

426.871



1974

PATENTE DE INVENCIÓN

Ref: Case 4-7349/+ A

=====

Int. Cl.:	C07D 11/06

# Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados de diazepam.

=====

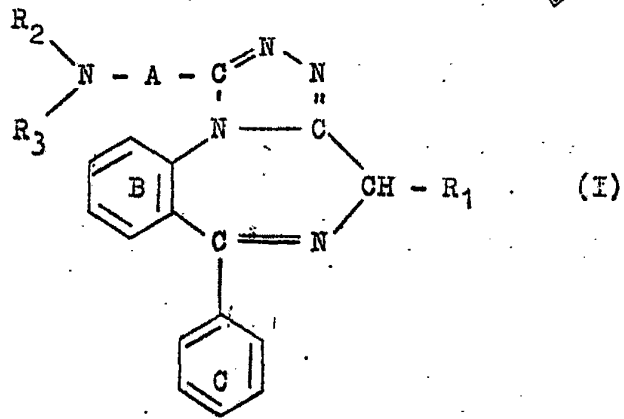
*Solicitante:*

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

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de diazepam correspondiente a la fórmula general I

**POOR QUALITY**



100 en la que  $R_1$  significa hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono,  $R_2$  y  $R_3$  significan hidrógeno, grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, grupos hidroxialquilo con 2 a 6 átomos de carbono, o grupos aralquilo con 7 a 9 átomos de carbono, ó  $NR_2R_3$  significa un resto polimetilenimino con 5 a 7 miembros de anillo, o un resto morfolino, cuyos restos pueden estar sustituidos por grupos de alquilo inferior y muestran, incluyendo éstos, como máximo 10 átomos de carbono, A significa un grupo alquileno con 1 a 3 átomos de carbono, y los anillos B y C pueden estar sustituidos por halógeno con un número atómico de hasta 35, grupos trifluormetilo, grupos nitro o grupos alquilo o alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono. Asimismo es objeto de la invención la obtención de las sales de adición de los compuestos de la fórmula general I con ácidos inorgánicos y orgánicos.

25 En los compuestos de fórmula general I,  $R_1$  es como grupo alquilo, por ejemplo, el grupo metilo, etilo o propilo.

30  $R_2$  y  $R_3$  son, como grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, grupos propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo o hexilo y, preferentemente, grupos metilo o etilo, como grupos hidroxialquilo con un máxi



mo de 6 átomos de carbono, por ejemplo, el grupo 2-hidroxi-  
propilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo,  
2-hidroxi-1-metil-propilo, 2-hidroxipentilo, 2-hidroxihexilo  
y especialmente 2-hidroxietilo, y como grupos aralquilo con  
5 7 a 9 átomos de carbono, por ejemplo, grupos bencilo, feneti-  
lo,  $\alpha$ -, o-, m- ó p-metilbencilo, 3-fenilpropilo ó  $\alpha$ -metil-  
fenetilo. El resto polimetilenimino  $NR_2R_3$  es un resto 1-pi-  
rrolidinilo, piperidino o hexahidro-1H-azepin-1-ilo. Estos  
restos pueden, al igual que el resto morfolino, estar susti-  
10 tuidos una o varias veces por grupos etilo, propilo, o, espe-  
cialmente, metilo, siempre que no se sobrepase el número má-  
ximo de 10 átomos de carbono.

Por un grupo alquileno A se entiende un resto hidro-  
carburo alifático saturado, bivalente, arbitrario, con 1 a 3  
15 átomos de carbono, tal como el grupo metileno, etilideno, 1-  
metiletilideno, etileno, propileno o trimetileno; de especial  
importancia entre estos grupos es el grupo metileno.

