

400327



memoria descriptiva

Int. Cl.: C07D//A61K

CLASE DE
REGISTRO

Segundo Certificado de Adición.

NOMBRE Y
NACIONA-
LIDAD DEL
SOLICITANTE

THE UPJOHN COMPANY.

- sociedad USA -

RESIDENCIA
Y DOMICILIO

KALAMAZOO, Mich. (U.S.A.)
301 Henrietta Street.

OBJETO

Mejoras introducidas en el objeto de la patente prin-
cipal nº 376.689 por " Procedimiento para la producción
de 6-fenil-4H-s-Triazol- [4,3-a] [1,4]-benzodiazepinas."
Primer Certificado Adición nº 400.038.

INVENTOR

Jackson Boling Hester, Jr. - de nacionalidad USA -

PRIORIDADES

solicitud patente USA No. 120.704 del 3 Marzo 1971.
solicitud patente USA No. 120.735 del 3 " 1971.
solicitud patente USA No. 120.760 del 3 " 1971.

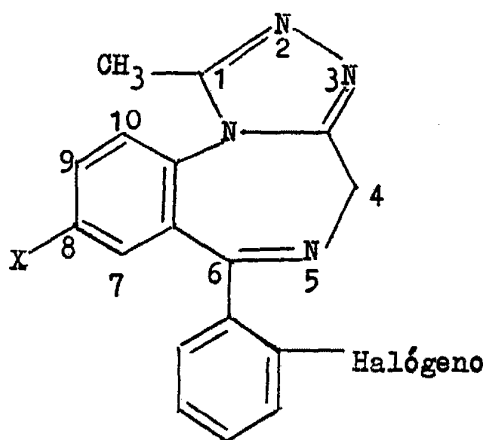
400327



MAR 1972

- 1.-

1 El presente certificado de adición se refiere a
nuevas o-(p-halofenil)-1-metil-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4]
-benzodiazepinas de la siguiente fórmula:



15 en que X designa -H, -NO₂ ó -Hal, en que -Hal designa -F, -Cl
ó -Br, los correspondientes 5-óxidos, cuando X es Hal y sus
sales de adición ácidas, farmacológicamente aceptables y a
composiciones farmacéuticas conteniendo algunas de éstas ó
a una combinación de algunas de ellas, como ingrediente ac-
20 tivo. Los nuevos compuestos son específicamente útiles co-
mo agentes hipnóticos, sedativos, tranquilizantes y agentes
relajantes de músculos con una toxicidad particularmente
baja.

25 Las sales de adición de ácido de los compuestos
de la fórmula I, considerados en este certificado de adición,
son los clorhidratos, bromohidratos, yodo-hidratos, sulfatos,
fosfatos, ciclohexano sulfamatos, metanosulfonatos y semejan-
tes, preparados haciendo reaccionar un compuesto de la fór-
mula I con la cantidad estequiométricamente calculada del
ácido seleccionado, farmacológicamente aceptable.

30

400327



- 2.-

1 Las formas farmacéuticas consideradas por este in-
vento, incluyen composiciones farmacéuticas adecuadas para
uso oral, parenteral y rectal, por ejemplo, tabletas, paque-
tes de polvos, sellos, grageas, cápsulas, soluciones, suspen-
5 siones formas inyectables estériles, supositorios, bujías
y semejantes. Pueden usarse como soportes o para fines de
revestimiento, adecuados diluyentes o excipientes, tales co-
mo carbohidratos (lactosa), proteínas, lípidos, fosfato de
10 calcio, almidón de maíz, ácido esteárico, metilcelulosa y
semejantes. Pueden usarse para preparar soluciones o sus-
pensiones de la droga activa, aceite, por ejemplo, aceite
de coco, aceite de sésamo, aceite de azafrán, aceite de se-
milla de algodouero, aceite de cacahueta. Pueden añadirse/
15 ^{agentes} edulcorantes, colorantes y aromatizadores.

15 Para mamíferos y aves pueden prepararse mezclas pre-
vias de alimentos con almidón, harina de avena, carne de pes-
cado seca, harina de pescado, harina y semejantes.

20 Como tranquilizante pueden usarse los compuestos
de la fórmula I en dosis de 0,01 mg. -2,0 mg/kg. en prepara-
ciones orales o inyectables como se ha descrito arriba, pa-
ra aliviar la tensión y ansiedad en mamíferos o aves, como
ocurre, por ejemplo, cuando los animales están de viaje.

25 Otras sales de adición de ácido de los compuestos
de la fórmula I pueden ser hechas, tales como las sales de
adición de ácido fluosilícico, que son útiles como compues-
tos a prueba de polillas o los tricloroacetatos útiles como
herbicidas contra la hierba de Johnson, hierba de Bermuda,
rabo de zorra amarillo y rabo de zorra verde y hierba de
30

400327



- 3.-

1 Alopecuro.

Preparación 1: 1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona.

