



ESPAÑA

|       |    |                       |         |       |
|-------|----|-----------------------|---------|-------|
| 19 ES | 11 | NUMERO                | 449.960 | 10 A1 |
|       | 21 |                       |         |       |
|       | 22 | FECHA DE PRESENTACION | 20-7-76 |       |

PATENTE DE INVENCION

|                 |          |                |
|-----------------|----------|----------------|
| 50 PRIORIDADES: | 62 FECHA | 93 PAIS        |
| 31 NUMERO       |          |                |
| 597.502         | 21-7-75  | ESTADOS UNIDOS |
| 687.318         | 26-5-76  | ESTADOS UNIDOS |

|                        |                                |                                      |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|                        | CO7D; A61K                     |                                      |

|   |
|---|
| 54 TITULO DE LA INVENCION                                   |
| PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS BEZODIACEPINAS. |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 71 SOLICITANTE (S)                    |
| E. I. du PONT DE NEMOURS AND COMPANY. |

|  |
|--|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE                  |
| Wilmington, Delaware 19898 Estados Unidos. |

|  |
|--|
| 72 INVENTOR (ES)   |
| ELENA MARIA BINGHAM y WILLIAM JOSEPH MIDDLETON, ambos de nacionalidad estadounidense, los cuales han cedido sus derechos a la entidad solicitante. |

|                 |
|-----------------|
| 73 TITULAR (ES) |
|                 |

|                             |
|-----------------------------|
| 74 REPRESENTANTE            |
| D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU. |



1 resultado como agente fluorante con los alcoholes. {Weichert,  
K. y Hoffmeister, R. J. Prakt. Chem., 10, 290-302 (1960)}.

Bell y colaboradores, en la patente estadounidense  
3.296.251, describen las 3-halo-benzodiazepinas como inter-  
5 mediarias en la preparación de 3-mercapto-benzodiazepinas e  
indican que un átomo de halógeno en la posición 3 es muy ac-  
tivo, reaccionando a la temperatura ambiente con los compues-  
tos mercapto.

Fryer y colaboradores, en la patente estadounidense  
10 3.371.083, describen las benzodiazepinas sustituidas en la  
posición 3 con cloro, bromo o yodo, que son útiles como pro-  
ductos intermedios.

Fryer y colaboradores, en la patente estadounidense  
3.371.084, describen las 3-halo-1,4-benzodiazepin-2-onas  
15 útiles como productos intermedios, donde el halógeno es pre-  
ferentemente bromo, cloro o yodo. No se describe el fluor.

Sternbach, en la patente estadounidense 3.450.695, des-  
cribe las 3-halo-benzodiazepinas como productos intermedios,  
preparadas por tratamiento del compuesto 3-hidroxi con un  
20 agente halógenante tal como un haluro de ácido inorgánico.

Sternbach y colaboradores, en J. Med. Chem., 8, 815  
(1965), describen la preparación y algunas de las reaccio-  
nes de la 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorfenil)-2H-1,4-ben-  
zodiazepin-2-ona.

25 Bell y Childress, en J. Org. Chem., 27, 1691 (1962),

1 describen la 3,7-dicloro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzo-  
diazepin-2-ona preparada por reacción del compuesto 3-hidro-  
xi con cloruro de tionilo. Este 3-cloro-derivado, sin em-  
bargo, se describe como extraordinariamente reactivo; bas-  
5 ta con calentar suavemente en alcohol para que se descompon-  
ga.

Stempel y colaboradores, en la patente estadounidense  
3.321.467, describen los 4-óxidos de 3-halo-1,4-benzodiaze-  
pin-2-ona, preparadas por tratamiento de 3-óxido de 2-halo-  
10 quinazolina con una base inorgánica adecuada. El halógeno  
es definido como cloro, bromo o fluor, preferiblemente clo-  
ro. El derivado fluorado no está específicamente descrito  
o ilustrado.

Ninguna referencia conocida describe las 3-fluorbenzo-  
15 diazepinas de esta invención. Varias referencias citan los  
derivados 3-halogenados; mencionando el cloro, bromo y yo-  
do y específicamente ilustrando el cloro. El consenso de la  
técnica anterior es que las 3-halo-benzodiazepinas son dema-  
siado reactivas e inestables para ser útiles en la práctica  
20 como productos farmacéuticos.

Sin embargo, existen diferencias fundamentales entre  
el cloro, el bromo y el yodo - los halógenos descritos en  
la técnica anterior - y el fluor. Es sabido en química or-  
gánica que el fluor es una entidad independiente y distinta  
25 en comparación con el cloro, el bromo y el yodo y es dife-

1       rente hasta tal punto que la química de los hidrocarburos  
fluorados ha alcanzado un estado totalmente independiente.  
Las diferencias entre estos elementos son muchas. Por ejem-  
plo:

5       El fluor no contiene ningún orbital d inferior para  
formar enlaces posteriores, como el cloro, el bromo y el yo-  
do, conduciendo así a enlaces menos polarizables.

10       El cloro, el bromo y el yodo pueden encontrarse en es-  
tados de valencia positivos ( $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{BrO}_3^-$  y  $\text{I}_2\text{O}_5$ ) mientras  
que el fluor no.

La conocida reacción del "haloformo" ocurre con el  
bromo, el cloro y el yodo pero no con el fluor.

15       Los fluoruros metálicos difieren de los cloruros, bromu-  
ros y yoduros metálicos: por ejemplo, la solubilidad del  
fluoruro de plata en agua es un millón de veces mayor que  
la solubilidad del cloruro, bromuro y yoduro de plata.

Muchas autoridades han observado y reconocido las di-  
ferencias entre el fluor y los halógenos. Por ejemplo:

20       Sheppard y Sharts, en "Organic Chemistry", W.A. Benja-  
mín (1969) dedican los dos primeros capítulos a las dife-  
rencias entre el fluor y los halógenos.

25       Cotton y Wilkinson, en "Advanced Inorganic Chemistry",  
Interscience (1962), describen los compuestos de fluor en  
el capítulo 14 y los compuestos de cloro, bromo y yodo en  
el capítulo 22.

1            Roberts y Caserio en "Basic Principles of Organic  
Chemistry", W.A. Benjamin (1964), trata en el capítulo 17  
de los compuestos de cloro, bromo y yodo bajo los títulos  
de "Haluros de alquilo", "Haluros de alqueno", "Haluros  
5 de cicloalquilo" y "Compuestos polihalogenados". Los com-  
puestos de fluor son tratados bajo el título de "Alcanos  
fluorados".

10            Por consiguiente, en la moderna práctica química, el  
fluor ha adquirido un estado separado y por lo tanto es in-  
correcto llegar a la conclusión de que la mención de los  
halógenos cloro, bromo o yodo sugiere necesariamente el  
fluor.

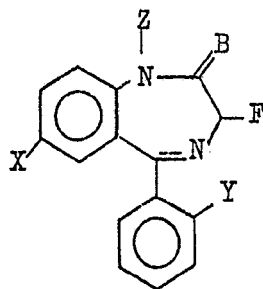
15            En marcado contraste con las 3-cloro-benzodiazepinas  
de la técnica anterior, que según Bell y Childress son de-  
masiado inestables para incluso dar resultados analíticos  
satisfactorios, las 3-fluor-benzodiazepinas de esta inven-  
ción son sorprendentemente estables frente a la hidrólisis  
por ácidos y bases acuosas, haciéndolas especialmente ade-  
cuadas como productos farmacéuticos.

20            Varias benzodiazepinas son conocidos tranquilizantes,  
relajantes musculares y sedantes útiles. Los estudios meta-  
bólicos con varios de estos compuestos, entre los que se en-  
cuentran el diazepam {Schwartz, M.A. y colaboradores,  
25 J. Pharmacol. Exp. Ther., 149, 423 (1965)}, el fluorazepam  
{Schwartz, M.A. y Postma, E., J. Pharm. Sci., 59, 1800

1 (1970) } y el nitrazepam { Rieder, J. y Wendt, G., "Benzo-  
diazepines", Garattini, S., Mussini, E., y Randall, L.O.,  
editores, 799, Raven Press, New York (1973) }, han demos-  
5 trado que son metabolizados en el hombre y en otros anima-  
les por ataque oxidativo en la posición 3. La sustitución  
con fluor en esta posición 3 parece retardar esta trayecto-  
ria metabólica dando lugar a una actividad más intensa de  
los derivados 3-fluorados de esta invención.

#### COMPENDIO DE LA INVENCION

10 De acuerdo con esta invención, se proporcionan com-  
puestos de fórmula I, procedimientos para su preparación,  
composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos pa-  
ra utilizarlos como tranquilizantes, relajantes musculares  
y sedantes en mamíferos.



Formula I

20 donde

X es cloro, bromo,  $\text{NO}_2$  o  $\text{CF}_3$ ;

Y es hidrógeno, cloro, bromo o fluor;

Z es hidrógeno, hidrocarbilo de 1-4 átomos de car-  
25 bono,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CONHR}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_2$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_2\cdot\text{A}$ ,

1 donde R es alquilo de 1-4 átomos de carbono, y A es un ácido farmacéuticamente aceptable;

B es oxígeno; o

5 B y Z juntos es =N-N=C(R')- donde R' es hidrógeno, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

#### DESCRIPCION DETALLADA

##### Compuestos preferidos

Los compuestos preferidos por su actividad son aquellos en los que, independientemente;

10 B es oxígeno;

X es cloro;

Z es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

X es cloro y Z es hidrógeno;

X es cloro y Z es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

15 Son más preferidos los compuestos en los que:

X es cloro o bromo;

Y es hidrógeno, cloro, o flúor;

Z es hidrógeno, -CH<sub>3</sub>, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y

B es oxígeno.

20 Los más preferidos son los compuestos en los que:

X es cloro o bromo;

Y es hidrógeno o flúor;

Z es CH<sub>3</sub>; y

B es oxígeno.

25

1 Son específicamente preferidos los siguientes compues-  
tos:

3-fluor-1,3-dihidro-1-metil-7-cloro-5-fenil-2H-1,4-benzo-  
diazepin-2-ona,

5 3-fluor-1,3-dihidro-1-metil-7-cloro-5-(2'-fluorfenil)-2H-  
1,4-benzodiazepin-2-ona,

3-fluor-1,3-dihidro-1-metil-7-bromo-5-fenil-2H-1,4-benzodia-  
zepin-2-ona,

3-fluor-1,3-dihidro-7-bromo-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-  
10 ona.

El término hidrocarbilo de 1 a 4 átomos de carbono in-  
cluye los grupos alquilo, como metilo, etilo, isopropilo  
e isobutilo; cicloalquilo conteniendo grupos como ciclopro-  
pilo y ciclopropilmetilo y grupos alquenilo como alilo y  
15 2-butenilo.

Los ácidos farmacéuticamente aceptables (A) son HCl,  
H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, acético, tartárico, cítrico, maleico,  
fumárico y similares.

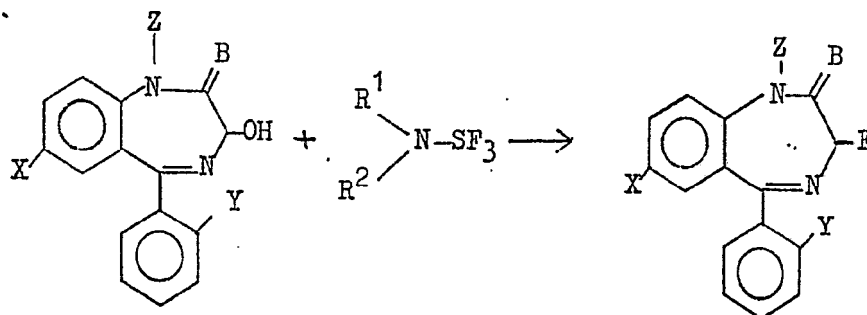
#### Síntesis

20 Estos compuestos se preparan por el siguiente método  
general: Se pone en contacto una 3-hidroxibenzodiazepina  
con un trifluoruro de dialquilamino-azufre entre unos -80°  
y 10°C, en condiciones esencialmente anhidras:

25

1

5



10

B, X, Y y Z son los definidos anteriormente;  $R^1$  y  $R^2$  son individualmente un grupo alquilo primario de 1 a 4 átomos de carbono o unido representan un grupo  $-(CH_2)_4-$  o  $-(CH_2)_5-$ .

15

Se prefiere operar a una temperatura comprendida entre  $-80^\circ$  y  $-10^\circ C$  cuando Z es hidrógeno y entre  $-80^\circ$  y  $+10^\circ C$  cuando Z es distinto de hidrógeno.

20

Los trifluoruros de dialquilaminoazufre se descomponen muy fácilmente por contacto con el agua de manera que el agua debe excluirse de la reacción todo lo posible. Por "condiciones esencialmente anhidras", por lo tanto, se entiende que la cantidad de agua presente es tan pequeña que no descompone significativamente al trifluoruro de dialquilaminoazufre y, por consiguiente, no interfiere con la reacción.

25

La reacción puede llevarse a cabo disolviendo o suspendiendo el compuesto hidrofílico en un disolvente inerte y después agregando el agente fluorante. Un disolvente iner-

1 te es el que no toma parte en la reacción e incluye el éter  
dimetílico de dietilenglicol (diglima), pentano, tricloro-  
fluorometano y similares; los disolvente preferidos son los  
5 disolventes clorados que son líquidos a la temperatura de  
reacción, como cloruro de metileno y cloroformo. El producto  
puede ser aislado de la mezcla de reacción y purificado por  
medios convencionales; por ejemplo, se puede verter en agua  
la mezcla de reacción, se separa la capa orgánica, se lava  
con agua y después se evapora a sequedad. Las 3-fluorbenzo-  
10 diazepinas crudas resultantes pueden ser purificadas de nue-  
vo por recristalización en disolventes adecuados.

