

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO 455964	(10) A I
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 16 FEB. 1977	

RAN 4008/284-003

PATENTE DE INVENCION

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

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C04D/A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA española nº 440.850 de fecha 10 Septiembre 1975
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS IMIDAZO/ <u>I</u> , 5- <u>a</u> / <u>I</u> , 4/ <u>I</u> DIACEPINICOS"

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

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BASILEA (Suiza)

(72) INVENTOR (ES)
Rodney Ian Fryer Armin Walser

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

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

POOR  
QUALITY

RAW 4008/284-003

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

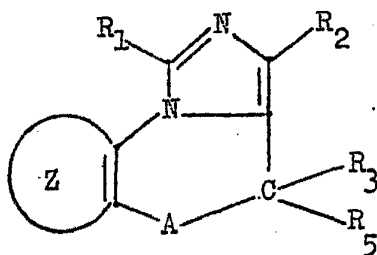
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS  
IMIDAZO[1,5-a][1,4]DIACEPINICOS", a favor de la firma  
suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A., residente en  
BASILEA (Suiza)

= . . =

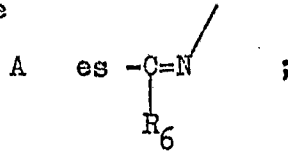
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a la serie de compues-  
tos imidazo[1,5-a][1,4]diacepínicos farmacológicamente acti-  
vos. La estructura química de estos compuestos puede repre-  
sentarse por medio de la fórmula siguiente:

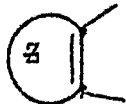
5.

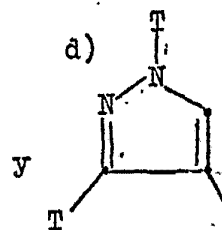
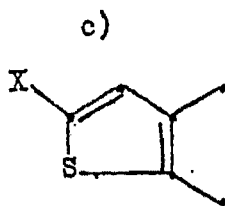
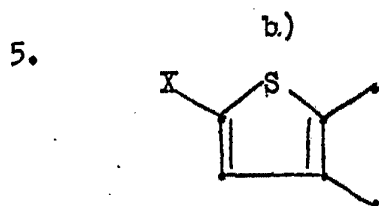
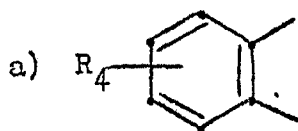


en la que



5.  $\text{R}_1$  se elige del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, alcoxi-alquilo inferior, fenilo sustituido, piridilo y aralquilo;
10.  $\text{R}_2$  se elige del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior,
- $\text{R}_3$  se elige del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior;
- $\text{R}_5$  se elige del grupo constituido por hidrógeno, alcanoiloxilo e hidroxilo;
15.  $\text{R}_4$  se elige del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo inferior, amino sustituido, amino hidroxialquilo inferior y alcanilo inferior;
20.  $\text{R}_6$  se elige del grupo constituido por fenilo, fenilo mono-sustituido, fenilo di-sustituido, piridilo y piridilo mono-sustituido; y

 se elige del grupo constituido por



10. en donde X es hidrógeno, cloro, bromo o yodo

en donde X es hidrógeno, cloro, bromo o yodo

en donde T es hidrógeno o alquilo inferior

y sus sales aceptables en farmacia.

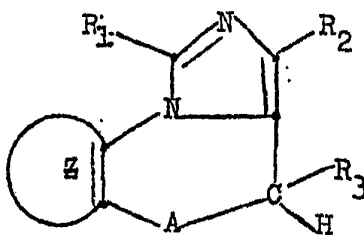
15. Diversos compuestos análogos derivados de los compuestos anteriores, junto con diversos nuevos intermediarios que conducen a los compuestos anteriores, se consideran también dentro del alcance del invento y exhiben actividad farmacológica de por sí o son intermediarios útiles para los compuestos farmacológicamente activos

20.

Análogos de los compuestos anteriores que forman parte de este invento incluyen los compuesto de la fórmula

25.

---



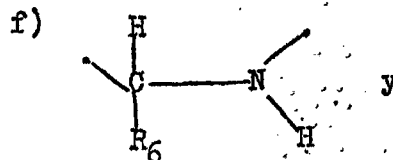
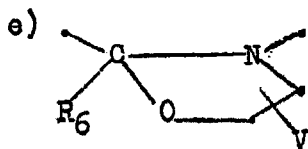
IA

5.

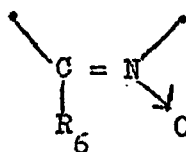
en la que

A se elige del grupos constituido por

10.



g)



15.

en donde

V = hidrógeno o alquilo inferior

Z se elige del grupo constituido por las fórmulas a), b) y c) anteriores,

20.

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> tienen el significado expuesto en la fórmula I anterior, excepto que cuando A en la fórmula IA tiene la estructura f), R<sub>4</sub> no es nitro y R<sub>6</sub> no es nitro sustituido, y sus sales aceptables en farmacia.

La expresión "alquilo inferior" o "alquilo",

tal como se utilizan en esta descripción, comprenden radicales de carbon-hidrógeno ( $C_1-C_7$ ) tanto de cadena lineal como ramificada, de preferencia radicales de carbon-hidrógeno, de  $C_1-C_4$  tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y similares.

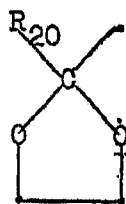
5.

Por la expresión "alcanoilo inferior" o "acilo" tal como aquí se utiliza, se entiende una fracción de acilo de un ácido alcánico de  $C_1-C_7$ , de preferencia de  $C_1-C_4$ , por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo y similares, o sea fracciones de la fórmula  $R^{20}-C-$  en la

10.

que  $R^{20}$  es  $C_1-C_6$  o hidrógeno. También como aquí se utiliza la expresión "alcanoilo inferior" comprende una cetona protegida tal como un acetal o cetal que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, por ejemplo un grupo de la fórmula

15.



20.

en la que

$R^{20}$  es  $C_1-C_6$  o hidrógeno.

El grupo protector cetálico o aldehídico se utiliza para impedir la conversión de la cetona o aldehído para

contenido ( $R^{20}-C-$ ) en reacciones de oxidación, reducción  
" 0  
y condensación.

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

10. Los términos "agrupación de sulfonilo aromática y alifática" comprenden los compuestos de la fórmula  $SO_2X'$  en donde  $X'$  es un grupo alifático de cadena ramificada o lineal de  $C_1-C_7$ , de preferencia  $C_1-C_4$ , como metilo o un grupo aromático sustituido o insustituido como un fenilo o derivado de fenilo sustituido como to-lilo.

15. La fracción fenólica  $R_6$  puede estar mono o di-sustituida con la condición de que esta di-sustitu-ción ocurra en la posición 2,3; 2,5; o, más preferentemen-te en la posición 2,6 de la fracción fenólica. Los mono-sustituyentes apropiados incluyen halógeno y nitro y, de preferencia, se sustituyen en la posición 2 de la fracción fenólica. Los disustituyentes apropiados son  
20. 2,6 o 2,5 di-halógeno y 2,6 o 2,5 halógeno-nitro. En el caso de piridilo mono-sustituido los sustituyentes apropiados incluyen halógeno y nitro.

En el caso de sustituyentes  $R_3$  y  $R_5$  diforente-mente sustituidos, se produce isomerismo óptico y estos

antípodos ópticos y racematos quedan comprendidos en el ámbito de este invento.

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

5. como fenilo, clorofenilo, tolilo y similares.

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

10. lo, propoxilo y similares.

Por la expresión "amino substituido" se entiende aquí un grupo  $-NH_2$  que puede estar mono o disubstituido por alquilo inferior, por ejemplo grupos de metilamino o dimetilamino y un grupo acilamino, por ejemplo acetamino que puede luego substituirse en el átomo de nitrógeno

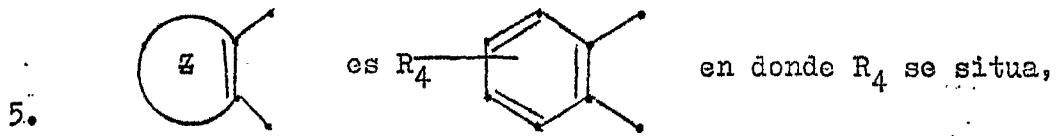
15. por alquilo inferior o arilo, por ejemplo, grupos de metilo, fenilo o tolilo.

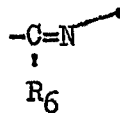
Por la expresión "aralquilo" se entiende un grupo hidrocarbúrico que tiene estructuras aromáticas y alifáticas o sea, un grupo hidrocarbúrico en donde un

20. átomo H de alquilo inferior se substituye por un grupo de arilo monocíclico, por ejemplo fenilo, tolilo y similares.

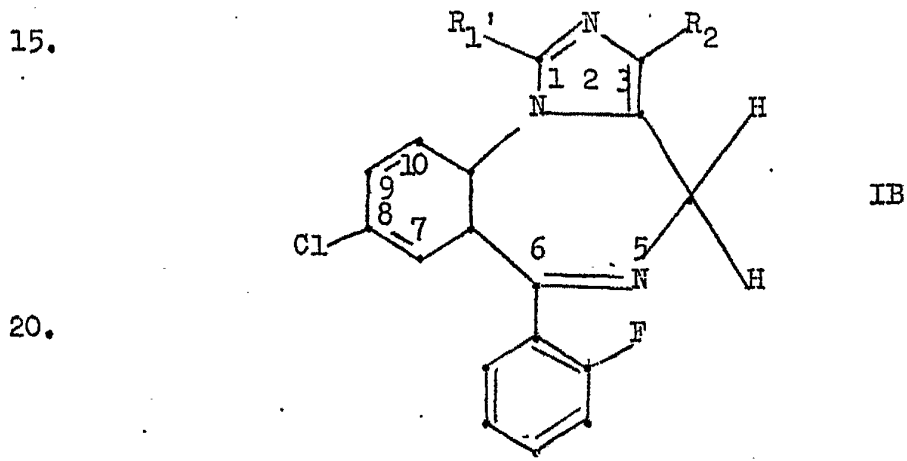
Los compuestos preferidos son aquellos en

donde  $R_1$  es hidrógeno o alquilo inferior, de preferencia metilo;  $R_3$  y  $R_5$  son hidrógeno;



de preferencia, en la posición 8 de la molécula imidazobenzodiaceínica y es hidrógeno; nitro, halógeno, de preferencia cloro; A es  en donde  $R_6$  es fenilo

10. o halógeno, nitro o fenilo sustituido por alquilo inferior, de preferencia halógeno, por ejemplo flúor, con el flúor sustituido en la posición 2 de la fracción fenílica, por ejemplo los compuestos de la fórmula



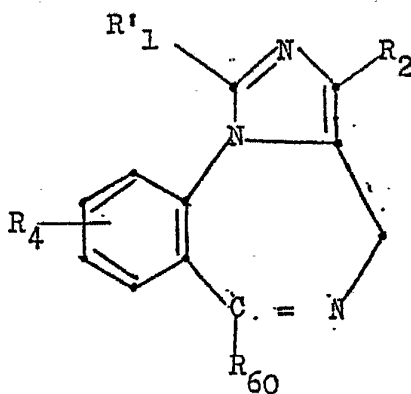
20. en la que  $R_1'$  y  $R_2$  tienen el significado expuesto en la

fórmula IB' que sigue.

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

5.

10.



IB'

en la que

15.

R<sub>1</sub> es hidrógeno y alquilo inferior, de preferencia metilo,

R<sub>4</sub> es hidrógeno, nitro y halógeno, mas preferentemente cloro, y en una modalidad mas preferida cuando se situa en la porción benzo fundida

20.

de la imidazobenzodiazepina se encuentran en su posición 8,

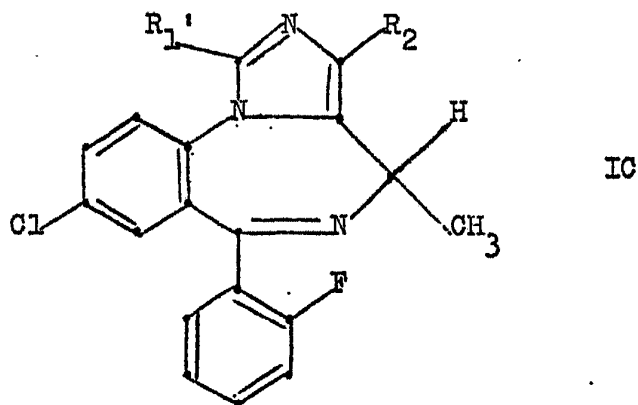
R<sub>60</sub> es fenilo o halógeno, nitro o fenilo substituido por alquilo inferior, de preferencia halógeno, siendo el flúor el halógeno preferido. El flúor substituido se situa, de preferencia, en

25.

la posición 2 de la fracción fonílica,  
R<sub>2</sub> se elige del grupo constituido por hidrógeno  
y alquilo inferior.

5. Otra clase preferida de los compuestos que quedan comprendidos en el alcance de la fórmula I son aquellos en donde R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y A tienen el significado expuesto en la fórmula IB' anterior y R<sub>3</sub> es alquilo inferior, de preferencia metilo, por ejemplo los compuestos de la fórmula

10.



15.

20. Los compuestos de la fórmula IC y sus sales aceptables en farmacia exhiben isomerismo óptico. Un compuesto de esta índole se ha resuelto en sus enantiómeros ópticos siguiendo un procedimiento similar al indicado de forma general en Advanced Organic Chemistry, L. Fieser y M. Fieser, 1961, pág. 85-88, Rinholt Publishing Co. Tanto los isómeros ópticos como la forma racémica del compuesto

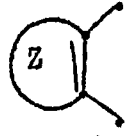
- IC exhiben actividad farmacológica. Por ejemplo, en el caso de la sal tartrato de los compuestos de la fórmula IC el isómero (+) es considerablemente más activo que el isómero (-). Si se desea, la actividad inferior del isómero (-) puede convertirse en su forma racémica activa tal como por tratamiento con una base acuosa, por ejemplo, butóxido terciario sódico en presencia de un disolvente orgánico en donde sea soluble el isómero.

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

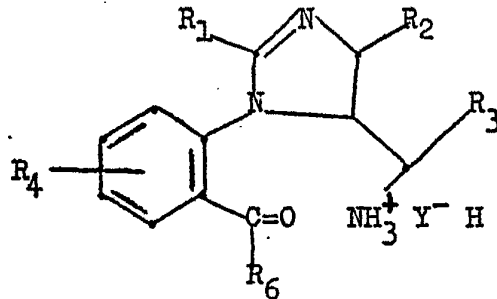
- Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables más preferidos de los compuestos de la fórmula IC e ID respectivamente son:

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

También dentro del ámbito del presente invento se encuentra los compuestos que se obtienen abriendo el anillo de los compuestos de la fórmula I en donde



5. es R<sub>4</sub>-fenilo. Estos compuestos tienen la fórmula



ID

10.

en la que

Y es el anión de un ácido orgánico o inorgánico y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub> tienen el significado expuesto en la fórmula I.

15.

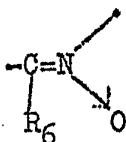
Se ha descubierto que ciertos compuestos de la fórmula I en solución se abren para formar los compuestos correspondientes de la fórmula ID. Estos compuestos abiertos existen en un equilibrio dependiente del pH en solución con compuestos de la fórmula I, o sea, sus compuestos correspondientes de anillo cerrado. Los compuestos de la fórmula ID pueden aislarse como sales de adición de ácido mediante tratamiento de sus compuesto correspondientes de anillo cerrado con un ácido mineral acuoso seguido de eva-

20.

poración del disolvente. Cuando se aislan, estas sales exhiben actividad farmacológica comparables con sus afines correspondientes de anillo cerrado.

5. Los compuestos de imidazo/1,5-a/1,4/diacepina de la fórmula I, sus homólogos de la fórmula IA y las sales de adición de ácido aceptables en farmacia de estos compuestos pueden prepararse siguiendo las diversas modalidades de procedimiento definidas en la reivindicación 1 que se exponen a continuación.

10. Los compuestos de la fórmula IA en donde A es

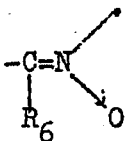


, se forman por la conversión de los compues-

tos correspondientes de la fórmula I en sus N-óxidos.

15. Esta conversión se efectúa oxidando un compuesto de la fórmula I con un peróxido orgánico. Para llevar a cabo esta reacción puede utilizarse un perácido orgánico convencional, tal como el ácido peracético, ácido perpropiónico, ácido m-cloroperbenzoico etc. La oxidación puede  
20. llevarse a cabo a la temperatura del ambiente o por encima de la temperatura del ambiente.

