

PATENTE DE INVENCION
=====

Case 4-8002/1-3/+A.



438600

| |
|-----------------------|
| Int. <u>CO2D/A61K</u> |
| |
| |

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS
DERIVADOS DE DIAZEPINA.

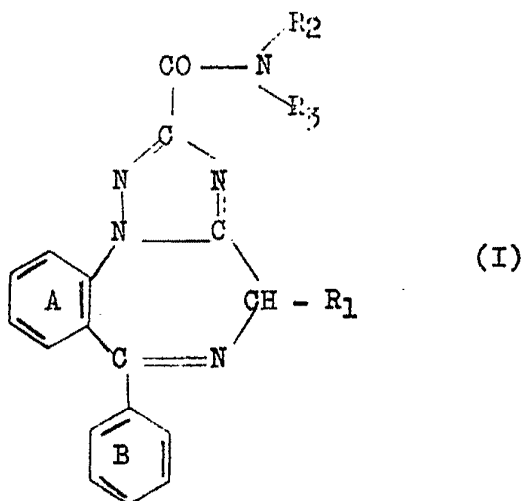
Solicitante: CIBA-GEIGY A.G. entidad Suiza, residente en
Basilea, Suiza.

La presente invención se refiere a un procedimien-
to para la obtención de nuevos derivados de diazepamina.

Los derivados de diazepamina obtenibles, según la pre-
sente invención corresponden a la fórmula general I,



5



10

en la que R_1 significa hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono y R_2 y R_3 significan hidrógeno, grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o grupos hidroxialquilo con 2 a 6 átomos de carbono, grupos dialquilaminoalquilo con un total de 4 a 7 átomos de carbono, o grupos aralquilo con 7 a 9 átomos de carbono, pudiendo los grupos alquilo inferior R_2 y R_3 en la posición β ó γ estar enlazados entre si directamente o también a través de un átomo de oxígeno, el grupo imino, un grupo alquiloimino o hidroxialquilimino con máximo 4 átomos de carbono a un resto bivalente con un total de máximo 10 átomos de carbono, y los anillos A y B pueden estar sustituidos por halógeno hasta el número atómico 35, grupos alquilo o alcoxi, en cada caso con 1 a 6 átomos de carbono, grupos trifluorometilo o grupos nitro.

15

20

25

Objeto de la invención es también la obtención de los 5-óxidos de los compuestos de fórmula general I y de las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula general I con ácidos inorgánicos u orgánicos.

30

En los compuestos de fórmula general I R_1 como grupo alquilo, es por ejemplo, el grupo etilo o propilo y especial-



mente, el grupo metilo; R_2 y R_3 son, como grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, los grupos propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo o hexilo y, preferentemente, grupos metilo o etilo, como grupos hidroxialquilo con 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metil-propilo, 2-hidroxipentilo, 2-hidroxietilo y, especialmente, 2-hidroxietilo, como grupo dialquilaminoalquilo con 4 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, el grupo 2-(dimetilamino)-etilo, 2-(dimetilamino)-propilo, 3-(dimetilamino)-propilo, 2-(dietilamino)-etilo ó 3-(dietilamino)-propilo, y como grupos aralquilo con un máximo de 7 a 9 átomos de carbono, por ejemplo, bencilo, fenetilo, *o*-, *m*- ó *p*-metilbencilo, 3-fenilpropilo ó α -metilfenetilo. Con excepción de los grupos alquilo inferiores, los grupos mencionados se presentan preferentemente solo como R_2 , es decir, solo una vez, junto con hidrógeno o un grupo alquilo inferior como R_3 .

Los grupos alquilo R_2 y R_3 unidos entre si en la forma arriba definida forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, es decir, como agrupación NR_2R_3 , por ejemplo, el grupo 1-pirrolidinilo, piperidino, hexahidro-1H-azepin-1-ilo, morfolino, 1-piperazinilo ó hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo. Los dos últimos grupos pueden estar sustituidos en la posición 4, es decir, en el grupo imino, por ejemplo, por un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo ó 3-hidroxibutilo, mientras todos los anillos antes mencionados en los átomos de carbono pueden estar sustituidos, además, por grupos etilo, propilo o, especialmente metilo. Como ejemplos de restos NR_2R_3 C-alquilsustituidos o bien C- y N-sustituidos



sean mencionados el grupo 2,5-dimetil-1-pirrolidinilo, 2-metil-
-, 3-metil- y 4-metil-piperidino, 2,6-dimetil-piperidino, 2,4,
6-trimetil-piperidino, 2,2,6,6-tetrametil-piperidino, 2,5-di-
metil-1-piperazinilo, 2,4,5-trimetil-1-piperazinilo, 2,4,6-
5 trimetil-1-piperazinilo y 3,4,5-trimetil-1-piperazinilo.

