

AI 422941 760916 C07D 55/82



422941

memoria descriptiva

422941

Fe 29-3-76

Int. Cl. C07D/A61K

CLASE DE REGISTRO Una Patente de Invención, por veinte años en España.

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE The Upjohn Company.
- sociedad de EE.UU. -

RESIDENCIA Y DOMICILIO Kalamazoo, Michigan (EE.UU.)
301 Henrietta Street.

OBJETO " Procedimiento para la producción de una 6-fenil-4H-s-triazol [4,3,a], [1,4] benzodiazepina "

INVENTORES: 1.- Martin GALL. (de nacionalidad norteamericana
2.- Jackson Boling Hester. los dos.)

PRIORIDAD : Solicitud Patente de EE.UU. serie nº 332.377 del 14 de -
Febrero de 1973.

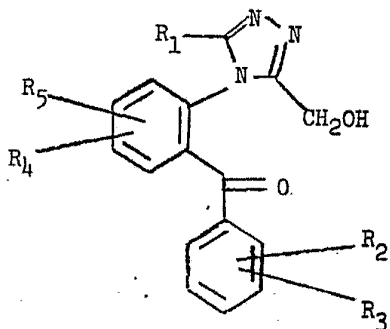
EXTRACTO DE LA ESPECIFICACION

1 Un proceso para preparar 6-fenil-4H-s-triazol[4,3-a][1,4]-
benzodiazepinas por conversi3n de las 2-3-(hidroximetil)-4H-1,2,4-
triazol-4-il/benzofenonas en 2-3-[(ftalimido o metanosulfonil)metil]-
5 4H-1,2,4-triazol-4-il/benzofenonas y convertir estos compuestos en las
muy activas 6-fenil-4H-s-triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepinas 3tiles
como tranquilizantes y sedantes.

FUNDAMENTO DE LA INVENCIONCAMPO DE ACCION DE LA INVENCION

10 Esta invenci3n se refiere a compuestos org3nicos y se rela-
ciona particularmente con un nuevo proceso para la preparacion de 6-
fenil-4H-s-triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepinas e intermediarios de las
15 mismas.

El nuevo proceso de producci3n puede representarse ilustra-
tivamente como sigue:

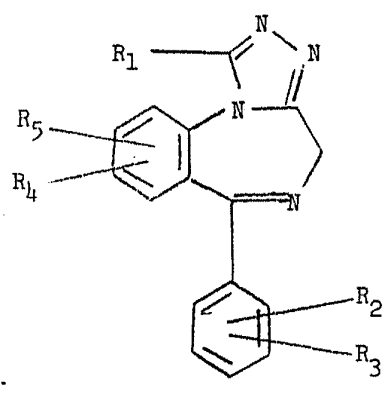
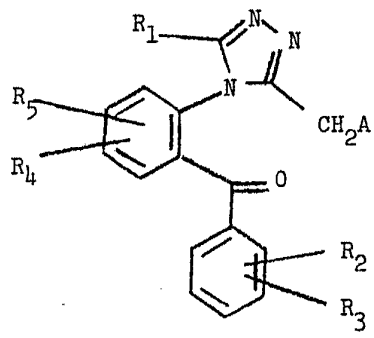


422941

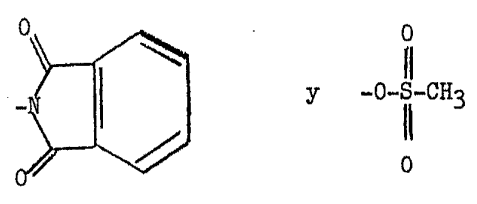
-3-

3093

1
5
10
15
20
25
30



en donde A se selecciona del grupo constituido de

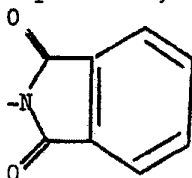




en donde R_1 se selecciona del grupo constituido de hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono inclusive, fenilo, bencilo y $COOR'$ en donde R' es alquilo definido como anteriormente; y en donde R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se seleccionan del grupo constituido de hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono inclusive, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo y alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo y alcanoilamino, en los cuales los grupos cadena de carbono tienen de 1 a 3 átomos de carbono inclusive y dialquilamino en el cual alquilo se define como anteriormente.

Los intermediarios correspondientes a la fórmula II se reclaman específicamente.

El proceso de esta invención consiste en: tratar una 2-(3-(hidroximetil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzofenona (I) con ya sea cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, u otra amina terciaria volátil de -40° a $+10^{\circ}$ C para obtener el compuesto II en donde A es $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{\underset{\underset{O}{\parallel}}{S}}-CH_3$, o tratar I con ftalimida y trifenilfosfina en presencia de un aceptor de hidrógeno, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo para dar el compuesto II, en donde A es

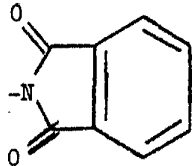


El compuesto de Fórmula II (A es $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{\underset{\underset{O}{\parallel}}{S}}-CH_3$) luego se trata con amoníaco gaseoso, preferiblemente en presencia de un yoduro de alquilo, entre 10 y 50° C para dar el compuesto III.



422941

El compuesto de Fórmula II en donde A es



se trata con hidrato de hidrazina en un alcohol inferior (1 a 3 átomos de carbono) durante una a cinco horas a 25-100° para dar el compuesto correspondiente de fórmula III anterior.

DESCRIPCION DE LA FORMA PREFERIDA

Grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono inclusive, se ejemplifican con metilo, etilo, propilo e isopropilo.

El grupo cadena de carbono de alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, dialquilamino los cuales tienen de 1 a 3 átomos de carbono inclusive, se definen como alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono inclusive, como anteriormente.

El grupo alcanoilamino de 1. a 3 átomos de carbono consiste de formamido (-NH-C(=O)-H), acetamido y propionamido.

El término halógeno incluye flúor, cloro y bromo.

Los compuestos de la fórmula II son intermediarios en la nueva síntesis de compuestos de fórmula III, 6-fenil-4H-s-triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepinas. Los compuestos III son una nueva clase de sedantes y tranquilizantes muy potentes, los cuales han sido inventados recientemente y se describen en detalle por Hester y col., J. Medicinal Chemistry 14, 1078 (1971) y la patente canadiense No. 905,954.

Los compuestos de partida de fórmula I de esta invención se

422941

-6-

3093



sintetizan como se muestra en las Preparaciones.

Al llevar a cabo el proceso de esta invención, un compuesto I seleccionado, preferiblemente disuelto en un solvente orgánico, se trata con cloruro de metanofulfonylo en presencia de una amina terciaria volátil. Solventes útiles en esta reacción son cloroformo, cloruro de metileno, dicloruro de etileno, tetrahidrofurano, dioxano, mezclas de los mismos y semejantes. Como amina terciaria, se prefiere trietilamina pero puede usarse cualquier amina terciaria con un punto de ebullición inferior a unos 150° C y pK entre los márgenes de 3 a 5 aproximadamente. La reacción se lleva a cabo entre -40 y 10° C, preferiblemente entre -20 y 0° C. El producto II se recupera de la mezcla de reacción por medios convencionales, por ejemplo, extracción con un solvente orgánico tal como cloroformo, éter, cloruro de metileno o semejantes. Se usa destilación al vacío para eliminar el solvente y para obtener el metanolsulfonato II.