Los compuestos de la fórmula IA, en donde A es



pueden luego utilizarse para producir los com-

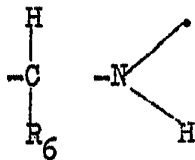
25.

puestos de la fórmula I, en donde  $R_5$  es alcanpilo o hidroxilo siguiendo métodos conocidos en el arte, tales como, por ejemplo, una reordenación de Polonovski utilizando un anhídrido de ácido para formar el radical de alcanpilo que puede convertirse en el hidroxilo mediante tratamiento con un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico. Un ejemplo de esta reordenación de Polonovski se encuentra en la patente estadounidense nº 3.296.249 expedida el 3 de enero de 1967 a S.C. Bell.

5.

10.

Los compuestos de la fórmula IA en donde A es

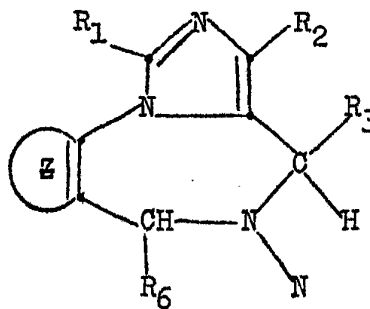


se forman mediante reducción de los com-

puestos de la fórmula I en compuestos correspondientes

15.

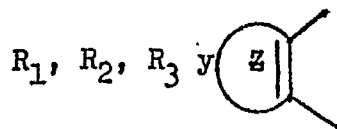
de la fórmula



IA'

20.

en donde



tienen el significado ex-

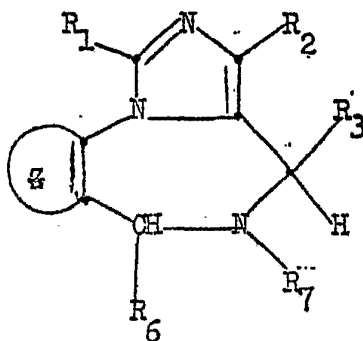
25.

puesto en la fórmula I y

R<sub>4</sub> tiene el significado expuesto en la fórmula I pero no es nitro y

5. R<sub>6</sub> tiene el significado expuesto en la fórmula I pero no es fenilo substituido por nitro (ya que los substituyentes nitro pueden reducirse a amino bajo las condiciones reaccionales) que pueden luego convertirse en otros compuestos de la fórmula

10.



IA''

15.

en donde

20. R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub> tienen el significado expuesto en la fórmula IA' y

R<sub>7</sub> es hidroxilo, acilo o un grupo sulfonílico aromático o alifático.

25. La reducción de los compuestos de la fórmula I a compuestos IA' se lleva a cabo mediante cualquier agente reductor apropiado pero más preferentemente se lle-

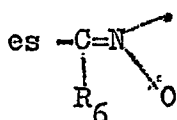
va a cabo mediante hidrógeno en presencia de un catalizador de óxido de platino o zin en presencia de ácido acético. Estos compuestos IA' pueden convertirse en compuesto IA" que tengan un radical  $R_7$  distinto de hidroxilo mediante reacción con un miembro, por ejemplo, procedente del grupo constituido por un haluro de alquilo o aril-sulfonilo, como cloruro de tosilo, cloruro de mesilo, y un agente que proporcione el grupo de alcanilo inferior, como cloruro de acetilo.

5. Esta modalidad del procedimiento se lleva a cabo, convenientemente, en presencia de un disolvente orgánico inerte como un alcohol, por ejemplo etanol y metanol, un éter como éter dietílico y tetrahidrofurano, dimetilformamida y similares. Convenientemente se proporciona a la zona de reacción un aceptor de ácido para aceptar el haluro de hidrógeno formado cuando se utiliza un haluro, como un haluro de aril-sulfonilo (por ejemplo tosilo) o un haluro de alquil-sulfonilo (por ejemplo mesilo, con un compuesto de la fórmula IA' anterior. Los aceptores de ácidos apropiados son aminas terciarias, por ejemplo, trietilamina, piridina y similares.
10. La temperatura y la presión no son aspectos críticos de la primera etapa del procedimiento que implica la conversión del compuesto de la fórmula I anterior en el compuesto correspondiente de la fórmula IA'. Sin embar-
- 15.
- 20.

25.

- go, la reacción se lleva a cabo, más preferentemente, a alrededor de la temperatura del ambiente y a la presión atmosférica para la preparación de los compuestos IA' y a la temperatura del ambiente y por encima para la conversión de los compuestos IA' a IA'' comportando un radical R<sub>7</sub> distinto de hidroxilo.
- 5.

La reducción de los compuestos IA en donde A



- con hidrógeno en presencia de catalizador de platino y ácido acético conduce a compuestos IA'' en donde R<sub>7</sub> es hidroxilo.
- 10.

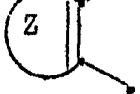
- Los compuestos de la fórmula A'' en donde R<sub>7</sub> es hidroxilo, pueden convertirse en la imina insaturada de la fórmula I correspondiente mediante tratamiento del compuesto A'' con una mezcla de anhídrido acético/piridina. Para esta reacción no es necesario ningún otro disolvente y la temperatura no es crítica si bien la reacción se lleva a cabo mejor a la temperatura del ambiente.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula IA anterior, en donde R<sub>7</sub> es acetilo, mesilo o tosilo pueden convertirse en la imina insaturada de la fórmula I correspondiente mediante tratamiento del componente IA'' con una base no
- 20.

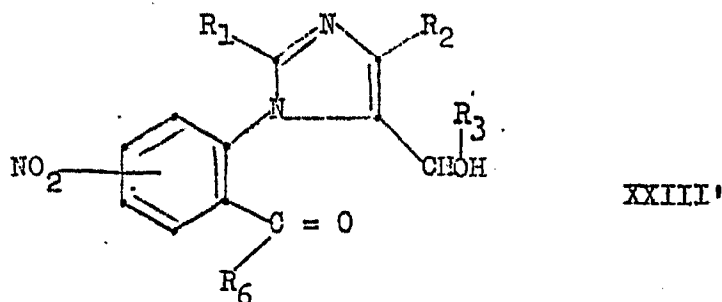
- acuosa, por ejemplo butóxido terciario potásico, en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo THF, DMF, etc. Esta reacción y las condiciones a las que se lleva a cabo son bien conocidas en el arte, véase, por ejemplo la
5. patente estadounidense nº 3.625.957 expedida el 7 de diciembre de 1971 a Fryer y col.

- Los compuestos de la fórmula IA' anterior pueden convertirse en los homólogos de los compuestos insaturados de la fórmula I mediante oxidación de la
10. amina secundaria en la posición 5. Esta oxidación selectiva puede llevarse a cabo con oxidantes y esquemas reaccionales conocidos, véase, por ejemplo, la patente estadounidense nº 3.322.753 expedida el 30 de mayo de 1967 a Fryer y colaboradores.

15. La conversión de los compuestos de la fórmula I en donde  $R_4$  es amino en compuestos en donde  $R_4$  es nitro puede llevarse a cabo, convenientemente, mediante, por ejemplo, la reacción de Sandmeyer en donde se sustituye el grupo amínico por un grupo nitro. El tratamiento de

20. un compuesto de la fórmula I, en donde  es aminofenilo en exceso en presencia de una mezcla de sulfato de cobre/sulfito sódico y utilizando como disolvente ácido sulfúrico diluido puede dar por resultado un

intermediario de la fórmula



en la que

10.  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_6$  tienen el significado expuesto en la fórmula I,

15. que puede convertirse luego en un compuesto homólogo de la fórmula I. Este procedimiento puede llevarse a cabo en una secuencia de dos etapas sin aislamiento del intermediario formado mediante tratamiento del compuesto de la fórmula XXIII' anterior con tribromuro de fósforo en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo diclorometano, a una temperatura comprendida entre  $-10^{\circ}$  y  $25^{\circ}\text{C}$ , si bien la temperatura no es crítica) y luego tratamiento subsiguiente in situ con amoníaco, de preferencia amoníaco líquido que se deja calentar a la temperatura del ambiente.

20.

La reacción de Sandmeyer se ha encontrado también aplicable en la producción de los compuestos que contienen un grupo de ciano, cloro o bromo en lugar de un grupo nitro. Compuestos correspondientes de la fór-

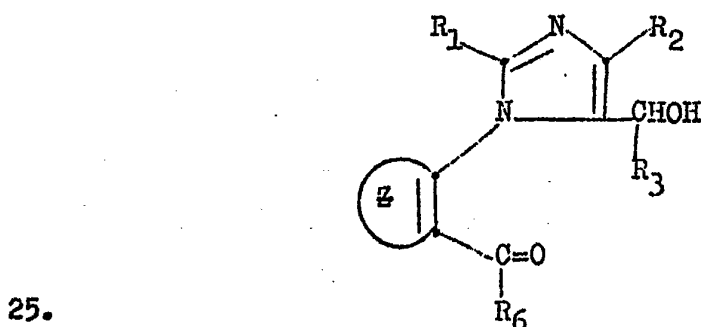
mula XXIII' pueden convertirse en sus homólogos de anillo cerrado de igual modo que se ha descrito anteriormente para los compuestos nitro.

5. Es obvio para un experto en el arte que ciertos otros sustituyentes pueden también ser atacados durante las reacciones anteriores, pero estos grupos vulnerables pueden bloquearse mediante un grupo protector apropiado o modificarse antes de llevarse a cabo la secuencia reaccional anterior. Estos métodos de modificar o proteger grupos susceptibles de ser atacados son bien conocidos.
- 10.

Los compuestos de la fórmula IA en donde A es

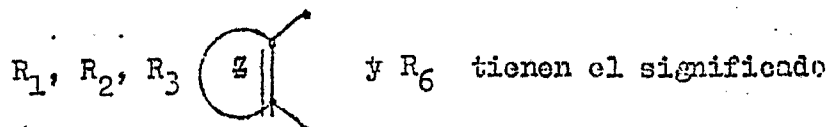
15.  pueden formarse por reacción directa de los

20. compuestos de la fórmula I con óxido de etileno u óxido de propileno en presencia de un catalizador de ácido Lewis (lo que da un compuesto donde V es hidrógeno o metilo) o mediante la reacción de un compuesto de la fórmula



XXIII

en la que



5.

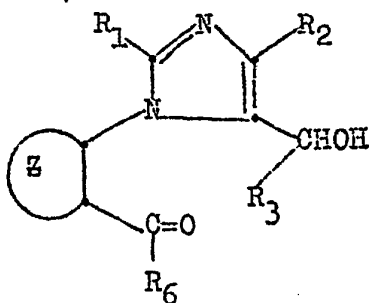
expuesto en la fórmula I, a excepción de que R no es amino o amino sustituido,

con tribromuro de fósforo y subsiguiente tratamiento del intermediario (XXIV) con un compuesto elegido del grupo constituido por etanolamina, una etanolamina 1-alquil sustituida y una etanolamina 2-alquil sustituida tal

10.

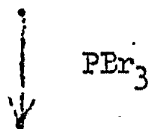
como se representa en el esquema reaccional siguiente:

15.

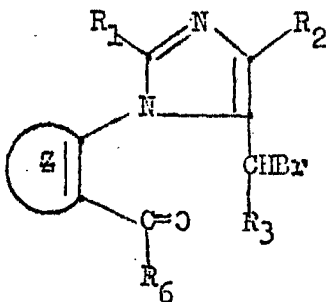


XXIII

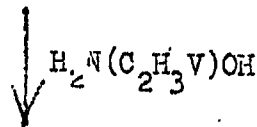
20.



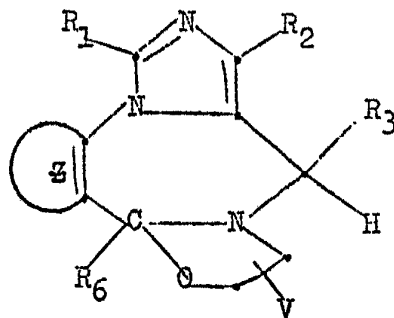
25.



XXIV



5.



10.



Ver hidrógeno o alquilo inferior

15.

Los compuestos de la fórmula XXIII pueden formarse mediante la reacción de un compuesto de la fórmula ID con nitrito sódico en presencia de un disolvente compatible tal como agua o ácido mineral diluido. La temperatura de la reacción puede estar comprendida entre  $-10^{\circ}\text{C}$

20.

y la temperatura del ambiente. La reacción de los compuestos de la fórmula XXIII con tribromuro de fósforo se lleva a cabo como se ha ilustrado antes, de preferencia en un disolvente orgánico inerte tal como diclorometano a alrededor de la temperatura del ambiente, si bien esta temperatura no es crítica.

25.

La reacción del compuesto de la fórmula XXIV con

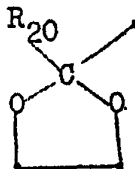
etanolanina o etanolanina 1-alquil o 2-alquil substituida se efectua in situ, o sea, con un disolvente inerte apropiado tal como diclorometano, a una temperatura comprendida entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y la temperatura de reflujo, prefiriéndose la proximidad de la temperatura del ambiente,

5.

La reacción directa de los compuestos de la fórmula I con óxido de etileno u óxido de propileno se cataliza, de preferencia, mediante un ácido Lewis, por ejemplo tetracloruro de titanio, trifluoruro de boro, etc.

10.

En los compuestos de la fórmula I y sus homólogos, en donde el grupo cetálico, por ejemplo



15.

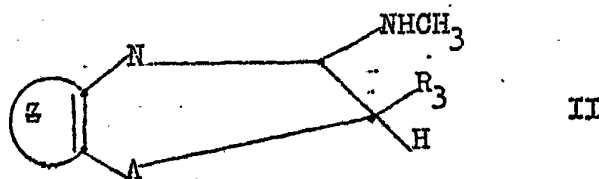
se encuentra presente como un substituyente en la posición 8 en una imidazobenzodiacetina, dicho grupo cetálico puede convertirse en una cetona en posición 8 sometiendo el grupo cetálico a una hidrólisis ácida suave. Luego la 8-cetona puede convertirse en un alcohol secundario o terciario en posición 8 que es de naturaleza racémica. Las condiciones reaccionales para las dos etapas anteriores se encuentran en la patente estadounidense nº 3.846.410 expedida el 5 de noviembre de 1.974.

20.

Según se ha indicado anteriormente, los compuestos de la fórmula I pueden hacerse reaccionar directamente con óxido de etileno u óxido de propileno para producir los compuestos de la fórmula IA''', o sea, los compuestos del tipo oxazolo. Los parámetros de la reacción y las condiciones para efectuar dicha reacción se conocen en el arte, véase por ejemplo la patente estadounidense nº 3.868.362 expedida el 25 de febrero de 1975 a Fryer y col.

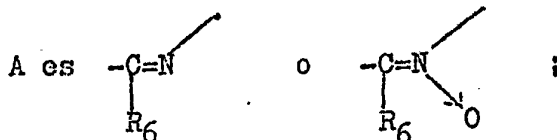
Los compuestos de la fórmula I anterior pueden prepararse siguiendo los nuevos aspectos de elaboración siguientes que forman parte del presente invento.

En uno de los nuevos aspectos de procedimiento antes citados de este invento, los compuestos de la fórmula I anterior pueden prepararse mediante la nitrosación de un compuesto de la fórmula



en la que

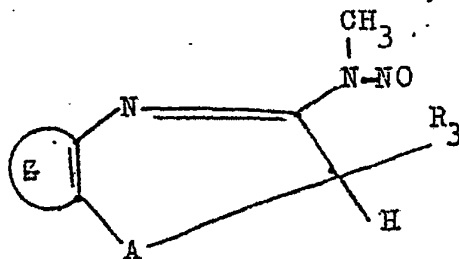
20.



R<sub>3</sub> es hidrógeno o alquilo inferior y y

25.

R<sub>6</sub> tiene el significado indicado en la fórmula I para producir un compuesto de la fórmula



5.

en la que

A, R<sub>3</sub>, y  $\text{E}||$  tienen el significado expuesto en la fórmula II.

10.

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

15.

o por ejemplo, dimetilformamida; y (3) una solución gaseosa de cloruro de nitrosilo en un disolvente inerte y en presencia de un aceptor de ácido tal como piridina. Esta reacción de nitración debe efectuarse por debajo de la

20.

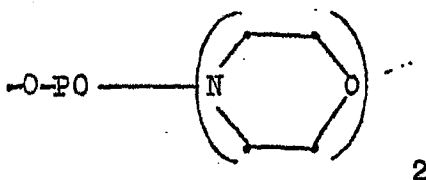
temperatura del ambiente, por ejemplo, en la gama de -20°C a 25°C.

la nitrosoalquilamina en posición 2, o sea,

$\text{CH}_3$   
|  
-N-NO, representa un "grupo partiente". Los grupos par-

tientes equivalentes que pueden utilizarse como substituyentes en la posición 2 incluyen grupos tales como alcóxi-do, por ejemplo,  $-OCH_3$ ; alquiltio, por ejemplo,  $-SUH_3$  halo, como cloro; ciano como  $-CN$  y fosfato, por ejemplo

5.



