

Int. Cl. CO7D//A61K

PATENTE DE INVENCION

\*\*\*\*\*

Ref: Case 4-8043/8173/4B

## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS  
DE DIAZEPINA.

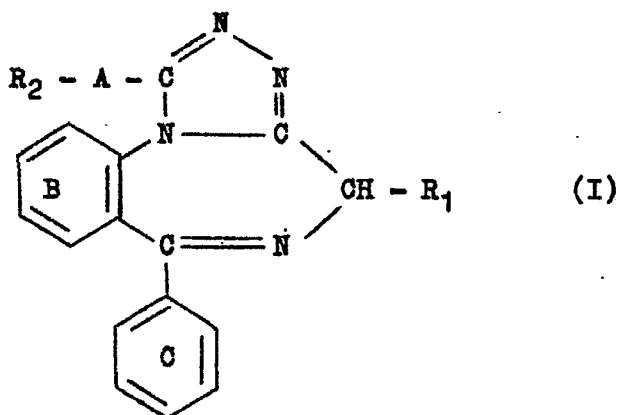
\*\*\*\*\*

*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 diazepamina.

Los nuevos derivados de diazepamina corresponden a la fórmula general I,



10 en la que  $R_1$  significa hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono,

A significa un grupo alquileo con 1 a 3 átomos de carbono,

$R_2$  significa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo mono- ó diarilmetoxi, un grupo dialquilamino, N-alquil-aralquilamino ó diaralquilamino, don

15 de los grupos alquilo contienen 1 a 6 y los grupos aralquilo 7 a 9 átomos de carbono, un resto polimetilenimino con 5 a 7 miembros de anillo ó un resto morfolino, cuyos restos cíclicos pueden estar sustituidos por grupos alquilo e, incluyendo a estos, contienen como máximo 10 átomos de carbono, ó

20  $R_2$ -A, juntos, significan un grupo dialcoximetilo, cuyos restos alcoxi contienen 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo alquilendioximetilo con un total de 3 a 6 átomos de carbono, y

25 los anillos B y C pueden estar sustituidos por halógeno hasta el número atómico 35, grupos trifluormetilo, 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 fórmula general I con ácidos orgánicos o inorgánicos.

30 En los compuestos de fórmula general I,  $R_1$ , como grupo alquilo, representa por ejemplo, el grupo metilo, etilo

o propilo. Bajo un grupo alquileo A se entiende un resto hidrocarburo alifático bivalente, saturado, arbitrario, con 1 a 3 átomos de carbono, tal como el grupo metileno, etilideno, 1-metiletideno, etileno, propileno o trimetileno; de especial importancia es, de entre estos grupos, el grupo metileno.

$R_2$ , como grupo alcoxi, es especialmente el grupo propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi ó isohexiloxi, preferentemente, sin embargo, el grupo metoxi o etoxi, como grupo monoarilmetoxi es, por ejemplo, el grupo benciloxi, o-, m- ó p-cloro-benciloxi, o-, m- ó p-metil-benciloxi, o-, m- ó p-metoxibenciloxi ó el grupo 3,4,5-trimetoxi-benciloxi, y como grupo diarilmetoxi es, especialmente, el grupo difenilmetoxi.

Los grupos alquilo de los grupos dialquilamino y N-alquil-aralquilamino  $R_2$  son, por ejemplo, los grupos propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo ó hexilo y, preferentemente, los grupos metilo o etilo, y los grupos aralquilo en los grupos diaralquilamino ó N-alquil-aralquilamino  $R_2$  son, por ejemplo, los grupos fenetilo,  $\alpha$ -, o-, m- ó p-metilbencilo, 3-fenil-propilo,  $\alpha$ -metil-fenetilo y, especialmente, los grupos bencilo. Como resto polimetileno  $R_2$  es un resto 1-pirrolidinilo, piperidino ó hexahidro-1H-azpin-1-ilo. Estos restos pueden, al igual como el resto morfolino, estar sustituidos por grupos etilo, propilo o, especialmente metilo, en forma sencilla o múltiple, siempre que el número máximo de 10 átomos de carbono no sea sobrepasado.

Como grupo dialcoximetilo  $R_2$  es  $R_2$ -A, por ejemplo, el grupo dimetoximetilo o dietoximetilo.

