

376689

18 FEB



376689

MEMORIA DESCRIPTIVA

por

Una Patente de Invención  
por veinte años en España

SECCION TECNICA
CLASIFICACION
CLAS. C-07 A-61
SUBCLASE B K

a favor de

THE UPJOHN COMPANY  
(sociedad norteamericana)

residente en

Kalamazoo, Michigan (USA)  
301 Henrietta Street

por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 6-fenil-4H-s-triazolo-  
[4,3-a][1,4]-benzodiazepinas".

-----

INVENTOR: Jackson Boling Hester, JR., de nacionalidad norteamericana.

-----

PRIORIDADES: Solicitud Patente USA Serial nº 807.933 del día 17 de Marzo de 1969.  
Solicitud Patente USA Serial nº 872.394 del día 29 de Octubre de 1969.

-----

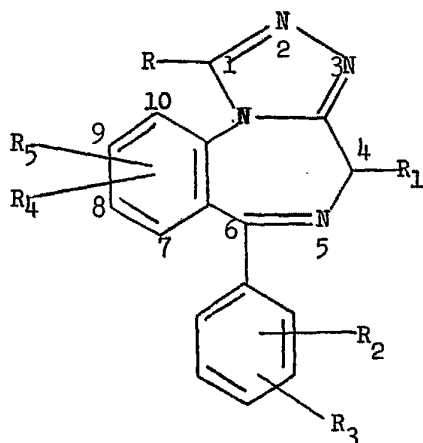
376689

2553A



EXTRACTO DE LA ESPECIFICACION

Las 6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepinas de la fórmula (IV):



(IV)

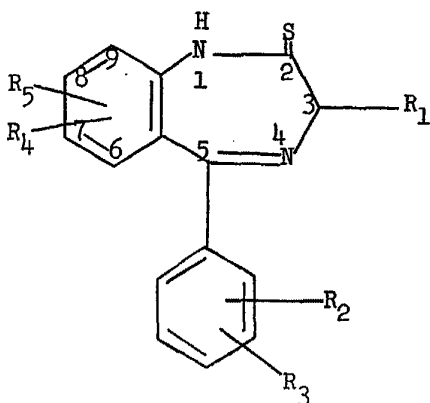
en donde R se selecciona del grupo constituido de hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono inclusive, fenilo, bencilo y -COOR' en el que R' es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive; en donde R<sub>1</sub> se selecciona del grupo compuesto de hidrógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono inclusive; en donde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan del grupo compuesto de hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono inclusive, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo y alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alcanoilamino y dialquilamino en los que las mitades cadena de carbono contienen de 1 a 3 átomos de carbono inclusive, se producen por condensación de una 1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona de la fórmula (I):



1970

2553A

# 376689



(I)

5

en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  se definen como anteriormente, con una hidrazida de ácido orgánico de la fórmula:

10



en donde R se define como anteriormente.

Los nuevos productos de fórmula IV incluyendo sus sales por adición de ácido farmacológicamente aceptables son útiles como sedantes, tranquilizantes y relajantes musculares en mamíferos y aves.

15

REFERENCIAS CRUZADAS CON SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud de patente es una continuación en parte de la solicitud de patente Serie No. 807,933, presentada el 17 de Marzo de 1969.

20

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

CAMPO DE ACCION DE LA INVENCION

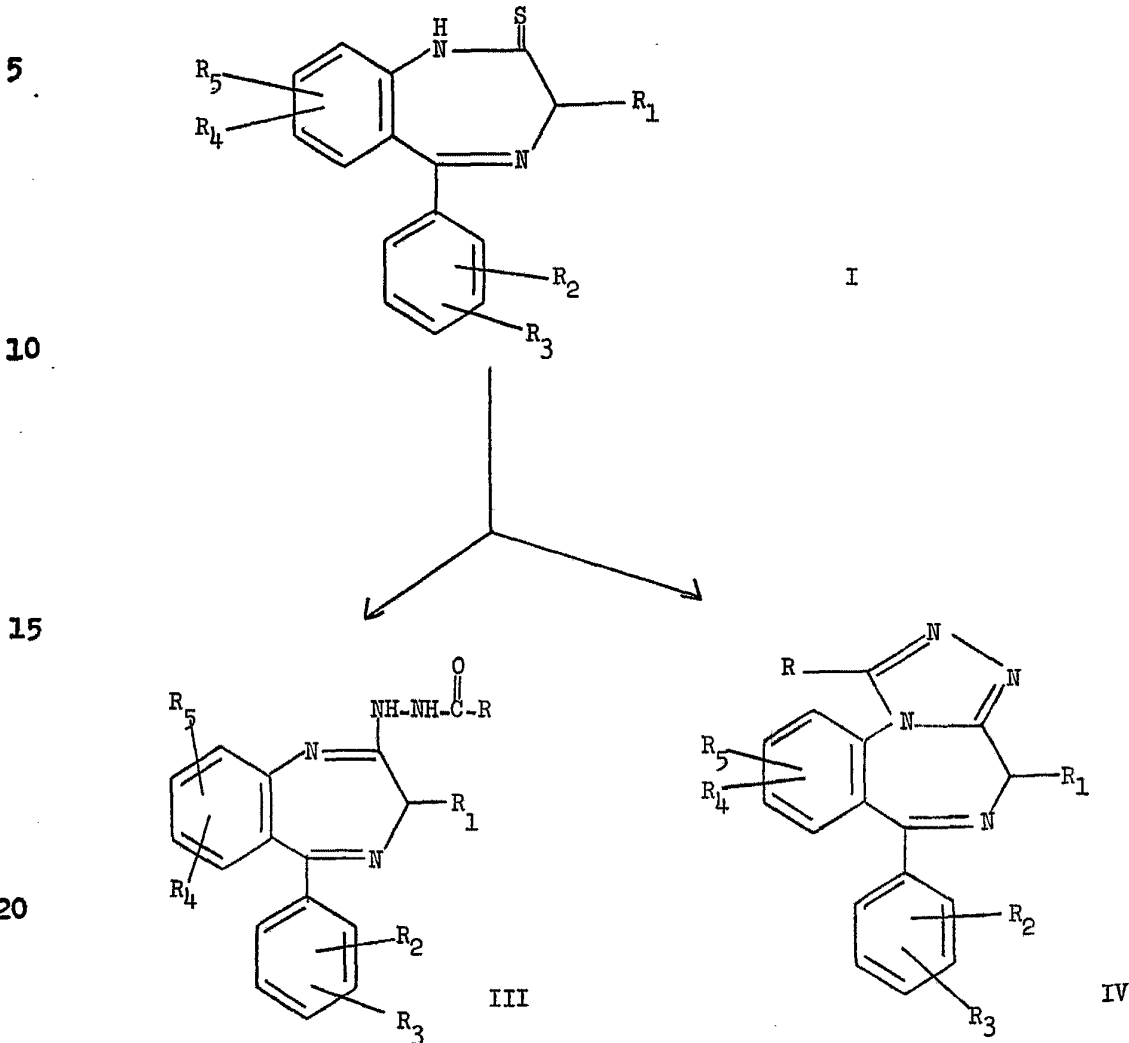
Esta invención se refiere a nuevos compuestos orgánicos y se relaciona particularmente con nuevas 6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]-

25



benzodiazepinas y a un proceso para la producción de las mismas.

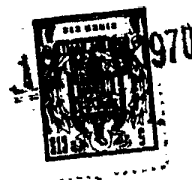
Los nuevos compuestos y el proceso de producción de los mismos puede representarse ilustrativamente como sigue:



25

en donde R se selecciona del grupo compuesto de hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono inclusive, fenilo, bencilo, y -COOR' en el R' es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive; en donde R<sub>1</sub> se selecciona del grupo compuesto de hidrógeno y alquilo de 1 a 3 átomos

376689



2553A

de carbono inclusive; y en donde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  se seleccionan del grupo compuesto de hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono inclusive, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo y alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alcanoilamino y dialquilamino, en los  
5 que las mitades cadena de carbono tienen de 1 a 3 átomos de carbono inclusive.