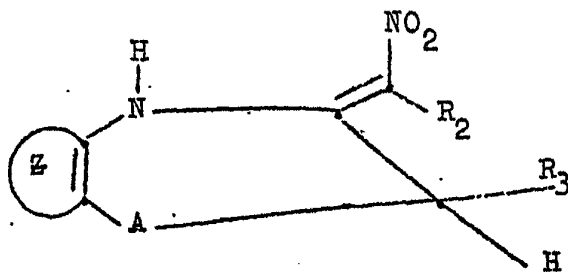
10.

Las reacciones que forman los substituyentes de alcóxi-do y alquiltio en posición 2 son bien conocidas en el arte; véase, por ejemplo, G.A. Archer y L.H. Sternbach, Journal of Organic Chemistry, 29, 231 (1964) y patente estadounidense nº 3.681.341, expedida el 1 de agosto de 1972 a Fryer y colaboradores.

15.

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


20.



IV

en la que

$R_2$  es hidrógeno o alquilo inferior,

A, R<sub>3</sub> y  tienen el significado expuesto en la fórmula II.

- La reacción de condensación se lleva a cabo con un nitroalcano, (R<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>), por ejemplo, nitrometano, nitroetano, etc., en presencia de una base que sea lo suficientemente fuerte para generar el anión de nitroalcano. Las bases apropiadas incluyen los alcóxidos metálicos de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, butóxido terciario potásico, amidas, por ejemplo amida lítica o hidruros, por ejemplo hidruro sódico. La reacción se lleva a cabo de preferencia en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o un éter, por ejemplo THF, a temperaturas inferiores o superiores a la temperatura del ambiente, o sea, en la gama de -50°C a 150°C, de preferencia alrededor de la temperatura del ambiente.
- 5.
- 10.
- 15.

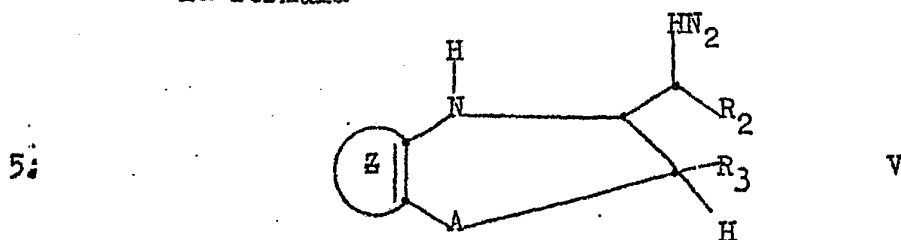
Los nuevos compuestos de la fórmula IV y de la fórmula V que sigue, además de ser intermediarios principales en la síntesis de los compuestos de la fórmula I, exhiben también actividad como depresivos del sistema nervioso central.

20.

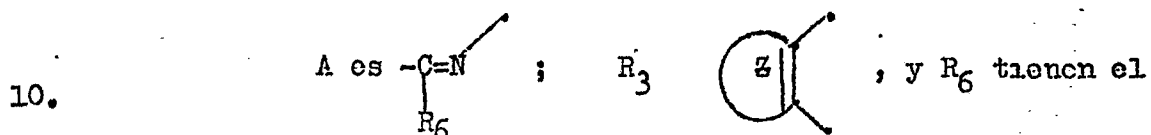
Los compuestos de la fórmula IV pueden luego hidrogenarse catalíticamente, por ejemplo, con níquel Raney en presencia de hidrógeno o mediante otros reductores tales como hidruro de litio-aluminio (con la limitación

25.

de que A no sea N-óxido) para producir un compuesto de la fórmula



en la que



significado expuesto en la fórmula II, excepto que  $\text{R}_4$  no nitro o ciano y

$\text{R}_6$  no es nitro sustituido y

$\text{R}_2$  es hidrógeno o alquilo inferior.

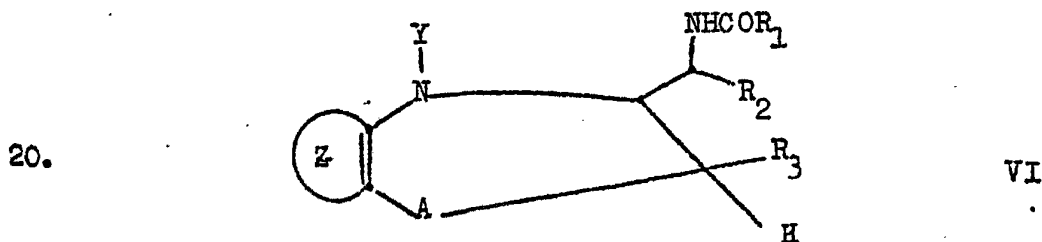
15. La exclusión anterior de nitro y ciano de los grupos sustituyentes presentes resulta de la conversión de nitro y ciano en metilamino bajo las condiciones reaccionales utilizadas en la etapa IV  $\longrightarrow$  V

20. Los disolventes apropiados para la hidrogenación con níquel Raney incluyen alcoholes, por ejemplo, etanol, éteres, por ejemplo, THF, éter dietílico, etc., disolventes hidrocarbúricos, por ejemplo tolueno y dimetilformamida. La temperatura de reacción puede ser superior o inferior a la temperatura del ambiente, (por ejemplo, de


-50°C a 150°C) y la reacción puede llevarse a cabo con o sin presión, por ejemplo, a la presión de una atmósfera o superior.

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

15. Los compuestos de la fórmula V pueden luego acilarse con un agente acilante tal como un haluro de ácido o anhídrido de ácido, por ejemplo, un grupo de la fórmula  $(R_1CO)_2O$ , en donde  $R_1$  tiene el significado antes indicado, por ejemplo, anhídrido acético y cloruro de acetilo para producir un compuesto de la fórmula



en la que

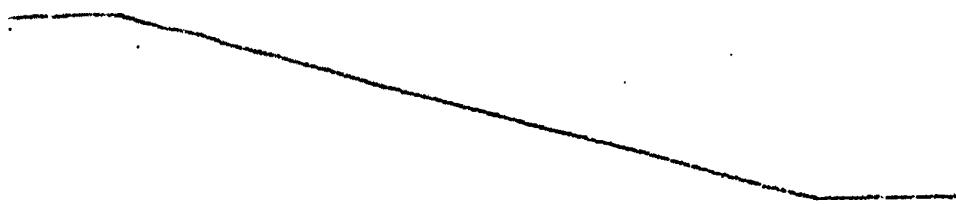
25. A,  $R_2$ ,  $R_3$  y  tienen el significado expuesto en la fórmula V,

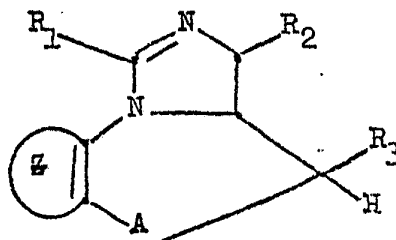
$R_1$  tiene el significado indicado en la fórmula I  
e

Y es hidrógeno o  $-COR_1$ .

En la acilación de los compuestos de la fórmula

5. V a compuestos de la fórmula VI, puede hallarse presente una mezcla constituida por el producto monoacilado predominante, o sea, en donde el grupo  $NH_2$  de V (posición 2) se convierte en  $NECOR_1$ , y el producto diacilado en donde se acila el  $NH_2$  de V (posición 2) y el nitrógeno en posición 1. El rendimiento del producto diacilado puede aumentarse sometiendo los compuesto de la fórmula V a condiciones mas rigurosas, por ejemplo, exceso de agente acilante y mayor tiempo de reacción.
- 10.


- La acilación se lleva a cabo, de preferencia, en presencia de un disolvente acuoso o no acuoso, por ejemplo, agua, cloruro de metileno, benceno, cloroformo etc., y de preferencia con un aceptor de ácido tal como una base orgánica o inorgánica como trietilamina, piridina o un carbonato de metal alcalino. Luego pueden ciclizarse los compuestos de la fórmula VI para formar nuevos compuestos de la fórmula
- 15.
- 20.
- 



VII

5.

en la que

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

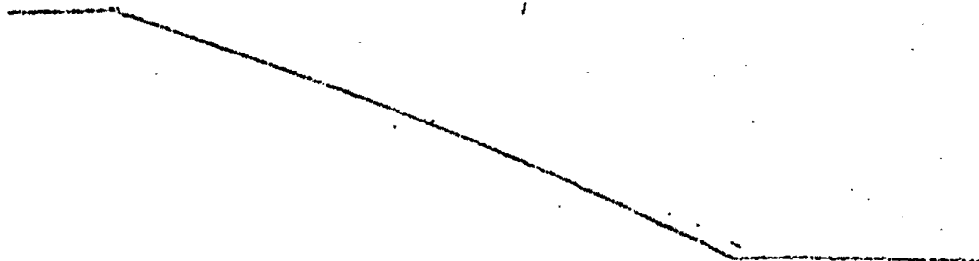
10.

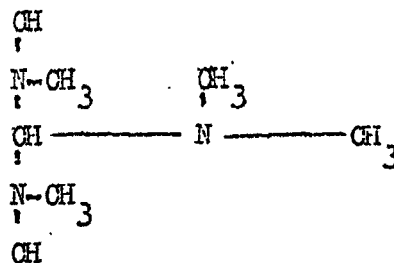
La ciclización se lleva a cabo, con un agente deshidratante tal como pentóxido de fósforo, ácido polifosfórico u otros catalizadores de ácido apropiados, por ejemplo ácidos orgánicos o inorgánicos como H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. No se requiere disolvente pero puede utilizarse un disolvente tal como un disolvente hidrocarbúrico aromático, por ejemplo tolueno, xileno. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre alrededor de 100°C y 200°C.

15.

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

20.



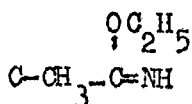


5.

10.

15.

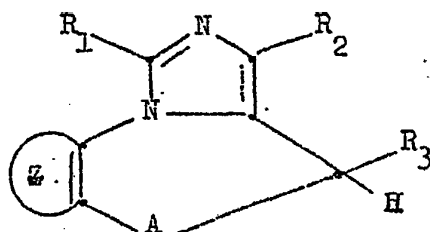
opcionalmente en presencia de un catalizador de ácido, por ejemplo, un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo, ácido-p-toluensulfónico, ácido fosfórico, etc., y a la temperatura del ambiente o superior, por ejemplo de 25°C a 150°C, en cuyo caso la ciclización a compuesto VII se produce de forma espontánea.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



20.

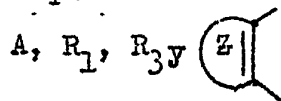
Los compuestos de la fórmula VII pueden luego deshidrogenarse para proporcionar los compuestos de la fórmula

25.



5.

en la que



tienen el significado expues-

to en la fórmula VI.

10.

Los reactivos preferidos para la deshidrogenación incluyen dióxido de manganeso y carbón paladiado si bien puede utilizarse también permanganato potásico. Los disolventes que pueden utilizarse incluyen disolventes hidrocarbúricos clorados, hidrocarburos aromáticos, dimetilformamida, etc. La deshidrogenación se lleva a cabo a la temperatura del ambiente o por encima de ésta, por ejemplo, en la gama de alrededor de 25°C a 200°C.

15.

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

20.

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

25.

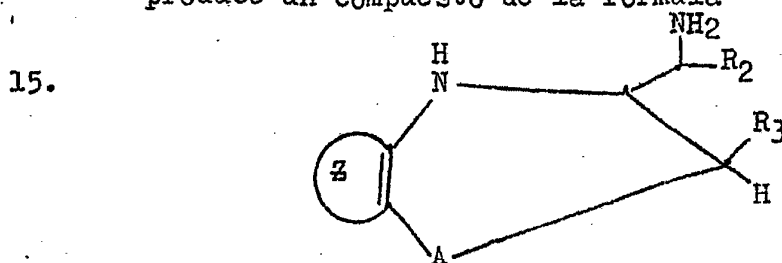
del procedimiento

Debe hacerse constar que en la acilación de los compuestos de la fórmula V a los compuestos de la fórmula VI, cuando  $R_4$  es amino, el amino puede también acilarse acilamino. El acilamino puede convertirse de nuevo a amino

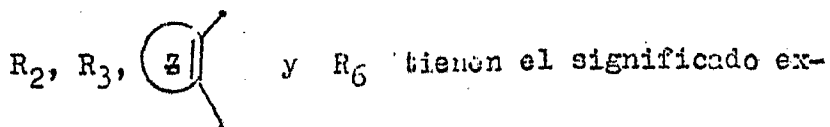
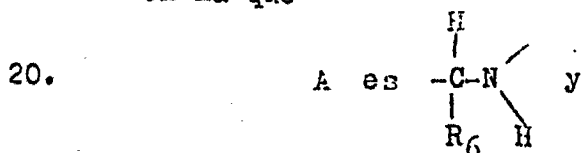
5. sometiendo los compuestos de la fórmula VII a hidrólisis suave.

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

10. La reacción de un compuesto de la fórmula V con ácido acético y zinc o cualquier otro reductor apropiado, por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador como platino en solución de ácido acético diluida, produce un compuesto de la fórmula



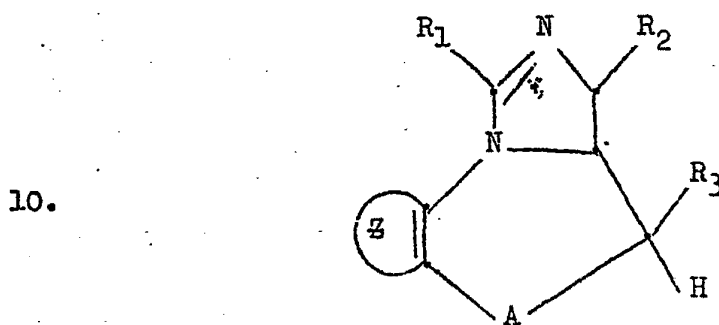
en la que




puesto en la fórmula I.

Según sea el método anterior de reducción elegido, la fórmula V' cuando R<sub>2</sub> es hidrógeno puede aislarse en forma de una mezcla racémica de cualquiera de los dos diastereómeros posibles.

5. Un compuesto de la fórmula V' puede convertirse en su derivado dihidroimidazo de la fórmula



en la que

15. , A, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado expuesto en la fórmula V' y

20. R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo inferior, con retención de estereoquímica, utilizando la reacción directa antes indicada, o sea la reacción de los compuestos de la fórmula V con un agente acilante tal como un ortoéster, por ejemplo, trietilortoacetato y manteniendo los parámetros de la reacción antes indicados para una reacción de esta índole.

25. Los compuestos de la fórmula VII' pueden prepararse también mediante reducción de un compuesto de la

fórmula VII utilizando reductores tal como se ha indicado antes, por ejemplo ácido acético y zinc o catalizador de  $H_2$ /platino en ácido acético diluido, dependiendo del reductor elegido el estereoisómero particular producido.

5.

En caso deseado, los compuestos de la fórmula VII' pueden oxidarse directamente para formar los compuestos homólogos de la fórmula I utilizando un oxidante tal como dióxido de manganeso en solución de tolueno o benceno. Las condiciones de la reacción utilizadas y diversos oxidantes útiles alternativos se encuentra en la patente

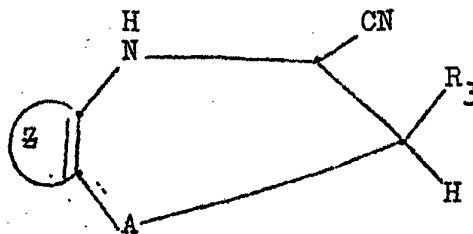
10.

estadounidense nº 3.322.753 expedida el 30 de mayo de 1967 a Fryer y col.

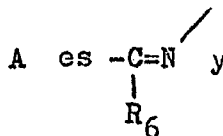
15.

Otro procedimiento para producir los nuevos intermediarios de la fórmula V, en donde  $R_4$  y  $R_6$  tienen un significado distinto de nitro o ciano consiste en la reducción de los compuestos de la fórmula

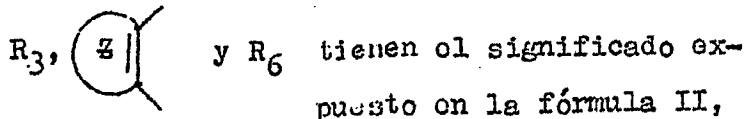
20.



en la que



25.



excepto que  $R_4$  no es nitro o ciano y  $R_6$  no es nitro sustituido.

