

PATENTE DE INVENCION

Case 4-8002/1-3/+C

438602

Int. Cl.²: C07D//A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS
DERIVADOS DE DIAZEPINA.

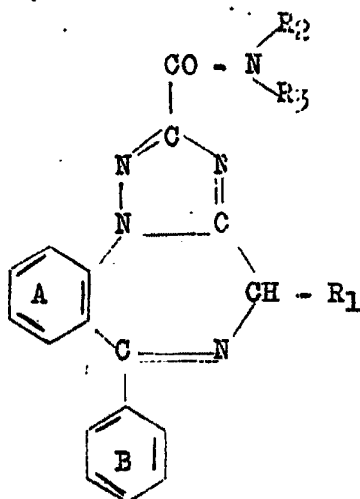
Solicitante: CIBA-GEIGY A.G. entidad Suiza, residente en
Basilea, Suiza.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de diazepam.

Los derivados de diazepam obtenibles según la presente invención corresponden a la fórmula general I.

5

10



(I)

15

20

25

en la que R₁ significa hidrógeno o 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 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.

30

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.

En los compuestos de fórmula general I R₁ como grupo

alquilo, es por ejemplo, el grupo etilo o propilo y, especialmente, 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 e 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, α -, 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 sí 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-dimetil-1-piperazinilo, 2,4,5-trimetil-1-piperazinilo, 2,4,6-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, 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, 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, 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. Actúan como centroamortiguantes, especialmente anti-convulsiva, 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

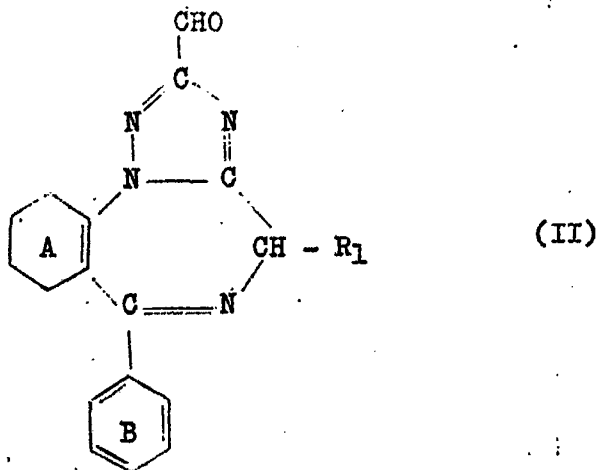
5 dosis a partir de aproximadamente 0,1 mg/kg per os y en el ensayo del espasmo de estriquina en el ratón con dosis a partir de aproximadamente 1,0 mg/kg per os. En comparación con los destacados efectos farmacológicos, la toxicidad de los compuestos de fórmula general I es reducida. En ensayos de observación 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 amortiguadoras del sistema central, especialmente las anticonvulsivas, así como posteriores calidades de efectos, que pueden recogerse mediante ensayos standard seleccionados [véase, por ejemplo, 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 a sus 5-óxidos, así como sales de adición farmacéuticamente compatibles con ácidos inorgánicos y orgánicos, como sustancias activas para psicosedantes (tranquilizantes), relajadores de los músculos y anticonvulsivos que, por ejemplo, se pueden emplear para el tratamiento de estados de excitación y de tensión, así como para el tratamiento de la epilepsia.

15 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 1-pirrolidinilo, piperidino o 4-metil-1-piperazinilo, el anillo A está insustituido o sustituido por un átomo de halógeno hasta el número atómico 35, el grupo nitro o trifluormetilo y el anillo B, bien está insustituido, o bien sustituido por uno de los sustituyentes mencionados para el anillo 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 trifluorometilo y, ante todo, cloro o el grupo nitro, en el anillo A, en la posición 8 y, por otra parte aquellos con anillo B insustituído o sustituido en la posición orto por fluor o cloro y, ante todo, aquellos compuestos que reúnen en sí las características de sustitución de los anillos A y B y simultáneamente llevan hidrógeno como R₁ y grupos etilo o, especialmente hidrógeno y/o grupos metilo como R₂ y R₃, tales como la 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxamida y, la N,N-dimetil-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-fenil tales como la 6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxamida, la N,N-dimetil-6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxamida, la N-metil y la N-etil- 6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxamida, la 6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxamida, la N-metil- y la N,N-dimetil-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 aldehído de fórmula general II.

