

425687



P.- 56.881

425687

PL/Dr. Stm-El
3137 PH
Verfahren c)

MEMORIA DESCRIPTIVA

F.C. 21-1-76

C07D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHEIDEANSTALT
VORMALS ROESSLER

entidad alemana

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

por: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 6-AZA-3H-1,4-
-BENZODIAZEPINAS Y 6-AZA-1,2-DIHI-DRO-3H-1,4-BENZO
DIAZEPINAS.

(Clase Internacional C07d)

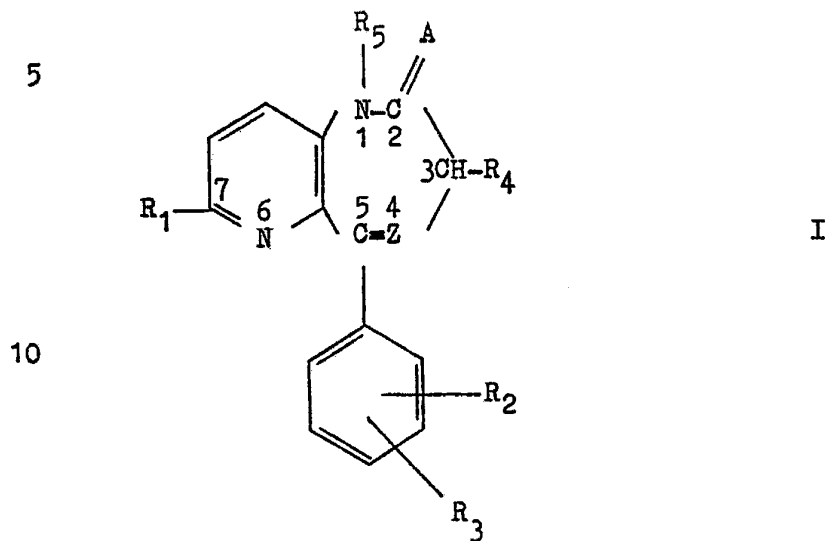
9.3.74

- 1 -



425687

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



en donde el símbolo R_1 es el grupo $-NR_aR_b$, $-NR_aR_bR_c$ o $-NR_a$. Acilo y R_a , R_b y R_c son iguales o diferentes y significan hidrógeno, grupos alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono o grupos alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono, que pueden estar sustituidos con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxi, un grupo nitrilo, un grupo carbamido, un grupo carbalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo o un átomo de halógeno, y Acilo es un grupo acilo alifático con 2 a 6 átomos de carbono y en donde el grupo $-NR_aR_b$ puede estar cerrado también para formar un anillo saturado de 5, 6 o 7 miembros,

15

20

25

425687

86



que eventualmente puede contener otro átomo de oxígeno o de nitrógeno o un átomo de nitrógeno sustituido con un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono; los símbolos R_2 y R_3 , que son iguales o diferentes, significan hidrógeno, átomos de halógeno, el grupo trifluorometilo, el grupo nitro, el grupo nitrilo, el grupo hidroxilo, grupos alcoholo de bajo peso molecular, grupos alcoxi de bajo peso molecular y R_2 puede ser también el grupo $-NR_aR_b$, $-NR_aR_bR_c$ o el grupo $-NR_a$ Acilo, teniendo R_a , R_b , R_c y Acilo los significados indicados y pudiendo significar en este caso R_1 también un átomo de halógeno; el símbolo R_4 significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo acilado con ácidos monocarboxílicos o dicarboxílicos alifáticos con 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de bajo peso molecular, un grupo alcoholo de bajo peso molecular, un grupo bencilo, un grupo acilo alifático de bajo peso molecular, un grupo carboxi o un grupo carbalcoxi de bajo peso molecular; el símbolo Z significa un átomo de nitrógeno o el grupo NO; y el símbolo R_5 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de bajo peso molecular eventualmente sustituido con un radical cicloalcoholo con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenilo de bajo peso molecular, un grupo cicloalcoholo con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoholo

425687



de bajo peso molecular, un grupo bencilo, un grupo alcoholifático con 2 a 6 átomos de carbono o un grupo aminoalcoholifático con 2 a 7 átomos de carbono eventualmente sustituido una o dos veces en el átomo de nitrógeno con radicales alcoholifático de bajo peso molecular, pudiendo formar dos radicales alcoholifático, juntamente con el átomo de nitrógeno, también un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, que también puede contener otro átomo de nitrógeno o de oxígeno; y el símbolo A significa un átomo de oxígeno o de azufre o el grupo $=NR_5$, el grupo $=NOR_5$, el grupo $=NH-NHR_5$ o dos átomos de hidrógeno, pudiendo estar presente la agrupación $-N(R_5)-C(=A)-CHR_4-$ también en la forma isómera $-N=C(AR_5)-CHR_4-$ o $-N(R_5)-C(AR_4)=CH-$, sus formas tautómeras, sus sales y sus compuestos cuaternarios.

