piridina [obtenible de 2-(2-amino-5-bromobenzoil-piridina y bromuro  $\alpha$ -bromo- $\alpha$ -flúoracetílico] y 3,12 g de hexametilentetramina se hierven en 75 cc de metanol durante 10 horas. Se forma intermediariamente la 2-(2- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -flúoracetamido-5-bromobenzoil)-piridina. Se evapora, se 25 elabora en la forma usual y se obtiene la 3-flúor-5-(2-piridil)-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Ejemplo 146

En una solución hirviente de 1,48 g de hexametilentetramina en 30 cc de etanol se introduce  $\text{NH}_3$  y en el plazo de 2 horas se agregan 3,83 g de 2-( $\alpha$ -bromo- $\alpha$ -flúoracetamido)-5-nitro-2'-flúorbenzofenona (obtenible de 2-amino-5-nitro-2'-flúorbenzofenona y bromuro  $\alpha$ -bromo- $\alpha$ -fluoracetílico). Después se hierve aún durante 3 horas, se evapora, la 2-( $\alpha$ -amino- $\alpha$ -flúoracetamido)-5-nitro-2'-flúorbenzofenona obtenida se mezcla con 15 cc de tolueno y 20 mg de ácido p-toluenosulfónico y se hierve durante una hora. Después de la elaboración usual se obtiene la 3-flúor-5-o-flúorfenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Ejemplo 147

Una solución de 3,40 g de 2-( $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -flúor-N-metilacetamido)-5-cloro-benzofenona (obtenible de 2-metilamino-5-cloro-benzofenona y cloruro  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -fluoracetílico) y 3,4 g de hexametilentetramina en 50 cc de etanol se hierve durante 10 horas y se evapora. Se elabora en la forma usual con agua y benceno y se obtiene el 3-flúor-diazepam, p.f. 152 - 154°.

Ejemplo 148

3,65 g de 2-( $\alpha$ -bromo- $\alpha$ -flúor-N-metilacetamido)-5-cloro-benzofenona (obtenible de 2-metilamino-5-cloro-benzofenona y bromuro  $\alpha$ -bromo- $\alpha$ -fluoracetílico) y 3,5 g de dinitroso pentametilentetramina se hierven en 70 cc de etanol durante 9 horas, se evapora, se elabora con éter y agua en la forma usual y se obtiene el 3-flúor-diazepam, p.f. 152 - 154°.

Ejemplo 149

Una solución de 3,71 g de 2-( $\alpha$ -bromo- $\alpha$ -flúor-aceta-

mido)-5-cloro-benzofenona (obtenible de 2-amino-5-cloro-benzofenona y bromuro  $\alpha$ -bromo- $\alpha$ -fluoroacetílico) en 100 cc de éter y 60 cc de  $\text{NH}_3$  metanólico al 13 % se deja reposar durante 18 horas a  $20^\circ$  y se evapora. Después de la elaboración usual con agua/cloruro metilénico se obtiene la 3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

#### Ejemplo 150

En una solución de 3,26 g de 2-( $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -fluoroacetamido)-5-cloro-benzofenona (obtenible de 2-amino-5-cloro-benzofenona y cloruro  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -fluoroacetílico) en 15 cc de DMSO se introduce a  $50^\circ$  durante una hora  $\text{NH}_3$ . Después de agitar durante 16 horas se evapora, se mezcla con 35 cc de cloroformo y 35 cc de  $\text{HNO}_3$  al 13 % y la sal obtenida se separa por filtración. El producto se suspende en etanol y se neutraliza con amoníaco. La dilución con agua da la 3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f.  $235^\circ$  (descomposición).

#### Ejemplo 151

Una solución de 3,26 g de 2-( $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -fluoroacetamido)-5-clorobenzofenona en 35 cc de DMF se mezcla a  $-30^\circ$  con 15 cc de  $\text{NH}_3$  líquido y se mantiene durante 5 horas a  $-30^\circ$ . Se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene la 3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f.  $235^\circ$  (descomposición).

#### Ejemplo 152

Una solución de 3,85 g de 2-( $\alpha$ -bromo- $\alpha$ -fluoro-N-metil-acetamido)-5-cloro-benzofenona en 50 cc de cloruro metilénico se mezcla con 50 cc de  $\text{NH}_3$  líquido y a continuación se

agita durante 5 horas, manteniéndose el amoníaco bajo reflujo a través de un enfriador de hielo seco. Se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-flúor-diazepam, p.f. 152 - 154°.

