

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



(RAN 4008/284-1)

PATENTE DE INVENCION

(19) ES	(11) NUMERO 446261	(10) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 9 MAR. 1976	

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
602.691	7 Agosto 1975	U.S.A.
663.660	4 MARZO 1976	U.S.A.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(64) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS IMIDAZO
[1,5-g]/[1,4]DIACEPINICOS"

(71) SOLICITANTE (S)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA (Suiza)

(72) INVENTOR (ES)

Armin Walser
Rodney Ian Fryer

(73) TITULAR (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

(74) REPRESENTANTE

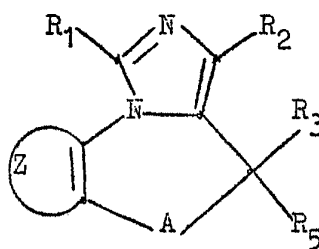
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

BAD ORIGINAL

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a la serie de compuestos imidazo[1,5-a][1,4]diazepínicos farmacológicamente activos. La estructura química de estos compuestos puede representarse por medio de la fórmula siguiente :

5.



(I)

10.

en la que

A representa $-C(R_6)=N-$;

15.

R₁ representa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, aciloxi-alquilo inferior, fenilo, alcoxi-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, amino-alquilo inferior sustituido, fenilo sustituido, piridilo, aralquilo o los grupos $-COR_{10}$ (donde

20.

R₁₀ representa hidrógeno o alquilo inferior) o $-COOR$ (en donde R representa alquilo inferior);

R₂

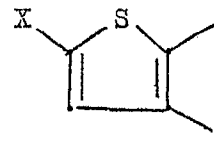
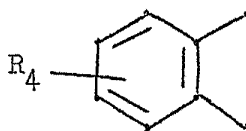
representa cloro, bromo, yodo, hidroxialquilo inferior, aciloxi-alquilo inferior, alcoxi-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, aminoalquilo inferior, ciano, ciano-alquilo inferior,

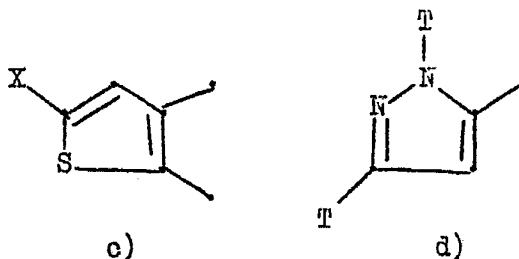
25.

- acilamino, alcoxicarbonilamino inferior, aralquiloxicarbonilamino, amino-alquilo inferior substituido, el grupo $-\text{COOR}_{10}$ (donde R_{10} representa hidrógeno o alquilo inferior), el
5. grupo $-\text{COR}_{10}$ (donde R_{10} representa hidrógeno o alquilo inferior) o un derivado respectivo, o sea,
- a) el grupo $-\text{O}(\text{R}_{10})=\text{N}-\text{R}_{11}$, donde R_{11} representa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo,
10. alcóxilo, amino, mono o di-alquilamino o ari- lamino y R_{10} representa hidrógeno o alquilo inferior;
- b) el grupo $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, donde R_{12} y R_{13} re- presentan, individualmente, hidrógeno, alqui- lo inferior, hidroxialquilo inferior, alque- nilo inferior, arilo o el grupo $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{14}$
15. R_{15} (donde R_{14} y R_{15} representan, individual- mente hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alquenoilo inferior, o R_{14} y R_{15} juntos forman una parte de un anillo heterocíclico, y n tiene un valor comprendido entre 1 y 4) o R_{12} y R_{13} juntos forman parte de un anillo heterocíclico; o
20. c) el grupo $-\text{CON}(\text{R}_{16})\text{N}(\text{R}_{17}\text{R}_{18})$, donde uno de
25. R_{16} , R_{17} y R_{18} representa hidrógeno o alqui-

- lo inferior o el grupo $-(CH_2)_nN(R_{14}R_{15})$ (donde n tiene un valor comprendido entre 1 y 4 y R_{14} y R_{15} representan, individualmente, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alqueno inferior o R_{14} y R_{15} juntos forman parte de un anillo heterocíclico) y los R_{16} , R_{17} y R_{18} restantes representan hidrógeno o alquilo inferior; y
5. R_2 representa, adicionalmente, hidrógeno o alquilo inferior en el caso que R_1 represente hidroxialquilo inferior, aciloxialquilo inferior, haloalquilo inferior, aminoalquilo inferior, aminoalquilo inferior substituído, el grupo $-COR_{10}$ (donde R_{10} representa hidrógeno o alquilo inferior) o $-OOR$ (donde R representa alquilo inferior);
10. R_3 representa hidrógeno o alquilo inferior;
15. R_6 representa fenilo, fenilo mono-substituído, fenilo di-substituído, piridilo o piridilo mono-substituído; y
20. \textcircled{Z} representa el grupo

25.





5.

donde X es hidrógeno, cloro, bromo o yodo,
T es hidrógeno o alquilo inferior,

R₄ representa hidrógeno, halógeno, nitro, ciano,
trifluorometilo, alquilo inferior, amino sub-
10. tituído, amino, hidroxí-alquilo inferior o al-
canoilo inferior y

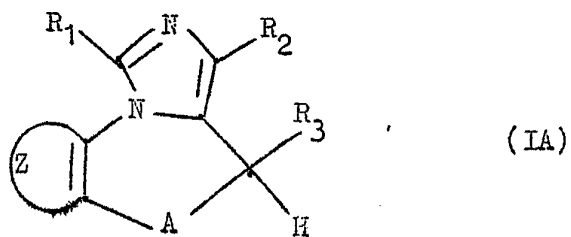
R₅ representa hidrógeno y adicionalmente alcanoi-
loxilo o hidroxilo cuando Z representa el
grupo a), b) o c) anterior,

15. y sus sales aceptables en farmacia.

Diversos compuestos análogos derivados de los
compuestos anteriores, junto con diversos nuevos interme-
diarios que conducen a los compuestos anteriores, se con-
sideran también dentro del alcance del invento y exhiben
20. actividad farmacológica de por sí o son intermediarios
útiles para los compuestos farmacológicamente activos.

Los análogos de los compuestos anteriores que
forman parte de este invento incluyen los compuestos de
la fórmula

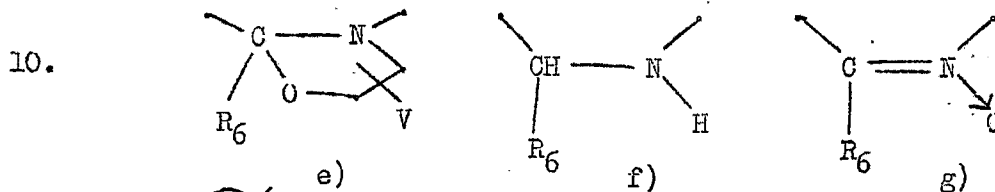
25.




5.

en donde

A representa el grupo



 representa las fórmulas a), b) y c) anteriores,

15.

R_5 es hidrógeno,

R_1 , R_2 , R_3 y R_6 tienen el significado antes expuesto en la fórmula I y

V representa hidrógeno o alquilo inferior, y sus sales aceptables en farmacia.

20.

El término "alquilo inferior" o "alquilo", tal como se utiliza en esta descripción, abarca los radicales hidrocarbónicos (C_1-C_7) de cadena lineal y ramificada, de preferencia radicales hidrocarbónicos de C_1-C_4 como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y similares. El

25.

término "alquilo inferior" abarca también radicales hidrocar

búricos cíclicos, tales como ciclopropilo.

- Con el término "alcanoilo inferior" o "acilo" tal como aquí se utiliza, se entiende una fracción acílica de un ácido alcanoico de C_1-C_7 y de preferencia de C_1-C_4 , por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo y similares, es decir, fracciones de la fórmula $-COR_{20}$, donde R_{20} es C_1-C_6 o hidrógeno. El término "alcanoilo inferior", también tal como aquí se utiliza, comprende una cetona protegida tal como un acetal o cetal con 2 a 7 átomos de carbono, por ejemplo un grupo etilendioxílico. El grupo protector cetalico o aldehídico se utiliza para impedir la conversión de la cetona o aldehído contenido en reacciones de oxidación, reducción y condensación.
5. C_1-C_4 , por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo y similares, es decir, fracciones de la fórmula $-COR_{20}$, donde R_{20} es C_1-C_6 o hidrógeno. El término "alcanoilo inferior", también tal como aquí se utiliza, comprende una cetona protegida tal como un acetal o cetal con 2 a 7 átomos de carbono, por ejemplo un grupo etilendioxílico. El grupo protector cetalico o aldehídico se utiliza para impedir la conversión de la cetona o aldehído contenido en reacciones de oxidación, reducción y condensación.
10. El grupo protector cetalico o aldehídico se utiliza para impedir la conversión de la cetona o aldehído contenido en reacciones de oxidación, reducción y condensación.

- Por la expresión "halógeno" se entienden sus cuatro formas, o sea, cloro, bromo, flúor y yodo.
15. cuatro formas, o sea, cloro, bromo, flúor y yodo.

- Los términos "grupo de sulfonilo aromático y alifático" comprenden los compuestos de la fórmula SO_2X en donde X es un grupo alifático de cadena ramificada o lineal de C_1-C_7 , de preferencia C_1-C_4 , como metilo o un grupo aromático sustituido o insustituido como un fenilo o derivado de fenilo sustituido como toliilo.
20. un grupo aromático sustituido o insustituido como un fenilo o derivado de fenilo sustituido como toliilo.

- La fracción fenílica R_6 puede estar mono o di-sustituida con la condición de que esta di-sustitución ocurra en la posición 2,3; 2,5; o, más preferentemente en la posición 2,6 de la fracción fenílica. Los mono-substi-
25. la posición 2,6 de la fracción fenílica. Los mono-substi-

- tuyentes apropiados incluyen halógeno y nitro y, de preferencia, se substituyen en la posición 2 de la fracción fenilica. Los disubstituyentes apropiados son 2,6 o 2,5 dihalógeno y 2,6 o 2,5-halógeno-nitro. En el caso de piridilo mono-substituido los substituyentes apropiados incluyen halógeno y nitro.
- 5.

- En el caso de substituyentes R_3 y R_5 diferentemente substituidos, se produce isomerismo óptico y estos antípodas ópticos y racematos quedan comprendidos en el ámbito de este invento.
- 10.

- Por la expresión "arilo" se entiende una fracción aromática monocíclica substituida o insubstituida como fenilo, clorofenilo, tolilo y similares. Cuando se exponen aquí varias fracciones formando parte de un anillo heterocíclico se entiende que las fracciones junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazadas, forman, de preferencia, un anillo pentagonal o hexagonal que contiene, a lo sumo, un heteroátomo adicional, de preferencia nitrógeno u oxígeno en calidad de heteroátomo. Así pues, por el anillo heterocíclico se entienden fracciones tales como morfolino, piperacino, piperidino y pirrolidino.
- 15.
- 20.

- Por la expresión "alcoxilo" se entiende un grupo hidrocarbonoxílico saturado de cadena lineal o ramificada conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 4 átomos de carbono, como metoxilo, etoxilo,
- 25.

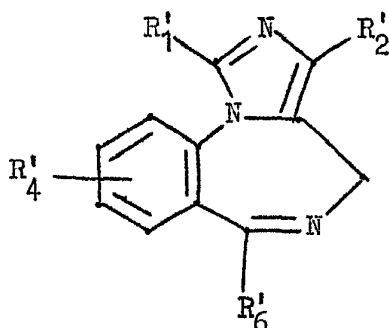
propoxilo y similares.

Por la expresión "amino substituído" se entiende aquí un grupo-NH₂ que puede estar mono o disubstituído por alquilo inferior, por ejemplo grupos de metilamino o dimetilamino, y un grupo acilamino, por ejemplo acetamino que puede luego substituirse en el átomo de nitrógeno por alquilo inferior, por ejemplo, el grupo de metilo.

Por la expresión "aralquilo" se entiende un grupo hidrocarbúrico que tiene estructuras aromáticas y alifáticas o sea, un grupo hidrocarbúrico en donde un átomo de H de alquilo inferior se substituye por un grupo de ari-
lo monocíclico, por ejemplo fenilo, toli-
lo y similares.

Los compuestos preferidos abarcados por el presente invento son los que tienen la fórmula general

15.



(IB)

20.

en la que

R₁['] es hidrógeno o alquilo inferior, de preferencia metilo,

R₄['] es hidrógeno, nitro o halógeno, más preferentemente cloro, y en una modalidad más preferida

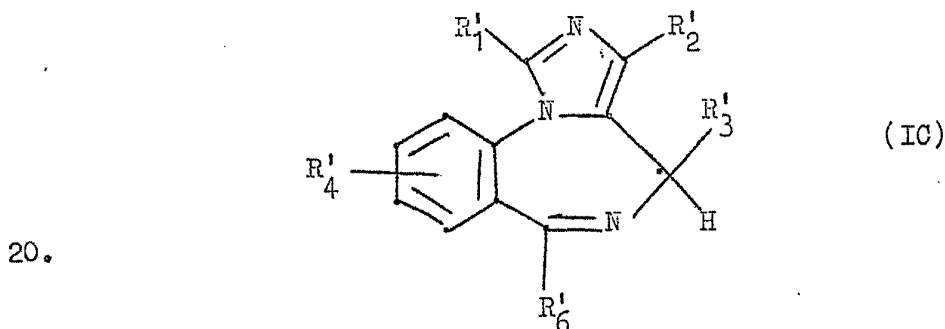
25.

cuando se situa en la porción benzo fundida de la imidazobenzodiazepina en la posición 8 de ésta,

5. R'_6 es fenilo o halo, nitro o fenilo substituído por alquilo inferior, de preferencia halo, siendo el halógeno preferido el flúor y hallándose de preferencia en la posición 2 de la fracción fenílica,

10. R'_2 es hidroxí-alquilo inferior, por ejemplo hidroxí-metilo, hidrazida de ácido carboxílico, tal como $-\text{CONHNH}_2$, o carboxamida, o sea un grupo de la fórmula $-\text{CONH}_2$.