El compuesto II se disuelve en un solvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, éter o semejantes, y se trata con amoníaco (gaseoso) o hexametilentetramina preferiblemente después de agregar un yoduro de alquilo, por ejemplo, yoduro de sodio o potasio. Después de saturar la mezcla de reacción con amoníaco o después de agregar hexametilentetramina, la mezcla se revuelve preferiblemente durante 4 a 48 horas a la temperatura ambiente. El producto III se obtiene por medios convencionales, por ejemplo, extinción de la mezcla, extracción, cromatografía, cristalización y semejantes.

Cuando el intermediario II es un derivado ftalimido, el

422941

-7-

3093



proceso consiste en tratar el material de partida en un solvente con ftalimida en aproximadamente una cantidad equimolar o preferiblemente con un ligero exceso de 5-20% de las cantidades calculadas y una cantidad equimolar de trifenilfosfina y un aceptor de hidrógeno, por ejemplo, un azodicarboxilato de dialquilo, preferiblemente azodicarboxilato de dietilo. La reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 0-100° C. En la forma preferida de esta reacción se usan para completar la reacción, temperaturas entre 20-40° C y se revuelve entre 2-36 horas. Solventes usados preferiblemente son tetrahidrofurano libre de agua, dioxano, 1,2-dimetoxietano, éter, cloroformo, cloruro de metileno y semejantes. Al terminar la reacción, el producto II se recupera y se purifica en forma convencional, por ejemplo, por concentración de la mezcla de reacción, extracción, cromatografía y recristalización.

Este producto II luego se trata con hidrato de hidrazina en un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol o 2-propanol a una temperatura de 25-100° C durante 1 a 5 horas. Preferiblemente, la temperatura se mantiene entre 65-100° C. El producto (III) se recupera y se purifica en forma convencional, por ejemplo, extracción, cromatografía, cristalización y semejantes.

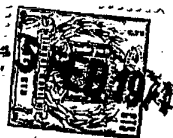
Los siguientes ejemplos y preparaciones son ilustrativas de los procesos y productos de la presente invención, pero no deben considerarse como los límites de la misma.

Preparación 1 2'-Benzoil-4'-cloroacetanilida

Se agregó cloruro de acetilo (81.3 g, 1.037 mols) a una

422941

-8-



3093

1 solución revuelta de 2-amino-5-clorobenzofenona (200.0 g, 0.864 mol)
y piridina (68.4 g, 0.864 mol) en éter seco (4 litros); la mezcla se
mantuvo a la temperatura ambiente durante 2 horas y se trató con
500 ml de agua. Las capas se separaron y la capa etérea se secó sobre
5 sulfato de sodio anhidro y se concentró. La cristalización del resi-
duo de acetato de etilo hexanos Skellysolve B proporcionó: 124.0 g
de 2'-bencil-4'-cloroacetanilida de punto de fusión 114-115^o C. Se
obtuvieron también dos recolecciones más de 2'-benzoil-4'-cloroaceta-
10 nilida: 67.8 g de punto de fusión 113.5-114.5^o C y 33.0 g de punto de
fusión 113-114^o C.

Preparación 2 6-Cloro-4-fenil-2(1H)-quinolina

15 Se usó para esta preparación el procedimiento de A. E. Drukker
y C. I. Judd, J., Heterocyclic Chem. 3, 359 (1966) (reacción de 2'-
benzoil-5'-cloroacetanilida con hidróxido de sodio). El rendimiento
fue 77%. Se han descrito dos preparaciones más: S. C. Bell, T. S.
Sulkowski, C. Gochman y S. J. Childress, J. Org. Chem. 27, 562 (1962);
20 G. A. Reynolds y C. R. Hauser, J. Amer. Chem. Soc. 72, 1852 (1950).

Preparación 3 2,6-Dicloro-4-fenilquinolina

25 Se usó el procedimiento de A. E. Drukker y C. I. Judd,
J. Heterocyclic Chem. 3, 359 (1966) para esta preparación. El rendi-
miento fue 62%.

Preparación 4 6-Cloro-2-hidrazino-4-fenilquinolina

30 Una mezcla revuelta de 2,6-dicloro-4-fenilquinolina (2.7 g,
0.01 mol) e hidrato de hidrazina (6.8 g.) se reflujo bajo nitrógeno
durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en

422941

-9-



3093

1 agua tibia y el sólido se recogió por filtración, se secó y se re-
cristalizó de acetato de etilo-hexanos Skellysolve B para dar 1.81 g
(67% de rendimiento) de 6-cloro-2-hidrazino-4-fenilquinolina de punto
de fusión 156.5-157° C.

5 Análisis Calculado para $C_{15}H_{12}ClN_3$:

C, 66.79; H, 4.49; Cl, 13.15; N, 15.58.

Hallado: C, 67.15; H, 4.65; Cl, 13.19; N, 15.32.

Preparación 5 7-Cloro-1-metil-5-fenil-s-triazol/4,3-a-quinolina

10 Una mezcla revuelta de 6-cloro-2-hidrazino-4-fenil-quinolina
(1.4 g, 0.0052 mol), ortoacetato de trietilo (0.925 g, 0.0057 mol) y
xileno (100 ml) se reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas 40 minutos.
Durante este período, el etanol formado en la reacción se eliminó por
15 destilación por una columna corta cargada con hélices de vidrio. La
mezcla se concentró hasta sequedad al vacío y el residuo se cristalizó
de metanol-acetato de etilo para dar: 1.28 g de 7-cloro-1-metil-5-
fenil-s-triazol/4,3-a-quinolina de punto de fusión 253.5-255° C.
(rendimiento 83.9%). La muestra analítica se cristalizó de cloruro
de metileno - metanol y tuvo un punto de fusión de 252.5-253.5° C.

20 Análisis Calculado para $C_{17}H_{12}ClN_3$:

C, 69.50; H, 4.12; Cl, 12.07; N, 14.31.

25 Hallado: C, 69.38; H, 4.02; Cl, 12.10; N, 14.49.

Preparación 6 5-Cloro-2-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzo-
fenona (Oxidación de 7-cloro-1-metil-5-fenil-s-
triazol/4,3-a-quinolina)

30

422941

-10-

3093



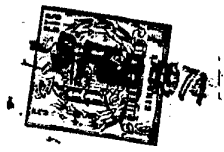
1 Una suspensión revuelta de 7-cloro-1-metil-5-fenil-s-triazol/4,3-aquinolina (2.94 g, 0.01 mol) en acetona (110 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató lentamente con una solución preparada agregando peryodato de sodio (2 g) a una suspensión revuelta de dióxido de rutenio (200 mg) en agua (35 ml). La mezcla se oscureció. Se
5 agregó peryodato de sodio adicional (8 g) durante los 15 minutos siguientes. El baño de hielo se separó y la mezcla se revolvió durante 45 minutos. Se agregó peryodato de sodio adicional (4 g) y la mezcla se revolvió a la temperatura ambiente durante 18 horas y se filtró.
10 El sólido se lavó con acetona y el filtrado mezclado se concentró al vacío. El residuo se suspendió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se secó sobre el carbonato de potasio anhidro y se concentró. El residuo se cromatografió sobre sílica gel (100 g) con metanol al 10%-acetato de etilo al 90%; se recogieron fracciones de 50 ml. El producto se eluyó en las fracciones 10-20 y se cristalizó de acetato de etilo para dar 0.405 g de punto de fusión 168-169.5° C y 0.291 g de punto de fusión 167.5-169° (23.4% de rendimiento) de 5-cloro-2-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzofenona. La muestra analítica tuvo un punto de fusión de 168° C.