Las 3-hidroxi-benzodiazepinas utilizadas en esta reac-  
ción son compuestos conocidos o pueden ser preparados por  
métodos descritos en la bibliografía. Por ejemplo: Bell y  
15 Childress, J. Org. Chem., 27, 1691 (1962); Bell y colab-  
dores, Tetrahedron Lett., pág. 2889 (1965); Bell y colabo-  
radores, J. Org. Chem., 33, 216 (1965); Miyadera y colab-  
dores, J. Med. Chem., 14, 520 (1971); Ning y colaboradores,  
J. Org. Chem., 38, 4206 (1973); Sankyo Company, patentes  
20 alemanas 1.812.252 (1969), 1.952.201 (1970) y 1.954.065  
(1970); Schlager, Tetrahedron Lett., pág. 4519 (1970);  
Stempel y colaboradores, J. Org. Chem., 32, 4267 (1967);  
Stempel y colaboradores, J. Org. Chem., 30, 4267 (1965).

25 Los trifluoruros de dialquilaminoazufre pueden ser pre-  
parados por reacción de un dialquilaminotrimetilsilano con

1 tetrafluoruro de azufre a temperatura baja, en un disolven-  
te inerte. El trifluoruro de dietilaminoazufre, el trifluo-  
ruro de dimetilaminoazufre y el trifluoruro de pirrolidino-  
5 azufre pueden ser preparados por este método. Cuando esta  
reacción se lleva a cabo en triclorofluormetano a  $-70^{\circ}\text{C}$ , se  
obtienen altos rendimientos de un producto de gran pureza  
porque el único subproducto apreciable es el fluortrimetil-  
silano, un material de bajo punto de ebullición que se sepa-  
ra fácilmente. Estos tres trifluoruros son productos esta-  
10 bles que pueden ser destilados y conservados en frascos de  
plástico a la temperatura ambiente.

La preparación y uso de estos agentes de fluoración ha  
sido descrita por Middleton, W.J. J. Org. Chem., 40, 574  
(1975) y patente estadounidense 3.914.265 concedida el 21 de  
15 Octubre de 1975.

Trifluoruro de dietilaminoazufre



Un matraz de fondo redondo y cuatro bocas, de 1 litro  
de capacidad, seco, se provee de un termómetro ( $-100^{\circ}$  a  $50^{\circ}$ ),  
20 un refrigerante de reflujo enfriado con dióxido de carbono  
sólido (protegido de la atmósfera mediante un tubo desecador),  
un tubo de entrada de gas sobre el nivel del líquido y un  
agitador magnético. El aparato se purga con nitrógeno seco  
y se introducen en el matraz 300 ml de triclorofluormetano.  
25 Mientras se mantiene la atmósfera de nitrógeno, el tricloro-

1 fluormetano se enfría a  $-70^{\circ}\text{C}$  mediante un baño de dióxido  
de carbono sólido y acetona y se añaden 119 g (1,1 moles)  
de tetrafluoruro de azufre desde una probeta a través del  
5 tubo de entrada de gas. Este último se sustituye después  
por un embudo de decantación de 250 ml, de presión compen-  
sada, cargado con una solución de 145 g (1 mol) de N,N-die-  
tilaminotrimetilsilano en 90 ml de triclorofluormetano. Es-  
ta solución se agrega gota a gota y agitando a la solución  
10 de tetrafluoruro de azufre a una velocidad suficientemen-  
te pequeña para mantener la temperatura de la mezcla de  
reacción por debajo de  $-60^{\circ}$  (alrededor de 40 minutos). Se  
retira el baño refrigerante y la mezcla de reacción se deja  
calentar espontáneamente a la temperatura ambiente. El re-  
frigerante se sustituye por una cabeza de destilación sen-  
15 cilla y el disolvente (p.e.  $24^{\circ}$ ) y el subproducto fluor-  
trimetilsilano (p.e.  $17^{\circ}$ ) se separan por destilación en un  
receptáculo bien enfriado, calentando la mezcla de reac-  
ción suavemente a  $45^{\circ}\text{C}$  mediante un manguito de calefacción.  
El líquido residual de color amarillo a pardo oscuro se  
20 transfiere y destila a presión reducida a través de una co-  
lumna de banda espiral para dar 129-145 g (80-90 %) de  
trifluoruro de dietilaminoazufre en forma de líquido ama-  
rillo pálido, p.e.  $46-47^{\circ}$  (10 mm).

25 Otro método para preparar benzodiazepinonas donde Z  
es distinto de hidrógeno consiste en poner en contacto una

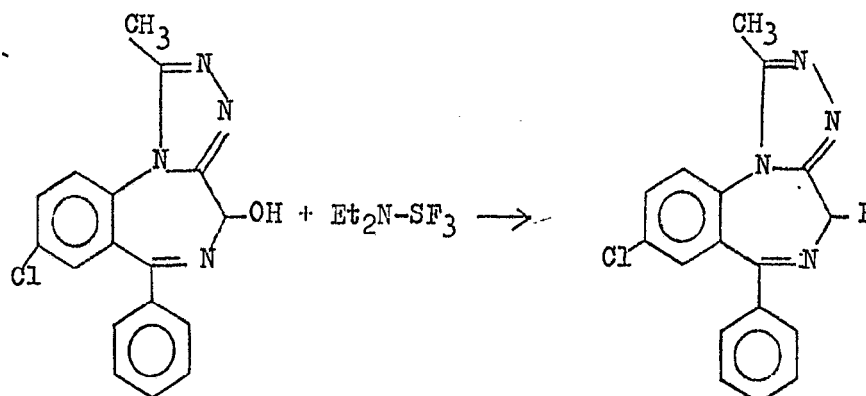
1 3-fluorbenzodiazepinona con hidruro sódico a unos 0-30°C  
en un disolvente inerte como tetrahidrofurano, 1,2-dimeto-  
ximetileno o éter dietílico, para producir la sal sódica;  
después poner en contacto esta sal, en el mismo disolvente  
5 sin aislarla, con un agente alquilante para producir una  
1-alquil-3-fluorbenzodiazepinona. El agente alquilante pue-  
de responder a la fórmula QZ<sup>1</sup> donde Z<sup>1</sup> tiene el significado  
definido anteriormente para Z excepto hidrógeno y Q es yodo,  
cloro, bromo, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>O-, FSO<sub>2</sub>O-, CCl<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>O-, o Z<sup>1</sup>OSO<sub>2</sub>O-.

10 Las 4-fluortriazolbenzodiazepinas, como 4-fluor-8-cloro-  
1-metil-6-fenil-4H-s-triazol(4.3-a)-(1,4)-benzodiazepina  
por ejemplo, pueden ser preparadas como sigue: se trata una  
solución de 8-cloro-4-hidroxi-1-metil-4H-s-triazolo(4.3-a)  
{1,4}benzodiazepina en cloruro de metileno con trifluoruro  
15 de dietilaminoazufre a -70°C, se calienta la mezcla de  
reacción a -20°C y después se vierte sobre agua fría. La  
4-fluor-8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo(4.3-a) {1,4}-  
benzodiazepina puede ser aislada de la capa orgánica por  
evaporación del disolvente. El compuesto 4-hidroxi particu-  
20 lar aquí indicado puede ser preparado en la forma descrita  
en la patente estadounidense 3.907.820 (1975) (concedida  
a Takeda Chemical Industries, Ltd.).

25

1

5



10

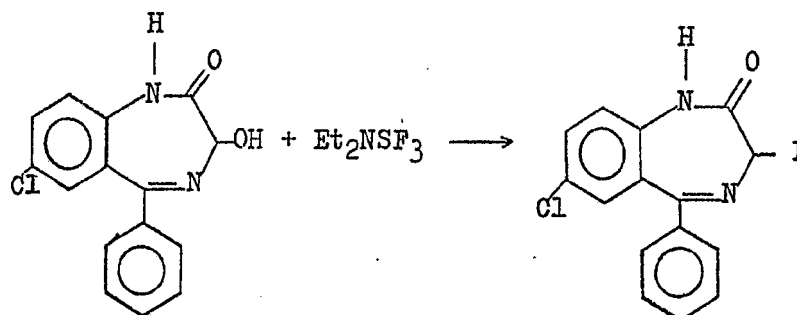
Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de esta invención. Las partes se dan en peso y las temperaturas en grados centígrado salvo indicación en contrario.

EJEMPLO 1

3-Fluor-1,3-dihidro-7-cloro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

15

20



25

Se enfría a  $-70^\circ$  una suspensión bien agitada de 10 g (0,03 moles) de 3-hidroxi-1,3-dihidro-7-cloro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y 500 ml de cloruro de metileno. Después se añaden gota a gota 25 ml (0,2 moles) de tri-

1 fluoruro de dietilaminoazufre con exclusión de la humedad  
y del aire. Una vez completada la adición, se retira el  
baño de acetona y hielo seco, se deja calentar el conteni-  
do del matraz en unos 25 minutos hasta  $-10^{\circ}$  y después la  
5 reacción se apaga inmediatamente vertiéndola en un vaso que  
contiene 400-500 ml de agua de hielo. (Si la mezcla de reac-  
ción se deja calentar a  $25^{\circ}$ , no se obtiene nada del produc-  
to deseado). Se continúa agitando fuertemente la mezcla  
de agua de hielo durante 7 a 10 minutos. Se separa la capa  
10 orgánica, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a  
presión reducida para dar un polvo naranja pálido. El pro-  
ducto se disuelve en benceno caliente, se trata con car-  
bón decolorante y se filtra en caliente. Por adición de  
heptano a la solución bencénica seguido de enfriamiento en  
15 hielo, cristaliza la 3-fluor-1,3-dihidro-7-cloro-5-fenil-  
2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en forma de polvo blanco, 8,19 g  
(82 %), p.f.  $190-192^{\circ}$  (desc.); RMN  $^{19}\text{F}$  (DMSO- $d_6$ ) : 161,5  
ppm (d, d, J = 56, 4 Hz, 1H); RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) : 7,2-7,8  
(m, 8H),  $\delta$  5,72 (d, J = 56 Hz, 1H),  $\delta$  11,0 ppm (N-H).

20

Análisis para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}$ :

Calculado : C, 62,40; H, 3,49; N, 9,70

Encontrado: C, 62,77; H, 3,97; N, 9,29

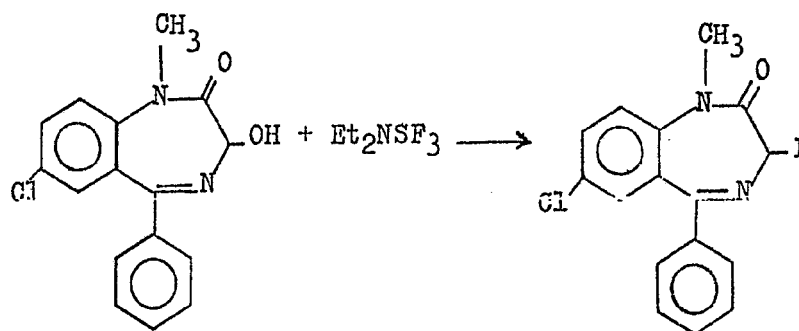
62,72      4,01      9,31

25

1

EJEMPLO 23-Fluor-1,3-dihidro-1-metil-7-cloro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

5



10

15

20

25

A. Una solución de 12,1 g (0,04 moles) de 3-hidroxi-1,3-dihidro-1-metil-7-cloro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 25 ml de cloruro de metileno anhidro se agrega gota a gota, a lo largo de 15 minutos, a una solución agitada de 12,6 ml (0,1 moles) de trifluoruro de dietilaminoazufre en 300 ml de cloruro de metileno anhidro, enfriada a  $-70^{\circ}$ . La mezcla de reacción se deja calentar lentamente durante un periodo de 45 minutos hasta  $5^{\circ}$  y después se vierte en 500 ml de hielo y agua. Se separa la capa orgánica inferior, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora a sequedad a presión reducida para dar 10,9 g (rendimiento: 90 %) de producto crudo en forma de residuo sólido amarillo pálido. Por recristalización en heptano se obtienen 8,48 g (rendimiento: 70 %) de 3-fluor-

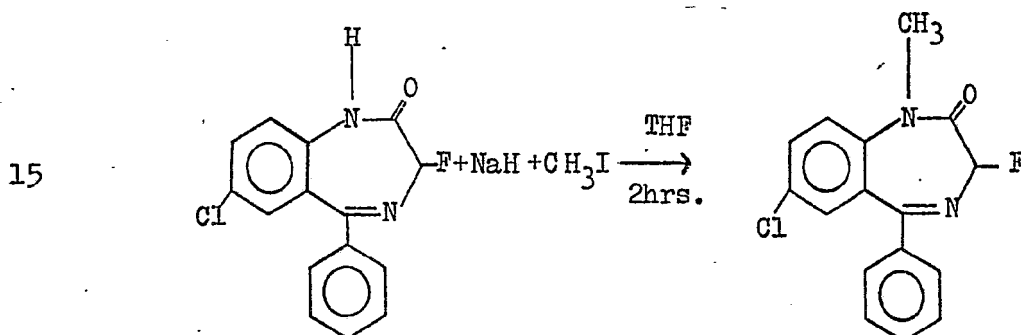
1 1,3-dihidro-1-metil-7-cloro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-  
2-ona en forma de cristales incoloros, p.f. 138-140°;  
RMN <sup>19</sup>F (CCl<sub>3</sub>D): δ 161,7 ppm (d, J = 57 Hz); RMN <sup>1</sup>H (CCl<sub>3</sub>D):  
5 δ 3,43 ppm (s, 3H), 5,54 ppm (d, J = 57 Hz, 1H), 7,5 ppm  
(m, 8H).

