

409089

29



P.- 52.613

PL-Dr.Stm/he  
1229 PH  
A 10 604/71, V/12e<sub>3</sub>  
Verfahren a)

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: CO7D / A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHNEIDANSTALT VORMALS  
ROESSLER

entidad alemana

establecida en Weisfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main),  
República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS

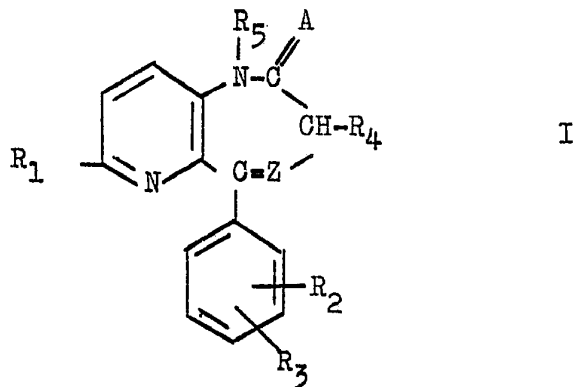
6-AZA-3H-1,4-BENZODIAZEPINAS"

(Clase Internacional CO7d)



El invento concierne a nuevas 6-aza-3H-1,4-benzodiazepinas y 6-aza-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinas de la fórmula general

5



10

15 en donde los símbolos tienen los siguientes significados:

$R_1$  significa un átomo de halógeno;

$R_2$  y  $R_3$ , que son iguales o diferentes, significan hidrógeno, átomos de halógeno, el grupo trifluorometilo, el grupo nitró, el grupo nitrilo, el grupo hidroxilo, grupos alcohol de bajo peso molecular o grupos alcoxi de bajo peso molecular;

20

$R_4$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo acilado por ácidos monocarboxílicos o dicarboxílicos alifáticos con 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alcohol de bajo peso molecular, un grupo alcohol de bajo

25

409089

29



peso molecular, un grupo bencilo, un grupo acilo alifático de bajo peso molecular, un grupo carboxi o un grupo carbalcoxi de bajo peso molecular;

Z significa un átomo de nitrógeno o el grupo NO;

5 R<sub>5</sub> significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de bajo peso molecular eventualmente sustituido por un radical cicloalcoholo con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueno de bajo peso molecular, un grupo cicloalcoholo de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoholo de bajo peso molecular, un grupo bencilo, un grupo acilo alifático  
10 tico con 2 a 6 átomos de carbono o un grupo aminoalcoholo con 2 a 7 átomos de carbono eventualmente sustituido una o dos veces en el nitrógeno por radicales alcoholo de bajo peso molecular, pudiendo dos radicales alcoholo juntamente  
15 con el átomo de nitrógeno formar también un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, que también puede contener otro átomo de nitrógeno o de oxígeno; y

A significa un átomo de oxígeno o de azufre o el grupo =NR<sub>5</sub>, el grupo =NOR<sub>5</sub>, el grupo =NH-NHR<sub>5</sub> o dos átomos de hidrógeno, pudiendo estar presente la agrupación -N(R<sub>5</sub>)-C-(=A)-  
20 también en la forma tautómera -N=C(AR<sub>5</sub>)-;  
y sus sales.

Los átomos de halógeno consisten en cloro, flúor, bromo, y especialmente en cloro y flúor. Los grupos alcoholo,  
25 alqueno, alcoxi, hidroxialcoholo y carbalcoxi de bajo peso

409089

29 NOV 1972



molecular consisten en los que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo aminoalcohilo puede constar de 2 a 7 átomos de carbono y puede ser de cadena recta o ramificada. Especialmente, consiste en 2 a 5 átomos de carbono. Los grupos acilo alifáticos consisten en los que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, y entran en consideración especialmente los grupos acilo saturados. Los ácidos dicarboxílicos consisten especialmente en los que tienen 3 a 6, preferiblemente 3 a 5 átomos de carbono. Ejemplos de ellos son ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico. Los grupos alcohilo, como tales o como componentes de otros grupos, pueden también ser de cadena recta o ramificada. Ejemplos de los significados citados en último término son: metilo, etilo, isopropilo, butilo, ter-butilo, hexilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclohexil-propilo, ciclopropil-metilo, ciclohexil-pentilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, ter-butoxi, amiloxi, hexiloxi, oxietilo, oxipentilo, dimetilamino, dietilamino, dibutilamino, carbo-metoxi, carboetoxi, carbopropoxi, carbopentoxi, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, isovaleroilo, isobutirilo, ciclobutilmetilo, alilo, butenilo-(2), piperidinoetilo, morfolinoetilo.

Los compuestos de acuerdo con el invento tienen valiosas propiedades farmacodiánimicas. Por ejemplo, poseen

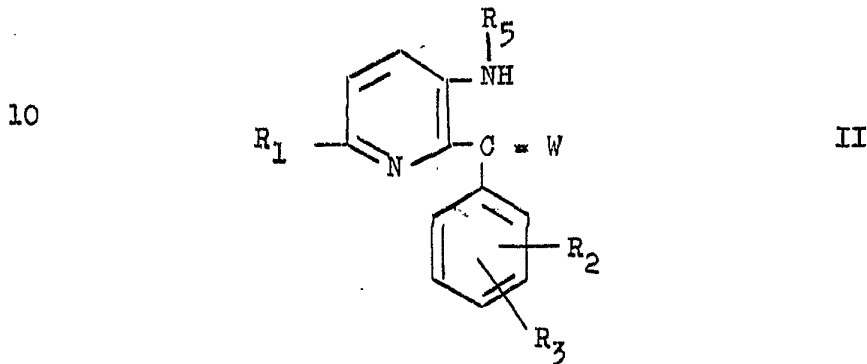
409089,



propiedades psicosedantes y especialmente ansiolíticas.  
Además de ello se presenta también un efecto antiflogístico.

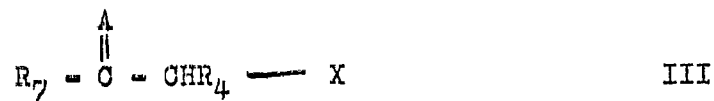
La preparación puede efectuarse, de manera de  
por sí conocida,

5 condensando, eventualmente con adición de un agente fijador  
de ácidos, un compuesto de la fórmula



15

en donde los símbolos  $R_1$  hasta  $R_5$  tienen los significados  
arriba indicados y W significa o bien un átomo de oxígeno  
o bien el grupo =NH o =NOH, con un compuesto de la fórmula  
20 general



25

409089.

20



en donde  $R_4$  tiene los significados arriba citados, A significa un átomo de oxígeno o de azufre, o dos átomos de hidrógeno o el grupo  $=NR_5$ , y  $R_7$  significa un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de bajo peso molecular, un grupo mercapto, un grupo alcoholmercapto de bajo peso molecular, un grupo amino o un grupo alcoholamino de bajo peso molecular, el elemento estructural  $-C(=A)R_7$  puede ser en su conjunto también un grupo nitrilo y X significa un grupo amino o un átomo de halógeno, trabajándose en presencia de amoníaco o de un derivado de amoníaco, caso de que W sea O y X sea Hal, y a continuación los productos del procedimiento son eventualmente tratados en un medio alcalino;

y eventualmente los productos obtenidos son acilados en las posiciones 1,2 y/o 3 mediante ácidos alifáticos o derivados de ácidos alifáticos con 2 a 6 átomos de carbono.

El procedimiento se efectúa en los disolventes o agentes de suspensión usuales a temperaturas entre 0 y 200°C, preferiblemente 20 a 150°C. Especialmente entran en consideración disolventes polares, tales como alcoholes, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida y compuestos similares. Caso de que W sea O, entran en consideración por ejemplo también agentes tales como piridina y quinoleína. Eventualmente es conveniente la adición de

409089



5 sustancias ácidas o básicas, tales como por ejemplo piperi-  
dina o ácidos carboxílicos alifáticos. Caso de que X sig-  
nifique un átomo de halógeno, es conveniente añadir sustan-  
cias básicas, que producen una separación de ácido. Caso de  
que  $R_7$  sea un grupo hidroxí (en este caso el elemento estruc-  
tural  $-(=A)R_7$  puede representar por ejemplo un grupo carbo-  
xi) es necesaria o conveniente la adición de agentes separa-  
dores de agua usuales especiales tales como diciclohexilcar-  
bodiimida.

10 Caso de que se utilicen compuestos de la fórmula  
III, en donde A significa dos átomos de hidrógeno,  $R_7$  es  
cloro o bromo, y los restantes símbolos tienen los significa-  
dos ya indicados (caso de que X signifique un grupo amino,  
éste está bloqueado preferiblemente mediante grupos protec-  
15 tores), el procedimiento se puede llevar a cabo del siguien-  
te modo: un compuesto de la fórmula general II, en donde  $R_5$   
es hidrógeno y W es oxígeno,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_1$  tienen los signifi-  
cados indicados, se somete a acilación con un halogenuro, an-  
hídrido, éster o cetena de ácido alifático o cloruro de ben-  
20 zoilo en un disolvente inerte tal como dioxano, benceno,  
tetrahidrofurano o dimetilformamida entre 0 y 150°C. El com-  
puesto obtenido, después de transformación en la sal de metal  
alcalino (mediante hidruro de sodio, amida de sodio), es he-  
cho reaccionar con un compuesto de la fórmula III tal como  
25 arriba se ha indicado (por ejemplo en un disolvente no bási-

409089



co tal como dioxano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido  
entre 0 y 200°C). A continuación puede ser separado, en me-  
dio ácido o básico, el grupo acilo que se encuentra junto  
al átomo de nitrógeno en la posición 3 del anillo piridina,  
5 efectuándose eventualmente al mismo tiempo un cierre de ani-  
llo para formar compuestos de la fórmula I.