Los átomos de halógeno son cloro, flúor, o bromo, especialmente cloro y flúor. Los grupos alcoholifático, alquencilo, alcoxi, hidroxialcoholifático y carbalcoxi de bajo peso molecular arriba citados son los que tienen 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 a 4 átomos de carbono. El grupo aminoalcoholifático puede constar de 2 a 7 átomos de carbono y puede ser de cadena recta o ramificada. Especialmente consta de 2 a 5 átomos de carbono. Los grupos alcoholifáticos son los que tienen 2 a 6 átomos de carbono y entran en consideración en



425687

especial los grupos acilo saturados. Los ácidos dicarboxílicos son especialmente 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, ciclopropilmetilo, ciclohexilpentilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, ter.-butoxi, amiloxi, hexiloxi, oxietilo, oxipentilo, dimetilamino, dietilamino, dibutilamino, carbometoxi, carboetoxi, carbopropoxi, carbo-
15 pentoxi, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, isovaleroilo, isobutirilo, ciclobutilmetilo, alilo, butenilo-(2), piperidinoetilo, morfolinoetilo.

Caso de que el grupo $-NR_aR_b$ esté cerrado para formar un anillo, se trata especialmente de un anillo de 6 o 7 miembros, que eventualmente puede contener otro átomo de oxígeno o de nitrógeno. Por ejemplo el grupo $-NR_aR_b$ forma el anillo morfolina, el anillo piperidina, el anillo piperazina o el anillo homopiperazina.

25 Los compuestos cuaternarios son los que po-

425687



seen el grupo $-NR_aR_bR_c$, no siendo hidrógeno ninguno de los radicales R_a , R_b y R_c . Como aniones para estos compuestos cuaternarios entran en consideración los aniones fisiológicamente compatibles de ácidos orgánicos o inorgánicos.

Los compuestos de acuerdo con el invento tienen valiosas propiedades farmacodinámicas. Por ejemplo poseen propiedades psicosedantes y en especial anxiolíticas. Además de ello existe también un efecto antiflogístico.

La preparación de los compuestos de acuerdo con el invento se efectúa haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula I en donde por lo menos uno de los radicales R_b o R_4 o R_5 es hidrógeno, con un compuesto de la fórmula $ARSO_2OR'$, $SO_2(OR')_2$ o ZR' en donde R' es un grupo alcohol inferior con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo bencilo, un grupo oxialcohol con 2 a 6 átomos de carbono o un grupo acilo alifático con 2 a 6 átomos de carbono y Z representa un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo aciloxi inferior a temperaturas entre 0 y 200°C eventualmente en presencia de sustancias fijadoras de ácidos o tratando un compuesto de la fórmula I en donde R_4 es hidrógeno y Z es el grupo NO , y los restantes símbolos tienen los significados indicados, en disolventes po-

425687



lares con álcalis o con anhídridos de ácidos alifáticos inferiores a temperaturas entre 0 y 150°C, o tratando compuestos de la fórmula I en donde R_4 es hidrógeno y los restantes símbolos tienen los significados
5 indicados, con peróxido de hidrógeno o perácidos orgánicos a -10 hasta +70°C, o en compuestos en los cuales Z es el grupo NO y los restantes símbolos poseen los significados indicados, hidrogenando o desoxigenando catalíticamente el grupo NO para formar el átomo de nitrógeno, o reduciendo compuestos de la fórmula I, en
10 donde A significa oxígeno o azufre, con hidrógeno en presencia de catalizadores metálicos a temperaturas entre 0 y 100°C o con hidruros metálicos o con hidruros metálicos complejos o con alcoholaminas alifáticas con 1 a 6 átomos de carbono, o haciendo reaccionar
15 compuestos de la fórmula I, en donde A es oxígeno, con sulfuros inorgánicos a temperaturas entre 0 y 150°C, y eventualmente los productos obtenidos según el procedimiento son acilados con ácidos o derivados de ácidos alifáticos con 2 a 6 átomos de carbono en posiciones 1, 2 y/o 3, y/o junto a los grupos amino presentes, y/o alcoholando o cuaternizando grupos amino eventualmente presentes así como el átomo de nitrógeno contenido en el radical R_5 mediante los radicales R_a , R_b ,
20 R_c o R_5 , y transformando eventualmente los compuestos

425687

30



obtenidos en sus sales.

De acuerdo con el procedimiento se pueden sustituir de manera apropiada o hacer reaccionar ult
riormente azabenzodiazepinas de la fórmula I. El gru-
5 po A en un compuesto de la fórmula I puede ser cambia
do de diferentes maneras. Así, caso de que A sea un
átomo de oxígeno, éste átomo puede ser reemplazado
por un átomo de azufre por medio de pentasulfuro de
fósforo. Esta reacción se efectúa en disolventes iner
10 tes tales como benceno, tolueno, dioxano, piridina o
hidrocarburos clorados a temperaturas entre 0 y 150°C.
El compuesto sulfurado así obtenido (tioamida cíclica)
puede reaccionar de nuevo en medios polares con aminas
(NH₂R₅), hidrazinas (H₂N-NHR₅) o hidroxilaminas (H₂N-
15 -OR₅) (significados de R₅ tal como arriba se indica),
resultando compuestos de la fórmula I, en los cuales
A significa los grupos =NH, =NR₅, =NOR₅ o =NH-NHR₅. Es-
tas reacciones se llevan a cabo en disolventes polares
tales como alcoholes inferiores (metanol, etanol) o
20 cicloalcoholes (ciclohexanol) o amina en exceso, a
temperaturas entre 0 y 150°C.