Los átomos de halógeno, como sustituyentes de los anillos A y B, son átomos de fluor, cloro o bromo, mientras como grupos alquilo, o bien grupos alcoxi, con 1 a 6 átomos de carbono entran en consideración, por ejemplo, los grupos metilo,
10 etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.butilo, pentilo, isopentilo, 2,2-dimetil-propilo, hexilo ó isohexilo o bien los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentiloxi, isopentiloxi, 2,2-dimetilpropoxi, hexiloxi ó isohexiloxi. Preferentemente, un sustituyente del anillo A es fluor, bromo, el grupo trifluormetilo y ante todo,
15 cloro o el grupo nitro. Un sustituyente de estos se encuentra especialmente en la posición 8. El anillo B está preferentemente sin sustituir o sustituido en posición arbitraria por fluor, cloro, bromo, el grupo trifluormetilo o el grupo nitro,
20 especialmente, sin embargo, por fluor o cloro en la posición o.

Los compuestos de fórmula general I, sus 5-óxidos y las correspondientes sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen valiosas propiedades farmacológicas.
25 Actúan como centroamortiguantes, especialmente anticonvulsiva, antiagresivamente y potenciadores de la narcosis e inhiben los reflejos somáticos.

La eficacia anticonvulsiva se puede apreciar, por ejemplo, en el ensayo del espasmo de pentetrazol en el ratón en
30 dosis a partir de aproximadamente 0,1 mg/kg per os y en el en-



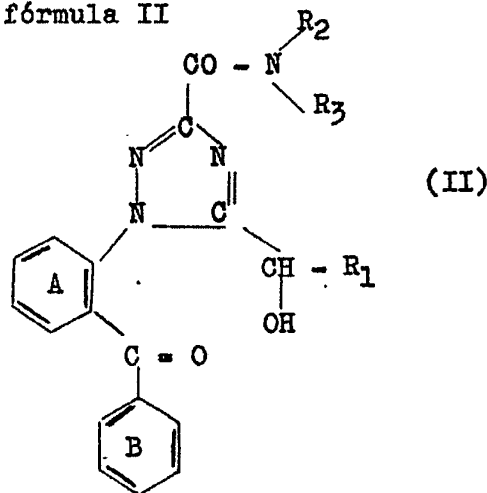
5 sayo del espasmo de estricnina en el ratón con dosis a partir
de aproximadamente 1,0 mg/kg per os. En comparación con los
destacados efectos farmacológicos, la toxicidad de los com-
puestos de fórmula general I es reducida. En ensayos de ob-
servación en distintos animales de ensayo se puede apreciar
una fuerte sedación sin o con solo reducida reducción de la
reacción a los estímulos externos. Las propiedades amortigua-
doras del sistema central, especialmente las anticonvulsivas,
asi como ulteriores calidades de efectos, que pueden recoger-
10 se mediante ensayos standard seleccionados (véase, por ejem-
plo, 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
1 y a sus 5-óxidos, asi como sales de adición farmaceutica-
15 mente compatibles con ácidos inorgánicos y orgánicos, como
sustancias activas para psicosedantes (tranquilizantes), re-
lajadores de los músculos y anticonvulsivos que, por ejemplo,
se pueden emplear para el tratamiento de estados de excita-
ción y de tensión, así como para el tratamiento de la epi-
20 lépsia.