Análisis para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClFN<sub>2</sub>O:

Calculado : C, 63,47; H, 4,00; F, 6,28; N, 11,71

Encontrado: C, 63,53; H, 4,21; F, 6,21; N, 11,50

10 B. Puede prepararse el mismo compuesto mediante el si-  
guiente método:

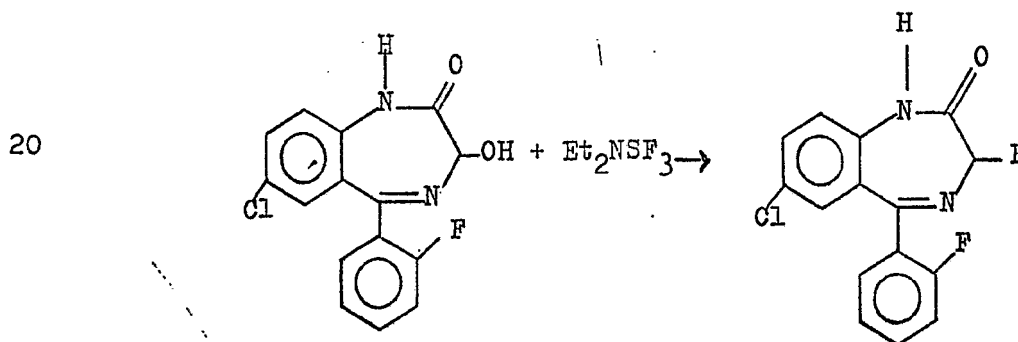


20 A una solución bien agitada de 3,0 g (0,01 moles) de  
3-fluor-1,3-dihidro-7-cloro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-  
2-ona, 75 ml de tetrahidrofurano seco y 25,56 g (0,18 mo-  
les, 11,2 ml) de yoduro de metilo se añade una suspensión  
de 0,48 g (0,02 moles) de hidruro sódico en 20 ml de tetra-  
25 hidrofurano. Se produce un desprendimiento inmediato de hi-  
drógeno. El contenido del matraz se agita en atmósfera de

1           nitrógeno durante 2 horas exactamente. La mezcla producida  
se vierte en 100 ml aproximadamente de agua y se añade clo-  
ruro de metileno para extraer el producto. Se separa la ca-  
5           pa orgánica y se lava dos veces con unos 50 ml de agua lim-  
pia cada vez y después se deja secar sobre sulfato magné-  
sico. Por evaporación del disolvente a presión reducida se  
obtienen 1,38 g de un material cristalino amarillo. Por re-  
cristalización en heptano caliente se obtienen 0,97 g de  
un polvo blanquecino identificado como 3-fluor-1-(N-metil)-  
10          7-cloro-5-fenil-1,4-benzodiazepin-2-ona; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):  
δ 7,2'-7,72 ppm (m, 8H), δ 5,8 ppm (d, 1H, 56 Hz), δ 3,37  
(m, 3H, N-metilo); RMN <sup>19</sup>F (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 160,14 ppm (d,  
J = 56 Hz).

EJEMPLO 3

15          3-Fluor-1,3-dihidro-7-cloro-5-(2-fluorfenil)-2H-1,4-benzo-  
diazepin-2-ona



1           Se enfría a  $-70^{\circ}$  una suspensión bien agitada de 3,0 g  
(0,01 moles) de 3-hidroxi-1,3-dihidro-7-cloro-5-(2-fluor-  
fenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 150 ml de cloruro de  
metileno y se añaden gota a gota, durante un periodo de  
5           10 minutos, 7,5 ml (0,06 moles) de trifluoruro de dietil-  
aminoazufre. Después la mezcla de reacción se deja calentar  
lentamente durante un periodo de 26 minutos hasta  $-10^{\circ}$  y a  
continuación se vierte en 200 ml de agua de hielo. Se sepa-  
ra la capa orgánica, se seca sobre sulfato magnésico y se  
10          evapora a sequedad a presión reducida para dar 2,95 g  
(98 %) de producto crudo. Por recristalización en benceno-  
heptano se obtienen 2,00 g (67 %) de 3-fluor-1,3-dihidro-  
7-cloro-5-(2-fluorfenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en for-  
ma de cristales blanquecinos, p.f.  $206-207^{\circ}$  (desc.); RMN  
15           $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5,95 ppm (d, J = 56 Hz, 1H), 7,47 ppm (m,  
7H), 11,25 ppm (s, 1H); RMN  $^{19}\text{F}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  -162,0 ppm  
(d, J = 56 Hz, 1F) y  $\delta$  -113,0 ppm (m, 1F).

Análisis para  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}$ :

Calculado : C, 58,74; H, 2,96; F, 12,39; N, 9,14

20          Encontrado: C, 58,54; H, 3,21; F, 12,11; N, 8,98

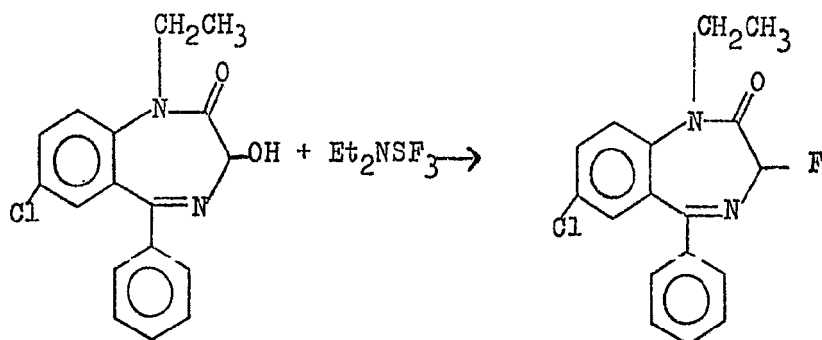
25

1

## EJEMPLO 4

3-Fluor-1,3-dihidro-1-etil-7-cloro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

5



10

Una solución de 3,5 g (0,01 moles) de 3-hidroxi-1,3-dihidro-1-etil-7-cloro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 7 ml de cloruro de metileno anhidro se agrega gota a gota a una solución agitada de 3,53 ml (0,028 moles) de trifluoruro de dietilaminoazufre en 84 ml de cloruro de metileno anhidro, enfriada a  $-70^{\circ}$ . La mezcla de reacción se deja calentar lentamente hasta  $5^{\circ}$  y después se vierte en 150 ml de agua y hielo. Se separa la capa orgánica inferior, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora a sequedad a presión reducida para dar 2,84 g (rendimiento: 90 %) de producto crudo en forma de cristales de color amarillo pálido. Por recristalización en 200 ml de heptano se obtienen 1,81 g (rendimiento: 57 %) de 3-fluor-1,3-dihidro-1-etil-7-cloro-5-fenil-2H-1,4-benzodia-

25

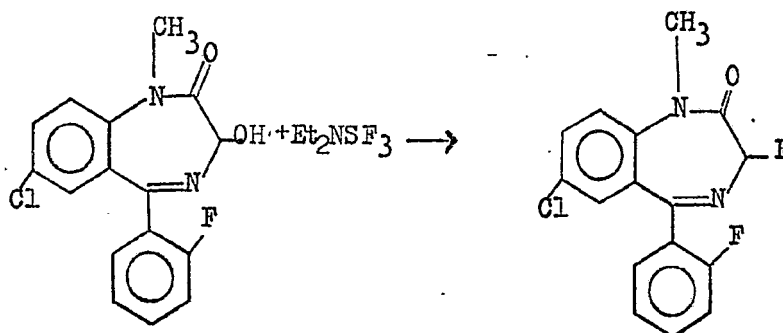
1 zepin-2-ona, p.f. 156-158°; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,2-7,8 ppm (m, 8H), δ 5,85 ppm (d, 1H, J = 57 Hz), δ 3,5-4,38 ppm (m, 2H, protones metilénicos sobre nitrógeno), δ 1,02 (t, 3H).

5 Análisis para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>ClF:  
Calculado : C, 64,46; H, 4,46; F, 6,00; N, 8,84  
Encontrado: C, 64,46; H, 4,71; F, 6,57; N, 8,67

EJEMPLO 5

3-Fluor-1,3-dihidro-1- metil-7-cloro-5-(2-fluorfenil)-2H-  
10 1,4-benzodiazepin-2-ona

10



15

20

Una solución de 1,4 g de 3-hidroxi-1,3-dihidro-1-metil-7-cloro-5-(2-fluorfenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 10 ml de cloruro de metileno se agrega gota a gota a una solución agitada de 1,5 ml de trifluoruro de dietilaminoazufre en 50 ml de cloruro de metileno, enfriada a -70°. La mezcla de reacción se deja calentar lentamente a 5° y después se vierte en 100 ml de agua de hielo. Se separa la capa orgáni-

25

1 ca inferior, se lava con agua, se seca sobre sulfato magné  
sico anhidro y se evapora a sequedad a presión reducida.  
El residuo se recristaliza en heptano para dar 1,17 g de  
3-fluor-1,3-dihidro-1-metil-7-cloro-5-(2-fluorfenil)-2H-  
5 1,4-benzodiazepin-2-ona en forma de cristales de color cre  
ma, p.f. 91-95°; RMN <sup>1</sup>H (CCl<sub>3</sub>D): δ 3,51 ppm (s, 3H), 5,66  
ppm (d, J = 57 Hz, 1H) y 7,5 ppm (m, 7H).

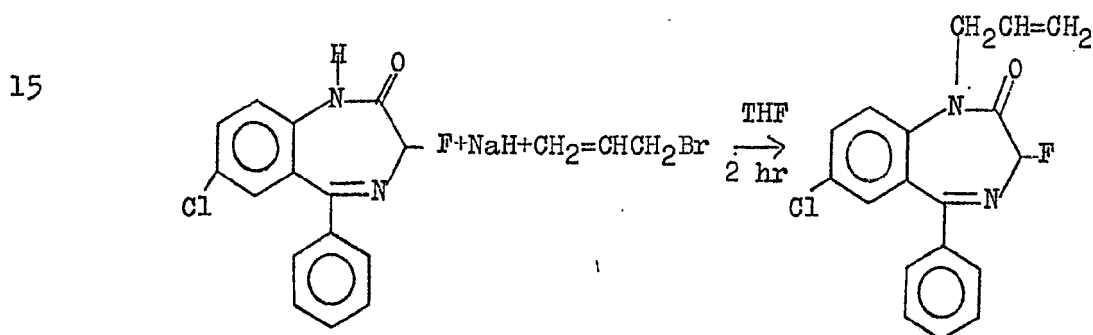
Análisis para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

Calculado : C, 59,91; H, 3,46; F, 11,85; N, 8,74

10 Encontrado: C, 60,00; H, 3,57; F, 11,55; N, 8,69.

EJEMPLO 6

3-Fluor-1-(alil)-7-cloro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona



A una solución bien agitada de 3,0 g (0,01 moles) de  
3-fluor-1,3-dihidro-7-cloro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-  
2-ona, 75 ml de tetrahidrofurano seco y 21,78 g (0,18 mo-  
les) de 3-bromopropeno, se añade una suspensión de 0,48 g  
25 (0,02 moles) de hidruro sódico en 20 ml de tetrahidrofura-

1 no. Se produce un desprendimiento inmediato de hidrógeno.  
 El contenido del matraz se agita en atmósfera de nitrógeno  
 durante 2 horas exactamente. La mezcla producida se  
 vierte en 100 ml de agua y se añade cloruro de metileno pa-  
 5 ra extraer el producto. La capa orgánica se lava dos veces  
 con 50 ml de agua cada vez y después se deja secar sobre  
 sulfato magnésico. Por evaporación del disolvente a pre-  
 sión reducida se obtiene un material pegajoso naranja que  
 se recristaliza en 450 ml de heptano caliente para dar  
 10 1,42 g de 3-fluor-1-(alil)-7-cloro-5-fenil-2H-1,4-benzo-  
 diazepin-2-ona en forma de polvo naranja muy pálido, p.f.  
 138-140°; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,2-7,9 ppm (m, 8H), δ 5,6 ppm  
 (d, J = 57,5 Hz, 1H), δ 4,85-5,95 ppm (m, 3H, olefínico),  
 δ 4,58 ppm (2H, N-CH<sub>2</sub>); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): δ 161,97 ppm.

15

Análisis para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>ClF:

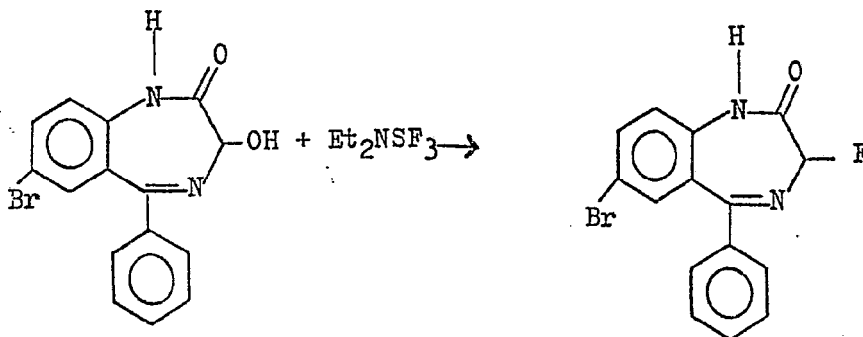
Calculado : C, 65,76; H, 4,29; F, 5,78; N, 8,52

Encontrado: C, 66,06; H, 4,55; F, 5,46; N, 8,29

EJEMPLO 7

3-Fluor-7-bromo-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

20



1            Se enfría a  $-70^{\circ}$  una suspensión bien agitada de 6,0 g  
(0,018 moles) de 7-bromo-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-  
1,4-benzodiazepin-2-ona en 250 ml de cloruro de metileno y  
se añaden gota a gota 7,5 ml (0,06 moles) de trifluoruro  
5 de dietilaminoazufre. La mezcla de reacción se deja calen-  
tar lentamente a  $-10^{\circ}$  durante un periodo de 30 minutos y  
se mantiene a  $-10^{\circ}$  durante 20 minutos hasta que se ha di-  
suelto la mayor parte del sólido. Se vierte la mezcla de  
reacción en 500 ml de agua de hielo y se agita hasta que de-  
10 sapaerce el color amarillo. Se separa la capa orgánica, se  
seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad a pre-  
sión reducida. El residuo se disuelve en 300 ml de benceno  
caliente y se filtra en caliente. El filtrado se mezcla con  
400 ml de hexano y se enfría. Los cristales que se separan  
15 se recogen en un filtro, se lavan con hexano y se secan al  
aire para dar 5,28 g (88 %) de 3-fluor-7-bromo-1,3-dihidro-  
5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en forma de cristales  
incoloros, p.f.  $207-209^{\circ}$  (desc.); RMN  $^{19}\text{F}$  (acetona- $d_6$ ):  
 $\delta$  -162,6 ppm (d,  $J = 57$  Hz); RMN  $^1\text{H}$  (acetona- $d_6$ ):  $\delta$  5,86 ppm  
20 (d,  $J = 57$  Hz, 1H), 7,2-8 ppm (m, 8H), 9,90 ppm (NH);  
ir (KBr) 5,84 (C=O). Se seca una muestra en estufa de va-  
cío para análisis.