Compuestos de la fórmula I, en los cuales
R₄ tiene un significado diferente del de hidrógeno,
pueden ser preparados por ejemplo también del siguien
25 te modo a partir de compuestos de la fórmula I en

425687



que R_4 es hidrógeno y los restantes símbolos tienen los significados indicados: por alcoholación, acilación y oxidación. Durante la alcoholación se efectúa reacción con ésteres de la fórmula $HalR''$, $SO_2(OR'')_2$ o $ArSO_2OR''$ en donde Hal es un átomo de halógeno, especialmente Cl, Br o I, Ar es un radical aromático (en especial un radical fenilo o naftilo eventualmente sustituido con uno o varios radicales alcoholo inferior) y R'' es un grupo alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono. Las condiciones del procedimiento son las mismas que cuando se efectúa una adecuada introducción del radical R_5 .

Por oxidación se pueden obtener por ejemplo compuestos en los cuales R_4 es un grupo hidroxil. Para ello, compuestos de la fórmula I, en los cuales R_4 significa un átomo de hidrógeno, son hechos reaccionar en disolventes inertes tales como ácido acético diluido, éster etílico de ácido acético, acetona, con peróxido de hidrógeno, ácido peracético o con otro perácido orgánico usual (ácidos perbenzoicos tales como ácido meta-cloro-perbenzoico). En este caso las temperaturas se encuentran preferiblemente entre -10 y $+70^\circ C$.

Compuestos de la fórmula I en donde R_4 es el grupo hidroxil se pueden obtener también tratando

425687 30 1972



compuestos I, en los cuales $R_4 = H$ y $Z = N \rightarrow O$, en disolventes polares tales como metanol, mezclas de metanol y agua, mezclas de dioxano y metanol, etanol, etc., con álcalis (por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio) o en anhídridos de ácidos alifáticos de bajo peso molecular (por ejemplo anhídrido acético) eventualmente en mezcla con otros disolventes inertes; en este caso se establece una transposición según la cual el átomo de oxígeno situado junto al N forma con el átomo de carbono contiguo un grupo hidroxilo. Esta transposición se completa a temperaturas entre 0 y 150°C, especialmente 0 y 100°C.

Compuestos de la fórmula I, en donde Z significa un átomo de nitrógeno, puede ser transformados en los correspondientes N-óxidos. Los reaccionantes y las condiciones son en este caso análogas a las de la hidroxilación de R_4 . Las temperaturas se encuentran en general en valor algo menor, preferiblemente a 0 y 50°C (en el caso de aumento de la temperatura se inicia en caso contrario la transposición arriba descrita).

En compuestos de la fórmula I en donde Z es el grupo $\equiv NO$, el átomo de oxígeno puede ser eliminado mediante hidrogenación catalítica, o mediante desoxigenación química. Como catalizadores para la hidrogenación química.

425687



nación catalítica son apropiados por ejemplo los catalizadores de hidrogenación metálicos usuales, especialmente catalizadores de metales nobles (paladio/-carbón, platino) o níquel Raney; disolventes son sobre todo alcoholes inferiores, y las temperaturas se encuentran entre 0 y 200°C (preferiblemente entre 0 y 100°C). Eventualmente puede trabajarse bajo presión hasta de 50 atmósferas manométricas. Para la desoxigenación química se utiliza de modo preferente tricloruro de fósforo o dimetilsulfóxido en disolventes inertes tales como dioxano, benceno o tolueno a temperaturas entre 0 y 150°C, preferiblemente 0 y 100°C.

Compuestos de la fórmula I en los cuales A significa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre pueden ser transformados también mediante reducción en los compuestos de la fórmula I en que A significa 2 átomos de hidrógeno. Esta reducción se puede llevar a cabo por ejemplo en un disolvente o agente de suspensión a temperaturas entre 0 y 100°C. Como disolvente o agente de suspensión entran en consideración por ejemplo : agua, alcoholes alifáticos inferiores, éteres cíclicos, tales como dioxano o tetrahidrofurano, éteres alifáticos, dimetilformamida, tetrametilurea, etc., así como mezclas de estos agentes entre sí. Preferiblemente, esta reducción se lleva a cabo

425687



mediante hidrogenación catalítica. Como catalizadores entran en consideración para ello catalizadores metálicos finamente divididos usuales tales como por ejemplo níquel (níquel Raney) o cobalto (cobalto Raney). Los catalizadores pueden ser empleados con o sin soporte. Puede trabajarse a presión normal o a presión elevada.

Esta reducción del grupo ceto o del grupo tio se puede efectuar también mediante hidruros metálicos o hidruros metálicos complejos tales como LiH, LiAlH_4 , borohidruros de metal alcalino, trietoxialuminio-hidruro sódico, dihidro-bis-(2-metoxietoxi)-aluminato sódico, etc.

