



416816

F-c 18-6-75

Int. Cl.: C07D/A61K

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TRIAZOLOBENZO-DIACEPINAS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A. residente en BASILEA (Suiza).

= . =

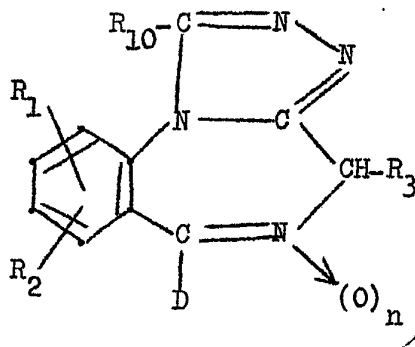
MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a benzodiazepinas.

Mas concretamente, el presente invento se refiere a un procedimiento para preparar triazolobenzodiazepinas (incluyendo nuevos compuestos 6-piridilicos) de la fórmula general

5. ral

10.



I

416816

12 JUL



en la que

- D representa piridilo, fenilo o fenilo mono-  
o di-substituido por trifluorometilo o haló-  
geno,
5. n representa el número entero 0 o 1
- $R_1$  y  $R_2$  representan, cada uno, hidrógeno, halógeno,  
nitro o trifluorometilo,
- $R_3$  representa hidrógeno o alquilo inferior o,  
cuando n representa 0,  $R_3$  puede representar,  
10. asimismo, alcanciloxilo inferior o hidroxilo, y
- $R_{10}$  representa hidrógeno, alquilo inferior o  
hidroxi-alquilo inferior,

y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia.

15. Según se ha indicado anteriormente, los compuestos de la fórmula I donde D es piridilo son nuevos. Los compuestos donde D incluye un grupo fenílico son conocidos.

20. Además de los nuevos compuestos de la fórmula I anterior donde D es piridilo, quedan comprendidas, asimismo, dentro del alcance del presente invento sus sales de adición de ácido. Los compuestos de la fórmula I donde D es piridilo, preferentemente 2-piridilo, forman sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos y orgánicos aceptables en farmacia, tales como ácidos halohídricos, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico, el ácido cítrico, el ácido p-toluensulfónico, 25. el ácido etilsulfónico, el ácido ascórbico, el ácido salicílico y similares.

30. Por el término "alquilo inferior" como aquí se utiliza, ya sea solo o en combinación con otro radical a menos que se indique de otro modo, se entiende un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de  $C_1-C_7$ , de preferencia  $C_1-C_4$ , tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y

= 3 =  
416816



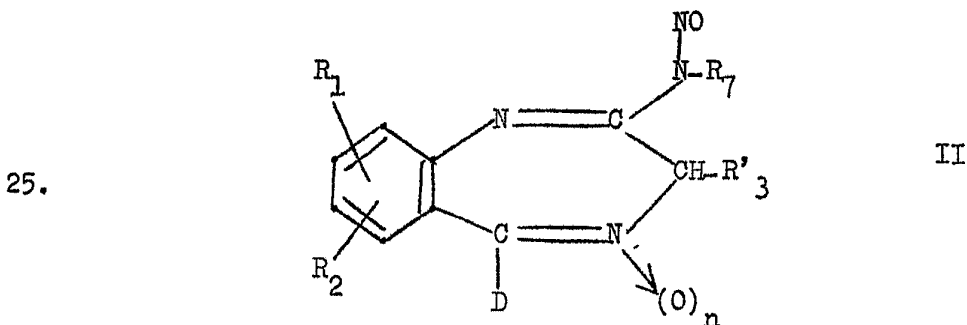
similares.

5. El término "alcanoiloxilo inferior" representa un grupo carboniloxílico de alquilo inferior de  $C_1-C_7$ , mas preferiblemente de  $C_1-C_4$ , que contiene la fracción acílica de un ácido alcanóico inferior. El grupo carboniloxílico de alquilo inferior de esta índole puede ser, por ejemplo, acetoxilo, propioniloxilo, butiriloxilo y similares. El término "halógeno" tal como aquí se encuentra denota las cuatro formas, fluoro, cloro, bromo y yodo, a menos que se indique de otro modo.

10.

15. En una realización preferida  $R_2$  es hidrógeno y  $R_1$  es nitro o halógeno, mas preferiblemente cloro o bromo, en la posición 8 del núcleo triazolobenzodiazepínico,  $R_3$  es de preferencia hidroxilo o hidrógeno; más preferiblemente hidrógeno. D es, de preferencia, 2-piridilo, fenilo, o-halofenilo u o,o'-dihalofenilo siendo los halógenos preferidos flúoro y cloro. De preferencia  $R_{10}$  es metilo.

20. De conformidad con el presente invento, los compuestos de la fórmula I anterior y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia pueden prepararse tratando un compuesto de la fórmula general