15. Otra clase preferida de los compuestos que quedan comprendidos en el alcance de la fórmula I son aquellos que tienen la fórmula general



en la que

- R'_1 , R'_2 , R'_4 y R'_6 tienen el significado expuesto en la fórmula IB anterior y
25. R'_3 es alquilo inferior, de preferencia metilo.

Los compuestos de la fórmula IC y sus sales aceptables en farmacia exhiben isomerismo óptico. Un compuesto de esta índole (IC en donde $R_3^1 = CH_3$) se ha resuelto en sus enantiómeros ópticos siguiendo un procedimiento

5. similar al indicado de forma general en Advanced Organic Chemistry, L. Fieser y M. Fieser, 1961, pág. 85-88, Rinholt Publisching Co. Tanto los isómeros ópticos como la forma racémica del compuesto IC exhiben actividad farmacológica. Por ejemplo, en el caso de la sal tartrato de los compuestos de la fórmula IC el isómero (+) es considerablemente más activo que el isómero (-). Si se desea, el isómero(-) menos activo puede convertirse en su forma racémica activa tal como por tratamiento con una base no acuosa, por ejemplo, butóxido terciario sódico en presencia de un disolvente orgánico en donde sea soluble el isómero.
- 10.
- 15.

Otro grupo preferido de compuestos son los de la fórmula I en donde \textcircled{Z} es un 8-clorofenilo o un grupo 8-clorotieno[3,2-f], R_1 es hidrógeno o metilo, R_2 es acetilo, carboxamido o dimetilcarboxamido, R_6 es 2'-fluro- o 2'-clorofenilo y R_3 y R_5 son hidrógeno.

- 20.
- 25.

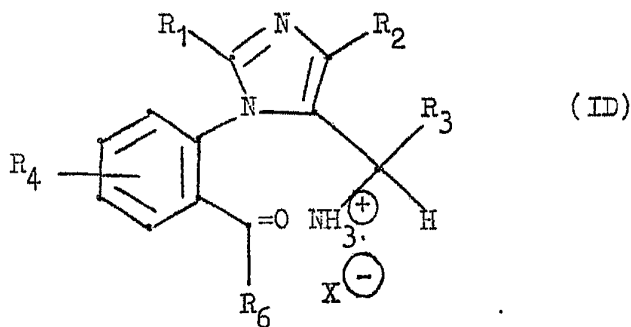
La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se utiliza para incluir sales con ácidos inorgánicos y orgánicos aceptables en farmacia tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico,

ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido para-toluensulfónico y similares. Estas sales pueden formarse muy fácilmente por los expertos en el arte, en vista del arte anterior y la naturaleza del compuesto que ha de adoptar forma de sal.

5.

También se encuentran en el ámbito del presente invento los compuestos que se obtienen por apertura del anillo de los compuestos de la fórmula I, en donde Z es R_4 -fenilo. Estos compuestos tienen la fórmula

10.



15.

en la que

X^- es el anión de un ácido orgánico o inorgánico,

y

R_1, R_2, R_3, R_4 y R_6 tienen el significado expuesto en la

20.

fórmula I.

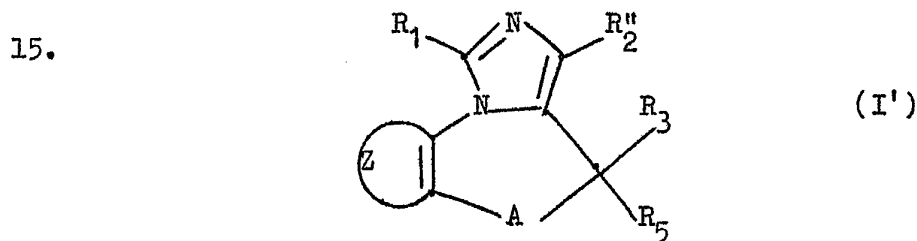
Se ha descubierto que ciertos compuestos de la fórmula I en solución se abren para formar compuestos correspondientes de la fórmula ID. Estos compuestos abiertos existen en un equilibrio dependiente del pH en solución con compuestos de la fórmula I, o sea, sus compues-


25.

tos correspondientes de anillo cerrado. Los compuestos de la fórmula ID pueden aislarse en forma de sales de adición de ácido mediante tratamiento de sus correspondientes compuestos de anillo cerrado con un ácido mineral

5. acuoso seguido de la evaporación del disolvente. Estas sales cuando se aislan exhiben actividad farmacológica comparable a sus homólogos correspondientes de anillo cerrado.

10. Este invento se refiere también a un procedimiento para la preparación de compuestos imidazo[1,5-a][1,4]diazepínicos. Más particularmente este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula



20. en la que
A, , R₁, R₃ y R₅ tienen el significado expuesto en la fórmula I;

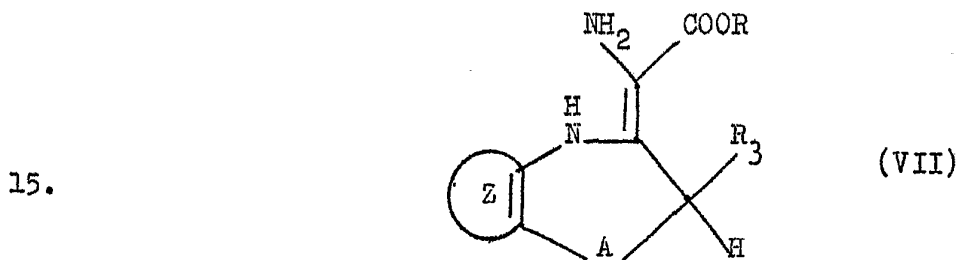
R₂'' representa hidrógeno, alquilo inferior, cloro, bromo, yodo, hidroxialquilo inferior, aciloxialquilo inferior, alcoxialquilo

- 25.

- inferior, halo-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, ciano, ciano-alquilo inferior, acilamino, alcoxicarbonilamino inferior, aralquilo-xicarbonilamino, amino-alquilo inferior sustituido, el grupo $-\text{COOR}_{10}$ (donde R_{10} representa hidrógeno o alquilo inferior), el grupo $-\text{COR}_{10}$ (donde R_{10} representa hidrógeno o alquilo inferior) o un derivado respectivo, o sea,
5. a) el grupo $-\text{C}(\text{R}_{10})=\text{N}-\text{R}_{11}$, donde R_{11} representa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo, amino, mono o di-alquilamino o arilamino y R_{10} representa hidrógeno o alquilo inferior;
10. b) el grupo $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, en donde R_{12} y R_{13} representan individualmente hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alqueno inferior, arilo o el grupo $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ (en donde R_{14} y R_{15} representan, individualmente, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alqueno inferior, o R_{14} y R_{15} , juntos, forman parte de un anillo heterocíclico, y n tiene un valor comprendido entre 1 y 4)
15. o R_{12} y R_{13} , juntos, forman parte de un anillo heterocíclico; o
20. c) el grupo $-\text{CON}(\text{R}_{16})\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$, en donde uno de R_{16} , R_{17} y R_{18} representa H o alquilo inferior
- 25.

5. o el grupo $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ (en donde n tiene un valor comprendido entre 1 y 4 y R_{14} y R_{15} representan individualmente hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior o alquenilo inferior o R_{14} y R_{15} , juntos, forman parte de un anillo heterocíclico) y los R_{16} , R_{17} y R_{18} restantes representan hidrógeno o alquilo inferior;

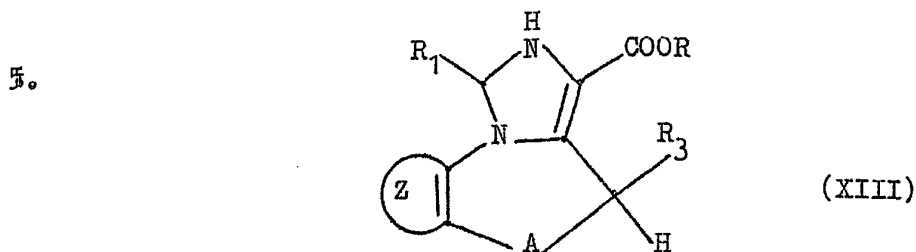
10. sus análogos de la fórmula IA anterior y sus sales aceptables en farmacia, cuyo procedimiento comprende
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



20. o un N-óxido respectivo con un orto-éster de ácido alcanóico de la fórmula
 $\text{R}_1\text{C}(\text{OR})_3$, en donde R es alquilo inferior y R_1 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi-alquilo inferior o halo-alquilo inferior,
o con un equivalente químico respectivo,
para obtener directamente un compuesto correspondiente de
25. la fórmula I', hallándose presente, durante esta reacción,

cualquier grupo aminos o alquilamínico en forma protegida,
o bien

b) oxidar un compuesto de la fórmula



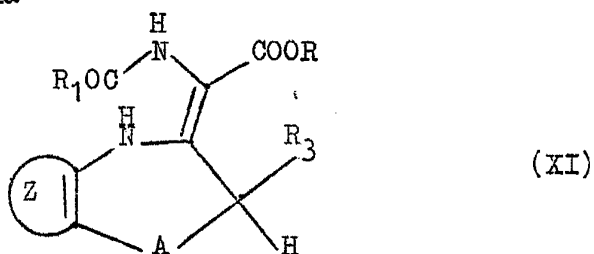
10.

o un N-óxido respectivo para formar un compuesto corres -
pondiente de la fórmula I',

o bien

c) deshidratar con ciclización concurrente un compuesto

15. de la fórmula



20.

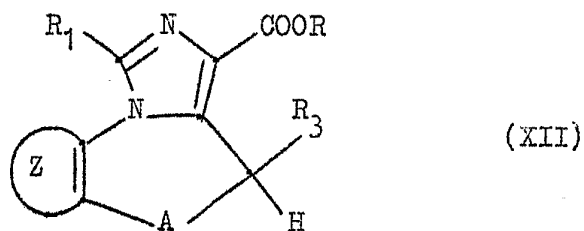
en donde

R_1 es hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, alcoxi-
alquilo inferior, fenilo sustituido, piridilo o
25. aralquilo,

o un N-óxido respectivo,
para formar un compuesto correspondiente de la fórmula I',
o bien

d) hidrolizar un compuesto de la fórmula

5.



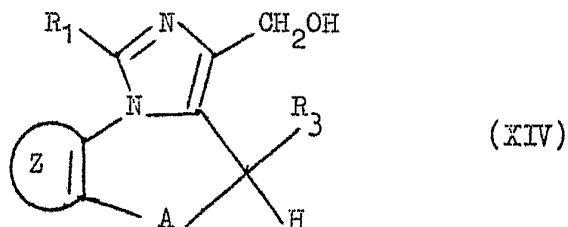
10.

para formar el ácido libre correspondiente,

o bien

e) reducir un compuesto de la fórmula XII para formar el
compuesto correspondiente de la fórmula

15.



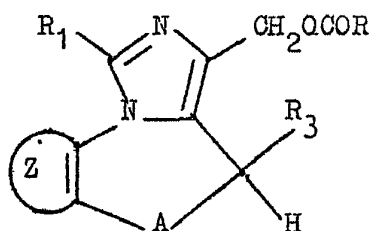
20.

o bien

f) acilar un compuesto de la fórmula XIV para formar
un compuesto correspondiente de la fórmula

25.

5.



(XIX)

estando presente, durante esta reacción, cualquier sustituyente susceptible a acilación indeseada en forma protegida,

10.

o bien

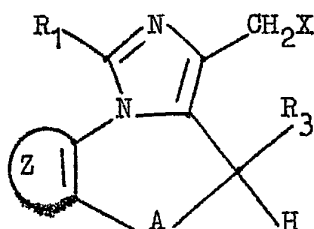
g) substituir el grupo hidroxílico en el substituyente 3 de un compuesto de la fórmula XIV con un halógeno,

o bien

15.

h) desplazar nucleofílicamente el halógeno en el substituyente de posición 3 de un compuesto de la fórmula

20.



