

Int. Cl. C07D/A61K

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

431124

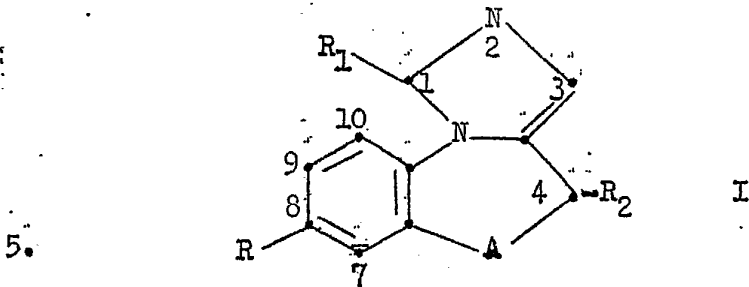
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TRIAZOLO-  
BENZODIACEPINAS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-  
LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

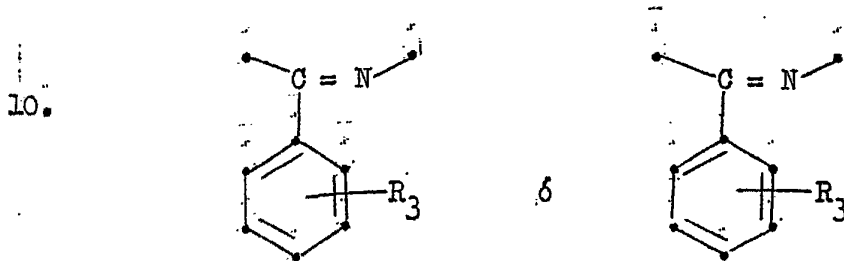
5. El presente invento se refiere a un procedi-  
miento para la preparación de triazolobenzodiazepinas  
conocidas y farmacológicamente valiosas. Más concreta-  
mente el presente invento se refiere a la preparación  
de 6-fenil-4H-S-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepinas.  
Los productos finales que se obtienen utilizando el pro-  
cedimiento del invento son útiles como agentes sedantes  
y tranquilizadores.

10. Siguiendo el procedimiento del presente inven-  
to pueden prepararse triazolobenzodiazepinas de la fórmu-  
la general

BAD ORIGINAL



en la que A significa

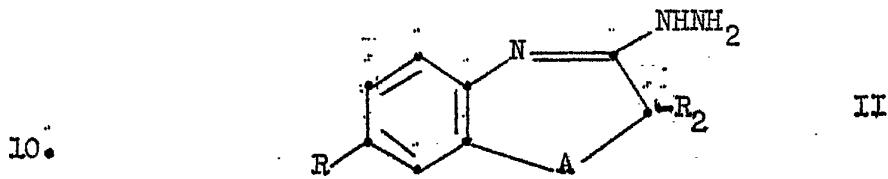


- 15.
- R significa hidrógeno, halógeno, nitro, tri-  
fluorometilo, alquilo inferior o alcoxilo inferior,  
R<sub>1</sub> significa hidrógeno o alquilo inferior,  
R<sub>2</sub> significa hidrógeno o alquilo inferior y  
R<sub>3</sub> significa hidrógeno o halógeno.

- 20.
- La expresión "alquilo inferior", tal como aquí  
se utiliza, ya sea sola o en combinación, se refiere  
a grupos hidrocarbúricos de cadena lineal y ramificada  
conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia  
de 1 a 4, tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo,  
isopropilo, isobutilo, butilo y similares. La expresión  
25. "halógeno" se refiere a sus cuatro formas, o sea, bromo,  
cloro, flúor e yodo. El término "alcoxilo inferior"  
designa grupos hidrocarbonoxílicos saturados de cadena  
lineal o ramificada conteniendo de 1 a 7 átomos de car-

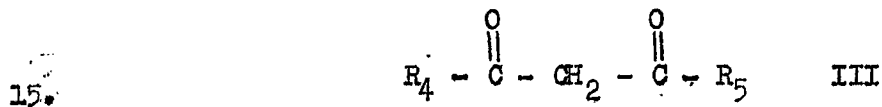
bono, de preferencia de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metoxilo, etoxilo, propoxilo y similares.