Frecuentemente el procedimiento se puede llevar  
a cabo también de modo tal que el grupo amino en posición 3  
de la fórmula II y/o el grupo amino de la fórmula III  
10 (X = NH<sub>2</sub>) lleve un grupo protector de por si conocido. Con  
frecuencia tales grupos protectores ya son necesarios para  
la preparación de los compuestos de partida.

En muchos casos la separación de tal grupo protec-  
tor ya se efectúa al mismo tiempo que la ciclización.

15 Estos grupos protectores son fácilmente separa-  
bles. Se trata o bien de grupos acilo separables con faci-  
lidad por solvólisis o bien de grupos separables por hidro-  
genación, tales como por ejemplo el radical bencilo. Los  
grupos protectores separables por solvólisis son separados  
20 por ejemplo a la temperatura ambiente o también por corta  
puesta en ebullición, por ejemplo por saponificación con  
ácidos diluidos o mediante sustancias básicas (carbonato de  
potasio, carbonato de sodio, soluciones acuosas de álcalis,  
soluciones alcohólicas de álcalis, NH<sub>3</sub>). Los grupos suscep-  
25 tibles de ser separados por hidrogenación tales como el gru-

409089



5 po bencilo o el radical carbobenzoxi son separados convenientemente por hidrogenación catalítica en presencia de catalizadores de hidrogenación usuales, especialmente catalizadores de paladio, en un disolvente o agente de suspensión eventualmente bajo presión elevada. En calidad de disolventes o agentes de suspensión entran en consideración por ejemplo: agua, alcoholes alifáticos inferiores, éteres cíclicos tales como dioxano o tetrahidrofurano, éteres alifáticos, dimetilformamida, etc., así como mezclas de estos  
10 agentes.

Como grupos protectores para el grupo amino entran en consideración por ejemplo: el grupo bencilo, el grupo  $\alpha$ -feniletilo, grupos bencilo sustituidos en el núcleo de benceno tales como por ejemplo el grupo para-bromo-bencilo o para-nitro-bencilo, el grupo carbobenzoxi, el grupo  
15 carbobenzotio, el grupo trifluoroacetilo, el radical ftalilo, el radical tritilo, el radical para-toluénsulfonilo y similares, así como grupos acilo simples tales como el grupo acetilo, el grupo formilo, el grupo ter-butylcarboxi, etc.  
20 Especialmente, entran en consideración los grupos protectores usuales en la síntesis de los péptidos y los procedimientos de separación allí usuales. Entre otras citas bibliográficas, se hace referencia para ello también al libro de Jesse P. Greenstein y Milton Winitz, "Chemistry of Amino Acids",  
25 N. Y. 1961, John Wiley y Sons, Inc. Volumen 2, por ejemplo

409089

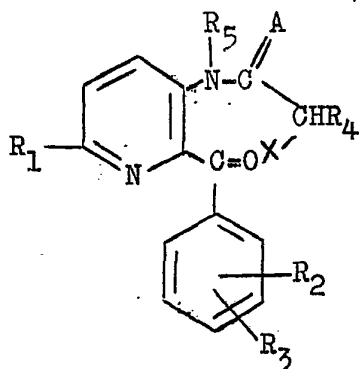


972

páginas 883 y siguientes. También entra en consideración el grupo carbalcoxi (por ejemplo de bajo peso molecular).

5 El procedimiento se puede llevar a cabo en ciertos casos aislando antes de la ciclización propiamente dicha, de modo previo, la etapa intermedia de la fórmula

10



IV

15

Esta puede luego ser purificada o ser ciclizada tal como se ha formado. Para ello entran en consideración temperaturas entre  $-70$  y  $150^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente de  $0$  a  $150^{\circ}\text{C}$ . En ca-

20 lidad de disolventes o agentes de suspensión entran en consideración, además de los arriba citados, por ejemplo especialmente: ácido acético glacial, alcoholes alifáticos inferiores tales como metanol, etanol, anhídrido de ácido acético, ácido polifosfórico, éteres alifáticos, cloroformo, etc. Esta

25 ciclización se puede llevar a cabo eventualmente utilizando

409089



agentes de condensación ácidos, tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido toluensulfónico o ácido polifosfórico o también agentes de condensación básicos tales como piridina o aminas terciarias.

5                   Caso de que X sea un átomo de halógeno, la ciclización se lleva a cabo en presencia de amoníaco (por ejemplo también amoníaco líquido) pudiendo estar presentes también aminas terciarias, que no se cuaternizan, por ejemplo aminas impedidas estéricamente tales como diisopropiletamina o 1,8-bis-(dimetilamino)-naftaleno. Los átomos de halógeno que aquí entran en consideración son cloro, bromo o yodo. En lugar de amoníaco o además de  $\text{NH}_3$  pueden utilizarse por ejemplo también otros derivados del amoníaco, que reemplazan un átomo de halógeno por el grupo  $\text{NH}_2$ , por ejemplo urotropina, amidas de metal alcalino o amidas de ácido, en las cuales el radical ácido constituye un grupo protector usual tal como arriba se ha indicado, que puede ser separado con facilidad.

15                   Caso de que se utilice urotropina, el procedimiento se puede llevar a cabo del siguiente modo: por puesta en ebullición en cloroformo (1/2 hasta 8 horas) y desdoblamiento del compuesto de urotropina que se ha separado con un ácido inorgánico acuoso o acuoso-alcohólico ( $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) a temperaturas por ejemplo entre 20 y 150°C.

25                   Si se utilizan amidas de ácido, se aconseja

409089

29



la utilización de agentes de condensación tales como sodio, hidruros de metal alcalino, amidas de metal alcalino (especialmente las de sodio), compuestos de Grignard, litio-alcoholes (litio-butilo) o en casos especiales, tales como con tosil-amidas, también compuestos más débilmente básicos tales  $K_2CO_3$ , NaOH en forma de polvo o hidróxido de potasio. En calidad de disolventes son apropiados en este caso, sobre todo, dimetilsulfóxido y dimetilformamida, y además de ello también dioxano, tetrahidrofurano, alcoholes y éteres. En el caso de utilización de amidas de ácido se obtienen en general a partir del compuesto intermedio IV, en primer término, los compuestos de la fórmula IV, en los cuales X es un grupo amino protegido por el correspondiente radical de ácido. La ciclización se efectúa entonces al mismo tiempo que la separación del grupo protector o después de ésta. En el caso de separación en medio ácido del grupo protector es posible en general aislar los compuestos de la fórmula IV, en los cuales X es el grupo amino, en forma de sal o también en forma de base.

20                    Caso de que en el procedimiento se utilice una sustancia de partida de la fórmula II en la cual  $R_5$  sea un grupo acilo (véase página 5, párrafo 1º,) éste puede ser separado eventualmente por solvólisis después de terminada la reacción, según las condiciones indicadas en la página párrafo    hasta la página    ; sin embargo, también es

409089

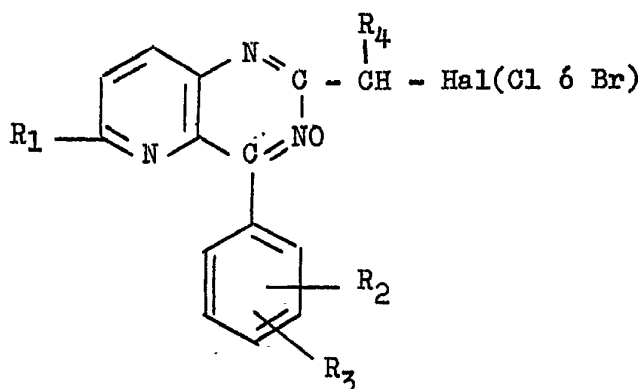
29



posible, caso de que se trate de un grupo acilo puramente alifático, reducir éste a un grupo alcoholo (por ejemplo mediante hidruros de metal alcalino complejos tales como  $\text{LiAlH}_4$ ).