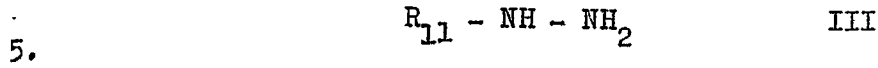
en la que

30. D, n,  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado indicado antes,



416816

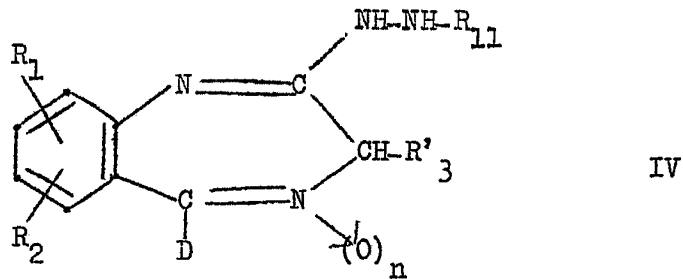
R<sub>3</sub> representa hidrógeno o alquilo inferior y  
R<sub>7</sub> representa alquilo inferior,  
con un compuesto de la fórmula general



en la que

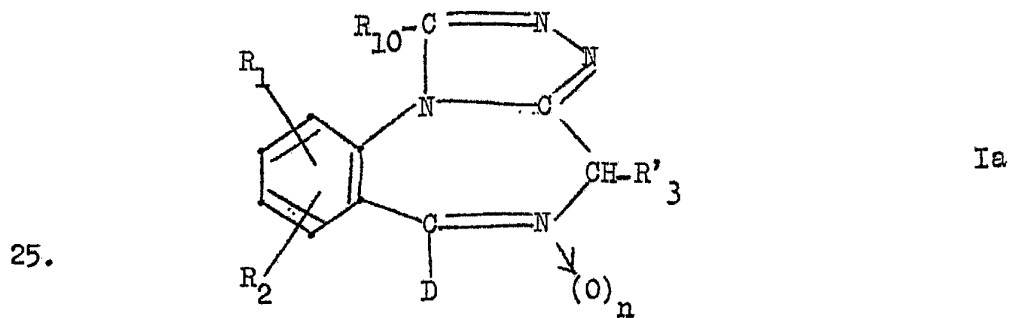
R<sub>11</sub> representa hidrógeno o R<sub>10</sub>CO- donde  
R<sub>10</sub> tiene el significado indicado antes,  
caso de obtenerse un compuesto de la fórmula general

10.



donde D, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>11</sub> tienen el signifi-  
ficado indicado antes,  
convirtiéndolo en un compuesto de la fórmula general

20.



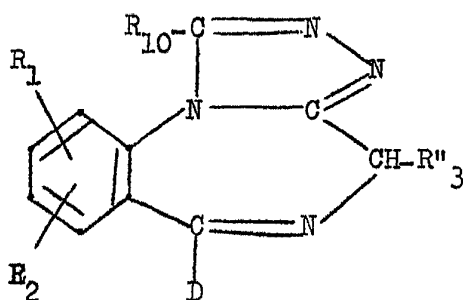
en la que

D, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>10</sub> tienen el significado indicado  
antes,

30. tratando, si se desea, un compuesto de la fórmula general Ia,  
donde n es 1 y R<sub>3</sub> representa hidrógeno, con un agente que

proporcione el grupo alcanoilo inferior para obtener un compuesto de la fórmula general

5.



Ib

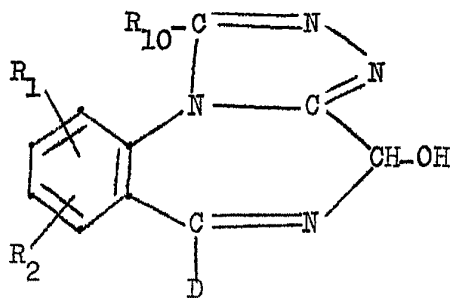
10.

en la que

D, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>10</sub> tienen el significado indicado antes, y

R''<sub>3</sub> representa alcanoiloxilo inferior, e hidrolizando éste, si se desea, para obtener un compuesto de la fórmula general

20.



Ic

en la que

25.

D, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>10</sub> tienen el significado indicado antes,

o bien, caso de que n en la fórmula II sea 1 y se desee preparar un compuesto de la fórmula Ia donde n sea 0, eliminando el oxígeno de la agrupación nitrona de un compuesto de la fórmula II, IV o Ia donde n sea 1, y si se desea, convirtiénd

30.

do un compuesto de la fórmula I en una sal de adición de ácido respectiva aceptable en farmacia.

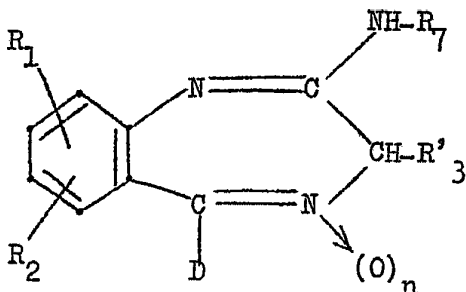
416816



Los materiales de partida de la fórmula II anterior se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

5.

10.



en la que

D, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> y R<sub>7</sub> tienen el significado indicado antes,

15.

con ácido nitroso.

Los compuestos de la fórmula II anterior son nuevos y, por tanto, constituyen parte del presente invento.

20.

De conveniencia el ácido nitroso se proporciona a la zona reaccional adicionando a la solución de un compuesto de la fórmula V anterior un nitrito de metal alcalino, de preferencia nitrito sódico. Se sobreentiende, en efecto, que el ácido nitroso no es necesario que se proporcione a la zona reaccional en la forma antes descrita. La misma finalidad puede llevarse a cabo como sigue:

25.

Un compuesto de la fórmula V anterior puede adicionarse a un disolvente tal como un alcohol, por ejemplo metanol, etanol y similares o a un ácido alcanoico inferior, tal como ácido acético, ácido propiónico y similares. A la solución así formada se le añade un nitrito de alquilo inferior tal como nitrito de metilo, etilo o amilo.

30.

El tratamiento con ácido nitroso en cualquiera de

416816

12 JUN



5. las dos realizaciones puede llevarse a cabo a una temperatura superior o inferior a la ambiente, de preferencia a la temperatura ambiente o por debajo de ésta, para obtener el compuesto deseado de la fórmula II anterior. De preferencia se prefieren las temperaturas comprendidas entre  $-5^{\circ}$ , aproximadamente, y  $25^{\circ}\text{C}$ , aproximadamente.