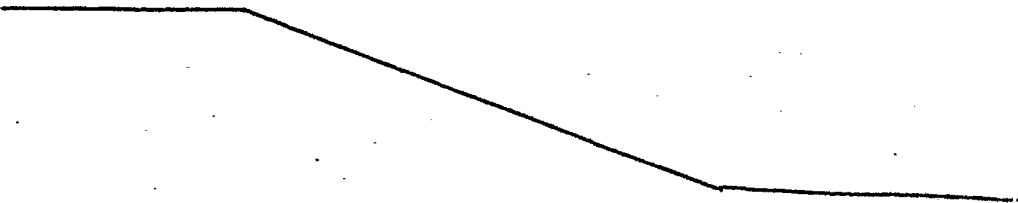
La reducción comprende la reacción de los compuestos de la fórmula X con un reductor conocido tal como

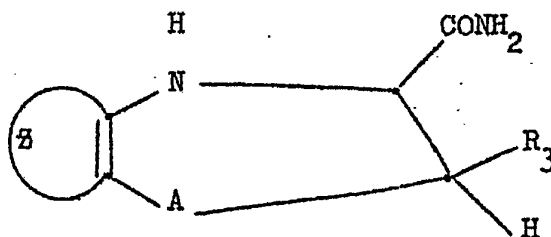
5. níquel Raney en presencia de hidrógeno o por medio de otros reductores tales como hidruro de litio aluminio. Los disolventes apropiados para la hidrogenación con níquel Raney incluyen alcoholes, como etano, éteres, por ejemplo, THF, disolventes hidrocarbúricos, por ejemplo tolueno y dimetilformamida. La temperatura de la reacción puede hallarse por encima o por debajo de la temperatura del ambiente (o sea, entre  $-50^{\circ}\text{C}$  y  $150^{\circ}\text{C}$ ) y la reacción puede llevarse a cabo con o sin presión, o sea a la presión de una atmósfera o superior.
- 10.

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

20. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y la temperatura de reflujo, de preferencia entre  $-50^{\circ}\text{C}$  y  $60^{\circ}\text{C}$ .

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



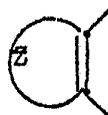


XI

5.

en la que

A, R<sub>3</sub> y



tienen el significado expuesto en la fórmula X.

10.

La hidrólisis ácida suave se efectúa, convenientemente, mediante un ácido mineral diluido, por ejemplo H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso en alcohol acuoso. La temperatura de la reacción puede estar comprendida entre la temperatura del ambiente, por ejemplo alrededor de 25°C, y por encima de la temperatura del ambiente, por ejemplo alrededor de 60°C. Los compuestos de la fórmula XI pueden reducirse luego a los nuevos intermediarios de la fórmula V.

15.

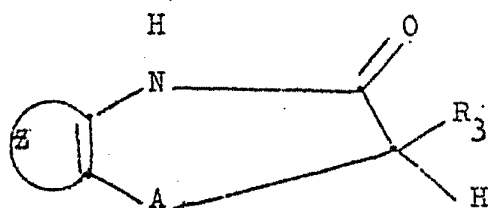
Otro procedimiento, aunque éste no forma parte del presente invento, es útil en la producción de nuevos intermediarios de las fórmulas IV y V. El procedimiento que sigue se incluye en esta descripción para unidad.

20.

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

25.

5.



XIII

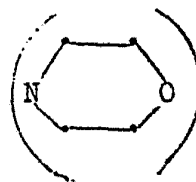
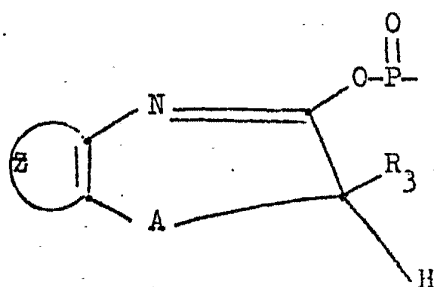
en la que

10.



$R_4$  tienen el significado indicado en la fórmula II excepto que  $R_4$  no es amino sustituido, con cloruro dimorfolinofosfínico para producir los compuestos de la fórmula

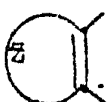
15.



2 XIII

20.

en la que

A,  y  $R_3$  tienen el significado expuesto

en la fórmula XII;

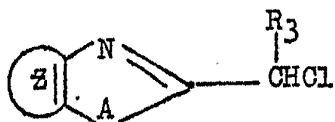
25.

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

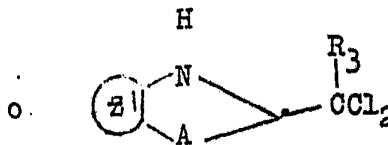
5. La reacción de desplazamiento se efectúa con un nitroalcano, por ejemplo nitrometano, nitroetano, etc., en presencia de una base que sea lo suficientemente fuerte para generar el anión de nitroalcano. Las bases apropiadas incluyen los alcóxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, los hidruros, las amidas o los hidróxidos. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o un éter, a temperaturas inferiores o superiores a la temperatura del ambiente, o sea comprendidas entre 10. -50°C y 150°C. 15.

Otro procedimiento para producir intermediarios de la fórmula IV en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno y A es un N-óxido comprende la expansión del anillo de los compuestos de las fórmulas:

20.

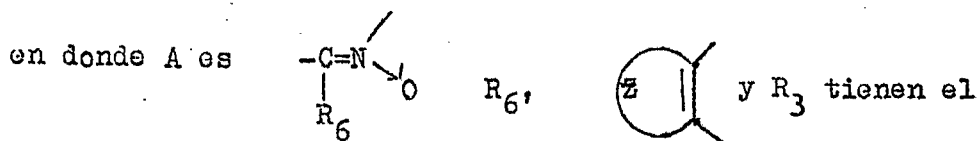


VIII



IX

25.



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

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

15. Los compuestos de las fórmulas I, IA e ID y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia son útiles como relajantes de la musculatura, sedantes y anticonvulsivos y muchos son particularmente útiles cuando se utilizan en preparados intravenosos e intramusculares debido a la solubilidad de las sales de adición de ácido en solución acuosa. Según contempla este invento,

20.

---

- los nuevos compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido pueden incorporarse a formulaciones de dosificación farmacéutica que contengan de 0,1 aproximadamente a 40 mgs, aproximadamente, mas preferentemente de 1 a 40 mg con la dosificación ajustada a las especies y exigencias individuales. Los nuevos compuestos de las fórmulas I, IA y ID y sus sales aceptables, en farmacia pueden administrarse por vía interna, por ejemplo, por vía parenteral o enteral, en formas de dosificación farmacéutica convencionales. Por ejemplo, pueden incorporarse a vehículos sólidos o líquidos convencionales tales como agua, gelatina, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales y similares para proporcionar pastillas, elixires, cápsulas, soluciones, emulsiones y similares siguiendo las prácticas farmacéuticas aceptables.
- 5.
- 10.
- 15.

- La peticionaria en la confección de la descripción de la anterior memoria ha citado la ilustración de varios artículos y patentes estadounidenses. Estas citaciones tienen la finalidad de incorporar las ilustraciones de estas referencias para completar la descripción.
- 20.

- Los ejemplos que siguen son ilustrativos pero no limitativos del presente invento. Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados.
- 25.

EJEMPLO 1.

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

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

5.

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

10.

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

15.

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

20.

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

25.

y 250 cc de metanol con 5 cucharaditas de níquel Raney durante 2 horas y media a la presión atmosférica. La separación del catalizador y la evaporación dejó 2-aminometil-7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina bruta.

5.

Se adicionó anhídrido propiónico (20 cc) a una solución de 12 g del material anterior en 300 cc de cloruro de metileno. Se estratificó la solución con 300 cc de carbonato sódico acuoso al 10% y se agitó la mezcla de dos fases a la temperatura del ambiente durante 30 minutos. Se separó la fase orgánica, se lavó con solución de carbonato sódico y se secó sobre sulfato sódico. La evaporación dió 7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2-propionilaminometil-1H-1,4-benzodiazepina.

10.

15.

Se calentó este material en 50 g de ácido polifosfórico a 150-170° durante 10 minutos. Se enfrió la mezcla reaccional, se disolvió en agua y se alcalinizó con amoníaco concentrado y hielo. Se extrajo la base con cloruro de metileno y se secaron los extractos sobre sulfato sódico y se evaporaron. Se cromatografió el residuo sobre 300 g de gel de sílice utilizando metanol al 20% en cloruro de metileno. Se combinaron las fracciones limpiadas, se evaporaron y se recrystalizó el residuo en éter, lo que dió 8-cloro-3a,4-dihidro-

20.

25.

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

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

EJEMPLO 2.

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

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

EJEMPLO 3.

- La reacción como en el primer párrafo del ejemplo 1 de 152,5 g (0,5 m) de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-
20. -1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona saturada con metilamina con 133 g (0,7 m) de tetracloruro de titanio en 2 l de tetrahidrofurano y 400 cc de benceno dió 7-cloro-5-(2-clorofenil)-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 216-219°. La muestra analítica
25. se recrystalizó en cloruro de metileno/etanol y

ofreció un punto de fusión de 217-219°.

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

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

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

- Las fracciones límpidas dejaron 8-cloro-6-(2-clorofenil)-3a,4-dihidro-1-metil-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepina resinosa. Este material se oxidó con 10 g de dióxido de manganeso en 200 cc de tolueno. Después de calentarse en reflujo durante 1 hora y media se separó el dióxido de manganeso y se evaporó el filtrado. La cristalización del residuo en éter dió 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 140-144°. Para el análisis se
- 20.
- 25.

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

EJEMPLO 4.

- Se enfrió en agua helada una solución de
5. 94,6 g (0,3 m) de 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 2 l de tetrahidrofurano y 300 cc de benceno y se saturó con metilamina. Se
10. adicionó a través de un embudo de goteo una solución de 40,2 cc (0,36 m) de tetracloruro de titanio en 300 cc de benceno. Después de la adición se agitó la mezcla y se sometió a reflujo durante 3 horas. Se adicionó lentamente agua (300 cc) a la mezcla reaccional enfriada.
15. Se separaron por filtración los sólidos inorgánicos y se lavaron bien con tetrahidrofurano. Se separó el agua del filtrado y se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evaporó. Se cromatografió el residuo sobre 500 g de gel de sílice utilizando etanol al 10% (v/v) en cloruro de metileno. La cristalización de las fracciones
20. limpiadas en cloruro de metileno/etanol dió 5-(2-clorofenil)-7-nitro-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina en forma de un producto amarillo con punto de fusión 219-221°:

- Se adicionó en tres porciones nitrito
25. sódico (8,63 g, 0,125 m) durante 15 minutos a una solución de 33,9 g (0,1 m) de 5-(2-clorofenil)-7-

- nitro-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina en 200 cc de ácido acético glacial. Después de la adición se prosiguió la agitación durante 1 hora y media a la temperatura del ambiente y se precipitó el producto mediante la adición de agua. Se recogieron los sólidos amarillos, se lavaron con agua, se secaron por succión y se recrystalizaron en etanol, lo que dió 5-(2-clorofenil)-7-nitro-2-(N-nitrosometilamino)-3H-1,4-benzodiazepina en forma de cristales amarillos con punto de fusión de 164-166°.
- 5.
10. La muestra analítica, se recrystalizó en cloruro de metileno/etanol, punto de fusión 167-169°.

- Se agitó a la temperatura del ambiente durante 15 minutos bajo nitrógeno una mezcla de 3,58 g (0,01 m) de 5-(2-clorofenil)-7-nitro-2-(N-nitrosometilamino)-3H-1,4-benzodiazepina, 20 cc de dimetilformamida, 5 cc de nitrometano y 1,3 g (0,0115 m) de tercibutóxido potásico. Después de la adición de 2 cc de ácido acético glacial se repartió la mezcla reaccional entre cloruro de metileno y agua. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó.
- 15.
20. Se cromatografió el residuo sobre 80 g de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10% (v/v) en cloruro de metileno. La cristalización de las fracciones límpidas en cloruro de metileno/etanol dió cristales de color
25. paja de 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2-nitro-

metilen-2H-1,4-benzodiazepina con punto de fusión 240-243° (desc.).

EJEMPLO 5.

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

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

el residuo en 2-propanol y la solución se volvió fuertemente ácida con cloruro de hidrógeno etanólico.

El diclorhidrato del producto cristalizó con la evaporación de parte del disolvente. Se recogieron los cristales color naranja, lo que dió diclorhidrato de 2-aminometil-7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 230-240°.

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

- 15.
20. El material anterior se calentó en 50 g de ácido polifosfórico a 135-140° durante 10 minutos. El color inicialmente naranja de la mezcla reaccional viró a un amarillo claro. La mezcla reaccional enfriada se disolvió en agua, se alcalinizó con amoníaco concentrado y hielo y se extrajo con cloruro de metileno. Se secaron
- 25.

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

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

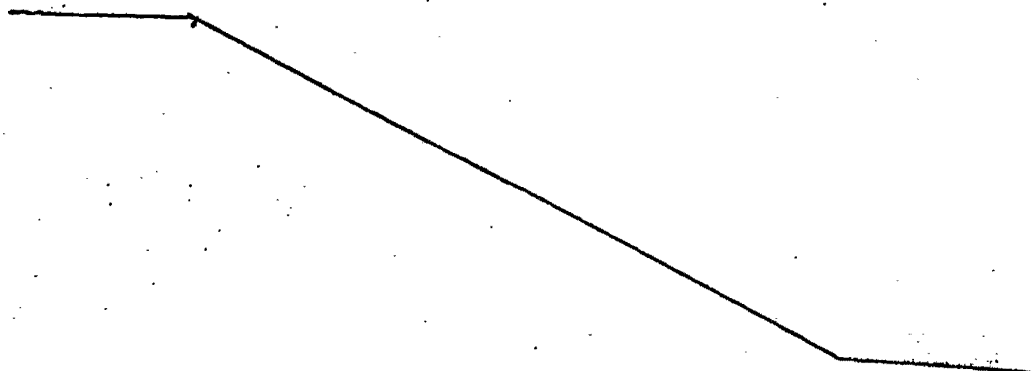
10. Se sometió a reflujo, durante 1 hora, una mezcla de 3,1 g (0,01 m) de 8-cloro-3a,4-dihidro-1-metil-6-fenil-3H-imidazo [1,5a][1,4]benzodiazepina, 20 g de dióxido de manganeso activado y 150 cc de tolueno. El dióxido de manganeso se separó por filtración sobre celite y se lavó bien con cloruro de metileno.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

EJEMPLO 6.

25. Se agitó a la temperatura del ambiente durante 15 minutos una mezcla de 11,2 g (0,1 m) de tercibutóxido potásico, 50 cc de nitroctano y 200 cc de dimetilformamida. Luego se adicionó una solución

- de 29 g (0,088 m) de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-(N-nitrosometilamino)-3H-1,4-benzodiazepina en 100 cc de dimetilformamida y se prosiguió la agitación bajo nitrógeno durante 6 horas. Se neutralizó la mezcla reaccional con la adición de ácido acético glacial y se diluyó con agua. Se extrajo el producto con éter. Se lavaron los extractos con solución de bicarbonato sódico acuoso saturada, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. La cristalización en éter dió 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2-(1-nitroetilo)-2H-1,4-benzodiazepina en forma de cristales amarillos con punto de fusión 136-142°.

- Se adicionó níquel Raney (5 cucharaditas) a una solución de 17,3 g (0,05 m) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2-nitroetilo)-2H-1,4-benzodiazepina en 750 cc de tetrahidrofurano. Se hidrogenó la mezcla a la presión atmosférica durante 4 horas. Se separó el catalizador por filtración sobre celite y se lavó bien con metanol. Se evaporó el filtrado para obtener 2-(1-aminoetil)-7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina en forma de un aceite rojizo.



- Se disolvió este material en 300 cc de cloruro de metileno. Después de la adición de 14 cc de anhídrido acético se adicionó 300 cc la solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se agitó la
5. mezcla de dos fases a la temperatura del ambiente durante una hora. Se separó la fase de cloruro de metileno, se lavó con bicarbonato, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. Se calentó el residuo con 40 g de ácido polifosfórico durante 10 minutos
10. a 160-170°. Se diluyó la mezcla reaccional fría con agua, se alcalinizó con amoníaco y se extrajo con cloruro de metileno. Se lavaron los extractos con agua, se secaron y se evaporaron, lo que dió un residuo pardo que se cromatografió sobre 250 g de gel de sílice utilizando metanol al 20% (v/v) en cloruro de metileno.
15. Se combinaron las fracciones homogéneas según cromatografía de capa delgada, lo que dió una resina que se sometió a la oxidación siguiente.
- Se calentó en reflujo, durante 2 horas,
20. una mezcla del material anterior, 20 g de dióxido de manganeso activado y 300 cc de tolueno, utilizándose un separador Dean-Stark para separar el agua. Se separó el dióxido de manganeso mediante filtración sobre celito y se lavó bien con cloruro de metileno. Se evaporó
25. el filtrado y se cromatografió el residuo con presión

sobre 150 g de gel de sílice H utilizando etanol al 3% en cloruro de metileno. El componente principal que se eluyó primero fué la 8-cloro-1,4-dimetil-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina.