Los átomos de halógeno, como sustituyentes de

los anillos B y C son átomos de fluor, cloro o bromo, mientras como grupos alquilo o bien 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, 6 bien los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentiloxi, isopentiloxi, 2,2-dimetilpropoxi, hexiloxi o isohexiloxi. Un sustituyente del anillo B se encuentra especialmente en la posición 8 y es, preferentemente, fluor, bromo, el grupo trifluormetilo y, ante todo, cloro. El anillo C está preferentemente sin sustituir o sustituido, en posición arbitraria, por fluor, cloro o bromo, especialmente sin embargo, por fluor o cloro en la posición o.

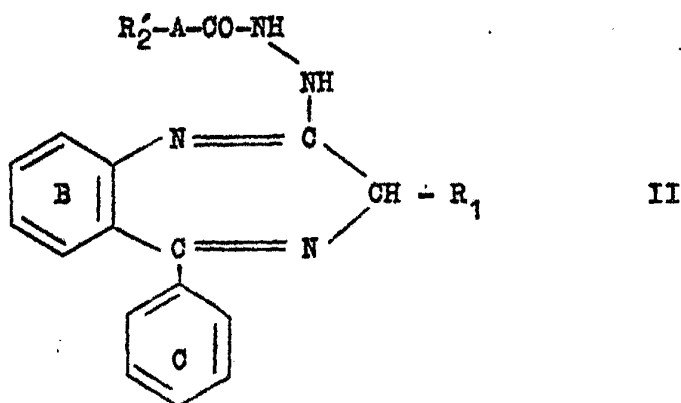
Los compuestos de fórmula general I y sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Actúan como amortiguadores del sistema central, por ejemplo, anticonvulsiva y antiagresivamente, además, inhiben los reflejos somáticos. La eficacia anticonvulsiva se puede determinar, por ejemplo, en el ensayo de electroshock en el ratón con dosis a partir de unos 2,0 mg/kg per os, en el ensayo de electroshock psicomotórico en el ratón con dosis a partir de unos 0,4 mg/kg per os, en el ensayo de espasmos estricnínicos en el ratón con dosis a partir de unos 0,05 mg/kg per os. La eficacia antiagresiva se aprecia de la inhibición de la reacción espasmótica del ratón después de administración oral de dosis a partir de unos 0,3 mg/kg, mientras la amortiguación del sistema nervioso central se desprende, por ejemplo, del efecto potenciador de la narcosis y del "test de la traction" después de la administración oral en el ratón así como de ensayos observativos.

Las calidades de eficacia mencionadas, así como otras, que se pueden recoger por ensayos standard seleccionados [véase W. Theobald y H.A. Kunz, *Arzneimittelforschung*, 13, 122 (1963) así como W. Theobald et al., *Arzneimittelforschung* 17, 561 (1967)]<sup>7</sup>, caracterizan los compuestos de la fórmula general I y a sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente compatibles, como sustancias activas para los psicosedantes (tranquilizantes) y anticonvulsivos que se pueden emplear, por ejemplo, para el tratamiento de estados de tensión y de excitación, así como para el tratamiento de la epilepsia.

De especial importancia son los compuestos de fórmula general I con hidrógeno como  $R_1$ , el grupo hidroxilo como  $R_2$  y un grupo alquileo, especialmente el grupo metileno como A, y de entre estos compuestos especialmente aquellos con un átomo de cloro en la posición 8, especialmente el 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a]benzodiazepin-1-metanol así como el 6-(o-fluorfenil)- y el 6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-metanol. Los compuestos con un grupo mono- ó diarilmetoxi  $R_2$  tienen, además de propia eficacia farmacológica, una importancia especial como productos intermedios para la obtención de compuestos correspondientes con un grupo hidroxilo  $R_2$ . Entre estos tipos de compuestos tienen por esta razón preferencia asimismo aquellos con hidrógeno como  $R_1$  y el grupo metileno como A, entre estos, especialmente aquellos en los cuales el anillo B está sustituido en la posición 8 por cloro, mientras el anillo C o bien no lleva sustituyentes o está sustituido en la posición o por fluor o cloro y el resto  $R_2$  es preferentemente un grupo fácilmente dissociable, tal como el grupo ben-