(XX)

en donde X es halógeno,

con una amina, alcóxido o cianuro, produciéndose cualquier

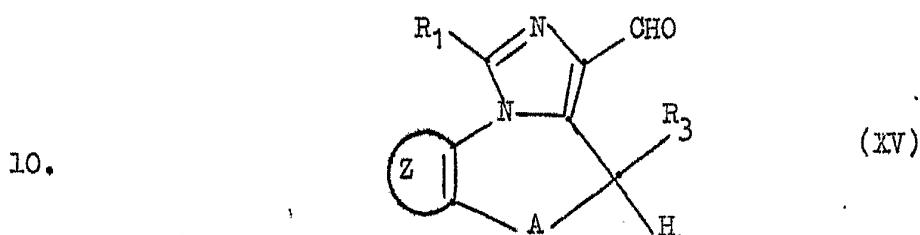
25.

substituyente haloalquílico R₁ subsiguiente a la reacción

nucleofílica anterior y estando durante esta reacción en forma protegida cualquier sustituyente hidroxialquílico con un alcóxido,

o bien

5. i) hacer reaccionar el grupo aldehídico en posición 3 de un compuesto de la fórmula

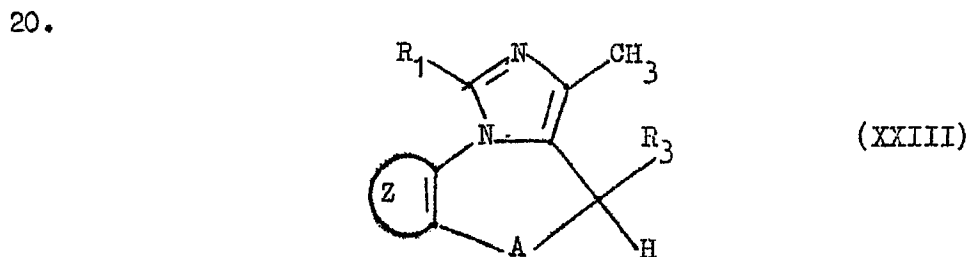


con un alquilo inferior, reactivo Grignard o de litio, estando presente durante esta reacción en forma protegida

15. cualquier sustituyente de hidroxialquilo R_1/R_4 ,

o bien

- j) deshalogenar reductivamente el sustituyente en posición 3 de un compuesto de la fórmula XX para formar el compuesto correspondiente de la fórmula

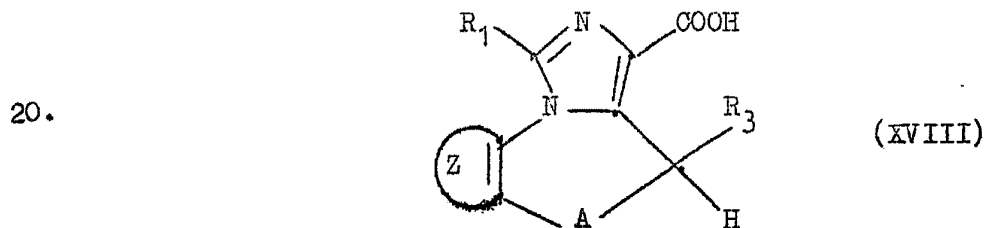


25.

formándose subsiguientemente a la producción del compuesto de la fórmula XXIII cualquier substituyente nitro, ciano y haloalquílico R_1 ,

o bien

5. k) someter un compuesto de la fórmula XII a amonólisis con un compuesto amínico de la fórmula H_2NR_{12} en donde R_{12} es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alqueno inferior, arilo o el grupo $-(CH_2)_nNR_{14}R_{15}$, en donde R_{14} y R_{15} son hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alqueno inferior o, tomados conjuntamente, forman parte de un anillo heterocíclico y n tiene un valor comprendido entre 1 y 4, produciéndose subsiguientemente a la amonólisis anterior cualquier substituyente haloalquílico o $ROOG$,
10. o bien
15. l) hacer reaccionar un cloruro de ácido de un compuesto de la fórmula

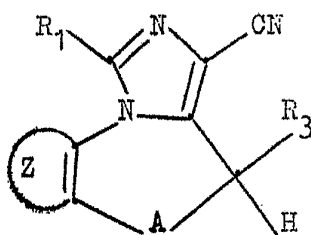


25. con un compuesto amínico de la fórmula $HNR_{12}R_{13}$, en donde R_{12} y R_{13} tienen el significado antes indicado en la fórmula

mula I', produciéndose subsiguientemente a la anterior amineación cualquier sustituyente haloalquílico o ROOC, o bien

m) para la preparación de un nitrilo de la fórmula

5.



(XXVIII)

10.

deshidratar un compuesto $-CONH_2$ correspondiente, o bien

n) someter un compuesto de la fórmula XII a hidrazinólisis directa con una hidrazina de la fórmula $HN(R_{16})NR_{17}$

15.

R_{18} , en donde R_{16} , R_{17} y R_{18} tienen el significado indicado en la fórmula I' anterior, produciéndose subsiguientemente a la hidrazinólisis anterior cualquier sustituyente haloalquílico o ROOC,

o bien

20.

o) tratar un cloruro de ácido de un compuesto de la fórmula XVIII con una hidrazina de la fórmula $HN(R_{16})NR_{17}R_{18}$, en donde R_{16} , R_{17} y R_{18} tienen el significado indicado en la fórmula I' anterior, produciéndose subsiguientemente al anterior tratamiento con la hidrazina cualquier sustituyente haloalquílico o ROOC,

25.

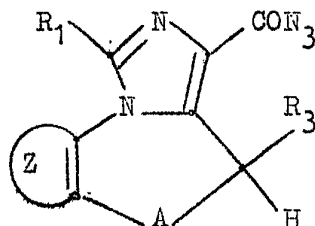
o bien

p) descarboxilar un compuesto de la fórmula XXII,

o bien

q) calentar un compuesto de la fórmula

5.



(XXIV)

10.

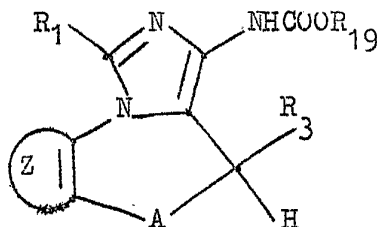
con un alcohol o un aralcohol, formándose a continuación de la reacción de tipo Curtius cualquier sustituyente haloalquílico,

15.

o bien

r) hidrogenar un compuesto de la fórmula

20.



(XXV)

en donde R₁₉ es bencilo,

para formar la amina libre correspondiente y alcoilar

25.

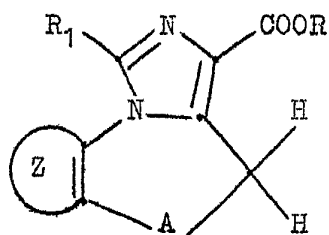
el compuesto así obtenido, formándose subsiguientemente

a la anterior hidrogenación cualquier sustituyente haloalquílico, nitro o ciano,

o bien

s) alquilar un compuesto de la fórmula

5.



(XII')

10.

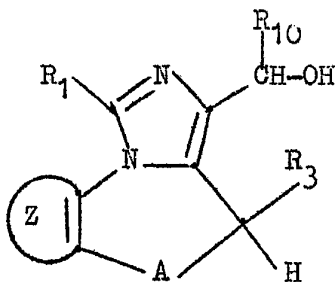
en la posición 4; no estando presente ningún hidrógeno activo en el caso de ser indeseable la alquilación de un sustituyente de esta índole y no estando presente ningún sustituyente haloalquílico,

15.

o bien

t) oxidar un alcohol de la fórmula

20.



(XII)

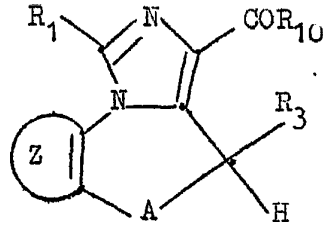
en donde R_{10} es hidrógeno o alquilo inferior,

25.

para formar el derivado acílico correspondiente de la

fórmula

5.



(XXXIV)

en donde R_{10} tiene el significado expuesto en la fórmula XXII,

10. estando presente, durante la anterior oxidación, cualquier substituyente hidroxialquílico en forma protegida, o bien

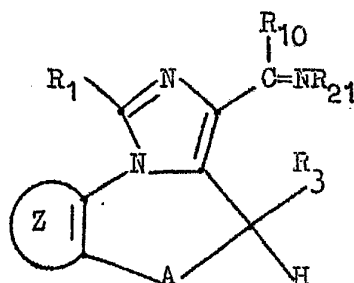
u) tratar un compuesto de la fórmula XXXIV con una hidrazina de la fórmula H_2NNR_{20} , en donde R_{20} es amino, mono- o di-alquilamino o arilamino o con amoníaco, hidro-

15. xil-amina, un alquilamino inferior o una alcoxi-amina inferior, estando presente, durante la anterior reacción, cualquier grupo acílico R_1/R_4 en forma protegida y produciéndose subsiguientemente a la anterior reacción cualquier substituyente haloalquílico,

20. o bien

v) reducir un compuesto de la fórmula

25.



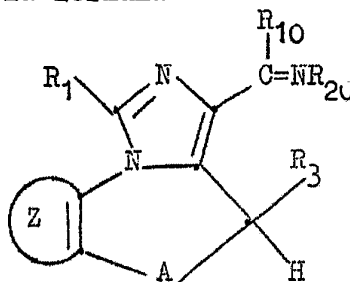
(XXXV)

5.

en donde

R₂₁ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxilo inferior y

10. R₁₀ es hidrógeno o alquilo inferior, o un compuesto de la fórmula



(XXXI)

15.

en donde

R₂₀ es amino, mono- o dialquil-amino o arilamino y

R₁₀ es hidrógeno o alquilo inferior,

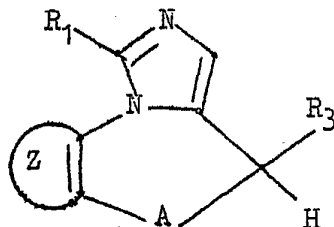
20. para formar el compuesto aminico correspondiente, produciéndose subsiguientemente a la anterior reducción cualquier substituyente halo-alquílico, nitro o ciano, o bien

w)' introducir en la posición 3 de un compuesto de la fórmula

25.

mula

5.



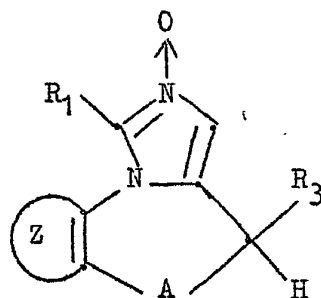
(XXX)

un sustituyente de cloro, bromo o yodo, estando presente, durante la anterior halogenación, cualquier sustituyente de hidroxialquilo o aminoalquilo en forma protegida y produciéndose a continuación de la anterior etapa de halogenación cualquier compuesto halogenado en donde R_1 es hidrógeno,

o bien

x) convertir un compuesto de la fórmula

15.



(XXXVIII')

20.

en donde

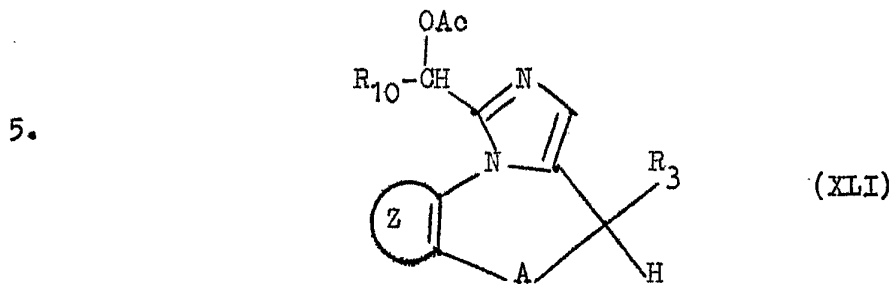
A es $-O(R_G)=N-$ o $-C(R_G)=N(\rightarrow O)-$;

Z es el grupo a), b) o c) de la fórmula I',


25.

R_1 es alquilo inferior y

R_6 es fenilo o fenilo mono- o disustituido, en un compuesto correspondiente de la fórmula



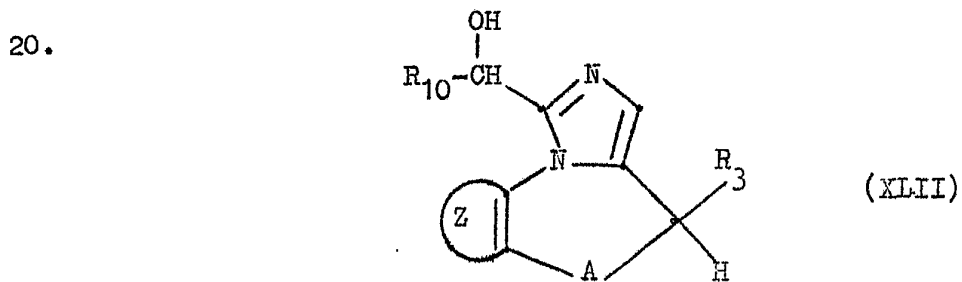
en donde

10. R_{10} es hidrógeno o alquilo inferior y
A,  y R_6 tienen el significado expuesto en la fórmula XXXVIII',

estando presente, durante la anterior conversión, cualquier sustituyente hidroxialquílico R_4 en forma protegida,

15. o bien

y) convertir un compuesto de la fórmula XLI en un compuesto correspondiente de la fórmula



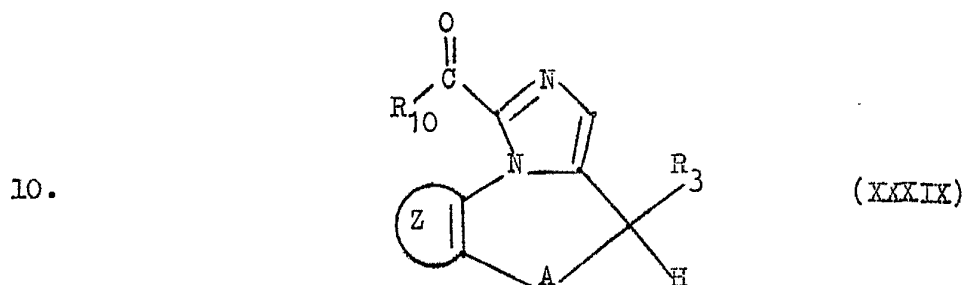
25.

en la que

A, Z , R_{10} y R_6 tienen el significado expuesto en la fórmula XLI,

o bien

5. aa) oxidar un compuesto de la fórmula XLII para formar un compuesto correspondiente de la fórmula



en donde

A, Z , R_{10} y R_6 tienen el significado expuesto en la fórmula XLII,

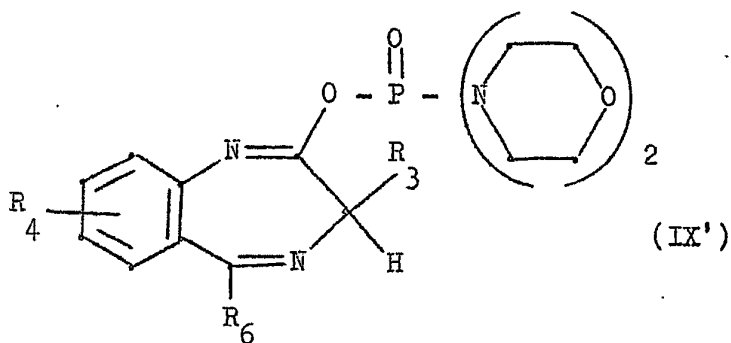
15.

estando presente, durante la anterior oxidación, cualquier sustituyente hidroxialquílico en forma protegida,

o bien

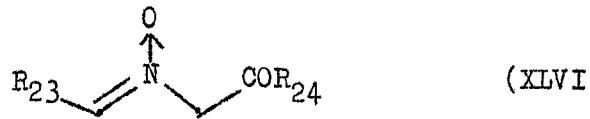
bb) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

20.