De especial importancia son los compuestos de fórmula
general I en la que R₁ significa hidrógeno o un grupo metilo
R₂ y R₃ significan hidrógeno y/o grupos alquilo inferior o,
junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman el grupo
25 1-pirrolidinilo, piperidino o 4-metil-1-piperazinilo, el ani-
llo A está insustituido o sustituido por un átomo de halóge-
no hasta el número atómico 35, el grupo nitro o trifluorme-
tilo y el anillo B, bién está insustituido, o bién sustitui-
do por uno de los sustituyentes mencionados para el anillo
30 A, llevando preferentemente como mínimo uno de los anillos



A y B uno de los sustituyentes mencionados. Dentro de este grupo de compuestos son especialmente valiosos, por una parte, los compuestos con uno de los sustituyentes arriba mencionados especialmente el grupo trifluormetilo y, ante todo, cloro o el grupo nitro, en el anillo A, en la posición 8 y, por otra parte a aquellos con anillo B insustituído o sustituido en la posición orto por fluor o cloro y, ante todo, aquellos compuestos que reúnen en si las características de sustitución de los anillos A y B simultaneamente llevan hidrógeno como R₁ y grupos etilo o, especialmente hidrógeno y/o grupos metilo como R₂ y R₃, tales como la N,N-dimetil- y la N,N-dietil-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[1,5-a][1,4] benzodiazepin-2-carboxamida y los compuestos correspondientes con el grupo 6-(o-fluorfenil) ó 6-(o-clorofenil) en lugar del grupo 6-fenilo, tales como la N,N-dimetil-6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-2-carboxamida, la N,N-dimetil- y la N,N-dietil-6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-2-carboxamida.

Según el procedimiento de la presente invención se obtienen los compuestos de fórmula general I, sus 5-óxidos y sus sales de adición de ácido, haciendo reaccionar un éster reactivo de un compuesto de fórmula II





5 en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados bajo la fórmula I y los anillos A y B pueden estar sustituidos como indicado bajo la fórmula I, con amoniaco o hexametilentetramina. y el producto de reacción obtenido de fórmula general I, si se desea, se oxida a un 5-óxido o, en caso deseado, se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico. En la reacción según el presente procedimiento se sustituye el grupo éster reactivo por el grupo amino; al mismo tiempo se presenta el cierre de anillo bajo disociación de
10 agua. La reacción se efectúa a temperatura ambiente o temperaturas moderadamente elevadas, es decir, preferentemente entre 20°C y 100°C en un disolvente orgánico inerte. El amoniaco se puede emplear como tal o en forma de la solución acuosa concentrada, preferentemente en gran exceso, y como disolvente
15 orgánico inerte se puede emplear, por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, etanol, butanol o, al emplear amoniaco seco, por ejemplo, también benceno o tolueno. Como esteres reactivos de los compuestos de fórmula general II, cuya obtención se explica más adelante, entran en consideración, por ejemplo, los
20 cloruros y, especialmente, los yoduros obtenidos de estos preferentemente inmediatamente in situ antes de la reacción con amoniaco.

Como agente de oxidación para la ulterior transformación en caso dado deseada a continuación del procedimiento de obtención de la presente invención de los compuestos de
25 fórmula general I en sus 5-óxidos son preferentemente adecuados el peróxido de hidrógeno o los perácidos a una temperatura de unos 0 a 70°C. Perácidos adecuados son, por ejemplo, el ácido peracético o los perácidos benzoicos, tal como el perácido benzoico o, especialmente el perácido m-clorobenzoico.
30



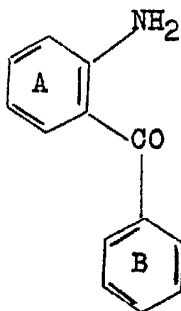
Los agentes de oxidación se emplean preferentemente en un disolvente, por ejemplo, el ácido peracético en ácido acético y el perácido benzoico en hidrocarburos halogenados, tal como cloruro metilénico o cloroformo.

