

- 6 ABR 1972

401518

PATENTE DE INVENCION

Caso 4-7453/4

401518

Int. Cl. ^a : C 07 D // A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS
DE DIAZEPINA

Solicitante CIBA-GEIGY A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.--

La presente invención se refiere a nuevos derivados de diazepam, a procedimientos para su obtención, a medicamentos que contienen los nuevos compuestos y a su aplicación.

5. Los nuevos derivados de diazepam correspon-

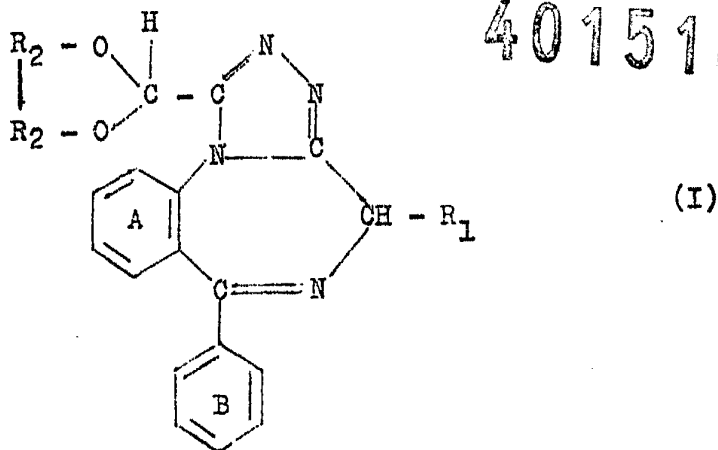
POOR
QUALITY

- 6 ABR 1972

den a la fórmula general I

401518

5.



10.

15.

20.

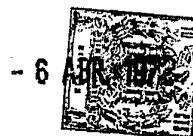
25.

30.

en la que R_1 significa hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono y R_2 significa un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono ó $-R_2.R_2-$ un resto hidrocarburo alifático divalente, saturado con 2 a 5 átomos de carbono y los anillos A y B pueden estar sustituidos por halógeno hasta el número atómico 35, grupos trifluorometilo, grupos nitro o grupos alquilo o alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono. Asimismo son objeto de la presente invención los 5-óxidos de los compuestos de fórmula general I y las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula general I con ácidos inorgánicos y orgánicos.

En los compuestos de fórmula general I, R_1 es, como grupo alquilo, por ejemplo, el grupo metilo, etilo o propilo, R_2 es, como grupo alquilo, por ejemplo el grupo propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o sec.-butilo y especialmente el grupo metilo o etilo ó $-R_2.R_2-$ es, como resto hidrocarburo alifático saturado con 2 a 5 átomos de carbono, por ejem-

401518



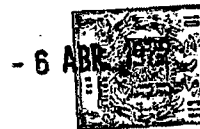
- plo, el grupo etileno, propileno, etiletileno, trimetileno, tetrametileno, 2,2-dimetil-trimetileno o el grupo 2-otil-trimetileno. Átomos de halógeno como
5. sustituyentes de los anillos A y B son los átomos de fluor, cloro o bromo, mientras como grupos alquilo o bien grupos alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono entran en consideración, por ejemplo, los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, pentilo, isopentilo, 2,2-dimetil-propilo,
10. hexilo o isohexilo o bien los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentiloxi, isopentiloxi, 2,2-dimetilpropoxi, hexiloxi o isohexiloxi. Un sustituyente del anillo A se encuentra especialmente en la posición 8 y es preferentemente fluor, bromo, el grupo nitro el grupo trifluorometilo y, ante
15. todo, cloro. El anillo B está preferentemente insustituido o sustituido por fluor, cloro o bromo en posición arbitraria, especialmente sin embargo por fluor o bromo en posición o. Los compuestos de fórmula general I, sus 5-óxidos y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Actúan especialmente como anticonvulsivos, inhibidores del sistema central y relajadores de los músculos. La eficacia anticonvulsiva se puede
20. determinar, por ejemplo, en el ensayo de espasmos pentetrazólicos en el ratón con dosis a partir de unos 0,02 mg/kg per os así como en el ensayo de espasmos de strignina, en el ensayo electroshock y el en ensayo de electroshock psicométrico en el ratón después de
25. administración oral. La eficacia inhibidora del sistema
- 30.



401518

- central se desprende, por ejemplo, de la eficacia potenciadora de la narcosis en el ratón después de administración oral, se presenta sin embargo menos fuertemente en comparación con la eficacia anti-convulsiva. La eficacia relajadora de los músculos se desprende, por ejemplo, de la inhibición de los reflejos poli-sinápticos en el conejo después de administración intravenosa. Las mencionadas y ulteriores cualidades de eficacia, que se pueden recoger mediante ensayos standard mencionados véase (W. Theobald y H.A. Kunz, "Arzneimittelforsch", 13, 122 (1963) así como W. Theobald et al. "Arzneimittelforsch", 17, 561 (1967)) caracteriza los compuestos de fórmula general I, sus 5-óxidos, así como sus sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y orgánicos como sustancias activas para tranquilizadores, sedantes, relajantes de los músculos y anti-epilépticos, que se pueden emplear, por ejemplo, para el tratamiento de estados de tensión y excitación, para reducir el tono de la musculatura transversal, así como para el tratamiento de la epilepsia.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- De especial importancia son los compuestos de fórmula general I en los cuales R_1 significa hidrógeno o el grupo metilo y R_2 el grupo metilo o etilo, el anillo A está sin sustituir o sustituido por fluor, cloro o bromo, el grupo nitro o trifluormetilo y anillo B o bien está sin sustituir o sustituido como mínimo por uno de los sustituyentes mencionados para el anillo A, especialmente fluor, cloro o bromo, pero preferentemente como mínimo uno de los anillos A y B está
- 25.
- 30.



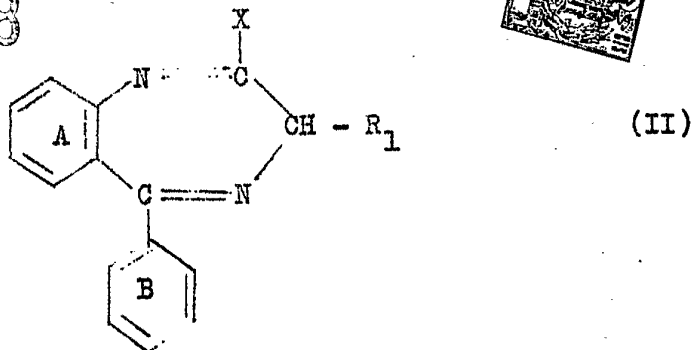
401518

sustituido. Especialmente valiosos dentro de éstos grupos son aquellos compuestos en los cuales R_1 significa hidrógeno y R_2 significa el grupo metilo y especialmente el grupo etilo, el anillo A está sin sustituir

5. o sustituido en la posición 8 por uno de los sustituyentes antes mencionados y el anillo B sin sustituir o sustituido en la posición 6 por fluor o cloro, llevando como mínimo uno de los anillos A y B uno de los sustituyentes para ellos mencionados, el anillo A especialmente un átomo de cloro. Como ejemplos de compuestos altamente eficaces de este grupo sean mencionados el 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxilaldehido-dietilacetal, el 6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehido dietilacetato, el 6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehido-dietilacetal y el 6-(o-clorofenil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehido-dietilacetal. Los 5-óxidos de los compuestos de fórmula general I y especialmente de los tipos preferentes también poseen, además de propiedades farmacológicas valiosas propias, significado como productos intermedios para la obtención de ulteriores compuestos de eficacia farmacológica.
- 10.
- 15.
- 20.