15 Análisis calculado para $C_{16}H_{12}ClN_3O$:

20 C, 64.54; H, 4.06; Cl, 11.91; N, 14.11.

25 Hallado: C, 64.56; H, 4.35; Cl, 11.97; 11.93; N, 14;29.

30



422941

Preparación 7 5-Cloro-2- $\bar{3}$ -(hidroximetil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il $\bar{7}$ benzofenona

Una mezcla revuelta de 5-cloro-2-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzofenona, (2.98 g, 0.01 mol) paraformaldehído (3 g) y xileno (100 ml) se calentó bajo nitrógeno en un baño mantenido a 125° C durante 7 horas. La mezcla se concentró luego al vacío. El residuo se cromatógrafió sobre sílica gel (150 g) con metanol al 3%-cloroformo al 97%. Se recogieron fracciones de 50 ml. El producto se eluyó en las fracciones 20-44. Las fracciones se concentraron y el residuo se cristalizó de etanol-acetato de etilo para dar: 1.64 g de 5-cloro-2- $\bar{3}$ -(hidroximetil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il $\bar{7}$ benzofenona, de punto de fusión 138-142° C; 0.316 g de punto de fusión 138.5-141° C; y 0.431 g de punto de fusión 139-141° C (72.8% de rendimiento). La muestra analítica tuvo un punto de fusión de 138-139° C.

Análisis Calculado para C₁₇H₁₄ClN₃O₂:

C, 62.30; H, 4.30; Cl, 10.81; N, 12.82.

Hallado: C, 62.23; H, 4.22; Cl, 10.82; N, 11.73.

Preparación 8 2'-(o-clorobenzoil)-4'-cloroacetanilida

De la manera indicada en la Preparación 1, se hizo reaccionar 2-amino-2',5-diclorobenzofenona, cloruro de acetilo y piridina en éter para dar 2'-(o-clorobenzoil)-4'-cloroacetanilida.

Preparación 9 6-Cloro-4-(o-clorofenil)-2(1H)-quinolona

De la manera indicada en la Preparación 2, se hizo reaccionar 2'-(o-clorobenzoil)-4'-cloroacetanilida con hidróxido de sodio para dar



422941

6-cloro-4-(o-clorofenil)-2(1H)-quinolona..

Preparación 10 2,6-dicloro-4-(o-clorofenil)quinolina

De la manera indicada por A. E. Drukker y C. I. Judd, J. Heterocyclic Chem. 3, 359 (1966), se cloró 6-cloro-4-(o-clorofenil)-2-(1H)-quinolona para dar 2,6-dicloro-4-(o-clorofenil)quinolina

Preparación 11 6-cloro-2-hidrazino-4-(o-clorofenil)quinolina

De la manera indicada en la Preparación 4, se calentó 2,6-dicloro-4-(o-clorofenil)quinolina con hidrato de hidrazina para dar 6-cloro-2-hidrazino-4-(o-clorofenil)quinolina.

Preparación 12 7-Cloro-1-metil-5-(o-clorofenil)-s-triazol[4,3-a]quinolina

De la manera indicada en la Preparación 5, se refluaron 6-cloro-2-hidrazino-4-(o-clorofenil)quinolina y ortoacetato de trietilo en xileno para dar 7-cloro-1-metil-5-(o-clorofenil)-s-triazol [4,3-a]quinolina.

Preparación 13 2',5-dicloro-2-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il) benzofenona

De la manera indicada en la Preparación 6, se oxidó 7-cloro-1-metil-5-(o-clorofenil)-s-2-triazol[4,3-a]quinolina en acetona con perodato de sodio y dióxido de rutenio para dar 2',5-dicloro-2-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzofenona de punto de fusión 147.5-148.5° C.

Análisis Calculado para C₁₆H₁₁Cl₂N₃O:

C, 57.85; H, 3.34; Cl, 21.35; N, 12.65.

Hallado: C, 57.70; H, 3.21; Cl, 21.58; N, 12.47.

422941

-13-

3093



Preparación 14 2',5-dicloro-2- $\bar{3}$ -(hidroximetil)-5-metil-4H-1,
2,4-triazol-4-il $\bar{7}$ benzofenona

De la manera indicada en la Preparación 7, se trató 2',5-dicloro-2-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzofenona a 125° C en xileno con paraformaldehído para dar 2',5-dicloro-2- $\bar{3}$ -(hidroximetil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il $\bar{7}$ benzofenona de punto de fusión 193.5-195° C.

De la misma manera indicada en las preparaciones anteriores, pueden prepararse otros compuestos de partida de fórmula I. Compuestos representativos así obtenidos incluyen:

2'-cloro-5-nitro-2- $\bar{3}$ -(hidroximetil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il $\bar{7}$ benzofenona;

5-cloro-2- $\bar{3}$ -(hidroximetil)-5-etil-4H-1,2,4-triazol-4-il $\bar{7}$ benzofenona;

5-cloro-2- $\bar{3}$ -(hidroximetil)-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-4-il $\bar{7}$ benzofenona;

5-cloro-2- $\bar{3}$ -(hidroximetil)-5-bencil-4H-1,2,4-triazol-4-il $\bar{7}$ benzofenona;

2',6'-difluoro-5-(metiltio)-2- $\bar{3}$ -(hidroximetil)-5-propil-4H-1,2,4-triazol-4-il $\bar{7}$ benzofenona;

5-bromo-2'-cloro-2- $\bar{3}$ -(hidroximetil)-4H-1,2,4-triazol-4-il $\bar{7}$ benzofenona;

2'-cloro-5-fluoro-2- $\bar{3}$ -(hidroximetil)-4H-1,2,4-triazol-4-il $\bar{7}$ benzofenona;

2'-cloro-6-ciano-2- $\bar{3}$ -(hidroximetil)-5-carbometoxi-4H-1,2,4-triazol-4-il $\bar{7}$ benzofenona;

2'-cloro-4-dietilamino-2- $\bar{3}$ -(hidroximetil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il $\bar{7}$ benzofenona.

2'-cloro-5-(metiltio)-2- $\bar{3}$ -(hidroximetil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il $\bar{7}$ benzofenona;

422941

-14-

3093



1 2'-cloro-3-formamido-2- $\sqrt{3}$ -(hidroximetil)-5-etil-4H-1,2,4-triazol-4- $\sqrt{1}$
benzofenona;

2'-cloro-4-(etilsulfinil)-2- $\sqrt{3}$ -(hidroximetil)-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-
4- $\sqrt{1}$ /benzofenona;

5 2'-cloro-5-(propilsulfonil)-2- $\sqrt{3}$ -(hidroximetil)-5-carbopropoxi-4H-1,2,
4-triazol-4- $\sqrt{1}$ /benzofenona;

6-metil-3'-(propiltio)-2- $\sqrt{3}$ -(hidroximetil)-4H-1,2,4-triazol-4- $\sqrt{1}$
benzofenona;

10 2'-(dimetilamino)-4-isopropil-2- $\sqrt{3}$ -(hidroximetil)-4H-1,2,4-triazol-4- $\sqrt{1}$
benzofenona.