5



10

donde R_1 tiene el significado indicado bajo la fórmula I, los anillos A y B pueden estar sustituidos como allí indicado, con un compuesto de la fórmula general III.

15



20

donde R_2 y R_3 tienen los significados indicados bajo la fórmula I, en presencia de un cianuro de metal alcalino y de un agente de oxidación selectivo, y el producto de reacción obtenido, en caso deseado, se oxida a su 5-óxido o, en caso deseado se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico. Como cianuro de metal alcalino se emplea, por ejemplo, cianuro potásico y, especialmente, cianuro sódico. Bajo agentes de oxidación selectivos se entenderán aquellos que bajo las condiciones de reacción no atacan el grupo aldehído del producto de partida de fórmula II, mientras son capaces de oxidar el grupo hidroximetileno de la cianhidrina intermediariamente formada al grupo carbonilo. Un agente de oxidación adecuado es el dióxido de manganeso, ante todo en

30

la forma activa descrita por J. Attenburrow et al., J. Chem. Soc. 1952, 1104. Las reacciones con dióxido de manganeso se efectúan preferentemente en isopropanol o en otro alcohol secundario inferior, al que se le puede haber agregado otro disolvente orgánico inerte bajo las condiciones de reacción, preferentemente uno con buenas propiedades de solubilidad para los productos de partida de fórmula general II, tal como por ejemplo, dioxano, en frío, por ejemplo, entre -10°C y $+10^{\circ}\text{C}$, preferentemente alrededor de 0°C . Referido al compuesto de fórmula general II se emplea, por ejemplo, un mayor exceso del compuesto de fórmula general III, así como también en cianuro de metal alcalino, por ejemplo, la cantidad aproximadamente 5-molar de este último y un exceso aún mayor, por ejemplo, aproximadamente la cantidad unas 20 veces molar de dióxido de manganeso, con una duración de la reacción de 2 a 6, preferentemente de unas 4 horas.

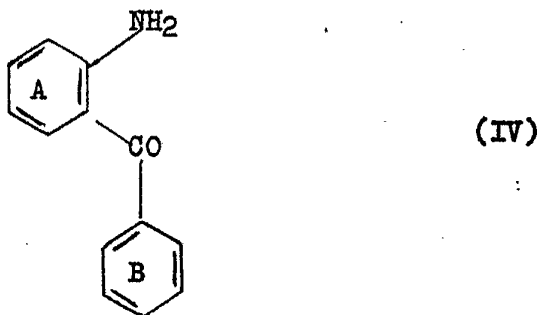
Como agente de oxidación para la ulterior transformación en caso dado deseada a continuación del procedimiento de obtención arriba mencionado, de los compuestos de fórmula general I en sus 5-óxidos son preferentemente adecuados el peróxido de hidrógeno o los perácidos a una temperatura de unos 0 a 70°C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

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

Las etapas que faltan, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o, en caso dado, se emplea en forma de una sal. En lugar de los racematos de compuestos ópticamente activos se pueden emplear como productos de partida también los antipodas ópticos individuales o, al haber diastereomería un racemato determinado. También tales productos de partida se pueden emplear en caso dado en forma de sales.

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

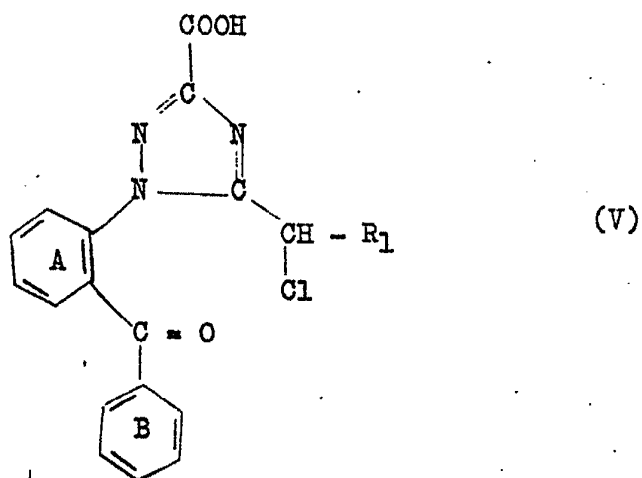
Se parte de compuestos de fórmula general IV



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 IV 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)-ma-