25. Según un primer procedimiento se obtienen los nuevos compuestos de fórmula general I, sus 5-óxidos y sus sales de adición, condensando un compuesto de fórmula general II

401518

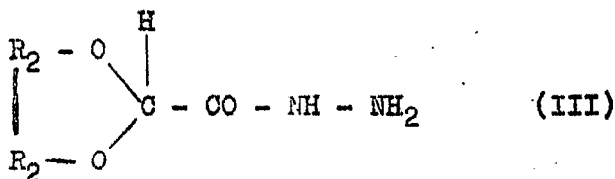


5.

en la que X significa un grupo mercapto, un grupo alcoxi inferior o salquiltio, que en caso dado está activado por un sustituyente, o un grupo amino en caso dado mono- o disustituido, R_1 tiene el significado indicado en la fórmula I y los anillos A y B pueden estar sustituidos como se ha indicado en la fórmula I, con un

10.

compuesto de fórmula general III



15.

en la que R_2 o $-R_2.R_2-$ tienen el significado indicado en la fórmula I y, en caso deseado, el producto de reacción obtenido se oxida a su 5-óxido o se transforma en una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico.

20.

Como grupo alquiltio inferior o alcoxi es X, preferentemente el grupo metiltio o etiltio o bien el grupo metoxi o etoxi. Estos grupos pueden estar activados por un sustituyente. Tales grupos activados son, por ejemplo, el grupo o- o p-nitrobanciltio o bien

25.

el grupo o- o p-nitrobenciloxi. Como grupo amino monosustituido es X, especialmente, un grupo alquilamino inferior tal como el grupo metilamino o un grupo aralquilamino, tal como el grupo bencilamino. Como grupo amino disustituido es X, especialmente, un grupo dialqui-

30.

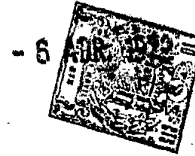


401518

lamino inferior, tal como el grupo dimetilamino.

La reacción según la presente invención se efectúa preferentemente a una temperatura comprendida, entre unos 80° y 160°C en un disolvente inerte. Como

5. disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, los hidrocarburos, tales como tolueno o xileno, los hidrocarburos halogenados, tales como clorobenceno, un alcohol inferior que preferentemente concuerda con aquel de la agrupación acetal, tal como, por ejemplo, etanol
10. o butanol, líquidos heteréneos, tales como dietilenglicol-dimetiléter, dietilenglicoldietiléter o dioxano y las amidas especialmente la triamida N,N,N',N'',N'''-hexametil-fosfórico o los sulfóxidos tales como el dimetil sulfóxido. Los tiempos de reacción se encuentran entre
15. aproximadamente 1 y 24 horas. Sustancias de partida que caen dentro de la fórmula general II están descritas en la literatura, véase entre otras L.H. Sternbach y E. Reeder, J. Org. Chem. 26, 1111 (1961), S.C. Bell et al., J. Med. Chem. 5, 63 (1962), G.A. Archer y L.H. Sternbach, J. Org. Chem. 29, 231 (1964) y J. Farber et
20. al., J. Med. Chem. 7, 235 (1964). Además se describen compuestos que caen dentro de la fórmula general III, tales como, por ejemplo, la hidrazida del ácido dimetoxiacético (véase E.J. Browne y J.B. Polya, J. Chem. Soc. 1962, 5149) Ulteriores compuestos de fórmula general
25. II y III se pueden obtener en forma análoga a los conocidos. Por ejemplo se obtienen ulteriores productos de partida de fórmula general II con un grupo amino X en caso dado sustituido mediante reducción de los correspondientes 4-óxidos descritos en la literatura.
- 30.



401518

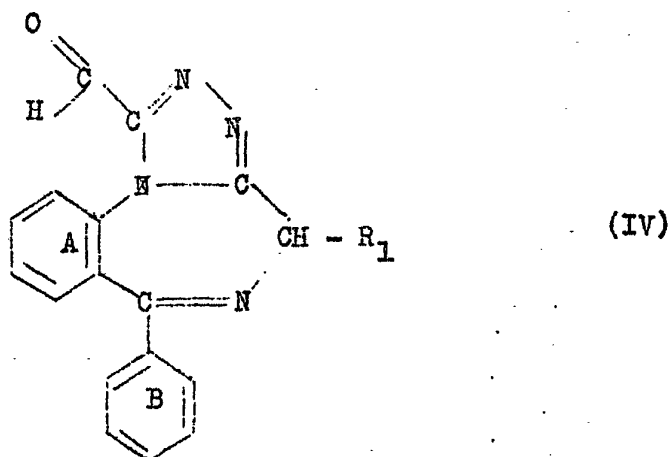
Como agente de oxidación para la ulterior transformación de compuestos de fórmula general I en sus 5-óxidos son especialmente adecuados el peróxido de hidrógeno o los perácidos a una temperatura de unos

- 5. 0 a 70°C. Perácidos adecuados, son, por ejemplo, el ácido peracético o los ácidos perbenzóicos, tales como el ácido perbenzóico y especialmente el ácido m-cloropbenzóico. Los agentes de oxidación se emplean preferentemente en un disolvente, por ejemplo, el ácido peracético en ácido acético y el ácido perbenzóico en hidrocarburos halogenados tales como cloruro metilénico o cloroformo.
- 10.

Según un segundo procedimiento de la presente invención se obtienen los compuestos de fórmula general I o sus 5-óxidos como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, haciendo reaccionar un aldehído de fórmula general IV

15.

20.



25.

en la que R₁ tiene el significado indicado bajo la fórmula I y los anillos A y D pueden estar sustituidos como se ha indicado en la fórmula I, con un compuesto de fórmula general V ó VI

30.