Análisis para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrFN}_2\text{O}$ :

Calculado : C, 54,07; H, 3,03; N, 8,41; F, 5,70

25 Encontrado: C, 54,31; H, 3,17; N, 8,40; F, 5,62

1           La 7-bromo-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona utilizado en esta preparación se obtiene por el siguiente procedimiento. Se añaden poco a poco  
5           10,0 g (0,03 moles) de 4-óxido de 7-bromo-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona a 50 ml de anhídrido trifluoracético y la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido suspendido se recoge en un filtro, se lava bien con pentano y se seca a vacío sobre lentejas de hidróxido potásico para dar  
10           12,8 g (99 %) de 7-bromo-1,3-dihidro-5-fenil-3-trifluoroacetoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en forma de polvo cristalino blanco, p.f. 181-183°; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,28 ppm (s, 1H), 7,64 ppm (m, 8H) y 11,38 ppm (NH); RMN <sup>19</sup>F (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -74,6 ppm (s).

15           Análisis para C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:  
            Calculado : C, 47,79; H, 2,36; N, 6,56  
            Encontrado: C, 47,66; H, 2,33; N, 6,26

            Se agita a la temperatura ambiente (25°C) durante 20 horas una suspensión de 10 g (0,023 moles) de 7-bromo-1,3-dihidro-5-fenil-3-trifluoroacetoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en una mezcla de 130 ml de etanol y 130 ml de bicarbonato sódico acuoso al 5 %. Después se recoge en un filtro el sólido suspendido, se lava con agua, y se recrystaliza en etanol para dar 6,5 g (85 %) de 7-bromo-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en forma de

20  
25

1 placas incoloras, p.f. 190-192°; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,86 ppm (1H), 6,27 ppm (1H, OH), 7,18-7,90 ppm (m, 8H).

Análisis para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

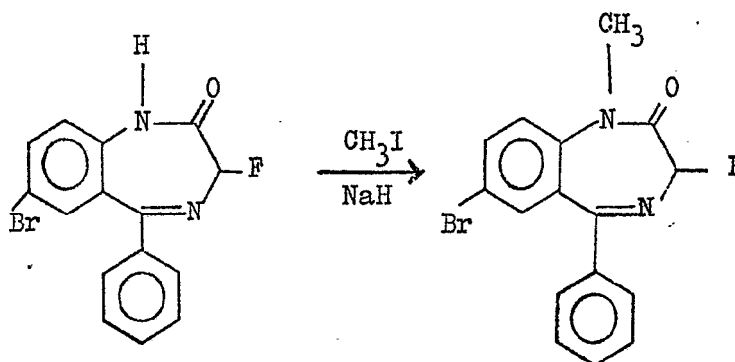
Calculado : C, 54,40; H, 3,35; N, 8,46

5 Encontrado: C, 54,61; H, 3,51; N, 8,47

EJEMPLO 8

3-Fluor-7-bromo-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

10



15

20

Una suspensión de 0,34 g (0,014 moles) de hidruro sódico en 20 ml de tetrahidrofurano se agrega a una solución de 4,0 g (0,012 moles) de 7-bromo-1,3-dihidro-3-fluor-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y 13 ml de yoduro de metilo en 125 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 2,5 horas a la temperatura ambiente (25°) y después se vierte en 600 ml de agua conteniendo 200 ml de cloruro de metileno. Se separa la capa orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora

25

1 a sequedad para dar 3,4 g de un residuo amarillo. Por re-  
cristalización en ciclohexano se obtienen 1,50 g de 7-bro-  
mo-1,3-dihidro-3-fluor-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiaze-  
pin-2-ona en forma de sólido de color crema amorfo (sin  
5 punto de fusión definido): RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,46 ppm  
(s, 3H), 5,60 ppm (d,  $J = 57$  Hz, 1H), 7,2-7,9 ppm (m, 8H);  
RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -161,7 ppm (d,  $J = 57$  Hz).

Análisis para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrFN}_2\text{O}$ :

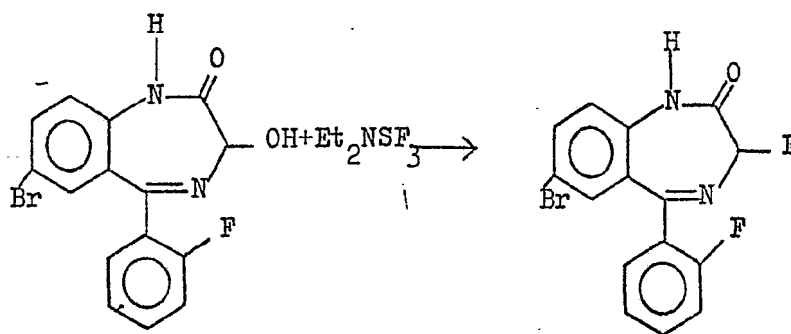
Calculado : C, 55,35; H, 3,49; F, 5,47

10 Encontrado: C, 55,62; H, 3,72; F, 5,30; N, 7,97

EJEMPLO 9

3-Fluor-7-bromo-5-(2-fluorfenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzo-  
diazepin-2-ona

15



20

Se enfría a  $-70^\circ$  una suspensión agitada de 4,2 g (0,012  
moles) de 7-bromo-5-(2-fluorfenil)-1,3-dihidro-3-hidroxi-  
2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 200 ml de cloruro de metile-  
25 no y se añaden gota a gota 5 ml (0,04 moles) de trifluoru-

1 ro de dietilaminoazufre. La mezcla de reacción se deja ca-  
lentar a  $-10^{\circ}$  y se mantiene a esta temperatura hasta que  
se ha disuelto la mayor parte del sólido. Se vierte la mez-  
cla de reacción en agua de hielo y se agita fuertemente.  
5 Se separa la capa orgánica, se lava con agua, se seca so-  
bre sulfato magnésico y se evapora a sequedad a presión  
reducida. El residuo se recristaliza en benceno-hexano para  
dar 3,12 g de 3-fluor-7-bromo-5-(2-fluorfenil)-1,3-dihidro-  
2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en forma de cristales de color  
10 amarillo pálido, p.f.  $195-197^{\circ}$  (desc.); RMN  $^{19}\text{F}$  (DMSO- $d_6$ ):  
 $\delta$  -113,0 ppm (m, 1F) y -162,1 ppm (d,  $J = 56$  Hz, 1F); RMN  
 $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5,88 ppm (d,  $J = 56$  Hz, 1H), 7,2-7,9 ppm  
(m, 7H), 11,2 ppm (NH).

Análisis para  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}$ :

15 Calculado : C, 51,30; H, 2,58; F, 10,81; N, 7,98  
Encontrado: C, 51,50; H, 2,69; F, 10,53; N, 8,05.

La 7-bromo-5-(2-fluorfenil)-1,3-dihidro-3-hidroxi-2H-  
1,4-benzodiazepin-2-ona utilizada en esta preparación se  
obtiene por el siguiente procedimiento.

20 Se añaden poco a poco 9,5 g (0,027 moles) de 4-óxido  
de 7-bromo-5-(2-fluorfenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodia-  
zepin-2-ona a 50 ml de anhídrido trifluoracético y la mez-  
cla de reacción se agita durante 90 minutos. El sólido  
suspendido que se forma se recoge en un filtro, se lava  
25 bien con pentano y se seca a vacío sobre KOH. Se obtienen

1 9,72 g (80 %) de 7-bromo-5-(2-fluorfenil)-1,3-dihidro-3-  
trifluoracetoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en forma de  
polvo cristalino blanquecino, p.f. 175-177° (desc.); RMN  
19F (DMSO-d6): δ -74,6 ppm (s, 3F) y -112,7 ppm (m, 1F);  
5 RMN 1H (DMSO-d6): δ 6,34 ppm (s, 1H), 7,1-8,1 ppm (m, 7H),  
11,5 ppm (NH).

Análisis para C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>BrF<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:

Calculado : C, 45,86; H, 2,04; F, 17,70; N, 6,29

Encontrado: C, 44,55; H, 1,91; F, 18,00; N, 6,31

10 Una suspensión de 9,5 g (0,021 moles) de 7-bromo-5-  
(2-fluorfenil)-1,3-dihidro-3-trifluoracetoxi-2H-1,4-benzo-  
diazepin-2-ona en una mezcla de 130 ml de etanol y 130 ml  
de solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % se agita  
a 25° durante 18 horas. Se recoge en un filtro el sólido  
15 en suspensión, se lava con agua, se seca al aire y se re-  
cristaliza en etanol para dar 4,54 g (62 %) de 7-bromo-  
5-(2-fluorfenil)-1,3-dihidro-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiaze-  
pin-2-ona en forma de cristales incoloros, p.f. 196-198°;  
RMN 19F (DMSO-d6): δ -113,5 ppm (m); RMN 1H (DMSO-d6):  
20 δ 4,88 ppm (s, 1H), 6,35 ppm (s, OH), 7,0-7,9 ppm (m, 7H).

Análisis para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

Calculado : C, 51,59; H, 2,89; F, 5,44; N, 8,02

Encontrado: C, 51,63; H, 2,97; F, 5,41; N, 7,89

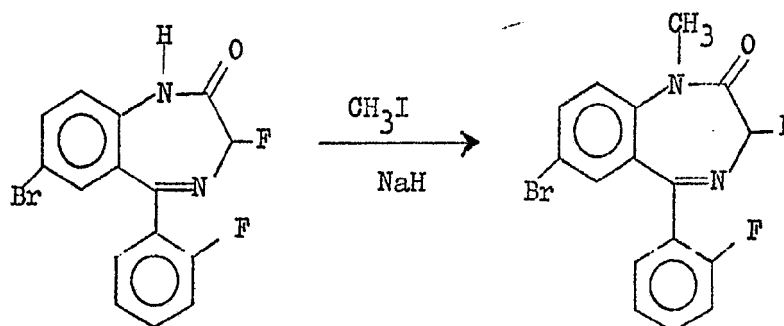
25

1

## EJEMPLO 10

3-Fluor-7-bromo-5-(2-fluorfenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-  
1,4-benzodiazepin-2-ona

5



10

15

20

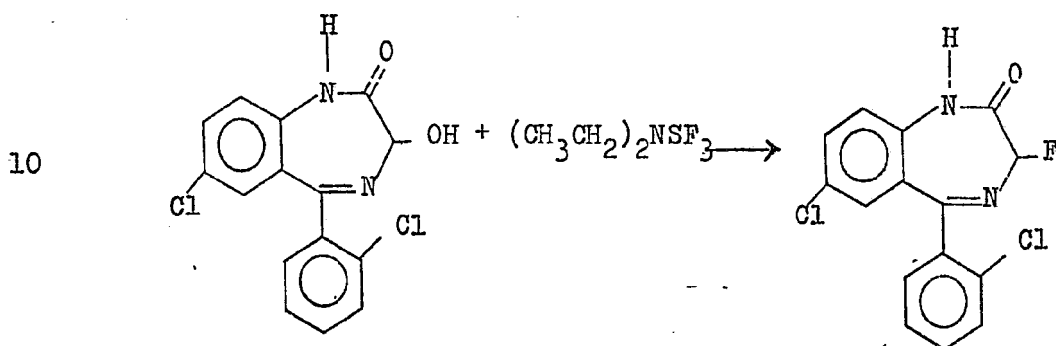
25

Se añade una suspensión de 0,17 g (0,007 moles) de hidruro sódico en 10 ml de tetrahidrofurano a una solución de 1,8 g (0,005 moles) de 3-fluor-7-bromo-5-(2-fluorfenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y 10 ml de yoduro de metilo en 100 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 25° y después se vierte en 300 ml de agua de hielo. La mezcla acuosa se extrae con cloruro de metileno y los extractos se secan sobre sulfato magnésico y después se evaporan a sequedad a presión reducida. El residuo se recristaliza en heptano para dar 0,91 g (50 %) de cristales de color crema, p.f. 127-130° (con ablandamiento previo); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,49 ppm (s, 3H), 5,62 ppm (d, J = 57 Hz, 1H) y 6,9-7,9 ppm (m, 7H); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): δ -111,9 ppm (m, 1F) y -162,4 ppm (d, J = 57 Hz, 1F).