25.

con una nitrona de la fórmula



5.

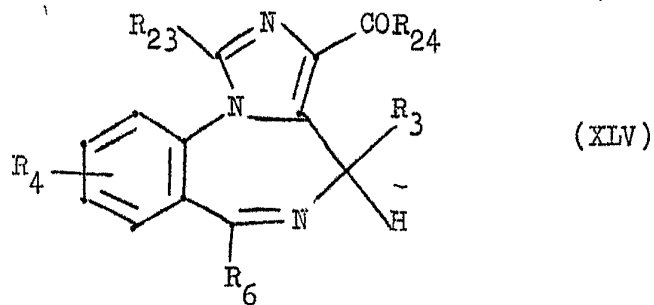
en donde

R_{23} es fenilo, fenilo sustituido o piridilo y

R_{24} es alcoxilo inferior o dialquilamino inferior,

para obtener un compuesto de la fórmula

10.



15.

en donde

R_{23} y R_{24} tienen el significado expuesto en la fórmula XLVI,

20.

o bien

cc) homologar el sustituyente R_2'' en el significado de aminometilo, aminometilo sustituido, cianometilo, halometilo, metilo, aciloximetilo o alcoximetilo en los compuestos de la fórmula I' anterior para formar homólogos

25.

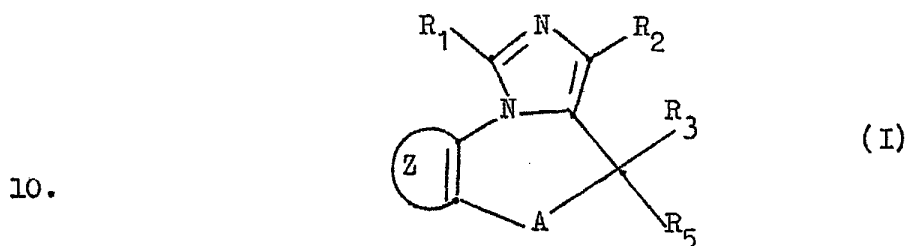
superiores,

o bien

dd) preparar los compuestos de la fórmula I' anterior siendo el sustituyente R_2 isómero para obtener alfa-hidroxi-alquilo inferior,

5. o bien

ee) reducir un compuesto de la fórmula



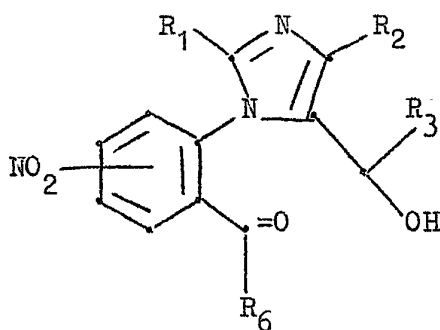
en donde

15. R_2 representa cloro, bromo, yodo, hidroxi-alquilo inferior, aciloxi-alquilo inferior, alcoxi-alquilo inferior, alqueno inferior, halo-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, ciano, ciano-alquilo inferior, acilamino, alcoxicarbonilamino inferior, aralquiloxicarbonilamino, amino-alquilo inferior substituído, el grupo $-COOR_{10}$
20. (en donde R_{10} representa hidrógeno o alquilo inferior), el grupo $-COR_{10}$ (en donde R_{10} representa hidrógeno o alquilo inferior) o un derivado respectivo, por ejemplo, a) el grupo $-C(R_{10})=N-R_{11}$, en donde R_{11} representa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo, amino mono o di-
- 25.

- alquilamino o arilamino y R_{10} representa hidrógeno o alquilo inferior; b) el grupo
5. $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, en donde R_{12} y R_{13} representan, individualmente, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, alquenilo inferior, arilo o el grupo $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ (en donde R_{14} y R_{15} representan, individualmente, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior o alquenilo inferior, o R_{14} y R_{15} , juntos, forman parte de un anillo heterocíclico y n tiene un valor comprendido entre 1 y 4) o R_{12} y R_{13} , juntos, forman parte de un anillo heterocíclico; o c) el grupo $-\text{CON}(\text{R}_{16})\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$, en donde uno de R_{16} , R_{17} y R_{18} representa hidrógeno o alquilo inferior o el grupo $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ (en donde n tiene un valor comprendido entre 1 y 4 y R_{14} y R_{15} representan, individualmente, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior o alquenilo inferior o R_{14} y R_{15} , juntos, forman parte de un anillo heterocíclico) y los R_{16} , R_{17} y R_{18} restantes representan hidrógeno o alquilo inferior; y
10. R_2 representa, adicionalmente, hidrógeno o alquilo inferior cuando R_1 representa hidroxi-
- 15.
- 20.
- 25.

- alquilo inferior, aciloxi-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, amino-alquilo inferior sustituido, el grupo $-\text{COR}_{10}$ (en donde R_{10} representa hidrógeno o alquilo inferior) o $-\text{COOR}$ (en donde R representa alquilo inferior);
5. ff) convertir un sustituyente amínico presente en un compuesto de la fórmula I anterior o en un análogo respectivo correspondiente a la fórmula I pero en donde A representa el grupo e), f) o g) anterior, Z representa el grupo a), b) o c) anterior, R_5 es hidrógeno y V representa hidrógeno o alquilo inferior, salvo que cuando en la fórmula I A es la estructura f), R_4 no es nitro y R_6 no es nitro sustituido, en el sustituyente nitro, ciano, cloro o bromo correspondiente, por medio de una reacción de Sandmeyer;
10. o bien
15. gg) ciclizar un compuesto de la fórmula

20.



(ID')

25.

para formar un compuesto ciclizado correspondiente,

o bien

hh) convertir un compuesto de la fórmula I anterior, en donde Z es el grupo a), b) o c) anterior y R_5 es hidrógeno, en sus N-óxido correspondiente,

5.

o bien

ii) convertir un N-óxido de un compuesto de la fórmula I anterior, en donde Z es el grupo a), b) o c) anterior y R_5 es hidrógeno, en un compuesto correspondiente de la fórmula I en donde R_5 es alcanciloxilo,

10.

o bien

jj) convertir un compuesto de la fórmula I anterior, en donde Z es el grupo a), b) o c) anterior y R_5 es alcanciloxilo, en el compuesto correspondiente de la fórmula I anterior, en donde R_5 es hidroxilo,

15.

o bien

kk) convertir un compuesto de la fórmula I anterior, pero en donde A es $-\text{OH}(R_6)-\text{N}(R_7)-$ en donde R_7 es hidroxilo, acilo o un grupo sulfonílico aromático o alifático, en el compuesto correspondiente de la fórmula I anterior,

20.

o bien

ll) convertir un análogo de un compuesto de la fórmula I anterior, en donde A es el grupo f) anterior en el compuesto correspondiente de la fórmula I anterior,

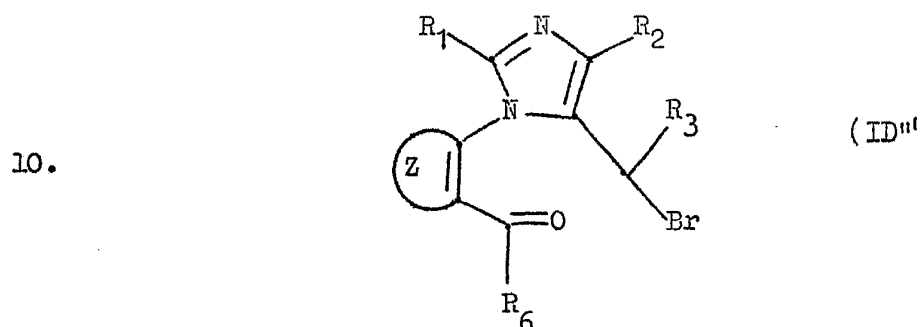
25.

o bien

mm) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I anterior con óxido de etileno u óxido de propileno en presencia de un catalizador de ácido Lewis,

5. o bien

nn) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



15. con etanolamina o una etanolamina 1- o 2-alquil sustituida,

o bien

oo) resolver un compuesto racémico de la fórmula I anterior o un análogo respectivo tal como se ha definido

20. antes en sus enantiómeros ópticos,

o bien

pp) convertir un compuesto de la fórmula I anterior o un análogo respectivo, tal como se ha definido antes, en una sal aceptable en farmacia, teniendo cualquiera

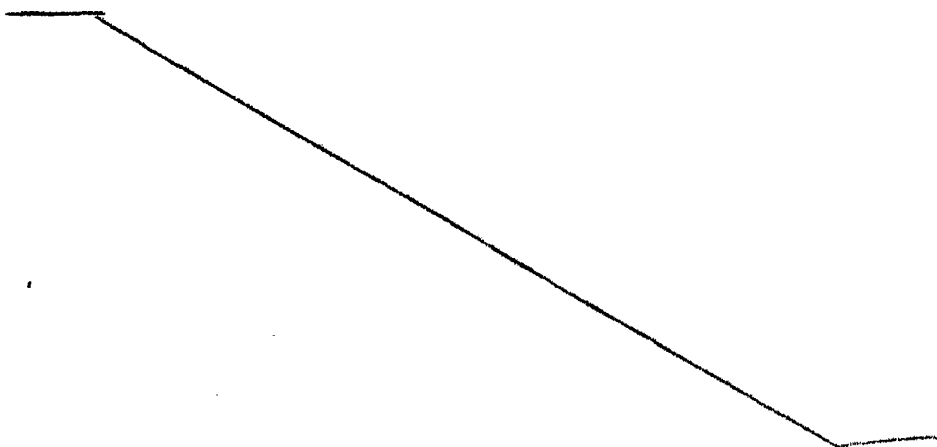
25. de R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y Z en la fórmula expuesta en

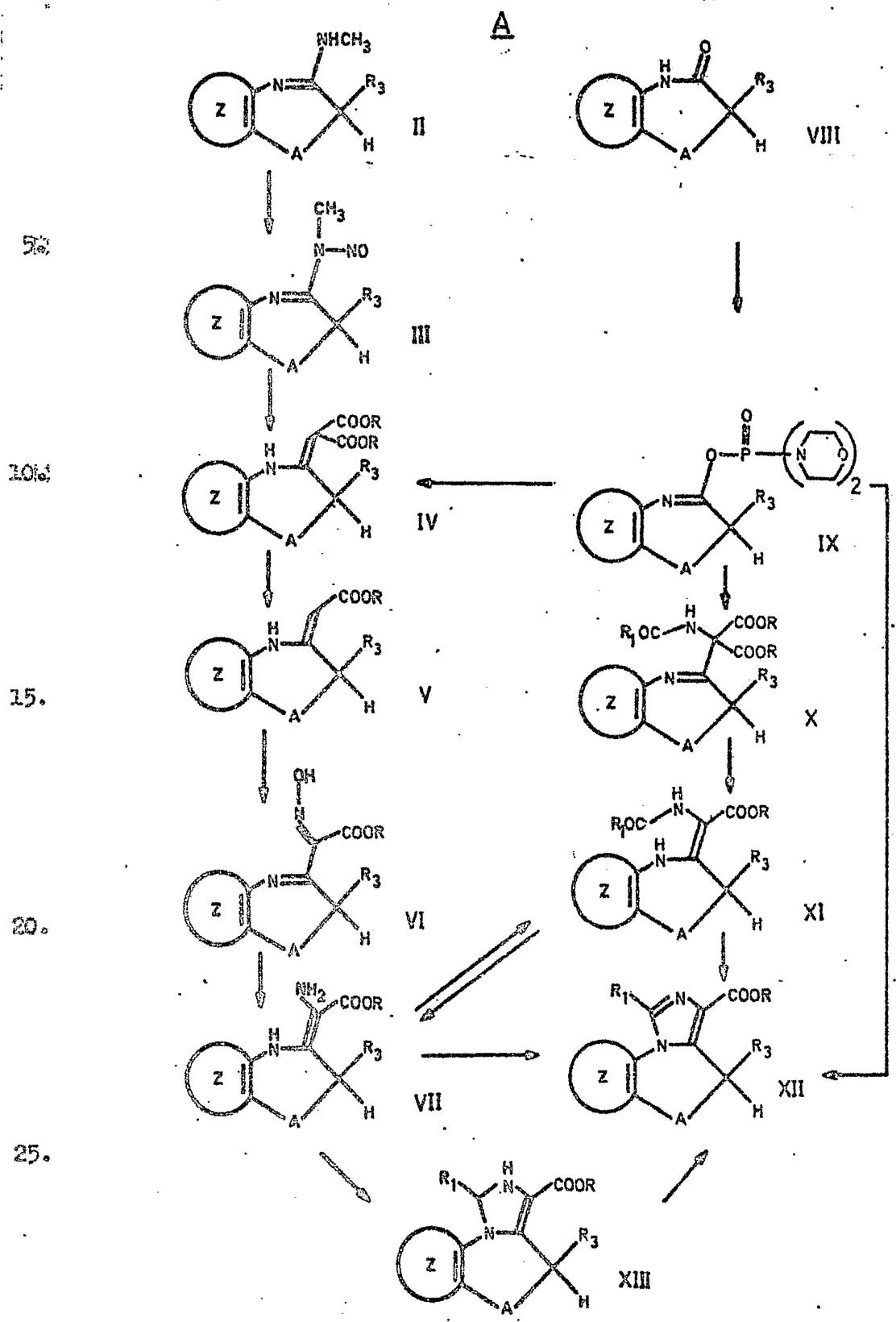
a) a pp) el mismo significado expuesto en la fórmula I' anterior, a menos que se indique de otro modo y siendo R alquilo inferior.