5 Puede ocurrir, que en la ciclización de acuerdo con el procedimiento no se forme el compuesto de anillo de 7 miembros, sino parcial o exclusivamente el compuesto de anillo de 6 miembros de la fórmula

10



15

20 En este caso es necesario entonces además un subsiguiente tratamiento en un medio alcalino. Este se lleva a cabo en general en medios polares tales como alcoholes inferiores (metanol, etanol, alcohol butílico terciario), cloroformo, dioxano, etc., a temperaturas entre 0 y 150°C. Como medio

25 alcalino entran en consideración por ejemplo: NaOH, KOH

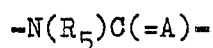
409089



29 NOV. 1972

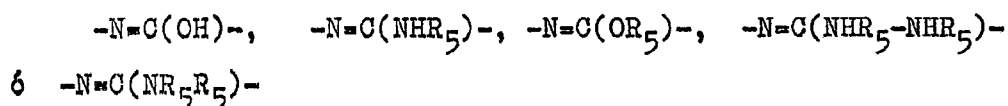
acuosos o alcohólicos, especialmente metanólicos o etanólicos, eventualmente en mezcla con los disolventes arriba citados; los mismos reactivos en forma sólida pulverizada, así como también carbonato de potasio y asimismo soluciones  
 5 acuosas de aminas terciarias, sobre todas las que no se cuaternizan, tales como diisopropil-metilamina. Entran en consideración además intercambiadores de iones alcalinos en forma de columna o en suspensión.

Con este ensanchamiento del anillo resultan  
 10 compuestos en los cuales la agrupación



en la fórmula I tiene las siguientes estructuras:

15



Con el ensanchamiento de anillo de compuestos de la fórmula V puede resultar en algunos casos, además de la diazepina deseada, también el compuesto que se forma a partir del compuesto de la fórmula V sin ensanchamiento del anillo por sustitución del átomo de halógeno mediante el correspondiente participante en la reacción. El compuesto  
 20 deseado puede ser separado de estos y eventualmente tam-  
 25

409089

29



bién de otros subproductos por cristalización fraccionada o cromatografía, de manera de por sí conocida.

La acilación puede efectuarse en disolventes o agentes de suspensión inertes tales como dioxano, dimetilformamida, benceno, tolueno a temperaturas entre 0 y 200°C.

5 En calidad de agentes de acilación entran en consideración: cetenas, así como halogenuros, anhídridos o ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos con 2 a 6 átomos de carbono o de halogenuros de semiésteres de ácido carbónico con 1 a 6

10 átomos de carbono, eventualmente con reacción de un agente fijador de ácidos tal como carbonato de potasio, etilato de sodio o una amina terciaria, por ejemplo trietilamina. Los ésteres consisten especialmente en los de alcoholes alifáticos inferiores. En la alcoholación y acilación se puede

15 proceder también preparando en primer término un compuesto de metal alcalino del compuesto I de la fórmula que ha de ser hecho reaccionar, en donde  $R_4$  es H, haciéndolo reaccionar en un disolvente inerte tal como dioxano, dimetilformamida, benceno o tolueno, con un metal alcalino, con hidru-

20 ros de metal alcalino o amidas de metal alcalino (especialmente sodio o compuestos de sodio) a temperaturas entre 0 y 150°C y agregando luego el agente de alcoholación o de acilación. En calidad de agente de acilación puede servir en este caso también dióxido de carbono, con lo cual se obtie-

25 nen compuestos de la fórmula I en que  $R_4$  es COOH.

409089



En lugar de los agentes de acilación indicados pueden utilizarse también otros agentes químicamente equivalentes, habituales en la química (véase por ejemplo también : L. F. y Mary Fieser (Reagents for Organic Synthesis", 5 John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, 1967, volumen 1, páginas 1.303-4 y Volumen 2, página 471). Evidentemente pueden ser separados también de nuevo de manera conocida grupos acilo presentes en compuestos de la fórmula I.

Compuestos básicos de la fórmula general I 10 pueden ser transformados en las sales según métodos conocidos. En calidad de aniones para estas sales entran en consideración los radicales de ácido conocidos y susceptibles de ser utilizados terapéuticamente.

Si los compuestos de la fórmula I contienen 15 grupos ácidos, pueden ser transformados de la manera usual en sus sales de metal alcalino, de amonio o de amonio sustituido. En calidad de sales de amonio sustituido entran en consideración especialmente: sales de alcohilaminas terciarias, aminoalcoholes inferiores así como bis- y tris-(hidroxialcohol)-aminas (los radicales alcohol siempre con 1 a 20 6 átomos de carbono) tales como trietilamina, aminoetanol y di(hidroxietil)-amina.

A partir de las sales de los compuestos pueden prepararse de nuevo las sales libres de manera usual, por 25 ejemplo por tratamiento de una solución en un medio orgáni-

409089

29



co, tal como alcoholes (metanol), con carbonato de sodio o lejía de sosa.

5 Aquellos compuestos de la fórmula I, que contienen átomos de carbono asimétricos y resultan en general en forma de racematos, pueden ser desdoblados en los isómeros ópticamente activos de modo de por sí conocidos, por ejemplo con ayuda de un ácido ópticamente activo. No obstante, también es posible emplear de antemano una sustancia de partida ópticamente activa, obteniéndose entonces como producto final una forma ópticamente activa o diastereoisómera correspondiente.

10

Los compuestos de acuerdo con el invento son apropiados para la preparación de composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas o medicamentos pueden contener uno o varios de los compuestos según el invento o también mezclas de los mismos con otras sustancias farmacéuticamente activas. Para la producción de los preparados farmacéuticos pueden utilizarse las sustancias excipientes y sustancias auxiliares farmacéuticas usuales. Los medicamentos pueden ser administrados por vía enteral, parenteral, oral o perlingüal. Por ejemplo, la administración puede efectuarse en forma de tabletas, cápsulas, píldoras, grageas, supositorios, pomadas, jaleas, cremas, polvos, líquidos, polvos para espolvorear o aerosoles. En calidad de líquidos entran en consideración por ejemplo: soluciones o suspensiones oleo-

15

20

25

409089



sas o acuosas, emulsiones, soluciones o suspensiones acuosas y oleosas inyectables.

5 Por ejemplo, entran en consideración los compuestos de la fórmula general I, en donde los símbolos  $R_1$  hasta  $R_5$  así como A y Z tienen los siguientes significados:

$R_1$  : Cloro

10  $R_2$  : Flúor, cloro,  $CF_3$ , CN o grupos alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono, especialmente el grupo metilo, en cada caso preferiblemente en posiciones orto o para, hidrógeno, especialmente H, flúor, o cloro, prefiriéndose la posición orto.

$R_3$  : Hidrógeno, y además de ello también flúor o cloro, prefiriéndose la posición orto.

15  $R_4$  : Hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo hidroxilo o el grupo carboxi, especialmente H o el grupo hidroxilo o bien el grupo hidroxilo acilado.

20  $R_5$  : El grupo bencilo o un grupo alcohilo o alquenilo con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente el grupo metilo, el grupo isopropilo, el grupo alilo o el grupo butenilo-(2) o un grupo oxialcohilo con 2 a 6 átomos de carbono, especialmente 2 a 4 átomos de carbono, preferiblemente el grupo oxietilo o un grupo dialcoholaminoetilo o dialcoholaminopropilo  
25 o dialcoholaminoisopropilo o un grupo morfolinoalcohilo o

409089



5 piperidinoalcoholo, conteniendo los radicales alcoholo de modo preferible 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo los grupos dietilaminoetilo, morfolinoetilo o piperidinoetilo) o los grupos ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo, especialmente H o un grupo alcoholo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo el grupo metilo.

10 A : Especialmente oxígeno, y además de ello también azufre o dos átomos de hidrógeno o el grupo =NH, =NR<sub>5</sub> o =NH-NHR'<sub>5</sub> o en la forma tautómera juntamente con R<sub>5</sub>, -SR'<sub>5</sub>, -NHR'<sub>5</sub> o -N(R'<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, siendo R'<sub>5</sub> un grupo alcoholo inferior con 1 a 3 átomos de carbono, especialmente el grupo metilo o etilo.

Z : Nitrógeno o NO.

15 Poseen un efecto especialmente favorable los compuestos de la fórmula I, en donde R<sub>1</sub> es cloro, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes y significan hidrógeno, flúor o cloro, preferiblemente en posición orto, A es un átomo de oxígeno y Z es un átomo de nitrógeno, R<sub>4</sub> es hidrógeno o un grupo hidroxil, y R<sub>5</sub> representa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior  
20 con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente el grupo metilo.