2'-cloro-4,5-diciano-2- $\sqrt{3}$ -(hidroximetil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-
 $\sqrt{1}$ /benzofenona;

15 3'-(etilsulfinil)-3,5-dipropil-2- $\sqrt{3}$ -(hidroximetil)-5-metil-4H-1,2,4-
triazol-4- $\sqrt{1}$ /benzofenona;

5-cloro-2'-acetamido-2- $\sqrt{3}$ -(hidroximetil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-
 $\sqrt{1}$ /benzofenona;

20 5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -(hidroximetil)-4H-1,2,4-triazol-4- $\sqrt{1}$ /benzofenona;

2'-cloro-2- $\sqrt{3}$ -(hidroximetil)-4H-1,2,4-triazol-4- $\sqrt{1}$ /benzofenona;

2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(hidroximetil)-4H-1,2,4-triazol-4- $\sqrt{1}$ /benzofenona;

2- $\sqrt{3}$ -(hidroximetil)-4H-1,2,4-triazol-4- $\sqrt{1}$ /benzofenona;

25 2- $\sqrt{3}$ -(hidroximetil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4- $\sqrt{1}$ /benzofenona;

y semejantes.

30 Ejemplo 1 8-Cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazol- $\sqrt{4,3-a/\sqrt{1,4}}$ /benzo-
diazepina

Una solución de 0.328 g (1.00 mmol) de 5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -(hidroxi-

422941

-15-



3093

metil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il/benzofenona disuelto en 5.0 ml de cloroformo estabilizado con hidrocarburo se enfrió hasta -20° C en un baño de hielo seco acetona, se trató con 0.206 ml (0.150 g, 1.5 mmol.) de trietilamina, y se revolvió durante 5 minutos. La solución se trató gota a gota con 0.106 ml (1.3 mmol.) de cloruro de metanosulfonilo y se revolvió durante 10 minutos. Se introdujo amoníaco gaseoso a la atmósfera encima de la solución fría. Inmediatamente apareció un precipitado blanco. Se continuó revolviendo a -20° C durante 10 minutos luego de lo cual la temperatura se elevó gradualmente hasta 25° C. Después de 20 minutos, se agregaron 3 ml de tetrahidrofurano recientemente destilado y 0.332 g (2.00 mmol.) de yoduro de potasio y la mezcla resultante se revolvió durante la noche (24 horas). La mezcla de reacción se extinguió en una solución acuosa al 5% de hidróxido de sodio. Se extrajo con cloroformo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar un aceite. Por trituración con acetato de etilo, se depositaron agujas finas y blancas de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazol/4,3-a/1,4/benzodiazepina. Estas se recrystalizaron de acetato de etilo para dar 30 mg de agujas blancas de punto de fusión 228-230° C y 15 mg de punto de fusión 215-223° C.

En lugar de amoníaco puede usarse hexametilentetramina.

Ejemplo 2 8-Cloro-1-metil-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazol/4,3-a/1,4/benzodiazepina

Una suspensión de 0.363 g (1.00 mmol.) de 2',5-dicloro-2-3-(hidroximetil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il/benzofenona en

422941

-16-

3093



5.0 ml de cloruro de metileno se enfrió hasta -20° C en un baño de hielo seco/acetona y se trató con 0.206 ml (0.150 g, 1.50 mmol.) de trietilamina, seguido por el agregado gota a gota de 0.106 ml (1.3 mmol.) de cloruro de metanosulfonilo. (La mayor parte del material de partida se disolvió durante el agregado de cloruro de metanosulfonilo.) Durante 15 minutos la temperatura se elevó gradualmente hasta 0° . La mezcla de reacción se extinguió sobre hielo y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se trataron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar un aceite. El aceite se disolvió en 5 ml de tetrahidrofurano recientemente destilado en un matraz seco y se trató primero con 0.332 g (2.00 mmol) de yoduro de potasio y luego amoníaco (gaseoso). Después de saturar la mezcla de reacción con amoníaco, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente ($22-24^{\circ}$ C) y se revolvió durante 24 horas. La mezcla se extinguió en una solución acuosa saturada de hidróxido de sodio, se extrajo con cloroformo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar un aceite. La cristalización de acetato de etilo y metanol/acetato de etilo produjeron 25 mg de un sólido moreno de punto de fusión $210-221^{\circ}$ C. La recristalización de acetato de etilo produjo 8-cloro-1-metil-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepina pura de punto de fusión $223-225^{\circ}$ C.

Ejemplo 3 5-Cloro-2- $\bar{3}$ (ftalimidometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il $\bar{7}$ benzofenona

Una mezcla revuelta de 5-cloro-2- $\bar{3}$ (hidroximetil)-5-metil-

422941

-17-

3093



4H-1,2,4-triazol-4-il)benzofenona (0.656 g, 0.002 mol), ftalimida (0.324 g, 0.0022 mol), trifenilfosfina (0.576 g, 0.0022 mol) y tetrahidrofurano seco (20 ml bajo nitrógeno, se trató con azodicarboxilato de dietilo (0.383 g, 0.0022 mol) y se revolvió a la temperatura ambiente durante 23 horas. Se concentró al vacío y el residuo se cromatografió sobre sílica gel (75 g) con metanol al 1.5%-cloroformo al 98.5%; se recogieron fracciones de 10 ml. El producto se eluyó en las fracciones 31-57 y se cristalizó de metanol-acetato de etilo para dar 0.148 g de 5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -(ftalimidometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzofenona de punto de fusión 217.5-219° C.; 0.257 g de producto de punto de fusión 219-220°; 0.189 g de punto de fusión 218.5-220° C y 0.082 g de punto de fusión 219-220.5° de 5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -(ftalimidometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzofenona.

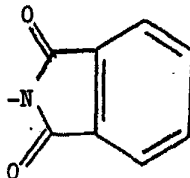
La muestra analítica tuvo un punto de fusión de 219-221°.

Análisis calculado para $C_{25}H_{17}ClN_4O_3$:

C, 65.72; H, 3.75; Cl, 7.76; N, 12.26.