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

5



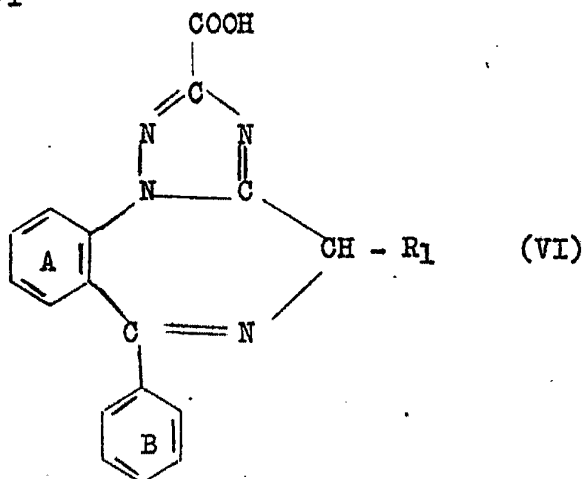
10

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 hacen reaccionar, preferentemente después de un tratamiento previo con yoduro potásico, en amoníaco acuoso o además con hexametilentetramina, con lo que el átomo de cloro, o bien de yodo, se sustituye por el grupo amino y simultáneamente, bajo disociación de agua, se forma el cierre de anillo a los ácidos carboxílicos de fórmula general VI

15

20

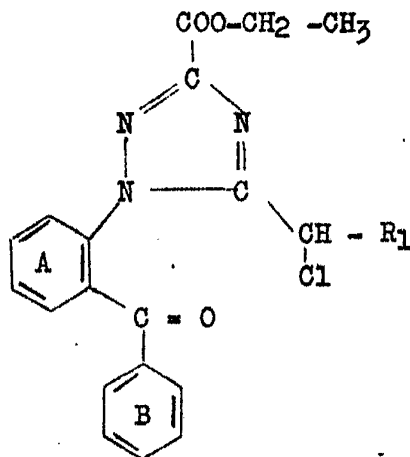
25



30

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. Los ácidos carboxílicos de fórmula general VI se transforman a continuación, en la forma usual, por ejemplo hirviendo en los alcoholes inferiores saturados con hidrógeno clorado, deseados como componentes éster, en sus ésteres de alquilo inferior.

Según una variante especialmente ventajosa para la obtención de los ésteres de alquilo de los ácidos carboxílicos de fórmula general VI con un átomo de halógeno como sustituyente del anillo B, se efectúa la reacción de hidróxido sódico sobre los (2-cloroalcanamido)-(2-benzoil-fenilazo)-malonato de dietilo arriba mencionado, cuyo resto benzoilo o bien fenilo puede llevar los sustituyentes indicados para el anillo B o bien A, bajo condiciones benignas, es decir, empleando la cantidad como máximo dos veces molar de hidróxido sódico en solución orgánico-acuosa muy diluida, a unos 10°C a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se neutraliza antes de la elaboración. De esta manera se obtienen en lugar de los ácidos carboxílicos de fórmula general V sus ésteres de etilo de fórmula general $\bar{V}a$,



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. Los ésteres de etilo de fórmula general Va se pueden transformar, como los correspondientes ácidos carboxílicos de fórmula general V, por reacción con amoniaco o, preferentemente, con hexametilentetramina, en los ésteres de etilo de los ácidos carboxílicos de fórmula general VI.

De los ésteres de alquilo de los ácidos carboxílicos de fórmula general VI se obtiene finalmente, bien en dos etapas, por reducción de los ésteres mencionados con hidruro de litio-aluminio en un disolvente etérico, tal como tetrahydrofurano, a temperaturas alrededor de 0°C y cuidadosa oxidación de los compuestos hidroximetílicos obtenidos, por ejemplo, con dióxido de manganeso en benceno a su temperatura de ebullición o directamente por reducción de los ésteres mencionados con hidruro de bis-(etoximetoxi)-aluminio de sodio en tolueno absoluto, los aldehidos de fórmula general II necesarios como productos de partida.

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.

Los compuestos de fórmula general I, así como sus 5-óxidos y las correspondientes sales de adición de ácido farma-

5 céuticamente compatibles se administran preferentemente en forma peroral o rectal. Las dosis diarias oscilan entre 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 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.

10 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.

Las temperaturas se indican en grados centígrados.