El proceso de esta invención consiste en: condensar una 1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona de fórmula I en un solvente orgánico, por ejemplo, un alcohol inferior de la 4 átomos de  
10 carbono inclusive, o ciclohexanol con una hidrazida de ácido II, a una temperatura entre 60 y 120° C. para dar una mezcla que contiene la correspondiente 2-(2-acilhidrazino)-5 fenil-3H-1,4-benzodiazepina de fórmula III y la correspondiente 6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepina (IV). En condiciones vigorosas se obtiene predominante-  
15 mente IV. El compuesto parcialmente condensado de fórmula III puede separarse de IV por métodos convencionales, tales como extracción, cromatografía, cristalización y semejantes, y puede convertirse en la correspondiente triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepina (IV) calentando hasta y por encima del punto de fusión. Alternativamente, la mezcla  
20 primeramente obtenida de III y IV puede calentarse por encima del punto de fusión para convertir el compuesto parcialmente condensado (III) en compuesto (IV).

DESCRIPCION DE LA FORMA PREFERIDA

25 Ejemplos de grupos alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono inclusive son metilo, etilo, propilo e isopropilo.



376689<sup>18</sup>F

Alquilo de 1 a 4 átomos de carbono incluye los radicales antes mencionados como también butilo y los isómeros del mismo.

5 La mitad cadena de carbono de alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, y dialquilamino que tiene de 1 a 3 átomos de carbono inclusive, se define como el alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono inclusive, anterior.

El grupo alcanoilamino de 1 a 3 átomos de carbono consiste de formamido  $\left[ \text{-NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} \right]$ , acetamido y propionamido.

El término halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

10 Los nuevos compuestos de fórmula IV incluyendo las sales por adición de ácido de los mismos tienen efectos sedantes, tranquilizantes y relajantes musculares en mamíferos y aves.

15 Las sales por adición de ácido de compuestos de fórmula IV contemplados en esta invención, son los clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, sulfatos, fosfatos, ciclohexanosulfamatos, metanosulfonatos y semejantes, que se preparan haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV con la cantidad calculada estequiométricamente del ácido farmacológicamente aceptable seleccionado.

20 Los efectos sedantes de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo- $\left[ \overline{4,3-a} \right] \left[ \overline{1,4} \right]$  benzodiazepina se demuestran por los siguientes ensayos en ratones:

25 Ensayo Chimenea:  $\left[ \overline{\text{Med. Exp. 4, 11 (1961)}} \right]$ : La posología intraperitoneal eficaz para el 50% de ratones (dosis eficaz media) es 0.09 mg./kg. El ensayo determina la habilidad de ratones de subir y bajar de una probeta de vidrio vertical en 30 segundos. A

376689

18



2553A

la dosificación eficaz, el 50% de los ratones no puede hacerlo.

5

Ensayo en Placa: Ratones en Placas de Petri (diámetro 10 cm., altura 5 cm., cubiertas parcialmente con viruta de madera), trepan en un tiempo muy corto cuando no están tratados. Cuando los ratones permanecen en la placa durante más de 3 minutos indica tranquilidad. La dosis eficaz media es la dosis del compuesto a ensayo en la cual el 50% de los ratones permanece en la placa. La dosis eficaz media (administración intraperitoneal) en este ensayo fue 0.15 mg./kg.; la dosis eficaz media oral es 0.045 mg./kg.

10

Ensayo Pedestal: El ratón no tratado deja el pedestal en menos de un minuto para bajar al piso de la caja standard para ratón. Los ratones tranquilizados permanecerán en el pedestal durante más de un minuto. La dosis eficaz media (administración intraperitoneal) es 0.20 mg./kg.; la dosis eficaz media (administración oral) es 0.9 mg./kg.

15

20

Ensayo de Antagonismo a la Nicotina: Se inyecta un grupo de 6 ratones con el compuesto a ensayo (8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina). Treinta minutos, más tarde los ratones incluyendo los ratones control (no tratados) se inyectan con salicilato de nicotina (2 mg./kg.). Los ratones control presentan sobreestimulación, es decir, (1) convulsiones tipo carrera seguido por (2) paroxismo tónico extensor; seguido por (3) muerte. Una dosificación intraperitoneal de 0.1 mg./kg. del compuesto a ensayo protegió al 50% de las ratones contra (2) y (3) (Dosis

25

376689



2553A

Eficaz Media); la Dosis Eficaz Media oral es 0.04 mg./kg.

5 Antagonismo a la Estricnina (como sulfato): La dosis eficaz media de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina es 1 mg./kg. por vía oral en ratones. El ensayo consiste en administrar oralmente a grupos de 6 ratones el compuesto a ensayo, 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, y 30 minutos más tarde 3 mg./kg. de sulfato de estricnina por vía intraperitoneal. Los sobrevivientes después de 4 horas reflejan la actividad del compuesto como un relajante muscular y antiespasmódico.

10 Una posología de 3 mg./kg. de sulfato de estricnina es rutinariamente fatal para todos los ratones control.

Los siguientes compuestos tienen (por inyección intraperitoneal) la dosis eficaz media que se muestra en la tabla que sigue:

	COMPUESTO	DOSIS EFICAZ MEDIA (en mg./kg.)			
		Ch	D	P	Ni
15	8-cloro-1-metil-6-(2,6-difluorofenil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina	0.009	0.016	0.020	0.018
20	8-cloro-1-etil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina	0.8	0.9	0.9	0.2
	8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina	0.25	0.4	0.7	0.08
25	8-trifluorometil-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina	0.16	0.16	0.22	0.08

376689



	8-cloro-1-metil-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepina	0.05	0.028	0.045	0.008
5	8-cloro-1-metil-6-(o-fluorofenil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepina	0.056	0.016	0.028	0.009

- Ch = ensayo chimenea
- D = ensayo en placa
- P = ensayo pedestal
- Ni = ensayo de antagonismo a la nicotina (3)

10

Las formas farmacéuticas contempladas por esta invención incluyen composiciones farmacéuticas adecuadas para uso oral, parenteral y rectal, por ejemplo, tabletas, paquetes de polvo, obleas, grageas, cápsulas, soluciones, suspensiones, formas inyectables estériles, supositorios, bujías y semejantes. Pueden usarse, como vehículos o para propósitos de recubrimiento, diluentes o vehículos adecuados tales como carbohidratos (lactosa), proteínas, lípidos, fosfato de calcio, almidón de maíz, ácido esteárico, metilcelulosa y semejantes. Puede usarse para preparar soluciones o suspensiones de la droga activa aceite, por ejemplo, aceite de coco, aceite de sésamo, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maní. Pueden agregarse agentes edulcolorantes, colorantes y de sabor.

15

20

Pueden prepararse premezclas de alimentos para mamíferos y aves con almidón, harina de avena, carne de pescado desecada, harina de pescado, harina y semejantes.

25

376689

18



Como tranquilizantes, los compuestos de fórmula IV pueden usarse en dosis de 0.01 mg.-2.0 mg./kg. en preparaciones orales o inyectables como las descritas anteriormente, para aliviar la tensión y ansiedad de mamíferos o aves, por ejemplo, las que se presentan cuando los animales se transportan.

5

Pueden prepararse otras sales por adición de ácidos de los compuestos de fórmula IV, tales como las sales por adición del ácido fluosilícico que son útiles compuestos matapolillas, o los tricloroacetatos útiles como herbicidas contra *Sorghum halepense* (Johnson grass), *Cynodon dactylon* (Bermuda grass), *Setaria glauca* (Yellow foxtail) y *Setaria viridis* (Green foxtail) y *Agropyron repens* (quack grass).