401518

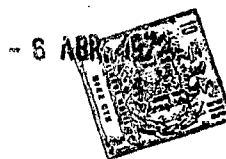


5. en las que R_2 o $-R_2.R_2-$ tienen los significados indicados bajo la fórmula I y, en caso deseado, el producto de reacción obtenido se oxida a su 5-óxido o se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico. La reacción según la presente invención se efectúa preferentemente en un disolvente, por ejemplo, en un

10. exceso de alcohol empleado de fórmula general V ó de un alcanodiol de fórmula general VI, en presencia de un catalizador. Como catalizador se emplea, un ácido mineral, por ejemplo, ácido sulfúrico o ácido fosfórico un ácido sulfónico aromático, por ejemplo el ácido o- o p-toluenosulfónico o un ácido de Lewis, por ejemplo, trifluoruro de boro. La temperatura de reacción se encuentra entre en unos 20 y 170°C, especialmente a la temperatura de ebullición del disolvente empleado.

15. Los productos de partida de fórmula general IV se pueden obtener, por ejemplo, como sigue: Se parte de los compuestos de fórmula general II definida más adelante y se hace reaccionar con hidrazida de ácido benciloxiacético a las correspondientes 1-benciloximetil-4H-s-triazolo-[4,3-a]/[1,4]benzodiazepinas que con bromuro de hidrógeno se disocian a los correspondientes 4H-s-triazolo-[4,3-a]/[1,4]benzodiazepin-1-metanoles; los alcoholes obtenidos se oxidan a continuación con dimetil sulfoxido en presencia de dicitclohexilcarbodiimida y ácido fosfórico.

20. 25. 30. La oxidación de los compuestos obtenidos de fór-

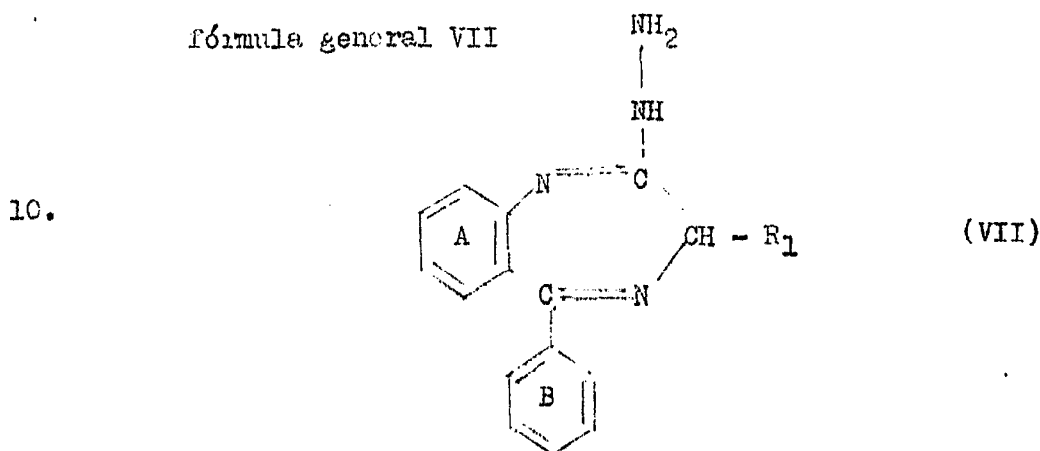


401518

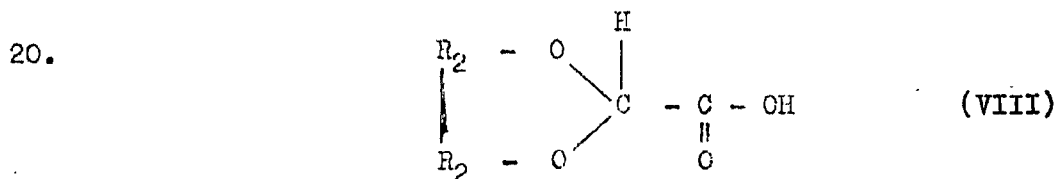
mula general I a sus 5-óxidos se describió a continuación del primero de los procedimientos.

Según un tercer procedimiento de la presente invención se obtienen los compuestos de fórmula general I, sus 5-óxidos y sus sales de adición con ácidos

- 5. inorgánicos u orgánicos condensando un compuesto de fórmula general VII



- 15. en la que R_1 tiene los significados indicados en la fórmula I y los anillos A y B pueden estar sustituidos como allí se ha indicado con un éster capaz de reacción de un compuesto de fórmula general VIII



- 25. en la que R_2 o $-\text{R}_2 \cdot \text{R}_2-$ tienen los significados indicados en la fórmula I y, en caso de serlo, el producto de reacción obtenido se oxida a su 5-óxido o se transforma en una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico.

- 30. Como éster capaz de reacción de un compuesto de fórmula VIII se pueden emplear, por ejemplo, los éster de alquilo inferior, especialmente el éster de me-



401518

tilo o de etilo.

La reacción según la presente invención se efectúa preferentemente a una temperatura comprendida entre unos 80 y 160°C en un disolvente inerte.

5. Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, los hidrocarburos tales como tolueno o xileno, los hidrocarburos halogenados, tales como clorobenceno, un alcohol inferior, que preferentemente corresponde al alcohol de la agrupación acetal, tal como, por ejemplo, etanol o butanol, líquidos hetéreos, tales como dietilenglicol, dimetiléter o dioxano y amidas, especialmente N,N,N',N',N'',N''-hexametil-fosforotriamida. Los tiempos de reacción se encuentran entre aproximadamente 1 y 24 horas.
- 10.
15. Los productos de partida de fórmula VII son conocidos, por ejemplo, la 2-azirazino-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodizepina (véase Kanji Maguro y Yutaka Kuwada, Tetrahedron Letters 1970, 4039). Pero ulteriores compuestos de este tipo se pueden obtener en forma análoga.
- 20.
25. La oxidación de los compuestos obtenidos de fórmula general I a sus 5-óxidos se describió a continuación del primero de los procedimientos. Los compuestos obtenidos según el procedimiento de la presente invención de fórmula general I se transforman a continuación, en caso deseado, en forma usual en sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos. Por ejemplo se mezcla una solución de un compuesto de fórmula general I en un disolvente orgánico con el ácido deseado como componente salino. Preferentemente
- 30.

401518



mente se seleccionan para la reacción disolventes orgánicos en los cuales la sal que se forma sea de difícil solubilidad para que se pueda separar por filtración.

Tales disolventes son, por ejemplo, metanol, etanol, éter, acetona, metiletiletona, acetona-éter, acetona-etanol, metanol-éter o etanol-éter.

5.

Para su empleo como medicamentos se pueden emplear en lugar de las bases libres sales de adición de ácido de aceptación farmacéutica, es decir, sales con aquellos ácidos cuyos aniones en la dosificación que entra en consideración no sean tóxicos. Además es ventajoso si las sales a utilizar como medicamentos se pueden cristalizar bien y sean poco o nada higroscópicas. Para la formación de sal con compuestos de fórmula general I se pueden emplear, por ejemplo, el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metanosulfónico etanosulfónico, 2-hidroxi-etanosulfónico o perclórico.

10.

15.