Los compuestos de partida utilizados en el procedimiento, cuando no son conocidos, pueden obtenerse por ejemplo del siguiente modo:

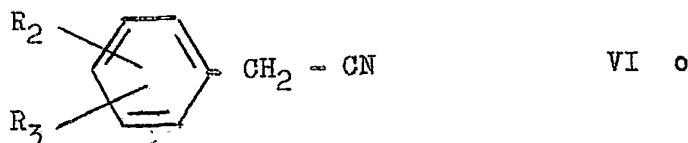
25



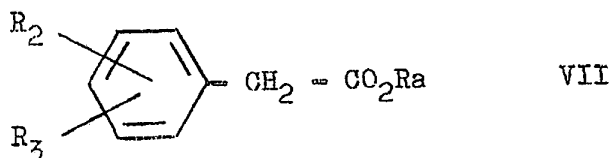
Modo de procedimiento a):

Un compuesto de la fórmula

5



10



15

(Ra = H o grupo alcoholo inferior)

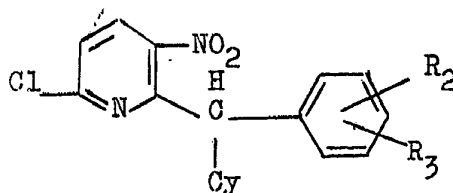
es hecho reaccionar en primer término con un compuesto activo de metal alcalino tal como amida de sodio, amida de potasio, hidruro de sodio, sodio en fina división en un disolvente inerte, tal como dioxano, dimetilformamida o benceno, y luego se incorpora gota a gota la cantidad calculada de 2,6-dicloro-3-nitropiridina, disuelta en el mismo disolvente, con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno. En algunos casos se manifiesta como conveniente variar el orden de

409089



sucesión de las adiciones, por ejemplo agregar el compues-  
to de metal alcalino a una solución del derivado de ácido  
fenilacético o de cianuro de bencilo y 2,6-dicloro-3-nitro-  
piridina. La reacción, que en general transcurre de modo exo-  
5 térmico, conduce a la sal de metal alcalino del compuesto  
de la fórmula VIII

10



VIII

Cy = CN o CO<sub>2</sub>Ra (Ra = H o grupo alcoholo inferior)  
que está coloreado desde azul intenso hasta violeta.

15

Después del término de la reacción, este com-  
puesto es filtrado con succión, lavado, disuelto en agua  
y mezclado con ácido acético glacial diluido hasta la de-  
saparición del color propio. El compuesto de la fórmula  
VIII cristaliza habitualmente con suficiente grado de pu-  
reza.

20

La 2-[( $\alpha$ -ciano)-orto-clorobencil]-3-nitro-6-  
cloropiridina se obtiene por ejemplo del siguiente modo:

25

A una solución de 120 g de cianuro de orto-cloro-  
bencilo en 1,5 litros de dioxano, se añaden a 45°C, con agi-  
tación y bajo atmósfera de nitrógeno, 42 g de hidruro de so-

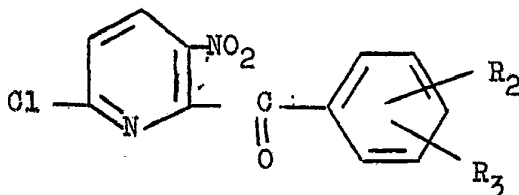
409089



5 dio (al 80% en aceite blanco). Luego se continúa agitando posteriormente durante 45 minutos a esta temperatura. Después, la solución es enfriada y se añaden gota a gota en el espacio de 30 minutos, a 20 hasta 22°C, 140 g de 2,6-dicloro-3-nitropiridina en 500 ml de dioxano. Se hace reaccionar ulteriormente durante tres horas a esta temperatura.

10 La sal sódica intensamente coloreada es filtrada con succión, lavada con dioxano y disuelta en agua/metanol 1:1, y se agrega ácido acético diluido hasta el cambio de color. El compuesto deseado se separa por cristalización, es filtrado con succión y lavado a fondo con metanol. P. de f.: 174-175°C.; rendimiento: 91 g.

15 A partir de compuestos de la fórmula VIII pueden ser preparados por oxidación los correspondientes derivados de 2-benzoil-3-nitro-6-cloropiridina (fórmula IX).



IX

20

25 Esto puede efectuarse por ejemplo con dióxido de selenio en dioxano o tetrahidrofurano a 50 hasta 150°C, o también se puede llevar a cabo tratando con solución al 30% de peróxido de hidrógeno a temperaturas por debajo de 100°C,

409089

29



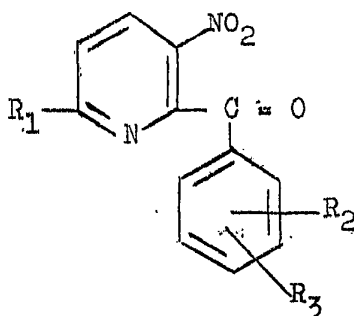
preferiblemente de 20 a 50°C, en acetona-agua, añadiéndose gota a gota la cantidad estequiométrica de una solución concentrada acuosa de KOH precisamente con una rapidez tal que todavía no se efectúa ningún cambio de color. En este

5 último modo de trabajo se separa por hidrólisis al mismo tiempo en una gran parte el átomo de cloro en posición 6. Por lo tanto, además del compuesto deseado se aisla también el compuesto de la fórmula IX en donde R<sub>1</sub> es OH. Este último es clorado luego nuevamente de manera conocida con una

10 mezcla de PCl<sub>3</sub>/PCl<sub>5</sub>, desoxigenando el PCl<sub>3</sub> de nuevo al mismo tiempo a los N-óxidos que resultan como subproductos. En los compuestos de la fórmula IX se reduce luego el grupo nitro catalíticamente (con Pd, Pt, níquel Raney, en alcoholes, dioxano, tetrahydrofurano entre 0 y 60°C y 1 a

15 50 atmósferas manométricas) o químicamente (con LiAlH<sub>4</sub> o Al/Hg/H<sub>2</sub>O, en éter, dioxano, tetrahydrofurano entre 0 y 60°C para formar el grupo amino. Luego este grupo amino puede ser sustituido por el radical R<sub>5</sub> de acuerdo con los procedimientos indicados en la solicitud.

20 Para la preparación de compuestos de la fórmula XIII



409089



en donde  $R_1$  es F o Br, se calienta por ejemplo un compuesto de la fórmula IX con una solución saturada acuoso-alcohólica de amoníaco en un autoclave, a 100 hasta 120°C, durante algunas horas (de 2 a 4 horas), y se diazota luego de manera conocida el derivado de 6-aminopiridina formado de este modo y se hace reaccionar de acuerdo con las condiciones de la reacción de Sandmeyer o de acuerdo con la reacción de Sandmeyer modificada, en presencia de iones fluoruro o bromuro y/o correspondientes sales de cobre monovalente (CuBr, CuCl) o también iones fluoroborato bajo calentamiento. En calidad de disolventes son apropiadas para ello mezclas de agua-alcohol, o mezclas de agua, dimetilformamida y dimetilsulfóxido. Para la preparación de los derivados fluorados se puede también descomponer térmicamente los fluoroboratos de diazonio anhidros.

Compuestos de la fórmula XIII, en los cuales  $R_1$  significa un átomo de bromo, pueden ser obtenidos por bromación también a partir de compuestos de la fórmula XIII, en los cuales  $R_1$  es OH mediante agentes de bromación tales como  $POBr_3$ ,  $PBr_5$  o  $SOBr_2$ , eventualmente en un medio inerte, entre 20 y 200°C. La preparación de compuestos de la fórmula XIII, en donde  $R_1$  es F, puede efectuarse también de modo modificado agregando gradualmente  $NaNO_2$  a temperaturas entre 0 y 50°C, o incorporando una lenta corriente de gases nitrosos en una solución de compuestos de la fórmula XIII,

409089

29



en donde  $R_1$  significa un grupo amino, en ácido fluorhídrico acuoso concentrado.

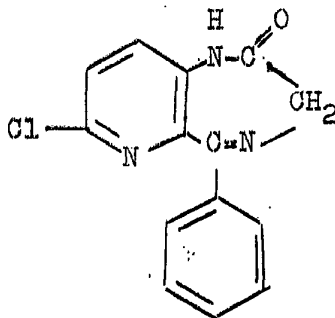
5 La reducción del grupo nitro así como la subsiguiente introducción de  $R_5$  se efectúan del modo que ya se ha indicado.

Compuestos de la fórmula general II, en donde W es =NH o =NOH pueden obtenerse por ejemplo a partir de compuestos de la fórmula II, en donde W es oxígeno y los restantes símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  tienen los significados ya indicados, haciendo reaccionar a éstos con amoníaco  
10 o con hidroxilamina. Esta reacción se efectúa preferiblemente en disolventes polares (alcoholes alifáticos, dioxano, tetrahidrofurano, piridina, amoníaco líquido), preferiblemente entre 0 y 150°C, así como eventualmente bajo  
15 presiones entre 1 y 100 atmósferas manométricas.

Ejemplo 1.

5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

20



25

409089



21 g de N-benciloxicarbonilglicina son suspendidos en 400 ml de éter anhidro y se añaden con agitación 21 g de pentacloruro de fósforo. Después de que la totalidad ha pasado a disolución, se agregan con agitación 23 g de 2-benzoil-3-amino-6-cloro-piridina en 90 ml de cloroformo y se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente, precipitando la 2-benzoil-3-[N-(benciloxicarbonilamino-acetil)-amino]-6-cloropiridina. Se filtra con succión y se lava con éter (rendimiento 30 g; p. de f. 130°C). 105 g de este compuesto intermedio son agregados luego en porciones a una solución de 100 g de bromuro de hidrógeno en 360 ml de ácido acético glacial. Inmediatamente se inicia desprendimiento de CO<sub>2</sub> con formación de espuma. Luego se agita posteriormente durante una hora y se agrega éter para completar la precipitación. El precipitado es filtrado con succión, suspendido en metanol y se agrega solución acuosa concentrada de amoníaco, después de lo cual la sustancia pasa a disolución. La investigación por cromatografía en capa delgada muestra que el derivado de glicilo abierto que se ha formado en primer término se cicliza al ponerse en libertad la base. Después de corta puesta en reposo se mezcla con agua hasta enturbiamiento, después de lo cual se separa por cristalización la sustancia. Esta es recristalizada en isopropanol. Rendimiento: 60 g; p. de f. 198°C.