10. En una realización del procedimiento del presente invento se trata un compuesto de la fórmula II anterior con hidracina, de preferencia hidracina anhidra, con lo que se obtiene un compuesto de la fórmula IV anterior, donde  $R_{11}$  representa hidrógeno.

15. De conveniencia este aspecto del procedimiento se efectúa en presencia de un disolvente orgánico que puede ser, convenientemente, un éter tal como el éter dietílico, el tetrahidrofurano y similares; un alcohol inferior tal como el metanol, el etanol, el propanol y similares o mezclas de ambos. De conveniencia la reacción se lleva a cabo alrededor de la temperatura ambiente, si bien para los fines presentes son más apropiadas las temperaturas comprendidas entre  $20^{\circ}\text{C}$  y unos  $60^{\circ}\text{C}$ .

20. Los compuestos así obtenidos de la fórmula IV anterior, donde  $R_{11}$  representa hidrógeno, pueden convertirse en los compuestos correspondientes de la fórmula Ia anterior en una forma de por sí conocida, por ejemplo, por tratamiento con un trialquilo inferior-orto-alcanoilato inferior, de preferencia en presencia de un disolvente orgánico inerte, con lo que se obtienen los compuestos correspondientes de la fórmula Ia, donde  $R_{10}$  es hidrógeno o alquilo inferior. Ejemplos representativos de trialquilo inferior-orto-alcanoilatos inferiores son el trimetil-ortoacetato, trietil-ortoacetato, trietil-ortoformato, trietil ortopropionato, trietil-ortobutirato y similares. Según se evidencia, la porción "alcánica" de los alcanoilatos inferiores determina la agrupación  $R_{10}$ . Así pues,

25.

30.



por ejemplo, el trietil-ortoformato proporciona  $R_{10}$  como  $H_3$ , el trimetil-ortoacetato proporciona  $R_{10}$  como metilo, el trietil-ortopropionato proporciona  $R_{10}$  como etilo y similares.

- En calidad de disolventes inertes utilizables para los fines del presente invento pueden incluirse alcoholes inferiores, tales como etanol, metanol, propanol y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, éter dietílico y similares, dimetilsulfoxido, dimetilformamida y otros disolventes orgánicos inertes apropiados.
5.            Todo cuanto se requiere del disolvente en las etapas últimamente descritas, así como en las etapas que preceden a la etapa últimamente descrita, es que la benzodiacepina de partida sea suficientemente soluble en el disolvente y que el disolvente inerte no interfiera el desarrollo de la reacción:
10.           El tratamiento con un trialkilo inferior-orto-alkoilato inferior se efectúa, de forma apropiada, en presencia de un promotor de ácido. Para utilizar como el promotor de ácido resultará apropiado cualquier ácido fuerte tal como el ácido halohídrico, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido para-
15.           -toluensulfónico y similares. La temperatura no es crítica para el desarrollo apropiado de la última etapa del procedimiento; sin embargo se prefieren las temperaturas elevadas, o sea temperaturas comprendidas entre unos 30° y alrededor de la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. En el aspecto mas
20.           preferido de la última etapa se lleva a cabo la reacción bajo condiciones de reflujo.
25.           En una realización alternativa del procedimiento del presente invento, los compuestos de la fórmula Ia anterior pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula II anterior tratando estos últimos con un compuesto de la fórmula III anterior en la que  $R_{11}$  es el grupo  $R_{10}CO$ , donde  $R_{10}$  tiene el significado indicado antes, por
- 30.

416816

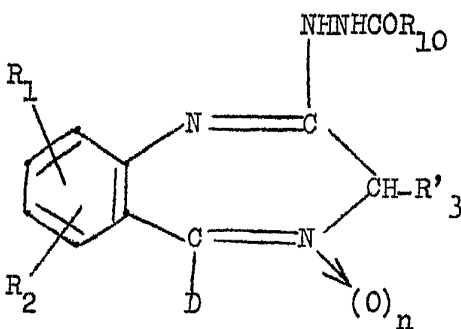


- ejemplo con una hidracida de alcanilo inferior tal como de  $C_1-C_7$ , de preferencia una hidracida de alcanilo inferior de  $C_1-C_4$  tal como acetyl-hidracida, propionil-hidracida, butiril-hidracida y similares, en presencia de un disolvente orgánico
5. inerte tal como alcoholes inferiores, por ejemplo, etanol, propanol, butanol y similares, dimetilformamida, éteres tales como diglima y metoxietanol o cualquier otro disolvente orgánico inerte apropiado. Este aspecto del procedimiento se lleva a cabo, de preferencia, a temperaturas elevadas, mas preferiblemente alrededor de la temperatura de reflujo del medio reaccional. La reacción se efectúa en presencia de una base fuerte, tal como aminas, por ejemplo aminas terciarias como la trietilamina, metilpiperidina y similares.
- 10.

- Según se ha expuesto antes, la fracción de alcanilo inferior determina el carácter de la agrupación  $R_{10}$ , por ejemplo el acétilo proporciona  $R_{10}$  como metilo.
- 15.

Cuando se procede de este modo se prepara, asimismo, un compuesto de la fórmula IV anterior, donde  $R_{11}$  es el grupo  $R_{10}CO$ , por ejemplo un compuesto de la fórmula general

20.