En los productos del procedimiento se pueden alcoholizar o cuaternizar grupos amino presentes incluido el átomo de nitrógeno en posición 1 mediante los radicales R_a , R_b , R_c o R_5 . Asimismo, estos grupos que contienen nitrógeno pueden ser acilados con ácidos alifáticos o con derivados de ácidos de los mismos capaces de reaccionar. Por ejemplo, compuestos de la fórmula I, en donde R_5 es un átomo de hidrógeno y/o R_1 así como también R_2 son un grupo amino o el grupo $-\text{NR}_a\text{H}$, pueden ser alcoholizados en el nitrógeno de manera en sí conocida. Como agentes de alcoholización entran en consideración por ejemplo: ésteres de

425687



la fórmula $R'_5\text{Hal}$, $\text{ArSO}_2\text{OR}'_5$ y $\text{SO}_2(\text{OR}'_5)_2$, siendo Hal un átomo de halógeno (especialmente cloro, bromo o yodo) y Ar un radical aromático tal como por ejemplo un radical fenilo o naftilo eventualmente sustituido con uno o varios radicales alcohilo inferior y R'_5 , con excepción de hidrógeno, puede tener los significados indicados para R_5 . Además de ello R'_5 puede ser también un grupo alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxi, un grupo nitrilo, un grupo carbamido, un grupo carbalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo o un átomo de halógeno. Este último entra en consideración, por ejemplo, de modo adicional cuando R_1 y/o R_2 son grupos amino. Ejemplos de ello son ésteres alcohólicos de ácido para-toluensulfónico, sulfatos de dialcohilo inferior y similares. La reacción de alcoholación se lleva a cabo eventualmente con adición de agentes fijadores de ácidos usuales tales como carbonatos de metal alcalino, piridina u otras aminas terciarias usuales, a temperaturas entre 0 y 150°C en disolventes inertes tales como alcoholes, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o acetona así como mezclas de los disolventes antedichos. Para la alcoholación

425687

30



ción mediante halogenuros de alcoholo (por ejemplo los yoduros) en presencia de NaH se ha mostrado como favorable por ejemplo una mezcla de tolueno y un poco de dimetilformamida (0,1 a 5% , por ejemplo 0,5%).

5 La acilación se puede efectuar en disolventes o agentes de suspensión inertes tales como dioxano, dimetilformamida, benceno, tolueno a temperaturas entre 0 y 200°C. Como agentes de acilación entran en consideración : cetenas así como halogenuros de
10 ácido, anhídridos de ácido o ésteres de ácido de ácidos carboxílicos alifáticos con 2 a 6 átomos de carbono o de halogenuros de semiésteres de ácido carbónico con 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente con
15 adición de un agente fijador de ácidos tal como carbonato de potasio o etilato de sodio o de una amina terciaria, por ejemplo trietilamina. Los ésteres son en especial los formados con alcoholes alifáticos inferiores. En la alcoholación y acilación se puede proceder también preparando primero un compuesto de
20 metal alcalino a partir del compuesto de la fórmula I que ha de ser hecho reaccionar, en donde $R_4 = H$, haciéndolo reaccionar en un disolvente inerte tal como dioxano, dimetilformamida, benceno o tolueno con un metal alcalino, con hidruros de metal alcalino o
25 con amidas de metal alcalino (especialmente sodio o

425687 30



compuestos de sodio) a temperaturas entre 0 y 150°C y agregando luego el agente alcoholante o acilante. En calidad de agente de acilación puede servir en este caso también dióxido de carbono, con lo cual se
5 obtienen compuestos de la fórmula I en que $R_4 = \text{COOH}$.

En lugar de los agentes de alcoholación y acilación indicados pueden utilizarse también otros agentes equivalentes químicamente y habituales en la ciencia química (véase por ejemplo también: L. F. y
10 Mary Fieser "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc. Nueva York, 1967, volumen 1, página 1303-4 y volumen 2, página 471). Evidentemente, grupos acilo presentes en compuestos de la fórmula I pueden ser separados también de nuevo de manera co
15 nocida.

Compuestos básicos de la fórmula general I pueden ser transformados según métodos conocidos en las sales. Como aniones para estas sales entran en consideración los radicales ácidos conocidos y utili
20 zables terapéuticamente. Ejemplos de dichos ácidos son: H_2SO_4 , ácido fosfórico, hidrácidos halogenados, ácido etilendiaminotetraacético; ácido sulfámico, ácido bencenosulfónico, ácido para-toluensulfónico, ácido camfosulfónico, ácido metansulfónico, ácido
25 guayazulensulfónico, ácido maleico, ácido fumárico,

425687



ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, áci
do cítrico, ácido ascórbico, ácido glicólico, ácido
salicílico, ácido acético, ácido propiónico, ácido
glucónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ace-
5 taminoacético, ácido oxietansulfónico.

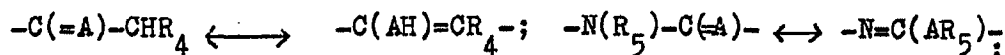
Si los compuestos de la fórmula I contie-
nen grupos ácidos, éstos pueden ser transformados de
modo usual en sus sales de metal alcalino, de amonio
o de amonio sustituidas. Como sales de amonio susti-
10 tuídas entran en consideración especialmente: sales
de alcoholaminas terciarias, aminoalcoholes inferio-
res así como bis- y tris-(hidroxialcohol)-aminas (los
radicales alcoholo en cada caso con 1 a 6 átomos de
carbono) tales como trietilamina, aminoetanol y di-
15 (hidroxietil)amina.