ciloxi, p-metoxibeniloxi o difenilmetoxi. Por sus propias  
valiosas propiedades farmacológicas se destacan también los  
compuestos con un grupo benciloxi  $R_2$  y un grupo etileno A,  
tal como la 1-(2-benciloxietil)-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo  
5 10/4,3-a/1,4/benzodiazepina. De los compuestos con un grupo  
amino disustituido  $R_2$  son aquellos de especial importancia  
farmacológica que como tales grupos llevan el grupo dimetil-  
amino o dietilamino junto con un grupo metileno A, un átomo  
de hidrógeno como  $R_1$  y las características de sustitución an  
10 tes mencionadas para los anillos B y C, mientras los corres-  
pondientes productos con un grupo N-metil-bencilamino, N-etil-  
amino-bencilamino o dibencilamino  $R_2$  son especialmente de in-  
terés como productos intermedios para la obtención de compues  
15 tos con un grupo metilamino, etilamino o amino  $R_2$ . Finalmen-  
te tienen especial importancia los compuestos de fórmula ge-  
neral I en los cuales  $R_2$ -A juntos representan el grupo dime-  
toximetilo y, especialmente, el grupo dietoximetilo, mientras  
 $R_1$  significa hidrógeno y los anillos B y C tienen las carac-  
terísticas de sustitución preferentes más arriba indicadas.

20 Según el procedimiento de la presente invención  
los compuestos de fórmula general I, y sus sales de adición  
de ácido, se obtienen si un compuesto de fórmula general II



5 donde  $R_2'$  tiene el significado indicado bajo la fórmula I para  $R_2$  con excepción del grupo hidroxilo y  $R_1$  y A tienen los significados indicados bajo la fórmula I y los anillos B y C pueden estar sustituidos como indicado bajo la fórmula I, se exponen a condiciones cerradoras de anillo y, en caso deseado, un producto de reacción obtenido, donde  $R_2'$  significa un grupo monoarilmetoxi ó diarilmetoxi, mientras  $R_1$  y A tienen el significado indicado bajo la fórmula I y los anillos pueden estar sustituidos como allí se ha indicado, se disocia a un compuesto de fórmula general I, cuyo resto  $R_2$  es el grupo hidroxilo, y/o, si se desea, un compuesto de fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

15           Bajo condiciones cerradoras de anillo se entienden especialmente temperaturas más elevadas entre unos  $160^\circ$  a  $280^\circ\text{C}$  en presencia de agentes de condensación en presencia o bajo ausencia de disolventes, unos  $130^\circ$  a  $180^\circ\text{C}$  en triamida de ácido N,N,N',N',N'',N''-hexametil-fosfórico o ácido polifosfórico, o unos  $115^\circ$  a  $120^\circ\text{C}$ , es decir, temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, en piridina. Por ejemplo, los productos de partida de fórmula general VI se calientan por sí solos o en un disolvente orgánico, inerte, de mayor punto de ebullición, tal como, por ejemplo, o-diclorobenceno, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalina ó dietilenglicol-dietiléter, durante unos 20 5 a 30 minutos en caso dado bajo atmósfera de nitrógeno y/o, en presencia de disolventes, bajo presión más reducida, o durante unas 1 a 8 horas en N,N,N',N',N'',N''-hexametil-fosfortriamida, en ácido polifosfórico o en piridina a las temperaturas indicadas más arriba.

30           La disociación en caso dado deseada a continua-

ción de la reacción de cierre de anillo según la presente invención, de los productos de reacción, cuyo resto  $R'_2$  es un grupo monoarilmetoxi o diarilmetoxi, a los compuestos de fórmula general I, cuyo resto  $R_2$  es el grupo hidroxilo, se efectúa preferentemente con ayuda de hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico, ácido iodhídrico o, especialmente, ácido bromhídrico. Es ventajoso emplear los hidrácidos halogenados en un disolvente, tal como en ácidos carboxílicos, por ejemplo, ácido acético. La temperatura de reacción se encuentra entre unos  $20^\circ$  a  $150^\circ\text{C}$ .

Debido a la disociabilidad de los grupos monoarilmetoxi y diarilmetoxi  $R'_2$  con los hidrácidos halogenados se ha de prestar atención a que tales ácidos, también en la reacción de cierre de anillo anterior, se han de emplear bajo condiciones benignas como agente de condensación. A la inversa, la reacción de cierre de anillo y la disociación de un grupo monoarilmetoxi ó diarilmetoxi  $R'_2$  se pueden realizar, en caso dado, también en el mismo proceso de trabajo bajo empleo de hidrácidos halogenados como agente de condensación.