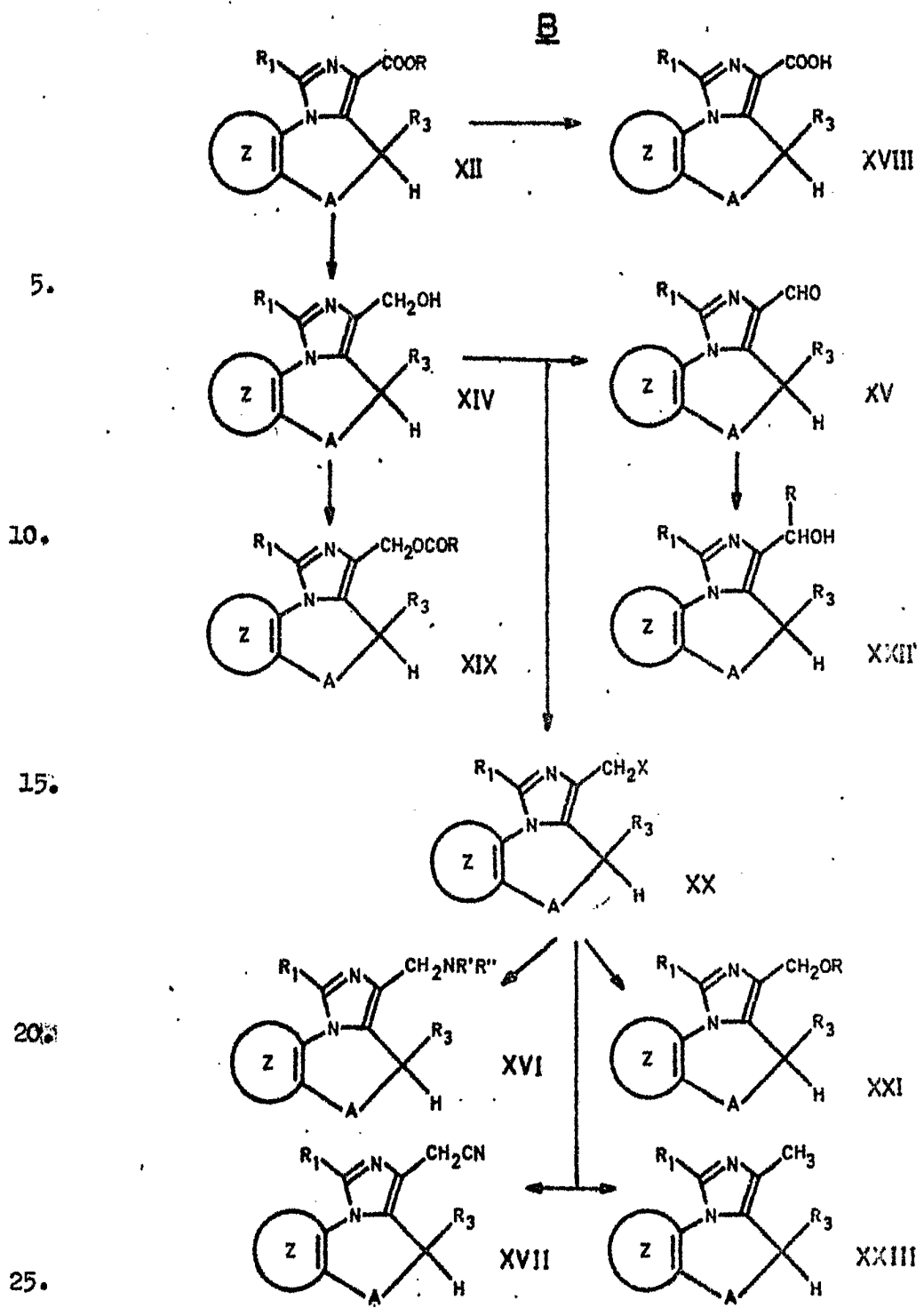
5. Los esquemas reaccionales generales expresados en las cinco láminas siguientes A a E son ilustrativos de varias de las reacciones útiles para producir los compuestos de la fórmula I. En estos esquemas reaccionales, a menos que se indique de otro modo, R es alquilo inferior y A, R₁, R₃, R₄ y R₆ tienen el significado expuesto en la fórmula I. Es obvio para un experto en el arte que determinados substituyentes pueden ser atacados durante las reacciones que siguen, pero estos grupos vulnerables pueden modificarse antes o después de llevarse a cabo dicha reacción.

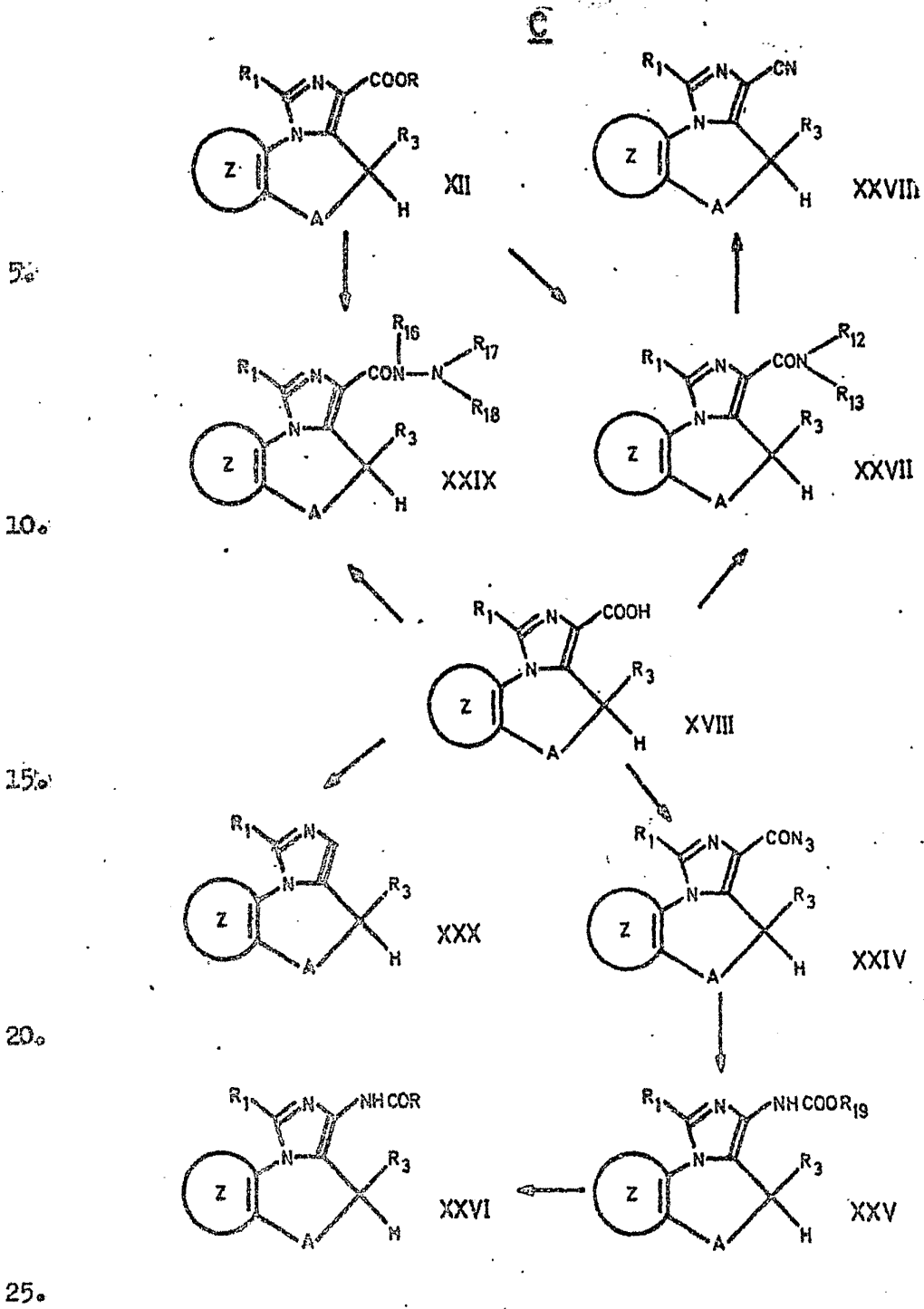
15. Las reacciones representadas en la lámina A pueden llevarse a cabo, también, con sus N-óxidos correspondientes [A = -C(R₆)=N(→O)-] pero cualquier fracción de N-óxido presente en los compuestos de la fórmula VI se separará durante la conversión VI → VII.

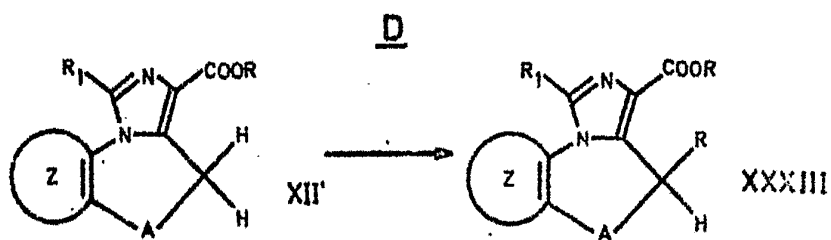
20.



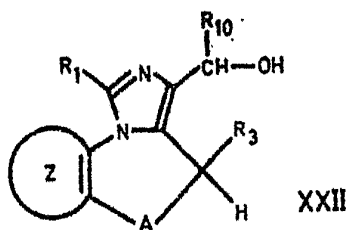




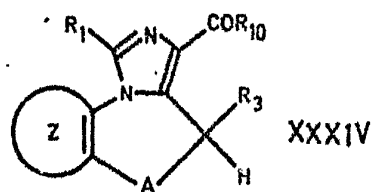




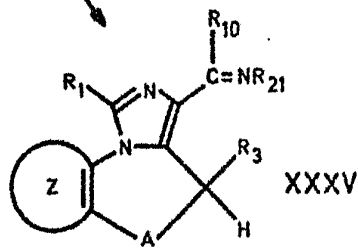
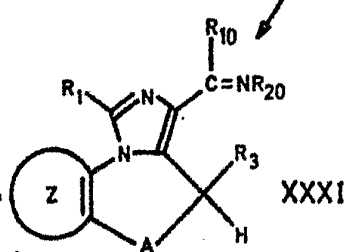
5.



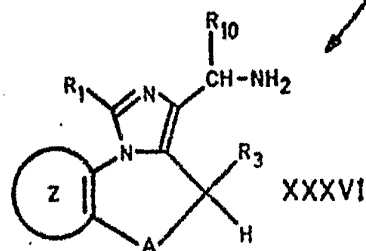
10.