25

Preparación de las sustancias de partida:

409089

29



A una solución enfriada y agitada de 190 g de 2,6-dicloro-3-nitropiridina y 117 g de cianuro de bencilo en 2 litros de dioxano se agregan, bajo atmósfera de nitrógeno, gradualmente, 64 g de hidruro de sodio (al 80% en  
5 aceite blanco). La mezcla de reacción se colorea inmediatamente de azul oscuro intenso, y gradualmente comienza a depositarse un precipitado en forma de grano fino, la temperatura sube (al enfriar con agua helada) a 30°C. Después de  
3 horas se mezcla con alrededor de 20 ml de alcohol, se agita  
10 durante 20 minutos más y luego se filtra con succión. La sal sódica de color azul intenso es disuelta en 1 litro de agua, y es mezclada con ácido acético diluido hasta el cambio de color. La 2-( $\alpha$ -ciano-bencil)-3-nitro-6-cloro-piridina resultante se separa por cristalización en forma pura. P. de  
15 f. 165°C; Rendimiento: 146 g.

Una mezcla de 200 g de 2-( $\alpha$ -ciano-bencil)-3-nitro-6-cloropiridina, 500 ml de acetona y 160 ml de solución al 30% de peróxido de hidrógeno es mezclada bajo agitación a 35-40°C, gota a gota, con una solución concentrada de hidróxido de potasio (a base de 75 g de KOH y 50 ml de agua).  
20 La adición gota a gota se efectúa precisamente con una rapidez tal que todavía no tiene lugar ningún cambio de color. Inmediatamente después de un cambio de color persistente, que indica el final de la reacción, se enfría, y se filtra con  
25 succión de la sustancia cristalina separada. Esta sustancia,

409089



cuya cantidad puede oscilar entre 30 y 40 g, es la 2-benzoil-  
-3-nitro-6-cloro-piridina, que es purificada por recristali-  
zación en metanol, p. de f. 106°C. El producto filtrado es  
5 acidificado con ácido clorhídrico diluido, después de lo  
cual se precipita la 2-benzoil-3-nitro-6-hidroxi-piridina en  
una cantidad entre 120 y 140 g. P. de f. 211°C.

Este compuesto hidroxílico es transformado por  
cloración también en la deseada 2-benzoil-3-nitro-6-cloro-pi-  
ridina. Para ello se incorporan con agitación 190 g de 2-ben-  
10 zoil-3-nitro-6-hidroxi-piridina en una mezcla de 200 ml de  
tricloruro de fósforo, 500 ml de oxiclorigenuro de fósforo y  
190 g de pentaclorigenuro de fósforo durante 4 horas a 72°C.  
Luego los halogenuros de fósforo se evaporan en vacío en el  
evaporador rotatorio, se recoge el residuo en 1 litro de clo-  
15 roformo, se lava con agua helada, 2 veces con lejía de sosa  
diluida y 2 veces con agua. La solución en cloroformo es se-  
cada, es llevada hasta sequedad en vacío y el residuo es re-  
cristalizado en metanol. Rendimiento: 145 g; p. de f. 106°C.

110 g de 2-benzoil-3-nitro-6-cloro-piridina pu-  
20 ra son hidrogenados catalíticamente en presencia de 30 g de  
níquel Raney en 500 ml de dioxano a 60 atmósferas manométricas  
y 20°C. La solución filtrada es concentrada en vacío  
hasta alrededor de un tercio del volumen, es enfriada a  
5°C, la 2-benzoil-3-amino-6-cloro-piridina separada por  
25 cristalización es filtrada con succión después de una hora

409089



y es recristalizada en etanol. Rendimiento: 78 g; p. de f. 159°C.

Ejemplo 2

5                    5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzo-  
diazepinona-(2)

Fórmula véase Ejemplo 1.)

10                    15 ml de cloruro de bromoacetilo son agitados  
durante 2 horas a la temperatura ambiente con 33 g de 2-ben-  
zoil-3-amino-6-cloro-piridina en 200 ml de dioxano, con adi-  
ción de 11,5 g de piridina. Se filtra con succión, se lava  
con éter, y a continuación 25 g de la etapa intermedia  
(2-benzoil-3-bromoacetilamino-6-cloropiridina, p. de f.  
130°C, rendimiento 38 g) son disueltos en 900 ml de solu-  
15                    ción metanólica al 12% de amoníaco y son dejados reposar  
durante la noche. La solución es evaporada hasta sequedad  
en vacío, el residuo es disuelto en 200 ml de cloroformo  
y la solución es lavada con agua. La solución secada es aci-  
20                    clada con bencina hasta enturbiamiento. La sal de HCl que  
se separa por cristalización es filtrada con succión des-  
pués de 2 horas, es disuelta en metanol, y con amoníaco se  
prepara la base, que se separa por cristalización al añadir  
agua. Rendimiento: 10 g; p. de f. 198-200°C.

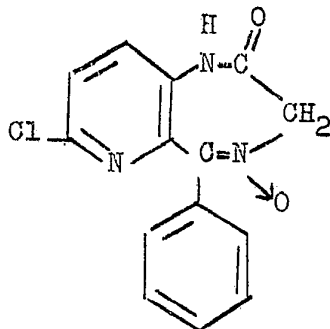
25

409089

Ejemplo 3

5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2)-4-óxido

5



10

La 2-oximinobenzoil-3-amino-6-cloro-piridina (producto bruto) obtenida a partir de 46 g de 2-benzoil-3-amino-6-cloropiridina, 70 g de clorhidrato de hidroxilamina, es disuelta en 400 ml de ácido acético y se agregan 32 ml de cloruro de cloroacetilo. Se deja reposar durante 2 días, luego se introduce cloruro de hidrógeno hasta la saturación y se deja reposar durante 3 días más. La solución es concentrada por evaporación en vacío, el residuo es recogido en cloruro de metileno y la solución es lavada a fondo con agua y a continuación con solución de carbonato de sodio enfriada con hielo. Luego se seca con sulfato de sodio y se concentra hasta 150 ml y se añade éter de petróleo (de 40 a 70°C) hasta enturbiamiento. Después de 2 horas se filtran con succión los cristales separados del 5-aza-6-cloro-clorometil-4-fenil-quinazolin-3-óxido

25

409089

29



(rendimiento: 23 g; p. de f. 146°C). 6,5 g de éste son  
agregados luego a una mezcla de 8 g de hidróxido de sodio,  
20 ml de agua y 100 ml de etanol a la temperatura ambiente.  
Después de agitar durante una hora, la solución es diluida  
5 con agua y es acidificada débilmente con ácido clorhídri-  
co. El compuesto que se separa por cristalización es fil-  
trado con succión y recristalizado en etanol. Rendimiento:  
4,5 g; p. de f. 215°C.

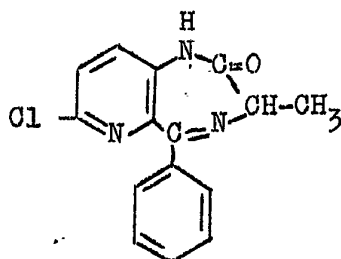
Preparación del producto de partida:

10 Una mezcla de 46 g de 2-benzoil-3-amino-6-cloro-  
piridina, 100 ml de piridina y 400 ml de etanol es puesta  
en ebullición a reflujo y bajo agitación durante 6 horas.  
La mezcla es liberada de disolvente en vacío, resultando  
el producto de reacción en forma de un jarabe. Este es tra-  
15 tado ulteriormente de modo directo.

Ejemplo 4.

3-metil-5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-  
1,4-benzodiazepinona-(2).

20



25

409089

29



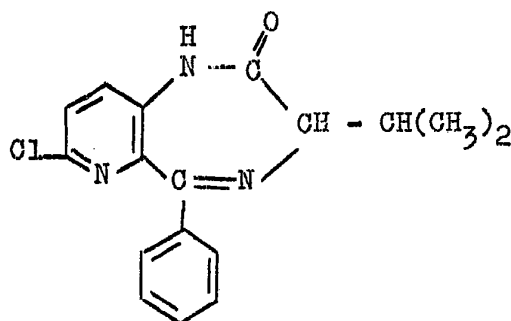
Una mezcla de 26 g de 2-benzoil-3-amino-6-clo-  
 ropiridina, 28 g de benciloxicarbonil-d, l-alanina, 28 g  
 de pentacloruro de fósforo y 500 ml de éter es agitada a  
 la temperatura ambiente durante una hora. Luego se evapo-  
 5 ra hasta sequedad y se trata el residuo siruposo (50 g)  
 con una solución de 70 g de HBr en 200 ml de ácido acéti-  
 co glacial tal como se indica en el Ejemplo 1. El producto  
 que resulta a partir de la solución amoniacal es ciclizado  
 parcialmente, y mediante agitación durante tres horas en  
 10 200 ml de tolueno hirviendo se cicliza totalmente con se-  
 paración de agua, añadiendo 3 ml de piridina. El compuesto  
 deseado se separa por cristalización desde la solución en  
 tolueno y es recrystalizado en benceno/bencina. Rendimiento:  
 26 g; p. de f. 182°C.