1           Análisis para  $C_{16}H_{11}BrF_2N_2O$ :  
          Calculado : C, 52,62; H, 3,04; F, 10,41; N, 7,67  
          Encontrado: C, 52,49; H, 3,30; F, 10,31; N, 7,57

EJEMPLO 11

5           3-Fluor-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzo-  
          diazepin-2-ona



15           Se enfría a  $-72^{\circ}C$  bajo nitrógeno una suspensión bien  
          agitada de 6,8 g (0,021 moles) de 8-cloro-5-(2-clorofenil)-  
          3-hidroxi-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 350 ml  
          de cloruro de metileno. Se añaden gota a gota 10,5 ml  
          (0,80 moles) de trifluoruro de dietilaminoazufre, duran-  
20           te un periodo de 10 minutos, entre  $-72$  y  $-70^{\circ}$ . La suspen-  
          sión se deja calentar lentamente a  $-10^{\circ}$  y se mantiene a  
          esa temperatura durante 30 minutos y después se vierte en  
          500 ml de agua de hielo con intensa agitación. Se separa  
25           la capa orgánica, se seca sobre sulfato magnésico y se eva-  
          pora, dando 7,8 g de un sólido amarillo anaranjado. El pro-

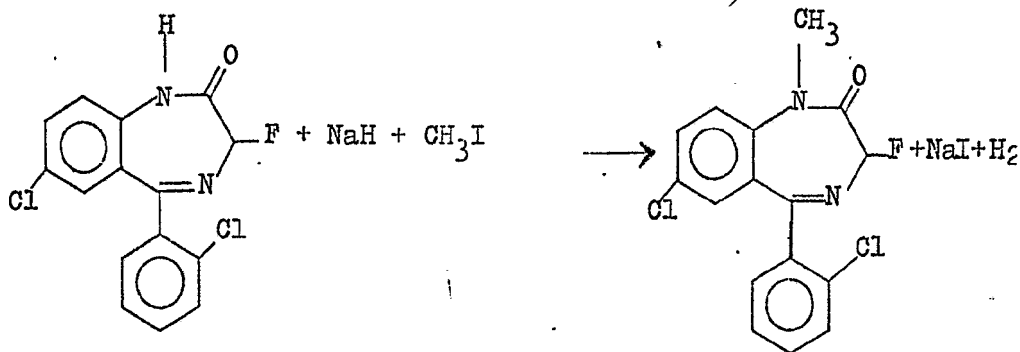
1 ducto se disuelve en benceno y se deja cristalizar dando  
 3,59 g de 8-cloro-5-(2-clorofenil)-3-fluor-3H-1,4-benzo-  
 diazepin-5-ona cristalina blanca, p.f. 210-211° (desc.),  
 con una pureza del 95 % determinada por cromatografía lí-  
 5 quida a alta presión y análisis UV. Se obtiene una segun-  
 da masa de 1,7 g por adición de n-hexano; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):  
 δ 11,3 ppm (m, 1H), δ 7,5 ppm (m, 6H), 7,03 ppm (d, 1H),  
 δ 5,92 ppm (d, J = 56 Hz, 1H); RMN <sup>19</sup>F (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -162,3  
 ppm (d, J = 56 Hz a d, J = 4 Hz).

10

EJEMPLO 12

3-Fluor-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-  
1,4-benzodiazepin-2-ona

15



20

25

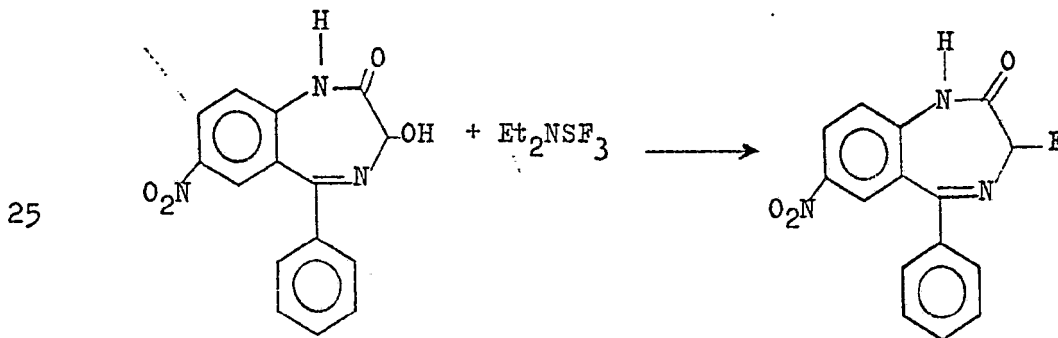
Se añaden poco a poco a la temperatura ambiente 0,25 g  
 de una emulsión de hidróxido sódico al 50 % en aceite mi-  
 neral, lavada dos veces con tetrahidrofurano (0,0050 moles)  
 en 10 ml de tetrahidrofurano a una solución bien agitada  
 de 1,7 g (0,0053 moles) de 3-fluor-7-cloro-5-(2-clorofe-

1 nil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y 5,6 g  
(0,039 moles) de yoduro de metilo en 50 ml de tetrahidro-  
furano, bajo nitrógeno. La solución se agita durante 2 ho-  
ras a la temperatura ambiente y después se vierte en 100 ml  
5 de agua. El producto se extrae con cloruro de metileno, se  
seca el extracto sobre sulfato magnésico y se evapora el di-  
solvente dando un sólido pardo. El producto crudo se disuel-  
ve en benceno y se deja cristalizar dando un sólido blanco;  
se obtiene una segunda masa por adición de n-hexano, dando  
10 un total de 1,1 g de 3-fluor-8-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-  
dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, p.f. 204-205<sup>o</sup>;  
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,6 ppm (m, 6H), δ 7,0 ppm (m, 1H),  
δ 5,94 ppm (d, 56 Hz, 1H), δ 3,45 ppm (s, 3H); RMN <sup>19</sup>F  
(DMSO-d<sub>6</sub>): δ -161,8 ppm (d, J = 56 Hz).

15 Análisis para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>OCl<sub>2</sub>F:  
Calculado : C, 56,99; H, 3,29; N, 8,31; Cl, 21,03; F, 5,63  
Encontrado: C, 57,11; H, 3,54; N, 8,37; Cl, 20,84; F, 5,69

EJEMPLO 13

20 3-Fluor-1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-  
2-ona



1 Se enfría a  $-70^{\circ}$  una suspensión bien agitada de 3,6 g  
(0,012 moles) de 1,3-dihidro-3-hidroxi-7-nitro-5-fenil-2H-  
1,4-benzodiazepin-2-ona en 200 ml de cloruro de metileno  
y se añaden gota a gota 5 ml (0,04 moles) de trifluoruro  
5 de dietilaminoazufre. La mezcla de reacción se deja calen-  
tar lentamente a  $-10^{\circ}$ , a cuya temperatura todo el sólido  
ha pasado a solución. La mezcla de reacción se vierte en  
400 ml de agua de hielo y la capa orgánica se separa, se la-  
va con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora  
10 a sequedad a presión reducida. El residuo se recristaliza  
en benceno-heptano para dar 3,0 g (83 %) de 3-fluor-1,3-  
dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en for-  
ma de cristales incoloros, p.f.  $174-175^{\circ}$  (desc.); RMN  $^1\text{H}$   
(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5,90 ppm (d, J = 57 Hz, 1H), 7,3-7,7 ppm  
15 (m, 6H), 8,07 ppm (d, J = 2,5 Hz, 1H) y 8,45 ppm (d, d,  
J = 9,0, 2,5 Hz, 1H); RMN  $^{19}\text{F}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  -161,4 ppm  
(d, J = 57 Hz).

Análisis para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_3$ :

Calculado : C, 60,20; H, 3,37; F, 6,35; N, 14,04

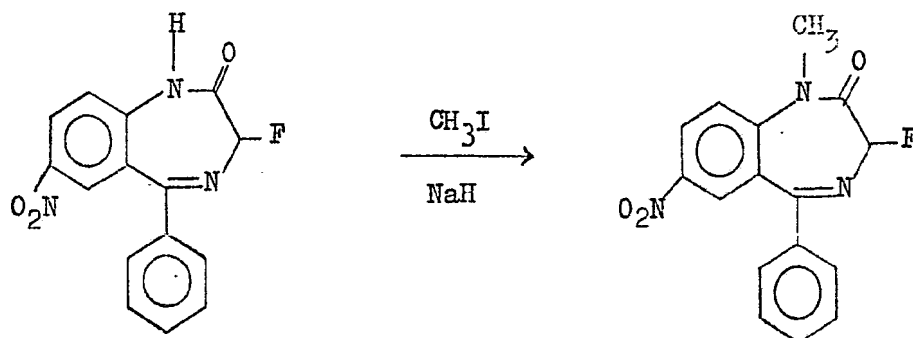
20 Encontrado: C, 60,02; H, 3,43; F, 6,21; N, 13,88

25

1

EJEMPLO 143-Fluor-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

5



10

15

20

25

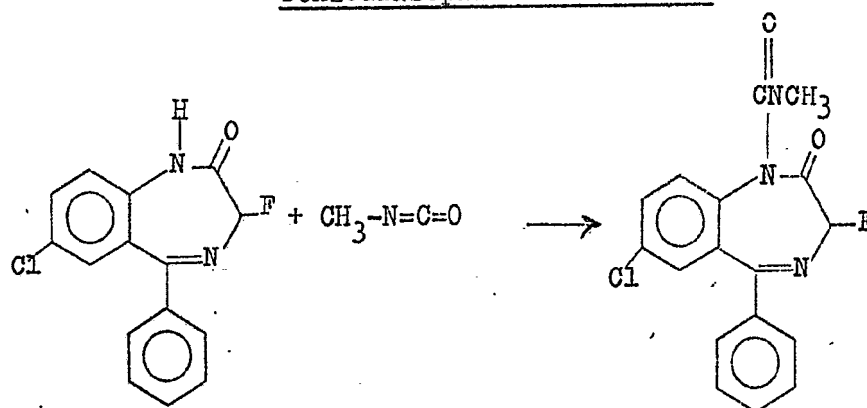
Una suspensión de 0,20 g (0,08 moles) de hidruro sódico en 10 ml de tetrahidrofurano se agrega a una solución de 1,74 g (0,0058 moles) de 3-fluor-1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y 10 ml de yoduro de metilo en 100 ml de tetrahidrofurano a 25°. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 25° y después se vierte en 300 ml de agua de hielo. La mezcla acuosa se extrae con cloruro de metileno y los extractos se secan sobre sulfato magnésico y después se evaporan a sequedad a presión reducida. El residuo se disuelve en benceno caliente y después se precipita fraccionadamente por adición de hexano. Se desprecian las primeras fracciones oscuras de sólido. Las fracciones restantes se recogen en un filtro y se secan a vacío para dar 1,10 g (60 %) de 3-fluor-1,3-dihidro-

1 1-metil-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en for  
ma de sólido amorfo pardo pálido sin punto de fusión de-  
finida; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,53 ppm (s, 3H), 5,59 ppm (d,  
J = 57 Hz, 1H), 7,2-7,9 ppm (m, 6H) y 8,2-8,9 ppm (m, 2H);  
5 RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): δ -161,7 ppm (d, J = 57 Hz).

EJEMPLO 15

3-Fluor-7-cloro-1,3-dihidro-N-metil-2-oxo-5-fenil-2H-1,4-  
benzodiazepin-1-carboxamida

10



15

20

25

Se calienta a reflujo lentamente durante unas 20 horas una mezcla agitada de 3,56 g (0,12 moles) de 3-fluor-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 35 ml de benceno y 1,06 g (0,019 moles) de isocianato de metilo. La mezcla fría se evapora a sequedad a presión reducida para dar 4,42 g de producto crudo en forma de polvo beige pálido. Por recristalización en aproximadamente 100 ml de etanol caliente se obtienen 1,99 g de un polvo blanco (p.f. 224-225°), identificado como 3-fluor-7-cloro-1,3-dihidro-

1 N-metil-2-oxo-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-1-carboxamida;  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,4-8,7 ppm (1H, N-H, cuartete ancho),  
δ 7,25-8,0 (8H, m, aromático), δ 5,72 (1H, d, J = 56,5 Hz),  
δ 2,93 (3H, d, J = 4,5 Hz, N-CH<sub>3</sub>); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): δ -160,75  
5 ppm (J = 57 Hz).