10

Los materiales de partida de fórmula I de esta invención, 1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tionas substituídas o no substituídas, son descritas por G. A. Archer y L. H. Sternbach *J. Org. Chem.* 20, 231 (1964) y Patente de E:U.A. 3,422,091. Estos compuestos (I) se preparan haciendo reaccionar las conocidas 1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas substituídas o no substituídas por calentamiento con pentasulfuro de fósforo en piridina durante unos 45 minutos (Archer y col., *ibid.*). Los siguientes compuestos de fórmula I son materiales de partida representativos:

15

20

- 1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepine-2-tiona;
- 6-cloro-1,3-dihidro-5-(m-bromofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;
- 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;
- 8-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;
- 7-bromo-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;

25



376689

- 7-cloro-1,3-dihidro-5-(3,4-dimetilfenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;  
1,3-dihidro-5-(2-metil-4-metoxifenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;  
9-bromo-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;  
7-metil-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;  
5 7-nitro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;  
7-fluoro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;  
7-trifluorometil-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;  
9-trifluorometil-1,3-dihidro-5- $\sqrt{p}$ -propionilamino)fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;  
10 7-ciano-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;  
8-ciano-1,3-dihidro-5- $\sqrt{p}$ -(trifluorometil)fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;  
7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;  
6-etiltio-1,3-dihidro-5-(o-bromofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;  
15 6,8-dicloro-1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;  
8-propoxi-7-bromo-1,3-dihidro-5- $\sqrt{m}$ -(etilsulfinil)fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;  
9-diisopropilamino-7-metil-1,3-dihidro-5- $\sqrt{m}$ -(propilsulfonyl)-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;  
20 7-bromo-1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;  
3-metil-1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;  
7-fluoro-1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;  
3-metil-1,3-dihidro-5-(p-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;  
7-nitro-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;  
25 8-nitro-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;



376689

- 7-bromo-1,3-dihidro-5-(o-bromofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;
- 7-metilsulfinil-1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;
- 7-metil-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;
- 5 7-metiltio-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;
- 7-ciano-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;
- 3,6,8-trimetil-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;
- 9-propilsulfonil-7-metil-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;
- 7-trifluorometil-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;
- 10 7-dimetilamino-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;
- 7-fluoro-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;
- 7,8-diciano-1,3-dihidro-5-(p-metilsulfonil)fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;
- 15 6,9-dicloro-1,3-dihidro-5-(p-isopropilfenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;
- 6,8-dietil-1,3-dihidro-5-(m-etilfenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;
- 6-nitro-1,3-dihidro-5-(o-cianofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;
- 7,9-bis(dipropilamino)-1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona;
- 20 9-acetilamino-1,3-dihidro-5-(p-cianofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona; y semejantes.

Al llevar a cabo el proceso de la invención, una 1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (I) seleccionada en un solvente orgánico inerte, preferiblemente en un alcanol inferior, por ejemplo,

25



376689

metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol o semejantes se calienta entre 60 y 120° C., preferiblemente a la temperatura de reflujo de la mezcla, con la hidrazida de ácido  $\text{NH}_2\text{-NH-COR}$  (II) seleccionada definida antes. En la forma preferida de esta invención

5 la hidrazida de ácido se usa en un exceso de 2 a 5 veces la cantidad teóricamente requerida, pero la reacción opera con cantidades mayores o menores. El período de reacción es entre 1 y 48 horas. Al terminar la reacción, la mezcla de reacción puede evaporarse para dar un producto

10 impuro compuesto de la 6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (IV) deseada y el compuesto parcialmente condensado, una 2-(2-acilhidrazino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina (III), que puede separarse una de la otra generalmente por su solubilidad diferente en un solvente orgánico, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, acetato de etilo, mezclas de los mismos y semejantes. El

15 compuesto III después de la separación puede convertirse en un compuesto IV calentándolo por encima del punto de fusión del compuesto IV durante 1 a 10 minutos. De una forma más simple, la mezcla impura de compuestos III y IV se calienta a 200 - 275° C., convirtiendo todo el compuesto III en compuesto IV. El compuesto impuro IV se purifica luego por métodos

20 standard, por ejemplo, cromatografía o recristalización de solventes tales como acetato de etilo, cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo o semejantes.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de los procesos y productos de la presente invención, pero no deben considerarse como límites de la

25 misma.

376689<sup>14</sup>



2553A

Preparación 1      1,3-Dihidro-7-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-2H-  
1,4-benzodiazepin-2-ona

A.      2-Acetamido-5-cloro-2',6'-difluorobenzofenona

5      A una solución de 114 g. (1.0 mol) de m-difluorobenceno en  
800 ml. de tetrahidrofurano seco enfriado a  $-50^{\circ}$  C. y mantenida en  
una atmósfera de nitrógeno, se agregó, con agitación, 320 ml. de una  
solución en n-heptano de n-butil-litio conteniendo 1.0 mol del último.  
El agregado se llevó a cabo en un período de 50 minutos y fue seguido  
por 2 horas más de agitación a  $-50^{\circ}$  C. La solución fría se agregó  
10      entonces con agitación en un período de 50 minutos a una solución  
de 187.8 g. (0.97 mol) de 6-cloro-2-metil-4H-3,1-benzoxacin-4-ona  
J. Am. Chem. Soc. 70, 2423 (1948) en 1400 ml. de benceno y 1000 ml.  
de tetrahidrofurano a  $25^{\circ}$  C. La mezcla se revolvió en una atmósfera  
de nitrógeno durante 20 horas en cuyo momento se agregaron 1000 ml.  
15      de ácido clorhídrico 2N. La capa acuosa se separó y se descartó.  
La capa orgánica se filtró para separar material sólido suspendido  
y el filtrado se lavó con solución acuosa diluida fría de hidróxido  
de sodio. Estaban presentes tres capas, una fase acuosa ligeramente  
coloreada, una fase acuosa castaño oscuro y una fase orgánica. La  
20      fase orgánica, después de secarse con sulfato de sodio anhidro, se  
concentró para dar 101 g. de un semisólido que se extrajo luego con  
2100 ml. de hexanos Skellysolve B caliente. La evaporación del  
extracto dió 39.9 g. de producto impuro de punto de fusión  $106^{\circ}$ -  
 $116^{\circ}$  C. La recristalización de este material de Skellysolve B dió  
25      2-acetamido-5-cloro-2',6'-difluorobenzofenona purificada de punto



376689

de fusión 118°-119° C.

Análisis Calculado para  $C_{15}H_{10}ClF_2NO_2$ :

C, 58.17; H, 3.25; Cl, 11.45; F, 12.27; N, 4.52.

Hallado: C, 58.11; H, 3.38; Cl, 11.53; F, 12.24; N, 4.20.

5

B. 2-Amino-5-cloro-2',6'-difluorobenzofenona

Una suspensión de 4.2 g. (0.014 mol) de 2-acetamido-5-cloro-2',6'-difluorobenzofenona en 350 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 350 ml. de agua se calentó en un baño de vapor con agitación y en una atmósfera de nitrógeno hasta que se obtuvo solución completa. La solución se enfrió y basificó con solución acuosa al 50% de hidróxido de sodio. El sólido resultante se separó por extracción con cloruro de metileno. El extracto se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se recristalizó de ciclohexano para dar 2.4 g. de 2-amino-5-cloro-2',6'-difluorobenzofenona de punto de fusión 103°-105° C.

10

15

Análisis Calculado para  $C_{13}H_{10}ClF_2NO$ :

C, 58.33; H, 3.01; Cl, 13.24; F, 14.20; N, 5.23.

Hallado: C, 58.33; H, 3.29; Cl, 13.31; F, 14.87; N, 5.14.

20

C. 2-(2-Bromoacetamido)-5-cloro-2',6'-difluorobenzofenona

A una solución de 2.7 g. (0.01 mol) de 2-amino-5-cloro-2',6'-difluorobenzofenona en 100 ml. de benceno, a través de la cual se pasó una rápida corriente de nitrógeno, se agregaron 3.03 g. (0.015 mol) de bromuro de bromoacetilo. Se formó un precipitado poco después de completar el agregado. El benceno se eliminó por evaporación

25

376689



y el residuo sólido se recristalizó de ciclohexano para dar 3.4 g. de 2-(2-bromoacetamido)-5-cloro-2',6'-difluorobenzofenona de punto de fusión 146°-147° C.

Análisis Calculado para  $C_{15}H_9BrClF_2NO_2$ :

5

C, 46.36; H, 2.33; Br, 20.56; Cl, 9.12; F, 9.78; N, 3.60.

Hallado: C, 46.46; H, 2.48; Br, 20.68; Cl, 9.21; F, 9.49; N, 3.82.

D. 2-(2-Aminoacetamido)-5-cloro-2',6'-difluorobenzofenona

10

Se agregó amoníaco líquido (350 ml.) a una solución de 26 g. (0.067 mol) de 2-(2-bromoacetamido)-5-cloro-2',6'-difluorobenzofenona en 350 ml. de cloruro de metileno. La solución se revolvió a reflujo durante 5 horas y luego se revolvió durante unas 16 horas mientras se evaporaba el exceso de amoníaco. La solución de cloruro de metileno se filtró para separar el material sólido y luego se evaporó a sequedad. El residuo se recristalizó de 2 litros de ciclohexano para obtener 19.4 g. de 2-(2-aminoacetamido)-5-cloro-2',6'-difluorobenzofenona de punto de fusión 133°-135° C.