5 La formación de las sales de adición de ácido se describe más adelante con más detalle.

Los productos de partida de fórmula general II se obtienen, por ejemplo, como sigue:

Se parte de compuestos de fórmula general III

10



(III)

15

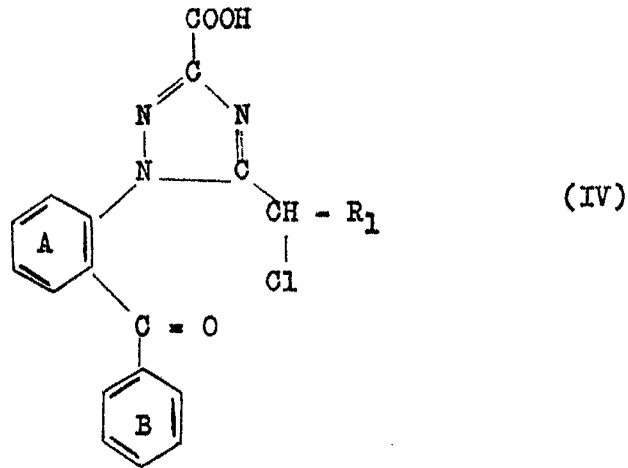
donde los anillos A y B pueden estar sustituidos como indicado bajo la fórmula I. Estos compuestos ya se han descrito en la literatura, por ejemplo, la 2-amino-5-clorobenzofenona [véase F.D. Chattaway, J.Chem.Soc. 85, 344 (1904)], la 2-amino-2',5-dicloroacetofenona [véase L.H.Sternbach et al., J.Org.Chem. 26, 4488 (1961)], así como la 2-amino-5-cloro-2'-fluorbenzofenona y otras [véase L.H.Sternbach et al., J. Org.Chem. 27, 3781-3788 (1962)]. Los compuestos de fórmula general III se diazotan y, a continuación, las sales diazoicas obtenidas se copulan con (2-cloroalcanamido)-malonato de dietilo cuyo grupo cloroalcanamido muestra como máximo 5 átomos, tal como (2-cloroacetamido)-malonato de dietilo [véase Ajay Kumar Bose, J. Indian Chem. Soc. 31, 108-110 (1954)] a los correspondientes (2-cloroalcanamido)-(2-benzoil-fenilazo)-malonato de dietilo.

30



Después se transforman los productos de copulación mediante reacción consecutiva de hidróxido sódico y ácido clorhídrico en los compuestos de fórmula general IV.

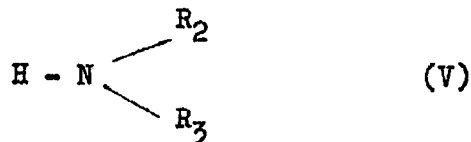
5



10

donde R_1 tiene el significado indicado bajo la fórmula I y los anillos A y B pueden estar sustituidos como indicado bajo la fórmula I. Estos compuestos se transforman por hervor con cloruro tionílico en exceso en sus cloruros de ácido y estos últimos se hacen reaccionar como mínimo con una cantidad dos veces molar, preferentemente, sin embargo, en un exceso mayor, de un compuesto de fórmula general V

20



25

donde R_2 y R_3 tienen los significados indicados bajo la fórmula I, en un disolvente orgánico inerte, tal como, por ejemplo, cloroformo o cloruro metilénico. Después se sustituye, si se desea, el átomo de cloro que se encuentra en el lugar del grupo hidroxilo, por ejemplo, por reacción con sal sódica de ácido metanosulfónico ó de ácido p-toluenosulfónico, por un grupo metanosulfonilo ó bien p-toluenosulfonilo, ade-

30



más por ejemplo, mediante bromuro potásico, por bromo o, preferentemente, directamente antes de la reacción con amoniaco según la presente invención, mediante ioduro potásico por todo.

5

Los compuestos de fórmula general I obtenidos según el procedimiento de la presente invención se transforman, en caso deseado, en la forma usual en las sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos y orgánicos. Por ejemplo, para la obtención de la sal se emplean el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido perclórico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico o el ácido cítrico, preferentemente en presencia de un disolvente, tal como, por ejemplo, de acetona, metanol, etanol, éter o de sus mezclas.

10

15

Los compuestos de fórmula general I, así como sus 5-óxidos y las correspondientes sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles se administran preferentemente en forma peroral o rectal. Las dosis diarias oscilan entren 0,01 y 2 mg/kg para los seres de sangre caliente. Las formas de unidades de dosificación, tales como grageas, tabletas o supositorios contienen preferentemente 0,5 - 25 mg de una sustancia activa obtenida según el procedimiento de la presente invención, es decir, un compuesto de fórmula general I, de sus 5-óxidos o de una sal de adición de ácido farmacéuticamente compatible de estos productos.