15

Ejemplo 5.

3-isopropil-5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzo-  
 diazepinona-(2)

20



25

409089 29

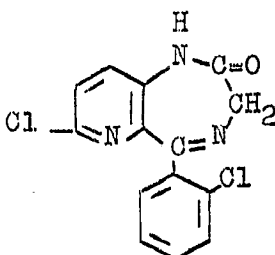


Una mezcla de 26 g de 2-benzoil-3-amino-6-cloropiridina, 30 g de benciloxicarbonil-d, l-valina, 25 g de pentacloruro de fósforo y 400 ml de éter es agitada a la temperatura ambiente durante una hora. Luego se evapora hasta sequedad y se trata el residuo siruposo (40 g) con una solución de 50 g de HBr en 160 ml de ácido acético glacial análogamente al Ejemplo 1.

A partir de la solución amoniacal precipita una base siruposa, que de acuerdo con el cromatograma en capa delgada consiste en parte todavía en la etapa previa no ciclizada. Esta base es ciclizada totalmente luego mediante agitación durante tres horas en 200 ml de tolueno hirviendo con adición de 3 ml de piridina, separándose agua. El compuesto deseado se separa por cristalización desde la solución en tolueno y es recristalizado en benceno/bencina. Rendimiento: 14 g; p. de f. 225 a 226°C.

#### Ejemplo 6.

5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2).



25

409089

29



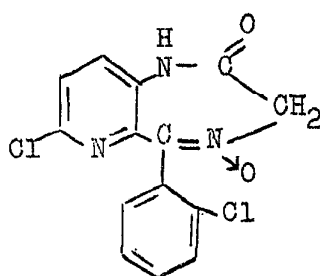
A una mezcla de 34 g de 2-orto-clorobenzoil-3-  
-amino-6-cloro-piridina, 27 g de benciloxicarbonilglicina  
y 300 ml de dioxano se añaden en porciones, con agitación,  
27 g de pentacloruro de fósforo. La temperatura sube de  
5 27º a 37º C. Se sigue agitando durante una hora más y luego  
se agregan a la mezcla, gradualmente, 800 ml de éter de  
petróleo. Después de la inoculación se separan por crista-  
lización 50 g del compuesto intermedio 3-N-benciloxicarbo-  
nílico. 20 g de éste son hechos reaccionar luego, en 70 ml  
10 de una solución saturada de HBr en ácido acético glacial  
igual que en el Ejemplo 1. El producto que resulta a partir  
de la solución amoniacal contiene todavía una gran canti-  
dad del compuesto previo abierto, y por lo tanto es cicli-  
sado totalmente por agitación durante tres horas en 200  
15 ml de tolueno hirviendo con adición de 3 ml de piridina,  
separándose agua. El compuesto puro se separa por crista-  
lización en forma pura desde la solución en tolueno. Ren-  
dimiento 10 g, p. de f. 201º C.

20 Ejemplo 7.

5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzo-  
diazepinon-(2)-4-óxido

25

409089



5

Alrededor de 70 g de 2-(orto-clorobenzoiloxi-  
 mino)-3-amino-6-cloro-piridina (producto bruto) son disuel-  
 tos en 400 ml de ácido acético glacial al 99% y se agregan  
 10 45 ml de cloruro de cloroacetilo. Luego se introduce HCl  
 gaseoso, separándose gradualmente por cristalización 2-(orto-  
 clorobenzoiloximino)-3-cloroacetilamino-6-cloro-piridina  
 (rendimiento 53 g; p. de f. 134 a 138°C.). 36 g de este  
 compuesto son disueltos luego en 150 ml de etanol al 70%  
 15 y son agregados bajo agitación y enfriamiento en baño de  
 hielo 40 g de KOH al 50%. Se hace reaccionar durante 30  
 minutos a 20°C. La solución transparente es acidificada con  
 ácido acético y es mezclada con 100 ml de H<sub>2</sub>O. El precipi-  
 tado cristalino blanco es filtrado con succión, lavado pos-  
 20 teriormente con isopropanol y recristalizado en dioxano/  
 bencina. Rendimiento: 14 g; p. de f. 241 a 243°C.

El compuesto de partida de oximina se obtiene  
 del siguiente modo:

Una mezcla de 70 g de 2-(orto-clorobenzoil)-3-  
 25 amino-6-cloropiridina (preparación análogamente a la pres-

409089

29



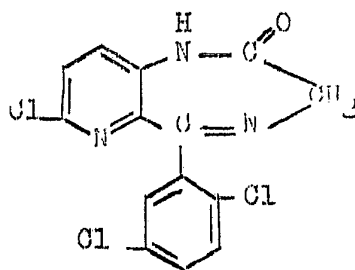
cripción que se indica en el Ejemplo 1), 30 g de clorhidrato de hidroxilamina y 200 ml de piridina son agitados a la temperatura ambiente durante 20 horas. Se agregan 30 g más de clorhidrato de hidroxilamina y se agita durante 20 horas más. Luego se evapora la piridina en el evaporador rotatorio, se recoge el residuo en 200 ml de cloroformo y se lava la solución varias veces con agua. La solución en cloroformo es secada durante corto tiempo y es lavada con agua. La solución en cloroformo es secada durante corto tiempo, la sustancia deseada cristaliza en parte a partir de la solución anhidra. La solución es concentrada por evaporación, y el residuo es hecho reaccionar ulteriormente de modo inmediato.

15

Ejemplo 8.

5-(2,5-diclorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

20



25

409089

29



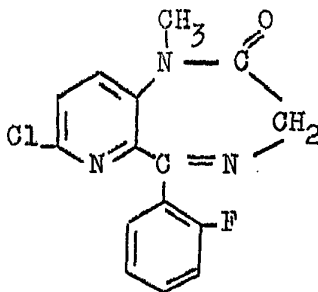
Una mezcla de 10 g de 2-(2,5-diclorobenzoil)-  
 -3-amino-6-cloro-piridina (preparación análogamente a co-  
 mo se describe en el Ejemplo 1), 70 ml de dioxano anhidro,  
 10 g de benciloxycarbonilglicina y 10 g de pentacloruro de  
 5 fósforo es agitada a la temperatura ambiente durante 2  
 horas. Luego se elimina el disolvente en vacío y se trata  
 ulteriormente el residuo (14 g) tal como se describe en el  
 Ejemplo 6. Rendimiento: 8 g; p. de f. 240°C.

10

Ejemplo 9.

1-metil-5-(orto-fluorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-  
 dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2).

15



20

Una mezcla de 25 g de 2-orto-fluorobenzoil-3-N-me-  
 tilamino-6-cloro-piridina (preparación análogamente a como  
 se describe en el Ejemplo 1), 30 g de benciloxycarbonil-  
 glicina, 100 ml de dioxano y 30 g de pentacloruro de fós-  
 foro es agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas.

25

Luego se elimina el disolvente en vacío y se vierte el re-

10-3-78

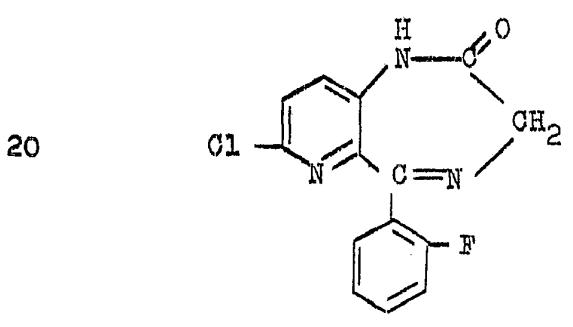
409089



siduo (61 g) en porciones a 500 ml de ácido acético gla-  
 cial que contiene HBr al 40% y se agita posteriormente du-  
 rante 1 hora. Luego la solución de reacción se mezcla con  
 1,5 litros de éter, se separa por filtración el precipita-  
 do amorfo, y se calienta bajo vigorosa agitación en el se-  
 5 parador de agua, bajo reflujo, en 500 ml de tolueno y 100 ml  
 de piridina. Después de esto se separa por filtración del  
 producto no disuelto. La solución es concentrada por eva-  
 poración hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El re-  
 10 siduo se recristaliza en etanol. Rendimiento: 22 g; p. de  
 f. 139°C.

Ejemplo 10

5-(orto-fluorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-  
 1,4-benzodiazepinona-(2)



409089

29



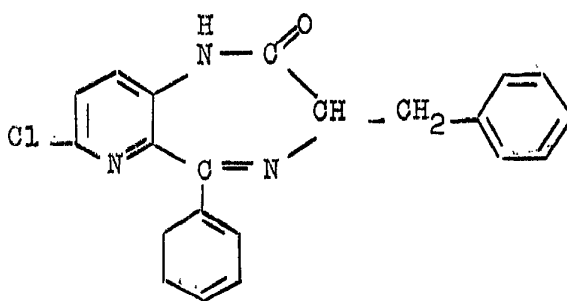
Una mezcla de 35 g de 2-orto-fluorobenzoil-3-amino-6-cloro-piridina (preparación análogamente a como se describe en el Ejemplo 1), 33 g de benciloxicarbonilglicina, 500 ml de éter y 33 g de pentacloruro de fósforo es agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se elimina el disolvente en vacío y se trata posteriormente el residuo (55 g) de modo análogo al descrito en el Ejemplo 6. El producto obtenido es recristalizado en n-propanol.