5. Se convirtió en un diclorhidrato cristalino mediante tratamiento con cloruro de hidrogeno etanólico en éter, punto de fusión 247-250° (dosc).

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

EJEMPLO 7.

15. Se agitó durante 48 horas a la temperatura del ambiente una mezcla de 3,1 g (0,01 m) de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, 2,15 g (0,0125 m) de ácido m-cloroperbenzoico y 100 cc de cloruro de metileno. Luego se lavó con solución acuosa de carbonato sódico al 10% y agua. Se cromatografió el residuo sobre 80 g de gel de sílice utilizando etanol al 10% (v/v) en cloruro de metileno. Las fracciones homogéneas según cromatografía de capa delgada se combinaron y se evaporaron. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/éter dió el 5-óxido de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 260-261°.
- 25.

EJEMPLO 8.

5. Se calentó en baño de vapor, durante 24 horas, una solución de 1 g de 5-óxido de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en 20 cc de anhídrido acético. Se evaporó el reactivo bajo presión reducida y se cristalizó el residuo en éter, lo que dió 4-acetoxi-8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 200-201°.

10. EJEMPLO 9.

15. Se adicionó metóxido sódico (0,54 g) a una solución de 0,73 g (2 mmol) de 4-acetoxi-8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en 20 cc de metanol. Después de reposar a la temperatura del ambiente durante 30 minutos, se evaporó el disolvente bajo presión reducida después de neutralización con ácido acético. Se repartió el residuo entre cloruro de metileno y solución de bicarbonato sódico. Se scó la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evaporó. La cristalización del residuo en éter dió 8-cloro-4-hidroxi-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 173-174°.

EJEMPLO 10.

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

- zo[1,5-a][1,4-benzodiazepina en 30 cc de etanol con una solución caliente de 2,6 g (0,022 m) de ácido maleico en 20 cc de etanol. Se diluyó la mezcla con 150 cc de éter y se calentó en el baño de vapor durante 3 minutos. Después del enfriamiento se recogieron los cristales, se lavaron con éter y se secaron en vacío, lo que dió maleato de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 148-151°.
- 5.
10. EJEMPLO 11.
- Se hidrogenó a la presión atmosférica, durante 5 horas, una mezcla de 17,4 g (0,05 m) de 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2-(1-nitrometil)-2H-1,4-benzodiazepina, 500 cc de tetrahidrofurano, 200 cc de metanol y 5 cucharaditas de níquel Raney. Se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado por último azeotrópicamente con xileno, lo que dió 2-aminometil-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina bruta.
- 15.
20. Se disolvió este material en 200 cc de etanol y se calentó la solución en reflujo durante 2 horas, después de la adición de 14 cc de trietilortoacato y 2,8 g de ácido p-toluenosulfónico. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se repartió el residuo entre cloruro de metileno y solución acuosa de
- 25.

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

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

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

20. EJEMPLO 12.

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

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

5. EJEMPLO 13.

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

15. EJEMPLO 14.

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

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

- titanio con 20 cc de agua. Se separaron por filtración las sales inorgánicas que precipitaron. Se evaporó el disolvente en vacío, se repartió el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se separó por filtración:
5. un sólido amorfo incoloro de punto de fusión 227-229°. Se obtuvo una muestra adicional, punto de fusión 226-228°, de un sólido incoloro a partir de las aguas madres de cloruro de metileno después de secado sobre sulfato sódico anhidro, evaporación hasta sequedad y cristalización en acetato de etilo.
10. Se preparó una muestra analítica mediante recristalización en dimetilformamida, lo que dió prismas incoloros, de punto de fusión 227-229°C.
- Se adicionaron 100 cc de una solución
15. saturada de cloruro de nitrosilo en anhídrido acético a una solución agitada y enfriada (10°) de 10,0 g (0,04 m) de 2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 100 cc de piridina. Se agitó la solución durante 3 horas y media durante cuyo tiempo se dejó que se calentara a
20. la temperatura del ambiente. Se vertió la solución en 300 cc de agua helada, y se extrajo la solución acuosa con cinco porciones de 150 cc de cloruro de metileno. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, se secaron ( $\text{CaSO}_4$ ), y se separó el disolvente
25. bajo presión reducida, lo que dió un semi-sólido oscuro.

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

5. Se preparó la base conjugada de nitrometano mediante tratamiento de 50 cc de nitrometano en 200 cc de dimetilformamida con 5,7 g (0,05 m) de tercibutoxido potásico. Se trató la suspensión amarilla agitada resultante con 10,9 g de 2-(N-nitrosometilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina bruta en 100 cc de dimetilformamida.
10. Se agitó la mezcla oscura así obtenida durante 2 horas a 25° y durante 1 hora a 85° y luego se enfrió a 25° y se vertió en 1 litro de agua. Después de acidificación con ácido acético se extrajo la solución acuosa con cuatro
15. porciones de cloruro de metileno y luego se lavaron con agua y con salmuera los extractos orgánicos combinados, se secaron ( $\text{CaSO}_4$ ) y se concentraron en vacío, lo que dió un aceite oscuro que se purificó mediante cromatografía sobre 1 kg de gel de sílice (elución de  $\text{CHCl}_3$ ), lo que dió
20. 1,3-dihidro-2-nitrometilen-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina bruta, punto de fusión 131-142°.

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

25. Se hidrogenó a la presión atmosférica, durante 6 horas, una mezcla de 8,4 g (0,03 m) de 1,3-dihidro-

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

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

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

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

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

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

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

25. se purificó mediante cromatografía sobre 30 g de gel

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

5.

EJEMPLO 15

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

10.

15.

20.

25.

Se trató una solución agitada de 2,4 g

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

cuadrada. Se filtró la mezcla y se evaporó a presión reducida, lo que dió 2-aminometil-7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-3-metil-1H-1,4-benzodiazepina bruta en forma de un aceite amarillo.

5. Se mezcló el compuesto aminometílico bruto con 5 cc de ortoacetato de trietilo y 0,5 g de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en 100 cc de etanol. Después de calentarse bajo reflujo durante 2 horas se evaporó la solución a presión reducida. Se enfrió

10. el residuo a la temperatura del ambiente, se trató con una mezcla de hielo e hidróxido amónico concentrado y se extrajo con cloruro de metileno. La evaporación de los extractos secos en vacío dió la 8-cloro-3a,4-dihidro-1,4-dimetil-6-(2-fluorofenil)-3H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepina en forma de una goma.

15. Se mezcló dihidroimidazobenzodiazepina bruta con 20 g de dióxido de manganeso activado y 200 cc de tolueno y se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Se filtró la mezcla y se lavó el dióxido de manganeso

20. con cloruro de metileno. La evaporación del filtrado combinado y lavados a presión reducida dió una goma parda. El diclorhidrato de 8-cloro-1,4-dimetil-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina se obtuvo en forma de un polvo blanco mediante la agitación

25. de la goma con cloruro de hidrógeno etanólico durante

unos pocos minutos. La sal fundió a 247-250°.

EJEMPLO 16.

5. Se adicionó polvo de zinc, 3 g, a una solución de 2,8 g de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en 75 cc de cloruro de metileno y 75 cc de ácido acético glacial. Después de agitarse a la temperatura del ambiente durante 2 horas se separó por filtración el material inorgánico y se lavó con cloruro de metileno y agua.

10. Se diluyó el filtrado con 100 cc de cloruro de metileno y 200 cc de agua y se alcalinizó con amoníaco. Se separó la fase de cloruro de metileno, se secó y se evaporó. La cristalización del residuo en éter/hexano dió la 8-cloro-5,6-dihidro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,4-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 200-203°.

15.

EJEMPLO 17.

20. Se calentó bajo reflujo durante 15 minutos una mezcla de 100 g (0,8 m) de dimetilacetal de cloroacetaldehído y 100 cc de ácido clorhídrico 1,5 N y luego se enfrió y se adicionó a una solución de 130 g (0,5 m) de 2-amino-2'-fluoro-5-nitro-benzofenona y 46 g (0,23 m) de sulfato de hidroxilamina y 1 litro de etanol. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 2 horas y luego se calentó en reflujo

25.

- durante 1 hora y media. Se enfrió la mezcla y se obtuvo el producto mediante filtración. La reocrystalización de una mezcla de cloroformo y metanol dió 3-óxido de 2-clorometil-4-(2-fluorofenil)-6-nitro-1,2-dihidroquinazolina pura en forma de prismas amarillos, punto de fusión 220-224°.

5. Se trató una solución de 142 g (0,423 m) de 3-óxido de 2-clorometil-4-(2-fluorofenil)-6-nitro-1,2-dihidroquinazolina en 2,3 litros de diclorometano con 400 g de dióxido de manganeso y después de agitarse durante 18 horas se filtró la solución. Se lavó el dióxido de manganeso con 600 cc de tetrahidrofurano y 300 cc de diclorometano. Se concentraron los filtrados combinados hasta 400 cc y se adicionó 1 litro de éter.
10. Se enfrió y se filtró, lo que dió 3-óxido de 2-clorometil-4-(2-fluorofenil)-6-nitroquinazolina. Una muestra reocrystalizada en una mezcla de diclorometano y metanol dió el producto puro en forma de prismas amarillo pálido, punto de fusión 127-130°.

15. Se adicionaron con agitación, bajo nitrógeno, 15,6 g (0,678 m) de amida lítica a 500 cc de sulfóxido de dimetilo y 75 cc (1,4 m) de nitrometano. Después de 30 minutos se enfrió la solución a 5° y se adicionaron lentamente 104 g (0,31 m) de 3-óxido de 3-clorometil-4-(2-fluorofenil)-6-nitroquinazolina, manteniendo la
20. Se adicionaron con agitación, bajo nitrógeno, 15,6 g (0,678 m) de amida lítica a 500 cc de sulfóxido de dimetilo y 75 cc (1,4 m) de nitrometano. Después de 30 minutos se enfrió la solución a 5° y se adicionaron lentamente 104 g (0,31 m) de 3-óxido de 3-clorometil-4-(2-fluorofenil)-6-nitroquinazolina, manteniendo la
- 25.

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

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

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

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

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

EJEMPLO 18.

25. Se hirvió hasta completa disolución una

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

EJEMPLO 19.

- Se evaporaron las aguas madres que quedaron después de la separación de la sal cristalina con el ácido 0,0'-dibenzoil-d-tartárico descrito en el ejemplo precedente y se reconvirtió en la base mediante repartición entre amoníaco acuoso y cloruro de metileno. Se secó la solución de cloruro de metileno sobre sulfato sódico y se evaporó, lo que dió base parcialmente resuelta.
- 5.
10. Se trató una solución de 9,7 g (0,029 m) de este material en 15 cc de etanol con una solución de 4,4 g de ácido d-tartárico en 14 cc de etanol. Se recogieron los cristales que se separaron después de varias horas, lo que dió d-tartrato de 8-cloro-
15. -1,4-dimetil-6-(1-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiacepina(+), punto de fusión 176-178°. La re-cristalización en etanol dió producto con punto de fusión 182-184° y  $[\alpha]_D^{25} -24,96^{\circ}$  (0,9616% en metanol). La base amorfa liberada de esta sal mostró un giro de
20.  $[\alpha]_D^{25} + 37,6^{\circ}$  (c = 1,0% en cloruro de metileno).

EJEMPLO 20.

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

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

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

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

se disolvió el residuo en 50 cc de diclorometano.

Se lavó con 25 cc de hidróxido amónico diluido, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó, lo que dió 3a,4-dihidro-1-metil-8-(1-metil-2,3-dioxolan-2-il)-6-fenil-3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina  
5. bruta en forma de un aceite.

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

EJEMPLO 21.

- Se dejó reposar durante 18 horas una solución de 0,3 g (0,1000607 m) de 1-metil-8-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina,  
25. maleato metanol (2/1) en 10 cc (0,01 m) de ácido clor-

- hídrico LN. Se adicionó una pequeña cantidad de carbón y se filtró la mezcla reaccional. Se alcalinizó la solución con hidróxido amónico, se extrajo con 25 cc de diclorometano, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo en isopropanol y se adicionó 0,35 g (0,10015 m) de ácido pícrico en 5 cc de etanol. Se evaporó la solución y se cristalizó el residuo en metanol. La recristalización en una mezcla de tetrahidrofurano e isopropanol dió dipirato de 8-acetil-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en forma de prismas amarillos, punto de fusión 225-230°.

EJEMPLO 22.

- Se trató una solución de 1 g (0,00317 m) de dipirato de 8-acetil-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en 75 cc de etanol absoluto con 0,78 g (0,0205 m) de borohidruro sódico y después de 18 horas se evaporó la solución hasta sequedad. Se acidificó el residuo con ácido acético diluido, se alcalinizó con hidróxido amónico y se extrajo la mezcla con 75 cc de diclorometano. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron hasta sequedad. Se disolvió el aceite así obtenido en isopropanol y se adicionó 1,6 g (0,007 m) de ácido pícrico en 20 cc de etanol. Se filtró la sal.

precipitada y se recrystalizó dos veces en metanol, lo que dió dipiorato de 8-(1-hidroxietil)-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en forma de macarrones amarillos, punto de fusión 223-225°.

5. EJEMPLO 23.

Se concentraron los filtrados de la mezcla reaccional del ejemplo 22 y se separó por filtración el producto bruto. La recrystalización, por dos veces, en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol dió dipiorato de 8-(1-hidroxietil)-1-metil-6-fenil-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en forma de macarrones amarillos, punto de fusión 143-145°.

10.

EJEMPLO 24.

Se enfrió en un baño de hielo una solución de 56,4 g (0,20 moles) de 1,3-dihidro-7-etil-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 2,0 litros de tetrahidrofurano conteniendo 4 moles de monometilamina. A ello se adicionaron 33,0 cc (0,30 mol) de tetracloruro de titanio en 350 cc de benceno. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante tres días.

15.

20.

Se descompuso el tetracloruro de titanio con 100 cc de agua. Se separaron las sales inorgánicas mediante filtración. El filtrado se evaporó hasta sequedad en vacío. Se repartió el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se secó la fase de cloruro de

25.

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

5.

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

10.

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

15.

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

20.

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

25.

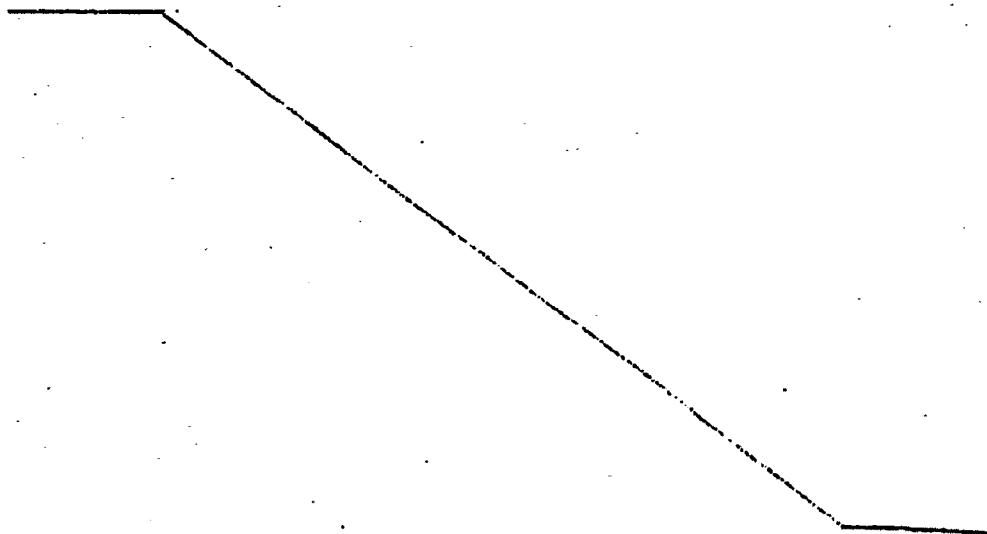
- pués de completada la adición se agitó la mezcla reaccional durante 1 hora a la temperatura del ambiente y durante 30 minutos en el baño de vapor. Se acidificó la solución enfriada con ácido acético glacial, se
5. diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. Se lavaron los extractos con agua,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

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

152-154°.

EJEMPLO 25.

5. Se adicionó en porciones nitrito sódico (27,6 g, 0,4 m), durante un período de 30 minutos, a una solución de 90,45 g (0,3 m) de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina en 400 cc de ácido acético glacial. Después de completada la adición se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 1 hora y se diluyó con 1 litro de agua
10. y se extrajo con cloruro de metileno. Se lavaron los extractos dos veces con agua y luego con solución acuosa de carbonato sódico al 10%. Se secó la solución y se evaporó, lo que dió 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-(N-nitrosometilamino)-3H-1,4-benzodiazepina en forma de un
15. aceite amarillo.