15

Análisis Calculado para  $C_{15}H_{11}ClF_2N_2O_2$ :

C, 55.48; H, 3.42; Cl, 10.92; F, 11.70; N, 8.63.

Hallado: C, 56.69; H, 3.99; Cl, 11.19; F, 11.06; N, 8.34.

20

E. 1,3-Dihidro-7-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

25

Una solución de 21.0 g. (0.065 mol) de 2-(2-aminoacetamido)-5-cloro-2',6'-difluorobenzofenona en 300 ml. de piridina se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La piridina se eliminó por evaporación. El residuo, después de

376689



2553A

lavarse con hexanos Skellysolve B se recrystalizó, primero de acetato de etilo-hexanos Skellysolve B y luego de acetato de etilo.

Se obtuvo de este modo una primera recolección (11.7 g.; punto de fusión 248°-249° C.) y una segunda recolección (2.3 g.; punto de fusión 244°-246° C.) de 1,3-dihidro-7-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Análisis Calculado para  $C_{15}H_{13}ClF_2N_2O$ :

C, 58.74; H, 2.96; Cl, 11.56; F, 12.39; N, 9.14.

Hallado: C, 58.89; H, 2.78; Cl, 11.39; F, 11.72; N, 8.95.

Se encontró que este material contiene 1.9% de acetato de etilo de solvación. La recrystalización del material solvatado de etanol produjo 1,3-dihidro-7-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona sin solvatar.

Preparación 2 1,3-Dihidro-7-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona

Una solución de 7.65 g. (0.025 mol) de 1,3-dihidro-7-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 500 ml. de piridina se trató con 5.55 g. (0.025 mol) de pentasulfuro de fósforo y se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas.

La piridina (350 ml.) se eliminó al vacío y el residuo así producido se vertió sobre hielo molido. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno y luego se descartó. El extracto se lavó sucesivamente con tres porciones de 200 ml. de agua y 100 ml. de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La eliminación del solvente dió 7.0 g. de sólido que se recrystalizó de etanol-agua,



# 376689

para dar dos recolecciones 6.8 g. de material impuro, el cual después de la recrystalización de etanol-agua, dió 1,3-dihidro-7-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona pura de punto de fusión 222.5°-224° C.

5

Análisis Calculado para  $C_{15}H_9ClF_2N_2S$ :

C, 55.82; H, 2.81; Cl, 10.98; F, 11.77; N, 8.68; S, 9.93.

Hallado: C, 56.13; H, 2.68; Cl, 11.13; F, 11.69; N, 8.40; S, 9.84.

Preparación 3 1,3-Dihidro-7-(trifluorometil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona

10

Una mezcla revuelta de 1,3-dihidro-7-trifluorometil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (89.7 g.; 0.294 mol), piridina seca (2300 ml.) y pentasulfuro de fósforo (72.4 g.; 0.323 mol) se reflujo en nitrógeno durante 30 minutos, se enfrió y concentró al vacío.

15

Una suspensión del residuo en agua helada se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se secó sobre carbonato de potasio anhidro y se concentró. El residuo se cristalizó de cloruro de metileno-etanol para dar 43.2 g. de punto de fusión 228.5°-229° C. (descomposición) y 17.8 g de punto de fusión 229°-230° C. (desc.) (64.5%) de 1,3-dihidro-7-(trifluorometil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona.

20

La muestra analítica preparada por recrystalización de cloruro de metileno-etanol tuvo un punto de fusión de 223.5° (desc.).

Análisis Calculado para  $C_{16}H_{11}F_3N_2S$ :

C, 60.00; H, 3.46; F, 17.79; N, 8.75; S, 10.01.

Hallado: C, 59.85; H, 3.73; F, 17.83; N, 8.42; S, 10.26.



376689

Ejemplo 1 8-Cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepina.

A. 2-(2-Acetilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina

5 Una mezcla de 2.0 g. (0.0070 mol) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona, 1.55 g. (0.021 mol) de hidrazida de ácido acético y 70 ml. de etanol absoluto se reflujo durante 24 horas con una corriente lenta de nitrógeno burbujeando a través de la mezcla. La mezcla se concentró luego para dar un residuo. Una suspensión de este residuo en cloruro de metileno se filtró. La concentración del filtrado y cristalización del residuo de acetato de etilo dio 0.65 g. de 2-(2-acetilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina de punto de fusión 196-197° C. (descomposición). La muestra analítica de punto de fusión 199-200° C. (descomp.) se preparó

10 recristalizando algo de este material de cloruro de metileno-acetato de etilo. El espectro ultravioleta (etanol) tuvo absorción final, λ máx. 262 (ε = 26,900) y 336 (ε = 1950) y una inflexión a 210 mμ (ε = 28,200).

15

Análisis Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O:

20 C, 62.48; H, 4.63; Cl, 10.85; N, 17.15.

Hallado: C, 62.20; H, 4.63; Cl, 11.13; N, 16.99.

La cristalización del sólido del filtrado del cloruro de metileno dio 0.73 g. de una mezcla de 2-(2-acetilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina y 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo

25 [4,3-a][1,4]benzodiazepina.



376689

B. 8-Cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepina

5

Se calentó en nitrógeno a 250° C. durante unos minutos una muestra de 2-(2-acetilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina. La cristalización del fundido enfriado de acetato de etilo dio 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina de punto de fusión 228-228.5° C. El espectro ultravioleta (etanol) tuvo una absorción final λ máx. 222 (ε = 40,250) a inflexiones 245 (ε = 15,350), 265 (ε = 6,250) y 290 mμ (ε = 2,850).

10

Análisis Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>:

C, 66.13; H, 4.24; Cl, 11.48; N, 18.15.

Hallado: C, 66.05; H, 4.13; Cl, 11.34; N, 18.00.

Ejemplo 2 8-Cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

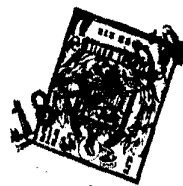
15

De la manera indicada en el Ejemplo 1A se calentaron 50 g. de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona con 38.9 g. de hidrazida de ácido acético en 1760 mL. de etanol absoluto durante un período de 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego y se concentró para dar un residuo. El residuo se trató con agua y la suspensión acuosa se filtró. Los sólidos restantes en el filtro se disolvieron en cloruro de metileno, la solución se secó sobre carbonato de potasio anhidro, se evaporó y el residuo se recrystalizó una vez de acetato de etilo. El material así obtenido (en dos recolecciones: 30.7 g. de punto de fusión 225 - 226.5° C. y 4.13 g. de punto de fusión 222° - 223° C.) se fundió bajo nitrógeno

20

25

376689



2553A

en un baño de aceite mantenido a 250° C., se enfrió y cristalizó de acetato de etilo para dar 25.5 g. (47.7%) de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina de punto de fusión 227.5-228.5° C.

Ejemplo 3 8-Cloro-1-metil-6-(2,6-difluorofenil)-4H-s-triazolo  
[4,3-a][1,4]benzodiazepina

5

Una solución de 6.0 g. (0.0186 mol) de 1,3-dihidro-7-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona y 4.14 g. (0.0558 mol) de hidrazida de ácido acético en 250 ml. de 1-butanol se calentó a reflujo. Durante la primer hora se pasó a través de la mezcla de reacción una corriente de nitrógeno para eliminar el sulfuro de hidrógeno formado. El calentamiento se continuó durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción de concentró, el residuo se vertió en agua, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

10

La eliminación del solvente dio 6.8 g. de sólido color naranja y se recristalizó de etanol para dar en dos recolecciones 4.5 g. (70%) de 8-cloro-1-metil-6-(2,6-difluorofenil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina de punto de fusión 278°-279.5° C.

15

Análisis Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>:

20

C, 59.22; H, 3.22; Cl, 10.28; F, 11.02; N, 16.26.

Hallado: C, 59.41; H, 3.31; Cl, 10.32; F, 11.06; N, 16.18.