10 Rendimiento: 28 g; p. de f. 195 a 196°C.

Ejemplo 11.

3-bencil-5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

15



20

Una mezcla de 35 g de d,l-carbobenzoxi-fenilalanina, 400 ml de éter y 26 g de pentacloruro de fósforo es

409089

29

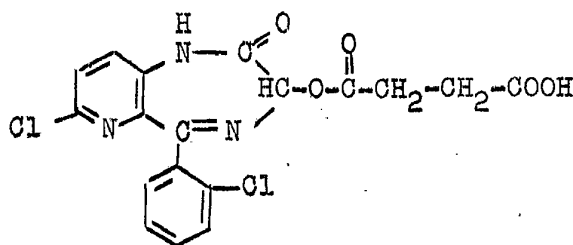


agitada durante 20 minutos. A la solución se agregan luego 26 g de 2-benzoil-3-amino-6-cloro-piridina y se agita durante una hora a la temperatura ambiente. El producto que precipita de este modo (2-benzoil-3- $\beta$ -N-(benciloxicarbonilamino- $\beta$ -fenilpropionil)-amino-7-6-cloro-piridina, p. de f. 182°C) es filtrado con succión, y después de secar (45 g) de modo análogo al descrito en el Ejemplo, 6, es mezclado con agitación con 280 ml de ácido acético glacial que contiene HBr al 40% y es tratado ulteriormente de modo análogo.

Rendimiento: 28,4 g; p. de f. 234°C.

Ejemplo 12.

3-(3-carboxi-propioniloxi-5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)



1 g de sal sódica de la 3-hidroxi-5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2) (pre-

409089

29

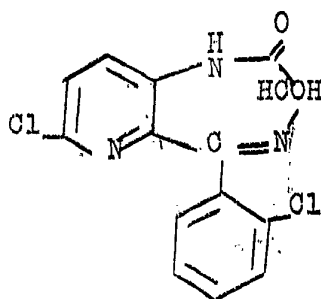


parada a partir de una solución etanólica del compuesto  
3-hidroxílico con la cantidad equivalente de solución de  
etilato de sodio y por precipitación con éter de la sal  
sódica), 0,7 g de anhídrido de ácido succínico y 2 ml  
5 de dimetilsulfóxido fueron calentados durante 20 minutos  
sobre baño María, luego fueron enfriados y mezclados con  
3 ml de agua. El compuesto deseado se separó por crista-  
lización al triturar. Rendimiento 0,4 g; p. de f. 170-171°C.

A partir de las aguas madres se pudieron ob-  
10 tener además 0,4 g adicionales de sustancia, que se recris-  
talizó en etanol/agua.

### Ejemplo 13

3-hidroxi-5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-  
15 1,4-benzodiazepinona-(2)



20

300 g de KOH al 30% son agregados a 15°C, con agi-  
tación, a una solución de 110 g de 1-acetil-3-acetoxi-5-(or-  
to-clorofenil)-6-aza-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2) en

25

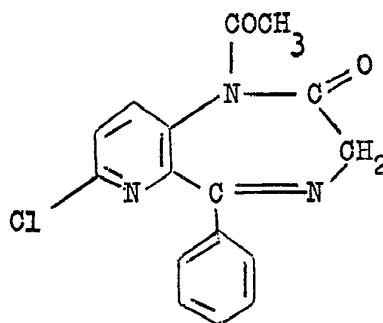
409089



400 ml de etanol. Se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente. La solución transparente es ajustada a pH 5 con ácido acético y es mezclada con 250 ml de H<sub>2</sub>O. El precipitado amorfo que se separa es separado por filtración con adición de carbón activo. El producto filtrado es mezclado con 1 1/2 litros de H<sub>2</sub>O y es extraído por agitación con cloroformo. La fase orgánica es secada y concentrada. El residuo se recristaliza dos veces en etanol. Rendimiento: 23 g; p. de f. 200 a 202°C.

Ejemplo 14

1-acetil-5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)



15

20

20 g de 5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2) se calientan a 120°C con agitación durante 2 horas en 50 ml de anhídrido de áci-

25



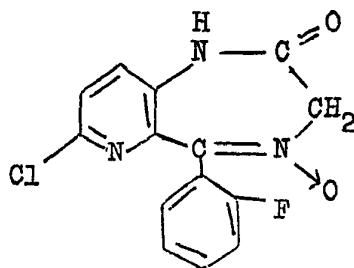
409089

do acético. A partir de la solución de color azul se separa paulatinamente una sustancia blanca. Esta se filtra con succión y se recristaliza dos veces en dimetilsulfóxido. Rendimiento: 5 g; p. de f.: 256-260°C.

5 Ejemplo 15

5-(2-fluorofenil)-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2)-4-oxido

10



15

La oxima de la 2-(orto-fluorobenzoil)-3-amino-6-cloropiridina (producto bruto) que antes se había preparado como aceite llevando a ebullición durante 4 horas 100 g de 2-(orto-fluorobenzoil)-3-amino-6-cloropiridina (véase Ejemplo 10) y 170 g de clorhidrato de hidroxilamina en 450 ml de piridina con agitación y a reflujo y con aislamiento usual (concentración por evaporación de la mezcla de reacción en vacío, recogida en 500 ml de cloroformo, triple separación por agitación con agua y separación por destilación del

25

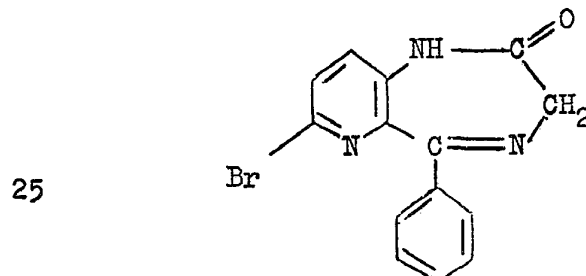
409089



cloroformo), se disuelven en 400 ml de ácido acético  
glacial caliente y a ellos se añaden con agitación  
90 g de cloruro de cloroaceto. Tiene lugar una reac-  
ción exotérmica que termina al cabo de una hora. A con-  
5 tinuación se deja reposar la mezcla durante la noche  
y a continuación se evapora en vacío hasta sequedad  
en el evaporador rotativo. El residuo sólido (166 g)  
se suspende en 600 ml de metanol, a continuación se  
añaden con agitación 300 g de hielo y 92,5 g de hidró-  
10 xido de potasio en 100 ml de agua. La temperatura se  
mantiene a continuación debajo de +5°C mediante adi-  
ción de hielo. Al cabo de 30 minutos se filtra la so-  
lución, el producto filtrado se mezcla con agitación  
con 110 ml de ácido acético glacial y a continuación  
15 se añade agua hasta que empieza el enturbiamiento. De  
esta manera se obtienen 95 g de sustancia bruta. Me-  
diante recristalización de 10 g en metanol/acetona se  
obtienen 4 g de sustancia pura. P. de f: 239°C.

Ejemplo 16

20 5-fenil-6-aza-7-bromo-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)



20.11.72

409089



En 200 ml de una solución de ácido bromhídrico en ácido acético glacial (al 40%) se introducen a temperatura ambiente con agitación 43 g de 2-benzoil-3- $\overline{N}$ -(benciloxicarbonilamino-acetil)-amino $\overline{7}$ -6-bromo-  
5 piridina, desarrollándose vigorosamente CO<sub>2</sub>. Al cabo de 1 hora, se precipita con mucho éter y se filtra con succión el precipitado. Este precipitado se mezcla con agitación con 200 ml de metanol y se calienta hasta ebullición al baño María. A continuación se añade amoniac  
10 niaco acuoso hasta llegar a una reacción básica, tras lo cual se produce una solución transparente. Después de una agitación de poca duración empieza a separarse por cristalización el producto de reacción y a continuación se añade todavía 1 litro de agua. Al cabo de  
15 1 hora se filtra con succión, se lava con agua y se recrystaliza una vez en metanol. Rendimiento 11 g; p. de f.: 202-204°C.

Si en lugar de 2-benzoil-3- $\overline{N}$ -(benciloxicarbonilamino-acetil)-amino $\overline{7}$ -6-bromopiridina se utiliza  
20 el correspondiente derivado 6-fluorado, se obtiene la 5-fenil-6-aza-7-fluor-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina-(2) de p. de f. 218-220°C (en etanol). Los materiales de partida se obtienen de la siguiente manera:  
180 g de 2-benzoil-3-nitro-6-cloropiridina en una solución de 80 g de amoniaco se calientan en 1 litro de  
25

409089



etanol en el autoclave durante 5 horas a 100 hasta  
120°C. La solución de reacción se evapora hasta seque-  
dad, el residuo es separado por ebullición con aceto-  
na y el producto se precipita con agua a partir del  
5 extracto de acetona. Rendimiento 161 g.