Los productos de partida de fórmula general II se obtienen, por ejemplo, partiendo de los compuestos correspondientes que, en lugar del grupo hidrazino acilado, llevan un grupo hidrazino m-sustituido. De estos últimos compuestos algunos se han descrito en la solicitud de patente holandesa nº 69.16543 y en la patente belga nº 741 317 y otros se obtienen en forma análoga a los compuestos conocidos por reacción de compuestos que, en lugar del grupo hidrazino acilado, contienen un grupo amino o amino sustituido, un grupo mercapto, metiltio o metoxi y, por lo demás corresponden a la fórmula general II, con hidrato de hidrazina, por ejemplo, en metanol

o etanol, al que en caso dado se han agregado unos 1 - 3 % de ácido acético glacial, a temperatura ambiente hasta temperatura de ebullición del disolvente. De los derivados de benzodiazepina necesarios para esta reacción se conocen numerosos representantes, 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), G. A. Archer y L. H. Sternbach, J. Org. Chem. 29, 231 (1964), la patente británica nº 1 023 793 así como las publicaciones de las solicitudes de patente alemanas nº 1.933.986 y nº 2.114.441.

Los productos de partida de fórmula general III se obtienen ahora, por ejemplo, por reacción de los correspondientes compuestos antes mencionados cuyo grupo hidrazino está insustituido, con derivados funcionales reactivos de ácidos carboxílicos de fórmula general III



donde A y R<sub>2</sub>' tienen los significados indicados bajo la fórmula I o bien la fórmula II, especialmente sus cloruros o anhídridos, bajo condiciones benignas, es decir, condiciones de reacción insuficientes para el cierre de anillo a compuestos de fórmula general I. Por ejemplo, el cloruro o anhídrido de un ácido carboxílico de fórmula general III se deja actuar sobre un compuesto correspondiente a un compuesto de fórmula general II pero con grupo hidrazino libre, a temperatura ambiente o ligeramente más elevada, en un disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, cloroformo, cloruro metilénico o tetrahidrofurano, en presencia o bajo ausencia de un aceptor de ácido, tal como por ejemplo, trietilamina, durante unas  $\frac{1}{2}$  a 5 horas. Además, uno de los compuestos ya mencionados, que con

excepción de un grupo 2-amino, 2-mercapto ó 2-metiltio en la posición 2 en lugar del grupo hidrazino acilado corresponden a la fórmula general II, se puede hacer reaccionar bajo condiciones de reacción benignas, por ejemplo, en trisida de ácido N,N,N',N',N'',N''-hexametilfosfórico a temperaturas de unos 80° a 120°C, o en metanol con un contenido de unos 2 - 3 % de ácido acético glacial a temperatura ambiente o temperaturas ligeramente elevadas hasta unos 50°C con elhidrazida de un ácido carboxílico de fórmula general III a un producto de partida de fórmula general II.

Los compuestos de fórmula general I, obtenidos según el procedimiento de la presente invención, se transforman, en caso deseado, en la forma usual en sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, para la formación de la sal se emplea 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, acetona, metanol, éter o de sus mezclas.

Los compuestos de fórmula general I, así como sus 5-óxidos y sus sales de adición de ácido de aplicación terapéutica se administran preferentemente peroral o rectalmente, pero las soluciones acuosas de las sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles se pueden aplicar también parenteralmente. Las dosis diarias oscilan entre 0,01 y 2 mg/kg para los seres de sangre caliente. Las formas de unidad de dosificación adecuadas, tales como las gráneas, tabletas o supositorios contienen, preferentemente, 0,5 - 25 mg de una sustancia activa de la presente invención, es decir, de

un compuesto de fórmula general I o de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles. Las formas de unidad de desifricación mencionadas, así como también ampollas con soluciones acuosas de sales farmacéuticamente compatibles se pueden obtener en la forma usual.

Los ejemplos a continuación explican la realización del procedimiento según la presente invención para la obtención de los nuevos compuestos de fórmula general I así como de los productos de partida hasta ahora no conocidos, 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 un margen de ebullición de 40 a 65°.

Ejemplo 1

Una solución de 3,85 g de ácido 3-etoxipropiónico-2'-(5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilo)-hidrazida en 40 cc de hexametil-fosforotriamida se calienta durante 6 horas a 150°. 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 de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se recristaliza en acetato de etilo-éter de petróleo obteniéndose la 1-(2-etoxietil)-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina del p.f. 128 - 132°.