5 Una mezcla de 23 g. (0.085 moles) de 1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Sternbach y otros, J. Med. Chem. 6, 261 (1963) y 21 g. de P_2S_5 en 1.500 ml. de piridina se calentó rápidamente a la temperatura de reflujo y se hizo refluir durante 45 minutos. Después se
10 concentró a sequedad al vacío y el residuo fué tratado con 150 ml. de la solución saturada de NaCl y se extrajo (3 veces) con cloruro de metileno. La solución de CH_2Cl_2 fué lavada (agua), secada ($MgSO_4$) se filtró y evaporó a sequedad. El
15 residuo fué disuelto en 1 l. de EtOH absoluto tratado con Darco y se filtró en caliente. La solución fué concentrada después a 200 ml. y se dejó enfriar dando 19 g. (78%) del compuesto cristalino amarillo, punto de fusión 228 - 229° C. El ir y el nmr soportan la estructura.

Análisis: Calculado para $C_{15}H_{11}ClN_2S$:

20 C, 62,94; H, 3,84; N, 9,74; Cl, 12,24; S, 11,19

Hallado C, 62,29; H, 4,01; N, 9,43; Cl, 12,61; S, 11,12

Preparación 2: 1,3-dihidro-7-nitro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25 Una solución de 1,7 g. (0,017 moles) de KNO_3 en 5 ml. de H_2SO_4 concentrado se añadió a gotas a una solución agitada de 4,2 g. (0,015 moles) de 1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona en 15 ml. de H_2SO_4 concentrado. La mezcla fué calentada sobre un baño de vapor a 45
30 -50° C. y agitada durante aproximadamente 3 horas, enfriada

400327



- 4.-

1 y vertida sobre hielo. Después de neutralizar con NH_3 se
recogió el precipitado, se lavó con agua, disolvió en CH_2Cl_2
y se secó (K_2CO_3). Después de filtración, la solución fué
5 evaporada a sequedad, dando 4,5 g. de un compuesto cristali-
no castaño. Este fué cristalizado disolviendo en 300 ml. de
 CH_2Cl_2 , concentrando a 50 ml. y enfriando, dando 3 - 5 g.
(71%) de un compuesto cristalino amarillo; punto de fusión
232 - 235°. (Informado: 238 - 240°) Los ir y nmr soportan
10 la estructura.

Preparación 3: 1,43-dihidro-7-nitro-5-(o-clorofe-
nil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona.

Una mezcla de 15 g. (0,047 moles) de 1,3-dihidro-
7-nitro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y 14 g.
15 (0,064 moles) de P_2S_5 en 100 ml. de piridina se calentó
rápidamente y se hizo refluir durante 45 minutos. La solu-
ción oscura fué evaporada a sequedad al vacío. El residuo
fué tratado con 200 ml. de solución de NaCl y después se ex-
trajo con tres porciones de 500 ml. de CH_2Cl_2 . La solución
20 de cloruro de metileno se lavó con agua y se secó (K_2CO_3).
Después de filtración y evaporación al vacío a sequedad, el
residuo fué disuelto en 100 ml. de tolueno y de nuevo evapo-
rado a sequedad para eliminar la piridina residual. El re-
siduo fué disuelto en 1 l. de EtOH (Darco), y se filtró en
25 caliente. La solución etanólica fué concentrada a 150 ml.
y enfriada a 0° dando 10 g. (66%) de un compuesto cristalino
amarillo con el punto de fusión de 219 - 221° (dec.)

Análisis: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$:

30

400327



- 5. -

1

C, 54,29; H, 3,02; N, 12,70; Cl, 10,69; S, 9,65.

Hallado: C, 54,51; H, 2,92; N, 12,63; Cl, 10,63; S, 9,52.

5

Ejemplo 1: 6-(o-clorofenil)-1-metil-4H-s-triazolo
[4,3-a] [1,4] benzodiazepina.

10

Una mezcla de 14 g. (0,05 moles) de 1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona y 10 g. (0,13 moles) de acethidracida en 1.400 ml. de n-BuOH se hizo refluir durante 24 horas. Durante este periodo se hizo burbujear N₂ a través de la mezcla de reacción. Ésta fué evaporada después a sequedad al vacío y el residuo fué tratado con agua, que dió un sólido amarillo. Éste fué recogido y secado al aire con un peso de 12 g. El compuesto fué cristalizado disolviendo en 700 ml. de etil acetato y concentrando a 150 ml. y enfriando dió 11 g. (73%) de un compuesto cristalino blanco con el punto de fusión de 211,5° - 213° C. Este mostró solamente un lugar en TLC (10% MeOH/CHCl₃). El ir y nmr soportan la estructura.

15

20

Análisis: Calculado para C₁₇H₁₃ClN₄.