50 g de la 2-benzoil-3-nitro-6-aminopiridi-  
na así obtenida se disuelven en 300 ml de dimetilfor-  
mamida, y se añaden con agitación a 0°C 125 ml de áci-  
do bromhídrico acuoso al 47%; a continuación se añade  
10 gota a gota con agitación a 0°C una solución de 20 g  
de nitrito de sodio en 50 ml de agua. Se agita duran-  
te 1 hora a temperatura ambiente y durante 1 hora a  
60-70°C. A continuación se vierte sobre 2,5 l de agua,  
se extrae con cloroformo, la solución de cloroformo  
15 es lavada con lejía de sosa y agua, es secada y es con-  
centrada por evaporación. El residuo recristaliza en  
alcohol-bencina (p. de f. 98-100°C). 45 g de la 2-ben-  
zoil-3-nitro-6-bromopiridina así obtenida se disuel-  
ven en 450 ml de dioxano y se hidrogenan en presencia  
20 de 10 g de níquel Raney a 50 atmósferas manométricas  
y a 60-70°C. La solución se filtra, se concentra a  
150 ml y se precipita con agua. Rendimiento 35 g; p.  
de f.: 146-148°C.

En una mezcla de 300 ml de cloroformo y 400  
25 ml de éter se disuelven 30 g de N-(benciloxicarbonil)-



409089

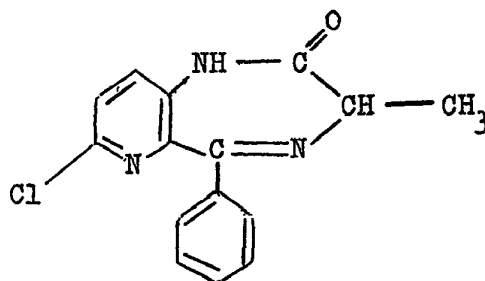
glicina y a continuación se añaden con agitación 30 g de pentacloruro de fósforo. Al cabo de 30 minutos de agitación se añaden 35 g de 2-benzoil-3-amino-6-bromopiridina tal como se ha obtenido antes. Al cabo de 1 hora se separa con filtración una precipitación flocculante, el producto filtrado se mezcla con 1 litro de bencina, tras lo cual se separa con cristalización la 2-benzoil-3-N-(benciloxicarbonil-amino-acetil)-amino-6-bromopiridina. Rendimiento 43 g; p. de f.: 124-126°C.

Las sustancias de partida para el compuesto fluorado se obtienen de manera análoga.

Ejemplo 17

1-3-metil-5-fenil-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

20



Una mezcla de 11,6 g de 2-benzoil-3-amino-6-cloropiridina, 11,15 g de N-benciloxicarbonil-L-alanina, 12 g de pentacloruro de fósforo y 500 ml de éter



409089

se agitan durante 1 hora a la temperatura ambiente. A continuación se evapora hasta sequedad y el residuo en forma de jarabe (50 g) se trata, tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, con una solución de 70  
5 g de HBr en 200 ml de ácido acético glacial. El producto resultante de la solución amoniacal se cicliza parcialmente y se cicliza definitivamente con separación de agua mediante agitación durante 3 horas en 200 ml de tolueno en ebullición con adición de 3 ml  
10 de piridina. El compuesto deseado se separa por cristalización en la solución de tolueno y se recristaliza en benceno/bencina. Rendimiento 4,5 g; p. de f.: 113-116°C.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Austria, el 9 de Diciembre de 1971, bajo el  
15 número A 10 604/71, V/12e3, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que  
25 se presentan para que sean objeto de esta solicitud

20.11.72  
H.M.C.

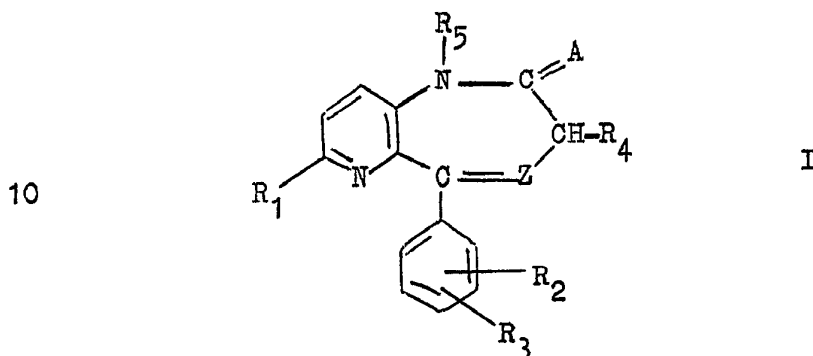
- 48 -



409089

de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1a.- Procedimiento para la preparación de  
5 compuestos de la fórmula general



en donde los símbolos tienen los siguientes significados: R<sub>1</sub> significa un átomo de halógeno; R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que  
15 son iguales o diferentes, significan hidrógeno, átomos de halógeno, el grupo trifluorometilo, el grupo nitro, el grupo nitrilo, el grupo hidroxilo, grupos alcohilo de bajo peso molecular o grupos alcoxi de bajo  
20 peso molecular; R<sub>4</sub> significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo acilado por ácidos monocarboxílicos o dicarboxílicos alifáticos con 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de bajo peso molecular, un grupo alcohilo de bajo peso molecular, un  
25 grupo bencilo, un grupo acilo alifático de bajo peso

409089



molecular, un grupo carboxi o un grupo carboalcoxi de bajo peso molecular; Z significa un átomo de nitrógeno o el grupo NO; R<sub>5</sub> significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de bajo peso molecular eventualmente sustituido por un radical cicloalcoholo con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenilo de bajo peso molecular, un grupo cicloalcoholo de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoholo de bajo peso molecular, un grupo bencilo, un grupo acilo alifático con 2 a 6 átomos de carbono o un grupo aminoalcoholo con 2 a 7 átomos de carbono eventualmente sustituido una o dos veces en el nitrógeno por radicales alcoholo de bajo peso molecular, pudiendo dos radicales alcoholo juntamente con el átomo de nitrógeno también formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, que puede contener también otro átomo de nitrógeno o de oxígeno; y A significa un átomo de oxígeno o de azufre o el grupo =NR<sub>5</sub>, el grupo =NOR<sub>5</sub>, el grupo =NH-NHR<sub>5</sub> o dos átomos de hidrógeno, pudiendo estar presente la agrupación -N(R<sub>5</sub>)-C-(=A)- también en la forma tautómera -N=C(AR<sub>5</sub>)-, y sus sales, caracterizado porque se condensa, eventualmente con adición de agentes fijadores de ácidos, un compuesto de la fórmula

25

20.11.72

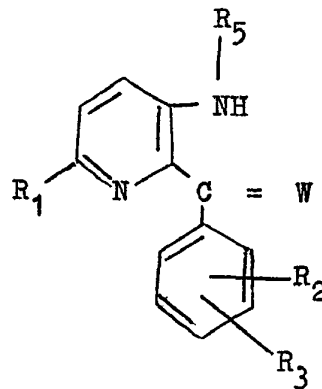
- 50 -

18 SET.



409089

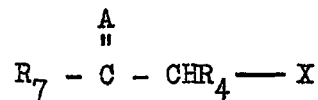
5



II

en donde los símbolos  $R_1$  a  $R_5$  tienen los significados  
 10 arriba indicados y  $W$  significa un átomo de oxígeno o  
 los grupos  $=NH$  o  $=NOH$ , con un compuesto de la fórmula  
 general

15



III

en donde  $R_4$  tiene los significados arriba citados,  $A$   
 significa un átomo de oxígeno o de azufre, o dos áto-  
 mos de hidrógeno o el grupo  $=NR_5$ , y  $R_7$  es un grupo hi-  
 20 droxi, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de bajo  
 peso molecular, un grupo mercapto, un grupo alcoholmer-  
 capto de bajo peso molecular, un grupo amino o un gru-  
 po alcoholamino de bajo peso molecular, el elemento  
 estructural  $-C(=A)R_7$  puede ser en su conjunto también  
 25 un grupo nitrilo, y  $X$  significa un grupo amino o un

20.11.72

- 51 -

4090898



átomo de halógeno; trabajándose en presencia de amoníaco o de un derivado de amoníaco, caso de que W sea O y X sea Hal, y los productos del procedimiento son tratados eventualmente a continuación en un medio alcalino, y eventualmente los productos obtenidos de acuerdo con el procedimiento son acilados en las posiciones 1,2 y/o 3 mediante ácidos o derivados de ácidos alifáticos con 2 a 6 átomos de carbono.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los compuestos obtenidos son transformados en sus sales.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los grupos amino básicos que entran en reacción contienen grupos protectores en las sustancias de partida.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque de acuerdo con el procedimiento se aísla en primer término un compuesto intermedio de la fórmula IV, y éste se transforma a continuación en el compuesto de fórmula I.

5ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 6-aza-3H-1,4-benzodiazepinas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cincuenta y tres ho-

20.11.72

- 52 -

409089



jas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18 SET. 1974

P.A.

Alfonso de Linares  
*Alfonso de Linares*

20.11.72

- 53 -

*M*