Hallado: C, 65.86; H, 3.83; Cl, 7.72; N, 12.63

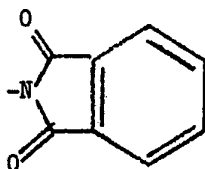
Alternativamente pueden prepararse 2- $\sqrt{3}$ -(ftalomidometil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzofenonas de fórmula II, en las cuales A es



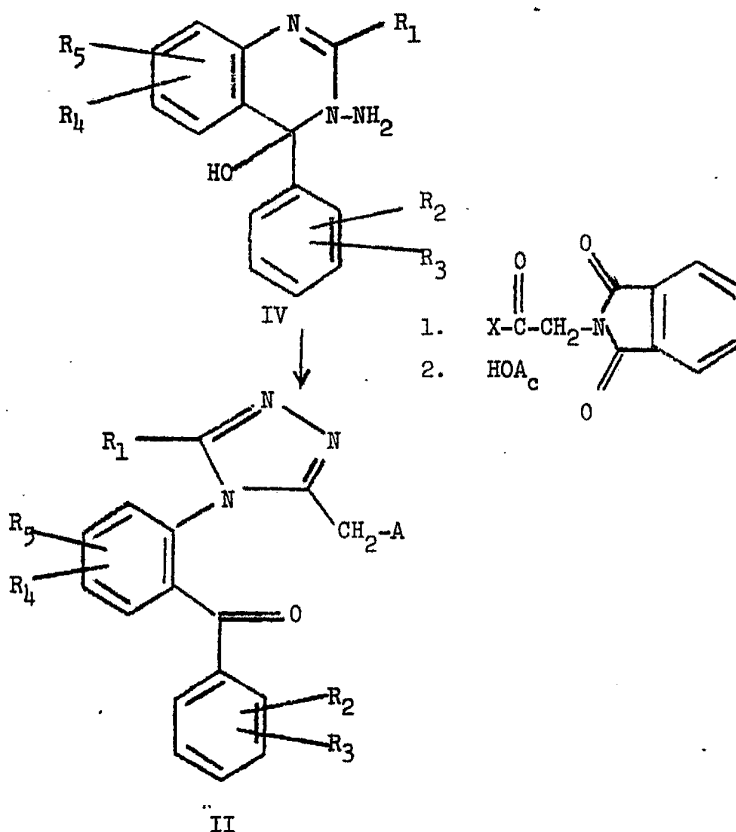
a partir de las 3-amino-3,4-dihidro-4-hidroxi-4-fenilquinazolinás de fórmula IV dejando reaccionar un compuesto de fórmula IV con un derivado



activado de ftaloilglicina, por ejemplo, el cloruro de ácido, anhídrido mezclado o imidazolida, y luego calentando el producto resultante en ácido acético para dar un compuesto de fórmula II, A es



Las 3-amino-3,4-dihidro-4-hidroxi-4-fenilquinazolininas (IV) pueden prepararse como se describe en la literatura para 3-amino-6-cloro-3,4-dihidro-4-hidroxi-4-fenilquinazolinina por M. E. Derieg y col., J. Org. Chem. 36,782 (1971):



422941

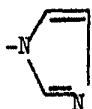
-19-

F5FE

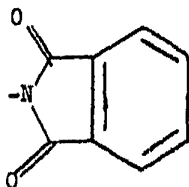


3093

en donde R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 tienen el mismo significado que en la fórmula II; en donde X es Cl, Br, $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OC_2H_5$, o



y en donde A es



Ejemplo 4 5-Cloro-2- $\sqrt{3}$ -(ftalimidometil)-5-metil-4H-1,2,4, triazol-4-il/benzofenona

Una solución revuelta de ftaloilglicina (2.26 g, 0.01 mol) en tetrahidrofurano seco (20 ml), bajo nitrógeno, se enfrió en un baño de hielo y se trató con carbonildiimidazol. Esta mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente (22-24°) durante 1.5 horas, se enfrió en un baño de hielo y se trató con una mezcla de 3-amino-6-cloro-3,4-dihidro-4-hidroxi-4-fenilquinazolina (2.88 g, 0.01 mol) en tetrahidrofurano (25 ml). Esta mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 42 horas y se concentró al vacío. El residuo se mezcló con una solución diluída de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se lavó con una solución saturada de cloruro

422941

-20-

3095

-5 FEB



de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar un aceite impuro. Este aceite se mezcló con ácido acético (50 ml) y se calentó en un baño de aceite al 120° durante una hora. El ácido acético luego se concentró al vacío y el residuo se mezcló con agua, se neutralizó con bicarbonato de sodio y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se cromatógrafió sobre sílica gel (400 g) con metanol al 2.5%-cloroformo al 97.5%. El producto obtenido de la columna se cristalizó de cloruro de metileno-acetato de etilo para dar 0.24 g de 5-cloro-2- $\bar{3}$ -(ftalimidometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il $\bar{7}$ benzofenona de punto de fusión 215-218° C. Se obtuvo 0.135 g más de este producto de punto de fusión 216-218.5° C por procesamiento de los licores madre.

Ejemplo 5 8-Cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazol/ $\bar{4}$.3-a/ / $\bar{1}$, $\bar{4}$ -
benzodiazepina

Una mezcla revuelta de 5-cloro-2- $\bar{3}$ -(ftalimidometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzofenona (0.257 g, 0.562 mmol) y etanol absoluto (3 ml) se trató con hidrato de hidrazina (0.05 ml, 1.04 mmol) y se calentó en un baño de aceite a 73° C durante 80 minutos. (La solución precipitó un sólido blanco después de 30 minutos.) La mezcla enfriada se mezcló con agua y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se cromatógrafió sobre sílica gel (42 g) con metanol al 2%-cloroformo al 98%; se recogieron fracciones de 10 ml.

422941

-21-



3093

1
El producto se eluyó en las fracciones 33-57 y se cristalizó de acetato de etilo para dar 77 mg, de punto de fusión 229-230° C y 26 mg, de punto de fusión 228-229.5° C de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazol/4,3-a/1,4/benzodiazepina.

5
Análisis Calculado para C₁₇H₁₃ClN₄:

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

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

10
Ejemplo 6 8-Cloro-1-metil-6-(2,6-difluorofenil)-4H-s-triazol

4,3-a/1,4/benzodiazepina

De la manera indicada en el Ejemplo 1, se trató 2',6'-difluoro-5-cloro-2-3-(hidroximetil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il/1/benzofenona con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en cloroformo. La solución resultante se trató entonces con amoníaco (gaseoso) para dar 8-cloro-1-metil-6-(2,6-difluorofenil)-4H-s-triazol/4,3-a/1,4/benzofenona

15
Ejemplo 7 8-Cloro-6-fenil-4H-s-triazol/4,3-a/1,4/benzodiazepina

20
De la manera indicada en el Ejemplo 1, se trató 5-cloro-2-3-(hidroximetil)-4H-1,2,4-triazol-4-il/1/benzofenona con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en cloroformo. La solución resultante luego de trató con amoníaco (gaseoso) para dar 8-cloro-6-fenil-4H-s-triazol/4,3-a/1,4/benzofenona.

25
Ejemplo 8 6-(o-clorofenil)-4H-s-triazol/4,3-a/1,4/benzodiazepina

30
De la manera indicada en el Ejemplo 1, se trató 2'-cloro-2-



1 $\overline{3}$ -(hidroximetil)-4H-1,2,4-triazol-4-il $\overline{1}$ /benzofenona con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en cloroformo. La solución resultante luego se trató con amoníaco (gaseoso) para dar 6-(o-clorofenil)-4H-s-triazol $\overline{4,3-a}/\overline{1,4}$ -benzofenona.