20

25

Los ejemplos a continuación explican la obtención de los nuevos compuestos de fórmula general I, así como de los productos de partida hasta ahora no conocidos, sin embargo no limitan en forma alguna el alcance de la invención.

30

Las temperaturas se indican en grados centígrados.



EJEMPLO 1

1,99 g (0,012 moles) de yoduro potásico se disuelven en 6 cc de agua. La solución obtenida se diluye con 20 cc de dioxano, a 25° y bajo agitación se agrega una solución de 4,3 g (0,01 mol) de N,N-dietil-1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida en 40 cc de dioxano y la solución de reacción se calienta durante una hora a 50°. Después se agregan 35 cc de solución acuosa concentrada de amoniaco, la mezcla se calienta durante otras 2 horas a 50° y a continuación se evapora en vacío. Al residuo se le agrega agua y se extrae dos veces con cloruro metilénico. La fase orgánica se lava con agua y solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se recristaliza en benceno-ciclohexano obteniéndose la N,N-dietil-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxamida pura del p.f. 175 - 177°.

En forma análoga se obtienen; partiendo de 4,65 (0,01 mol) de N,N-dietil-1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida la N,N-dietil-6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxamida del p.f. 156 - 158° (en isopropanol), partiendo de 4,2 g (0,01 moles) de N,N-dimetil-1-[2-(o-fluorbenzoil)-4-clorofenil]-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida la N,N-dimetil-6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxamida del p.f. 180 - 182° (en isopropanol), partiendo de 4,03 g (0,01 moles) de N,N-dimetil-1-[2-benzoil-4-clorofenil]-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida la N,N-dimetil-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-



2-carboxamida del p.f. 135 - 137° (en cloruro metilénico-hexano), partiendo de 4,38 g (0,01 moles) de N,N-dimetil-1-(2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, la N,N-dimetil-6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4]benzodiazepin-2-carboxamida del p.f. 142 - 145° (en isopropanol).

Los productos de partida se obtienen como sigue:

a) Una solución de 58,0 g (0,25 moles) de 2-amino-5-cloro-benzofenona [véase F.D. Chattaway, J. Chem. Soc. 85, 344 (1904)] en 310 cc de ácido acético glacial - ácido clorhídrico concentrado (4:1) se diazota a temperatura ambiente, bajo agitación, con 50 cc (0,25 moles) de solución acuosa de nitrito de sodio. La solución de sal diazoica obtenida se mezcla con 150 g de hielo y gota a gota, rápidamente, con una solución de 52,4 g (0,208 moles) de (2-cloroacetamido)-malonato de dietilo [véase Ajay Kumar Bose, I. Indian Chem. Soc. 31, 108 - 110 (1954)] en 600 cc de acetona. A continuación se gotea a 5 - 10°, en el transcurso de 20 minutos, una solución de 276,0 g (2 moles) de carbonato potásico en 500 cc de agua, se sigue agitando aún durante una hora y entonces se agrega benceno y solución saturada de cloruro sódico. La solución bencénica se separa, se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se obtienen 121 g de (2-cloroacetamido)-(2-benzoil-4-clorofenilazo)-malonato de dietilo en bruto.

b) El éster de dietilo en bruto obtenido según a) se disuelve en 1,5 litros de dioxano. A la solución de dioxano obtenida se agregan 36 g (0,9 moles) de hidróxido sódico, disueltos en 2 litros de agua, la mezcla se agita durante 30 mi.



5 nutos y después se separa el dioxano por evaporación en vacío.
El residuo se diluye con 500 cc de agua, se agregan 20 g de
carbón activo, la mezcla se agita bien y se filtra a través
de tierra de diatomeas purificada. Al filtrado se le agrega,
bajo buena agitación, ácido clorhídrico 2-n hasta la reacción
ácida al congo, el ácido carboxílico precipitado se separa por
succión, se lava con agua y se recristaliza en metanol calien-
te. El ácido 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,
4-triazol-3-carboxílico obtenido sinteriza a 137 - 138° y fun-
10 de, bajo descomposición, a 169 - 171°. Los cristales contie-
nen una cantidad equimolar de metanol.