5 Ejemplo 153

Una solución de 3,07 g de 2-( $\alpha$ -amino- $\alpha$ -flúoracetamido)-5-cloro-benzofenona [obtenible de 2-( $\alpha$ -bromo- $\alpha$ -flúoracetamido)-5-cloro-benzofenona y  $\text{NH}_3$  líquido] en 35 cc de piridina se hierve durante 2 horas y se evapora. Después de la elaboración usual se obtiene la 3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 235° (descomposición).

10 Ejemplo 154

Una mezcla de 4,37 g de 2-( $\alpha$ -flúor- $\alpha$ -ftalimidoacetamido)-5-clorobenzofenona [obtenible de 2-( $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -flúoracetamido)-5-clorobenzofenona y ftalimida-potasio], 1,5 g de hidrato de hidrazina y 70 cc de metanol, se hierve durante 2 horas, se evapora y se elabora en la forma usual. Se obtiene la 3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 235° (descomposición).

20 Ejemplo 155

Bajo agitación se agrega una solución de 3,13 g de hidrato de hidrazina en 100 cc de etanol a una suspensión de 34,7 g de 2-( $\alpha$ -azido- $\alpha$ -flúor-N-metilacetamido)-5-cloro-benzofenona [obtenible de 2-( $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -flúor-N-metilacetamido)-5-cloro-benzofenona y  $\text{NaN}_3$ ] y 2 g de paladio-carbón al 5% en 300 cc de etanol a 20°. Se agita durante otra hora a 40°, con lo que se desarrolla nitrógeno, se separa por filtración, se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-flúor-

diazepam, p.f. 152 - 154°.

Ejemplo 156

5 En una solución de 3,33 g de 2-( $\alpha$ -azido- $\alpha$ -flúor-acetamido)-5-clorobenzofenona en 100 cc de acetato de etilo se introduce, en presencia de 0,3 g de paladio-carbón al 5%, hidrógeno durante 4 horas. Después de separar el catalizador por succión, evaporar y elaborar en la forma usual se obtiene la 3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 235° (descomposición).

10 Ejemplo 157

3,45 g de  $\alpha$ -flúor- $\alpha$ -(2-amino-5-nitrobenzohidrilideno-amino)-acetato de etilo [obtenible por reacción de 2-amino-5-nitro-benzofenona con  $\alpha$ -flúor- $\alpha$ -bromo-ortoacetato de trietilol a 2-(1-etoxi-2-flúor-2-bromocetilideno-amino)-5-nitrobenzofe-  
15 nona y transposición con  $\text{NH}_3$  líquido en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ] se calienta con 2,5 g de 2-metilimidazol durante 45 minutos a 140°, se enfría, se elabora con agua/acetato de etilo en la forma usual y se obtiene la 3-flúor-5-fenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 218° (descomposición).

20 Ejemplo 158

Una mezcla de 3,28 g de N-metil-p-cloro- $\alpha$ -flúor- $\alpha$ -iodo-acetanilida (obtenible por reacción de p-cloro-N-metil-anilina con cloruro  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -fluoracetílico y ulterior reacción con NaI), 0,8 g de benzonitrilo y 3 cc de  $\text{SnCl}_4$  se hierve durante 2 horas. A continuación se elabora con lejía sódica diluída/cloruro metilénico en la forma usual y se obtiene el 3-flúor-diazepam, p.f. 152 - 154°.

25

Ejemplo 159

5 A una solución de 1 g de cloro en 25 cc de nitro-  
benceno seco se agregan a 10° 0,15 g de FeCl<sub>3</sub> anhidro y 2,53  
g de 3-flúor-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona  
(obtenible de 3-cloro-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona y AgF). La mezcla se agita en la oscuridad durante  
30 horas a 20° y se elabora en la forma usual. Se obtiene la  
3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-  
ona, p.f. 235° (descomposición).

10 Ejemplo 160

15 En una solución de 2,53 g de 3-flúor-5-fenil-2,3-  
dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 25 cc de nitrobenzeno  
se introduce la cantidad calculada de cloro. A continuación  
se retira el hidrógeno clorado formado primeramente con aire,  
después bajo presión más reducida. Se evapora, se elabora en  
la forma usual con solución de sosa/cloruro metilénico y se  
obtiene la 3-flúor-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzo-  
diazepin-2-ona, p.f. 235° (descomposición).