15 EJEMPLO 1

Se suspenden 2,94 g (0,06 moles) de cianuro sódico en 100 cc de isopropanol y a 0-5° se agregan 50 cc de una solución al 20% de dimetilamina en dioxano. Después de 10 minutos se gotea una solución de 4 g (0,0124 moles) de 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxaldehido en 50 cc de dioxano, rápidamente, y después de otros 10 minutos se introducen en dos porciones 20,8 g de dióxido de manganeso activo. Se agita aún durante 3 horas a 5°, se filtra y el filtrado se evapora en vacío. Después de recristalizar en cloruro metilénico-hexano se obtiene la N,N-dimetil-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxamida del p.f. 135 - 137°.

25 En forma análoga se obtienen:
empleando 4,42 g (0,01 moles) de 6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxaldehido la

30

N,N-dimetil-6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxamida del p.f. 142-145^o (en isopropanol).

Asimismo en forma análoga se obtiene por reacción de los siguientes aldehidos con las bases mencionadas de la fórmula general III o bien soluciones de las mismas:

De 4,00 g (0,0124 moles) de 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxaldehido con 50 cc de solución saturada de amoniaco en isopropanol la 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxamida del p.f. 252-254^o (en metanol),

y con 50 cc de solución al 10% de metilamina en dioxano la N-metil-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxamida;

y de 4,42 g (0,0124 moles) de 6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxaldehido con las mismas bases la 6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxamida del p.f. 283-285^o (en metanol) o bien la N-metil-6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxamida del p.f. 211 - 213^o (en isopropanol).

Los aldehidos necesarios como productos de partida se obtienen de la manera siguiente:

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 diazoico obtenida se mezcla con 150 g de hielo y gota a gota, rápidamente, con una solu-

ción de 52,4 g (0,208 moles) de (2-cloroacetamido)-malonato de dietilo [véase Ajay Kumar Bose, L. Indian Chem. Soc. 31, 108 - 110 (1954)] en 600 cc de acetona. A continuación se gotea a 5-10^o, 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 minutos 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 recrystaliza en metanol caliente. El ácido 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico obtenido sinteriza a 137 - 138^o y funde, bajo descomposición, a 169 - 171^o. Los cristales contienen una cantidad equimolar de metanol.

Análogo a a) y b) se obtienen: empleando 66,5 g (0,25 moles) de 2-amino-2',5-diclorobenzofenona, el ácido 1-(2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico, p.f. 170-175^o (descom-

posición; sustancia precipitada de la solución en amoníaco acuoso con ácido clorhídrico 2-n).

5 c) 33,2 g (0,20 moles) de yoduro potásico se disuelven en 85 cc de agua. La solución obtenida se diluye con 850 cc de dioxano y a 25° se agregan, bajo agitación, 71,5 g (0,175 moles) del ácido 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico que contiene una cantidad equimolar de metanol. La solución de reacción se calienta durante una hora a 45-50°, se mezcla con 0,5 litros de amoníaco acuoso, la mezcla se calienta durante 2 horas a 45-50° y se evapora en vacío. El residuo se disuelve en 2 litros de agua y la solución se mezcla con ácido clorhídrico 2-n hasta que la reacción sea ácida al congo. Se precipita el ácido carboxílico libre; éste se separa por succión, se lava neutro con agua, se lava ulteriormente con metanol y se seca en vacío a 120-130°. El ácido 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4]-benzodiazepin-2-carboxílico obtenido se descompone a 170°.

15 En forma análoga se obtienen:

20 de 72,0 g (0,175 moles) de ácido 1-2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico el 6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4]-benzodiazepin-2-carboxílico, p.f. 190 - 195° (descomposición; en metanol).

25 d) 6,77 g (0,020 moles) de ácido 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4]-benzodiazepin-2-carboxílico se suspenden en 250 cc de etanol absoluto. La solución se satura bajo agitación y ebullición al reflujo con gas clorhídrico. La solución clara así formada se hierve durante otras 10 horas al reflujo y después se evapora a 40° en vacío. El residuo se disuelve en 100 cc de solución al 5% de bicarbonato de sodio enfriada con hielo y 100 cc de cloruro metilénico, se separa la

30

fase orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y a 40° se evapora en vacío. El residuo oleaginoso, en bruto, se hierve durante una hora con 100 cc de éter bajo reflujo, con lo que se presenta la cristalización. Después de enfriar a 0° se separan los cristales por succión y se lavan con éter. Se obtiene así el 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxilato de etilo del p.f. 137-138°.