Las nuevas sustancias activas se administran peroral, rectal o parenteralmente. La dosificación depende de la forma de aplicación, de las especies, de la edad y del estado individual. Las dosis diarias de las bases libres, de sus 5-óxidos o de las sales farmacéuticamente aceptables de las bases libres oscilan entre 0,02 mg/kg y 4 mg/kg para seres de sangre caliente. Formas de unidades de dosificación adecuadas, tales como grageas, tabletas, supositorios o ampollas contienen preferentemente 0,5-25 mg de una sustancia activa de la presente invención.

20.

25.

30.

Las formas de unidades de dosificación para la

401518



- la aplicación peroral contienen como sustancia activa preferentemente entre 1 y 50 % de un compuesto de fórmula general I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para su obtención se combina la sustancia activa, por ejemplo, con excipientes sólidos, pulverulentos, tales como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; féculas, tales como fécula de patata, fécula de maíz o amilopectina, además polvos de laminaria o polvos de pulpa de cítricos; derivados de celulosa o gelatina, en caso dado bajo adición de lubricantes, tales como estearato de magnesio o de calcio o polietilenglicoles, formándose tabletas o núcleos de grageas. Los núcleos de grageas se recubren, por ejemplo, con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener además, por ejemplo, goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca que está disuelta en disolventes orgánicos fácilmente volátiles o mezclas de disolventes.
- 5.
- 10.
- 15.

- A estos revestimientos se pueden agregar colorantes, por ejemplo, para caracterizar las diferentes dosis de sustancia activa.
- 20.

- Como ulteriores unidades de dosificación orales son adecuadas las cápsulas de gelatina así como las cápsulas blandas, cerradas, de gelatina y de un plastificante tal como glicerina. Las cápsulas duras contienen la sustancia activa preferentemente como granulado, por ejemplo, en mezcla con materiales de carga, tales como fécula de maíz y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y en caso dado estabilizadores, tales como meta-
- 25.
- 30.

401518



bisulfito de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas estará la sustancia activa preferentemente disuelta o suspendida en líquidos adecuados, tales como polietilenglicoles líquidos, pudiendo en caso dado haberse agregado también estabilizadores.

5.

Como formas de unidades de dosificación para la aplicación rectal entran por ejemplo en consideración los supositorios que se componen de una combinación de una sustancia activa con una masa básica para supositorios. Como masa básica para supositorios son adecuadas, por ejemplo, los triglicéridos naturales o sintéticos, los hidrocarburos de parafina, los polietilenglicoles y los alcanoles superiores.

10.

15.

También son adecuadas las cápsulas rectales de gelatina que se componen de una combinación de la sustancia activa con una masa básica.

Como masa básica son adecuados, por ejemplo, los triglicéridos líquidos los polietilenglicoles, los hidrocarburos de parafina.

20.

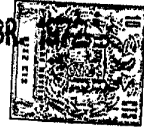
Las ampollas para la administración parenteral, especialmente intramuscular, contienen preferentemente una sal hidrosoluble de una sustancia activa en una concentración de, preferentemente 0,1 a 1 %, en caso dado junto con agentes de estabilización adecuados y sustancias de tampón, en solución acuosa.

25.

Las siguientes instrucciones explican con más detalle la fabricación de tabletas, grageas, cápsulas y supositorios:

30.

a) Se mezclan 50 g de 6-fenil-3-cloro-4H-3-triazolo



401518

- Δ 4,3- α 7/ Δ 1,47 benzodiazepin-1-carboxialdehído-dietilacetal con 175,80 g de lactosa y 169,70 g de fécula de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 10 g de ácido esteárico y se granula a través de un tamiz. Después de secar se mezclan 160 g de fécula de patata, 200 g de talco, 2,50 g de estearato de magnesio y 32 g de dióxido de silicio coloidal y la mezcla se prensa a 10.000 tabletas, cada una con 80 mg de peso y 5 mg de sustancia activa que, en caso
- 5.
10. dado se pueden dotar de muesca para adaptar mejor la dosificación.
- b) De 50 g de 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo Δ 4,3- α 7/ Δ 1,47 benzodiazepin-1-carboxialdehído-dietilacetal, 175,90 g de lactosa y la solución alcohólica de 10 g de ácido esteárico se prepara un granulado que, después de secar, se mezcla con 56,60 g de dióxido de silicio coloidal, 165 g de talco, 20 g de fécula de patata y 2,50 g de estearato de magnesio y se prensa a 10.000 núcleos de grageas. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 502,20 g de sacarosa cristalizada, 6 g de laca, 10 g de goma arábica, 0,22 g de colorante y 1,5 g de dióxido de titanio y se seca. Las
- 15.
20. de 2 g de gelatina y se granula a través de un tamiz
-
30. de 2 g de gelatina y se granula a través de un tamiz

POOR
QUALITY



401518

adecuado (por ejemplo tamiz III según Ph.Helv.V). El granulado se mezcla con 10,0 g de fécula de maíz secada y 15,0 g de talco y se llena igualmente en 1000 cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

5. d) Se prepara una masa básica de supositorios de 1,0 g de 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehído-dietilacetil y 169,0 g de Adeps solidus y con ellos se cuelean 100 supositorios cada uno con 10 mg de contenido de sustancia activa.
10. Como sustancia activa para la obtención de las formas de aplicación de arriba y otras se pueden emplear las mismas cantidades de 6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepin-1-carboxialdehído-dietilacetil, 6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehído-dietilacetil, 6-(o-clorofenil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehído-dietilacetil o 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehído-dimetilacetil.
- 15.
20. Los ejemplos siguientes explican la obtención de los nuevos compuestos de fórmula general I y de los productos intermedios hasta ahora no descritos, pero no limitan en forma alguna el alcance de la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados y para la cromatografía de elución se emplea gel de sílice Merck[®], granulometría 0,05 a 0,2 mm. El margen de ebullición del éter de petróleo empleado es de 40 a 65°.
- 25.

Ejemplo 1

30. Se calienta una solución de 60,0 g de 2-metil-



401518

- tio-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina (véase G.A. Archer et al., J.Org.Chem. 29, 231 (1964) y 38,8 g de hidrazida de ácido dietoxiacético en 460 cc de triamida de ácido hexametilfosfórico absoluto durante 6
5. horas a 140°. El disolvente se separa por destilación en vacío y el residuo se reparte en cloruro de metileno y agua. Se separa la fase orgánica, se la lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se cristaliza en etilacetato-éter-éter de petróleo, después de lo cual se obtiene el 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehído-dietilacetal puro que funde a 133 - 135°.
- 10.

- La hidrazida del ácido dietoxiacético empleado como producto de partida se obtiene como sigue:
15. a) Se disuelven 81,0 g de dietoxiacetato de metilo en 800 cc de etanol absoluto, se mezcla con 50,0 g de hidrato de hidrazina y la mezcla se deja reposar durante 20 horas a 25°. Después se filtra la mezcla
20. de reacción, el filtrado se evapora en vacío y el residuo se destila. La hidrazida del ácido dietoxiacético obtenido hierve a 120 - 150°/0,005 Torr, p.f. 30 - 40°.