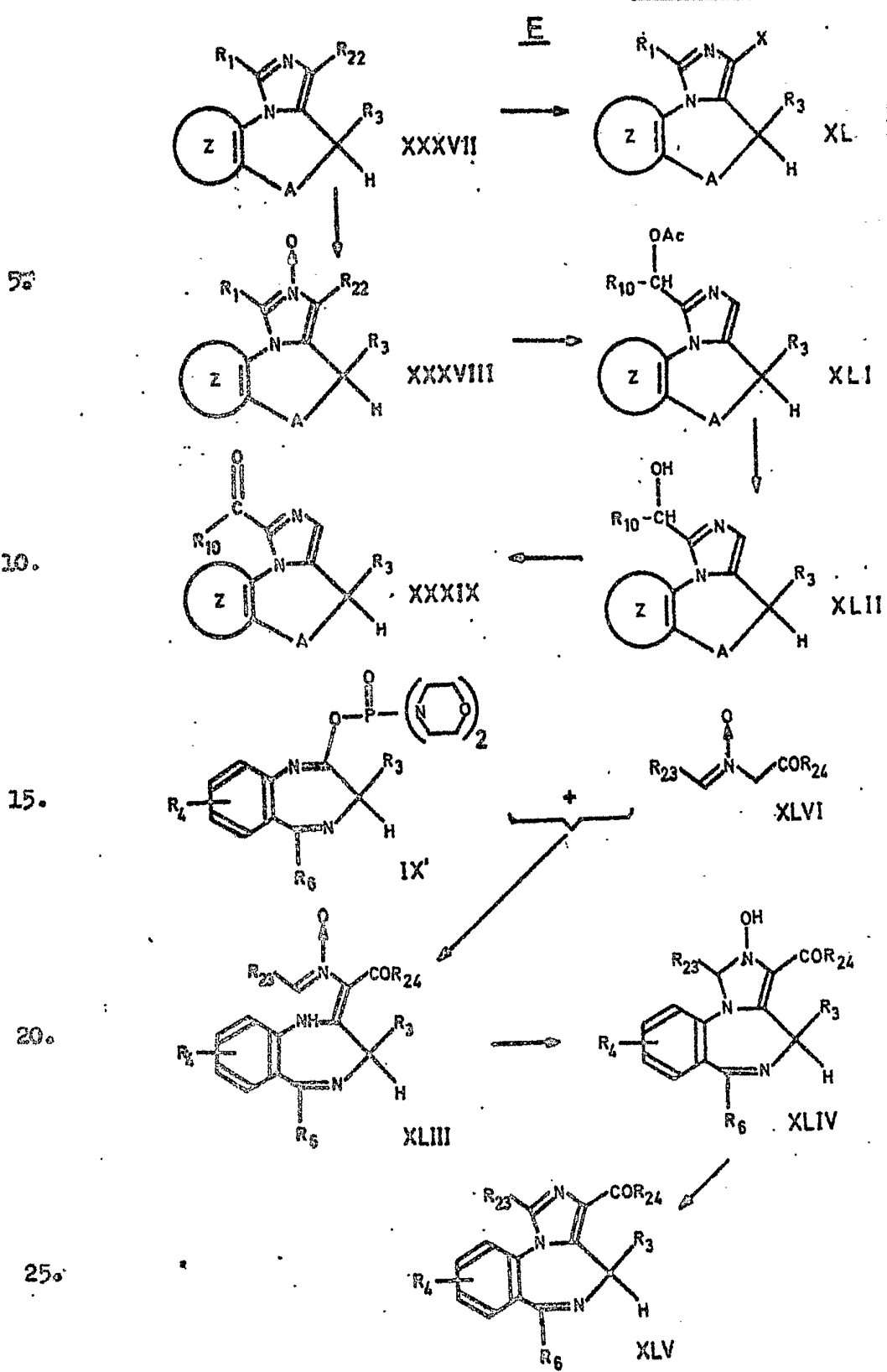


15.



20.





Etapa II → III

- Los compuestos de la fórmula III se producen nitrando los compuestos de la fórmula II. Esta nitración puede llevarse a cabo mediante ácido nitroso "formado in situ". Los reactivos que pueden utilizarse incluyen (1) nitritos de metal alcalino, como nitritos sódicos, en presencia de ácidos orgánicos o inorgánicos como ácido acético glacial, y disolventes acuosos o no acuosos; (2) nitritos alquílicos como nitritos metílicos, en presencia de un disolvente inerte tal como un alcohol, hidrocarburo clorado o, por ejemplo, dimetilformamida; y (3) una solución gaseosa de cloruro de nitrosilo en un disolvente inerte y en presencia de un aceptor de ácido tal como piridina. Esta reacción de nitración debe efectuarse alrededor de la temperatura del ambiente o por debajo de ésta, o sea, en la gama de -20°C a 25°C. Durante la reacción de nitración puede protegerse un grupo amínico o un grupo de alquilamino, por ejemplo, mediante acilación. Este grupo protector puede separarse en una etapa posterior conveniente de la secuencia reaccional.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Etapa VIII → IX

- Los compuestos de la fórmula IX pueden producirse mediante la reacción de los compuestos de la fórmula VIII con cloruro dimorfolinofosfínico. La reacción de los compuestos de la fórmula VIII con el agente fosforilante
- 25.

- para proporcionar compuestos de la fórmula IX se lleva a cabo tratando los compuestos de la fórmula VIII con una base fuerte suficiente para ionizar el compuesto de la fórmula VIII para formar el anión correspondiente. Las bases apropiadas incluyen alcóxidos de metal alcalino, tales como butóxido terciario o metóxido sódico, e hidruros de metal alcalino, tal como hidruro sódico y compuestos de alquil-litio tales como n-butil-litio. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, en un disolvente polar inerte y aprótico, o sea, uno que solubilice en el ambiente total, o cuando menos parcialmente, las sales de los compuestos de la fórmula VIII, siendo los disolventes preferidos los éteres, por ejemplo el tetrahidrofurano o dioxano o amidas terciarias, por ejemplo la dimetilformamida.
- 5.
- 10.
- 15.

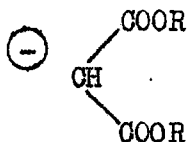
Es evidente que cualquier grupo amínico o amínico substituído debe estar presente en forma protegida en esta etapa de reacción, pudiendo separarse la fracción protectora posteriormente en cualquier etapa apropiada, por ejemplo después de la formación del compuesto de la fórmula XII.

20.

Etapa III o IX \longrightarrow IV

Los compuestos de la fórmula III o de la fórmula IX pueden condensarse con el anión generado por el éster malónico de la fórmula

25.



en donde R es alquilo inferior,

5. para producir los compuestos de la fórmula IV. El anión se genera desprotonando éster malónico con una base fuerte apropiada tal como alcoxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, hidruros o amidas. La reacción de los compuestos de la fórmula III o IX con el anión de éster malónico se efectúa, de preferencia, en un disolvente tal como hidrocarburos, por ejemplo benceno, tolueno, hexano, éteres, por ejemplo, dioxano, THF, éter dietílico, DMF, DMSO, etc., a una temperatura comprendida entre por debajo de la temperatura del ambiente y 150°C, de preferencia entre 0°C y 100°C, más preferentemente a la temperatura del ambiente.
- 10.
- 15.

Etapa IV \longrightarrow V

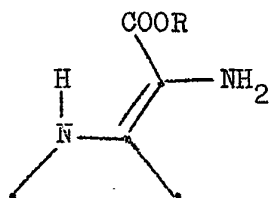
- Los compuestos de la fórmula V se producen descarboxilando los compuestos de la fórmula IV haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula IV con un hidróxido de metal alcalino tal como NaOH o KOH en un disolvente apropiado tal como alcoholes, éteres o DMSO a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y la temperatura de reflujo, de preferencia entre 60°C y 100°C.
- 20.

25. Etapa V \longrightarrow VI

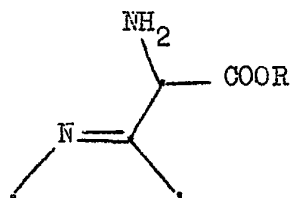
- Los compuestos de la fórmula VI se producen nitrando los compuestos de la fórmula V haciéndolos reaccionar con ácido nitroso generado a partir de, por ejemplo, un nitrito de metal alcalino, nitrito alquílico o cloruro de nitrosilo, mediante reacción con ácido orgánico o inorgánico. Los disolventes apropiados para la reacción de nitración incluyen éteres, alcoholes, agua, ácidos, por ejemplo, ácido acético, DMF, DMSO e hidrocarburos clorados. La reacción puede llevarse a cabo a alrededor de la temperatura del ambiente si bien dicha temperatura no es crítica.

Etapa VI → VII

- Los compuestos de la fórmula VII se producen mediante la reducción de los compuestos de la fórmula VI, por ejemplo, con níquel Raney e hidrógeno o con zinc y ácido acético. Esta reducción da por resultado la producción predominante de compuestos de la fórmula VII con producción secundaria concurrente de pequeñas cantidades de diversos isómeros eventuales, o sea, los compuestos de las fórmulas:

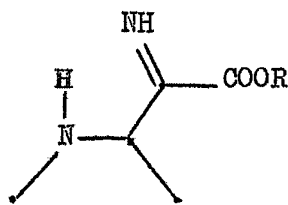


(VIIA)

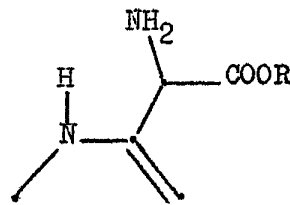


(VIIB)

25.



(VIIC)



(VIID)

5.

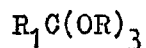
Debe hacerse constar que la etapa reductiva anterior reducirá grupos vulnerables, de hallarse presentes, como R_4 , tales como un NO_2 en posición 7 o un CN en posición 7. Estos grupos pueden substituirse siguiendo métodos conocidos en el arte y aquí expuestos.

10.

Etapa VII \longrightarrow XII

Los compuestos de la fórmula XII se forman luego mediante la reacción de los compuestos de la fórmula VII con un ortoéster de ácido alcanoico de la fórmula

15.



en donde

R_1 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi-alquilo inferior o halo-alquilo inferior,

20.

en presencia de un catalizador de ácido, por ejemplo, un ácido orgánico o inorgánico, como ácido p-toluensulfónico, ácido fosfórico, etc., y a la temperatura del ambiente o superior, o sea, de 25°C a 150°C , en cuyo caso la ciclización a compuesto XII se produce de forma espontánea.

25.

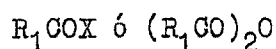
Los equivalentes técnicos del ortoéster anterior incluyen orto-amidas, por ejemplo el dimetil-acetal

de N,N-dimetil-formamida; N,N,N',N',N'',N''-hexametilmentantriamina; nitrilos, por ejemplo acetonitrilo; imidatos de éster, por ejemplo $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OC}_2\text{H}_5$.

5. Es evidente que durante esta reacción cualquier grupo aminosico o alquilaminico presente debe estar protegido.

Etapa VII \longrightarrow XI

10. Los compuestos de la fórmula XI pueden formarse mediante la acilación de los compuestos de la fórmula VII con un compuesto de la fórmula

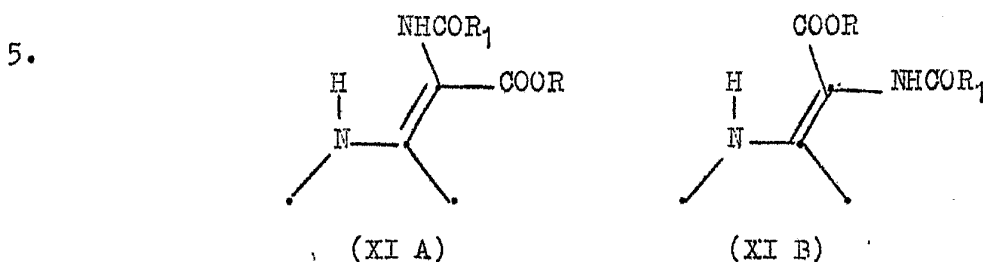


en donde

15. X es halo y R₁ es hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, alcoxi-alquilo inferior, fenilo substituído, piridilo o aralquilo.

20. Los disolventes para la etapa anterior del procedimiento incluyen cloruro de metileno, éteres, hidrocarburos clorados, etc., de preferencia en combinación con un aceptor de ácido tal como una base orgánica o inorgánica como trietilamina, piridina o un carbonato de metal alcalino. La reacción puede efectuarse a una temperatura superior o inferior a la del ambiente, pero de preferencia se lleva a cabo a la temperatura del ambiente.
- 25.

te. Los compuestos de la fórmula XI son de naturaleza isomérica, o sea, pueden exhibir una cualquiera de las estructuras estereoquímicas siguientes:



10. Etapa XI \longrightarrow XII

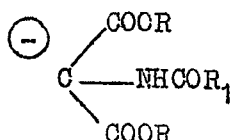
Los compuestos de la fórmula XII pueden formarse también mediante deshidratación de los compuestos de la fórmula XI o sus isómeros con ciclización concurrente mediante calentamiento. En esta etapa de reacción el significado del símbolo R_1 en los compuestos de las fórmulas XI y XII se limita a hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, alcoxi-alquilo inferior, fenilo substituído, piridilo y aralquilo.

20. Esta etapa reaccional puede llevarse a cabo con o sin disolvente, por ejemplo, DMF, etilenglicol, triamida hexametil-fosfórico, a una temperatura comprendida entre 100°C y 300°C, de preferencia de 150°C a 250°C, por ejemplo 200°C, con o sin la presencia de catalizadores y agentes aceptores de agua.

25. Etapa IX \longrightarrow X

Los compuestos de la fórmula X pueden formarse mediante la reacción de condensación de un compuesto de la fórmula IX con el anión generado del éster acilamino-malónico de la fórmula

5.



en donde

R es alquilo inferior y

10.

R₁ es hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, alcoxi alquilo inferior, fenilo substituído, piridilo o aralquilo,

para producir un compuesto de la fórmula X. El anión se genera desprotonando éster acilamino-malónico con una base fuerte apropiada tal como alcóxidos de metal alcalino

15.

o de metal alcalinotérreo, hidruros o amidas. La reacción de los compuestos de la fórmula IX con el anión de éster acilamino-malónico se efectúa, de preferencia en un disolvente tal como los hidrocarburos, por ejemplo, benceno,

20.

tolueno, hexano, éteres, por ejemplo, dioxano, THF, éter dietílico, DMF, DMSO, etc., a una temperatura comprendida entre por debajo de la temperatura del ambiente y 150°C, de preferencia entre 0°C y 100°C, mas preferentemente a la temperatura del ambiente.

25.