En forma análoga se obtienen, partiendo de 7,46 g (0,020 moles) de ácido 6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxílico su éster de etilo del p.f. 211 - 213° (en etanol).

e) A una solución de 1,84 g (0,005 moles) de 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxilato de etilo [véase el ejemplo 5 a)] en 30 cc de tolueno absoluto se gotea a -70°, bajo agitación, una mezcla de 3,5 cc de una solución 3,47 molar, bencénica de hidruro de sodio-bis(etoximetoxi)-aluminio y 30 cc de tolueno absoluto, en el plazo de 15 minutos. Después se agita aún durante 30 minutos a -70° y seguidamente se gotea lentamente acetato de etilo saturado con agua (10 cc). Se gotean a continuación lentamente 25 cc de lejía sódica 2-n con lo que la temperatura de la mezcla de reacción alcanza lentamente los 20°. Se extrae tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas se separan y se lavan con lejía sódica 2-n enfriada con hielo, con agua y con solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato sódico se evapora la solución de acetato de etilo en vacío, el residuo se disuelve en tolueno-acetato de etilo (9:1) y la solución se cromatografía en 60 g de gel de sílice eluyendo con la misma mezcla de disolventes. Las fracciones, que contienen el producto deseado, se reúnen, se evapora

y se hierve con éter, con lo que se presenta la cristalización. Después de enfriar a 0° los cristales se separan por succión y se secan a 90° en vacío. Se obtiene así el 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxaldehído del p.f. 165 - 167°.

5

En forma análoga se obtienen:

empleando 2,01 g (0,005 moles) de 6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxilato de etilo la 6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxaldehído.

10

Los aldehídos necesarios se pueden obtener en lugar de según la reacción e) también según una secuencia de reacción de dos etapas:

f) 11,0 g (0,030 moles) de 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxilato de etilo (vease el ejemplo ld), disueltos en 110 cc de tetrahidrofurano absoluto se gotean bajo enfriamiento con hielo, en el plazo de una hora, a una suspensión de 2,30 (0,06 moles) de hidruro de litio-aluminio en 150 cc de tetrahidrofurano absoluto. La mezcla se agita aún durante 30 minutos a 0-5° y a continuación se gotean cuidadosamente 11,5 cc de lejía sódica 1-n. Las sales inorgánicas se separan por filtración. Seguidamente se evapora el filtrado en vacío, el residuo se disuelve en 200 cc de cloroformo, se lava con lejía sódica 1-n y después con agua. Después de secar sobre sulfato de sodio se evapora la solución cloroformica en vacío y el residuo se recristaliza en isopropanol. Después de secar funde el 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-metanol a 185-186°.

15

20

25

En forma análoga se obtiene:

empleando 12,03 g (0,030 moles) de 6-(o-clorofenil)-8-cloro-

30

4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxilato de etilo el 6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-metanol.

5 g) Una solución de 4,0 g (0,0123 moles) de 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-metanol en 400 cc de benceno se mezcla con 11,0 g de dióxido de manganeso activo y se hierve durante dos horas bajo agitación y reflujo. Seguidamente se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se disuelve en benceno-acetato de etilo (9:1) y la solución se cromatografía en 200 g de gel de sílice bajo elución con la misma mezcla de disolventes. Las fracciones, que contienen el producto deseado, se reúnen, se evapora y se hierve con éter con lo que se presenta la cristalización. Después de enfriar a 0° los cristales se separan por succión. Después de secar a 90° en vacío funde el 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxaldehído obtenido a 165 - 167°.

15 En forma análoga se obtienen empleando 4,42 g (0,0123 moles) de 6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-metanol el aldehído correspondiente.

EJEMPLO 2

Análogo al ejemplo I se obtienen: empleando 4,22 g (0,0124 moles) de 6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxaldehído 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).

25 Asimismo análogo al ejemplo se obtiene por reacción de 4,22 g (0,0124 moles) de 6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxaldehído con 50 cc de so-

lución saturada de amoniaco en isopropanol la 6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxamida del p.f. 250 - 252° (en etanol), con 50 cc de solución al 10% de metilamina en dioxano la N-metil-6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxamida del p.f. 202 - 203° (en cloruro metilénico-hexano), y con 80 cc de solución al 10% de etilamina de dioxano la N-etil-6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxamida del p.f. 232 - 234° (en isopropanol).