Ejemplo 2

25. Calentando durante 10 horas 15,9 g de 2-(metiltio)-5-(o-fluorfenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina y 9,7 g de hidrazida del ácido dietoxiacético en 100 cc de triamida del ácido hexametilfosfórico a 140°, elaboración análoga al ejemplo 1 y recristalización
30. en acetato de etiloéter de petróleo se obtiene el

401518

- 6



6-(o-fluorfenil)-3-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-1-carboxialdehido-dietilacetal del p.f. 120 - 121^o.

En forma análoga se obtiene:

5. empleando 16,7 g de 2-(metiltio)-5-(o-clorofenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina el 6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehido-dietilacetal del p.f. 120 - 121,5^o (de acetato de etilo-éster de petróleo);
10. empleando 14,0 g de 2-(metiltio)-5-fenil-7-metil-3H-1,4-benzodiazepina el 6-fenil-8-metil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehido-dietilacetal; empleando 17,3 g de 2-(metiltio)-5-fenil-7-bromo-3H-1,4-benzodiazepina el 6-fenil-8-bromo-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehido-dietilacetal y
15. empleando 16,5 g de 2-(metiltio)-5-(o-metoxifenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina el 6-(o-metoxifenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-1-carboxialdehido-dietilacetal.
20. Las 2-(metiltio)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepinas sustituidas, necesarias como productos de partida para los productos finales arriba mencionados se pueden obtener a partir de las correspondientes 1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas sustituidas, descritas en J.Org.Chem. 29, 231 (1964) de modo análogo al del procedimiento allí descrito para la 2-(metiltio)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina.
- 25.

Asimismo se obtiene, de modo análogo al del ejemplo anterior, a partir de:

30. 15,7 g de 2-(metiltio)-3-metil-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-

401518



- benzodiazepina, el 3-metil-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehido-dietilacetato, p.f. 151 - 153^o (de acetato de etiloéter de petróleo);
5. de 14,2 g de 2-(metiltio)-5-fenil-7-fluor-3H-1,4-benzodiazepina, el 6-fenil-8-fluor-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehido-dietilacetato;
- de 15,7 g de 2-(metiltio)-5-(o-tolil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina, el 6-(o-tolil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehido-dietilacetato;
10. de 14,8 g de 2-(metiltio)-5-fenil-7-metoxi-3H-1,4-benzodiazepina el 6-fenil-8-metoxi-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-1-carboxialdehido-dietilacetato;
- de 16,7 g de 2-(metiltio)-5-fenil-7-(trifluormetil)-3H-1,4-benzodiazepina el 6-fenil-8-(trifluormetil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-1-carboxialdehido-dietilacetato;
15. de 16,7 g de 2-(metiltio)-5-(α, α, α -trifluor-o-tolil)-3H-1,4-benzodiazepina el 6-(α, α, α -trifluor-o-tolil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehido-dietilacetato;
20. de 20,1 g de 2-(metiltio)-5-(α, α, α -trifluor-o-tolil)-7-(trifluormetil)-3H-1,4-benzodiazepina el 6-(α, α, α -trifluor-o-tolil)-8-(trifluormetil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-1-carboxialdehido-dietilacetato y de 18,4 g
25. de 2-(metiltio)-5-(α, α, α -trifluor-o-tolil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina el 6-(α, α, α -trifluor-o-tolil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehido-dietilacetato.

Las 2-(metiltio)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepinas sustituidas, necesarias como producto de partida, se ob-

30.

- 6 ABR - 1972



401518

- tienen, partiendo de las correspondientes 1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas sustituidas de las cuales los compuestos que contienen un grupo trifluorometilo están descritos en la patente americana 3.341.392 y parcialmente también en Helv.Chim. Acta 45, 2226 (1962) y los restantes cuatro compuestos en J.Org.Chem. 27, 3788 (1962) mediante transformación de las correspondientes 2-tionas y reacción de éstas últimas con dimetilsulfato en lejía sódica metanólica de modo análogo al del procedimiento descrito en J.Org.Chem. 29, 231 (1964).

Ejemplo 3

- Se calienta una solución de 12,0 g de 2-metiltio-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina y 7,0 g de hidrazida de ácido dimetoxiacético (véase E. J. Browne y J.B. Polya, J.Chem.Soc. 1962, 5149-5152) en 100 cc de triamida de ácido hexametilfosfórico absoluto durante 9 horas a 140°. El 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo/4,3-a/1,4/benzodiazepin-1-carboxialdehido-dimetilacetal obtenido funde entre 166 y 172°.

20. Ejemplo 4

- Mediante reacción de 15,0 g de 2-(metiltio)-5-(o-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepina con 9,7 g de hidrazida de ácido dietoxiacético en 100 cc de triamida del ácido hexametilfosfórico, de modo análogo al del ejemplo 1 y cristalización del producto en bruto en acetato de etilo-éter de petróleo se obtiene el 6-(o-clorofenil)-4H-s-triazolo/4,3-a/1,4/benzodiazepin-1-carboxialdehido-dietilacetal del p.f. 145 - 146°.

- El compuesto 2-metiltio necesario como producto de partida se obtiene a partir de la 1,3-dihidro-5-

30.

401518



(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona descrita por L.H. Sternbach et al., J.Med.Chem. 6, 261-265 (1963) mediante transformación en la correspondiente 2-tiona y reacción de ésta última con sulfato dimetílico en

5. lejía sódica metanólica de modo análogo al del procedimiento descrito en J.Org.Chem. 29,231 (1964), p.f. 109 - 111^a (en acetato de etilo-éster de petróleo).

Ejemplo 5

10. Se hierve una solución de 7,0 g de 7-cloro-2-mercapto-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina (véase G.A. Archer y L.H. Sternbach, J.Org.Chem. 29, 231 (1964)) y 5,7 g de hidrazida del ácido dietoxiacético en 50 cc de etanol absoluto durante 25 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se evapora en vacío y el producto en bruto

15. obtenido se elabora como se ha descrito en el ejemplo 1 con lo que se obtiene el 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehido-dietilacetal del p.f. 133 - 135^a.

Ejemplo 6

20. Una solución de 200 mg de 2-(dimetilamino)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina (véase J.Farber et al J.Med. Chem. 7, 235 (1964)) y 150 mg de hidrazida del ácido dietoxiacético en 3 cc de triamida del ácido hexametil-fosfórico absoluto se calienta durante 10 ho-

25. ras a 140°. La mezcla de reacción se evapora en vacío y el producto en bruto se elabora como se ha descrito en el ejemplo 1 obteniéndose así el 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehido-dietilacetal de p.f. 133 - 135^a.