5 Ejemplo 9 8,10-Diciano-1-metil-6-(m-nitrofenil)-4H-s-triazol $\overline{4,3-a}/\overline{1,4}$ benzodiazepina

De la manera indicada en el Ejemplo 1, se trató 3,5-diciano-3'-nitro-2- $\overline{3}$ -(hidroximetil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il $\overline{1}$ -benzofenona con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en cloroformo. La solución resultante luego se trató con amoníaco (gaseoso) para dar 8,10-diciano-1-metil-6-(m-nitrofenil)-4H-s-triazol $\overline{4,3-a}/\overline{1,4}$ benzofenona.

10 Ejemplo 10 1-etil-8-bromo-6-(2,4-dietilfenil)-4H-s-triazol $\overline{4,3-a}/\overline{1,4}$ benzodiazepina

15 De la manera indicada en el Ejemplo 1, se trató 5-bromo-2',4'-dietil-2- $\overline{3}$ -(hidroximetil)-5-etil-4H-1,2,4-triazol-4-il $\overline{1}$ -benzofenona con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en cloroformo. La solución resultante luego se trató con amoníaco (gaseoso) para dar 1-etil-8-bromo-6-(2,4-dietilfenil)-4H-s-triazol $\overline{4,3-a}/\overline{1,4}$ benzofenona.

20 Ejemplo 11 1-Bencil-8-trifluorometil-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazol $\overline{4,3-a}/\overline{1,4}$ benzodiazepina

25 De la manera indicada en el Ejemplo 1, se trató 5-trifluorometil-2'-cloro-2- $\overline{3}$ -(hidroximetil)-5-bencil-4H-1,2,4-triazol-4-il $\overline{1}$ -benzofenona con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en cloroformo. La solución resultante luego se trató con amoníaco (gaseoso) para dar 1-bencil-8-trifluorometil-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazol $\overline{4,3-a}/\overline{1,4}$

30

422941

-23-



3093

benzofenona.

Ejemplo 12 1-Propil-9-(etilsulfonil)-6- \overline{p} -(dietilamino)-fenil $\overline{7}$ -
4H-s-triazol $\overline{4,3-a}$ / $\overline{1,4}$ /benzodiazepina

De la manera indicada en el Ejemplo 1, se trató 4-(etil-sulfonil)-4'-(dietilamino)-2- $\overline{3}$ -(hidroximetil)-5-propil-4H-1,2,4-triazol-4- $\overline{i1}$ /benzofenona con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en cloroformo. La solución resultante luego se trató con amoníaco (gaseoso) para dar 1-propil-9-(etilsulfonil)-6- \overline{p} -(dietilamino)fenil $\overline{7}$ -4H-s-triazol $\overline{4,3-a}$ / $\overline{1,4}$ /benzofenona.

Ejemplo 13 1-Fenil-7-propil-6-(o-bromofenil)-4H-s-triazol $\overline{4,3-a}$ /
 $\overline{1,4}$ /benzodiazepina

De la manera indicada en el Ejemplo 1, se trató 6-propil-2'-bromo-2- $\overline{3}$ -(hidroximetil)-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-4- $\overline{i1}$ /benzofenona con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en cloroformo. La solución resultante luego se trató con amoníaco (gaseoso) para dar 1-fenil-7-propil-6-(o-bromofenil)-4H-s-triazol $\overline{4,3-a}$ / $\overline{1,4}$ /benzofenona.

Ejemplo 14 8-nitro-1-metil-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazol $\overline{4,3-a}$ /
 $\overline{1,4}$ /benzodiazepina

De la manera indicada en el Ejemplo 3, una mezcla de 5-nitro-2'-cloro-2- $\overline{3}$ -(hidroximetil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4- $\overline{i1}$ /benzofenona, ftalimida y trifenilfosfina en tetrahidrofurano, se trató con azodicarboxilato de dietilo para dar 5-nitro-2'-cloro-2- $\overline{3}$ -(ftalimidometil)-5-metil-4H-1,2-triazol-4- $\overline{i1}$ /benzofenona.

De la manera indicada en el Ejemplo 4, se calentó 5-nitro-2'-cloro-2- $\overline{3}$ -(ftalimidometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4- $\overline{i1}$ /benzofenona en

422941

-24-



3093

etanol con hidrato de hidrazina para dar 8-nitro-1-metil-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazol[4,3-a]/[1,4]benzodiazepina.

Ejemplo 15 8-Fluoro-1-etil-6-p-(propilsulfinil)fenil-4H-s-triazol[4,3-a]/[1,4]benzodiazepina

De la manera indicada en el Ejemplo 3, una mezcla de 5-fluoro-4'-(propilsulfinil)-2-3-(hidroximetil-5-etil-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzofenona, ftalimida y trifenilfosfina en dioxano se trató con azodicarboxilato de dietilo para dar 5-fluoro-4'-(propilsulfinil)-2-3-(ftalimidometil)-5-etil-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzofenona.

De la manera indicada en el Ejemplo 5, se calentó 5-fluoro-4'-(propilsulfinil)-2-3-(ftalimidometil)-5-etil-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzofenona en etanol con hidrato de hidrazina para dar 8-fluoro-1-etil-6-p-(propilsulfinil)fenil-4H-s-triazol[4,3-a]/[1,4]benzodiazepina.

Ejemplo 16 8-Metiltio-1-metil-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazol[4,3-a]/[1,4]benzodiazepina

De la manera indicada en el Ejemplo 3, una mezcla de 5-metiltio-2-cloro-2-3-(hidroximetil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzofenona, ftalimida y trifenilfosfina en tetrahidrofurano se trató con azodicarboxilato de dietilo para dar 5-metiltio-2'-cloro-2-3-(ftalimidometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzofenona.

De la manera indicada en el Ejemplo 5, se calentó 5-metiltio-2'-cloro-2-3-(ftalimidometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzofenona en etanol con hidrato de hidrazina para dar 8-metiltio-1-metil-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazol[4,3-a]/[1,4]benzodiazepina.

422941

-25-

3093



Ejemplo 17 1-Fenil-9-etoxi-8-isopropil-6- \overline{m} -(metiltio)-fenil $\overline{7}$ -
4H-s-triazol $\overline{4,3-a}/\overline{1,4}$ benzodiazepina

De la manera indicada en el Ejemplo 3, una mezcla de 4-etoxi-5-isopropil-3'-metiltio-2- $\overline{3}$ -(hidroximetil)-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-4-il $\overline{7}$ benzofenona, ftalimida y trifenilfosfina en tetrahidrofurano se trató con azodicarboxilato de dietilo para dar 4-etoxi-5-isopropil-3'-metiltio-2- $\overline{3}$ -(ftalimidometil)-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-4-il $\overline{7}$ benzofenona.

De la manera indicada en el Ejemplo 5, se calentó 4-etoxi-5-isopropil-3'-metiltio-2- $\overline{3}$ -(ftalimidometil)-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-4-il $\overline{7}$ benzofenona en etanol con hidrato de hidrazina para dar 1-fenil-9-etoxi-8-isopropil-6- \overline{m} -(metiltio)fenil $\overline{7}$ -4H-s-triazol $\overline{4,3-a}/\overline{1,4}$ benzodiazepina.