Etapa X \longrightarrow XI

Los compuestos de la fórmula XI y sus isómeros se forman por la descarboxilación de los compuestos de la fórmula X con un alcóxido de metal alcalino en un disolvente tal como, por ejemplo, éteres, alcoholes, DMSO, DMF, etc., a una temperatura superior o inferior a la del ambiente, de preferencia a la temperatura del ambiente. Los compuestos de la fórmula X y XI no precisan aislarse, sino que pueden convertirse in situ en los compuestos de la fórmula XII.

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Etapa VII \longrightarrow XIII

Los compuestos de la fórmula XIII se forman mediante la reacción de los compuestos de la fórmula VII con un aldehído de la fórmula $R_1\text{CHO}$, en donde R_1 tiene el significado expuesto en la fórmula I, pero cualquier grupo amino o amino sustituido y de preferencia cualquier grupo RCO- debe estar presente en forma protegida. La fracción protectora puede separarse posteriormente, por ejemplo, después de la formación del compuesto de la fórmula XII. Los disolventes apropiados para esta etapa de reacción son los hidrocarburos tales como el benceno, alcoholes, éteres, hidrocarburos clorados, DMF, DMSO, etc., con o sin la presencia de agentes aceptores de agua, por ejemplo tamices moleculares a una temperatura superior o inferior a la del ambiente, de preferencia a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y la

temperatura de reflujo del disolvente.

Etapa XIII \longrightarrow XII

5. Los compuestos de la fórmula XIII pueden convertirse en compuestos de la fórmula XII mediante oxidación in situ con agentes oxidantes tales como dióxido de manganeso, aire, oxígeno, etc.

10. Tal como se ha indicado anteriormente, un compuesto final de la fórmula XII, en donde R_4 es amino, puede convertirse en un compuesto correspondiente en donde R_4 sea nitro o ciano a través de una reacción de Sandmeyer tal como se expone en esta descripción.

15. Otro método para la preparación de los compuestos de la fórmula XII, en donde R_4 es nitro o ciano, consiste en preparar un compuesto correspondiente de la fórmula VII. Este último compuesto puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula IX con un éster amino-malónico protegido de la fórmula



en donde

R es alquilo inferior y

Z es benciloxi-carbonilo,

25. convirtiendo el compuesto de la fórmula X, en donde R_1 es benciloxilo y R_4 es nitro o ciano, así obtenido, en un

- compuesto correspondiente de la fórmula XI tal como se ha descrito anteriormente para la etapa X \longrightarrow XI y sometiendo el compuesto así obtenido a un tratamiento con bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial, lo que da
5. un compuesto de la fórmula VII en donde R_4 es nitro o ciano. Los intermediarios de la fórmula X y XI no precisan aislarse. El compuesto de la fórmula VII así obtenido se convierte ulteriormente en el compuesto final de la fórmula XII a través de las etapas reaccionales
10. VII \longrightarrow XIII y XIII \longrightarrow XII antes expuestas.
Etapa XII \longrightarrow XVIII

- Los compuestos de la fórmula XVIII se forman hidrolizando los compuestos de la fórmula XII a los ácidos correspondientes, de preferencia con hidróxidos de
15. metal alcalino, por ejemplo NaOH ó KOH. Esta hidrólisis se efectúa convenientemente en un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son los alcoholes, por ejemplo metanol, etanol; los éteres, por ejemplo dioxano, tetrahydrofurano; la dimetilformamida, en combinación con agua.
20. Es preferible llevar a cabo esta etapa reaccional a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

- Es evidente que durante esta etapa reaccional se hidrolizará un grupo aciloxialquílico presente para
25. formar el grupo hidroxialquílico correspondiente que por

- último puede convertirse de nuevo en el grupo aciloxialquílico en una etapa posterior conveniente. Se hidrolizará también un grupo R_1 en el significado de $-COOR_{10}$ y se descarboxilará para formar un compuesto correspondiente en donde R_1 es hidrógeno. La fracción $-COOR_{10}$ pueda reintroducirse a partir de un grupo formílico o hidroximetílico en forma conocida. Un grupo haloalquílico presente puede verse afectado en esta etapa de reacción proporcionando un compuesto hidroxialquílico correspondiente que puede también convertirse de nuevo en el compuesto haloalquílico en una etapa posterior de forma usual. Cualquier compuesto de la fórmula XII, en donde R_4 es hidroxialquilo debe estar protegido durante esta etapa reaccional de halogenación, por ejemplo en forma de su derivado de éter tetrahidropiránico.
- 5.
- 10.
- 15.

Etapa XII \longrightarrow XIV

- Los compuestos de la fórmula XIV se forman mediante la reducción de los compuestos de la fórmula XII, de preferencia con hidruro de litio-aluminio o un agente reductor equivalente. Esta reducción se lleva a cabo, convenientemente, en un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo hexano, tolueno; éteres, por ejemplo éter dietílico, tetrahydrofurano, 2-dimetoxietano; o sus mezclas. Es preferible llevar a cabo esta reducción a una temperatura comprendida entre
- 20.
- 25.

alrededor de -50°C y el punto de ebullición de la mezcla reaccional, mas preferentemente entre alrededor de -20°C y 0°C .

5. Los grupos nitro y ciano presentes pueden verse afectados durante esta etapa reaccional. Estos grupos pueden formarse en una etapa posterior de la síntesis.

Etapa XIV \longrightarrow XIX

10. Los compuestos de la fórmula XIV pueden convertirse en compuestos de la fórmula XIX mediante acilación con anhídridos de ácido o cloruros de ácido en presencia o ausencia de un aceptor de ácido. Esta acilación se lleva a cabo, convenientemente, en un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo hexano, tolueno; hidrocarburos clorados, por ejemplo cloruro de metileno; éteres, por ejemplo tetrahidrofurano;
15. dimetilformamida. De preferencia esta acilación se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre alrededor de -50°C y 150°C , mas preferentemente a la temperatura del ambiente. Los aceptores de ácido que pueden utilizarse en
20. esta etapa reaccional son, por ejemplo, piridina, trietil amina, carbonato potásico.

25. Es evidente que cualquier substituyente presente en forma de R_1 y/o R_4 susceptible de acilarse durante esta etapa reaccional debe protegerse en la forma usual para evitar cualquier acilación indeseada de estos grupos.

Etapa XIV \longrightarrow XV

- Los compuestos de la fórmula XV pueden prepararse mediante oxidación de los compuestos de la fórmula XIV con oxidantes conocidos tales como trióxido de cromo y dióxido de manganeso. Esta oxidación se lleva a cabo, convenientemente, en un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo hexano, tolueno; hidrocarburos clorados, por ejemplo cloruro de metileno; cetonas, por ejemplo acetona; ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético; piridina, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo. La oxidación se lleva a cabo, preferentemente, a una temperatura comprendida entre alrededor de -50°C y el punto de ebullición de la mezcla reaccional, más preferentemente a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y la temperatura del ambiente.
5. 10. 15.

Es evidente que cualquier substituyente presente como R_1 y/o R_4 en el significado de hidroxialquilo debe estar protegido en la forma usual durante esta etapa reaccional.

20. Etapa XIV \longrightarrow XX

- Los compuestos de la fórmula XX se preparan substituyendo el grupo hidroxílico en el substituyente 3 de los compuestos de la fórmula XIV con un halógeno. Esta reacción se lleva a cabo, de preferencia, mediante reactivos tales como un haluro de fósforo, por ejemplo tricloro-
- 25.

- ruro de fósforo, tribromuro de fósforo o cloruro de tionilo. Esta etapa reaccional se lleva a cabo convenientemente en un disolvente inerte o en ausencia de disolvente. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo, hexano, tolueno; los hidrocarburos clorados, por ejemplo cloruro de metileno; los éteres, por ejemplo el tetrahidrofurano. La temperatura con la que se lleva a cabo esta etapa reaccional está comprendida, de preferencia, entre alrededor de -50°C y 100°C , mas preferentemente entre alrededor de 0°C y la temperatura del ambiente.

Es evidente que cualquier grupo hidroxialquílico R_1/R_4 debe estar protegido en caso de que sea indeseable una conversión en el derivado haloalquílico correspondiente.

15. Etapa XX \longrightarrow XVI; XXI, XVII

- Los compuestos de la fórmula XX pueden hacerse reaccionar de modo que el halógeno en el sustituyente 3 se desplace nucleofílicamente por otros grupos nucleofílicos tales como una amina (XVI, en donde R' es hidrógeno o alquilo inferior y R'' es hidrógeno, alquilo inferior o acilo), alcóxido (XXI) y cianida (XVII).

20. En la etapa reaccional XX \longrightarrow XVI se trata un compuesto de la fórmula XX con amoníaco o una mono- ó alquilamina. En caso deseado puede acilarse un compuesto obtenido, en donde R' y/o R'' es hidrógeno, con un agente de
- 25.

- acilación apropiado. Esta etapa reaccional puede efectuarse en ausencia o en presencia de un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo hexano, tolueno; los hidrocarburos clorados, por ejemplo, cloruro de metileno, clorobenceno; éteres, por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano; dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo. Esta reacción se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y el punto de ebullición de la mezcla reaccional o con la aplicación de presión superior a la atmosférica o sin ésta.
- 5.
- 10.

- Es evidente que un compuesto de la fórmula XVI, en donde R₁ es haloalquilo, debe producirse en una etapa ulterior, por ejemplo utilizando el derivado hidroxialquílico correspondiente en calidad de material de partida, en forma conocida.
- 15.

- La etapa reaccional XX \longrightarrow XXI se efectúa convenientemente tratando un compuesto de la fórmula XX con un alcóxido de metal alcalino, de preferencia en presencia de un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo hexano, tolueno; los éteres, por ejemplo tetrahidrofurano; dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, alcoholes correspondientes al alcóxido utilizado. Alternativamente, un compuesto de la fórmula XX se trata con un alcohol en presencia de una
- 20.
- 25.

- base orgánica, por ejemplo piridina o trietilamina. La temperatura que ha de aplicarse para esta etapa reaccional está comprendida, de preferencia, entre alrededor de -50°C y el punto de ebullición de la mezcla reaccional,
5. mas preferentemente entre la temperatura del ambiente y alrededor de 100°C , con o sin el empleo de presión superior a la atmosférica.
- Es evidente que un compuesto de la fórmula XXI, en donde R_1 es haloalquilo, debe producirse en una etapa
10. ulterior tal como se ha indicado anteriormente.
- Es también evidente que cualquier sustituyente hidroxialquílico presente deberá protegerse durante esta etapa reaccional y desprotegerse en una etapa ulterior.
15. La etapa reaccional $\text{XX} \longrightarrow \text{XVII}$ se efectúa, convenientemente, tratando un compuesto de la fórmula XX con un cianuro alcalino, de preferencia en un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo hexano, tolueno; los éteres, por ejemplo tetrahidrofurano; la dimetilformamida, el sulfóxido de dimetilo. La temperatura para esta etapa reaccional está
20. comprendida, de preferencia, entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional, mas preferentemente entre unos 25°C y 160°C .
25. Es evidente que también en esta etapa un com-

puesto de la fórmula XVII, en donde R₁ es haloalquilo, debe producirse en una etapa ulterior tal como se ha indicado anteriormente.

Etapa XX -----> XXIII

5. Los compuestos de la fórmula XXIII se forman mediante reducción de los compuestos de la fórmula XX con hidrógeno utilizando un catalizador apropiado, por ejemplo paladio o níquel Raney. Esta etapa reaccional se efectúa, convenientemente, en presencia de un disolvente inerte.
10. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo hexano, tolueno; los éteres, por ejemplo el tetrahidrofurano, el dioxano. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre alrededor de la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional, mas preferentemente a la temperatura del ambiente. En caso deseado puede aplicarse presión superior a la presión atmosférica.
- 15.

- Es evidente que cualquier sustituyente nitro, ciano o haloalquílico adicional en un compuesto de la fórmula XXIII debe formarse en una etapa posterior de la síntesis.
- 20.

Etapa XV -----> XXII'

- Los compuestos de la fórmula XXII' se forman mediante reacción del aldehído en posición 3 de la fórmula XV con un reactivo organometálico tal como un reactivo
- 25.

- de Grignard o un reactivo de alquil-litio. Esta reacción se efectúa convenientemente en un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo hexano, tolueno; los hidrocarburos clorados, por ejemplo el cloruro de metileno; los éteres, por ejemplo el éter dietílico, el tetrahidrofurano, el dimetoxietano. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre alrededor de -100°C y 50°C , mas preferentemente entre alrededor de -20°C y la temperatura del ambiente.

- Es evidente que cualquier grupo carbonílico en los substituyentes R_1 y R_4 debe estar protegido durante esta etapa reaccional. Debido a que un grupo $R_{10}\text{COO-}$ se vería afectado en la etapa $\text{XV} \longrightarrow \text{XXII}'$ este grupo debe formarse después de la producción del compuesto de la fórmula XXII' , por ejemplo utilizando el aldehído correspondiente con el substituyente alfa-hidroxi alquílico protegido en la posición 3 como material de partida. Cualquier substituyente de ciano deberá formarse en una etapa posterior de la síntesis.

Etapa XII ó XVIII \longrightarrow XXVII

- Los compuestos XXVII pueden producirse mediante aminólisis directa del compuesto de la fórmula XII (con un compuesto amínico de la fórmula H_2NR_{12}) o mediante conversión de XVIII a cloruro de ácido, por ejemplo mediante

tratamiento con pentacloruro de fósforo y subsiguiente reacción con un compuesto amínico de la fórmula $\text{HNH}_2\text{R}_{12}\text{R}_{13}$. R_{12} y R_{13} tienen el significado expuesto en la fórmula I.