5. Siguiendo el nuevo procedimiento del presente invento, los compuestos conocidos y útiles de la fórmula I anterior se preparan condensando una 2-hidrazino-benzodiazepina de la fórmula general



en la que

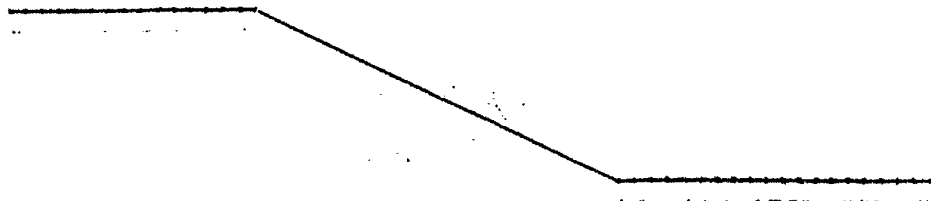
A, R y R<sub>2</sub> tienen el significado antes indicado, con una diona alifática de la fórmula general

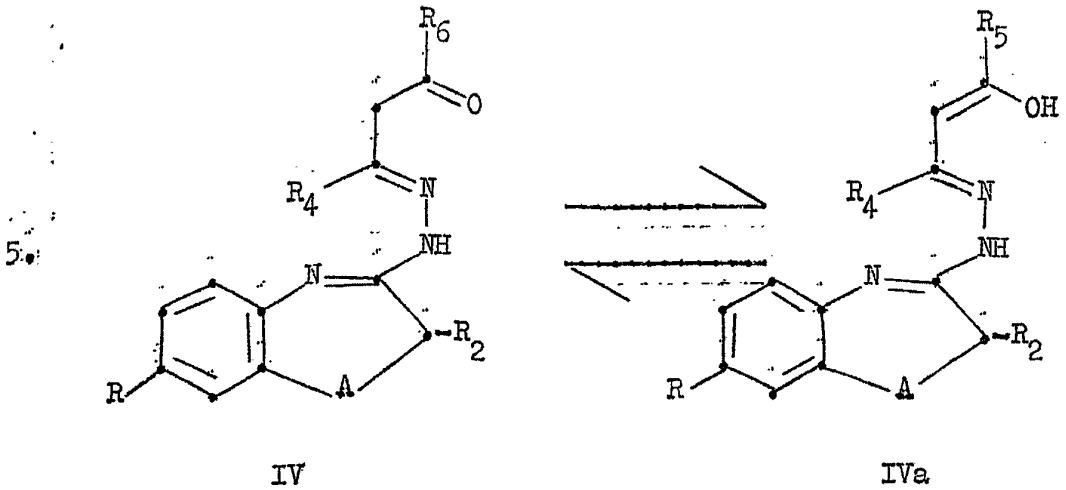


en la que

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son, individualmente, hidrógeno o alquilo inferior, siendo uno, por lo menos, de R<sub>4</sub> o R<sub>5</sub> alquilo inferior,

20. seguido de ciclización de la mezcla tautomérica resultante del intermediario de hidrazona abierto de la fórmula general





10.

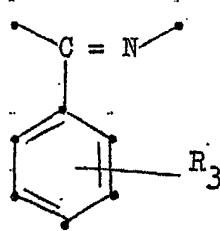
en donde

R, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y A tienen el significado antes indicado.

15.

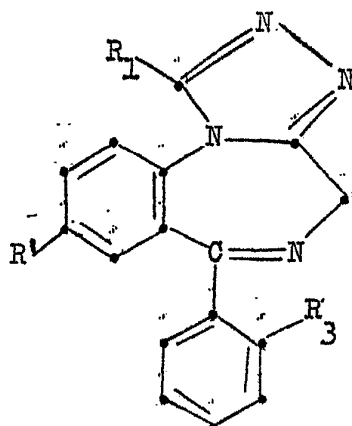
En un aspecto preferido del presente invento, R es, en el material de partida de la fórmula II, halógeno o nitro, R<sub>2</sub> es hidrógeno, A es el grupo

20.



y R<sub>3</sub> se sitúa en la posición orto del anillo 5-fenílico; de modo que siguiendo el nuevo procedimiento del invento se obtiene un compuesto de la fórmula general

5.



Ia

10.

en donde

R' significa halógeno o nitro y

R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado antes indicado.

15.

En otro aspecto preferido, cuando el sustituyente R<sub>1</sub> es alquilo inferior, éste es de preferencia, un grupo metílico; cuando el sustituyente R es halógeno, se prefiere el cloro, mientras que cuando R<sub>3</sub> es halógeno, se prefiere el cloro o el flúor.

20.

La primera etapa del procedimiento antes expuesto, o sea, el tratamiento con una dicina alifática del compuesto de la fórmula II se efectúa en presencia de un disolvente orgánico inerte. Entre los muchos disolventes orgánicos inertes apropiados para los fines del presente invento pueden incluirse los alcanoles inferiores, como el metanol, el etanol y similares; éteres como el éter dietílico; dimetilformamida, dimetilsulfóxido.

25.