Calentando la mezcla de reacción a temperatura menor (reemplazando el 1-butanol por etanol) o durante períodos de tiempo menores, puede aislarse la cadena abierta intermediaria, 2-(2-acetilhidrazino)-7-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepina. Este material

25



# 376689

recristalizado de etanol, tiene un punto de fusión de 274°-277° C.

Análisis Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O:

C, 56.28; H, 3.61; Cl, 9.77; F, 10.47; N, 15.45.

Hallado: C, 56.02; H, 3.49; Cl, 9.78; F, 10.62; N, 15.53.

5 Ejemplo 4 8-Cloro-1-metil-6-(o-fluorofenil)-4H-s-triazolo-  
[4,3-a][1,4]benzodiazepina

10 Una solución de 1.52 g. (0.005 mol) de 7-cloro-1,3-dihidro-  
5-(o-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona y 1.11 g. (0.015 mol)  
de hidrazida de ácido acético en 50 ml. de 1-butanol se refluja du-  
rante doce horas mientras se burbujeaba una corriente de nitrógeno  
a través de la mezcla de reacción. El solvente se evaporó al vacío  
y el residuo se trató con agua y cloruro de metileno. Las fases se  
separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro  
15 y se concentró hasta un aceite. El aceite impuro se trituró con  
acetato de etilo-hexanos Skellysolve B y el sólido resultante se  
filtró para dar 1.32 g. de sólido de punto de fusión 202°-203° C.  
La cristalización de acetato de etilo-hexanos Skellysolve B dió  
1.13 g. (70%) de 8-cloro-1-metil-6-(o-fluorofenil)-4H-s-triazolo  
[4,3-a][1,4]benzodiazepina de punto de fusión 203°-204° C.

20 Análisis Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClFN<sub>4</sub>:

C, 62.49; H, 3.70; Cl, 10.85; F, 5.81; N, 17.15.

Hallado: C, 62.39; H, 3.87; Cl, 10.91; F, 6.03; N, 17.11.

Ejemplo 5 1-Metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodia-  
zepina

25 Una mezcla revuelta de 1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzo-

-23-  
376689



2553A

5 diazepina-2-tiona (4.49 g.; 0.0179 mol), hidracida de ácido acético (3.98 g.; 0.0537 mo.) y 1-butanol (200 ml.) se reflujo durante 3.5 horas burbujeando a través de la mezcla de reacción con una lenta corriente de nitrógeno. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se suspendió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se secó sobre carbonato de potasio anhidro y se concentró. La cristalización del residuo de acetato de etilo dió 2.97 g. (60.6%) de 1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina de punto de fusión 216-218° C. La muestra analítica preparada por 10 recristalización de algo de este material de acetato de etilo tuvo un punto de fusión de 230°-231° C. El espectro ultravioleta (etanol) tuvo absorción final y máx. ( $\epsilon = 34,550$ ) e inflecciones 243 ( $\epsilon = 13,550$ ), y 280 m $\mu$  ( $\epsilon = 4,300$ ).

15 Análisis Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>: C, 74.43; H, 5.14; N, 20.43.  
Hallado: C, 74.10; H, 5.18; N, 20.05.

Ejemplo 6 8-Cloro-1-propil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a]-  
[1,4]benzodiazepina

20 De la manera indicada en el Ejemplo 2, se calentó 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona en 1-butanol con hidrazida de ácido butírico y el producto resultante se calentó a 250° C. para dar 8-cloro-1-propil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a]-  
[1,4]benzodiazepina de punto de fusión 176°-176.5° C. El espectro ultravioleta (etanol) tuvo absorción final  $\lambda$  máx. 209 ( $\epsilon = 40,450$ ) e inflecciones 237 ( $\epsilon = 14,900$ ), 245 ( $\epsilon = 15,850$ ), 270 ( $\epsilon = 5,750$ ) y 290 m $\mu$  ( $\epsilon = 3,000$ ).

25

376689



Análisis Calculado para  $C_{19}H_{17}ClN_4$ :

C, 67.75; H, 5.09; Cl, 10.53; N, 16.63.

Hallado: C, 67.96; H, 5.09; Cl, 10.63; N, 16.59.

Ejemplo 7 8-Cloro-1-isopropil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a]-  
[1,4]benzodiazepina

5

De la manera indicada en el Ejemplo 2, se calentó 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona en etanol con hidrazida de ácido isobutírico y el producto resultante se calentó a 250° C. para dar 8-cloro-1-isopropil-6-fenil-4H-s-triazolo [4,3-a]/[1,4]benzodiazepina.

10

Ejemplo 8 8-Cloro-1,6-difenil-4H-s-triazolo[4,3-a]/[1,4]-  
benzodiazepina

De la manera indicada en el Ejemplo 2, se calentó 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina,2-tiona en etanol con hidrazida de ácido benzóico y el producto resultante se calentó a 250° C. para dar 8-cloro-1,6-difenil-4H-s-triazolo[4,3-a]/[1,4]benzodiazepina de punto de fusión 193.5°-194.5° C.

15

Análisis Calculado para  $C_{22}H_{15}ClN_4$ :

C, 71.25; H, 4.08; Cl, 9.56; N, 15.11.

Hallado: C, 71.56; H, 4.17; Cl, 9.63; N, 15.16.

20

Ejemplo 9 1-Bencil-8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a]-  
[1,4]benzodiazepina

Se reflujo una mezcla de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (5.74 g.; 0.200 mol), hidrazida del ácido fenil-

25

376689



acético (9.0 g.) y 1-butanol (200 ml.), durante 5 horas con una lenta corriente de nitrógeno burbujeando a través de la mezcla de reacción. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se suspendió en agua y se revolvió durante una hora. El producto sólido se recogió por filtración y se disolvió en cloruro de metileno. La solución se secó sobre carbonato de potasio anhidro y se concentró. La cristalización del residuo de acetato de etilo-hexanos Skellysolve B dio 5.28 g. (68.6%) de 1-bencil-8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo [4,3-a][1,4]benzodiazepina de punto de fusión 191°-192° C. La muestra analítica preparada por recristalización de algo de este material de acetato de etilo-hexanos Skellysolve B tuvo un punto de fusión de 192.5°-193.5° C. El espectro ultravioleta (etanol) tuvo absorción final  $\lambda$  máx. 221 ( $\epsilon = 35,850$ ) e inflecciones 248 ( $\epsilon = 14,550$ ), 265 ( $\epsilon = 6,100$ ) y 290  $m\mu$  ( $\epsilon = 2,300$ ).

15 Análisis Calculado para  $C_{23}H_{17}ClN_4$ :

C, 71.77; H, 4.45; Cl, 9.21; N, 14.56.

Hallado: C, 71.77; H, 4.63; Cl, 9.32; N, 14.79.

Ejemplo 10 8-Cloro-1-etil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

20 De la manera indicada en el Ejemplo 2, se calentó 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepipina-2-tiona en etanol con hidrazida de ácido propiónico y el producto resultante se calentó a 250° C. para dar 8-cloro-1-etil-6-fenil-4H-s-triazolo [4,3-a][1,4]benzodiazepina de punto de fusión 231.5°-232.5° C.

25 El espectro ultravioleta (etanol) tuvo absorción final  $\lambda$  máx.



376689<sup>18</sup>

224 (ε = 39,250) e inflecciones 248 (ε = 15,100), 266 (ε = 6,900) y 290 mμ(ε = 3,250).

Análisis Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>:

C, 66.97; H, 4.68; Cl, 10.99; N, 17.36.