C, 66,13; H, 4,24; N, 18,15; Cl, 11,48

Hallado: C, 66,08; H, 3,96; N, 18,24; Cl, 11,61

25

Ejemplo 2: 8-nitro-6-(o-clorofenil)-1-metil-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepina.

Una mezcla de 3 g. (0,008 moles) de 1,3-dihidro-7-nitro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona y 2,4 g. (0,024) de acethidracida en 300 ml de n-BuOH se hizo refluir durante 16 horas. Durante este periodo se hizo burbujear N₂ a través de la mezcla de reacción. La solución fué evaporada a sequedad y el residuo fué tratado con agua

30

400327

-1 MAR 1972

- 6.-

1 que dió 3 g. de un sólido color naranja. Este fué disuelto en 300 ml. de i-PrOH, se filtró en caliente, concentró a 50 ml. y enfrió a 0°, dando 2 g. de un producto cristalino amarillo de punto de fusión de 229 - 231° C.

5 Análisis: Calculado para $C_{17}H_{12}ClN_5O_2$

C, 57,74; H, 3,39; N, 19,80; Cl, 10,03

Hallado: C, 57,42; H, 3,48; N, 19,56; Cl, 9,94

10 Ejemplo 3: 8-cloro-1-metil-6-(o-fluorofenil)-4H-s-triazolo $[4,3-a]$ $[1,4]$ benzodiazepina.

Una solución de 1,52 g. (0,005 moles) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona y 1,11 gramos (0,015 moles) de hidracida de ácido acético en 50 ml. de 1-butanol se hizo refluir durante 12 horas haciendo burbujear una corriente de nitrógeno a través de la mezcla de reacción. El disolvente fué evaporado al vacío y el residuo fué tratado con agua y cloruro de metileno. Las fases fueron separadas y la capa orgánica fué secada sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en un aceite. El aceite crudo fué triturado con etil acetato-hexanos de Skellysolve B y el sólido resultante fué filtrado para dar 1,32 g. de sólido con el punto de fusión de 202 - 203°C. La cristalización a partir de etil acetato-hexanos Skellysolve B produjo 1,13 g. (70%) de 8-cloro-1-metil-6-(o-fluorofenil)-4H-s-triazolo $[4,3-a]$ $[1,4]$ -benzodiazepina con punto de fusión de 203° - 204° C.

25 Análisis: Calculado para $C_{17}H_{12}ClFN_4$

C, 62,49; H, 3,70; Cl, 10,85; F, 5,81; N, 17,15

30 Hallado: C, 62,39; H, 3,87; Cl, 10,91; F, 6,03; N, 17,11

400327



- 7.-

1
5
10
15
20
25
30

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

El compuesto arriba indicado puede ser preparado haciendo refluir acethidracida en aproximadamente 2 a 3 veces el exceso molar con 7-cloro-2-metoxi-5-(o-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepina 4-óxido, en 1 butanol durante un periodo de alrededor de un día. Después de concentrar la mezcla de reacción al vacío, el residuo puede ser suspendido en agua y extraído con un disolvente orgánico, por ejemplo, dicloruro de metileno. El extracto puede ser lavado con agua, secado y de nuevo concentrado al vacío para producir 8-cloro-1-metil-6-(o-fluorofenil)-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] -benzodiazepina 5-óxido. Puede purificarse por recristalización desde una mezcla de metanol y etil acetato.

Ejemplo 5: 8-cloro-1-metil-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] -benzodiazepina.

Una mezcla de 1,0 g. (0,0031 moles) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona, 0,8 g. (0,0108 moles) de hidracida de ácido acético y 40 ml. de 1-butanol se calentaron a temperatura de reflujo bajo nitrógeno durante 24 horas. Durante las primeras 5 horas, el nitrógeno fué burbujado lentamente a través de la solución. Después de enfriar y eliminar el disolvente al vacío, el producto fué bien mezclado con agua y recogido sobre un filtro, dando 0,9 g. de un sólido color naranja, con el punto de fusión de 210°- 212° C. Éste fué calentado bajo nitrógeno en un baño de aceite a 250° C. y después se enfrió. El sólido fué cristalizado desde etil acetato, dando 0,5 g. de un sólido

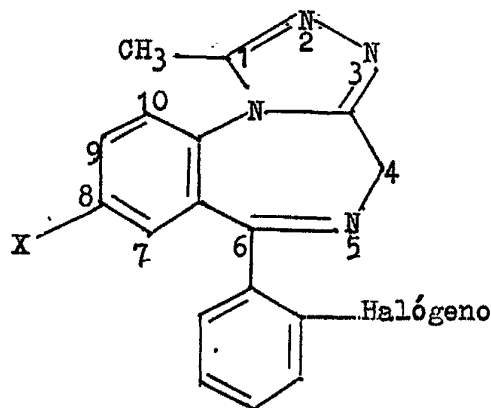
do, color canela del punto de fusión de 215°- 216° C. (dec.)
 Éste fué disuelto en 25 ml. de 2-propanol, filtrado, concen-
 trado a 10 ml. y enfriado, produciendo 0,46 g. (43%) de un
 producto color canela, cristalino de 8-cloro-1-metil-6-(o-
 clorofenil)-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepina con
 el punto de fusión de 223° - 225° C.