IVa

25.

en la que

$n, R_1, R_2, R'_3, R_{10}$  y  $D$  tienen el significado indicado antes.

30.

Los compuestos de la fórmula Ia y IVa pueden separarse del medio reaccional en el que se preparan con procedi-

416816

12 JUL 1957



mientos corrientes, por ejemplo cristalización y/o cromatografía.

5. Los compuestos de la fórmula IVa anterior pueden convertirse en los compuestos respectivos de la fórmula Ia en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante calentamiento.

10. Los compuestos de la fórmula IVa anterior, donde  $R_1$  y  $R_2$  son distintos de nitro, pueden convertirse asimismo en los compuestos de la fórmula Ia anterior, donde n es 0, tratándolos con un fosfito de trialquilo inferior tal como fosfito de trimetilo, fosfito de trietilo o similares, en presencia de cualquier disolvente orgánico apropiado tal como diglima.

15. Los compuestos de la fórmula Ia anterior, donde  $R'_3$  es hidrógeno y n es 1, pueden convertirse en los compuestos respectivos de la fórmula Ib anterior por tratamiento con un reactivo capaz de proporcionar un grupo de alcanilo inferior. Reordenando un compuesto de la fórmula Ia, que contenga el grupo N-óxido, con agentes capaces de proporcionar un grupo de alcanilo inferior, se obtiene un compuesto de la fórmula Ib anterior. La reordenación puede llevarse a cabo con cualquier agente apropiado capaz de efectuar la reordenación y ejemplos representativos de estos agentes son los ácidos alcanólicos inferiores, los anhídridos alcanólicos inferiores o los haluros alcanólicos inferiores.
20. Ejemplos representativos de éstos son el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido butírico, el cloruro de acetilo, el anhídrido acético, el anhídrido de propionilo, el anhídrido de butirilo, el cloruro de butirilo y similares. La reordenación se efectúa a temperaturas elevadas, por ejemplo temperaturas hasta alrededor de la temperatura de reflujo del medio reaccional. La reacción se lleva a cabo,
- 25.
- 30.

416816



de forma apropiada, en presencia de cualquier disolvente orgánico inerte y entre los muchos apropiados para esta finalidad pueden incluirse el tolueno, los hidrocarburos clorados tales como el cloruro de metileno, el clorobenceno y similares.

5. El compuesto así obtenido de la fórmula Ib puede hidrolizarse para formar el compuesto respectivo de la fórmula Ic. Esta hidrólisis puede llevarse a cabo en presencia de álcali que puede proporcionarse, de forma apropiada, a la zona reaccional mediante la adición de hidróxido sódico o cualquier hidróxido de metal alcalino equivalente. Esta reacción se efectúa, de forma apropiada, en presencia de un disolvente orgánico inerte, tal como un éter, por ejemplo tetrahidrofurano, o un alcohol tal como etanol.

15. Los compuestos de la fórmula Ia anterior, donde n es 1, pueden convertirse en los compuestos respectivos de la fórmula Ia anterior, donde n es 0, por tratamiento con cualquier reactivo capaz de eliminar el oxígeno de la agrupación nitrona siguiendo la práctica convencional, o sea por reducción con tricloruro fosforoso o con hidrógeno en presencia de un catalizador de níquel Raney. De modo análogo puede separarse el grupo N-óxido de los compuestos de la fórmula II o IV anteriores, donde n es 1.

25. Los compuestos de la fórmula I anterior y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia son útiles como relajadores musculares, sedantes y anticonvulsivos. De conformidad con este invento, los nuevos compuestos de la fórmula I anterior, donde D es piridilo, y sus sales de adición de ácido pueden incorporarse en formulaciones de dosificación farmacéutica que contenga de 1, aproximadamente, a 40 mg, aproximadamente, de ingrediente. La dosificación puede ajustarse, de forma apropiada, a las especies y a las exigencias individuales. Los nuevos compuestos del presente invento y sus

416816

12



sales aceptables en farmacia pueden administrarse por vía interna, por ejemplo parenteral o enteral, en formas de dosificación farmacéuticas, convencionales. Por ejemplo, pueden incorporarse a vehículos líquidos o sólidos convencionales como

5. agua, gelatina, almidón, estearato magnésico, talco, aceite vegetal y similares, para proporcionar pastillas, elixires, cápsulas, emulsiones y similares, de conformidad con las prácticas farmacéuticas aceptables.

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

10.

EMPLO 1.

Se adicionaron 10 cc de hidracina anhidra a una solución de 10 g de 4-óxido de 7-cloro-2-(N-nitrosometilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 100 cc de tetrahidrofurano y 50 cc de metanol. La mezcla reaccional, después de permanecer durante 1 hora a la temperatura ambiente, se evaporó bajo presión reducida. Se repartió el residuo cristalino entre cloruro de metileno y agua. Se secó y evaporó la solución de cloruro de metileno. La cristalización en cloruro de metileno/éter dió 4-óxido de 7-cloro-2-hidracino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina con un punto de fusión de 290-292°, descomposición.

15.

20.

Se sometió a reflujo, durante 20 minutos, una mezcla de 13,5 g de 4-óxido de 7-cloro-2-hidracino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 200 cc de etanol, 9 cc de trietilortoacetato y 0,5 g de ácido p-toluensulfónico. Se separó el etanol bajo presión reducida. Se repartió el residuo entre cloruro de metileno y solución acuosa de carbonato sódico. Se secó y evaporó la fase de cloruro de metileno. La recristalización de los cristales restantes en acetato de etilo dió 5-óxido de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, con un punto de fusión de 280-282°.

25.

30.