Átomos de halógeno, como sustituyentes de los anillos  
B y C, son los átomos de fluor, cloro o bromo, mientras que  
20 como grupos alquilo o bien alcoxi, con 1 a 6 átomos de carbó-  
no, entran en consideración, por ejemplo, los grupos metilo,  
etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter.butilo,  
pentilo, isopentilo, 2,2-dimetil-propilo, hexilo o isohexilo  
o bien metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi,  
25 pentiloxi, isopentiloxi, 2,2-dimetil-propoxi, hexiloxi ó iso-  
hexiloxi. Un sustituyente del anillo B se encuentra especial-  
mente en la posición 8 y es preferentemente fluor, bromo, el  
grupo nitro, el grupo trifluormetilo y, ante todo, cloro. El  
anillo C está preferentemente sin sustituir o sustituido por  
30 fluor, cloro o bromo, en posición arbitraria, especialmente



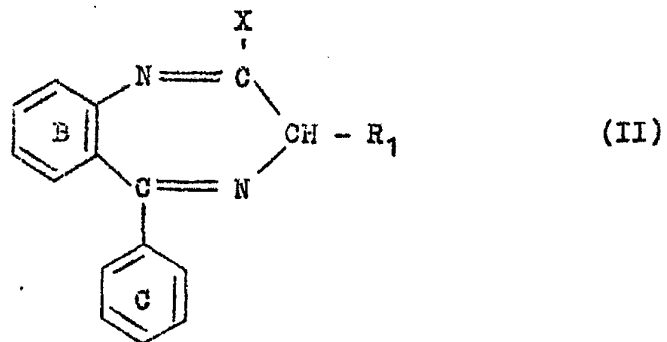
sin embargo, por fluor o cloro en la posición O.

Los compuestos de fórmula general I, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Actúan amortiguadoras del sistema central, especialmente anticonvulsiva y antiagrasivamente, además inhiben los reflejos somáticos. La eficacia anticonvulsiva se puede apreciar, por ejemplo, en el ensayo de espasmo de pentetrazol en el ratón en dosis a partir de unos 0,3 mg/kg per os y en el ensayo de electrochock psicomotor en el ratón en dosis a partir de unos 0,4 mg/kg per os. La amortiguación general del sistema nervioso central se desprende, por ejemplo, el efecto potenciador de la narcosis y del ensayo de la tracción después de administración oral en el ratón. El efecto en estos dos ensayos es, sin embargo, menos pronunciado en algunos compuestos de fórmula general I, tal como la 1-[(dimetilamino)-metil]-6-Fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina en comparación con la eficacia fuertemente anticonvulsiva. Las mencionadas y ulteriores calidades de eficacia, que se pueden apreciar mediante ensayos standard seleccionados [véase W.Theobald y H.A.Kunz, Arzneimittelforsch. 13, 122 (1963) así como W. Theobald et al., Arzneimittelforsch. 17, 561 (1967)], caracterizan los compuestos de fórmula general I y las sales de adición, farmacéuticamente compatibles, de los compuestos de fórmula general I con ácidos orgánicos e inorgánicos, como sustancias activas para preparados terapéuticos para el tratamiento de enfermedades psiconeuróticas y psicósomáticas, tales como perturbaciones de tensión y adaptación, que van acompañadas de estados de ansiedad. Aquí no es de esperar ninguna o solo una influenciación muy reducida de la vigilia.



De especial importancia son los compuestos de fórmula general I con hidrógeno como R<sub>1</sub>, hidrógeno y/o grupos metilo o etilo como R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> y un grupo alquileno, especialmente el grupo metileno como A, y en estas condiciones, ante todo, aquellos con un átomo de cloro en la posición 8 y resto 6-fenilo, sin sustituir o sustituido, en posición orto, por cloro o fluor, especialmente la 1-(aminometil)-, la 1-(metilamino)-metil-, la 1-(etilamino)-metil- y la 1-(dimetilamino)-metil-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, así como los correspondientes compuestos de 6-(o-fluorfenilo) y 6-(o-clorofenilo), tal como la 1-(dimetilamino)-metil-6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina y la 1-(dimetilamino)-metil-6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina.