Todo cuanto se requiere del disolvente en esta etapa y en la etapa descrita a continuación es que el material de partida sea soluble en éste y que no inter-

fiera con la reacción siguiente.

- Si bien la temperatura y la presión no son críticas para el tratamiento con éxito de un compuesto de la fórmula II con una diona alifática, se prefiere operar a una temperatura comprendida entre alrededor de 20° y alrededor de 70°; más preferentemente entorono de la temperatura del ambiente.
- 5.

- La segunda etapa del procedimiento aquí definido, o sea, la ciclización del intermediario de hidrazona abierto que resulta del tratamiento de un compuesto de la fórmula II con una diona alifática se efectúa en presencia de un disolvente orgánico inerte que es apropiado para los fines del invento tal como se ha descrito anteriormente. Los disolventes orgánicos inertes apropiados pueden estar representado por alcanoles inferiores como metanol, etanol y similares; hidrocarburos aromáticos como xileno, benceno, tolueno y similares.
- 10.
- 15.

- Si bien la temperatura no es crítica para llevar a cabo con éxito esta segunda etapa, se prefiere efectuar la reacción a temperaturas elevadas, por ejemplo, comprendidas entre alrededor de 30° y alrededor de la temperatura de reflujo del medio reaccional; más preferentemente alrededor de la temperatura de reflujo.
- 20.

- Se considera que la cetona de la fórmula IV y su forma enólica de la fórmula IVa se encuentran en equilibrio en el medio reaccional en donde se efectúa su preparación. Debe entenderse que, en la etapa de ciclización subsiguiente descrita más adelante, un compuesto de la fórmula IV y /o su forma enólica de la fórmula
- 25.

- de la fórmula III son los mismos grupos de alquilo inferior, entonces las reacciones de condensación y de ciclización darán por resultado un producto de triazolobenzodiazepina simple. Por ejemplo, cuando se utiliza acetilacetona en calidad de la diona de la fórmula III se obtiene un compuesto de la fórmula I en donde  $R_1$  significa metilo. Cuando se utiliza 3,5-heptan-diona el derivado de triazolo resultante comporta un grupo etílico en calidad de sustituyente  $R_1$ . En el caso en donde  $R_4$  y  $R_5$  son grupos de alquilo inferior diferentes, por ejemplo donde se utiliza 2,4-hexandiona, el procedimiento proporcionará una mezcla de dos derivados de triazolo comportando diferentes grupos de alquilo inferior en calidad de sustituyente  $R_1$ . Evidentemente, estos compuestos pueden separarse siguiendo técnicas convencionales.
- 5.
- 10.
- 15.

Debe hacerse constar que para la preparación del producto final de triazolobenzodiazepina no es necesario aislar el intermediario de hidrazona. Cuando se calienta la mezcla reaccional de la condensación, de preferencia en reflujo, la ciclización se producirá in situ.

20.

Los materiales de partida de la fórmula II anterior son compuestos conocidos. Los intermediarios de la fórmula IV y IVA son nuevos y, por consiguiente, forman parte del presente invento.

- 25.
- Los ejemplos que siguen son ilustrativos pero no constituyen limitación del presente invento. Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

Se calienta, hasta que se completa la solución,

- una mezcla de 15 g (0,05 mol) de 4-óxido de 7-cloro-2-hidracino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 20 g (0,2 mol) de acetilacetona y 400 cc de metanol. Después de reposar durante una noche a la temperatura del ambiente, la condensación ofrece una mezcla tautomérica de 4-óxido de 7-cloro-2- $\sqrt{2}$ -(3-hidroxi-1-metil-2-buteniliden)hidrazo-7-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina y 4-óxido de 7-cloro-2- $\sqrt{2}$ -(1-metil-3-oxo-butiliden)hidrazo-7-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina. Luego se separa el disolvente bajo presión reducida y se recristaliza el residuo en éter, lo que dá un producto amarillo. Con fines analíticos se purifica el producto mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando cloruro de metileno/acetato de etilo 1:1 (v/v). La cristalización en cloruro de metileno/éter dá el 4-óxido de 7-cloro-2- $\sqrt{2}$ -(3-hidroxi-1-metil-2-buteniliden)hidrazo-7-5-fenil-3H-4-benzodiazepina en forma de cristales de color amarillo claro con punto de fusión de 185-186°.
- Se somete a reflujo, durante 16 horas, una mezcla de ,8 g (0,01 mol) 4-óxido de 7-cloro-2- $\sqrt{2}$ -(3-hidroxi-1-metil-2-buteniliden)hidrazo-7-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina y 125 cc de xileno al tiempo que se destilan 50 cc de disolvente y se recogen en un aparato Dean-Stark. El material cristalino separado por enfriamiento y recogido dá el 5-óxido de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo $\sqrt{4,5}$ -a $\sqrt{1,4}$ benzodiazepina con punto de fusión 278-280°, descomposición.