416816



El material de partida se preparó como sigue:

5. Se adicionaron, en pequeñas porciones y durante un período de 30 minutos, 18 g (0,26 mol) de nitrito sódico a una solución agitada de 60 g (0,2 mol) de 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina. Después de la adición se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante otros 30 minutos. Se precipitó el producto en forma cristalina por la adición gradual de 400 cc de agua. Se recogió el precipitado, se lavó con agua y se disolvió en 500 cc de cloruro de metileno. Se lavó la solución con solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. Después de la adición de 200 cc de isopropanol se evaporó el resto del cloruro de metileno bajo presión reducida. El lavado con 2-propanol y el secado de los cristales recogidos dió 4-óxido de 7-cloro-2-(N-nitrosometilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en forma de un material amarillo claro con un punto de fusión de 158-160°C. Después de recristalización en éter/hexano el producto fundió a 158-160°C con descomposición.

20. EJEMPLO 2.

25. Se adicionó 1,5 cc de anhídrido acético a una solución de 2,5 g de 4-óxido de 7-cloro-2-hidracino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 50 cc de cloruro de metileno. La mezcla, después de agitarse durante 15 minutos a la temperatura ambiente, se concentró y cristalizó por la adición de éter lo que dió 4-óxido de 2-(2-acetilhidracino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina que, después de recristalización en dimetilformamida ofreció un punto de fusión de 272-275°C, descomposición. El 4-óxido de 2-(2-acetilhidracino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina puede convertirse, con métodos de por sí conocidos, por ejemplo por calentamiento, en el 5-óxido de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a]

416816

12



[1,4]benzodiazepina, de punto de fusión 280-282°.

EJEMPLO 3.

5. Se calentó en reflujo, durante 24 horas, una mezcla de 3,3 g de 4-óxido de 7-cloro-2-(N-nitrosometilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 30 cc de etanol, 3 cc de trietilamina y 2 g de acetil-hidracina. Se separó el disolvente y se sustituyó por n-butanol. Después de calentarse durante 24 horas mas en reflujo se evaporó la mezcla reaccional. El residuo se suspendió en cloruro de metileno. Se recogió el material insoluble y se recristalizó en cloruro de metileno/etanol lo que dió 4-óxido de 2-(2-acetilhidracino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina. La parte soluble del cloruro de metileno se cromatografió sobre 70 g de gel de sílice utilizando etanol al 10% en cloruro de metileno. La cristalización de las fracciones limpias en acetato de etilo dió 5-óxido de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina con un punto de fusión de 278-282°. El 4-óxido de 2-(2-acetilhidracino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina puede convertirse, con métodos de por sí conocidos, por ejemplo mediante calentamiento, en el 5-óxido de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo [4,3-a][1,4]benzodiazepina, de punto de fusión 280-282°.

EJEMPLO 4.

25. Se sometió a reflujo, durante 1 hora, una solución de 7,5 g de 5-óxido de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo [4,3-a][1,4]benzodiazepina en 100 cc de anhídrido acético. Se evaporó el reactivo al final azeotrópicamente con xileno y el residuo cristalizado en acetato de etilo dió 4-acetoxi-8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, con un punto de fusión de 233-235°.

EJEMPLO 5.

30. Se adicionaron 40 cc de solución de hidróxido sódico LN a una solución de 5 g de 4-acetoxi-8-cloro-1-metil-6-

416816



- fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina en 100 cc de tetrahidrofurano y 100 cc de etanol. Después de permanecer en reposo durante 15 minutos a la temperatura ambiente se acidificó la mezcla reaccional con la adición de 5 cc de ácido acético glacial y se concentró bajo presión reducida. Se recogió el producto cristalino separado, se lavó con agua y después de recrystalizado en etanol dió 8-cloro-4-hidroxi-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, con un punto de fusión de 247-252°.
- 5.
10. EMPLO 6.
- Se adicionaron 13 cc de hidracina anhidra a una solución de 13 g de 7-bromo-2-(N-nitrosometilamino)-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepina bruta, en forma de un aceite, en 50 cc de tetrahidrofurano y 50 cc de metanol. Se agitó la mezcla durante 1 hora a la temperatura ambiente y se sembró con producto obtenido del compuesto nitroso puro. Se recogieron los cristales separados y se lavaron con metanol para obtener 7-bromo-2-hidrazino-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepina, con un punto de fusión de 230-233°.
- 15.
20. Se sometió a reflujo, durante 20 minutos, una mezcla de 2,9 g de 7-bromo-2-hidrazino-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepina, 50 cc de etanol, 2 cc de trietilortoacetato y 0,2 g de ácido p-toluensulfónico. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se repartió el residuo entre cloruro de metileno y solución acuosa de carbonato sódico. La fase orgánica se secó y se evaporó. La cristalización en cloruro de metileno/hexano dió 8-bromo-1-metil-6-(2-piridil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepina, con un punto de fusión de 245-248°. La cromatografía de las aguas madres en 60 g de gel de sílice, utilizando etanol al 10% en cloruro de metileno dió producto adicional de punto de fusión 248-250°.
- 25.
- 30.

El material de partida se preparó como sigue:



- Se saturó con metilamina una solución de 63,2 g (0,2 mol) de 7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 1,7 litros de tetrahidrofurano y 400 cc de benceno. Se adicionó lentamente, con refrigeración por hielo, una solución de 45,5 g de tetracloruro de titanio en 400 cc de benceno. Después de completada la adición se agitó la mezcla reaccional y se sometió a reflujo durante 2 horas. Luego se repartió entre agua y cloruro de metileno. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evaporó. La cristalización en cloruro de metileno/hexano dió 7-bromo-2-metilamino-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepina, con un punto de fusión de 208-214°.