5 Hallado: C, 66.73; H, 4.83; Cl, 10.92; N, 17.29.

Ejemplo 11 1-Metil-6-fenil-8-(trifluorometil)-4H-s-triazolo  
[4,3-a]/[1,4]benzodiazepina

10 Una mezcla revuelta de 1,3-dihidro-5-fenil-7-(trifluoro-  
metil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (64.9 g.; 0.204 mol), hidrazida  
de ácido acético (45.3 g.; 0.612 mol) y metanol (2500 ml.) se re-  
flujó en nitrógeno durante 24 horas; durante las primeras dos horas  
se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla en reflujo. La mezcla  
se concentró al vacío. Una suspensión del residuo en agua se  
15 revolvió durante una hora y se filtró. El sólido se secó a 30° C.  
al vacío para dar 64 g. de 2-(2-acetilhidrazino)-7-(trifluorometil)-  
5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina. Este material se calentó en partidas  
de 10-20 g. a 200° C. a presión reducida (12 mm.) hasta que el  
sólido fundió y el burbujeado se hizo lento. El producto oleoso se  
mezcló y almacenó a 4° C. El material cristalino que resultó se  
20 recogió por filtración, se lavó con éter y se secó para dar 33.4 g.  
de producto impuro. El licor madre se cromatografió sobre sílica  
gel (3 kg.) con 5% metanol-95% benceno (en volumen) para dar producto  
adicional. El producto mezclado se recristalizó de cloruro de  
25 metileno-éter húmedo en dos recolecciones: 25.2 g., punto de fu-  
sión 120.5°-127.5° C., y 12.8 g., punto de fusión 120°-127° C. de



376689

1-metil-6-fenil-8-(trifluorometil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina hidrato. La primer recolección tuvo espectro ultravioleta (etanol) de  $\lambda$  máx. 219 ( $\epsilon = 31,400$ ) e inflecciones 247 ( $\epsilon = 13,100$ ) y 280 m $\mu$  ( $\epsilon = 3,850$ ).

5                    Análisis Calculado para  $C_{18}H_{13}F_3N_4$ :

C, 63.15; H, 3.83; F, 16.65; N, 16.37.

Hallado para el hidrato:

C, 59.07; H, 4.88; F, 15.90; N, 15.48; H<sub>2</sub>O, 5.85.

Corrección para H<sub>2</sub>O: C, 62.73; H, 4.49; F, 16.90; N, 16.45.

10                    Calentando este producto a 80° C. durante un período de 72 horas a una presión de 12 mm. de Hg. dió 1-metil-6-fenil-8-(trifluorometil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina libre de agua.

Ejemplo 12    1-Metil-8-nitro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

15                    Se reflujoó una mezcla revuelta de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (2.97 g.; 0.01 mol), hidrazida de ácido acético (2.21 g.; 0.03 mol) y 1-butanol (100 ml.) durante 1.5 horas con una lenta corriente de nitrógeno burbujeando a través de la mezcla de reacción. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se suspendió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se secó sobre carbonato de potasio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre sílica gel (200 g.) con 2% de trietilamina-3% de metanol-95% de acetato de etilo (por volumen). El producto así obtenido  
20  
25                    se cristalizó de metanol-acetato de etilo para dar 0.83 g. (26%)



# 376689

de 1-metil-8-nitro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina de punto de fusión 233°-234° C. La muestra analítica preparada recristalizando este material de metanol-acetato de etilo tuvo un punto de fusión de 231.5°-232.5° C. El espectro ultravioleta (etanol) tuvo absorción final  $\lambda$  máx. 226 ( $\epsilon = 21,500$ ) y 259 m $\mu$  ( $\epsilon = 18,850$ ).

Análisis Calculado para  $C_{17}H_{13}N_5O_2$ :

C, 63.94; H, 4.10; N, 21.93.

Hallado: C, 64.05; H, 3.85; N, 21.76.

10

Ejemplo 13 8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-1-carboxilato de etilo.

15

Se reflujo en nitrógeno durante 7 horas y se concentró al vacío una mezcla de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (1.95 g.; 0.0068 mol), hidrazida de oxalato de monoetilo (2.7 g.; 0.0204 mol) y 1-butanol (50 ml.). El residuo se suspendió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se secó sobre carbonato de potasio anhidro y se concentró. El residuo se cromatografió sobre sílica gel (200 g.) con 60% de acetato de etilo-40% hexanos Skellysolve B (en volumen); se recogieron fracciones de 100 ml. Las fracciones 36-60 se concentraron y el residuo se cristalizó de acetato de etilo-hexanos Skellysolve B para dar 0.41 g. de 8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-1-carboxilato de etilo de punto de fusión 234°-235.5° C. (descomposición). La muestra analítica se preparó recristalizando

25

este material de acetato de etilo-hexanos Skellysolve B y tuvo un

376689



punto de fusión de 234<sup>o</sup>-235<sup>o</sup> C. (descomposición). El espectro ultravioleta (etanol) tuvo absorción final e inflexiones 223 (ε = 28,900), 250 (ε = 19,100) y 290 mμ (ε = 3,150).

Análisis Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>:

5 C, 62.21; H, 4.12; Cl, 9.67; N, 15.28.

Hallado: C, 62.32; H, 4.02; Cl, 9.61; N, 15.14.

Ejemplo 14 8-Cloro-1-metil-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazolo  
[4,3-a]/[1,4]benzodiazepina

10 Una mezcla de 1.0 g. (0.0031 mol) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona, 0.8 g. (0.0108 mol) de hidrazida de ácido acético y 40 ml. de 1-butanol se calentó a la temperatura de reflujo en nitrógeno durante 24 horas. Durante las primeras 5 horas el nitrógeno burbujeó lentamente a través de la solución. Después de enfriar y eliminar el solvente al vacío, el

15 producto se mezcló bien con agua y se recogió en un filtro dando 0.9 g. de un sólido color naranja, de punto de fusión 210<sup>o</sup>-212<sup>o</sup> C. Este se calentó en nitrógeno en un baño de aceite a 250<sup>o</sup> C. y luego se enfrió. El sólido se cristalizó de acetato de etilo, dando 0.5 g. de sólido color moreno de punto de fusión 215<sup>o</sup>-216<sup>o</sup> C. (descom-

20 posición). Este se disolvió en 25 ml. de 2-propanol, se filtró, se concentró a 10 ml. y se enfrió, dando 0.46 g. (43%) de 8-cloro-1-metil-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazolo-[4,3-a]/[1,4]benzodiazepina cristalina de color moreno de punto de fusión 223<sup>o</sup>-225<sup>o</sup> C.

Análisis Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>:

25 C, 59.49; H, 3.52; Cl, 20.66; N, 16.32

18 FEB 1953



376689

Hallado: C, 59.55; H, 3.78; Cl, 20.72; N, 16.24

Ejemplo 15 8-Etil-1-fenil-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazolo-  
[4,3-a]/[1,4]benzodiazepina

5 De la manera indicada en el Ejemplo 2, se calentó 7-etil-  
1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona en etanol  
con hidracida de ácido benzóico y el producto resultante se calentó  
a 250° C. para dar 8-etil-1-fenil-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazolo  
[4,3-a]/[1,4]benzodiazepina.

Ejemplo 16 7-Etiltio-1-metil-6-(o-bromofenil)-4H-s-triazolo-  
[4,3-a]/[1,4]benzodiazepina

10 De la manera indicada en el Ejemplo 2, se calentó 6-etil-  
tio-1,3-dihidro-5-(o-bromofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona en  
etanol con hidrazida de ácido acético y el producto resultante se  
calienta a 250° C. para dar 7-etiltio-1-metil-6-(o-bromofenil)-4H-  
s-triazolo[4,3-a]/[1,4]benzodiazepina.

Ejemplo 17 10-(Trifluorometil)-6-[p-(propionilamino)fenil]-4H-s-  
triazolo[4,3-a]/[1,4]benzodiazepina

20 De la manera indicada en el Ejemplo 2, se calienta 9-  
(trifluorometil)-1,3-dihidro-5-[p-(propionilamino)fenil]-2H-1,  
4-benzodiazepina-2-tiona en etanol con hidrazida de ácido fórmico  
y el producto resultante se calienta a 250° C. para dar 10-(tri-  
fluorometil)-6-[p-(propionilamino)fenil]-4H-s-triazolo[4,3-a]/[1,4]  
benzodiazepina.

Ejemplo 18 7-Etiltio-1-etil-6-(o-bromofenil)-4H-s-triazolo-  
[4,3-a]/[1,4]benzodiazepina

25



376689

De la manera indicada en el Ejemplo 2, se calienta 6-etiltio-1,3-dihidro-5-(o-bromofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona en etanol con hidrazida de ácido propiónico y el producto resultante se calienta a 250° C. para dar 7-etiltio-1-etil-6-(o-bromofenil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina.

5

Ejemplo 19 9-Propoxi-8-bromo-1-bencil-6- $\overline{m}$ (etilsulfinil)-fenil]-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

De la manera indicada en el Ejemplo 2, se calienta 8-propoxi-7-bromo-1,3-dihidro-5- $\overline{m}$ (etilsulfinil)fenil]-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona en etanol con hidrazida de ácido fenilacético y el producto resultante se calienta a 250° C. para dar 9-propoxi-8-bromo-1-bencil-6- $\overline{m}$ (etilsulfinil)fenil]-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina.