Ejemplo 18 1-propil-8-isopropilsulfonil-6-(o-fluorofenil)-4H-s-
triazol $\overline{4,3-a}/\overline{1,4}$ benzodiazepina

De la manera indicada en el Ejemplo 3, una mezcla de 5-isopropilsulfonil-2'-fluoro-2- $\overline{3}$ -(hidroximetil)-5-propil-4H-1,2,4-triazol-4-il $\overline{7}$ benzofenona, ftalimida y trifenilfosfina en tetrahidrofurano se trató con azodicarboxilato de dietilo para dar 5-isopropilsulfonil-2'-fluoro-2- $\overline{3}$ -(ftalimidometil)-5-propil-4H-1,2,4-triazol-4-il $\overline{7}$ benzofenona.

De la manera indicada en el Ejemplo 5, se calentó una solución de 5-isopropilsulfonil-2'-fluoro-2- $\overline{3}$ -(ftalimidometil)-5-propil-4H-1,2,4-triazol-4-il $\overline{7}$ benzofenona en metanol con hidrato de hidrazina para dar 1-propil-8-isopropilsulfonil-6-(o-fluorofenil)-4H-s-triazol

422941



1 4,3-a/1,4-benzodiazepina.

Ejemplo 19 1-Bencil-7-formamido-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazol4,3-a/1,4benzodiazepina

5 De la manera indicada en el Ejemplo 3, una mezcla de 6-formamido-2'-cloro-2-3-(hidroximetil)-5-bencil-4H-1,2,4-triazol-4-ilbenzofenona, ftalimida y trifenilfosfina en tetrahidrofurano se trató con azodicarboxilato de dietilo para dar 6-formamido-2'-cloro-2-3-(ftalimidometil)-5-bencil-4H-1,2,4-triazol-4-ilbenzofenona.

10 De la manera indicada en el Ejemplo 5, se calentó 6-formamido-2'-cloro-2-3-(ftalimidometil)-5-bencil-4H-1,2,4-triazol-4-ilbenzofenona en etanol con hidrato de hidrazina para dar 1-bencil-7-formamido-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazol4,3-a/1,4benzodiazepina.

15 Ejemplo 20 8-cloro-1-metil-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazol4,3-a/1,4benzodiazepina

20 De la manera indicada en el Ejemplo 3, una mezcla de 2',5-dicloro-2-3-(hidroximetil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-ilbenzofenona, ftalimida y trifenilfosfina en tetrahidrofurano se trató con azodicarboxilato de dietilo para dar 2',5-dicloro-2-3-(ftalimidometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-ilbenzofenona de punto de fusión 262-265° C.

25 Análisis calculado para $C_{25}H_{16}Cl_2N_4O_3$:

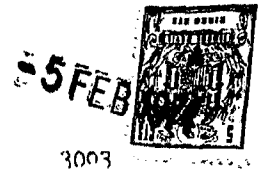
C, 61.11; H, 3.28; Cl, 14.43; N, 11.40.

Hallado: C, 60.77; H, 3.26; Cl, 14.49; N, 11.45.

De la manera indicada en el Ejemplo 4, se calentó 2',5-dicloro-2-3-(ftalimidometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-ilbenzofenona

422941

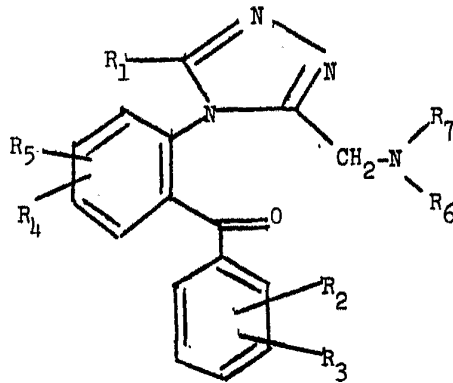
-27-



3003

en etanol con hidrato de hidrazina para dar 8-cloro-1-metil-6-(o-cloro-fenil)-4H-s-triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepina de punto de fusión 223-225° C.

Variando el método por el cual A del compuesto III es un grupo metanosulfonilo $-O-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{CH}_3$ usando en la etapa II \rightarrow III una amina sustituida se producen benzofenonas de cadena abierta de la fórmula V



en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen el mismo significado que en la fórmula II en donde R_6 y R_7 son alquilo de 1 a 3 átomos de carbono inclusive, o en conjunto $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_6 \\ \text{R}_7 \end{matrix}$ es una amina heterocíclica, por ejemplo, pirrolidino, 4-metilpiperazino, piperidino o morfolino. Los compuestos resultantes también tienen actividad tranquilizante y sedante en dosis de 0.1 a 5 mg/kg.

Ejemplo 21 5-Cloro-2- $\sqrt{3}$ -metil-5-(pirrolidinometil)-4H-1,2,4-triazol-4-il $\sqrt{}$ benzofenona

Una solución de 0.328 g (1.00 mmol.) de 5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -metil-5-(hidroximetil)-4H-1,2,4-triazol-4-il $\sqrt{}$ benzofenona disuelta en 5.0 ml de cloruro de metileno se enfrió hasta 0° C en un baño de hielo. Se agregó trietilamina (0.150 g, 1.5 mmol.) y la solución se revolvió durante

422941

-28-

3093



5 minutos a 0° C. Se agregó cuidadosamente y gota a gota, en un período de 4 minutos, 0.106 ml (1.3 mmol.) de cloruro de metanosulfonilo y la solución se revolvió durante 20 minutos. La reacción se extinguió sobre hielo y se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El aceite resultante, disuelto en 4.0 ml de tetrahidrofurano recientemente destilado, se trató a 0° C con 0.332 g (2.0 mmol.) de yoduro de potasio seguido por 1.0 ml de pirrolidina. La mezcla se revolvió a 0° C durante 10 minutos, luego se calentó hasta la temperatura ambiente y se revolvió durante la noche. La mezcla se extinguió en solución acuosa al 5% de hidróxido de sodio y el producto se extrajo con cloroformo. La capa clorofórmica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar un aceite amarillo que cristalizó de acetato de etilo para dar 200 mg de 5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -metil-5-(pirrolidinometil)-4H-1,2,4-triazol-4-il/benzofenona en la forma de agujas finas y blancas de punto de fusión 174-176° C.

15 Análisis calculado para $C_{21}H_{21}ClN_4O$:

C, 66.22; H, 5.56; N, 14.71; Cl, 9.31.

Hallado: C, 65.96; H, 5.62; N, 14.68; Cl, 9.31.

Ejemplo 22 Sal oxalato de 5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -metil-5- \sqrt{N} -(4-metilpiperazino)-metil/4H-1,2,4-triazol-4-il/benzofenona

20 Una solución de 1.312 g (4.00 mmol.) de 5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -metil-5-hidroxi-metil)-4H-1,2,4-triazol-4-il/benzofenona, disuelto en 20 ml de cloruro de metileno, se enfrió hasta 0° C y se trató con 0.825 ml (6.00 mmol.) de trietilamina. Se agregó, gota a gota, con una jeringa en un período de 5 minutos, cloruro de 25 metanosulfonilo (0.424 ml, 5.5 mmol.) y la solución resultante se revolvió durante 20 minutos.