Análogo a a) y b) se obtienen:

empleando 66,5 g (0,25 moles) de 2-amino-2',5-diclorobenzofe-
nona, el ácido 1-2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-7-5-(cloro-
15 metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico, p.f. 170-175° (descom-
posición; sustancia precipitada de la solución en amoníaco
acuoso con ácido clorhídrico 2-n);

empleando 62,5 g (0,25 moles) de 2-amino-5-cloro-2'-fluorben-
zofenona, el ácido 1-2-(o-fluorbenzoil)-4-clorofenil-7-5-(clo-
20 rometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (espuma solidificada).

c) 11,7 g (0,031 moles) de ácido 1-(2-benzoil-4-cloro-
fenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico [véase
el ejemplo 1 a) y b)] se recubren con 60 cc de cloruro oxa-
lílico y se hierve durante una hora bajo reflujo. La solución
25 clara, amarilla, se evapora a 40° en vacío y el residuo se
mezcla, para retirar totalmente el cloruro oxalílico con 100
cc de benceno y nuevamente se evapora.

El cloruro 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(clorometil)-
-1H-1,2,4-triazolo-3-carbonílico en bruto obtenido se disuel-
30 ve en 400 cc de dioxano y, a temperatura ambiente, se mezcla



en el plazo de 90 minutos con una solución de 4,55 g (0,062 moles) de dietilamina en 100 cc de dioxano. Se precipita así lentamente el hidrocioruro de la dietilamina. La mezcla de reacción se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se mezcla con agua de hielo y éter, la fase orgánica se separa y se lava consecutivamente con ácido clorhídrico 1-n frío, con lejía sódica 1-n fría y con solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de sodio y evaporar en vacío se obtiene la N,N-dietil-1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida en bruto que, después de recristalizar en isopropanol funde a 118-119°.

En forma análoga se obtienen:

empleando 12,8 g (0,031 moles) de ácido 1-(2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico y 4,55 g (0,062 moles) de dietilamina la N,N-dietil-1-(2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, y

empleando 12,26 g (0,031 moles) de ácido 1-(2-(o-fluorbenzoil)-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico y 2,8 g (0,062 moles) de dimetilamina la N,N-dimetil-1-(2-(o-fluorbenzoil)-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida,

empleando 11,66 g (0,031 moles) de ácido 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico y 2,8 g (0,062 moles) de dimetilamina, la N,N-dimetil-1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida,

y empleando 12,75 g (0,031 moles) de ácido 1-(2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico y 2,8 g (0,062 moles) de dimetilamina, la N,N-dimetil-1-(2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-

1-(2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-



triazol-3-carboxamida.

EJEMPLO 2

Una solución de 4,31 g (0,01 moles) de N,N-dietil-1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida [véase ejemplo 1 a), b) y c)] y 2,80 g (0,02 moles) de hexametilentetramina en 120 cc de etanol se hierve durante 10 horas bajo reflujo. Después se evapora la solución a 40° en vacío, el residuo se mezcla con 100 cc de agua de hielo y se extrae dos veces con cloruro metilénico. La fase orgánica se lava dos veces con ácido clorhídrico 1-n frío y dos veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo cristaliza en benceno-ciclohexano, después de lo cual la N,N-dietil-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a]/[1,4] benzodiazepin-2-carboxamida pura funde a 175 - 177°.

En forma análoga se obtienen:
partiendo de 2,32 g (0,005 moles) de N,N-dietil-1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida [véase los ejemplos 1 a), b) y c)] la N,N-dietil-6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a]/[1,4] benzodiazepin-2-carboxamida del p.f. 156 - 158° (isopropanol) y partiendo de 2,1 g (0,005 moles) de N,N-dimetil-1-[2-(o-fluorbenzoil)-4-clorofenil]-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida [véase ejemplo 1 a), b) y c)] la N,N-dimetil-6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a]/[1,4] benzodiazepin-2-carboxamida del p.f. 180 - 182° (en isopropanol).