- Se adicionaron, en pequeñas porciones, 4,3 g (0,0625 mol) de nitrito sódico a una solución agitada de 16,4 g (0,05 mol) de 7-bromo-2-metilamino-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepina en 200 cc de ácido acético glacial. Después de la adición (15 minutos), se agitó la mezcla durante 30 minutos a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con éter. Se lavaron los extractos con solución saturada de bicarbonato sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron lo que dió 7-bromo-2-(N-nitrosometilamino)-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepina bruta en forma de un aceite. Se cromatografiaron 2 g del aceite restante sobre 60 g de gel de sílice utilizando etanol al 10% en cloruro de metileno. Las fracciones limpias se combinaron y se evaporaron. Después de agitar el residuo en isopropanol durante una noche se separó 7-bromo-2-(N-nitrosometilamino)-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepina cristalina, de punto de fusión 102-106°.

De modo análogo al expuesto en el último párrafo del ejemplo 1 puede prepararse:

- (1) 4-óxido de 7-cloro-2-(N-nitrosometilamino)-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepina,

416816

12 JUN



- (2) 4-óxido de 7-nitro-2-(N-nitrosometilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina,
- (3) 4-óxido de 7-cloro-2-(N-nitrosometilamino)-5-(2,6-diclorofenil)-3H-1,4-benzodiazepina,
5. (4) 4-óxido de 7-cloro-2-(N-nitrosometilamino)-5-(2,6-difluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepina,
- (5) 4-óxido de 7-bromo-2-(N-nitrosometilamino)-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepina,
- (6) 7-cloro-2-(N-nitrosometilamino)-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepina, y
10. (7) 7-nitro-2-(N-nitrosometilamino)-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepina.

De modo análogo al descrito en el Ejemplo 6 puede prepararse:

15. (1) 8-cloro-1-metil-6-(2-piridil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina,
- (2) 8-bromo-1-etil-6-(2-piridil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina,
- (3) 8-nitro-1-metil-6-(2-piridil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, y
20. (4) 5-óxido de 8-bromo-1-metil-6-(2-piridil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina.

De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 a 3 puede prepararse:

25. (1) 5-óxido de 8-cloro-1-metil-6-(2-fluorofenil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina,
- (2) 5-óxido de 8-nitro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina,
- (3) 5-óxido de 8-cloro-1-metil-6-(2,6-diclorofenil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, y
30. (4) 5-óxido de 8-cloro-1-metil-6-(2,6-difluorofenil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina.

416816

12



EJEMPLO 7.

Una formulación para pastillas puede prepararse como sigue:

	<u>Por pastilla</u>
8-bromo-1-metil-6-(2-piridil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina	5,00 mg
Dihidrato de fosfato dicálcico, sin moler	195,00 mg
Almidón de maíz	24,00 mg
Estearato magnésico	1,00 mg
	<hr/>
Peso total	225,00 mg

Se mezclaron conjuntamente la 8-bromo-1-metil-6-(2-piridil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina y el almidón de maíz y se pasó a través de una máquina desmenuzadora. Esta mezcla previa se mezcló luego con fosfato dicálcico y una mitad del estearato magnésico, se pasó a través de una máquina desmenuzadora y se formaron trociscos. Se pasaron los trociscos a través de una máquina desmenuzadora y se adicionó el estearato magnésico restante. Luego se mixturó la mezcla y se comprimió.

EJEMPLO 8

Una formulación para cápsulas puede prepararse como sigue:

	<u>Por cápsula</u>
8-bromo-1-metil-6-(2-piridil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina	10 mg
Lactosa, Farmacopea Norteamericana	165 mg
Almidón de maíz, Farmacopea Norteamericana	30 mg
Talco, Farmacopea Norteamericana	5 mg
	<hr/>
Peso total	210 mg

416816



Se mezclaron en una mezcladora apropiada la 8-bromo-1-metil-6-(2-piridil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiacetina, la lactosa y el almidón de maíz. Se combinó de nuevo la mezcla pasandola a través de una máquina desmenuzadora.

- 5. Se devolvió a la mezcladora el polvo combinado, se adicionó el talco y se mezcló a fondo. La mezcla se envasó en cápsulas de gelatina de cáscara dura con una máquina encapsuladora.

EJEMPLO 9.

- 10. Una formulación para supositorios puede prepararse como sigue:

	Por supositorio de 1,3 g
15. 8-bromo-1-metil-6-(2-piridil)- -4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiacetina	0,010 g
Wecobee M	1,245 g
Cera de Carnauba	0,045 g

- 20. Se fundieron el Wecobee M y la cera de carnauba en un recipiente forrado de vidrio y de tamaño apropiado (también puede utilizarse el acero inoxidable), se mezclaron bien y se enfrió la mezcla a 45°C. Se adicionó el 8-bromo-1-metil-6-(2-piridil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiacetina, que se había reducido a un fino polvo sin grumos, y se agitó hasta que se obtuvo la dispersión completa y uniforme.
- 25. Se virtió la mezcla en moldes para supositorios lo que dió supositorios con un peso unitario de 1,3 g. Se enfriaron los supositorios y se extrajeron de los moldes. Luego se envolvieron individualmente en papel de parafina para envasado (también puede utilizarse papel metálico).
- 30.

EJEMPLO 10.