A partir de las sales de los compuestos se
pueden preparar de modo usual nuevamente las bases
libres, por ejemplo por tratamiento de una solución
en un medio orgánico, tal como alcoholes (metanol)
20 con carbonato de sodio o lejía de sosa.

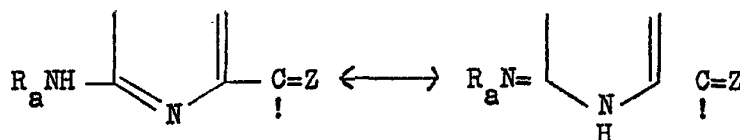
Compuestos de la fórmula I pueden presen-
tarse también en formas tautómeras. Dichas formas
tautómeras son por ejemplo los siguientes pares de
estructuras:

25

425687



5



10 Los compuestos pueden presentarse en estos casos total o parcialmente en una de las formas tautómeras posibles. En general en las condiciones de trabajo y almacenamiento normales se presenta un equilibrio.

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

25 Los compuestos de acuerdo con el invento son apropiados para la preparación de composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas o me-

425687



dicamentos pueden contener uno o varios de los com-
puestos de acuerdo con el invento o también mezclas
de los mismos con otras sustancias farmacéuticamente
activas. Para la producción de los preparados farma-
5 céuticos se pueden utilizar los excipientes y sustan-
cias auxiliares farmacéuticas usuales. Los medicamen-
tos pueden ser administrados por vía enteral, paren-
teral, oral o perlingüal. Por ejemplo la administra-
ción puede efectuarse en forma de tabletas, cápsulas,
10 píldoras, grageas, supositorios, pomadas, jaleas, cre-
mas, polvos para espolvorear, líquidos, polvos o aéro-
soles. Como líquidos entran en consideración, en es-
pecial, por ejemplo: soluciones o suspensiones oleosas
o acuosas, emulsiones, soluciones o suspensiones acuo-
15 sas y oleosas inyectables.

Por ejemplo entran en consideración los com-
puestos de la fórmula general I, en donde los símbo-
los R_1 hasta R_5 así como A y Z tienen los siguientes
significados:

20 R_1 : NH_2 , grupo dialcoholamino inferior (ra-
dicales alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono), grupo
morfolino, grupo piperidino, grupo oxietilamino.

R_2 : flúor, cloro, CF_3 , CN o grupos alcohi-
lo con 1 a 3 átomos de carbono, especialmente el gru-
25 po metilo, en cada caso preferiblemente en posición

425687



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.

5 R_4 : hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo hidroxil o el grupo carboxil, especialmente H o el grupo hidroxil o bien el grupo hidroxil acilado.

10 R_5 : el grupo bencilo o un grupo alcohilo o alquénilo con 1 a 4 átomos de carbono especialmente el grupo metilo, grupo isopropilo, grupo alilo o 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
15 dialcoholaminoetilo o dialcoholaminopropilo o dialcoholaminoisopropilo o un grupo morfolinoalcohilo o piperidinoalcohilo, conteniendo los radicales alcohilo preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo
20 el grupo dietilaminoetilo, morfolinoetilo o piperidinoetilo), o el grupo ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo, especialmente H o un grupo alcohilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo el grupo metilo.

25 A: especialmente oxígeno, además de ello

425687



también azufre o dos átomos de hidrógeno o el grupo
= NH, =NR₅ o =NH-NHR'₅ o en la forma tautómera junta-
mente con R₅, -SR'₅, -NHR'₅ o -N(R'₅)₂, siendo R'₅
un grupo alcoholo inferior con 1 a 3 átomos de carbono,
5 especialmente el grupo metilo o etilo.

Z : nitrógeno o NO.

Un efecto especialmente favorable lo poseen
los compuestos de la fórmula I, en donde R₁ es: un
grupo dimetilamino, dietilamino, trimetilamino, morfo-
lino u oxietilamino.
10

R₂ y R₃ son iguales o diferentes y signifi-
can hidrógeno, flúor o cloro, preferiblemente en posi-
ción orto, A es un átomo de oxígeno y Z es un átomo
de nitrógeno, R₄ es hidrógeno o un grupo hidroxilo y R₅
15 representa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior con
1 a 4 átomos de carbono, especialmente el grupo meti-
lo.

Los compuestos de partida utilizados en el
procedimiento pueden obtenerse, caso de que no sean
20 conocidos, por ejemplo de acuerdo con el procedimiento
de las solicitudes españolas Nº 425.685 y Nº 425.686

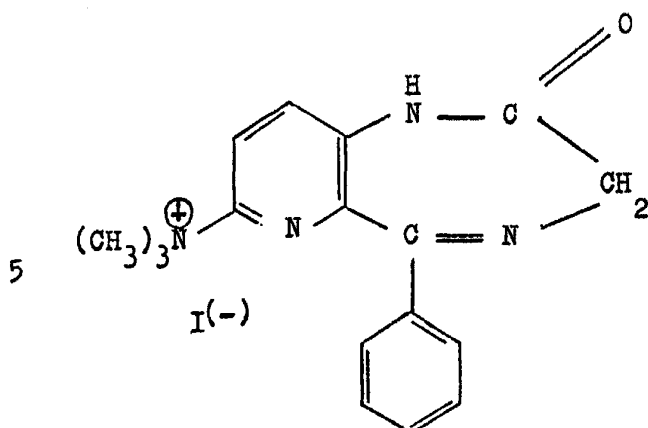
Ejemplo 1:

Yoduro de N-(5-fenil-6-aza-1,2-dihidro-3H-1,4-benzo-
-diazepinon-(2)-il-(7))-N,N,N-trimetilamonio

25

425687

30 A.



10 5 g de 5-fenil-6-aza-7-dimetilamino-1,2-dihidro-3H-benzo-1,4-diazepinona-(2) son puestos en ebullición a reflujo durante 30 minutos en 100 ml de yoduro de metilo. Los cristales de color rojo oscuro se parados después del enfriamiento son recristalizados

15 dos veces en n-propanol.

Rendimiento : 4 g; p. de f. 231 a 233°C.
(con descomposición).

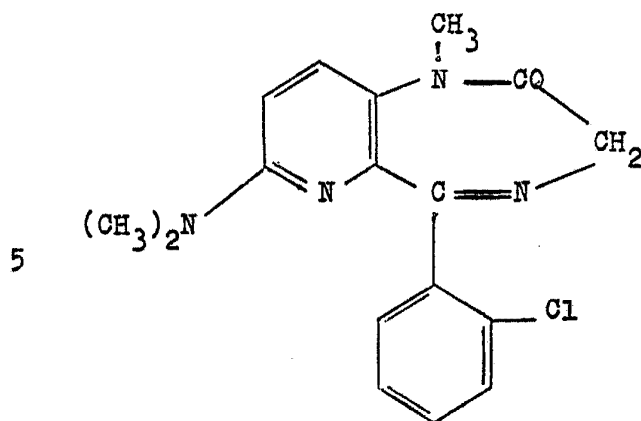
Ejemplo 2

20 1-metil-5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-dimetilamino-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

25

9.3.74

425687



10 A una solución de 6 g. de 5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-dimetilamino-1,2-dihidro-3H-1,4-diazepinona-(2) (Ejemplo 7) en 50 ml de dimetilformamida anhidra se añaden con agitación y bajo nitrógeno, a la temperatura ambiente, 0,9 g de hidruro de sodio (57%

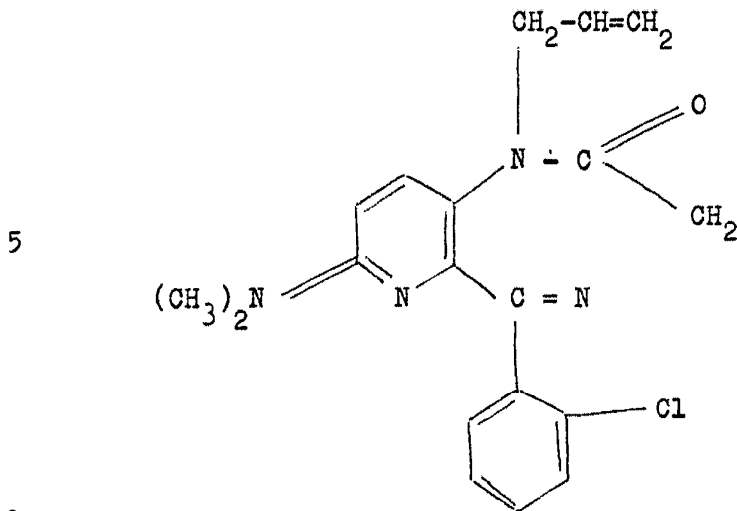
15 en aceite blanco) y se agita durante una hora, subiendo la temperatura transitoriamente a 40°C. Luego se añaden gota a gota 3 g. de yoduro de metilo, a continuación de lo cual la temperatura sube a 50°C. Se agita durante 2 horas y después se añaden 200 ml de agua.

20 El aceite precipitado cristaliza al triturar y reposar. La sustancia es recristalizada en un poco de metanol. Punto de fusión 158-162°C.

Ejemplo 3

25 1-alil-5-(orto-clorofenil)-aza-7-dimetilamino-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)

425687



15 El compuesto se prepara partiendo de 5,5 g de 5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-dimetilamino-1,2-dihidro-3H-1,4-diazepinona-(2) y 3 g de bromuro de alilo, análogamente al Ejemplo 2, y se recristaliza. Punto de fusión 113-115°C.