En forma análoga se obtiene:

de 4,33 g de ácido benciloxiacético-2-(5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilo)-hidrazida la 1-(benciloximetil)-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina del p.f. 162 - 164° (en acetato de etilo-éter de petróleo);

de 3,98 g de ácido benciloxiacético-2-(5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilo)-hidrazida la 1-(benciloximetil)-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina del p.f. 162 - 164° (en acetato de etilo-éter de petróleo);

zepin-2-ilo)-hidrazida la 1-(benciloximetil)-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina del p.f. 167 - 168° (en acetato de etiloéter de petróleo);

de 4,15 g de ácido (p-metoxibencilixi)-acético-2-(5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilo)-hidrazida la 1-[(p-metoxi-benciloxi)-metil]-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina del p.f. 157 - 159° (en acetato de etiloéter de petróleo);

de 4,49 g de ácido (p-metoxibencilixi)-acético-2-[5-(o-clorofenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilo]-hidrazida la 1-[(p-metoxi-benciloxi)-metil]-6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina del p.f. 200-203° (en acetato de etilo) y

de 4,33 g de ácido (p-metoxibenciloxi)-acético-2-[5-(o-fluorfenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilo]-hidrazida la 1-[(p-metoxi-benciloxi)-metil]-6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina del p.f. 163,5-165° (en acetato de etiloéter de petróleo).

Las hidrazidas necesarias como productos de partida se obtienen como sigue:

a) Una solución de 6,02 g de 2-(metiltio)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina [véase G. A. Archer et al., J. Org. Chem. 29, 231 (1964)] y 3,44 g de hidrazida de ácido 3-etoxipropiónico [p.f. 34°, obtenible por reacción de 3-etoxipropionato de metilo (C.E. Rehberg et al., J. Amer. Chem. Soc. 68, 544 - 546 (1946)) con hidrato de hidrazina en etanol abs. 3 días a 25°] en 60 cc de hexametil-fosforotriamida se calienta durante 5 horas a 100°. 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 so

lución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Mediante cristalización del residuo en etanol-benceno se obtiene el ácido 3-etoxipropiónico-2'-(5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilo)-hidrazida del p.f. 218,5 - 220°.

En forma análoga se obtiene por reacción de 4,50 g de hidrazida de ácido benciloxiacético (véase Th. Curtius et al., J. prakt. Chem. 27 51, 353 (1896)) con 6,02 g de 2-(metiltio)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin el ácido benciloxiacético-2-(5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilo)-hidrazida, y con 5,33 g de 2-(metiltio)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina el ácido benciloxiacético-2-(5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilo)-hidrazida.

Asimismo en forma análoga se obtiene por reacción de 5,25 g de hidrazida de ácido (p-metoxibenciloxi)-acético, que a su vez se obtiene por reacción de 58 g de (p-metoxibenciloxi)-acetato de etilo [véase A. Viout y H. Gault, Compt. rend. 237, 1162 (1953)] con 22,7 g de hidrato de hidracina en etanol abs., 3 días a 25°, con 6,02 g de 2-(metiltio)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina el ácido (p-metoxibenciloxi)acético-2-(5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilo)-hidrazida; con 6,71 g de 2-(metiltio)-5-(o-clorofenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina [véase a continuación bajo b)] el ácido (p-metoxibenciloxi)-acético-2-[5-(o-clorofenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilo]-hidrazida, y con 6,38 g de 2-(metiltio)-5-(o-fluorfenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina [véase a continuación bajo b)] el ácido (p-metoxibenciloxi)-acético-2-[5-(o-fluorfenil)-7-cloro-3H-1,4-

benzodiazepin-2-ilo-7-hidrazida.

b) A una solución de 12,85 g (0,04 moles) de 1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-7-cloro-2H-1,4-benzodiazepin-2-tiona en 120 cc de dimetilformamida se agregan en porciones 2,18 g (0,044 moles) de dispersión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral. Después de 10 minutos se le gotea a la mezcla de reacción, a 25-30° una solución de 7,3 cc (0,044 moles) de sulfato dimetílico en 20 cc de dimetilformamida. Después se agita la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente, se enfría a 0° y se mezcla con 37 cc de lejía sódica 1-n. La mezcla de reacción se mezcla con acetato de etilo, la solución obtenida se lava neutro con agua y solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se cristaliza en acetato de etilo-éter de petróleo, obteniéndose la 2-(metiltio)-5-(o-clorofenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina del p.f. 121-123°.