EJEMPLO 2.

Se somete a reflujo, durante 16 horas, una mezcla

- de 3,8 g (0,01 mol) de 4-óxido de 7-cloro-2- $\bar{2}$ -(3-hidroxi-1-metil-2-buteniliden)hidrazo $\bar{7}$ -5-fenil-3H-1,4-benzodiacepina, 100 cc de n-butanol y 1 cc de trietilamina. Los cristales se separan por enfriamiento y se recogen para
5. obtener el 5-óxido de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo $\bar{4}$ ,5-a $\bar{7}$  $\bar{1}$ ,4 $\bar{7}$ benzodiacepina, con punto de fusión de 278-282°, descomposición.

EJEMPLO 3.

- Se somete a reflujo, durante 5 minutos, una
10. mezcla de 2 g de 7-cloro-2-hidracino-5-fenil-3H-1,4-benzodiacepina, 20 cc de etanol y 2 cc de acetilacetona para producir una mezcla tautomérica de 7-cloro-2- $\bar{2}$ -(3-hidroxi-1-metil-2-buteniliden)hidrazo $\bar{7}$ -5-fenil-3H-1,4-benzodiacepina y 7-cloro-2- $\bar{2}$ -(1-metil-3-oxo-butiliden)hidrazo $\bar{7}$ -5-fenil-3H-1,4-benzodiacepina. La cristalización del residuo obtenido, después de la evaporación del disolvente, en cloruro de metilo/éter/hexano da
15. 7-cloro-2- $\bar{2}$ -(3-hidroxi-1-metil-2-buteniliden)hidrazo $\bar{7}$ -5-fenil-3H-1,4-benzodiacepina que, después de recristalización en 2-propanol ofrece un punto de fusión de
20. 154-157°.

- Se somete a reflujo, durante 16 horas, una mezcla de 0,37 g de 7-cloro-2- $\bar{2}$ -(3-hidroxi-1-metil-2-buteniliden)hidrazo $\bar{7}$ -5-fenil-3H-1,4-benzodiacepina, 0,3 cc de trietilamina y 20 cc de n-butanol. Se separan los disolventes bajo presión reducida y se cristaliza el residuo en cloruro de metileno/acetato de etilo/éter, lo que da
25. 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo $\bar{4}$ ,3-a $\bar{7}$  $\bar{1}$ ,4 $\bar{7}$ benzodiacepina con punto de fusión de 225-226°.

EJEMPLO 4

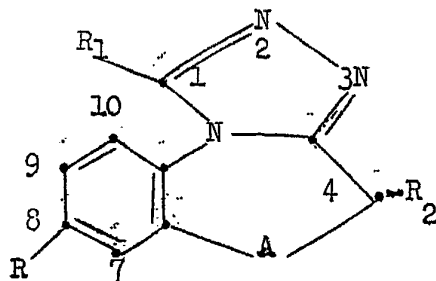
Se somete a reflujo, durante 16 horas, una mezcla de 20 g de 7-cloro-2-hidracino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 20 cc de n-butanol, 0,3 cc de trietilmaina y 2 cc de acetilacetona. Se separan los disolventes bajo presión reducida y la cristalización del residuo en cloruro de metileno/acetato de etilo/éter dá 8-cloro-1-metil-6--fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 225-227°.

- . . -

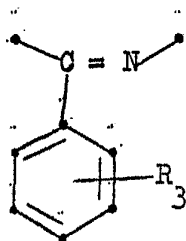
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 408.245 del 19.10.73,

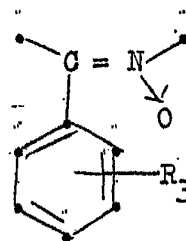
1. Un procedimiento para la preparación de triazolobenzodiazepinas, de la fórmula general



en la que A significa



6



5.

R significa hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo inferior y alcoxilo inferior,

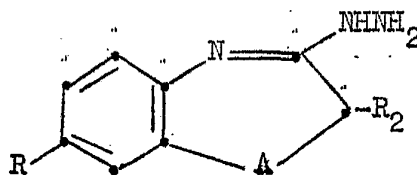
R<sub>1</sub> significa hidrógeno o alquilo inferior,

R<sub>2</sub> significa hidrógeno o alquilo inferior y

R<sub>3</sub> significa hidrógeno o halógeno,

10.

caracterizado porque comprende condensar una benzodiazepina de la fórmula general



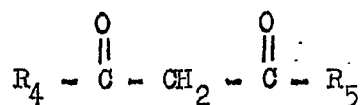
II

15.

en la que

R, R<sub>2</sub> y A tienen el significado antes expuesto, con una diona de la fórmula general

20.