EJEMPLO 26

- Se adicionaron 0,3 g (0,00082 m) de isopropanol de 8-amino-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina a 5 cc de anhídrido acético y se calentó la mezcla reaccional en el baño de vapor durante 1 hora y luego se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 25 cc de diclorometano que se lavó con 15 cc de solución de carbonato potásico al 5%, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad. El producto, recristalizó por dos veces en una mezcla de metanol y acetato de etilo, dió 8-acetamido-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en forma de macarrones blancos, punto de fusión 326-331°.

EJEMPLO 27

- Se trató una solución de 0,8 g (0,0024 m) de 8-acetamido-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en 10 cc de N,N-dimetilformamida seca bajo nitrógeno con 0,13 g (0,003 m) de hidruro sódico al 55% en aceite mineral y después de 30 minutos se enfrió la mezcla reaccional en un baño de hielo. A la reacción agitada se adicionaron 0,43 g (0,003 m) de yoduro de metilo y después de 18 horas a la temperatura del ambiente se vertió la mezcla reaccional en agua.

La filtración dió el producto bruto que se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y éter, lo que dió 6-(2-fluorofenil)-1-metil-8-(N-metilacetamido)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en forma de prismas blancos desteñidos, punto de fusión 217-223°.

EJEMPLO 28

Se trató una solución de 0,3 g (0,000828 m) 6-(2-fluorofenil)-1-metil-8-(N-metilacetamido)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en 10 cc de metanol con 3 cc de ácido clorhídrico concentrado y se sometió a reflujo durante 1 hora. Se alcalinizó la solución con hidróxido amónico y luego se repartió entre 50 cc de diclorometano y 50 cc de agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el aceite residual en 10 cc de diclorometano y se filtró a través de Florisil. Se eluyó con éter-acetato de etilo y por último con acetato de etilo conteniendo metanol al 5%. Se evaporó esta última mezcla y se cristalizó en una mezcla de acetato de etilo y éter, lo que dió 6-(2-fluorofenil)-1-metil-8-metilamino-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en forma de prismas de color blanco desteñido, punto de fusión 255-259°.

EJEMPLO 29

Se trató una solución de 0,3 g (0,00082 m)

- de isopropanol de 8-amino-6-(2-fluorofenil-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en 0,5 cc de ácido sulfúrico con 4 g de hielo seguido de 0,2 g (0,0029 m) de nitrito sódico. Después de 5 minutos se adicionó.
5. a una solución preparada recientemente mediante la adición de 1 g (0,00625 m) de sulfato de cobre en 10 cc de agua y 1 g (0,00794 m) de sulfito sódico en 5 cc de agua y luego adicionándose a 8 g (0,116 m) de nitrito sódico en 40 cc de agua. Después de 15 minutos se
10. calentó la mezcla reaccional a 35° durante 5 minutos, se alcalinizó con solución de carbonato potásico al 10% y se extrajo con 100 cc de diclorometano. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se concentraron y se aplicaron a una placa de
15. capa gruesa de gel de sílice. Se reveló en una mezcla de acetato de etilo y etanol (10/1), y se desprendió por raspado la mancha que tenía un Rf de 0,5. La cristalización en metanol y la recristalización en una mezcla de diclorometanol y éter dió (2-fluorofenil-[2-(5-
20. -hidroximetil-2-metil-1-imidazolil)-5-nitrofenil]metano en forma de prismas de color blanco desteñido, punto de fusión 188-192°.

EJEMPLO 30

- Se calentó en el baño de vapor durante 3
25. horas una solución de 0,5 g (0,00137 m) de isopropanol

- de 8-amino-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en 20 cc de ácido fórmico y 5 cc (0,062 m) de formaldehído al 37% y luego se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 50 cc de diclorometano, se lavó con 15 cc de solución de carbonato potásico al 10 %, se seco sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El aceite residual se aplicó y reveló sobre 2 placas de gruesa capa de gel de sílice en una mezcla de acetato de etilo y etanol (7/1). Se separó por rascado el material que presentaba un Rf de 0,4, se lavó con metanol, se filtró y se evaporó. Se disolvió el aceite en éter y se adicionaron 5 cc de solución etanólica al 10% de ácido pícrico. Se filtró el precipitado y se recristalizó en una mezcla de tetrahidrofurano e isopropanol, lo que dió dipicrato de (2-fluorofenil) [2-(2-metil-5-dimetilamino-metil-1-imidazolil)-5-dimetilaminofenil]-metanona en forma de prismas amarillos, punto de fusión 228-230°C.

EJEMPLO 31

20. A) Se trató una solución de 3 g (0,00920 m) de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en 50 cc de agua y 0,5 cc (0,4092 m) de ácido sulfúrico concentrado con 1,5 g (0,0217 m) de nitrito sódico. Después de 18 horas se adicionó 0,5 cc más de ácido sulfúrico y 1,5 g de nitrito sódico y al

- oabo de 10 minutos se alcalinizó la reacción con hidróxido sódico 10N. Se extrajo la mezcla reaccional con 75 cc de diclorometano, que se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad. La cristalización del residuo en una mezcla de acetato de etilo y éter dió (2-fluorofenil)-2-(5-hidroximetil-2-metil-1-imidazolil)-5-clorofenilmetanona en forma de prismas blancos, punto de fusión 165-168°.
5. B) Se disolvió una solución de 1 g (0,00240 m) de diclorhidrato de 5-aminometil-1-(4-cloro-2-(2-fluorobenzoil)-fenil)-2-metilimidazol en 20 cc de agua y 1 g (0,0145 m) de nitrito sódico se adicionó lentamente con agitación en un baño de hielo. Después de 3 horas se alcalinizó la reacción con hidróxido sódico 10N y se extrajo con 50 cc de diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad. La cristalización en acetato de etilo dió (2-fluorofenil)-2-(5-hidroximetil-2-metil-1-imidazolil)-5-clorofenilmetanona en forma de prismas blancos, punto de fusión y p.f.m. con una muestra preparada como se ha indicado antes 163-166°.
10. Se adicionó 1 cc de ácido clorhídrico concentrado a una mezcla de 0,1 g (0,000273 m) de 8-amino-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-isopropanol y 5 cc de agua.
15. 20. 25.

- Se enfrió la reacción en un baño de hielo y se adicionaron lentamente, con agitación, 0,15 g (0,00217 m) de nitrito sódico. Después de 1 hora se vertió la mezcla reaccional en una solución de 0,2 g (0,00202 m) de
5. cloruro cuproso en 50 cc de agua que se había calentado a 70°. Después de 18 horas se alcalinizó la mezcla reaccional con hidróxido sódico, se extrajo con dicloro - metano (2 x 50 cc), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo se reveló sobre
10. una placa de gruesa capa del gel de sílice en una mezcla de acetato de etilo y metanol (10/1). Se separó por raspado el producto que presentó un Rf de 0,7, se agitó con metanol y se filtró. La evaporación y cristalización del producto bruto en una mezcla de acetato de etilo y
15. éter dió (2-fluorofenil)-2-(5-hidroximetil-2-metil-1-imidazolil)-5-clorofenilmetanona en forma de prismas blancos, punto de fusión y p.f.m. con una muestra auténtica 159-166°.

EJEMPLO 32

20. Se trató una solución de 0,5 g (0,00145 m) de (2-fluorofenil)-2-(5-hidroximetil-2-metil-1-imidazolil)-5-clorofenilmetanona en 25 cc de diclorometano con 0,15 cc (0,00155 m) de tribromuro de fósforo en un baño de hielo y después de 1 hora a la temperatura del
25. ambiente se vertió en 50 cc de amoníaco líquido. Des -

5. pués de evaporarse el amoniaco se repartió la mezcla reaccional entre 50 cc de diclorometano y agua. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se concentró la solución y se aplicó el residuo a 2 placas de gruesa capa de gel de sílice que se revolaron en una mezcla de acetato de etilo/metanol al 10%.

10. El compuesto que presentó un Rf de 0,6 se separó por rascado, se agitó con metanol y se filtró. Se trató la solución con 0,1 g (0,000962 m) de ácido maleico y se evaporó. La sal residual se cristalizó en una mezcla de isopropanol y éter, lo que dió el maleato de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiacopina en forma de prismas blancos, punto de fusión y mmp con una muestra auténtica 112-115<sup>a</sup> (punto de fusión del producto solvatado).  
15. La base se obtuvo repartiendo la sal entre diclorometano y agua, ajustando el pH, separando las fases y evaporando la fase orgánica. La cristalización del producto en éter dió prismas blancos, punto de fusión p.f.m. con una muestra auténtica 154-157<sup>a</sup>.  
20.

### EJEMPLO 33

25. Se agitó durante 1 hora y media una mezcla de 9,75 g (0,03 m) de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiacopina, 200 cc de cloruro

- de metileno y 12 g (0,07 m) de ácido m-cloroperbenzoico. Luego se extrajo la solución con 3 x 150 cc de ácido clorhídrico 1N. Se lavaron los extractos con éter, se alcalinizaron con amoníaco y se extrajeron con cloruro de metileno. Se secaron los extractos de cloruro de metileno y se evaporaron y se cristalizó el residuo en acetato de etilo, lo que dió producto que se purificó ulteriormente mediante cromatografía sobre 100 g de gel de sílice utilizando 5% (v/v) de etanol en cloruro de metileno. Se combinaron las fracciones límpidas y se evaporaron. La cristalización del residuo en acetato de etilo/éter dio 5-óxido de 8-cloro-6-(2-fluorodetil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en forma de cristales incoloros, punto de fusión 245-246° (desc.).

15.

EJEMPLO 34

- Se calentó en el baño de vapor durante 24 horas una solución de 4 g de 5-óxido de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en 100 cc de anhídrido acético. Se evaporó el reactivo bajo presión reducida, por último azcotrópicamente con xileno. Se cromatografió el residuo sobre 80 g de gel de sílice utilizando cloruro de metileno al 20% (v/v) en acetato de etilo. La cristalización de las fracciones límpidas en cloruro de metileno/éter

25.

dio 4-acetoxi-8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en forma de cristales incoloros, punto de fusión 201-202°.

EJEMPLO 35

5. Se adicionó 4-acetoxi-8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina (0,5 g, 1,3 mmol) a 40 cc de metanol conteniendo 4 mmol de metóxido sódico. Después de agitarse bajo nitrógeno durante media hora a la temperatura del ambiente se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en agua y se acidificó la solución con ácido acético. Se recogieron los cristales precipitados y se disolvieron en cloruro de metileno. Se secó la solución y se evaporó y el residuo se cristalizó en cloruro de metileno/éter, lo que dió 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-4-hidroxi-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en forma de cristales incoloros, punto de fusión 185-186°.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 36

20. Se trató una solución de 10 g (0,0358 m) de 7-ciano-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 150 cc de tetrahidrofurano seco bajo argón con 2,4 g (0,0537 m) de hidruro sódico al 54% y la mezcla reaccional se agitó y sometió a reflujo durante 1 hora. Esto se enfrió a 0° y se adicionaron
- 25.

- 13,7 g (0,0537 m) de cloruro fosforodimorfolídico. Después de 18 horas se filtró la mezcla reaccional, se concentró hasta volumen reducido y se adicionó éter. Se filtró el precipitado y se recristalizó en una mezcla de diclorometano y éter, lo que dió 7-ciano-5-(2-fluorofenil)-2-bis-(morfolino)fosfiniloxi-3H-1,4-benzodiazepina en forma de macarrones blancos, de punto de fusión 194-197°.

EJEMPLO 37

10. Se adicionó 1,2 g (6 mmoles) de cloruro de p-toluensulfonilo a una solución de 1,6 g (5 mmoles) de 8-cloro-5,6-dihidro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en 10 cc de piridina. Después de permanecer a la temperatura del ambiente durante 19 horas se diluyó la mezcla reaccional con agua y se extrajo con cloruro de metileno. Se secó el extracto orgánico y se concentró en vacío hasta sequedad. El residuo cristalizó en una mezcla de cloruro de metileno-éter dió 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidro-1-metil-5-(4-metil-fenilsulfonil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepina fundente a 252-253°. Después de recristalización en tetrahidrofurano el producto puro formó prismas amarillos con el mismo punto de fusión.
25. Se adicionó 1,1 g de tercibutóxido potásico

- a una solución agitada de 2,4 g (5 mmoles) de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidro-1-metil-5-(4-metilfenil-sulfonil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en 120 cc de tetrahidrofurano seco. Después de agitarse a la temperatura del ambiente durante 2 horas se vertió la mezcla reaccional en agua helada y se extrajo con una mezcla al 50% de éter y éter de petróleo. Se secó el extracto orgánico y se concentró en vacío hasta sequedad. El residuo cristalizado en una mezcla de éter-éter de petróleo, dio 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina fundente a 152-153°. El punto de fusión mixto con una muestra auténtica no dió depresión.

EJEMPLO 38

15. Se adicionó lentamente a 1,2 g (31 mmoles) de borohidruro sódico a una solución agitada de 1,2 g (3,5 mmoles) de 5-óxido de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en 120 cc de etanol. Después de agitarse durante 4 horas y media a la temperatura del ambiente se diluyó la mezcla reaccional con alrededor de 175 cc de agua y se separó por filtración el producto fundente a 246-248°. Después de recristalización en una mezcla de cloruro de metileno/éter la 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidro-5-hidroxi-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodia-

cepina formó agujas incoloras de punto de fusión 251-252°.

- Se dejó a la temperatura del ambiente durante 19 horas una solución de 0,3 g de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidro-5-hidroxi-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en una mezcla de 10 cc de piridina y 2 cc de anhídrido acético. Se concentró la mezcla reaccional en vacío hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 20 cc de metanol y se adicionó 0,2 g de metóxido sódico. Después de permanecer a la temperatura del ambiente durante 45 minutos se concentró la mezcla reaccional en vacío hasta sequedad. El residuo se repartió entre cloruro de metileno y agua. Se separó la fase orgánica, se socó y se concentró en vacío hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en una mezcla de cloruro de metileno/éter y dio material de partida fundente a 255-256°. La concentración del filtrado y la cristalización del residuo en éter dió 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina fundente a 158-160°. El punto de fusión mixto con una muestra auténtica no dió depresión.

EJEMPLO 39

- Se dejó a la temperatura del ambiente durante 18 horas una solución de 1,5 g de 8-cloro-5,6-dihidro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en una mezcla de 10 cc de piridina y 5 cc

- de anhídrido acético. Se concentró la mezcla reaccional en vacío hasta sequedad. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno y se lavó con hidróxido potásico diluido. Se separó la fase orgánica, se secó y se concentró en vacío hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en una mezcla de cloruro de metileno, éter, y éter de petróleo y dió 5-acetil-8-cloro-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidro-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina fundente a 185-186°. Después de recristalización en cloruro de metileno el producto puro formó prismas incoloros fundentes a 186-187°.

EJEMPLO 42 -

- Se adicionó lentamente 27,8 g de polvo de zinc a una solución agitada de 27,8 g (92 mmoles) de DI-2-amino-metil-7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina en una mezcla de 450 cc de cloruro de metileno y 300 cc de ácido acético. Después de agitarse a la temperatura del ambiente durante 4 horas se filtró la mezcla reaccional sobre Celite. Se diluyó el filtrado con agua helada, se alcalinizó con solución de hidróxido potásico al 50% y se extrajo con cloruro de metileno. Se separó el extracto orgánico, se secó y se concentró en vacío hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en éter y dió 2-aminometil-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina

fundente a 119-120°. Después de recristalización en éter el producto puro formó prismas ligeramente amarillos que fundieron a 127-128°.

5. El clorhidrato se preparó tratando una solución de la base en isopropanol con un exceso de ácido clorhídrico concentrado. Después de la recristalización de la sal en una mezcla de agua e isopropanol el producto puro formó agujas ligeramente amarillas, fundentes a 268-271°.
10. A) Se sometió a reflujo, durante 4 horas, una solución de 3 g (10 mmoles) de 2-aminometil-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1-metil-3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina racémica en una mezcla de 30 cc de xileno y 10 cc de trietilortoacetato (97%). Se diluyó la mezcla reaccional con éter y se extrajo con ácido clorhídrico diluido enfriado por hielo. Se alcalinizó el extracto ácido con hidróxido potásico diluido y se extrajo con cloruro de metileno. Se separó la fase orgánica, se secó y se concentró en vacío hasta sequedad. El residuo
15. se cristalizó en éter y dió 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-3a,4,5,6-tetrahidro-1-metil-3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina (Isómero A) fundente a 187-189°. Después de recristalización en una mezcla de cloruro de metileno y éter el producto puro formó prismas ligeramente amarillos y fundentes a 189-190°.
- 20.
- 25:

- B) Se adicionó lentamente 2,5 g de polvo de zinc a una solución agitada de 2,5 g de 8-cloro-3a,4-dihidro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-3H-imidazo[1,5a][1,4]-benzodiazepina en una mezcla de 100 cc de cloruro de metileno y 25 cc de ácido acético. Después de agitarse a la temperatura del ambiente durante 4 horas, se filtró la mezcla reaccional sobre Celite. Se diluyó el filtrado con agua helada, se alcalinizó con hidróxido potásico al 50% y se extrajo con cloruro de metileno. Se separó el extracto orgánico, se secó y se concentró en vacío hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en éter y dio la 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-3a,4,5,6-tetrahidro-1-metil-3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina (Isómero A) que resultó idéntico al producto preparado anteriormente, punto de fusión y p.f.m. 189-190°.