10

Ejemplo 20 10-(Dipropilamino)-7-metil-1-isopropil-6- $\overline{m}$ -propilsulfonil)fenil]-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

15

De la manera indicada en el Ejemplo 2, se calienta 9-(dipropilamino)-6-metil-1,3-dihidro-5- $\overline{m}$ -propilsulfonil)fenil]-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona en 1-propanol con hidrazida de ácido isobutírico y el producto resultante se calienta a 250° C. para dar 10-(dipropilamino)-7-metil-1-isopropil-6- $\overline{m}$ -propilsulfonil)-fenil]-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina.

20

Ejemplo 21 9-Ciano-1-propil-6- $\overline{p}$ (trifluorometil)fenil]-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

De la manera indicada en el Ejemplo 2, se calienta 8-ciano-1,3-dihidro-5- $\overline{p}$ (trifluorometil)fenil]-2H-1,4-benzodiazepina-

25

18 FEB 1964



3A

376669

2-tiona en etanol con hidrazida de ácido butírico y el producto resultante se calienta a 250° C. para dar 9-ciano-1-propil-6-p-(trifluorometil)fenil-4H-s-triazolo-4,3-a-1,4-benzodiazepina.

5

Ejemplo 22 9-Nitro-1-fenil-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazolo-4,3-a-1,4-benzodiazepina

De la manera indicada en el Ejemplo 2, se calienta 8-nitro-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona en etanol con hidrazida de ácido benzoico y el producto resultante se calienta a 250° C. para dar 9-nitro-1-fenil-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazolo-4,3-a-1,4-benzodiazepina.

10

Ejemplo 23 7,10-Dicloro-1-metil-6-(p-isopropilfenil)-4H-s-triazolo-4,3-a-1,4-benzodiazepina

De la manera indicada en el Ejemplo 2, se calienta 6,9-dicloro-1,3-dihidro-5-(p-isopropilfenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona en etanol con hidrazida de ácido acético y el producto resultante se calienta a 250° C. para dar 7,10-dicloro-1-metil-6-(p-isopropilfenil)-4H-s-triazolo-4,3-a-1,4-benzodiazepina.

15

Ejemplo 24 4-Metil-8-bromo-1-isopropil-6-(o-fluorofenil)-4H-s-triazolo-4,3-a-1,4-benzodiazepina

De la manera indicada en el Ejemplo 2, se calienta 3-metil-7-bromo-1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina 2-tiona en etanol con hidrazida de ácido isobutírico y el producto resultante se calienta a 250° C. para dar 4-metil-8-bromo-1-isopropil-6-(o-fluorofenil)-4H-s-triazolo-4,3-a-1,4-benzodiazepina.

20

Ejemplo 25 1,4,7,9-Tetrametil-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazolo

25



4,3-a/1,4benzodiazepina

5 De la manera indicada en el Ejemplo 2, se calienta 3, 6,8-trimetil-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona en etanol con hidrazida de ácido acético y el producto resultante se calienta a 250° C. para dar 1,4,7,9-tetrametil-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazolo4,3-a/1,4benzodiazepina

Ejemplo 26 10-Propilsulfonil)-8-metil-1-etil-6-fenil-4H-s-triazolo4,3-a/1,4benzodiazepina

10 De la manera indicada en el Ejemplo 2, se calienta 9-(propilfulfonil)-7-metil-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona en etanol con hidrazida de ácido propiónico y el producto resultante se calienta a 250° C. para dar 10-(propilsulfonil)-8-metil-1-etil-6-fenil-4H-s-triazolo4,3-a/1,4benzodiazepina.

15 Ejemplo 27 8(Dimetilamino)-6-fenil-4H-s-triazolo4,3-a/1,4benzodiazepina

20 De la manera indicada en el Ejemplo 2, se calienta 7-(dimetilamino)-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona en etanol con hidrazida de ácido fórmico y el producto resultante se calienta a 250° C. para dar 8-(dimetilamino)-6-fenil-4H-s-triazolo4,3-a/1,4benzodiazepina.

Ejemplo 28 7,10-Dicloro-1-fenil-6-(p-isopropilfenil)-4H-s-triazolo4,3-a/1,4benzodiazepina.

25 De la manera indicada en el Ejemplo 2, se calienta 6,9-dicloro-1,3-dihidro-5-(p-isopropilfenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona en etanol con hidrazida de ácido benzóico y el producto resul-

376689



tante se calienta a 250° C. para dar 7,10-dicloro-1-fenil-6-(p-isopropilfenil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina.

Ejemplo 29 7,9-Dietil-1-bencil-6-(m-etilfenil)-4H-s-triazolo  
[4,3-a][1,4]benzodiazepina

5 De la manera indicada en el Ejemplo 2, se calienta 6,8-dietil-1,3-dihidro-5-(m-etilfenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona en etanol con hidrazida de ácido fenilacético y el producto resultante se calienta a 250° C. para dar 7,9-dietil-1-bencil-6-(m-etilfenil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina.

10 Ejemplo 30 7-Nitro-1-metil-6-(o-cianofenil)-4H-s-triazolo-  
[4,3-a][1,4]benzodiazepina

15 De la manera indicada en el Ejemplo 2, se calienta 6-nitro-1,3-dihidro-5-(o-cianofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona en etanol con hidrazida de ácido acético y el producto resultante se calienta a 250° C. para dar 7-nitro-1-metil-6-(o-cianofenil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina.

Ejemplo 31 8-(Dipropilamino)-6-(o-nitrofenil)-4H-s-triazolo-  
[4,3-a][1,4]benzodiazepina

20 De la manera indicada en el Ejemplo 2, se calienta 7-(dipropilamino)-1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona en etanol con hidrazida de ácido fórmico y el producto resultante se calienta a 250° C. para dar 8-(dipropilamino)-6-(o-nitrofenil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina.

25 Ejemplo 32 10-(Acetilamino)-1-etil-6-(p-cianofenil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

376689



5 De la manera indicada en el Ejemplo 2, se calienta 9-acetilamino-1,3-dihidro-5-(p-cianofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona en etanol con hidrazida de ácido propiónico y el producto resultante se calienta a 250° C. para dar 10-(acetilamino)-1-etil-6-(p-cianofenil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina.

Ejemplo 33 8-Cloro-6-(m-nitrofenil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-1-carboxilato de butilo

10 De la manera indicada en el Ejemplo 13, se refluja en nitrógeno durante 7 horas una mezcla de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(m-nitrofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona, hidrazida de oxalato de monobutilo y 1-butanol para dar 8-cloro-6-(m-nitrofenil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-1-carboxilato de butilo.

Ejemplo 34 9-Fluoro-6-(2,4-diclorofenil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-1-carboxilato de metilo

15 De la manera indicada en el Ejemplo 13, se refluja en nitrógeno durante 7 horas una mezcla de 8-fluoro-1,3-dihidro-5-(2,4-diclorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona, hidrazida de oxalato de monometilo y 1-butanol para dar 9-fluoro-6-(2,4-diclorofenil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-1 carboxilato de metilo.

20 Ejemplo 35 8-Cloro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

25 Una mezcla de 5.74 g. (0.020 mol) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona, 3.6 g. (0.060 mol) de hidrazida de ácido fórmico y 200 mL. de 1-butanol se refluja durante 3.75 horas con una lenta corriente de nitrógeno burbujeando a

376689



través de la mezcla. La mezcla se concentró, el residuo se suspendió en agua, y la suspensión se filtró. El residuo seco del filtro consistió principalmente de material de partida sin cambiar. El filtrado se concentró, habiéndose agregado durante la concentración acetato de etilo y hexanos Skellysolve B, dando un producto impuro (2.54 g.) de punto de fusión 220.5°-225° C. La recristalización de este material de acetato de etilo-hexanos Skellysilve B dio 8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina de punto de fusión 228°-229° C. El espectro ultravioleta (etanol) tuvo absorción final λ máx. 222 (ε = 40,950) e inflexiones a 245 (ε = 16,200) y 285 mμ (ε = 3,500).

Análisis Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>:

C, 65.20; H, 3.76; Cl, 12.03; N, 19.01.