Una formulación parenteral puede prepararse como sigue:

416816



Por cc

	8-bromo-1-metil-6-(2-piridil)-4H-s-triazolo [4,3-a][1,4]-benzodiazepina	0,5 mg
	Propilenglicol	0,4 cc
	Alcohol bencílico (libre de benzaldehido)	0,015 cc
5.	Etanol al 95% de la Farmacopea Norteamericana	0,10 cc
	Benzoato sódico	48,8 mg
	Acido benzoico	1,2 mg
	Agua para inyección c.s.	1,0 cc
10.	(para 10.000 cc)	

Se disolvieron 5 g de 8-bromo-1-metil-6-(2-piridil)-4H-s-triazolo, [4,3-a] [1,4] benzodiazepina en 150 cc de alcohol bencílico; se adicionaron 4.000 cc de propilenglicol y 1000 cc de etanol, disolviéndose en esta mezcla 12 g de ácido benzoico. Se le adicionaron 488 g de benzoato sódico disuelto en 3.00 cc de agua para inyección. La solución se llevó hasta volumen final de 10.000 cc con agua para inyección. Se filtró la solución a través de un candil, se envasó en ampollas de capacidad adecuada, se gasificó con N<sub>2</sub> y se cerró. Luego se trató en autoclave a 0,7 atmósferas durante 30 minutos.

REIVINDICACIONES

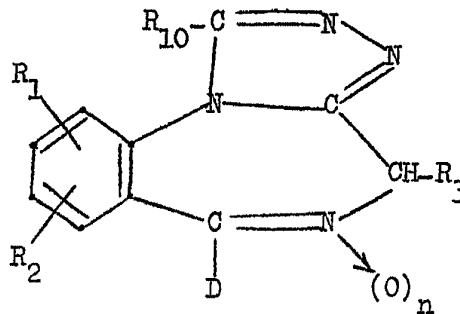
25: Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes U.S.A. núm: 271.434 del 13 de Julio de 1972, y sudafricana nº 73/4256 del 22-6-73.

30. 1.- Un procedimiento para la preparación de triazolobenzodiazepinas de la fórmula general

416816



5.



I

en la que

10. D representa piridilo, fenilo o fenilo mono-  
o di-substituido por trifluorometilo o haló-  
geno,

n representa el número entero 0 o 1

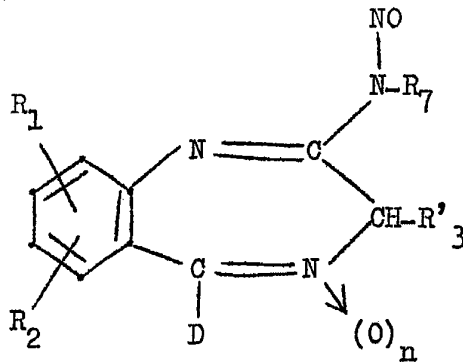
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan, cada uno, hidrógeno, halógeno,  
nitro o trifluorometilo,

15. R<sub>3</sub> representa hidrógeno o alquilo inferior o,  
cuando n representa 0, R<sub>3</sub> puede representar,  
asimismo, alcanciloxilo inferior o hidroxilo, y

R<sub>10</sub> representa hidrógeno, alquilo inferior o  
hidroxi-alquilo inferior,

20. y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia, ca-  
racterizado porque comprende tratar un compuesto de la fórm-  
mula general

25.



II

30.

en la que

A

416816

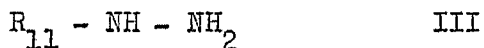
12



D, n, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado indicado antes,

R'<sub>3</sub> representa hidrógeno o alquilo inferior y

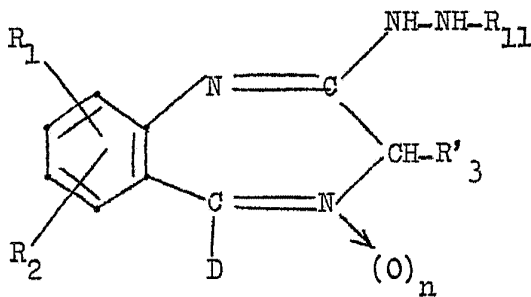
5. R<sub>7</sub> representa alquilo inferior, con un compuesto de la fórmula general



10. en la que

R<sub>11</sub> representa hidrógeno o R<sub>10</sub>CO- donde R<sub>10</sub> tiene el significado indicado antes, y caso de obtenerse un compuesto de la fórmula general

15.



IV

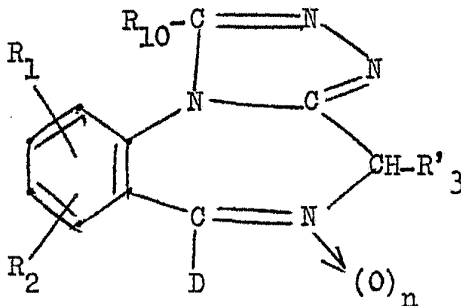
20.

donde

D, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> y R<sub>11</sub> tienen el significado indicado antes,

convertirlo en un compuesto de la fórmula general

25.



Ia

30.

*N*



416816

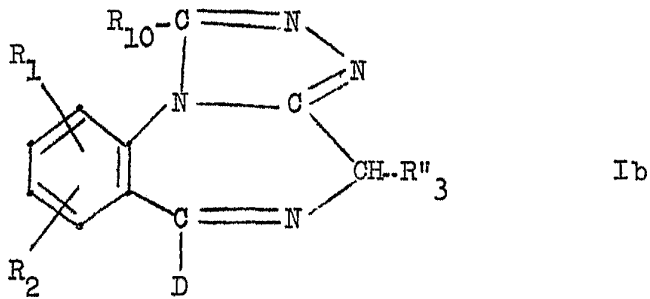
en la que

D, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> y R<sub>10</sub> tienen el significado indicado antes;

y tratar, si se desea, un compuesto de la fórmula general

5. Ia, donde n es 1 y R'<sub>3</sub> representa hidrógeno, con un agente que proporcione el grupo alcancilo inferior para obtener un compuesto de la fórmula general

10.