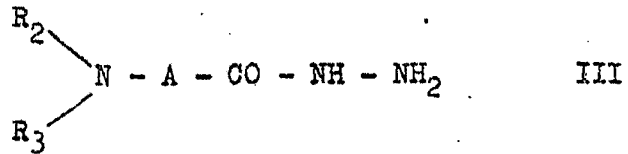
Según el procedimiento de la presente invención se obtienen los derivados de diazepina de fórmula general I y sus sales de adición de ácido, condensando un compuesto de fórmula general II



en la que X significa el grupo mercapto, un grupo alcoxi- o alquiltio inferior, que en caso dado está activado por un sustituyente, o un grupo amino, en caso dado mono- o disustituido, R<sub>1</sub> tiene el significado indicado en la fórmula I y



los anillos B y C pueden estar sustituidos como se ha indicado en la fórmula I, con un compuesto de fórmula general III



5

en la que  $R_2$ ,  $R_3$  o bien  $NR_2R_3$  y A tienen los significados indicados en la fórmula I, y, si se desea, el producto de reacción obtenido se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

10

Como grupo alquiltio o alcoxi inferior es X preferentemente el grupo metiltio o etiltio, o bien el grupo metoxi o etoxi. Estos grupos pueden estar activados por un sustituyente. Tales grupos activados son, por ejemplo, el grupo o- ó p-nitro-benciltio o bien el grupo o- ó p-nitrobenciloxi. Como grupo amino monosustituido es X especialmente un grupo alquilamino inferior, tal como el grupo metilamino, o un grupo aralquilamino, tal como el grupo bencilamino. Como grupo amino disustituido es X especialmente un grupo dialquilamino inferior, tal como el grupo dimetilamino.

15

20

La reacción según la presente invención se efectúa preferentemente a una temperatura de unos  $80^\circ$  a  $180^\circ\text{C}$  en un disolvente inerte. Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, los hidrocarburos, tales como tolueno o xileno, hidrocarburos halogenados, tal como clorobenceno, líquidos etéreos tales como dietilenglicolmetiléter, dietilenglicoldietiléter o dioxano, amidas, especialmente la N,N,N',N',N'',N''-hexametil-fosforotriamida ó N,N-dimetil-acetamida, sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido, y alcoholes, tal como n-butanol. Los tiempos de reacción se encuentran preferentem

25

30



te entre 1 y 24 horas aproximadamente.

Los productos de partida que caen bajo la fórmula general II, están descritos en la literatura, véase entre otros, L.H. Sternbach y E. Reeder, J. Org. Chem. 26, 1111 (1961), S. C. Bell et al., J. Med. Chem. 5, 63 (1962) y G. A. Archer y L. H. Sternbach, J. Org. Chem. 29, 231 (1964). Además están descritos diferentes compuestos de fórmula general III. Otros compuestos de fórmula general II y III se pueden obtener análogamente a los conocidos. Por ejemplo, se obtienen ulteriores productos de partida de fórmula general II con un grupo amino X en caso dado sustituido, mediante reducción de los correspondientes 4-óxidos descritos en la literatura.

Los compuestos de fórmula general I obtenidos según el procedimiento de la presente invención se transforman, si se desea, en la forma usual, en sus sales de adición con ácidos orgánicos e inorgánicos. Por ejemplo se mezcla una solución de un compuesto de fórmula general I en un disolvente orgánico con el ácido deseado como componente de la sal. Preferentemente se seleccionan para la reacción disolventes orgánicos en los cuales sea de difícil solubilidad la sal que se forma, para que se pueda separar mediante filtración. Tales disolventes son, por ejemplo, metanol, éter, acetona, metiletilcetona, acetona-éter, acetona-etanol, metanol-éter o etanol-éter.

Para su empleo como sustancias medicinales se pueden emplear, en lugar de las bases libres, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, es decir, sales con aquellos ácidos cuyos aniones no sean tóxicos en las dosificaciones que entran en consideración. Además es ventajoso que las sales empleadas como medicamentos cristalicen bien y no sean



5 higroscópicas o solo en forma reducida. Para la formación de sal con compuestos de fórmula general I se pueden emplear por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maléico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y el ácido embóico. Los nuevos compuestos activos se administran en forma peróral, rectal o parenteral. La dosificación depende de la forma de aplicación, de la especie, de la edad y del estado individual. Las dosis diarias de las bases libres, sus 5-óxidos o de las sales farmacéuticamente aceptables de las bases libres oscilan entre 0,02 mg/kg y 2 mg/kg para seres de sangre caliente. Formas de dosificación adecuadas, tales como grágeas, tabletas, supositorios o ampollas contienen preferentemente 0,5 - 25 mg de una de las sustancias activas de la invención.