- C) Se hidrogenó a la temperatura del ambiente y a la presión atmosférica, en presencia de 0,4 g de óxido de platino prohidrogenado, una solución de 3,2 g (10 mmols) de 8-cloro-3a,4-dihidro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en 50 cc de ácido acético y 10 cc de agua. Al cabo de 15 minutos se absorbieron 10 mmols de hidrógeno. Se separó el

- catalizador por filtración y se concentró el filtrado en vacío hasta sequedad. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno y se lavó con un exceso de carbonato sódico diluido y enfriado por hielo. Se separó la fase orgánica, se secó y se concentró en vacío hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en una mezcla de éter/éter de petróleo y dió 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-3a,4,5,6-tetrahidro-1-metil-3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina (Isómero B) fundente a 108-110°. Después de recristalización en éter el producto puro formó prismas incoloros fundentes a 110-112°.
- 5.
- 10.

- Se agitó y sometió a reflujo durante 2 horas una mezcla de 2,9 g de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-3a,4,5,6-tetrahidro-1-metil-3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, 90 cc de tolueno y 15 g de dióxido de manganeso activado. Se filtró la mezcla reaccional sobre Hyflo y se concentró el filtrado en vacío hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en éter y dió 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina que no dió depresión del punto de fusión con una muestra auténtica.
- 15.
- 20.

#### EJEMPLO 41

- Se hidrogenó en presencia de 17 g de níquel Raney a una presión inicial de 155 libras por pulgada.
- 25.

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

- tilaminometil-7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-  
-1H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 213-215°. Las  
siembras se obtuvieron mediante cromatografía sobre  
gel de sílice (40 veces la cantidad) utilizando etanol  
al 10% (v/v) en cloruro de metileno para elución. La  
5. muestra analítica se recristalizó en acetato de etilo/  
hexano y presentó un punto de fusión de 215-217°.
- Se calentó a 150-170° durante 10 minutos,  
una mezcla de 0,5 g de 1-acetil-2-acetilamino-metil-  
10. -7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzo-  
diazepina y 10 g de ácido polifosfórico. Se disolvió  
la mezcla reaccional enfriada en agua helada y se alcali-  
nizó la solución con amoníaco. Se extrajo la base  
precipitada con cloruro de metileno. Se lavaron los  
15. extractos con agua, se secaron sobre sulfato sódico  
y se evaporaron. El residuo se cromatografió sobre 10 g  
de gel de sílice utilizando metanol al 20% en cloruro  
de metileno. Se combinaron las fracciones limpiadas y  
se evaporaron. El residuo se cristalizó en éter, lo  
20. que dió 8-cloro-3a,4-dihidro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-  
3H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión  
142-144°.

EJEMPLO 42.

25. Se hidrogenó a la presión atmosférica y a  
la temperatura del ambiente durante 2 horas y tres

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

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

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

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

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

5. EJEMPLO 43

- Se enfrió a 0° una solución de 0,3 g (0,0103 m) de 6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en 2 cc de ácido sulfúrico concentrado y se instiló una solución de 0,11 g (0,011 m) de nitrato potásico en 1,5 cc de ácido sulfúrico concentrado.
10. Después de 18 horas a la temperatura del ambiente se adicionaron 20 mg más (0,0002 m) de nitrato potásico y se agitó la mezcla reaccional durante 5 horas y luego se vertió en un vaso conteniendo hielo. Se alcalinizó
15. la mezcla con hidróxido amónico y se extrajo con 50 cc de diclorometano que se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el aceite en 3 cc de diclorometano y se aplicó a una placa de gruesa capa de gel de sílice que
20. se reveló en una mezcla de acetato de etilo y etanol (3-1). Se separó por rascado el producto nitrado de la placa y se agitó con una mezcla 1:1 (v/v) de metanol y diclorometano y se filtró. Se evaporó el filtrado y se cristalizó el residuo en metanol. La recristalización
25. en una mezcla de diclorometano y éter de petróleo

dió 6-(2-fluoro-5-nitrofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en forma de prismas blancos, punto de fusión 199-203<sup>a</sup>.

EJEMPLO 44

5. Se repartió 41,3 g de diclorhidrato de 8-cloro-1,4-dimetil-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina entre cloruro de metileno y amoniaco acuoso. Se lavó la solución de cloruro de metileno con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó, lo que dió la base libre. Este material se disolvió en 50 cc de 2-propanol y se trató la solución con una solución de 12 g de ácido maleico en 40 cc de 2-propanol. Se diluyó gradualmente la solución con 300 cc de éter. Se recogieron los cristales precipitados y se secaron,
10. lo que dió maleato de 8-cloro-1,4-dimetil-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 130-132<sup>a</sup> después de recristalización en etanol/éter
- 15.

EJEMPLO 45

20. Se enfrió en un baño de hielo una solución de 5 g (0,00153 m) de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en 75 cc de dicloruro de etileno seco y se adicionaron 5 g (0,0352 m) de trifluoro de boro eterato. Después de 10 minutos se adicionó con agitación 4 g (0,091 m) de óxido de etileno en 5 cc de dicloruro de etileno. Al cabo de
- 25.

1 hora a la temperatura del ambiente se alcalinizó la mezcla con una solución de carbonato potásico en agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. Se disolvió el residuo en 50 cc de diclorometano y se filtró a través de 150 g de Florisil. Se eluyó el Florisil con 750 cc de diclorometano y luego con 750 cc de éter.

5.

Se evaporó la solución de diclorometano y se repartió entre 100 cc de éter y 100 cc de ácido clorhídrico 0,5N. Se separó la fase ácida, se alcalinizó con hidróxido amónico y se extrajo con 100 cc de diclorometano que se secó y evaporó. Se disolvió el aceite en 15 cc de isopropanol y se adicionó 0,8 g (0,0069 m) de ácido maleico. Se calentó la solución en el baño de vapor durante 5 minutos, se enfrió y se adicionó éter. Se filtró el precipitado y se recristalizó en una mezcla de metanol y éter, lo que dió maleato de 2-cloro-13a-(2-fluorofenil)-12,13a-dihidro-6-metil-9H-11H-imidazo[1,5-a]oxazol-3,2-d/1,4/benzodiazepina en forma de prismas blancos, punto de fusión 195-200°.

10.

15.

20.

La solución etérea del Florisil se concentró, se filtró y se recristalizó en éter, lo que dió la base en forma de prismas blancos, punto de fusión 178-180°.

#### EJEMPLO 45

25.

Se trató en porciones bajo argón una solución

- agitada de 29,9 g (0,1 m) de 1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-7-nitro-2H-1,4-benzodiacopin-2-ona en 500 cc de tetrahidrofurano seco con 5,5 g (0,125 m) de una dispersión de aceite mineral al 54% de hidruro sódico y se prosiguió la agitación durante 1 hora más. Se adicionó cloruro de dimorfolinofosfina (38 g, 0,15 m) a la solución oscura de una vez, y se prosiguió la agitación bajo argón durante 8 horas. Se filtró la mezcla oscura resultante sobre un medio filtrante y se concentró en vacío a 50°, lo que dió una goma oscura. Después de agitarse la goma oscura a la temperatura del ambiente en 75 cc de acetato de etilo se produjo la cristalización, lo que dió una pasta. Después de enfriamiento en un baño de hielo durante 30 minutos se filtró la mezcla y se lavó el sólido de color tostado claro 3 veces con porciones de 35 cc de éter/acetato de etilo 2:1 y por último con éter. El secado al aire en el embudo dió 5-(2-fluorofenil)-2-[bis(morfolino)-fosfiniloxil]-7-nitro-3H-1,4-benzodiacopina casi pura. La recristalización en 15 veces la cantidad de acetato de etilo dió agujas de color blanco desteñido, punto de fusión 169-172°.

EJEMPLO 47

- Se adicionó en porciones hidruro sódico al 54% en dispersión de aceite mineral (11 g, 0,25 m) a una solución agitada de 63,2 g (0,2 m) de 7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiacopin-2-ona en 1 litro de tetrahidrofu-

- rano bajo argón. Después de someterse a reflujo en un baño de vapor durante 1 hora se enfrió la solución a la temperatura del ambiente y se trató con 76,2 g (0,3 m) de cloruro dimorfolinofosfínico en porciones. Se prosiguió la agitación
5. a la temperatura del ambiente durante 5 horas. Se filtró la mezcla oscura a través de Celite. La concentración del filtrado en vacío y la ebullición del residuo oscuro con éter dió cristales de color tostado de 7-bromo-2-[bis(morfolino) fosfiniloxi]-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepina. Se recristalizó una muestra disolviéndola en 2 cc de cloruro de metileno, filtrándola, diluyéndola con 10 cc de acetato de etilo y sometiéndola a enfriamiento en un baño de hielo, lo que dió placas de color tostado claro punto de fusión 180-182° (desc.).
- 10.

EJEMPLO 48

15. Se adicionaron 6 g (0,125 m) de dispersión de hidruro sódico (50% en aceite mineral) a una solución de 28,1 g (0,1 mol) de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 300 cc de tetrahidrofurano seco. Después de agitarse durante 1 hora a la temperatura
20. del ambiente se adicionaron 30,2 g (0,12 m) de cloruro dimorfolinofosfónico y se prosiguió la agitación durante 4 horas. Se cristalizó el producto con la adición de agua y éter. Se recogió el filtrado y se disolvió en cloruro de metileno. Se secó la solución y se evaporó el residuo.
25. se cristalizó en acetato de etilo, lo que dió 7-nitro-2-

[bis(morfolino)-fosfiniloxi]-5-fenil-3H-1,4-benzodiacopina  
bruta, punto de fusión 208-209°.

EJEMPLO 49

5. Se dejó reposar a la temperatura del ambiente durante 3 horas una solución de 25 g de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiacopin en 50 cc de agua y 50 cc de ácido clorhídrico concentrado. Después de la adición de 250 cc de 2-propanol se evaporó parcialmente la mezcla bajo presión reducida sin calentamiento. Se añadieron 200 cc más de 2-propanol y se reanudó la evaporación parcial. Se recogieron los cristales precipitados y se lavaron bien 2-propanol y éter, lo que dió diclorhidrato de 5-amino-  
10. metil-1-[4-cloro-2-(2-fluorobenzoil)fenil]-2-metilimidazol, punto de fusión 302-307° (desc.). La muestra analítica se  
15. recristalizó en metanol/2-propanol sin calentamiento.

EJEMPLO 50

20. Se agitó a la temperatura del ambiente durante 2 días una mezcla de 49,9 g (0,2 moles) de 2-amino-5-cloro-2'-fluorobenzofenona, 38,0 (0,3 moles) de 2,2-dicloro-propanol; 18,0 g (0,11 moles) de sulfato de hidroxilamina y 500 cc de etanol.

25. Se diluyó la mezcla con 200 cc de solución acuosa de carbonato sódico al 10% <sup>con</sup> vigorosa agitación. De la solución precipitó un material gomoso y se diluyó la solución con 1,0 litro de agua helada. Se extrajo la solución con 3x300 cc

de diclorometano. Se combinaron los extractos, se secaron sobre sulfato sódico se filtraron y se concentraron hasta sequedad en vacio. El residuo se cristalizó en diclorometano y éter de petróleo, lo que dió 3-óxido de 6-cloro-2-(1,1-

5. dicloroetil)-1,2-dihidro-4-(2-fluorofenil)-quinazolina, en forma de prismas amarillos, punto de fusión 195-198° (desc.)

Se adicionaron 3,8 cc de nitrometano a 50,0 cc de dimetilformamida con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno.

10. Se enfrió la solución a 0° y se adicionó en porciones 1,3 g (0,012 moles) de butóxido terciario potásico. Se mantuvo la temperatura a 0-10° por medio de un baño de hielo. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 1 hora.

15. Se enfrió la mezcla a 5° con agitación y se adicionaron 2,2 g (0,006 moles) de quinazolina a una temperatura comprendida entre 5° y 9° en porciones. Después de completada la adición se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 17 horas.

Se virtió la mezcla reaccional en agua helada y diclorometano neutralizándose con ácido acético glacial.

20. Se lavó el diclorometano con agua, salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de filtración y concentración se obtuvo un residuo de color ambar que se cristalizó con acetato de etilo. Se recogieron los cristales y se secaron, lo que dió 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-
25. -3-metil-2-nitrometilen-2H-1,4-benzodiacopin en forma de

prismas de color naranja, punto de fusión 198-200°. La recristalización en diclorometano/acetato de etilo dió material puro, punto de fusión 216-218° (desc.).

EJEMPLO 51

5. Se enfrió en un baño de hielo una solución de 0,7 g (0,00203 m) de (2-fluorofenil)-[2-(5-hidroximetil-2-metil-1-imidazolil)-5-clorofenil]-metanona en 40 cc de diclorometano seco y se adicionó con agitación 0,22 cc (0,00227 m) de tribromuro de fósforo. Al cabo de 1 hora a
10. la temperatura del ambiente se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se adicionaron 2 cc (0,0328 m) de etanolamina. Se agitó la solución durante 2 horas a la temperatura del ambiente, se sometió a reflujo durante 1 hora y luego se virtió en 50 cc de agua. Se separó la fase orgánica, se
15. secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró hasta volumen reducido. Se revoló el residuo sobre 4 placas de gruesa capa de gel de sílice en una solución de metanol al 5% en acetato de etilo (v/v). Se separó de la placa el material correspondiente a un Rf de 0,5 y se trató con me-
20. tanol. Se filtró la solución se evaporaron los filtrados. Se cristalizó el residuo en éter, lo que dió 2-cloro-13a--(2-fluorofenil)-12,13a-dihidro-6-metil-9H-11H-imidazo-[1,5-alexazolo[3,2-d][1,4]benzodiacépina. La recristalización en una mezcla de metanol y éter dió producto puro en
25. forma de prismas blancos, punto de fusión y p.f.m. con una

muestra auténtica 176-181<sup>a</sup>.

EJEMPLO 52

Se disolvieron 9,5 cc de nitrometano en 100 cc de dimetilformamida bajo nitrógeno y con agitación se adicionaron 5,0 g (0,045 moles) de butóxido terciario potásico a 0-10<sup>o</sup> y se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 1 hora. Luego se enfrió la mezcla sobre hielo y se adicionaron lentamente, a una temperatura inferior a 9<sup>o</sup>, 5,1 g (0,015 moles) de 3-óxido de 6-cloro-2-diclorometil-1,2-dihidro-4-fenilquinazolina. La mezcla reaccional se agitó a la temperatura del ambiente durante 17 horas.

Se vertió la mezcla en agua helada y diclorometano y se volvió ligeramente ácida con ácido acético glacial. Se volvió a extraer la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron consecutivamente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron hasta sequedad en vacío, lo que dio un residuo de color ambar. La cristalización en etanol hirviente dió 4-óxido de 7-cloro-3-dihidro-2-nitrometilen-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina en forma de prismas amarillos, punto de fusión 245-248<sup>o</sup> (desc.). La mezcla con material auténtico no dió depresión del punto de fusión.

EJEMPLO 53

5. Se adicionó terciotóxido potásico (3,37 g, 0,03 m) a una suspensión agitada de 3,5 g (0,01 m) de 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2-nitrometilen-2H-1,4-benzodiazepina en 100 cc de dimetilformamida enfriada a -20°. Después de agitarse bajo nitrógeno durante 10 minutos a esta temperatura se adicionaron 2,13 g (0,015 m) de yoduro de metilo y se prosiguió la agitación durante 10 minutos. Se neutralizó la mezcla reaccional con la adición de ácido acético glacial y se repartió entre agua y cloruro de metileno. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. Se cristalizó el residuo en cloruro de metileno/acetato de etilo, lo que dió 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-3-metil-2-nitrometilen-2H-1,4-benzodiazepina en forma de cristales amarillos, punto de fusión 215-218°. La muestra analítica se recrystalizó en los mismos disolventes, punto de fusión 216-218°.