En forma análoga se obtiene empleando 12,19 g (0,04 moles) de 1,3-dihidro-5-(o-fluorfenil)-7-cloro-2H-1,4-benzodiazepin-2-tiona la 2-(metiltio)-5-(o-fluorfenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina, que no cristaliza y por esta razón se sigue empleando como producto en bruto.

La obtención de las 2-tionas necesarias como productos de partida para la etapa b) está descrita en J. Org. Chem. 29 231-233(1964).

### Ejemplo 2

Análogo al ejemplo 1 se obtiene: de 3,86 g de ácido (dimetilamino)-acético-2-(5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilo)-hidrazida la 1-(dimetilamino)-metil-7-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina del p.f. 165 - 166° (en acetato de etilo-éter de petró-

leo);

5 de 4,04 g de ácido (dimetilamino)-acético-2-[5-(o-fluorfenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilo]-hidrazida la 1-(dimetilamino)-metil-6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina del p.f. 143 - 144,5° (en acetato de etilo-éster de petróleo);

10 de 4,20 g de ácido (dimetilamino)-acético-2-[5-(o-clorofenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilo]-hidrazida la 1-(dimetilamino)-metil-6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina del p.f. 198 - 200°, (en acetato de etilo-éster de petróleo), y

15 de 4,14 g de ácido (dietilamino)-acético-2-(5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilo)-hidrazida la 1-(dietilamino)-metil-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina del p.f. 126 - 128° (en acetato de etilo-éster de petróleo).

a) Las hidrazidas necesarias como productos de partida se obtienen análogo al ejemplo 1 a), por lo tanto, de 20 3,0 g de hidrazida de ácido (dimetilamino)-acético [véase M. Viscontini y J. Meier, Helv. Chim. Acta 33, 1773 (1950)] con 6,02 g de 2-(metiltio)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina el ácido (dimetilamino)-acético-2-(5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilo)-hidrazida;

25 con 6,38 g de 2-metiltio)-5-(o-fluorfenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina el ácido (dimetilamino)-acético-2-[5-(o-fluorfenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilo]-hidrazida; y

con 6,71 g de 2-(metiltio)-5-(o-clorofenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina el ácido (dimetilamino)-acético-2-[5-(o-clorofenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilo]-hidrazida;

30 así como de 3,7 g de hidrazida de ácido (dietilamino)-acético [análogo al hidrazida del ácido (dimetilamino)-acético, véase

mas arriba 7

con 6,02 g de 2-(metiltio)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina el ácido (dietilamino)-acético-2-(5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilo)-hidrazida.

5

Ejemplo 3

Una solución de 4,50 g de ácido dietoxiacético-2-[5-(o-clorofenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilo]7-hidrazida en 60 cc de hexametil-fosforotriamida se calienta durante 6 horas a 150°. Después de elaborar análogo al ejemplo 1 se obtiene el 6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-g][1,4]benzodiazepin-1-carboxaldehido-dietilacetal del p.f. 121-122° (en acetato de etilo-éter de petróleo).

10

En forma análoga se obtiene, partiendo de 4,33 g de ácido dietoxiacético-2-[5-(o-fluorfenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilo]7-hidrazida en 6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-g][1,4]benzodiazepin-1-carboxaldehido-dietilacetal del p.f. 120 - 121° (en acetato de etilo-éter de petróleo).

15

Las hidrazidas necesarias como productos de partida se obtienen de la manera siguiente:

20

Una solución de 16,8 g de 2-(metiltio)-5-(clorofenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina y 9,73 g de hidrazida de ácido dietoxiacético [p.eb. 120-150° / 0,005 Torr, p.f. 30 - 40°, obtenible por reacción de 81,0 g de dietoxiacetato de metilo con 50,0 g de hidrato de hidrazina en 800 cc de etanol absoluto, 20 horas a 25°] en 250 cc de hexametil-fosforotriamida se calienta durante 6 horas a 100°. 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 sul

25

30

fato de sodio y se evapora. Mediante cristalización del residuo en acetato de etilo-éter de petróleo se obtiene el ácido dietoxiacético-2- $\int$ 5-(o-clorofenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilo $\int$ -hidrazida del p.f. 190° (bajo descomposición).