30. Se obtiene también el mismo producto final me-



401518

dianete empleo de los siguientes productos de partida en lugar de la 2-(dimetilamino)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina:

5. 180 mg de 2-amino-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina (véase S.C. Bell et al. J.Med.Chem. 5, 63 (1962)) ó 240 mg de 2-(bencilamino)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina (según patente británica 1.023.793 ó del 4-óxido descrito por S.C. Bell et. al., loc.cit. análogo a L.H. Sternbach et. al., loc. cit.)
10. ó 190 mg de 2-(metilamino)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina (véase L.H. Sternbach et. al., J.Org.Chem. 26 1111 (1961)).
- Asimismo en forma análoga se obtiene: empleando 205 mg de 2-amino-5-fenil-7-(trifluormetil)-3H-1,4-benzodiazepina, el 6-fenil-8-(trifluormetil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehído-dietilacetal;
15. empleando 180 mg de 2-amino-5-fenil-7-metoxi-3H-1,4-benzodiazepina el 6-fenil-8-metoxi-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehído-dietilacetal y;
20. empleando 170 mg de 2-amino-5-fenil-7-metil-3H-1,4-benzodiazepina el 6-fenil-8-metil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehído-dietilacetal.

- Los tres productos de partida antes mencionados se obtienen, por ejemplo, según el procedimiento de la publicación de la solicitud de patente alemana Nr. 1.933.986 Chemical Abstracts 72, 100772 h (1970) o de modo análogo al del compuesto 2-amino antes mencionado.
- 25.

Ejemplo 7

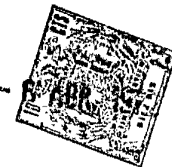
30. Se agita una mezcla de 300 mg de 6-fenil-8-clo-



6 ABR. 1972

401518

- ro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-metanol, 0,57 g de dicitclohexil-carbodiimida, 45 mg de ácido fosfórico y 3 mg de dimetilo sulfóxido absoluto durante 6 días a 25° y durante 2 días entre 70 y 80°. Se
5. agrega entonces cloruro de metileno, la fase orgánica se lava con agua y solución se satura con cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. Se obtiene el 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehído en bruto que se disuelve en 5 cc de etanol. La solución obtenida se mezcla
10. con 100 mg de ácido p-tolueno-sulfónico y la mezcla se hierve durante 10 horas bajo reflujo. La solución se evapora en vacío. El residuo se recoge en cloruro metilénico, la fase orgánica se lava con solución acuosa al 5 % de carbonato potásico y con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se recristaliza en acetato de etilo-éter-éter de petróleo, obteniéndose así el 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehído-dietilacetal del p.f. 133 - 135°.
15. El compuesto de partida se obtiene como sigue:
- a) Se calienta una solución de 30 g de 2-metiltio-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina (véase G.A.Archer et al., J.Org.Chem. 29, 231 (1964)) y 19,8 g de benciloxiacetohidrazida (véase Th. Curtius y N. Schwan, J.prakt. Chem. [27] 51, 353 (1895)) en 160 cc de triamida de ácido hexametil-fosfórico durante 8 horas a 140°. El disolvente se separa por destilación en vacío y el residuo se reparte entre cloruro metilénico y agua. La fase
25. orgánica se separa se lava con solución acuosa saturada
- 30.



401518

de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación. Cristaliza la 1-benziloximetil-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina; ésta funde entre 163 y 165°.

5. b) Se disuelven 25 g del compuesto obtenido según a) en 200 cc de ácido acético glacial y la solución se mezcla con 170 cc de ácido bromhídrico al 48 %. La mezcla se hierve durante 90 minutos bajo reflujo, se enfría a 5°, bajo agitación se ajusta con lejía sódica concentrada a un pH de 6 se mezcla con agua así como con cloruro metilénico.
- 10.

La fase orgánica se separa, se lava con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora.

15. El residuo se disuelve en acetato de etilo-metanol (9:1), la solución se filtra a través de una columna de 150 g de fel de sílice (Merck[®], granulometría 0,05 - 0,2 mm) y la columna se eluye con acetato de etilo-metanol (9:1) a (7:3). El eluato se evapora y el residuo se cristaliza en acetato de etilo-éter. Se obtiene el 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-metanol del p.f. 209 - 211°.
- 20.

Ejemplo 8

- Una solución de 2-hidrazino-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina (véase Kenji Meguro y Yutaka Kuwada, Tetrahedron Letters 1970, 4039 (1970)) y 5 g de dietoxiacetato de etilo en 50 cc de triamida de ácido N,N,N',N',N'',N''-hexametilfosfórico se calienta durante 5 horas a 100°.
- 25.

30. Después se evapora la mezcla de reacción en

401518



- vacio y el residuo se reparte entre cloruro de metileno y agua. La fase orgánica se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se recrystaliza en acetato de etilo-éter-éter de petróleo, obteniéndose así el 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehido-dietilacetal que funde a 133 - 135°.

Ejemplo 9

10. Se gotea una solución de 7,64 g (0,024 moles) de ácido m-cloro-perbenzónico en 140 cc de cloruro de metileno en el plazo de 15 minutos a 0-5°, bajo agitación, a una solución de 9,0 g (0,0126 moles) de 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehido-dietilacetal en 100 cc de cloruro de metileno. En el baño de hielo desheliéndose se agita la mezcla de reacción durante otras 15 horas.

20. Se concentra entonces por evaporación en vacío y se mezcla con éter. Los cristales precipitados se separan mediante filtración por succión y se lavan dos veces con acetato de etilo caliente. El 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehido-dietilacetal-5-óxido funde entre 200 y 202°.

Ejemplo 10

25. Se agregan a una solución de 0,5 g (0,00126 moles) de 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-1-carboxialdehido-dietilacetal, respectivamente en 3 cc de acetona y metanol, 0,13 g (0,0013 moles) de ácido perclórico. Después de agregar 5 cc de éter de petróleo se cristaliza la sal. Después de separar median-



6 ABR. 1972

401518

te filtración por succión se obtiene el 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxialdehído-dietilacetal-perclorato que se descompone a 250 - 263°.

5.

NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de

10.

detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Suiza, bajo los números y fechas siguientes: 5233/71 de 8 de abril de 1.971 y 13 de marzo de 1.972; acogiéndose por lo

15.

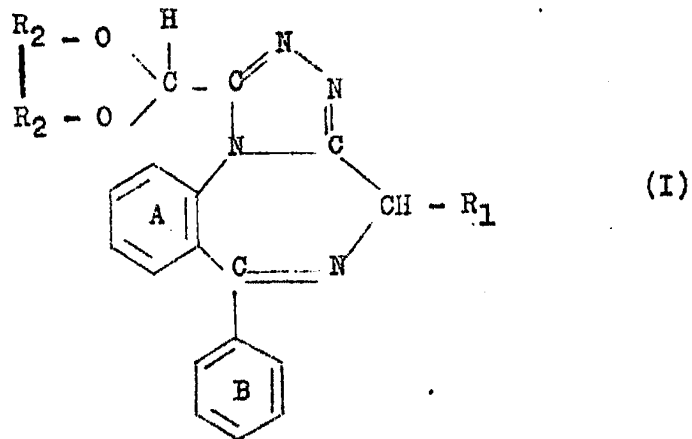
tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DE DIAZEPINA;

20.

caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de diazepina, de fórmula general I

25.