El aldehido necesario como producto de partida se obtiene como sigue:

a) Una solución de 78,6 g (0,315 moles) de 2-amino-5-cloro-2'-fluorbenzofenona [véase L.H. Sternbach et al., J.Org Chem. 26, 3781-3788 (1962)] en 394 cc de ácido acético glacial-ácido clorhídrico concentrado (4:1) se diazota a temperatura ambiente, bajo agitación, con 63 cc (0,315 moles) de solución acuosa de nitrito sódico. La solución de sal diazoica obtenida se mezcla con 240 g de hielo y gota a gota, rápidamente, con una solución de 79,0 g (0,315 moles) de (2-cloroacetamido)-malonato de dietilo [véase Ajay Kumar Bose, J. Indian Chem. Soc. 31, 108 - 110 (1954)] en 900 cc de acetona. A continuación se gotea a 10-15°, en el plazo de 60 minutos, una solución de 433,0 g (3,14 moles) de carbonato sódico en 770 cc de agua, se sigue agitando aún durante una hora y despues se agrega éter y solución saturada de cloruro de sodio. La solución etérica se separa, se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo sólido se disuelve en la cantidad mínima de cloruro metilénico, se agrega hexano caliente hasta comenzar a enturbiar y bajo enfriamiento e inyección se deja cris-

talizar. El (2-cloroacetamido)- $\sqrt{2}$ -(o-fluorbenzoil)-4-clorofenilazo $\sqrt{7}$ -malonato de dietilo obtenido funde a 98 - 100 $^{\circ}$.

5 b) A una solución de 51,2 g (0,10 moles) de (2-cloroacetamido)- $\sqrt{2}$ -(o-fluorbenzoil)-4-clorofenilazo $\sqrt{7}$ -malonato de dietilo en 600 cc de dioxano se gotea en el plazo de dos horas una solución de 8,0 g (0,20 moles) de hidróxido sódico en 400 cc de agua. Sube así la temperatura de la mezcla de reacción de inicialmente 20 $^{\circ}$ como máximo a 30 $^{\circ}$ y el pH alcanza al final 8,5 a 9,0. La mezcla se agita después de 45 minutos a 10 temperatura ambiente, seguidamente se neutraliza mediante adición de ácido acético glacial y se evapora en vacío. El residuo se mezcla con hielo y solución al 5% de bicarbonato sódico, la mezcla se agita dos veces con éter y se guarda la fase acuosa. Las fases orgánicas se reúnen, se lava con solución 15 al 5% de bicarbonato sódico enfriada con hielo y con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se recristaliza en isopropanol. Después de secar funde el 1- $\sqrt{2}$ -(o-fluorbenzoil)-4-clorofenil $\sqrt{7}$ -5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo obtenido a 97 - 98 $^{\circ}$.

20 c) Una solución de 8,44 g (0,02 moles) de 1- $\sqrt{2}$ -(o-fluorbenzoil)-4-clorofenil $\sqrt{7}$ -5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo y 5,6 g (0,04 moles) de hexametilentetramina en 140 cc de etanol absoluto se hierve durante 6 horas bajo reflujo. Después se evapora la solución a 40 $^{\circ}$ en vacío, el 25 residuo se mezcla con 400 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 enfriado con hielo y tres veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora en vacío. El residuo se recristaliza en isopropanol. Después de 30 secar funde el 6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo $\sqrt{1,5-a}$

[1,4] benzodiazepin-2-carboxilato de etilo obtenido a 177 - 179°.

d) Análogo al ejemplo 1 f) se obtiene empleando 11,5 g (0,030 moles) de 6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-carboxilato de etilo el 6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-metanol del p.f. 138 -145° (en isopropanol).

e) Análogo al ejemplo 1 g) se obtiene, empleando 4,22 g (0,0123 moles) de 6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin-2-metanol el aldehído correspondiente.

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 a 0° una solución de 6,1 g (0,035 moles) de ácido m-cloro-peroxibenzoico 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 temperatura ambiente. La solución de reacción se evapora entonces en vacío hasta sequedad, el residuo se disuelve en poco cloruro metilénico y se agrega éter hasta que enturbia ligeramente. Los cristales precipitados se separan por filtración y se recristaliza en cloruro metilénico-éter. Después de secar 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 descomposición). El compuesto contiene aproximadamente $\sqrt{2}$ mol de cloruro metilénico.