10  
15  
20 Los ejemplos siguientes explican la obtención de los nuevos compuestos de fórmula general I y de los productos intermedios hasta ahora no descritos, sin por ello limitar en forma alguna el alcance de la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados. Como éter de petróleo se emplea siempre uno con el márgen de ebullición 40-65°.

25 Ejemplo 1

30 Se calienta una solución de 10,0 g (0,033 moles) de 2-(metiltio)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina [véase G. A. Archer y L. H. Sternbach, J. Org. Chem. 29, 231 (1964)] y 4,68 g (0,040 moles) de N,N-dimetil-glicinhidrazida [véase



M. Viscontini y J. Meier, Helv. Chim. Acta 33, 1773 (1950) ]  
en 70 cc de triamida de ácido hexametil-fosfórico durante 7  
horas a 140°. Se separa entonces el disolvente por destila-  
ción en vacío y el residuo se reparte entre cloruro metilénico  
5 y agua. La fase orgánica se separa, se lava con solución  
saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y  
se evapora. El residuo se cristaliza en acetato de etilo -  
éter de petróleo, con lo que se obtiene la 1-[ (dimetilami-  
no)-metil ]-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo [ 4,3-a ] [ 1,4 ] ben-  
10 zodiazepina del p.f. 165-166°.

En forma análoga se obtiene por condensación de 4,68 g  
de N,N-dimetil-glicinhidrazida, con cantidades correspondien-  
tes siempre a 0,033 moles de los diferentes compuestos 2-me-  
tiltio, más abajo indicados, los correspondientes compuestos  
15 finales que se cristalizan en acetato de etilo-éter de petró-  
leo:

con 10,62 g de 2-(metiltio)-5-(o-fluorfenil)-7-cloro-3H-1,4-  
benzodiazepina la 1-[ (dimetilamino)-metil ]-6-(o-fluorfenil)-  
-8-cloro-4H-s-triazolo [ 4,3-a ] [ 1,4 ] benzodiazepina del p.f.  
20 143-144,5°;

con 11,18 g de 2-(metiltio)-5-(o-clorofenil)-7-cloro-3H-1,4-  
benzodiazepina la 1-[ (dimetilamino)-metil ]-6-(o-clorofenil)-  
-8-cloro-4H-s-triazolo [ 4,3-a ] [ 1,4 ] benzodiazepina del p.f.  
198-200°;

25 con 8,78 g de 2-(metiltio)-5-fenil-7-metil-3H-1,4-benzodiaze-  
pina la 1-[ (dimetilamino)-metil ]-6-fenil-8-metil-4H-s-tria-  
zolo [ 4,3-a ] [ 1,4 ] benzodiazepina;

con 11,50 g de 2-(metiltio)-5-fenil-7-bromo-3H-1,4-benzodia-  
30 zepina la 1-[ (dimetilamino)-metil ]-6-fenil-8-bromo-4H-s-  
triazolo [ 4,3-a ] [ 1,4 ] benzodiazepina;