Análisis para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>ClO<sub>2</sub>F:

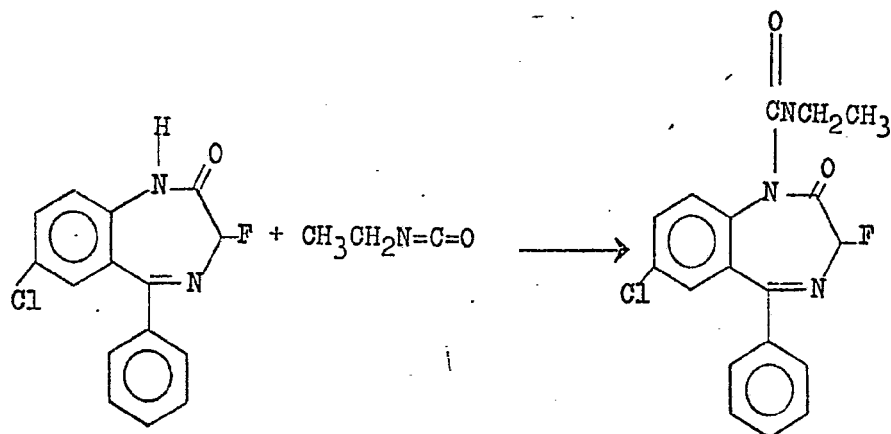
Calculado : C, 59,05; H, 3,79; N, 12,15; F, 5,49

Encontrado: C, 59,01; H, 4,00; N, 11,69; F, 5,28

EJEMPLO 16

10 3-Fluor-7-cloro-1,3-dihidro-N-etil-2-oxo-5-fenil-2H-1,4-  
benzodiazepin-1-carboxamida

15



20

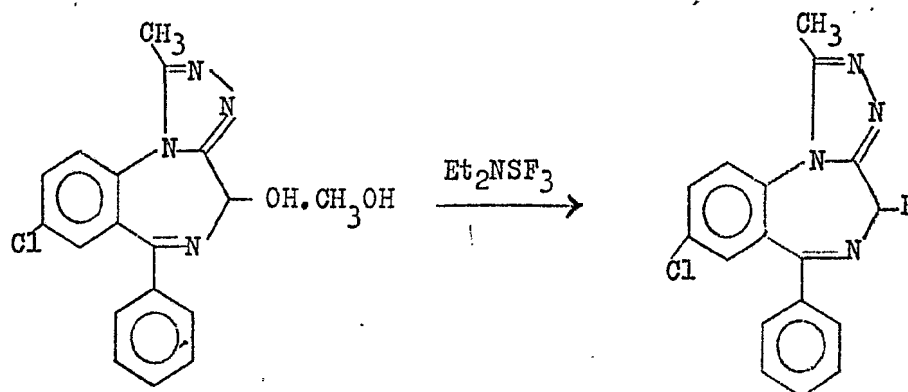
25

Se calienta a reflujo lentamente, durante unas 20 horas,  
una mezcla agitada de 3,56 g (0,012 moles) de 3-fluor-7-  
cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 35 ml  
de benceno y 1,29 g (0,018 moles) de isocianato de etilo.  
De la mezcla fría se separa por filtración un sólido inso-

1        luble en suspensión. El filtrado se evapora después a se-  
      quedad a presión reducida para dar 1,92 g de un material  
      vítreo amarillo. Por recristalización en 100 ml aproxima-  
5        damente de ciclohexano se obtienen 0,90 g de un polvo  
      blanco fino (p.f. 110-112°) identificado como 3-fluor-7-  
      cloro-1,3-dihidro-N-etil-2-oxo-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepi-  
      n-1-carboxamida; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,2 ppm (t, 3H,  
      J ≈ 7 Hz), δ 3,1-3,68 (dg, 2H), δ 5,67 (d, 1H, J = 57 Hz),  
      δ 7,2-8,0 (aromático), δ 8,7 (N-H); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): δ  
10       -160,67 ppm (d, J = 57 Hz).

EJEMPLO 17

4-Fluor-8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4.3-a]-[1,4]-  
benzodiazepina



25        Se enfría a -70° una solución de 5,0 g (0,014 moles)  
      del solvato metanólico de 8-cloro-4-hidroxi-1-metil-4H-s-  
      triazolo[4.3-a][1,4]benzodiazepina en 250 ml de cloruro

1 de metileno y se añaden a lo largo de un periodo de 10 minutos 10 ml de trifluoruro de dietilaminoazufre. La mezcla de reacción se calienta durante 20 minutos a  $-20^{\circ}$ , se mantiene a esa temperatura durante 20 minutos y después se  
5 vierte en 500 ml de agua de hielo. La mezcla acuosa se neutraliza con bicarbonato sódico y la capa orgánica se separa, se lava con agua, se séca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad para dar 4,1 g de 4-fluor-8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo {4.3-a} {1,4} benzodiazepina, p.f. 232-235 $^{\circ}$  (desc.); RMN  $^{19}\text{F}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ -167,1 ppm (d, J = 52 Hz); RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 2,62 ppm (s, 3H), 6,71 ppm (d, J = 52 Hz, 1H), 7,3-8,1 ppm (m, 8H).

10 El compuesto 4-hidroxi utilizado en esta preparación puede obtenerse en la forma descrita en la patente estadounidense 3.907.820 (1975) (concedida a Takeda Chemical Industries, Ltd.).

15 La Tabla I describe otros compuestos que pueden ser preparados empleando el material de partida 3-hidroxi apropiado en el método general.

20

25

1

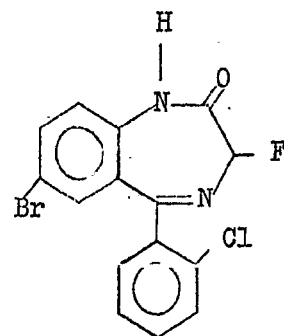
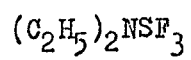
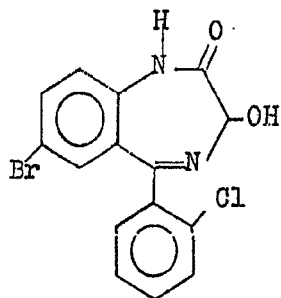
TABLA I

3-Hidroxibenzo  
diazepinona

Trifluoruro de di-  
alquilaminoazufre

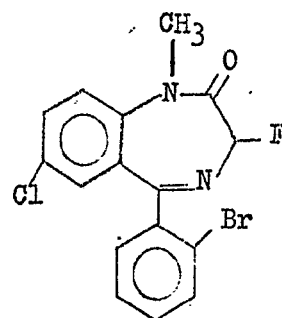
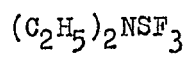
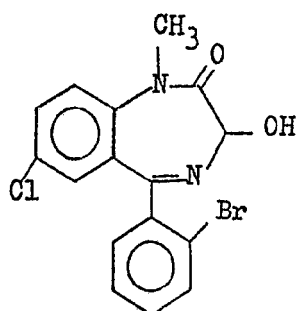
3-Fluorbenzo  
diazepinona.

5



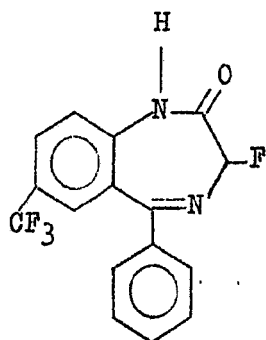
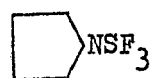
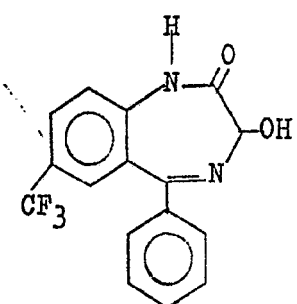
10

15



20

25



1

TABLA I (continuación)

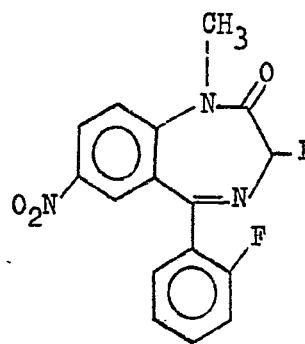
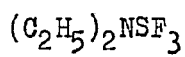
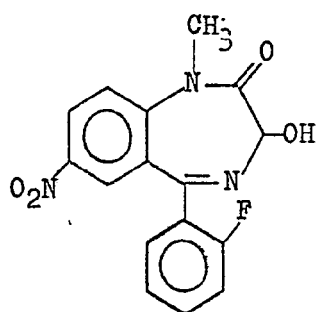
3-Hidroxibenzo  
diazepinona

Trifluoruro de di  
alquilaminoazufre

3-Fluorbenzo  
diazepinona.

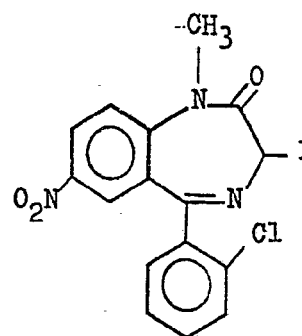
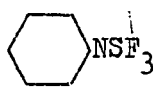
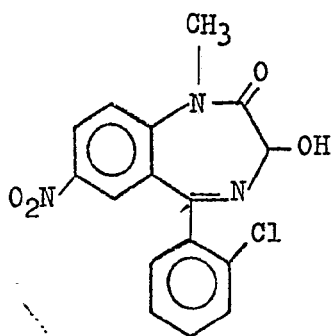
5

10



15

20



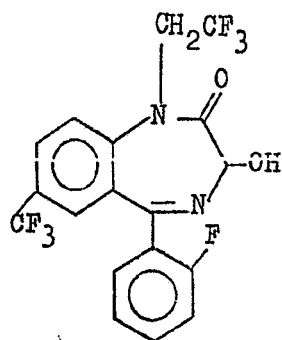
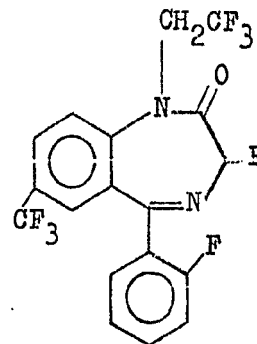
25

1

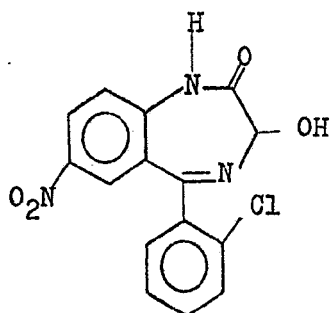
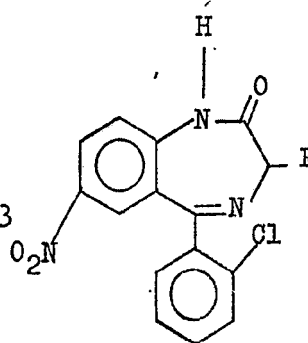
TABLA I (continuación)

3-Hidroxibenzo  
diazepinonaTrifluoruro de di  
alquilaminoazufre3-Fluorbenzo  
diazepinona

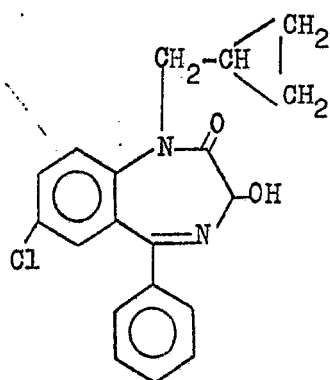
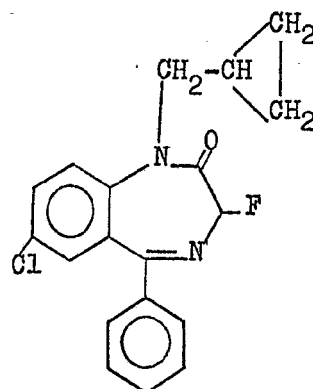
5

 $(C_2H_5)_2NSF_3$ 

15

 $(CH_3)_2NSF_3$ 

25

 $(C_2H_5)_2NSF_3$ 

1 La Tabla II contiene otros compuestos que pueden prepararse por el método alternativo utilizando la fluorbenzodiazepinona apropiada.

TABLA II

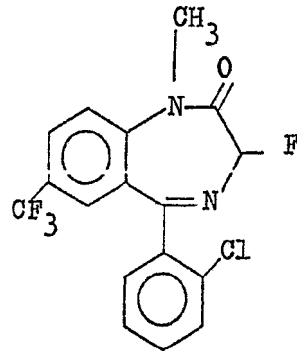
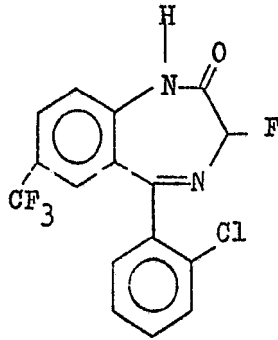
| 5  | Benzodiazepinona<br>1-nosustituída | Reactivo al-<br>quilante                                   | Benzodiazepinona<br>1-sustituída |
|----|------------------------------------|--|----------------------------------|
| 10 |                                    | $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$           |                                  |
| 15 |                                    | $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CF}_3$            |                                  |
| 25 |                                    | $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ |                                  |

1

TABLA II (continuación)

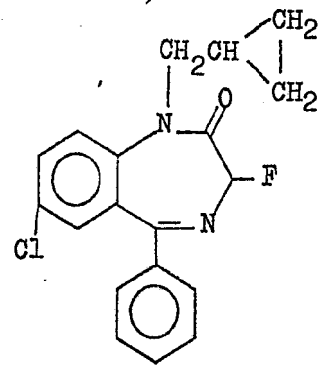
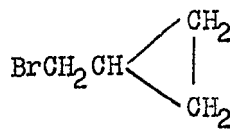
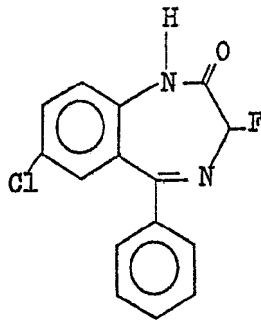
Benzodiazepinona  
1-no sustituidaReactivo al-  
quilanteBenzodiazepinona  
1-sustituida

5



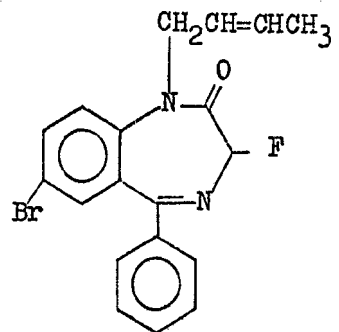
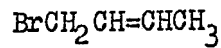
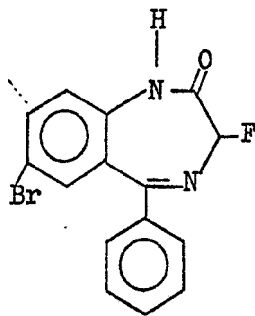
10