En forma análoga se obtiene, empleando 15,9 g de 2-(metiltio)-5-(o-fluorfenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina el ácido dietoxiacético-2- $\int$ 5-(o-fluorfenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilo $\int$ -hidrazida.

#### Ejemplo 4

Se disuelven 25 g de 1-(benciloximetil)-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo $\int$ 4,3- $\int$ 1,4 $\int$ benzodiazepina en 200 cc de ácido acético glacial y la solución se mezcla con 170 cc de ácido bromhídrico acuoso al 48 %. La mezcla se calienta durante 90 minutos a 80°, se enfría a 5°, bajo agitación se ajusta con lejía sódica concentrada a un pH de 6 y se mezcla con agua así como cloruro metilénico. La fase orgánica se separa, se lava con solución acuosa de cloruro sódico saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se disuelve en acetato de etilo-metanol (9:1), la solución se filtra a través de una columna de gel de sílice (150 g, Merck <sup>®</sup>, granulometría 0,05 - 0,2 mm) y la columna se eluye con acetato de etilo-metanol (9:1) hasta (7:3). El eluido se evapora y el residuo se cristaliza en acetato de etilo-éter. Se obtiene el 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo $\int$ 4,3- $\int$ 1,4 $\int$ benzodiazepin-1-metanol del p.f. 210 - 211°.

En forma análoga se obtiene, partiendo de 5 g de 1-(benciloximetil)-6-fenil-4H-s-triazolo $\int$ 4,3- $\int$ 1,4 $\int$ benzodiazepina en 40 cc de ácido acético glacial y 35 cc de ácido bromhídrico acuoso al 48 % con una duración de la reacción

de 105 minutos el 6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-metanol del p.f. 205 - 206° (en acetato de etilo-éster de petróleo).

Ejemplo 5

5 Una solución de 3,0 g de 1-[p-metoxibenciloxi)-metil]-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina en 30 cc de ácido acético glacial se mezcla a 25° con 24 cc de ácido bromhídrico acuoso al 48 %. La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos, se neutraliza entonces con lejía  
10 sódica al 30 % y se extrae con cloruro metilénico. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. La cristalización del residuo en acetato de etilo-éster-éster de petróleo da el 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-metanol del p.f. 209-211  
15 °C.

En forma análoga se obtiene:

partiendo de 3,23 g de 1-[p-metoxibenciloxi)-metil]-6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina a una temperatura de reacción de 20° y una duración de la reacción de 55 minutos, el 6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-metanol del p.f. 235-237° (en acetato de etilo-éster de petróleo);

20 partiendo de 3,12 g de 1-[p-metoxibenciloxi)-metil]-6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina a una temperatura de reacción de 20° y una duración de la  
25 reacción de 15 minutos, el 6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-metanol del p.f. 195-197° (en acetato de etilo-éster de petróleo).

Ejemplo 6

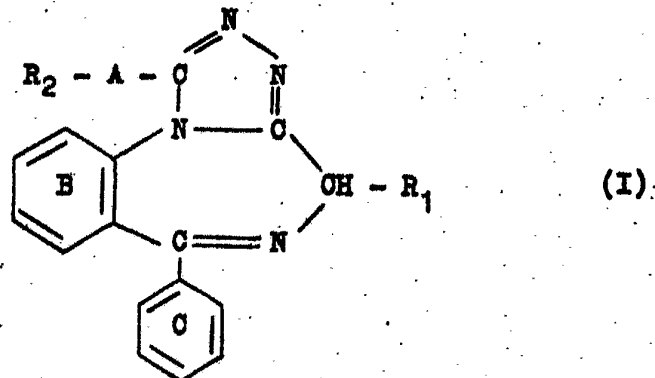
30 Una solución de 0,5 g de 6-fenil-8-cloro-4H-s-

5 triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-metanol en 1 cc de metanol y 1 cc de acetona se mezcla a 25° con 0,13 cc de ácido perclórico al 70 %. La mezcla se deja reposar durante 16 horas a 0°, los cristales precipitados se separan por succión y se recristalizan en metanol-acetona. El 6-fenil-8-cloro-4H-  
s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-metanol-perclorato obtenido funde a 247-250°. Los cristales contienen una cantidad equimolar de acetona.