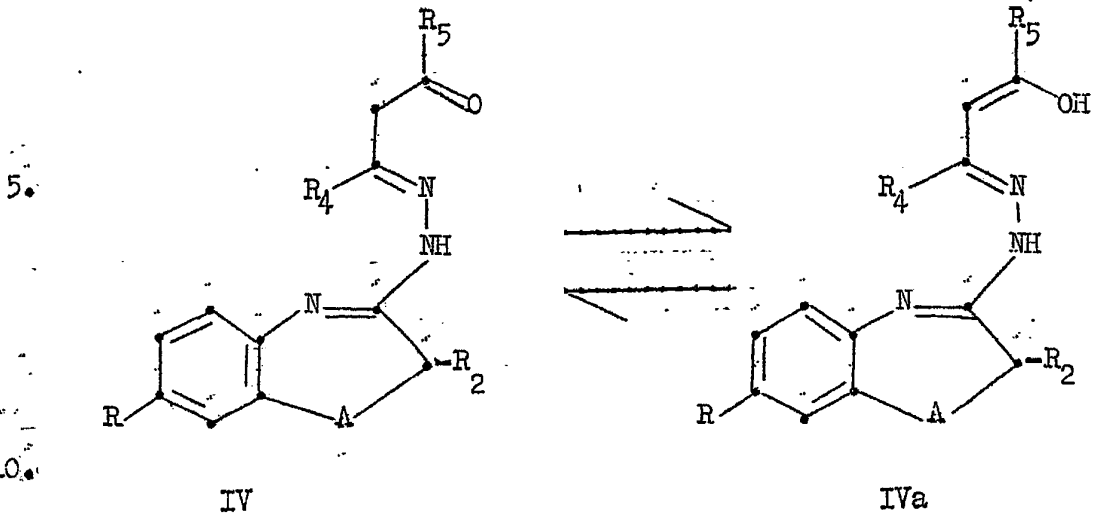
en la que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son, individualmente, hidrógeno o alquilo inferior, siendo uno, por lo

menos, de R<sub>4</sub> o R<sub>5</sub> alquilo inferior,

25.

seguido de ciclización de la mezcla tautomérica resultante del intermediario de hidrazona abierto de la

fórmula general

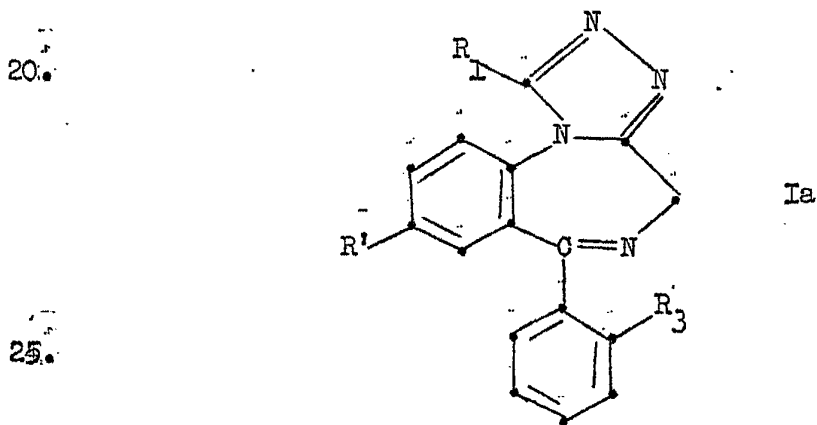


en donde

R, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y A tienen el significado antes  
indicado.

15.

2. Un procedimiento, de conformidad con la  
reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona  
en la preparación un compuesto de la fórmula general,  
con la estructura



en la que

R' significa halógeno o nitro y  
R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado expuesto en la reivin-  
dicación 1.

5. 3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque asimismo se selecciona en la preparación un compuesto de la fórmula general I, en donde R<sub>1</sub> es metilo, R es cloro y R<sub>3</sub> es cloro o flúor.
10. 4. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque especialmente se prepara <sup>el</sup> 5-óxido de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo-[4,3-a][1,4]benzodiazepina.
15. 5. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque también especialmente se prepara 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina.
6. Un procedimiento para la preparación de triazolobenzodiazepinas.
20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 18 de Octubre de 1974  
p.a.

JAIMÉ ISEPN  
P. P.

Firmado: JOSE L. MCRA