EJEMPLO 3

A una solución de 6,8 g (0,018 moles) de N,N-dimetil-6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a]/[1,4] benzodiazepin-2-carboxamida en 270 cc de cloruro metilénico se gotea



5 a 0° una solución de 6,1 g (0,035 moles) de ácido m-cloro-
oxibenzoico al 75 % en 140 cc de cloruro metilénico y en el
plazo de 20 minutos. La mezcla de reacción clara se agita
durante 3 horas a 0 - 5° y después durante 20 horas a tempe-
ratura ambiente. La solución de reacción se evapora entonces
en vacío hasta sequedad, el residuo se disuelve en poco clo-
ruro metilénico y se agrega éter hasta que enturbia ligeramen-
te. Los cristales precipitados se separan por filtración y
se recristaliza en cloruro metilénico-éter. Después de secar
10 durante 20 horas a 100°/0,05 Torr se obtiene el 5-óxido de la
N,N-dimetil-6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[1,5-a][1,
4]benzodiazepin-2-carboxamida del p.f. 170 - 172° (bajo des-
composición). El compuesto contiene aproximadamente 1/2 mol
de cloruro metilénico.

15 En forma análoga se pueden obtener los 5-óxidos de
los demás productos finales de los ejemplos 1 - 2.

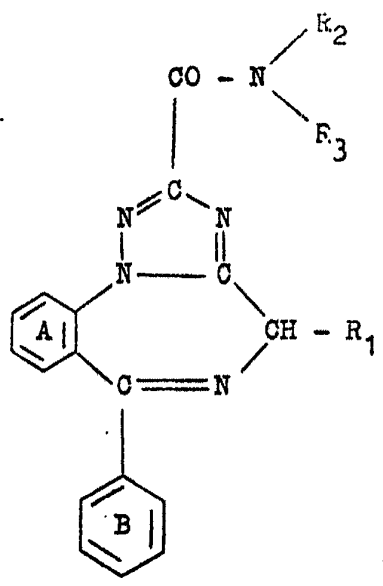
- N O T A -

20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
así como la manera de realizarse en la práctica, debe ha-
cerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son
susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alte-
ren su principio fundamental. También se hace constar que el
invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada
en Suiza bajo el número 1738/72 de fecha 7 de febrero de
25 1,972, acogéndose por lo tanto a los beneficios que conceden
los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que consti-
tuye la esencia del referido invento y por lo que se solicita
Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDI-
MIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE DIAZEPINA; ca-
30 racterizándose por lo siguiente:



1.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos de diazepina de fórmula general I

5
10
15
20
25
30



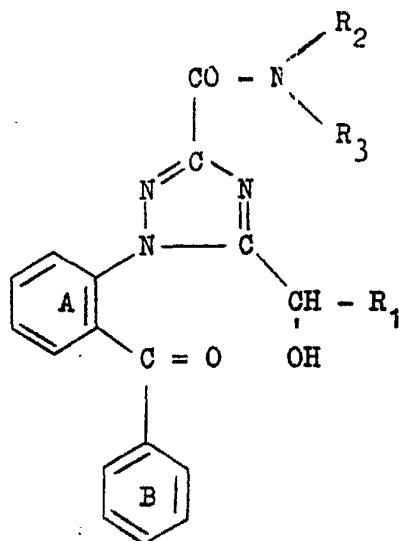
(I)

en la que R₁ significa hidrógeno ó un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono y R₂ y R₃ significan hidrógeno, grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o grupos hidroxialquilo con 2 a 6 átomos de carbono, grupos dialquilaminoalquilo con un total de 4 a 7 átomos de carbono, o grupos aralquilo con 7 a 9 átomos de carbono, pudiendo los grupos alquilo inferior R₂ y R₃ en la posición β ó γ estar enlazados entre si directamente o también a través de un átomo de oxígeno, el grupo imino, un grupo alquiloimino ó hidroxialquiloimino con un máximo de 4 átomos de carbono a un resto bivalente con un total de máximo 10 átomos de carbono y los anillos A y B pueden estar sustituidos por halógeno hasta el número atómico 35, grupos alquilo o alcoxi, en cada caso con 1 a 6 átomos de carbono, grupos trifluormetilo o grupos nitro, así como los 5-óxidos y las sales de adición de los compuestos de la fórmula general I con ácidos inorgánicos y orgánicos, carac-

me



terizado porque un éster reactivo de un compuesto de fórmula general II



15 donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados indicados bajo la fórmula I y los anillos A y B pueden estar sustituidos como allí indicado, se hace reaccionar con amoniaco o hexameten-