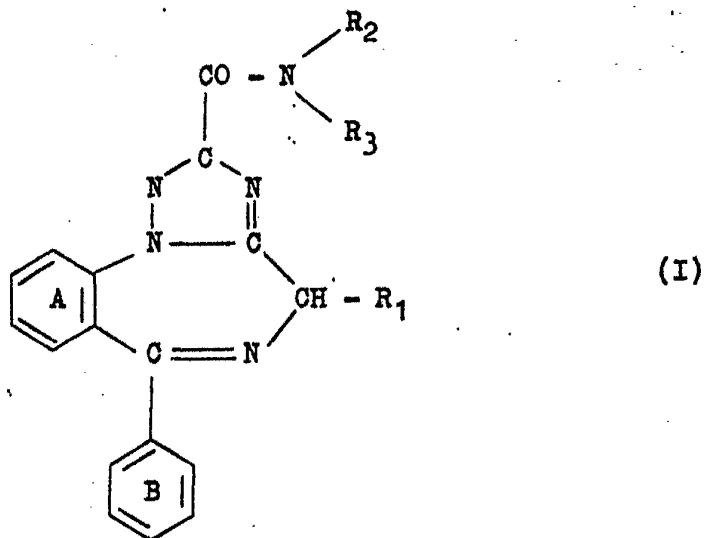
En forma análoga se pueden obtener los 5-óxidos de los

demás productos finales de los ejemplos 1 y 2.

- N O T A -

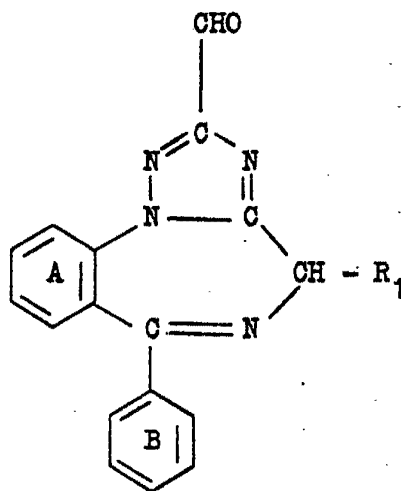
5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Suiza bajo el número 1738/72 de fecha 7 de febrero de 1.972, 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 NUEVOS DERIVADOS DE DIAZEPINA; caracterizándose por lo siguiente:

15 1.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de diazepam de fórmula general I

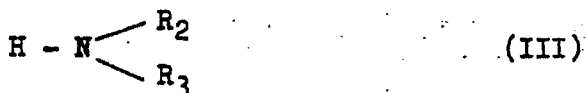


30 en la que R₁ significa hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono y R₂ y R₃ significan hidrógeno, grupos

alquilo con 1 a 6 átomos de carbono ó grupos hidroxialquilo con 2 a 6 átomos de carbono, grupos dialquilaminoalquilo con un total de 4 a 7 átomos de carbono, ó 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 ó hidroxialquiloimino 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, así como los 5-óxidos y las sales de adición de los compuestos de la fórmula general I con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado por que un aldehido de fórmula general II



donde R_1 tiene el significado indicado bajo la fórmula I y los anillos A y B pueden estar sustituidos como allí indicado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III



5 donde R_2 y R_3 tienen el significado indicado bajo la fórmula I, en presencia de un cianuro de metal alcalino y de un agente de oxidación selectivo y el producto de reacción, en caso deseado, se transforma por oxidación en su 5-óxido δ , en caso deseado, en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como agente de oxidación se emplea dióxido de manganeso.

10 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en isopropanol.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa entre -10°C y $+10^{\circ}\text{C}$.

15 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como aldehído de fórmula general II se emplea uno donde R_1 significa hidrógeno, el anillo A está sustituido en la posición 8 por cloro, el grupo trifluormetilo o nitro y el anillo B está insustituido o sustituido en la posición o por fluor o cloro.

20 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como aldehído de fórmula general II se emplea uno donde R_1 significa hidrógeno, el anillo A está sustituido en la posición 8 por cloro y el anillo B está sustituido en la posición o por fluor.

25 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se emplea un compuesto de fórmula general III donde R_2 y R_3 significan hidrógeno, grupos metilo o etilo.

30 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida de fórmula general

III se emplea dimetilamina.

5 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto obtenido de fórmula general I, donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados indicados 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 o ácido peroxi.

10 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 los significados indicados 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.

15 11.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de diazepina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 26 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 26 NOV. 1975

20 CIBA-GEIGY A.G.

L. GÓMEZ ACEVEDO Y ASOCIADOS
Por el Firmador L. Gómez Acevedo