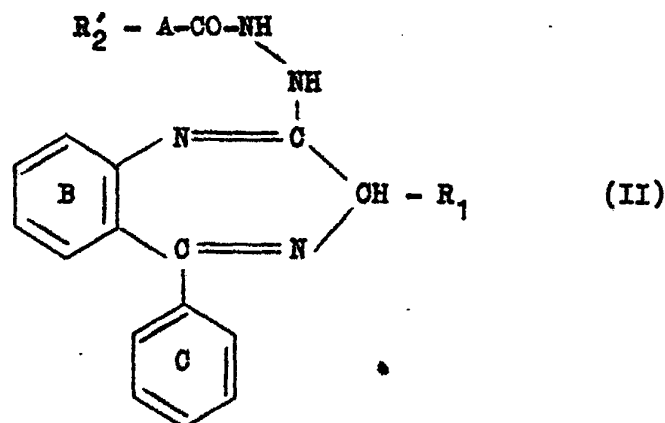
- N O T A -

10 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  
15 invento corresponde a una solicitud de patente, presentada en Suiza bajo el número y fecha siguiente: 6819/72 de 8 de mayo de 1972, 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  
20 solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE DIAZEPINA; caracterizándose por lo siguiente:

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



en la que  $R_1$  significa hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, A significa un grupo alquileno con 1 a 3 átomos de carbono,  $R_2$  significa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo mono- ó diarilmetoxi, un grupo dialquilamino, N-alquil-aralquilamino ó di-aralquilamino, donde los grupos alquilo contienen 1 a 6 y los grupos aralquilo 7 a 9 átomos de carbono, un resto polimetilaminino con 5 a 7 miembros de anillo ó un resto morfolino, cuyos restos cíclicos pueden estar sustituidos por grupos alquilo e incluyendo a estos contienen como máximo 10 átomos de carbono, ó  $R_2$ -A juntos significan un grupo dialcoximetilo, cuyos restos alcoxi contienen 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo alquilendioximetilo con un total de 3 a 6 átomos de carbono y los anillos B y C pueden estar sustituidos por halógeno hasta el número atómico 35, grupos trifluorometilo, alquilo o alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II



30 donde  $R_2'$  tiene el significado indicado bajo la fórmula I para  $R_2$  con excepción del grupo hidroxilo y  $R_1$  y A tienen los significados indicados bajo la fórmula I y los anillos B y C pueden estar sustituidos como allí se ha indicado, se somete

a condiciones cerradoras de anillo y, en caso deseado, un producto de reacción obtenido, en la que  $R_2'$  significa un grupo monoarilmetoxi ó diarilmetoxi, mientras  $R_1$  y A tienen el significado indicado bajo la fórmula I y los anillos B y C pueden estar sustituidos como allí se ha indicado, se disocia a un compuesto de fórmula general I, cuyo resto  $R_2$  es el grupo hidroxilo, y/o, en caso deseado, un compuesto obtenido de fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

10 2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II en N,N,N',N',N'',N''-hexametil-fosforotriamida se calienta a temperaturas de 130 a 180°C.

15 3<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea un producto de partida de fórmula general II en la que  $R_1$  significa hidrógeno,  $R_2'$ -A juntos el grupo benciloximetilo, (p-metoxibenciloxi)-metilo, 2-etoxi-etilo, 2-benciloxietilo, (dimetilamino)-metilo, (diethylamino)-metilo, dietoximetilo ó dimetoximetilo, el anillo B está sustituido en la posición 7 por cloro y el anillo C está sin sustituir o sustituido en la posición orto por cloro ó fluor.

20 4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la disociación de un producto de reacción donde  $R_2'$  significa un grupo monoarilmetoxi ó diarilmetoxi, mientras  $R_1$  y A tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y los anillos B y C pueden estar sustituidos como allí se ha indicado, se efectúa mediante un hidrácido halogenado en ácido acético.

25 5<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 4, caracterizado porque como hidrácido halogenado se emplea

30

ácido bromhídrico.

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

5

Esta Memoria consta de 22 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

CIBA-GEIGY, A.G.

JUL 1975  
D. JUAN AGUIRRE Y ROBERTO  
de la Estrada de la Granja Fernández