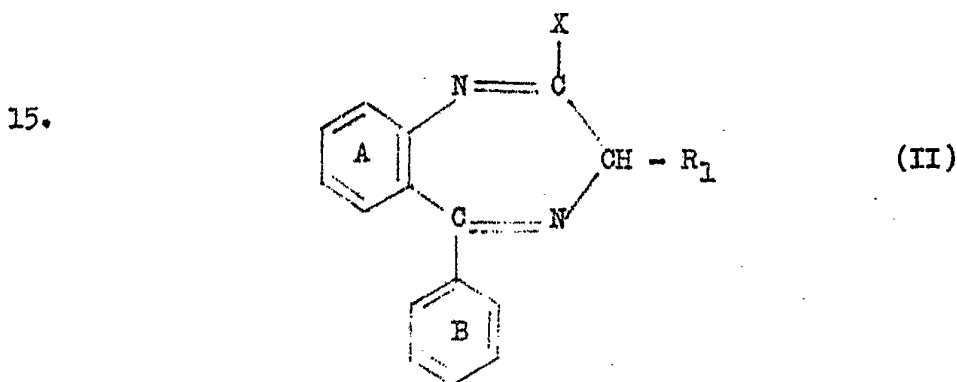
30.

5 ABR. 1972

401518



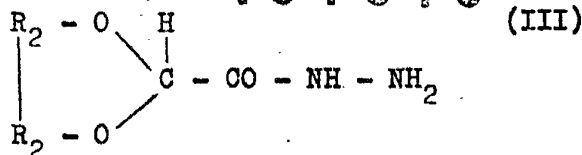
- en la que R_1 significa hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono y R_2 significa un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono ó $-R_2.R_2-$ un resto hidrocarburo alifático divalente, saturado con 2 a 5 átomos de carbono y los anillos A y B pueden estar sustituidos por halógeno hasta el número atómico 35, grupos trifluorometilo, grupos nitro o grupos alquilo o alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono así como los 5-óxidos de los compuestos de fórmula general I y de las sales de adición de los compuestos de fórmula general I con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizalos porque un compuesto de fórmula II
- 5.
- 10.



- 20.
- en la que X significa un grupo mercapto, un grupo alcoxi inferior o alquiltio, que en caso dado está activado por un sustituyente, o un grupo amino en caso dado mono- o disustituido, R_1 tiene el significado indicado en la fórmula I y los anillos A y B pueden estar sustituidos como se ha indicado en la fórmula I, con un compuesto de fórmula general III
- 25.



401518



5 en la que R_2 ó $-R_2.R_2-$ tienen el significado indicado en la fórmula I y en caso deseado, el producto de reacción obtenido se oxida a su 5-óxido o se transforma en una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca
racterizado porque un compuesto de la fórmula general II
indicada en la reivindicación 1, donde R_1 significa hi-
drógeno y X significa el grupo mercapto, un grupo alcoxi
inferior o alquiltio, que en caso dado están activados
por un sustituyente, o el grupo amino, un grupo alquilo
15 inferior-amino o dialquilamino y los anillos A y B están
insustituídos o sustituidos como máximo, en cada caso,
por un sustituyente del grupo compuesto de fluor, cloro,
bromo, grupos alquilo y alcoxi, en cada caso con 1 a 6
átomos de carbono, grupos trifluormetilo y nitro, se con-
20 densa con un compuesto de fórmula general III indicada
en la reivindicación 1, en la que R_2 o bien $R_2.R_2$ tiene
el significado indicado en la fórmula I indicada en la
reivindicación 1, y en caso dado, el compuesto de reac-
ción obtenido se oxida a su 5-óxido o se transforma en
25 una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque la reacción se efectúa en triamida
del ácido N,N,N',N',N'',N''-hexametilfosfórico.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque se emplea un producto de partida de



fórmula general II en donde X significa el grupo metil-
tio, R_1 y R_2 o bien $R_2.R_2$ tienen el significado indica-
do en la reivindicación 1 y los anillos A y B pueden es-
tar sustituidos como allí se ha indicado.

5

5.- Procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque se emplea un producto de partida
de fórmula general II donde X significa el grupo dimetil
amino o metilamino, R_1 y R_2 o bien $R_2.R_2$ tienen el signi-
ficado indicado en la reivindicación 1 y los anillos A y
10 B pueden estar sustituidos como allí se ha indicado.

10

6.- Procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque se emplea un producto de partida
de fórmula general II donde X significa el grupo amino,
 R_1 y R_2 o bien $R_2.R_2$ tienen el significado indicado en
15 la reivindicación 1 y los anillos A y B pueden estar sus-
tituidos como allí se ha indicado.

15

7.- Procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque se emplea un producto de partida de
fórmula general II donde X significa el grupo bencilami-
20 no, R_1 y R_2 o bien $R_2.R_2$ tienen el significado indicado
en la reivindicación 1 y los anillos A y B pueden estar
sustituidos como allí se ha indicado.

20

8.- Procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque se emplea un producto de partida
25 de fórmula general II donde X tiene el significado indi-
cado en la reivindicación 1, R_1 significa hidrógeno, el
anillo A está sin sustituir o sustituido en la posición
8 por cloro y el anillo B está sin sustituir o sustitui-
do en la posición 9 por fluoro o cloro.

25

9.- Procedimiento según la reivindicación 1,

30

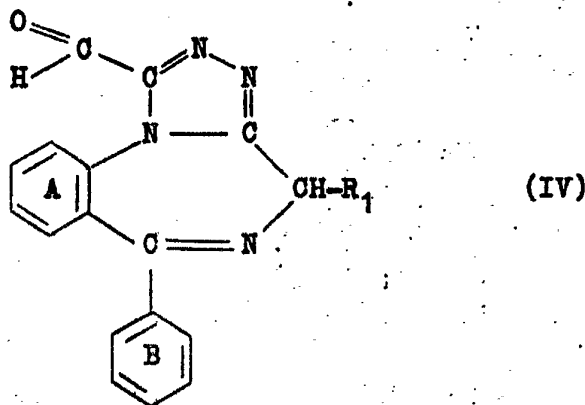


caracterizado porque como producto de partida de fórmula general III se emplea la hidrazida del ácido dimetoxiacético.

5 10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida de fórmula general III se emplea la hidrazida del ácido distoxiacético.