30

422941

-29-

3093



La solución se disolvió en cloruro de metileno adicional y se extrajo con agua helada seguido por una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar un aceite. El aceite se disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano, se enfrió hasta 0° C y se trató con 1.33 g (8.0 mmol.) de yoduro de potasio seguido por 4.0 ml de 1-metilpiperazina. La mezcla se extinguió en una solución acuosa al 5% de hidróxido de sodio fría y se extrajo dos veces con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se mezclaron, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar un aceite amarillo. El aceite se cristalizó con dificultad como una sal oxalato por tratamiento con 1 g de ácido oxálico en 10 ml de etanol, seguido por enfriamiento hasta 0° C. Se obtuvo un sólido amorfo (1.7 g, punto de fusión 190-192° C, descomposición). Una muestra analítica tuvo un punto de fusión de 190-191° C., descomp.).

Análisis calculado para $C_{22}H_{24}ClN_5O_3(COOH)_2$:

C, 49.45; H, 4.45; N, 10.30; Cl, 5.21.

Hallado: C, 49.32; H, 4.52; N, 10.82; Cl, 5.33.

Ejemplo 23 5-Cloro-2- $\bar{3}$ -metil-5- $\bar{1}$ (dimetilamino)metil $\bar{7}$ -4H-1,2,4-triazol-4- $\bar{11}$ benzofenona.

De la manera indicada en el Ejemplo 21, se hizo reaccionar 5-cloro- $\bar{3}$ -metil-5-(hidroximetil)-4H-1,2,4-triazol-4- $\bar{11}$ benzofenona con cloruro de metanosulfonilo en presencia de trietilamina, y la solución resultante se trató con dimetilamina (gaseosa) en presencia de yoduro de potasio, para dar 5-cloro-2- $\bar{3}$ -metil-5-(dimetilamonio)metil $\bar{7}$

422941

5 FEB 1954

3093



4H-1,2,4-triazol-4-il benzofenona de punto de fusión 171 - 172°.

Ejemplo 24.- 8-Cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazol-4,3-a/1,4-benzodiazepina.

Se trató 5-cloro-2-/3-[(metilsulfonilo)metil]-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il benzofenona (5 g) (Ver Ejemplo 1) disuelto en tetrahidrofurano libre de agua con 4 g de hexametilentetramina, 1 g de yoduro de potasio y 20 ml. de etanol. La mezcla se reflujo durante 15 horas, luego se enfrio, se filtro, y el filtrado se evaporó hasta sequedad para dar una goma amarilla. La goma se disolvió en cloroformo, la solución cloroformica se extrajo con agua, luego se cromatografió sobre 300 g. de sílica gel y metanol al 3%-cloroformo al 97%. Las fracciones 52 - 132 proporcionaron un aceite incoloro que por recristalización de acetato de etilo dieron 800 mg de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazol-4,3-a/1,4-benzodiazepina.

.....

N O T A . -
= . = . = . = . = . = . = . = . = . =

La presente patente de invención, consta de las siguientes reivindicaciones:



5 FEB

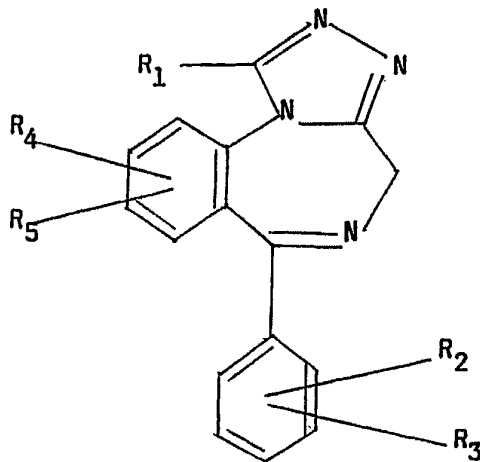
422941 - 31 -

3093

1

1.- Procedimiento para la producción de una
6-fenil-4H-s-triazol-[4,3,a] [1,4]benzodiazepina, de
la fórmula III

5



10

III

en donde R_1 se selecciona del grupo constituido de hidró-
geno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono inclusive, feni-
lo, bencilo y COOR' en el cual R' es alquilo definido como
anteriormente; y en donde R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se seleccionan
del grupo constituido de hidrógeno, alquilo definido como
anteriormente, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo y
alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo y al-
cansilamino en los cuales el grupo carbonoso tiene de 1 a
3 átomos de carbono inclusive, y dialquilamino en el cual
alquilo se define como anteriormente, caracterizado por-
que consiste en: tratar un compuesto de la fórmula I:

15

20

25

30



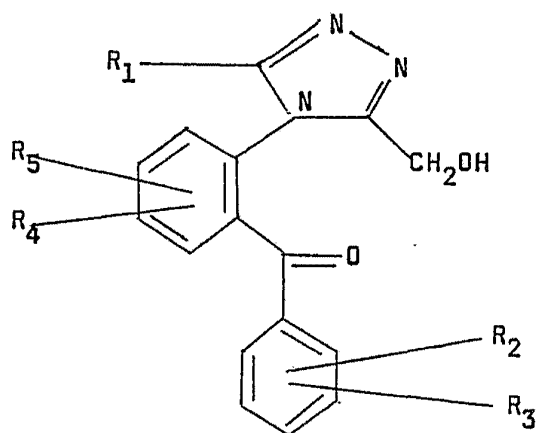
422941

- 32 -

-5 FEB 1974

3093

1



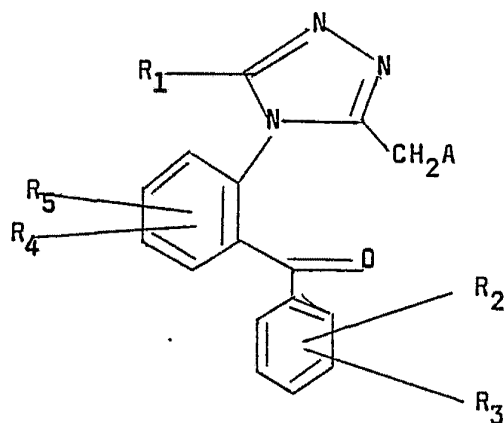
5

10

I

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se definen como anteriormente, con cloruro de metanosulfonilo y una amina terciaria volátil seleccionada de trietilamina, dietilmetilamina, dimetiletilamina y dipropiletilamina entre -40° y 10° C, para obtener el compuesto correspondiente de fórmula II

15



20

II

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 se definen como anteriormente y A es

25

30



422941

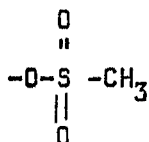
- 33 -

- 5 -



3093

1



5

y calentar II con un compuesto seleccionado del grupo constituido de amoniaco y hexametilentetramina en presencia de un yoduro de metal alcalino para obtener el compuesto correspondiente de fórmula III.

10

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en cloroformo entre -20 y 0° C.

15

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el yoduro de metal alcalino es yoduro de potasio.

20

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el material de partida es 5-cloro-2-[3-(hidroximetil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-benzofenona.

25

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el material de partida es 2',5-dicloro-2-[3-(hidroximetil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]obenzofenona.

30

6.- "Procedimiento para la producción de una 6-fenil-4H-s-triazol-[4,3-a] [1,4] benzodiazepina".



5 FEB 1974

1

422941

- 34 -

3093

5

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

Madrid, a

5 FEB 1974

CARLOS ROEB
P. P.
Fdo.: Pedro Matamorán

10

15

20

25

30