Ejemplo 161

20 2,67 g de 1-metil-3-flúor-5-fenil-2,3-dihidro-1H-  
1,4-benzodiazepin-2-ona (obtenible del correspondiente com-  
puesto de 3-cloro y AgF) se hierve durante una hora con 10 cc  
de SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> recién destilado, se agrega una mezcla de 6 g de  
SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0,1 g de S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 0,1 g de AlCl<sub>3</sub>. Después de una hora  
25 se evapora, el resto de SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se retira destilando varias  
veces con benceno y se elabora en la forma usual. Se obtiene  
el 3-flúor-diazepam, p.f. 152 - 154°.

Ejemplo 162

5 En el plazo de 4 horas se gotean, bajo agitación, 1,6 g de bromo en 10 cc de  $CCl_4$  a una solución hirviendo de 2,53 g de 1-metil-3-flúor-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 100 cc de  $CCl_4$ , se hierve aún durante 2 horas, el HBr formado se retira con  $N_2$ , se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene la 1-metil-3-flúor-5-fenil-7-bromo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Ejemplo 163

10 A una solución de 2,67 g de 1-metil-3-flúor-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 70 cc de  $CCl_4$  y 20 cc de acetonitrilo se gotean a  $10^\circ$  bajo agitación 1,2 g de nitrato acético. Se agita aún durante una hora a  $10^\circ$  y durante 3 horas a  $20^\circ$ , se vierte en solución de sosa enfriada con hielo, se elabora en la forma usual y se obtiene la 1-metil-3-flúor-5-fenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Ejemplo 164

20 Una solución de 0,8 g de  $NO_2F$  en 13 cc de sulfolano se satura a  $5 - 10^\circ$  con  $BF_3$ . Esta solución se gotea bajo agitación a una solución de 3,03 g de 1-metil-3-flúor-5-o-clorofenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (obtenible del correspondiente compuesto de 3-cloro y AgF) en 15 cc de sulfolano a  $10 - 15^\circ$ . Se agita aún durante una hora a  $15 - 25^\circ$ , se elabora en la forma usual y se obtiene la 1-metil-3-flúor-5-o-clorofenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Ejemplos 165 - 177

Análogo al ejemplo 71 se obtiene de los correspon-

dientes compuestos de 3-cloro:

165. 3,7-difluor-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 5 166. 3,7-difluor-5-o-fluorfenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
167. 3,7-difluor-5-m-fluorfenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
168. 3,7-difluor-5-p-fluorfenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 10 169. 3,7-difluor-5-o-clorofenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 213 - 215<sup>o</sup>.
170. 3,7-difluor-5-m-clorofenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
171. 3,7-difluor-5-p-clorofenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 15 172. 3,7-difluor-5-o-bromofenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
173. 3,7-difluor-5-m-bromofenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 20 174. 3,7-difluor-5-p-bromofenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
175. 3,7-difluor-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
176. 3,7-difluor-5-(3-piridil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 25 177. 3,7-difluor-5-(4-piridil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Ejemplos 178 - 190

30 Análogo al ejemplo 125 se obtiene de los correspondientes compuestos insustituídos en la posición 3 por reac-

ciones consecutivas con N-bromosuccinimida y después AgF:

178. 1-metil-3,7-difluor-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 5 179. 1-metil-3,7-difluor-5-o-fluorfenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
180. 1-metil-3,7-difluor-5-m-fluorfenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
181. 1-metil-3,7-difluor-5-p-fluorfenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 10 182. 1-metil-3,7-difluor-5-o-clorofenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 230 - 232°.
183. 1-metil-3,7-difluor-5-m-clorofenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
184. 1-metil-3,7-difluor-5-p-clorofenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 15 185. 1-metil-3,7-difluor-5-o-bromofenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
186. 1-metil-3,7-difluor-5-m-bromofenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 20 187. 1-metil-3,7-difluor-5-p-bromofenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
188. 1-metil-3,7-difluor-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
189. 1-metil-3,7-difluor-5-(3-piridil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 25 190. 1-metil-3,7-difluor-5-(4-piridil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Los ejemplos a continuación se refieren a preparados farmacéuticos, que contienen los compuestos de fórmula I o sus sales de adición de ácido:

30

Ejemplo A: Tablet

Una mezcla de 1 kg de 3-flúor-diazepam, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa en la forma usual a 5 tabletas, de manera que cada tableta contenga 10 mg de sustancia activa.