- con 11,0 g de 2-(metiltio)-5-(o-metoxifenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina la 1- $\int$ (dimetilamino)-metil $\int$ -6-(o-metoxifenil)-8-cloro-4H-s-triazolo $\int$ 4,3-a $\int$  $\int$ 1,4 $\int$ benzodiazepina;
- 5 con 10,45 g de 2-(metiltio)-3-metil-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina la 1- $\int$ (dimetilamino)-metil $\int$ -4-metil-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo $\int$ 4,3-a $\int$  $\int$ 1,4 $\int$ benzodiazepina del p.f. 200-202°C;
- con 9,38 g de 2-(metiltio)-5-fenil-7-fluor-3H-1,4-benzodiazepina la 1- $\int$ (dimetilamino)-metil $\int$ -6-fenil-8-fluor-4H-s-triazolo $\int$ 4,3-a $\int$  $\int$ 1,4 $\int$ benzodiazepina;
- 10 con 10,45 g de 2-(metiltio)-5-(o-tolil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina la 1- $\int$ (dimetilamino)-metil $\int$ -6-(o-tolil)-8-cloro-4H-s-triazolo $\int$ 4,3-a $\int$  $\int$ 1,4 $\int$ benzodiazepina;
- con 9,77 g de 2-(metiltio)-5-fenil-7-metoxi-3H-1,4-benzodiazepina la 1- $\int$ (dimetilamino)-metil $\int$ -6-fenil-8-metoxi-4H-s-triazolo $\int$ 4,3-a $\int$  $\int$ 1,4 $\int$ benzodiazepina;
- 15 con 11,14 g de 2-(metiltio)-5-fenil-7-(trifluormetil)-3H-1,4-benzodiazepina la 1- $\int$ (dimetilamino)-metil $\int$ -6-fenil-8-(trifluormetil)-4H-s-triazolo $\int$ 4,3-a $\int$  $\int$ 1,4 $\int$ benzodiazepina;
- 20 con 11,14 g de 2-(metiltio)-5-( $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -trifluor-o-tolil)-3H-1,4-benzodiazepina la 1- $\int$ (dimetilamino)-metil $\int$ -6-( $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -trifluor-o-tolil)-4H-s-triazolo $\int$ 4,3-a $\int$  $\int$ 1,4 $\int$ benzodiazepina;
- con 13,40 g de 2-(metiltio)-5-( $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -trifluor-o-tolil)-7-(trifluormetil)-3H-1,4-benzodiazepina la 1- $\int$ (dimetilamino)-metil $\int$ -6-( $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -trifluor-o-tolil)-8-(trifluormetil)-4H-s-triazolo $\int$ 4,3-a $\int$  $\int$ 1,4 $\int$ benzodiazepina, y
- 25 con 12,30 g de 2-(metiltio)-5-( $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -trifluor-o-tolil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina la 1- $\int$ (dimetilamino)-metil $\int$ -6-( $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -trifluor-o-tolil)-8-cloro-4H-s-triazolo $\int$ 4,3-a $\int$ -
- 30



[1,4]benzodiazepina.

Asimismo en forma análoga se obtiene por condensación de 10,0 g (0,033 moles, como arriba) de 2-(metiltio)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina con los diferentes hidrazidas más abajo indicados, siempre en cantidades correspondientes a 0,04 moles, los productos finales correspondientes, que se recristalizan en acetato de etilo-éter de petróleo:

con 5,80 g de N,N-dietyl-glicinhidrazida la 1-[(dietylamino)-metil]-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina del p.f. 126-128°;

con 5,72 g de hidrazida de ácido 1-pirrolidinacético la 1-[(1-pirrolidinil)-metil]-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina del p.f. 178-179°;

con 6,36 g de hidrazida de ácido 4-morfolinoacético la 1-(morfolino-metil)-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina del p.f. 212-213°;

con 6,28 g de hidrazida de ácido 1-piperidinacético la 1-(piperidinometil)-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina.

Las hidrazidas empleadas como productos de partida se obtienen de modo análogo al método de obtención indicado en Helv. Chim. Acta 33, 1773 (1950) para la N,N-dimetil-glicinhidrazida mediante reacción de cloroacetato de etilo, o de metilo, con la amina secundaria correspondiente en benceno al correspondiente amino terc.-acetato de etilo o de metilo y hervor del mismo con hidrato de hidrazina en etanol.

#### Ejemplo 2

Una solución de 10,0 g (0,033 moles) de 7-cloro-2-metiltio-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina y 5,15 g (0,05 moles) de N-metil-glicinhidrazida en 80 cc de triamida de ácido hexa



metil-fosfórico se calienta durante 9 horas a 140°C. Después se separa el disolvente por destilación en vacío y el residuo se reparte entre cloruro metilénico y agua. La fase orgánica se separa, se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se cristaliza en acetato de etilo-éter-éter de petróleo y los cristales obtenidos se recristalizan en la misma mezcla de disolventes, con lo que se obtiene la 1-[(metilamino)-metil]-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina del p.f. 145-147°.