15



20

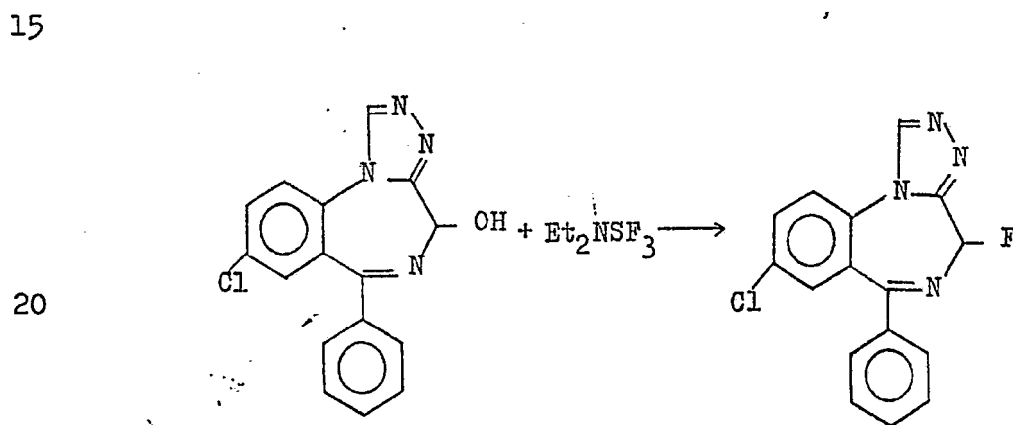
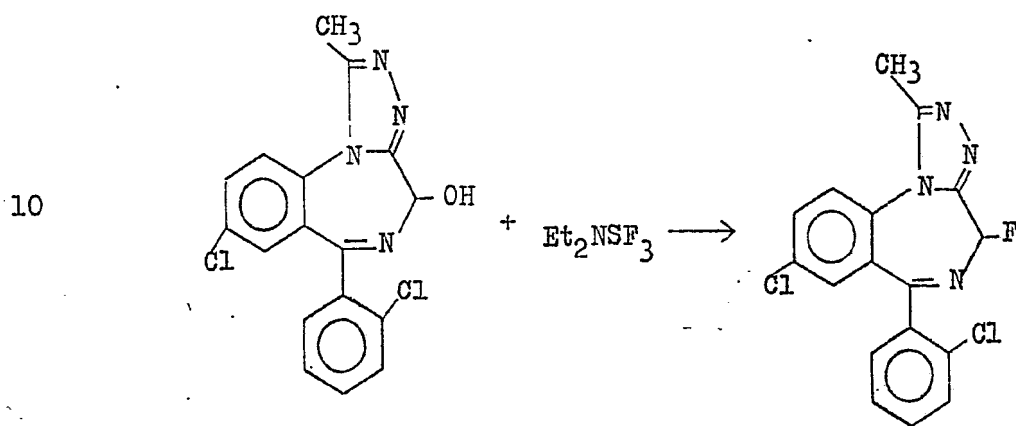
25



1 La Tabla III contiene otras 4-fluortriazolobenzodia-  
 zepinas que pueden prepararse utilizando el material de  
 partida 4-hidroxi apropiado.

5 TABLA III

5 4-Hidroxitriazolo      Trifluoruro de di-      4-Fluortriazolo  
benzodiazepina      alquilaminoazufre      benzodiazepina



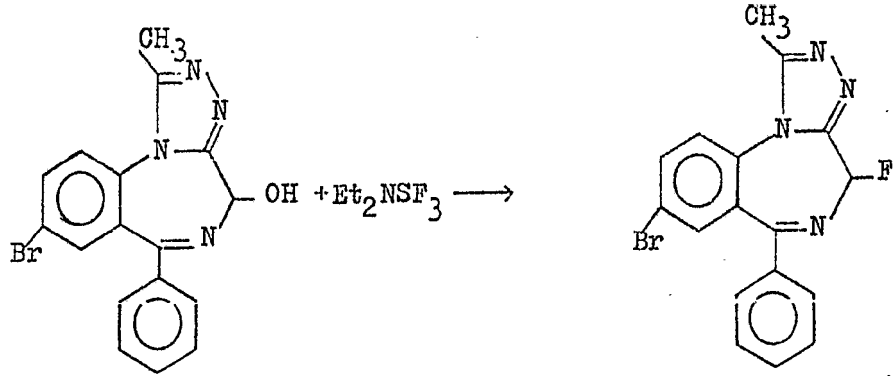
25

1

TABLA III (continuación)

4-Hidroxitriazolo  
benzodiazepinaTrifluoruro de di-  
alquilaminoazufre4-Fluortriazolo  
benzodiazepina

5



10

Forma de dosificación

15

Los tranquilizantes, relajantes musculares y sedantes de esta invención pueden ser administrados para producir el efecto deseado por cualquier medio que establezca un contacto entre el agente activo y el centro de acción del agente en el organismo del mamífero. Pueden ser administrados por cualquier medio convencional adecuado para uso en combinación con los productos farmacéuticos; ya sea como agentes terapéuticos individuales o en una combinación de agentes terapéuticos. Pueden ser administrados sólo pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado teniendo en cuenta la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica habitual.

20

25

Naturalmente, la dosis administrada variará con los factores conocidos tales como las características farmaco-

1 dinámicas y el agente particular y su forma y vía de administración; edad, salud y peso corporal del paciente; naturaleza e intensidad de los síntomas, tipo de tratamiento simultáneo, frecuencia del tratamiento y efecto deseado.

5 Habitualmente una dosis diaria de ingrediente activo puede ser alrededor de 0,01 a 100 mg por kilogramo de peso corporal. Normalmente es eficaz una dosis de 0,01 a 50 y preferiblemente de 0,05 a 25 mg por kg y día, administrada en dosis fraccionadas de 2 a 4 veces al día o en una

10 forma de liberación prolongada, para obtener los resultados deseados.

Las formas de dosificación (composiciones) adecuadas para administración interna contienen alrededor de 0,1 a 500 mg de ingrediente activo por unidad. En estas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo normalmente

15 se encuentra en una proporción de alrededor de 0,5-95 % en peso, calculado sobre el peso total de la composición.

El ingrediente activo puede ser administrado por vía oral en forma de dosis sólida, como cápsulas, tabletas y

20 polvos o en forma de dosis líquida como elixires, jarabes y suspensiones; también puede ser administrado parenteralmente, en dosis líquidas estériles o rectalmente en forma de supositorios.

Las cápsulas de gelatina contienen el ingrediente activo y vehículos en polvo como lactosa, sacarosa, manitol,

25

1 almidón, derivados de celulosa, estearato magnésico, áci-  
do esteárico y similares. Pueden utilizarse diluyentes si-  
milares para preparar comprimidos. Tanto los comprimidos  
5 como las cápsulas pueden ser manufacturados como productos  
de liberación prolongada para proporcionar una liberación  
continua de la medicación durante un periodo de horas. Los  
comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar o con una  
película para enmascarar cualquier sabor desagradable y  
protegerlos de la atmósfera o estar revestidos entéricamen-  
10 te para su desintegración selectiva en el tracto gastro-  
intestinal.

Las dosis líquidas para administración oral pueden con-  
tener colorantes y aromatizantes para mejorar la acepta-  
ción por parte del paciente.

15 En general, son vehículos adecuados para las solucio-  
nes parenterales el agua, aceites adecuados, solución sali-  
na, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones azucaradas afi-  
nes y glicoles como propilenglicol y polietilenglicoles.  
Las soluciones para administración parenteral contienen  
20 preferiblemente una sal soluble en agua del ingrediente ac-  
tivo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario,  
sustancias reguladoras del pH. Son adecuados como agentes  
estabilizantes los agentes antioxidantes como bisulfito  
sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico, sólo o combina-  
25 dos. También se utilizan el ácido cítrico y sus sales y

1 el EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener preservativos, como cloruro de benzalconio, metilparaben, propilparaben y clorobutanol.

5 Los supositorios contienen el ingrediente activo en una base oleaginosa o soluble en agua adecuada. La clase oleaginosa comprende la manteca de cacao y las grasas con propiedades similares; la clase soluble en agua comprende los polietilenglicoles.

10 En la obra Remington's Pharmaceutical Sciences de E.W. Martin, obra de referencia en este campo, se describen los vehículos farmacéuticos adecuados.

A continuación ilustramos algunas formas de dosificación farmacéuticas útiles para la administración de los compuestos de esta invención:

15

#### Cápsulas

Se prepara un gran número de cápsulas unitarias llenando cápsulas de gelatina duras de dos piezas con 2,0 mg cada una de ingrediente activo pulverizado, 110 mg de lactosa, 32 mg de talco y 8 mg de estearato magnésico.

20

#### Cápsulas

Se prepara una mezcla de ingrediente activo en aceite de soja y se inyecta mediante una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 1 mg del ingrediente activo. Las cápsulas se lavan en éter de petróleo y se secan.

25

1

Tabletas

5

Se prepara un gran número de tabletas por procedimientos convencionales de manera que la dosis unitaria contiene 0,5 mg de ingrediente activo, 7 mg de etilcelulosa, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 7 mg de estearato magnésico, 11 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón de maíz y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse revestimientos apropiados para mejorar el sabor o retrasar la absorción.

10

Inyectables

Se prepara una composición parenteral adecuada para su administración por inyección agitando 1,5 % en peso de ingrediente activo en propilenglicol al 10 % en volumen en agua. La solución se esteriliza por filtración.

15

Suspensiones

Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de manera que cada 5 ml contengan 0,5 mg de ingrediente activo finamente dividido, 500 mg de goma arábica, 5 mg de benzoato sódico, 1,0 g de solución de sorbitol, U.S.P., 5 mg de sacarina sódica y 0,025 ml de tintura de vainilla.

20

Inyectables

25

Se prepara una composición parenteral adecuada para administración por inyección disolviendo 1 % en peso de ingrediente activo en solución de cloruro sódico para inyec-

1 ción U.S.P. XV y ajustando el pH de la solución entre 6  
y 7. La solución se esteriliza por filtración.

#### Utilidad

5 Los procedimientos normales para detectar y comparar  
la actividad tranquilizante, relajante muscular y sedante  
de los compuestos de esta serie para los cuales existe  
una correlación con la eficacia en seres humanos son los  
siguientes: ensayo del reflejo del pabellón de la oreja,  
10 ensayo antipentilentetrazol, ensayo de supresión de la  
actividad de la rata (ESAR), ensayo relajante muscular  
(anti-cola Straub) y ensayo de supresión de la actividad  
del ratón (ESAr).

#### Prueba del reflejo del pabellón de la oreja

15 Unos ratones blancos hembra, en ayunas, a razón de  
5 por dosis, son intubados con la droga a 4, 12, 36, 108  
y 324 mg/kg en 1 % de Methocel <sup>®</sup>, 1,25 % de Tween 80 <sup>®</sup>,  
a 10 ml/kg. Se prueba el pabellón de la oreja auditor y  
táctil al cabo de 0,5, 2, 5 y 24 horas.

#### Reflejo del pabellón de la oreja auditor

20 El ratón se coloca sobre una barra horizontal a 9 cm  
de un silbato Galton ajustado para 13 Kc. Cuando no aplas-  
ta las orejas durante 1 ó 2 cortos silbidos constituye una  
pérdida del reflejo auditor del pabellón de la oreja.

#### Reflejo táctil del pabellón de la oreja

25 El ratón se sujeta por la cola y se tocan con el alam-

1 bre fino de una aguja del calibre 27 los pelos del interior de la oreja derecha. Cuando el ratón no vuelve o mueve la cabeza se considera como pérdida del reflejo táctil del pabellón de la oreja.

5 Ensayo antipentilentetrazol (PTZ)

Unos ratones blancos hembra en ayunas, a razón de 10 por dosis, se intuban con la droga en un vehículo como antes a dosis de 0, 1, 3, 9, 27 y 81 mg/kg. Treinta minutos más tarde los ratones reciben intravenosamente PTZ (Metrazol <sup>®</sup> 1) a 40 mg/kg (DE<sub>98</sub> para convulsiones clónicas). Los animales dosificados que permanecen en una plataforma de 4" x 4" (10,2 x 10,2 cm) durante 20 segundos se consideran protegidos. Se calculan los valores DE<sub>50</sub> cuánticos por el método del promedio móvil.

15 Ensayo de supresión de la actividad de la rata (ESAR)

El aparato de ensayo consiste en una jaula circular con una tapa y con un piso de barras de acero electrificables. Se suministra una corriente continua de choque a las barras de manera que tocando dos barras alternas cualesquiera la rata recibe un shock. El piso se marca para dar cuatro sectores iguales en forma de pastel.

Unas ratas blancas macho en ayunas, a 10 por dosis, se intuban con la droga como se ha descrito antes para los

25 1) Marca original del pentilentetrazol; solución acuosa estéril al 10 % para inyección parenteral, Knoll Pharmaceutical Company.

1 ratones. Treinta minutos después de la dosis, se introdu-  
ce una rata en el aparato de ensayo y se la deja durante  
30 segundos para que atravesase el 25 % de la superficie  
del suelo después de que recibe un shock. La rata se deja  
5 5 segundos para que se recupere del shock y después se  
cuentan sus "cruces en línea" durante 60 segundos. Se de-  
termina el número medio de cruces por rata para cada dosis  
y se comparan con el número medio de cruces de los contro-  
les tratados con el vehículo. Se determina gráficamente la  
10 DE<sub>50</sub> %, dosis a la cual aumenta el número de cruces en un  
50 % sobre los controles.

Ensayo relajante muscular (anti-cola Straub)

Unos ratones blancos hembra en ayunas, a razón de 5 por  
dosis, se intuban con la droga de ensayo. Veinticinco minu-  
15 tos más tarde se administran subcutáneamente a 53,7 mg/kg  
de sulfato de morfina. Treinta minutos después de adminis-  
trar la droga de ensayo, se observa en los ratones la pre-  
sencia de cola Straub. Se calculan los valores cuánticos  
DE<sub>50</sub> para el bloqueo de la cola Straub inducido por la mor-  
20 fina.