20. EJEMPLO 54

25. Se hirvió durante 15 minutos una mezcla de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-carboxamida (64 mg, 0,2 mmol), hidruro de litio-aluminio (15 mg, 0,4 mol) en THF seco (3 cc). Se templó la mezcla reaccional enfriada mediante la adición de solución acuosa saturada de sulfato sódico. El

- análisis de cromatografía de capa delgada de la solución resultante mostró la presencia del material de partida como el componente principal mas móvil y la base libre 2-aminometil-7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina como el componente secundario. La solución se transfirió directamente a una placa de cromatografía de capa delgada preparativa de 20 x 20 cm<sup>2</sup> (gel de sílice) y se reveló la placa con etanol. Se separó la banda amarilla inferior y se extrajo dos veces con metanol/cloruro de metileno (2:1). La evaporación del extracto filtrado dejó un aceite incoloro limpido. Este se recogió en etanol (1 cc), se trató con ácido maleico en exceso (50 mg), se desprendió por rascado y se guardó durante una noche en el congelador. Se recogieron los cristales amarillos, se lavaron con éter y se secaron al aire. El producto se identificó como el dimaleato de 2-aminometil-7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina por comparación de su espectro infrarrojo en Nujol, y de su punto de fusión 185-186,5° con el de la muestra auténtica (p.f. 186°). El punto de fusión de la mezcla fue de 184-187°.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 55

- Se agitó en un baño de hielo una mezcla de 10 g (0,036 m) de 1,3-dihidro-5-fenil-2H-tieno[3,2-e]-[1,4]diazepin-2-ona en 50 cc de benceno y 300 de tetra-
- 25.

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

- se evaporó. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/hexano dió 2-(N-nitrosometilamino)-5-fenil-3H-tieno[3,2-e][1,4]diazepina en forma de cristales amarillos, punto de fusión 156-159°. La muestra analítica se recrystalizó en éter/hexano, punto de fusión 158-160°.
- 5.
- Se adicionó 2-(N-nitrosometilamino)-5-fenil-3H-tieno[3,2-e][1,4]diazepina (5,7 g, 0,02 m) a una mezcla de 15 cc de nitrometano, 4,5 g de tercibutóxido potásico y 60 cc de dimetilformamida que se había agitado durante 10 minutos a la temperatura del ambiente. Después de la adición se agitó la mezcla reaccional bajo nitrógeno y se calentó en el baño de vapor durante 10 minutos. Después de acidificación con 4 cc de ácido acético glacial se repartió la mezcla entre cloruro de metileno/tolueno y solución saturada de bicarbonato sódico. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó y se evaporó. La cristalización del residuo en metanol con siembra dió 1,2-dihidro-2-nitrometilen-5-fenil-3H-tieno[3,2-e][1,4]diazepina en forma de cristales amarillos, punto de fusión 160-163°. Las siembras se obtuvieron mediante purificación cromatográfica sobre 30 veces la cantidad de gel de sílice utilizando 10% (v/v) de acetato de etilo en cloruro de metileno. La muestra analítica se recrystalizó en metanol, punto de
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

fusión 163-164°.

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

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

EJEMPLO 56

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

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

5.

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

10.

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

15.

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

20.

25.

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

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

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

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

EJEMPLO 57

10. Se enfrió en un baño de hielo una solución de 50 g (0,161 m) de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona en 900 cc de tetrahidrofurano seco y 300 cc de benceno seco, se insufló metilamina hasta que se saturó la solución y se instiló con agitación una solución de 40 g (0,209 m) de tetracloruro de titanio en 100 cc de benceno. Al cabo de 4
15. horas a la temperatura del ambiente se adicionaron unos pocos gramos de hielo y se filtró la mezcla reaccional. Se lavó el precipitado varias veces con tetrahidrofurano caliente y se evaporaron los filtrados combinados. Se repartió el residuo entre 250 cc de diclorometano y 200
20. cc de agua y se filtraron. Se separó la solución de diclorometano, se secó y se evaporó. Se recrystalizó este residuo y el precipitado en una mezcla de tetrahidrofurano y etanol, lo que dió 7-cloro-5-(2-clorofenil)-2-metilamino-3H-tieno[2,3-e][1,4]diazepina. Para análisis se
25. recrystalizó una muestra en una mezcla de tetrahidro-

furano y hexano, lo que dió prismas de color amarillo pálido, punto de fusión 259-262°.

- Se enfrió en un baño de hielo una mezcla
5. de 40 g (0,123 m) de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-2-metilamino-3H-tieno[2,3-c][1,4]diazepina, 700 cc de diclorometano y 350 cc de piridina y se insufló cloruro de nitrosilo durante 20 minutos con agitación. Al cabo de 1 hora se prosiguió la insuflación durante 5.
10. minutos más y luego se adicionaron lentamente 600 de agua. Se separó la fase de diclorometano, se lavó con 200 cc de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el aceite en diclorometano y se filtró a través de 400.
15. g de Florisil. Esto se cluyó con diclorometano y luego con éter. La cristalización de la fracción diclorometánica en una mezcla de éter y éter de petróleo dió 7-cloro-5-(2-clorofenil)-2-N-nitrosometilamino)-3H-tieno[2,3-c][1,4]diazepina y se obtuvo más pro-
20. ducto de la fracción etérea. Se recrystalizó una muestra para análisis en una mezcla de éter y éter de petróleo, lo que dió prismas amarillos, punto de fusión 104-107°.
25. EJEMPLO 58.

5. Se enfrió en un baño de hielo una solución de 6,8 g (0,0255 m) de 6,8-dihidro-3-etil-1-metil-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4]diacopin-7(1H)-ona en 125 cc de tetrahidrofurano seco y 50 cc de benceno seco y se insufló metilamina hasta que se saturó la solución. Luego se instiló, con agitación, una solución de 6,3 g (0,0331 m) de tetracloruro de titanio en 20 cc de benceno y al cabo de 18 horas a la temperatura del ambiente se sometió a reflujo la mezcla durante 30 minutos. Se enfrió la solución, y se trató con 4 g de hielo. Se filtró la mezcla reaccional y se lavó el precipitado con tetrahidrofurano y luego con diclorometano. Se evaporaron los filtrados combinados hasta sequedad y se cristalizó el residuo en una mezcla de metanol y éter y se recrystalizó en una mezcla de diclorometano y éter, lo que dió 3-etil-1,6-dihidro-1-metil-7-metilamino-4-fenil-pirazolo [3,4-e][1,4]diacopina en forma de prismas de color blanco desteñido, punto de fusión 218-221°.
- 10.
- 15.
- 20.

25. Se agitó en un baño de hielo una solución de 5,6 g (0,0199 m) de 3-etil-1,6-dihidro-1-metil-7-metilamino-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4]diacopina en 100 cc de diclorometano y 50 cc de piridina y se

- insufló cloruro de nitrosilo durante 10 minutos.  
Después de 2 horas a la temperatura del ambiente se insufló cloruro de nitrosilo durante 5 minutos más.  
Se dejó reposar la mezcla durante 30 minutos cuando se  
5. virtió en 200 cc de agua helada. Se separó la fase orgánica, se lavó con 100 cc de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró a través de 100 g de Florisil. Se lavó a fondo el Florisil con éter y se evaporaron los filtrados combinados hasta sequedad. El derivado  
10. N-nitroso intermediario no se purificó ulteriormente, pero se utilizó en la etapa siguiente.

EJEMPLO 59

- Se agitó a la temperatura del ambiente durante 4 horas una mezcla de 3,3 g (0,01 n) de 4-óxido  
15. de 7-cloro-1,3-dihidro-2-nitrometilen-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina, 3,3 cc de tricloruro de fósforo y 300 cc de cloruro de metileno. Se lavó la solución con solución acuosa de carbonato sódico al 10%, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. Se purificó el producto bruto  
20. mediante cromatografía sobre 100 g de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10% (v/v) en cloruro de metileno. Se cristalizaron las fracciones lípidas combinadas en cloruro de metileno/hexano, lo que dió  
25. 7-cloro-1,3-dihidro-2-nitrometilen-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina en forma de cristales de color amarillo claro,

punto de fusión 184-186°.

EJEMPLO 60

- Se agitó a la temperatura del ambiente durante 15 minutos una mezcla de 3,6 g (0,01 m) de
5. 7-bromo-2-(N-nitrosometilamino)-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepina, 30 cc de dimetilformamida, 5 cc de nitrometano y 2 g (0,018 m) de tercibutóxido potásico y luego se calentó lentamente. Cuando la temperatura alcanzó 100° se enfrió la mezcla y se neutralizó con la
10. adición de ácido acético glacial. Se precipitó el producto con la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado y se recogió, se lavó con agua y se disolvió en cloruro de metileno. Se secó la solución sobre sulfato sódico y se evaporó. La cristalización del residuo
15. en cloruro de metileno/etanol dio 7-bromo-1,3-dihidro-2-nitrometilon-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepina en forma de un producto de color amarillo claro, punto de fusión 232-235°, (desc.). Para el análisis se recristalizó en tetrahidrofurano/etanol, punto de fusión 240-
20. -245° (desc.).

EJEMPLO 61

- Se trató una solución de 2,8 g (0,00932 m) de DL-2-aminometil-7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina en 40 cc de diclorometano con 2,5
25. g (0,0119m) de anhídrido de ácido trifluoroacético y al

- cabo de 5 minutos se lavó con 15 cc de solución de carbonato potásico al 10%, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en diclorometano y se recrystalizó en una mezcla de diclorometano y hexano, lo que dió 7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2-trifluoroacetaminonetil-1H-1,4-benzodiazepina en forma de prismas de color anarillo pálido, punto de fusión 140-143°.

EJEMPLO 62

10. Se adicionó 1,8 g (0,039 n) de 54% de hidruro sódico bajo argón y con agitación a una solución de 10 g (0,0264 n) de 5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-7-yodo-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 140 cc de tetrahidrofurano seco. Se sometió a reflujo la mezcla reaccionante durante 1 hora, se enfrió a 0° y se adicionaron 10,8 g (0,0422 n) de cloruro fosforodimorfolinico. Al cabo de 18 horas se filtró la solución, se concentró hasta volumen reducido y se adicionó éter. Se filtró el sólido y se recrystalizó en una mezcla de diclorometano y éter, lo que dió 5-(2-fluorofenil)-7-yodo-2-bis(norfolino)-fosfiniloxi-3H-1,4-benzodiazepina en forma de placas blancas, punto de fusión 104-112°.

20. Se enfrió a 0° bajo argón una solución de 27 g (0,443 n) de nitrometano en 450 cc de sulfóxido de dimetilo seco y luego se adicionaron 5,4 g (0,119 n)

- de hidruro sódico al 54% con agitación. Al cabo de 2 horas a la temperatura del ambiente se enfrió la mezcla a 0° y se adicionó de una vez 39,5 g (0,066 m) de 5-(2-fluorofenil)-7-yodo-2-bis-(morfolino)-fosfiniloxi-3H-1,4-benzodiacepina. Se agitó la mezcla reaccional durante 18 horas y luego se vertió en 3 litros de hielo y agua que contenían 15 cc de ácido acético. Esto se filtró, se disolvió el precipitado en 700 cc de diclorometano que se lavó luego con 300 cc de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad. Se cristalizó el residuo y se recrystalizó en una mezcla de diclorometano y éter, lo que dió 2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-7-yodo-2-nitronetilen-1H-1,4-benzodiacepina, en forma de prismas amarillo, punto de fusión 214-216°.

15. EJEMPLO A

Una formación parenteral conteniendo los siguientes ingredientes:

	<u>por cc</u>
20. Malato de 8-cloro-1-metil-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-e][1,4]benzodiacepina	1,0 mg
Alcohol bencílico	0,15 cc
Tampón de ácido tartárico conteniendo hidróxido sódico	
Agua para inyección c.s. hasta	1 cc
25. se preparó como sigue (para 10 litros).	

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

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

EJEMPLO B

Una formulación para pastilla conteniendo los siguientes ingredientes:

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

Estearato cálcico	<u>3,0 mg</u>
Peso total	205,0 mg

se preparo como sigue:

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

EJEMPLO C

Una formulación de pastilla conteniendo los ingredientes siguientes:

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

se preparó como sigue:

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

EJEMPLO D

Una formulación para cápsulas, conteniendo los ingredientes siguientes:

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

se preparó como sigue:

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

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

EJEMPLO E

10. Una formulación para cápsula conteniendo los siguientes ingredientes:

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

se preparó como sigue:

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

de gelatina de cáscara dura con una máquina encapsuladora.

EJEMPLO F.

Una formulación para cápsulas conteniendo los ingredientes siguientes:

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

se preparó como sigue:

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

EJEMPLO G

Una formulación para cápsulas conteniendo los ingredientes siguientes:

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

se preparó como siguió:

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

15.

EJEMPLO H.

Una formulación para pastillas conteniendo los ingredientes siguientes:

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

se preparó como sigue:

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

EJEMPLO I

Una formulación para pastillas conteniendo los ingredientes siguientes:

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

se preparó como sigue:

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

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

EJEMPLO J.

Una formulación parenteral conteniendo los ingredientes siguientes:

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

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

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

= . =

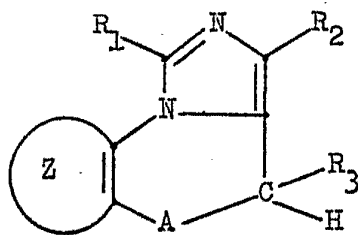
15.

N O T A

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

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

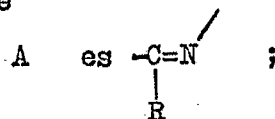
mge



I

5.

en la que



10.

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

15.

$R_2$  se elige del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior,  $(\text{CH}_2)_n \text{NR}^{13} \text{R}^{14}$  en donde n es 1 a 4 y  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$  son hidrógeno, alquilo inferior o  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$  juntos forman parte de un anillo heterocíclico;

20.

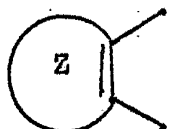
$R_3$  elige del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior,

$R_4$  se elige del grupo constituido por nitro, ciano, cloro o bromo,

25.

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

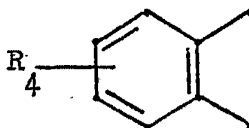
y



es el grupo

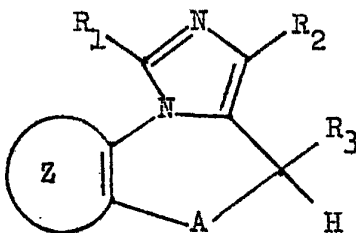
a)

5.



10. y las sales de adición de ácido aceptables en farmacia de estos compuestos que, en el caso de ciertos compuestos de la fórmula I, tienen una estructura en donde se abre el anillo diacepínico por disociación del doble enlace C/N en la posición 5,6, caracterizado porque en su realización comprende convertir un compuesto de la fórmula general

15.



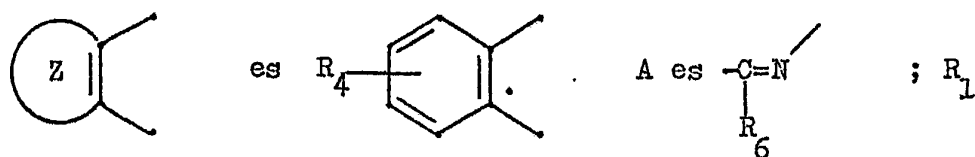
20. en donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> tienen el significado expuesto para la fórmula I,

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

25.

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

me



5. se elige del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior;  $R_2$  se elige del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior;  $R_3$  se elige del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior,  $R_4$  se elige del grupo constituido por nitro, ciano, cloro o bromo y  $R_6$  se elige del grupo constituido por fenilo, fenilo mono-substituido, fenilo di-substituido piridilo y piridilo mono-substituido, o sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia.

10. 3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque también selectivamente se preparan compuestos de la fórmula I, en donde  $R_1$  es hidrógeno o alquilo inferior,



$R_4$  es nitrógeno, cloro o bromo,  $R_6$  es fenilo o halógeno, nitro o fenil-alquilo inferior substituido,  $R_2$  es hidrógeno o alquilo inferior y  $R_3$  es hidrógeno.

25. 4. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque particularmente  $R_1$

*Mc*

es alquilo inferior y R<sub>2</sub> es hidrógeno.

5. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque también particularmente R<sub>4</sub> es 8-cloro u 8-bromo y R<sub>6</sub> es 2-halofenilo.

6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, caracterizado en que también particularmente R<sub>3</sub> es alquilo inferior.

10. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque del mismo modo particular R<sub>3</sub> es metilo.

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

9. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque también preferentemente se prepara la 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1,4-dimetil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina o su maleato.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 142 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

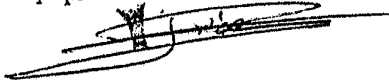
m/c

Madrid, a 16 de Febrero de 1977

p.a.:

JAIME ISERN

p. p.



Firmado: JESUS PICAZO

mce