En forma análoga se obtiene, empleando 5,85 g (0,05 moles) de N-etil-glicinhidrazida la 1-[(etilamino)-metil]-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina del p.f. 153-154°.

La N-metil-glicinhidrazida, empleada como producto de partida, se obtiene como sigue:

a) El éter etílico de sarcosina, liberado de 100 g de hidrocloreuro con 35,2 g de metilado de sodio en 500 cc de etanol [véase E. Fischer, Chem. Ber. 34, 452 (1901)] se mezcla, bajo enfriamiento con hielo y agitación, con 64,7 g de hidrato de hidrazina. La mezcla de reacción se deja reposar durante 20 horas a 25° y se evapora en vacío. Después de destilar el residuo al p.eb. 150°/0,001 Torr se obtiene la N-metil-glicinhidrazida como jarabe incoloro, que solidifica parcialmente.

En forma análoga se obtiene la N-etil-glicin-hidrazida a partir del éter etílico de N-etil-glicina descrito por H. Hanke, Pharm. Zentralhalle 99, 318-322 (1960), véase C.A. 63, 14970 h (1965).



Ejemplo 3

Una solución de 1,35 g (0,005 moles) de 2-amino-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina [véase S.C. Bell et al., J. Med. Chem. 5, 63 (1962)] y 1,17 g (0,010 moles) de N,N-dimetil-glicinhidrazida en 10 cc de triamida de ácido hexametil-fosfórico abs. se calienta durante 24 horas a 160° y aún durante 4 horas a 170°. Después se evapora la mezcla de reacción en vacío y el residuo se reparte entre cloruro metilénico y agua. La fase orgánica se separa, se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Mediante cristalización del residuo en acetato de etilo-éter-éter de petróleo se obtiene la 1-(dimetilamino)-metil-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina del p.f. 165-166°.

El mismo producto final se obtiene en forma análoga, también empleando los siguientes productos de partida, en lugar de la 2-amino-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina: 1,42 g (0,005 moles) de 2-(metilamino)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina [véase L.H.Sternbach et al., J. Org. Chem. 26, 1111 (1961)] ó 1,80 g (0,005 moles) de 2-(bencilamino)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina [obtenible según la patente británica 1.023.793 ó del 4-óxido descrito por S.C. Bell et al. Loc. cit, análogo a L.H.Sternbach et al., loc. cit.].

Ejemplo 4

10,0 g de 1-(dimetilamino)-metil-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina se disuelven en 100 cc de metanol, se agregan 2,73 g de ácido metanosulfónico y la mezcla se agita durante 15 minutos a 20°. A continuación se concentra la mezcla en el evaporador rotativo hasta



aproximadamente la mitad de su volumen y se mezcla con éter. La sal así precipitada se separa por filtración y se recristaliza tres veces en metanol-éter. Se obtiene el 1-(dimetilamino)-metil-7-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepin-metanosulfonato del p.f. 230-244°.

Los metanosulfonatos de ulteriores compuestos de fórmula general I, descritos en los ejemplos anteriores, se pueden obtener en forma análoga variándose en caso dado el metanol existente al principio y después de la concentración, así como del éter.

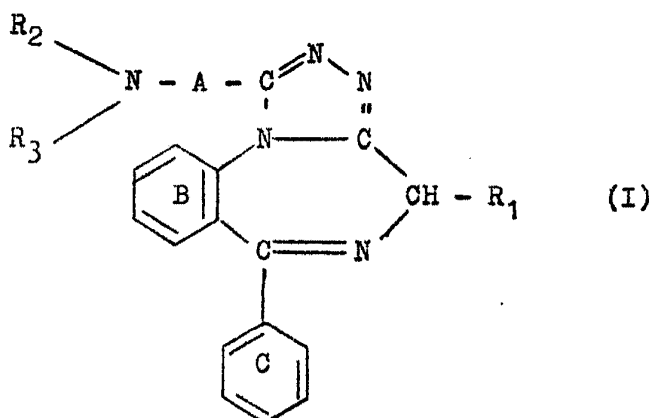
- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente, presentadas en Suiza, con fecha y números siguientes: 21 de enero de 1.971, nº 891/71, y 5 de enero de 1.972, nº 164/72, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE DIAZEPINA; ; caracterizándose por lo siguiente:

1º.- Procedimiento para la obtención de derivados de diazepam, de fórmula general I



5



10

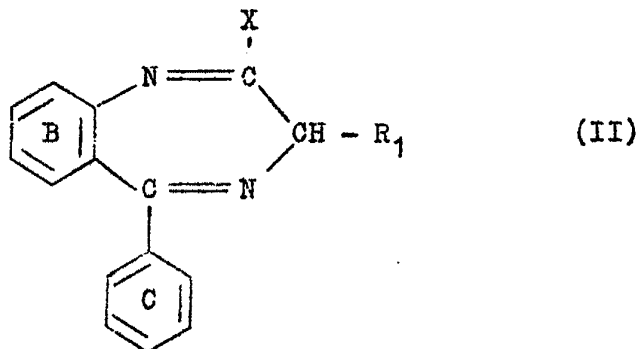
15

20

en la que  $R_1$  significa hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono,  $R_2$  y  $R_3$  significan hidrógeno, grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, grupos hidroxialquilo con 2 a 6 átomos de carbono o grupos aralquilo con 7 a 9 átomos de carbono, ó  $NR_2R_3$  significa un resto polimetilenimino con 5 a 7 miembros de anillo o un resto morfolino, cuyos restos pueden estar sustituidos por grupos alquilo inferior, e inclusive éstos, contienen como máximo 10 átomos de carbono y A significa un grupo alquileo con 1 a 3 átomos de carbono y los anillos B y C pueden estar sustituidos por halógeno con número atómico 35, grupos trifluormetilo, grupos nitro o grupos alquilo o alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, y de las sales de adición de los compuestos de fórmula general I con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II

25

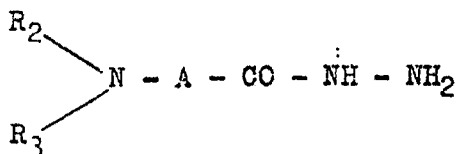
30





en la que X significa un grupo mercapto, un grupo alcoxi inferior o alquiltio, que en caso dado está activado por un sustituyente, o un grupo amino mono- o disustituido, R<sub>1</sub> tiene el significado indicado en la fórmula I y los anillos B y C pueden estar sustituidos como se ha indicado, se condensa con un compuesto de fórmula general III

5



10.

en la que R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> o bien NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> y A tienen los significados indicados en la fórmula I y, en caso deseado, el producto de reacción obtenido se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

15

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se emplea un compuesto de fórmula general II en la que X significa el grupo metiltio, mientras R<sub>1</sub> tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y los anillos B y C pueden estar sustituidos como indicado en la reivindicación 1.

20

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se emplea un compuesto de fórmula general II en la que X significa el grupo amino, metilamino o bencilamino, mientras R<sub>1</sub> tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y los anillos B y C pueden estar sustituidos como indicado en la reivindicación 1.

25

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se emplea un compuesto de fórmula general II en la que X tiene el significado indicado en la reivindicación 1, R<sub>1</sub> significa hidrógeno o el

30



grupo metilo, el anillo B está sustituido en la posición 8 por cloro y el anillo C está sin sustituir o sustituido en la posición o por cloro o fluor.

5 5<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se emplea un compuesto de fórmula general III en la que A significa el grupo metileno, R<sub>2</sub> significa un grupo metilo ó etilo y R<sub>3</sub> significa hidrógeno o un grupo metilo ó etilo.

10 6<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se emplea un compuesto de fórmula general III en la que A significa el grupo metileno y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> significan grupos metilo.

15 7<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de : derivados de diazepina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 17 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

- 1 JUN. 1974

CIBA-GEIGY A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y LADEI

p. Firmado: L. Costa Fernández