11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un aldehído de fórmula general IV

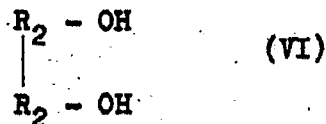
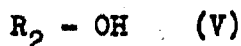
10



15

en la que R₁ tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y los anillos A y B pueden estar sustituidos como allí se ha indicado, con un compuesto de fórmula general V ó VI

20



25

en las que R₂ ó R₂.R₂ tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y, en caso deseado, el producto de reacción obtenido se oxida a su 5-óxido o se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico

30 *[Handwritten signature]*



nico.

5 12.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque, un aldehído de la fórmula general IV indicada en la reivindicación 11, en la que R_1 significa hidrógeno y los anillos A y B están insustituídos o sustituidos como máximo en cada caso por un sustituyente del grupo compuesto de fluor, cloro, bromo, grupos alquilo y alcoxi, en cada caso con 1 a 6 átomos de carbono. grupos trifluormetilo y nitro, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general V ó VI indicada en la reivindicación 10, en la que R_2 o bien $R_2.R_2$ tiene el significado indicado en la fórmula I indicada en la reivindicación 1, y en caso dado, el compuesto de reacción obtenido se oxida a su 5-óxido o se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

15 13.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque la reacción se efectúa en un exceso del compuesto de fórmula general V ó VI empleado, donde R_2 o bien $R_2.R_2$ tienen el significado indicado en la reivindicación 1 en presencia de un catalizador.

20 14.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque como catalizador se emplea ácido p-toluenosulfónico.

25 15.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque se emplea un aldehído de fórmula general IV en la que R_1 significa hidrógeno, el anillo A está sin sustituir o sustituido en la posición 8 por cloro y el anillo B está sin sustituir o sustituido en la posición 9 por fluor o cloro.

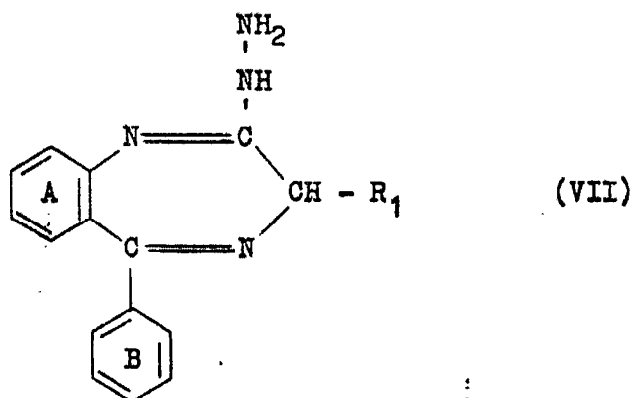
30 16.- Procedimiento según la reivindicación 11,



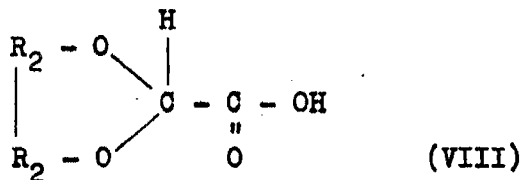
caracterizado porque como compuesto de fórmula general V se emplea metanol.

17.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque como compuesto de fórmula general V se emplea etanol.

18.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula general VII



en la que R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y los anillos A y B pueden estar sustituidos como allí se ha indicado, se hace reaccionar con un éster capaz de reacción de un compuesto de fórmula general VIII



en la que R_2 o bien $R_2.R_2$ tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y, en caso deseado, el producto de reacción obtenido se oxida a su 5-óxido o se transforma en una sal de adición de ácido con un ácido

30



inorgánico u orgánico.

5
10
15
20
25

19.- Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque un compuesto de fórmula general VII indicada en la reivindicación 18, en la que R_1 significa hidrógeno y los anillos A y B están insustituídos o sustituidos como máximo en cada caso por un sustituyente del grupo compuesto de fluor, cloro, bromo, grupos alquilo y alcoxi, en cada caso con 1 a 6 átomos de carbono, grupos trifluormetilo y nitro, se hacen reaccionar con un éster reactivo de un compuesto de fórmula general VIII en la que R_2 o bien $R_2.R_2$ tiene el significado indicado en la fórmula I indicada en la reivindicación 1 se condensa y, en caso deseado el compuesto de reacción obtenido se oxida a su 5-óxido o se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

20

20.- Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque se emplea un producto de partida de fórmula general VII en la que R_1 significa hidrógeno, el anillo A está sin sustituir o sustituido en la posición 8 por cloro y el anillo B está sin sustituir o sustituido en la posición 9 por fluor o cloro.

25

21.- Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque como éster capaz de reacción de un compuesto de fórmula general VIII, donde R_2 o bien $R_2.R_2$ tienen el significado indicado en la reivindicación 1, se emplea un éster de alquilo inferior.

30

22.- Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque como éster capaz de reacción de un compuesto de fórmula general VIII donde R_2 o bien $R_2.R_2$ tiene el significado indicado en la reivindicación 1 se



emplea el éster de metilo o de etilo.

23.- Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque como éster capaz de reacción de un compuesto de fórmula general VIII se emplea el dimetoxiacetato de metilo.

5

24.- Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque como éster capaz de reacción de un compuesto de fórmula general VIII se emplea el dietoxiacetato de etilo.

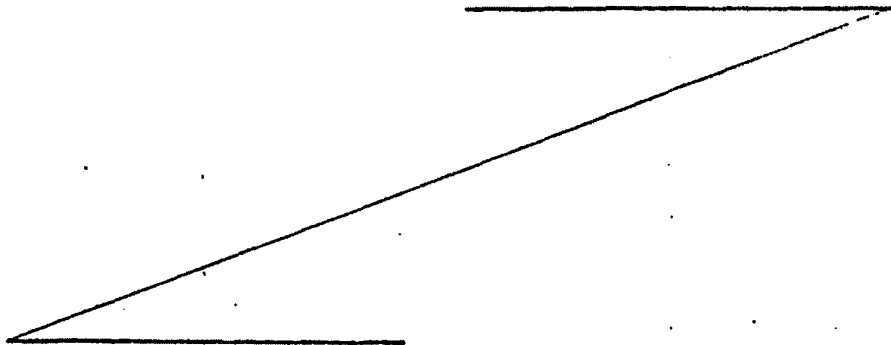
10

25.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 11 y 18, caracterizado porque los compuestos obtenidos de fórmula general I donde R_1 y R_2 o bien $R_2 \cdot R_2$ tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y los anillos A y B pueden estar sustituidos como allí se ha indicado, se oxidan mediante peróxido de hidrógeno o un perácido a su 5-óxido.

15

26.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 11 y 18, caracterizado porque el compuesto obtenido de fórmula general I en donde R_1 y R_2 o bien $R_2 \cdot R_2$ tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y los anillos A y B pueden estar sustituidos como allí se ha indicado se oxidan mediante ácido m-cloroperbenzónico a sus 5-óxidos.

20



401518



27.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de diazepina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 35 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid

1-11-1974

CIBA-GEIGY A.G.

L. GONZALEZ AGUIRRE Y CEBDET
p. p. Firmado: L. Ceola Farfán