Ejemplo B: Grageas.

Análogo al ejemplo A se prensan tabletas, que a 10 continuación se dotan de un revestimiento de sacarosa, fécula de patata, talco, traganta y colorante.

Ejemplo C: Cápsulas

5 kg de 3-flúordiazepam se llenan en la forma usual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 5 mg de la sustancia activa.

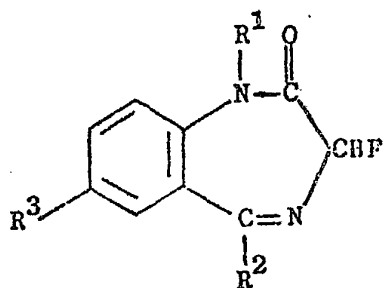
15 En forma análoga se obtienen tabletas, grageas y cápsulas, que contengan una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I y/o sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

NOTA .-

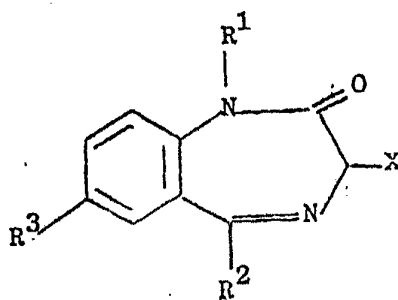
20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento 25 corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania, bajo los números P 24 60 360.9, de fecha de 20 de diciembre de 1.974, y número P 25 42 251.9, de fecha de 23 de septiembre de 1.975, acogiéndose por lo tanto a los benefi-

cios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE 3-FLUORBENZODIAZEPINAS; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de 3-fluorbenzodiazepinas de fórmula general I

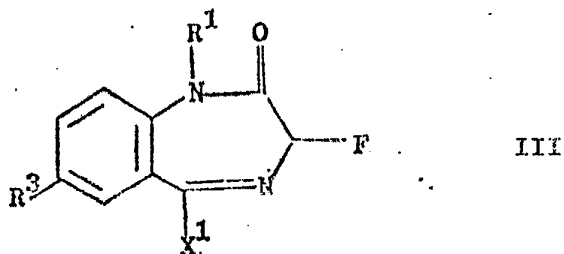


donde R<sup>1</sup> significa H, alquilo o alquilo fluorado, en cada caso con 1 - 4 átomos de carbono, o cicloalquilalquilo con 4 - 8 átomos de carbono, R<sup>2</sup> significa fenilo, halógenofenilo o piridilo y R<sup>3</sup> significa F, Cl, Br o NO<sub>2</sub>, y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II



donde X significa H, M, OH, OH esterificado, Hal o NH<sub>2</sub>, M significa Na, K, Li, MgHal o TlF<sub>2</sub> y Hal significa Cl, Br o I y

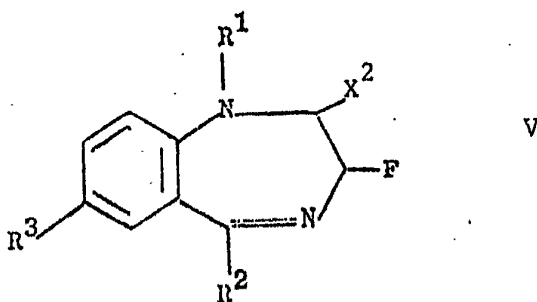
$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados indicados, o un 4-N-óxido de un compuesto de fórmula II ( $X = H$ ) se trata con un agente de fluoración o porque un compuesto de fórmula general III



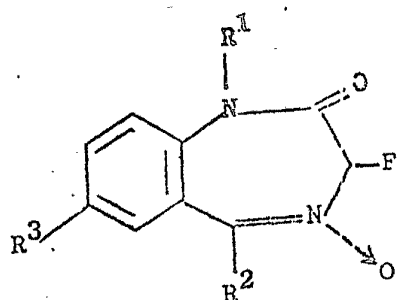
5 donde  $X^1$  significa OH, alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono, Cl o Br y  $R^1$  y  $R^3$  tienen el significado indicado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general IV



10 donde  $R^2$  y M tienen el significado indicado, o porque un compuesto de fórmula general V