20 gánico.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un éster reactivo de un compuesto de la fórmula general II indicada en la reivindicación 1, donde R_1 tiene el significado allí indicado, R_2 y R_3 significan hidrógeno, grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono ó grupos hidroxialquilo con 2 a 6 átomos de carbono ó grupos aralquilo con 7 a 9 átomos de carbono, donde los grupos alquilo R_2 y R_3 en la posición β ó γ estar enlazados entre si directamente ó también a través de un átomo de oxígeno, el grupo imino, un grupo alquilo inferior-imino o hidroxialquilimino con máximo 4 átomos

25

30

ME



5 de carbono a un resto divalente con un total de máximo 10 átomos de carbono, y los anillos A y B pueden estar sustituidos como indicado en la reivindicación 1, se hace reaccionar con amoniaco o hexametilentetramina y el producto de reacción de fórmula general I obtenido, si se desea, se oxida a su 5-óxido ó, si se desea, se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

10 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un éster reactivo de un compuesto de la fórmula general II indicada en la reivindicación 1, donde R₁ tiene el significado allí indicado, uno de los restos R₂ y R₃ significa un grupo dialquileminoalquilo con un total de 4 - 7 átomos de carbono y el otro un resto arbitrario conforme a la definición dada en la reivindicación 1 para R₂ y R₃,
15 y los anillos A y B pueden estar sustituidos como indicado en la reivindicación 1, se hace reaccionar con amoniaco o hexametilentetramina y el producto de reacción de fórmula general I obtenido, si se desea, se oxida a su 5-óxido ó, si se desea, se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.
20

25 4.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se emplea un éster reactivo de un compuesto de fórmula general II donde R₁ significa hidrógeno y R₂ y R₃ significan hidrógeno, grupos metilo o etilo, el anillo A está sustituido por cloro en la posición 8 y el anillo B está insustituido o sustituido por fluor o cloro en la posición o.

30 5.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se emplea un éster reactivo de un compuesto de fórmula general II donde R₁ significa hidrógeno, R₂ y R₃ significan grupos metilo, el anillo A está sustituido por cloro

ME



en la posición 8 y el anillo B está sustituido por fluor en la posición o.

5 6.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque como éster reactivo de un compuesto de la fórmula general II se emplea el cloruro o el ioduro.

7.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la reacción se efectúa con amoníaco.

10 8.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la reacción se efectúa con hexametilentetramina.

15 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto obtenido de fórmula general I, donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y los anillos A y B pueden estar sustituidos como allí indicado, se oxida a su 5-óxido mediante peróxido de hidrógeno ó un ácido peroxi.

20 10.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 9, caracterizado porque el compuesto obtenido de fórmula general I, donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y los anillos A y B pueden estar sustituidos como allí indicado, se oxida a su 5-óxido mediante ácido m-cloroperoxibenzoico.

25 11.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el compuesto obtenido de fórmula general I, donde R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1, R_2 y R_3 tienen el significado indicado en la reivindicación 2 y los anillos A y B pueden estar sustituidos como indicado en la reivindicación 1, se oxida a su 5-óxido mediante hidrógeno ó un ácido peroxi.

30 12.- Procedimiento según las reivindicaciones 2 y 11,

ME

12 

5

caracterizado porque el compuesto obtenido de fórmula general I, donde R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1, R_2 y R_3 tienen el significado indicado en la reivindicación 2 y los anillos A y B pueden estar sustituidos como indicado en la reivindicación 1, se oxida a su 5-óxido mediante ácido m-cloro-peroxibenzoico.

10

13.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de diazepam, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

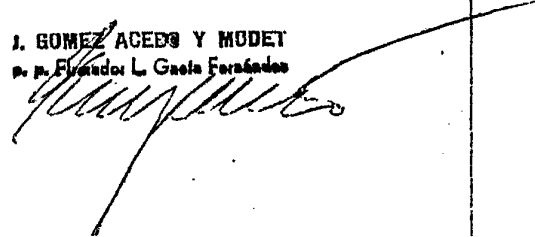
Esta Memoria consta de 21 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

12 DIC. 1975

Madrid

CIBA GEIGY A.G.

J. GOMEZ ACEDO Y MUDET
p. p. Firmado: L. Gato Fernández



mc