Hallado: C, 65.26; H, 3.56; Cl, 12.30; N, 18.95.

De la manera indicada en los ejemplos precedentes, pueden condensarse otras 1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tionas de la fórmula I con hidrazida de ácidos II, como se define anteriormente, para dar otras nuevas 6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepinas. Compuestos representativos obtenidos de este modo incluyen:

10-cloro-1-metil-6-(m-isopropilfenil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;

9-(dipropilamino)-1-fenil-6-p-(propionilamino)fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;



376689

- 8-(metilsulfinil)-1-bencil-6-(o-nitrofenil)-4H-s-triazolo- $\overline{[4,3-a]}$   
 $\overline{[1,4]}$ benzodiazepina;
- 7-(etilsulfonyl)-1-propil-6-(o-cianofenil)-4H-s-triazolo- $\overline{[4,3-a]}$   
 $\overline{[1,4]}$ benzodiazepina;
- 5 4-propil-1-isopropil-6- $\overline{[m]}$ (metiltio)fenil-4H-s-triazolo- $\overline{[4,3-a]}$   
 $\overline{[1,4]}$ benzodiazepina;
- 10-fluoro-7-cloro-1-etil-6- $\overline{[p]}$ (trifluorometil)fenil-4H-s-triazolo  
 $\overline{[4,3-a]}$ / $\overline{[1,4]}$ benzodiazepina;
- 7,9-dietoksi-1-metil-6-(m-etoxifenil)-4H-s-triazolo $\overline{[4,3-a]}$ - $\overline{[1,4]}$ benzo-  
diazepina;
- 7-(propiltio)-6-(m-yodofenil)-4H-s-triazolo $\overline{[4,3-a]}$ / $\overline{[1,4]}$ benzo-  
diazepina;
- 8-(acetilamino)-6-(p-yodofenil)-4H-s-triazolo $\overline{[4,3-a]}$ / $\overline{[1,4]}$ -benzo-  
diazepina;
- 15 4-propil-6-(o-yodofenil)-4H-s-triazolo $\overline{[4,3-a]}$ / $\overline{[1,4]}$ benzodiazepina;
- 4-etil-1-metil-6- $\overline{[o]}$ (etiltio)fenil-4H-s-triazolo $\overline{[4,3-a]}$ / $\overline{[1,4]}$   
benzodiazepina;
- 4-metil-7,10-dicloro-1-etil-6-(m-isopropoxifenil)-4H-s-triazolo  
 $\overline{[4,3-a]}$ / $\overline{[1,4]}$ benzodiazepina;
- 20 9-(propionilamino)-1-propil-6- $\overline{[m]}$ (propiltio)fenil-4H-s-triazolo  
 $\overline{[4,3-a]}$ / $\overline{[1,4]}$ benzodiazepina;
- 7-(diisopropilamino)-1-fenil-6- $\overline{[p]}$ (dipropilamino)fenil-4H-s-triazolo  
 $\overline{[4,3-a]}$ / $\overline{[1,4]}$ benzodiazepina; y
- 4-isopropil-7,9-diyodo-1-bencil-6-fenil-4H-s-triazolo $\overline{[4,3-a]}$ - $\overline{[1,4]}$   
benzodiazepina;
- 25



376689

8-cloro-1-metil-6-(3,4-dimetilfenil)-4H-s-triazolo

[4,3-a]-[1,4] benzodiazepina;

6-(2-metil-4-metoxifenil)4H-s-triazolo [4,3-a][1,4]  
benzodiazepina;

5 8-metiltio-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo [4,3-a][1,4]  
benzodiazepina;

8-metoxi-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo [4,3-a][1,4]  
benzodiazepina; y semejantes.

10

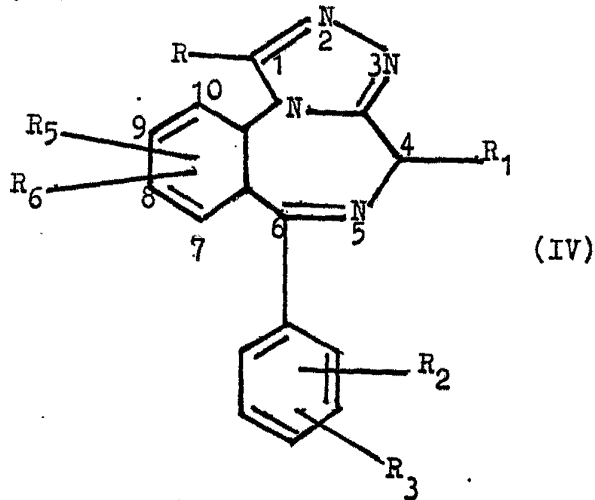
N O T A . -

=====

La presente patente de invención, comprende  
las siguientes reivindicaciones:

15 1.- Procedimiento para la producción de 6-  
fenil-4H-s-triazolo-[4,3-a][1,4]benzodiazepinas de la  
fórmula (IV):

20



25

en donde R se selecciona del grupo compuesto de hidró -  
geno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono inclusive,



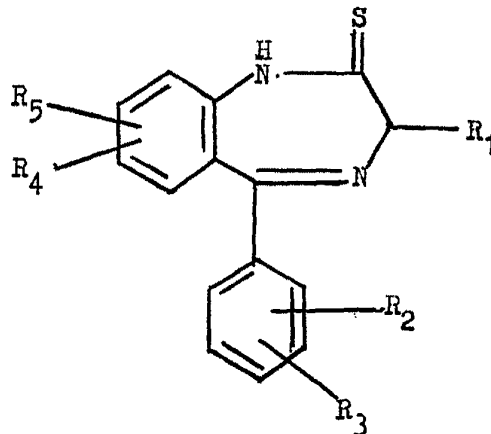
19 FEB

2553A

-39-

376689

fenilo, bencilo y  $-COOR'$  en el que  $R'$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive; en donde  $R_1$  se selecciona del grupo compuesto de hidrógeno y alquilo de a a 3 átomos de carbono inclusive; y en donde  $R_2, R_3, R_4$  y  $R_5$  se seleccionan del grupo compuesto de hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono inclusive, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo y alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alcancilamino y dialquilamino en el que las mitades de cadena de carbono tienen de 1 a 3 átomos de carbono inclusive, y sus sales por adición de ácido farmacológicamente aceptables, caracterizado porque consiste en: condensar 1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona de la fórmula (I):

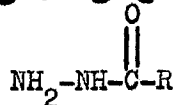


(I)

en donde  $R_1, R_2, R_3, R_4$  y  $R_5$  se definen como anteriormente con una hidrazida de ácido de fórmula II:



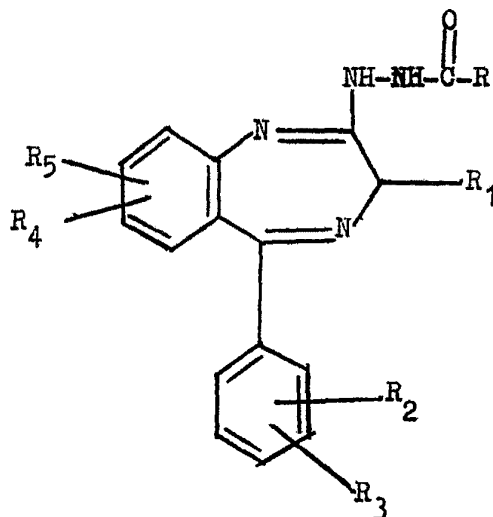
376689



(II)

5 en donde R se define como anteriormente, con un solvente orgánico para obtener una mezcla que contiene el compuesto correspondiente de fórmula IV anterior, y la correspondiente 2-(2-acilhidrazino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina de fórmula III:

10



(III)

15

20 en donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se definen como anteriormente; y calentar dicha mezcla a unos 250° C. para convertir el producto de fórmula III en el compuesto deseado de fórmula IV.

25

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el material de partida es 7-cloro-

-41-  
376689



2553A

-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona, la hidrazida de ácido es hidrazida de ácido acético y el producto es por lo tanto 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4]-benzodiazepina.

5

3.- Procedimiento para la producción de 6-fenil-4H-s-triazolo- [4,3-a] [1,4]-benzodiazepinas.

10

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, cuya memoria consta de cuarenta y una hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

15

Madrid, a

18 FEB 1970

CARLOS ROSS