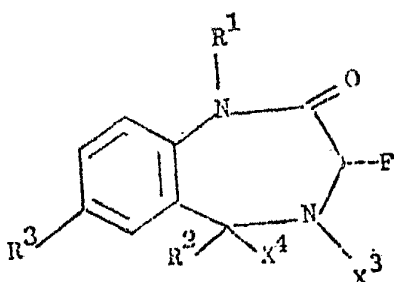


donde  $X^2$  significa H u OH y  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el significado indicado, se tratan con un agente de oxidación, o porque un N-óxido de fórmula general VI



VI

dónde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el significado indicado, se trata con un agente reductor, o porque un compuesto de fórmula general VII

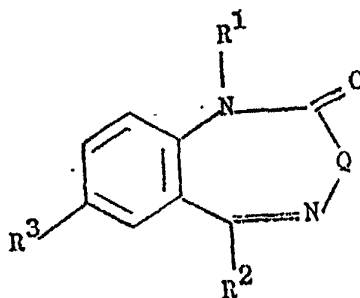


VII

5

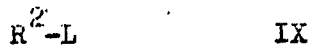
donde  $X^3$  significa OH, OH funcionalmente modificado o  $F^5-SO_2-$ ,  $X^4$  significa H o  $X^3$  y  $X^4$  juntos significan  $-CH_2-CHR^4-O-$ ,  $R^4$  significa H o A,  $R^5$  significa un grupo alquilo o arilo con hasta 10 átomos de carbono, que puede estar sustituido por

10 1-3 átomos de halógeno y A significa alquilo con 1 - 4 átomos de carbono y  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el significado indicado, se tratan con un medio disociador de  $X^3X^4$ , o porque un compuesto de fórmula general VIII

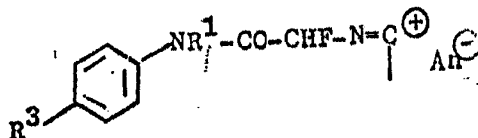
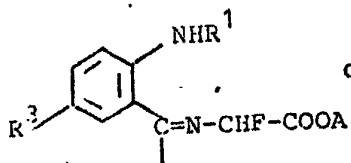
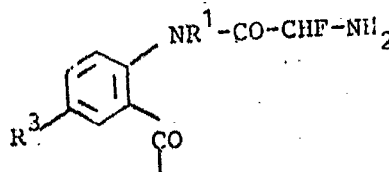
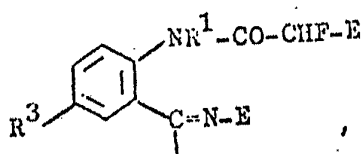


VIII

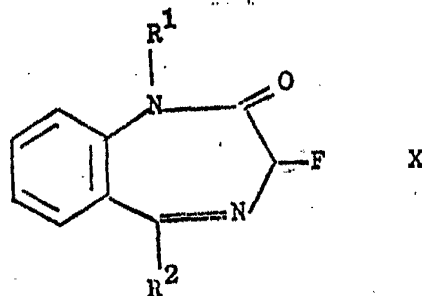
donde Q significa  $-\text{CF}(\text{COOH})-$ ,  $-\text{CF}(\text{COO-terc.}-\text{C}_4\text{H}_9)-$  o  $-\text{CH}(\text{O}-\text{CO}-\text{F})$  y  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  tienen el significado indicado, se termoliza, o porque un compuesto de fórmula general IX



5 donde L significa



10 donde un grupo E significa H, el otro grupo E significa  $\text{X}^5$ ,  $\text{X}^5$  significa OH, OH esterificado o Hal y  $\text{An}^-$  significa un anión de un ácido fuerte y  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y A tienen el significado indicado, se cicliza, o porque un compuesto de fórmula general X



15 donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  tienen el significado indicado, se trata con un agente de halogenación o de nitración y porque, en caso dado, en un compuesto obtenido de fórmula I ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ) mediante

tratamiento con un agente alquilizante se introduce un grupo alquilo, alquilo fluorado o cicloalquilalquilo, y/o una base obtenida de fórmula I, mediante tratamiento con un ácido, se transforma en una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

5

2.- Procedimiento para la obtención de 3-fluorbenzodiazepinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 56 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

MERCK PATENT GESELLSCHAFT

MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG.

J. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO

Rep. Firmado: L. Gaeta Fernández