15.

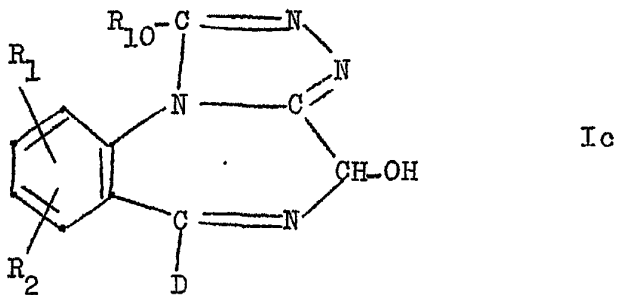
en la que

D, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>10</sub> tienen el significado indicado antes y

R''<sub>3</sub> representa alcanciloxilo inferior, e

20. hidrolizar éste, si se desea, para obtener un compuesto de la fórmula general

25.



30.

en la que

D, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>10</sub> tienen el significado indicado antes,

A

6,16816



o bien, caso de que n en la fórmula II sea 1 y se desee, preparar un compuesto de la fórmula Ia donde n sea 0, eliminar el oxígeno de la agrupación nitrona de un compuesto de la fórmula II, IV o Ia donde n sea 1, y si se desea, convertir un  
5. compuesto de la fórmula I en una sal de adición de ácido respectiva aceptable en farmacia.

2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque cuando

(i)  $R_{10}$  representa hidrógeno o alquilo inferior,  
10. (ii) la conversión de un compuesto de la fórmula IV, donde  $R_{11}$  representa hidrógeno, en un compuesto de la fórmula Ia se efectúa por tratamiento con un trialquilo inferior-orto-alcanoilato inferior, y

(iii) se convierte un compuesto de la fórmula IV, en la que  $R_{11}$  representa  $R_{10}CO-$  donde  $R_{10}$  tiene el significado indicado antes y  $R_1$  y  $R_2$  representan cada uno hidrógeno, halógeno o trifluorometilo, en un compuesto respectivo de la  
15. fórmula Ia, donde n es 0, por tratamiento con un fosfito de trialquilo inferior.

3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la conversión de un compuesto de la fórmula IV, donde  $R_{11}$  representa hidrógeno, en un compuesto de la fórmula Ia, se efectúa por tratamiento con un trialquilo inferior-orto-alcanoilato inferior.  
20.

4.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se convierte un compuesto de la fórmula IV, en la que  $R_{11}$  representa  $R_{10}CO-$  donde  $R_{10}$  tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y  $R_1$  y  $R_2$  representan cada uno hidrógeno, halógeno o trifluorometilo, en un compuesto respectivo de la fórmula Ia, donde n es 0,  
25. por tratamiento con un fosfito de trialquilo inferior.  
301

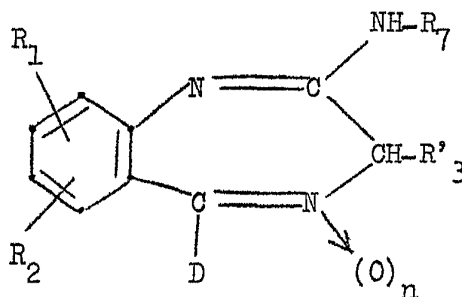
A  
~



416816

5.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el material de partida de la fórmula II se prepara haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

5.



V

10.

en la que

D, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> y R<sub>7</sub> tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

15.

con ácido nitroso.

6.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque D representa fenilo o fenilo mono- o di-substituido por trifluorometilo o halógeno.

20.

7.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque D representa fenilo, o-halofenilo u o, o'-dihalofenilo.

25.

8.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6 o 7, caracterizado porque R<sub>1</sub> es hidrógeno y R<sub>2</sub> es halógeno o nitro en la posición 8 del núcleo triazolobenzodiazepínico.

30.

9.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizado porque R<sub>3</sub> es hidrógeno o hidroxilo y R'<sub>3</sub> es hidrógeno.

10.- Un procedimiento, de conformidad con cualquier

416816

12 JUN



ra de las reivindicaciones 6 a 9, caracterizado porque  $R_{10}$  es metilo.

5. 11.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque D representa piridilo.

12.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque  $R_{10}$  representa hidrógeno o alquilo inferior.

10. 13.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 11 o 12, caracterizado porque D es 2-piridilo.

14.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizado porque  $R_1$  es hidrógeno y  $R_2$  es halógeno o nitro en la posición 8 del núcleo triazolobenzodiazepínico.

15. 15.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizado porque  $R_3$  es hidrógeno o hidroxilo y  $R'_3$  es hidrógeno.

20. 16.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, caracterizado porque  $R_{10}$  es metilo.

17.- Un procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 11 a 16, caracterizado porque se prepara 8-bromo-1-metil-6-(2-piridil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina.

25. 18.- Un procedimiento para la preparación de triazolobenzodiazepinas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 27 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

*R*

= 27 =

416816



Madrid, a 12 de Julio de 1973  
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

p.a.

JAIME ISERN

ppp.

Firma de JOSÉ P. NIETO

mpc.