Ejemplo 4

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

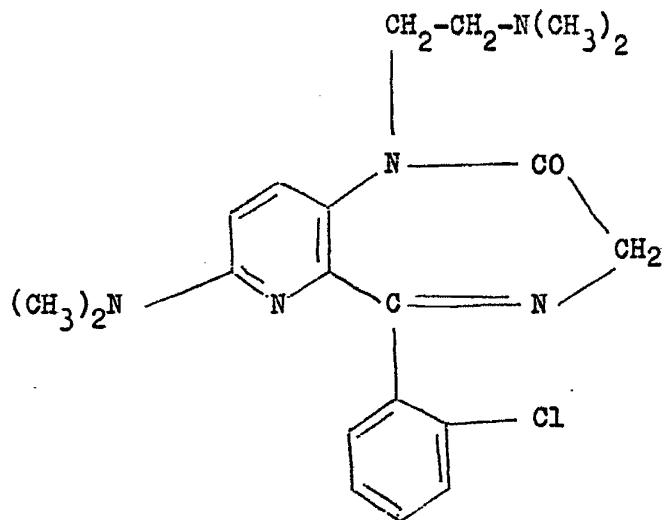
20

7.9.74
C.M.H.

425687, 19 SEP 1954



5



10

A una solución de 32 g de 5-(orto-clorofenil)-
 -6-aza-7-dimetilamino-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepi-
 nona-(2) en 200 ml de dimetilformamida anhidra se aña-
 den con agitación 3,3 g de hidruro de sodio (al 80% en
 15 aceite blanco) y se hace reaccionar durante 30 minutos.
 A continuación se calienta a 70°C y se añaden 20 g de
 cloruro de dimetilaminoetilo (base) recién preparado en
 un poco de dimetilamida. A continuación se calienta a
 100°C y se agita durante 30 minutos. La solución es
 20 filtrada, a continuación se añaden ácido clorhídrico
 isopropanólico 6N hasta llegar a reacción ácida, y 700
 ml de éter. Se separa por decantación del jarabe preci-
 pitado, el jarabe es lavado con acetona y disuelto en
 un poco de agua. La solución es hecha amoniacal, a con-
 25 tinuación de lo cual la base precipita primero en forma

425687

19 SEP 1974



oleosa y cristaliza al cabo de algún tiempo. Se recristaliza en cloruro de metileno-ciclohexano. Rendimiento 12 g; p. de f.: 119-120°C.

5 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Austria, el 27 de Abril de 1.973, bajo el número A 3772/73, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

15

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

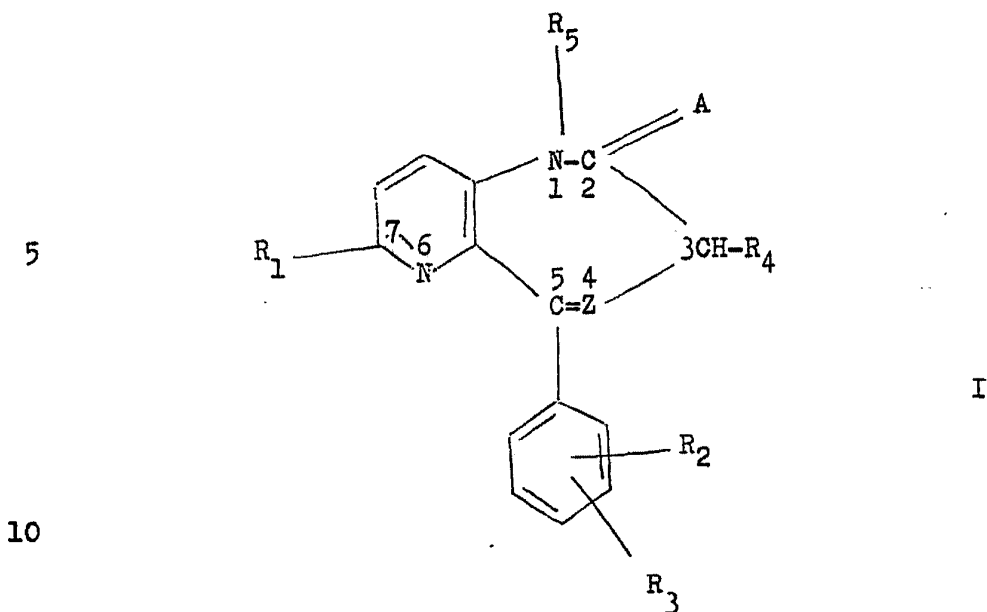
20

1ª.- Procedimiento para la preparación de 6-aza-3H-1,4-benzodiazepinas y 6-aza-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinas de la fórmula general

mce

7.9.74
C.M.H.

425687



15 en donde el símbolo R_1 es el grupo $-NR_aR_b$, $-NR_aR_bR_c$ o $-NR_a$.Acilo y R_a , R_b y R_c son iguales o diferentes y significan hidrógeno, grupos alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono o grupos alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono, que pueden estar sustituidos con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxi, un grupo nitrilo, un grupo carbamido, un grupo carbalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo o un átomo de halógeno, y Acilo es un grupo acilo alifático con 2 a 6 átomos de carbono y en donde el grupo $-NR_aR_b$ puede estar cerrado para formar un anillo saturado de 5, 6 o 7 miembros, que eventualmente puede contener otro átomo de oxígeno o de nitró-