Análisis: Calculado para C₁₇H₁₂Cl₂N₄.
 C, 59,49; H, 3,52; Cl, 20,66; N, 16,32.
 Hallado: C, 59,55; H, 3,78; Cl, 20,72; N, 16,24

N O T A .
 = = = = =

El presente Certificado de Adición consta de las
 siguientes reivindicaciones:

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la paten-
 te principal N°. 376.689 por "Procedimiento para la produc-
 ción de 6-fenil-4H-s-triazolo-[4,3-a] [1,4] -benzodiazepi-
 nas", especialmente para la producción de un compuesto de la
 fórmula:



en que X es un miembro del grupo consistente en hidrógeno,
 halógeno y nitro, caracterizadas porque el procedimiento com-
 prende la operación de condensar un compuesto de la fórmula:

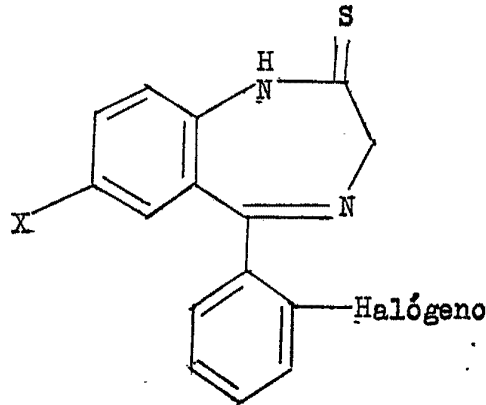
400327



- 9.-

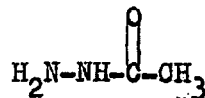
1

5



10

en que X tiene el mismo significado que arriba, con un compuesto de la fórmula:



15

2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el material de partida es 1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona y el producto es 6-(o-clorofenil)-1-metil-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] -benzodiazepina.

20

3.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el material de partida es 1,3-dihidro-7-nitro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona y el producto es 8-nitro-6-(o-clorofenil)-1-metil-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] -benzodiazepina.

25

4.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el material de partida es 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona y el producto es 8-cloro-1-metil-6-(o-fluorofenil)-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] -benzodiazepina.

30

5.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el material de partida es 7-cloro-1,3-dihidro-5-

Bej

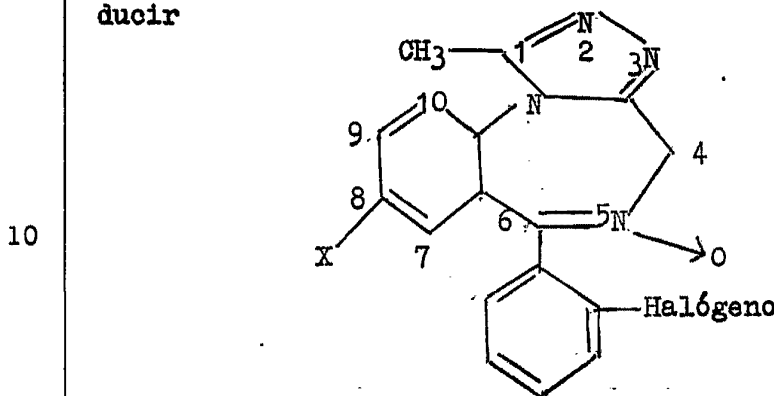


400327

- 10.-

1 (o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona y el producto
es 8-cloro-1-metil-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazolo [4,3-a]
[1,4] -benzodiazepina.

5 6.- Mejoras según las reivindicaciones preceden-
tes, especialmente comprendiendo un procedimiento para pro-
ducir



15 caracterizadas porque el procedimiento comprende la operación
de hacer reaccionar acethidracida con un exceso de 7x-2-metoxi
-5-(o-halofenil)-3H-1,4-benzodiazepina 4-óxido, siendo el
sustituyente X, hidrógeno, nitro o halógeno.

20 7.- Mejoras introducidas en el objeto de la paten-
te principal Nº. 376.689 por "Procedimiento para la produc-
ción de 6-fenil-4H-s-triazolo-[4,3-a][1,4] -benzodiazepinas".

Según se describe y reivindica en la adjunta memo-
ria descriptiva foliada y escrita a máquina por una sola de
sus caras.

Madrid a 1 de Marzo de 1972.

CARLOS ROEB
P. P.

Fdo.: Francisco del Pozo

hg 30