Ensayo de supresión de la actividad en ratones (ESAr)

El ensayo de supresión de la actividad en ratones (ESAr)  
es un sistema modélico diseñado para detectar compuestos  
con posible actividad ansiolítica en seres humanos. El en-  
25 sayo se basa en el castigo del ratón que presenta un com-

1 portamiento locomotor exploratorio normal. El castigo,  
un shock eléctrico aplicado a través de las patas del  
ratón, extingue rápidamente el comportamiento normal. El  
tratamiento previo con un tranquilizante menor evita o  
5 retrasa la extinción mientras que los tranquilizantes ma-  
yores, analgésicos, estimulantes, antidepresivos, anti-  
histamínicos y drogas puramente sedantes son inactivos.

El procedimiento de ensayo es el de Boissier y cola-  
boradores modificado, *European J. Pharm.*, 4, 145-151  
10 (1968). Unos ratones blancos hembra, mantenidos en ayunas  
durante 16-22 horas, se distribuyen al azar en unas cajas  
de fibra de vidrio. Los ratones en grupos de 10-20 son do-  
sificados oralmente y devueltos a sus cajas hasta el mo-  
mento del ensayo. Se preparan suspensiones o soluciones de  
15 la droga de ensayo por sonificación en Methocel <sup>®</sup> al 1 %.  
Las dosis típicas son de 0,5, 1, 2 y 4 mg/kg ó 1, 3, 9,  
27 y 81 mg/kg más un control formado por el vehículo y es-  
tán seleccionadas de manera que incluyan una dosis a la  
cual se observe un efecto como sedación, estimulación,  
20 debilidad muscular o analgesia.

El aparato de ensayo es una caja de plástico negro y  
opaco con una tapa transparente y un suelo de rejilla de  
acero inoxidable. El suelo de la caja de ensayo está mar-  
cado en cuatro cuadrados de igual tamaño.

25 Después de drogado, se coloca suavemente un ratón en

1 una esquina de la caja de ensayo y durante el minuto si-  
guiente, cada vez que el ratón realiza un cruce completo  
desde una sección cuadrada de la caja a otra, se electri-  
fica el suelo con una corriente de 0,4 mA durante 2,0 se-  
5 gundos.

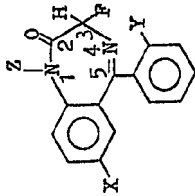
Se registra el número de shocks recibidos por cada  
ratón y se determina el número medio de shocks/dosis  
( $\bar{X}$ ). Cuando la  $\bar{X}$  de la droga a cualquier dosis es estadís-  
ticamente mayor que la  $\bar{X}$  de los controles (ensayo t de  
10 Student), se obtiene un antagonismo de la supresión y se  
supone que la droga posee actividad ansiolítica.

La potencia en los ensayos antipentilentetrazol (PTZ),  
ESAr y ESAR indican que se trata de un potente agente  
ansiolítico. La gran potencia para el bloqueo del refle-  
15 jo auditor del pabellón de la oreja del ratón, con poco  
o ningún efecto sobre el reflejo táctil del pabellón de la  
oreja es característico de los tranquilizantes menores.  
La potencia en el ensayo anti-cola Straub en el ratón su-  
giere una actividad relajante de los músculos del esquele-  
20 to.

La siguiente tabla incluye los resultados de estos en-  
sayos realizados con una muestra representativa de los com-  
puestos de esta invención; también incluye los resultados  
para el diazepam, oxazepam y clordiazepóxido, tres benzo-  
25 diazepinas muy conocidas y ampliamente utilizadas comer-  
cialmente como tranquilizantes.

1

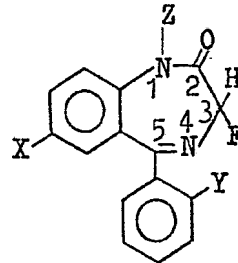
5



| Compuesto                    | X  | Y  | Z  | Valores DE50 en el ratón                 |          |                   |                   | Relajante muscular | Valores DE50 en ratas |
|------------------------------|----|----|--|--|----------|-------------------|-------------------|--------------------|-----------------------|
|                              |    |    |  | Reflejo del pabellón de la oreja auditor | Anti-PTZ | ESAr <sup>A</sup> | ESAr              |                    |                       |
| Diazepam <sup>a</sup>        | Cl | H  | -CH <sub>3</sub>   | 4  | 187      | 0,49              | 1,1               | 1                  | 1,5                   |
| Oxazepam <sup>b</sup>        | Cl | H  | -H   | 2,9                                      |          | 2,0               | 2,7               | 0,26               | 2,5                   |
| Clordiazepóxido <sup>c</sup> | Cl | H  | -H   | 70                                       | 320      | 7,5               | 8,5               | 1,9                | 6,0                   |
|                              | Cl | H  | -H   | 2,6                                      |          | 0,39              | 0,37 <sup>d</sup> | 0,10               |                       |
|                              | Cl | F  | -H   | 12                                       | 200      | 0,42              | 0,48              |                    |                       |
|                              | Cl | Cl | -H   | < 4                                      | > 324    | 0,34              | 1,15              | < 0,33             |                       |
|                              | Cl | H  | -CH <sub>3</sub>   | 5  | 121      | 0,18              | 0,25              | 0,25               | 0,45                  |
|                              | Cl | F  | -CH <sub>3</sub>   | 7  | 200      | 0,12              | 0,05              | 0,06               | 0,24                  |
|                              | Cl | Cl | -CH <sub>3</sub>   | 60                                       | > 324    | 0,09              |                   |                    |                       |
|                              | Cl | H  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | 12                                       | > 324    | 0,56              | 0,45              | < 0,24             |                       |
|                              | Cl | H  | -CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>                                      | 20                                       | 100      | 6,1               | 2,9               | < 1                |                       |
|                              | Cl | H  | $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-NH-CH}_3 \end{matrix}$ | ≤ 4                                      | 36       |                   |                   |                    |                       |
|                              | Br | H  | -H   | 1,2                                      | 100      | 0,74              | 0,04              | 0,05               | 0,15                  |
|                              | Br | F  | -H   | ≤ 4                                      | 300      | 0,12              |                   |                    |                       |

25

1



5

Valores DE50 en el ratón

| Compuesto                    | X   | Y  | Z   | Reflejo del pabellón de la oreja |        | Anti-PTZ | ESAr <sup>d</sup> |
|------------------------------|-----|----|---|----------------------------------|--------|----------|-------------------|
|                              |     |    |   | auditor                          | táctil |          |                   |
| 10. Diazepam <sup>a</sup>    | Cl. | H  | -CH <sub>3</sub>  | 4                                | 187    | 0,49     | 1,1               |
| Oxazepam <sup>b</sup>        | Cl. | H  | -H  | 2,9                              |        | 2,0      | 2,7               |
| Clordiazepóxido <sup>c</sup> | Cl  | H  | -H  | 70                               | 320    | 7,5      | 8,5               |
|                              | Cl  | H  | -H  | 2,6                              |        | 0,39     | 0,37 <sup>d</sup> |
|                              | Cl  | F  | -H  | 12                               | 200    | 0,42     | 0,48              |
|                              | Cl  | Cl | -H  | < 4                              | > 324  | 0,34     | 1,15              |
| 15                           | Cl  | H  | -CH <sub>3</sub>  | 5                                | 121    | 0,18     | 0,25              |
|                              | Cl  | F  | -CH <sub>3</sub>  | 7                                | 200    | 0,12     | 0,05              |
|                              | Cl  | Cl | -CH <sub>3</sub>  | 60                               | > 324  | 0,09     |                   |
|                              | Cl  | H  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | 12                               | > 324  | 0,56     | 0,45              |
|                              | Cl  | H  | -CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>                                     | 20                               | 100    | 6,1      | 2,9               |
| 20                           | Cl  | H  | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CNHCH}_3 \end{array}$ | ≤ 4                              | 36     |          |                   |
|                              | Br  | H  | -H  | 1,2                              | 100    | 0,74     | 0,04              |
|                              | Br  | F  | -H  | ≤ 4                              | 300    | 0,12     |                   |

25

443-0400 3



1

5

| Compuesto             | Valores DE <sub>50</sub> en el ratón |      |      | Relajante muscular | Valores DE <sub>50</sub> en ratas<br>ESAR |
|-----------------------|--------------------------------------|------|------|--------------------|---|
|                       | X                                    | Y    | Z    |                    |   |
| Br H -CH <sub>3</sub> | 1,3                                  | 300  | 0,22 | 0,16               | 1,7                                       |
| Br F -CH <sub>3</sub> | <4                                   | <324 | 0,06 |                    |   |

10

a - 3F sustituido por 3H.

b - 3F sustituido por 3OH.

c - Ningún 3F, carbonilo sustituido por NHCH<sub>3</sub> y → 0 en el 4N.

d - A los 60 minutos; todos los otros fueron a los 30 minutos.

\* DE<sub>20</sub>

15

20

25

1

5

| <u>Compuesto</u> | <u>X</u> | <u>Y</u> | <u>Z</u>         | Valores DE <sub>50</sub> en el rat              |               |                 |                         |
|------------------|----------|----------|------------------|---|---------------|-----------------|-------------------------|
|                  |          |          |                  | <u>Reflejo del pabellón de la oreja auditor</u> | <u>táctil</u> | <u>Anti-PTZ</u> | <u>ESAr<sup>3</sup></u> |
|                  | Br       | H        | -CH <sub>3</sub> | 1,3   | 300           | 0,22            | 0,16                    |
|                  | Br       | F        | -CH <sub>3</sub> | <4  | <324          | 0,06            |                         |

10

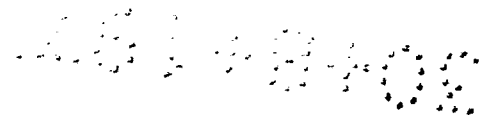
- a - 3F sustituido por 3H.
- b - 3F sustituido por 3OH.
- c - Ningún 3F, carbonilo sustituido por NHCH<sub>3</sub> y →O en el 4N.
- d - A los 60 minutos; todos los otros fueron a los 30 minutos.

15

\* DE<sub>20</sub>

20

25



Valores DE<sub>50</sub> en el ratón

| Valores DE <sub>50</sub> en el ratón |              |                   |                       | Valores DE <sub>50</sub> en ratas |
|--------------------------------------|--------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| ojo del pab<br>de la oreja           | Anti-<br>PTZ | ESAr <sup>3</sup> | Relajante<br>muscular | ESAR                              |
| 300                                  | 0,22         | 0,16              |                       | 1,7                               |
| <324                                 | 0,06         |                   |                       |                                   |

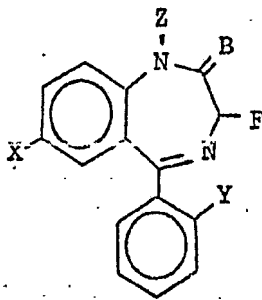
3H<sub>3</sub> y → 0 en el 4N.

on a los 30 minutos.

1 En resumen la Patente de Invención que se solici-  
ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de nue-  
vas benzodiazepinas de primera fórmula:



10

donde X es Cl, Br, NO<sub>2</sub> o CF<sub>3</sub>;

Y es H, Cl, Br o F;

Z = H, hidrocarbilo de 1 a 4 carbonos, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,

15

-CONHR, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>A, donde R = alquilo de  
1 a 4 carbonos, y A es un ácido farmacéuticamente ade-  
cuado;

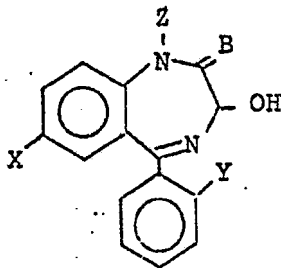
B = O; o

B y Z juntos = =N-N=C(R)- donde R' = H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

cuyo procedimiento consiste en:

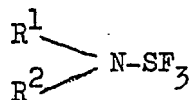
20

A) hacer reaccionar un compuesto de segunda fórmula:



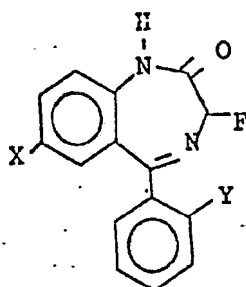
25

1 con un compuesto de tercera fórmula:



bajo condiciones sustancialmente anhidras a una temperatura de aproximadamente -80 a +10°C, y

5 B) cuando en la primera fórmula, Z es distinto de H y B es O, formar una sal sódica de un compuesto de fórmula:



donde X e Y son como se definen anteriormente, y alquilar dicha sal sódica con un agente alquilante adecuado.

15 2. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde B es O.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde X es cloro.

4. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde Z es hidrógeno.

20 5. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde Z es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

6. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde X es cloro y Z es hidrógeno.

25 7. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde X es cloro y Z es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

1                    8. Un procedimiento según la reivindicación 2,  
donde X es cloro o bromo; Y es hidrógeno, cloro o fluor  
y Z es hidrógeno,  $-\text{CH}_3$  o  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ .

5                    9. Un procedimiento según la reivindicación 2,  
donde X es cloro o bromo; Y es hidrógeno o fluor y Z es  
 $\text{CH}_3$ .

10                   10. Un procedimiento según la reivindicación 2,  
para preparar 5-fluor-1,5-dihidro-1-metil-7-cloro-5-fenil-  
2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

11                   11. Un procedimiento según la reivindicación 2,  
para preparar 3-fluor-1,3-dihidro-1-metil-7-cloro-5-(2'-  
fluorfenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15                   12. Un procedimiento según la reivindicación 2,  
para preparar 3-fluor-1,3-dihidro-1-metil-7-bromo-5-fenil-  
2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

13. Un procedimiento según la reivindicación 2,  
para preparar 3-fluor-1,3-dihidro-7-bromo-5-fenil-2H-1,4-  
benzodiazepin-2-ona.

20                   14. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS BENZODIACEPI-  
NAS.

25

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de sesenta y dos páginas mecanografiadas.

Madrid 20 de julio de 1976  
BERNARDO UNGRIA

5

P. P.



10

15

20

25