20

25

ME

7.9.74
C.M.H.



geno o un átomo de nitrógeno sustituido con un grupo
alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono; los símbolos R_2
y R_3 , que son iguales o diferentes, significan hidróge-
no, átomos de halógeno, el grupo trifluorometilo, el
5 grupo nitro, el grupo nitrilo, el grupo hidroxilo, grup-
os alcoholo de bajo peso molecular, grupos alcoxi de
bajo peso molecular y R_2 puede ser también el grupo
 $-NR_aR_b$, $-NR_aR_bR_c$ o el grupo $-NR_a$ Acilo, teniendo R_a , R_b ,
 R_c y Acilo los significados indicados y pudiendo sig-
10 nificar en este caso R_1 también un átomo de halógeno;
el símbolo R_4 significa un átomo de hidrógeno, un gru-
po hidroxilo, un grupo hidroxilo acilado con ácidos mono-
carboxílicos o dicarboxílicos alifáticos con 2 a 6 áto-
mos de carbono, un grupo alcoxi de bajo peso molecular,
15 un grupo alcoholo de bajo peso molecular, un grupo
bencilo, un grupo acilo alifático de bajo peso molecu-
lar, un grupo carboxilo o un grupo carbalcoxi de bajo
peso molecular; y el símbolo Z significa un átomo de
nitrógeno o el grupo NO; y el símbolo R_5 significa un
20 átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de bajo peso mo-
lecular eventualmente sustituido con un radical ciclo-
alcoholo con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alque-
nilo de bajo peso molecular, un grupo cicloalcoholo
con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoholo
25 de bajo peso molecular, un grupo bencilo, un grupo aci-

McE

7.9.74
C.M.H.

425687

19 SET. 1974



lo alifático con 2 a 6 átomos de carbono o un grupo
aminoalcohilo con 2 a 7 átomos de carbono eventualmen-
te sustituido una o dos veces en el átomo de nitrógeno
con radicales alcohilo de bajo peso molecular, pudien-
do formar dos radicales alcohilo juntamente con el
5 átomo de nitrógeno también un anillo heterocíclico de
5 a 7 miembros, que también puede contener otro átomo
de nitrógeno o de oxígeno; y el símbolo A significa
un átomo de oxígeno o de azufre o el grupo =NR₅, el
10 grupo =NOR₅, el grupo =NH-NHR₅ o dos átomos de hidró-
geno, pudiendo estar presente la agrupación -N(R₅)-C-
(=A)-CHR₄ también en la forma isómera -N=C(AR₅)-CHR₄-
ó -N(R₅)-C(AR₄)=OH-, sus formas tautómeras, sus sales
y sus compuestos cuaternarios, caracterizado porque un
15 compuesto de la fórmula I, en donde por lo menos uno
de los radicales R_b o R₄ o R₅ es hidrógeno, es hecho
reaccionar con un compuesto de la fórmula ArSO₂OR',
SO₂(OR')₂ o ZR' en donde R' es un grupo alcohilo infe-
rior con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo bencilo,
20 un grupo oxialcohilo con 2 a 6 átomos de carbono o un
grupo acilo alifático con 2 a 6 átomos de carbono y Z
representa un átomo de halógeno, un grupo alcoxi infe-
rior o un grupo alcoxi inferior a temperaturas entre
0 y 200°C y eventualmente en presencia de sustancias
25 fijadoras de ácidos, o un compuesto de la fórmula I,

Mc

425687



en donde R_4 es hidrógeno y Z es el grupo NO, y los restantes símbolos tienen los significados indicados, es tratado en disolventes polares con álcalis o con anhídridos de ácidos alifáticos inferiores a temperaturas entre 0 y 150°C, o compuestos de la fórmula I en donde R_4 es hidrógeno y los restantes símbolos tienen los significados indicados, son tratados con peróxido de hidrógeno o perácidos orgánicos a -10 hasta + 70°C, o en compuestos en los cuales Z es el grupo NO, y los restantes símbolos tienen los significados indicados, se hidrogena o se desoxigena catalíticamente el grupo NO para formar el átomo de nitrógeno, o compuestos de la fórmula I en donde A significa oxígeno o azufre, son hidrogenados con hidrógeno en presencia de catalizadores metálicos a temperaturas entre 0 y 100°C o con hidruros metálicos o hidruros metálicos complejos, o son hechos reaccionar con alcohilaminas con 1 a 6 átomos de carbono, o compuestos de la fórmula I en donde A es oxígeno son hechos reaccionar con sulfuros inorgánicos a temperaturas entre 0 y 150°C, y eventualmente los productos obtenidos de acuerdo con el procedimiento son acilados con ácidos o derivados de ácidos alifáticos con 2 a 6 átomos de carbono en las posiciones 1, 2 y/o 3 y/o junto a los grupos amino presentes, y/o se alcohilan o cuaternizan grupos amino

MG

7.9.74
C.M.H.

425687



19 SET. 1974

5 grupo oxialcoholamino con 2 a 4 átomos de carbono o un grupo bencilamino o un radical morfolino, pirrolidino, piperidino u homopiperidino, R_2 es hidrógeno, cloro, flúor o bromo, R_3 es hidrógeno, R_4 es hidrógeno o un grupo hidróxi o un grupo alcoholilo con 1 a 6 átomos de carbono y R_5 es hidrógeno o un grupo alcoholilo con 1 a 6 átomos de carbono y Z es un átomo de nitrógeno o el grupo NO, y Hal es un átomo de oxígeno o de azufre.

10 4ª.- Procedimiento para la preparación de 6-aza-3H-1,4-benzodiazepinas y 6-aza-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinas.

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

15 Esta Memoria consta de treinta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

19 SET. 1974

P.A.

Fernando de Elzaburu
Per Feder.

ME

7.9.74
C.M.H.