- La etapa XII \rightarrow XXVII se efectúa, convenientemente, en un disolvente inerte o en ausencia de disolvente. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo, hexano, tolueno; los éteres, por ejemplo tetrahidrofurano; los alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol; la dimetilformamida, el sulfóxido de dimetilo, la triamida hexametil-fosfórica. Esta etapa reaccional se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre alrededor de 50°C y 200°C, más preferentemente entre alrededor de 100°C y 150°C, aplicando la presión atmosférica o una presión superior a la atmosférica.
- 5.
- 10.
- 15.

Es evidente que cualquier substituyente haloalquílico o ROOC- debe formarse después de la producción del compuesto de la fórmula XXVII.

- La etapa XVIII \rightarrow XXVII se lleva a cabo, convenientemente, en un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo, hexano, tolueno; los éteres, por ejemplo tetrahidrofurano, los hidrocarburos clorados, por ejemplo el cloruro de metileno, el clorobenceno. Es preferible llevar a cabo esta reacción a una temperatura comprendida entre alrededor
- 20.
- 25.

de -20°C y el punto de ebullición de la mezcla reaccional, más preferentemente entre alrededor de 0°C y 50°C .

Es evidente que un substituyente hidroalquílico debe protegerse durante esta etapa reaccional.

5. Etapa XXVII \longrightarrow XXVIII

Los compuestos de la fórmula XXVIII se forman mediante deshidratación de los compuestos de la fórmula XXVII en donde R_{12} y R_{13} son hidrógeno. La deshidratación se lleva a cabo mediante reactivos tales como pentóxido de fósforo, oxiclorigenato de fósforo en un disolvente compatible. Los disolventes apropiados son la piridina, los hidrocarburos, por ejemplo el hexano, el tolueno, los hidrocarburos clorados, por ejemplo el clorigenato de metileno. Esta reacción se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional, más preferentemente entre alrededor de 50°C y 120°C .

10. Etapa XII o XVIII \longrightarrow XXIX

Los compuestos de la fórmula XXIX se forman mediante hidrazinolisis o conversión directa a clorigenato de ácido, por ejemplo mediante tratamiento con pentaclorigenato de fósforo y tratamiento subsiguiente mediante una hidrazina. Los símbolos R_{16} , R_{17} y R_{18} en la fórmula XXIX tienen el mismo significado que el indicado en la fórmula I. Las mismas condiciones reaccionales que las indicadas

15.

20.

25.

- para la etapa XVIII \longrightarrow XXVII pueden utilizarse también para las etapas XVIII \longrightarrow XXIX y deben observarse las mismas limitaciones con respecto a los substituyentes susceptibles de afectarse durante la reacción. La reacción
5. XII \longrightarrow XXIX se lleva a cabo, convenientemente, en un disolvente inerte o en ausencia de un disolvente. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo el hexano, el tolueno; los éteres, por ejemplo el tetrahidrofurano; los alcoholes, tales como el metanol,
10. el etanol. Esta reacción se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre alrededor de 50°C y 150°C, más preferentemente entre alrededor de 80°C y 100°C. Las mismas limitaciones con respecto a los substituyentes susceptibles de afectarse durante esta etapa reaccional deben observarse tal como se ha indicado para la
15. etapa reaccional XII \longrightarrow XXVII.

Etapa XVIII \longrightarrow XXX

- Los compuestos de la fórmula XXX se forman mediante descarboxilación con o sin catalizador y con o
20. sin disolvente. Esta descarboxilación se efectúa, convenientemente, mediante la aplicación de calor, por ejemplo a una temperatura comprendida entre alrededor de 100°C y 350°C, de preferencia alrededor de 150°C y 230°C. Los disolventes que pueden utilizarse en esta etapa reaccional
25. son los hidrocarburos, por ejemplo aceite mineral;

los hidrocarburos clorados, los éteres, los alcoholes, por ejemplo etilenglicol, la dimetilformamida, el sulfóxido de dimetilo, la triamida hexametilfosfórica. Los catalizadores útiles son, por ejemplo, los metales tales como polvo de cobre o sales metálicas tales como las sales de Cu^+ o Ag^+ .

5.

Etapa XVIII \longrightarrow XXV

Los compuestos de la fórmula XXV se forman mediante la reacción de Curtius modificada, o sea, mediante la reacción de los compuestos de la fórmula XVIII con azidas de fosforilo, por ejemplo $\text{N}_3\text{PO}(\text{OC}_6\text{H}_5)_2$, para formar azidas, como los compuestos de la fórmula XXIV, y calentamiento subsiguiente de estas azidas con un alcohol que toma parte en la reacción. La formación de azida se lleva a cabo, convenientemente, en un disolvente inerte.

10.

15.

Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo el hexano, el tolueno; los éteres, por ejemplo el tetrahidrofurano. Esta etapa reaccional se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y 100°C de preferencia a la temperatura del ambiente, si se desea, utilizando presión superior a la atmosférica.

20.

25.

Es obvio que cualquier grupo amínico y amínico substituido presente debe protegerse durante esta etapa reaccional. Es también aconsejable utilizar un com -

puesto de la fórmula XVIII con grupos hidroxialquílicos protegidos. La separación del grupo o grupos protector(es) puede efectuarse después de la formación del compuesto de la fórmula XXV.

5. La conversión de la azida de la fórmula XXIV al éster de ácido carbámico de la fórmula XXV, en donde R_{19} es alquilo inferior o aralquilo, se efectúa, convenientemente en el alcohol reactivo en calidad de disolvente. Adicionalmente pueden estar presentes disolventes inertes tales como los hidrocarburos, por ejemplo, hexano, tolueno; hidrocarburos clorados, por ejemplo cloruro de metileno; los éteres, por ejemplo tetrahidrofurano; piridina, trietilamina. De preferencia la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre unos 50°C y 200°C, más preferentemente entre unos 80°C y 160°C.
- 10.
- 15.

Es evidente que un sustituyente haloalquílico presente se verá afectado durante esta etapa reaccional y por tanto debe formarse después de la producción del compuesto de la fórmula XXV en forma conocida.

20. Etapa XXV \longrightarrow XXVI

- Los compuestos de la fórmula XXVI se forman haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula XXV en donde R_{19} es bencilo con paladio e hidrógeno para proporcionar una amina libre que se acila con un haluro de ácido o anhídrido de ácido. La formación de la amina libre se
- 25.

- efectúa convenientemente en un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo el hexano, el tolueno; los éteres, por ejemplo el tetrahidrofurano, los alcoholes, por ejemplo el metanol,
5. el etanol; los ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, los anhídridos de ácido, por ejemplo el anhídrido acético, en cuyo caso la acilación se produce in situ. La gama de temperatura preferida para esta etapa reaccional está comprendida entre la temperatura del ambiente y alrededor de 100°C, si se desea, utilizando presión superior a la atmosférica. Para la acilación pueden utilizarse las mismas condiciones reaccionales que las indicadas para la etapa XIV → XIX.
- 10.

- Es evidente que cualquier substituyente haloalquílico, nitro y ciano debe formarse después de la producción del compuesto de la fórmula XXVI en forma conocida. Es también evidente que un grupo amínico debe protegerse, por ejemplo en forma del derivado ftalílico correspondiente.
- 15.

20. Etapa XII' → XXXIII

- Los compuestos de la fórmula XXXIII se forman mediante alquilación de los compuestos de la fórmula XII' con haluros de alquilo en presencia de una base fuerte, por ejemplo yoduro de metilo en presencia de butóxido terciario potásico. Esta etapa reaccional se efectúa
- 25.

5. convenientemente en un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo el hexano, el tolueno; los éteres, por ejemplo el tetrahydrofurano; la dimetilformamida, el sulfóxido de dimetilo. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre alrededor de -50°C y la temperatura del ambiente, más preferentemente entre alrededor de -30°C y -10°C .

10. Es evidente que cualquier sustituyente presente no debe ser un sustituyente haloalquílico o un sustituyente con hidrógeno activo en caso de que sea indispensable la alquilación de este último sustituyente.

Etapa XXII \longrightarrow XXXIV

15. Los compuestos de la fórmula XXXIV (incluyendo XV) se forman mediante oxidación de los compuestos de la fórmula XXII tal como se lleva a cabo en la etapa XIV \longrightarrow XV (R_{10} es hidrógeno o alquilo inferior).

Etapa XXXIV \longrightarrow XXXI

20. Los compuestos de la fórmula XXXI, en donde R_{10} es hidrógeno o alquilo inferior, se forman mediante tratamiento de los compuestos de la fórmula XXXIV (incluyendo XV) con una hidrazina de la fórmula NH_2R_{20} , en donde R_{20} es amino, mono- o dialquilamino o arilamino. Esta reacción se lleva a cabo, convenientemente, en un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son los hidro-

25.

carburos, por ejemplo hexano, tolueno; los hidrocarburos clorados, por ejemplo el cloruro de metileno; los éteres, por ejemplo el tetrahidrofurano; los alcoholes, por ejemplo el metanol, el etanol; los ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético; la piridina. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

Es evidente que cualquier grupo acílico R_1 y/o R_4 debe estar protegido durante esta etapa reaccional y que cualquier grupo haloalquílico debe formarse después de la producción del compuesto de la fórmula XXXI.

Etapa XXXIV \longrightarrow XXXV

Los compuestos de la fórmula XXXV, en donde R_{21} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxilo inferior y R_{10} es hidrógeno o alquilo inferior, se forman haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula XXXIV (incluyendo XV) con hidroxilamina amoniacal, una alquilamina inferior o una alcoxiamina inferior. Esta etapa reaccional se lleva a cabo, convenientemente, en un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo el hexano, el tolueno, los hidrocarburos clorados, por ejemplo el cloruro de metileno; los éteres, por ejemplo tetrahidrofurano; los alcoholes,

por ejemplo el metanol, el etanol; los ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético; la piridina. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y alrededor de 150°

5. C, si se desea, a una presión superior a la presión atmosférica.

Es evidente que cualquier grupo acílico R_1 y/o R_4 debe estar protegido durante esta etapa reaccional y que cualquier grupo haloalquílico debe formarse después de la producción del compuesto de la fórmula XXXV.

- 10.

Etapa XXXI o XXV \longrightarrow XXXVI

Los compuestos de la fórmula XXXVI, en donde R_{10} es hidrógeno o alquilo inferior se obtienen mediante reducción de los compuestos de la fórmula XXXI o XXXV,

- 15.

por ejemplo utilizando níquel Raney e hidrógeno. Esta etapa reaccional se lleva a cabo, convenientemente, en un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo el hexano, el tolueno; los éteres, por ejemplo el tetrahidrofurano; los alcoholes,

- 20.

por ejemplo el metanol, el etanol; la dimetilformamida; los ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético; los anhídridos de ácido orgánico, por ejemplo el anhídrido de ácido acético, en cuyo caso la acilación en el grupo amínico formado se produce in situ conduciendo a un com-

- 25.

puesto acilado de la fórmula XXXVI. Es preferible llevar

se hace esta etapa de reacción a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y 100°C, más preferentemente a la temperatura del ambiente, si se desea, aplicando presiones superiores a la atmosférica.

5. Es evidente que cualquier grupo haloalquílico, nitro y ciano debe formarse después de la producción del compuesto de la fórmula XXXVI.

Etapa XXXVII \longrightarrow XL

10. Los compuestos de la fórmula XL, en donde X es cloro, bromo o yodo, se obtienen haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula XXXVII, en donde R₂₂ es hidrógeno con un agente halogenante apropiado tal como bromo, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, etc. Esta etapa reaccional se efectúa convenientemente en un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo el hexano, el tolueno; los hidrocarburos clorados, por ejemplo cloruro de metileno; los ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético; los ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y el punto de ebullición de la mezcla reaccional según sea el reactivo utilizado.
- 15.
- 20.

25. Es evidente que cualquier substituyente hidroalquílico y aminoalquílico presente debe estar prote-

- gido durante esta etapa reaccional. Además, el significado de R_1 debe ser distinto de hidrógeno. Un compuesto de la fórmula XI, en donde R_1 es hidrógeno, puede producirse a partir de un compuesto correspondiente en donde R_1 es
5. $-COOR$ por medio de saponificación y subsiguiente descarboxilación.



- Los compuestos de la fórmula XXXVIII, en donde R_{22} es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi-alquilo inferior, o aciloxi-alquilo inferior se obtienen haciendo
10. reaccionar los compuestos de la fórmula XXXVII correspondientes con un perácido como el ácido meta-cloro-perbenzoico o el ácido peracético. En los casos en donde R_1 es alquilo inferior y R_2 es hidrógeno, un compuesto de la
15. fórmula XLI se forma mediante subsiguiente reacción con un anhídrido de ácido. El símbolo A en las fórmulas XXXVIII y XLI representa el grupo $-C(R_G)=N-$ y $-C(R_G)=N$ ($\rightarrow O$)-. La etapa reaccional XXXVII \rightarrow XXXVIII se efectúa, convenientemente, en un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo el hexano, el tolueno; los hidrocarburos clorados, por ejemplo, el cloruro de metileno; los ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre unos
20. 0°C y 50°C.
- 25.

- Es evidente que cualquier grupo acílico y, de preferencia, también cualquier grupo hidroxialquílico presente debe protegerse durante esta etapa reaccional. Además, la presencia de grupos amínicos terciarios, grupos ROOC, así como Z en el significado de pirazol y R₆ en el significado de piridilo se excluyen de esta etapa reaccional. Un grupo aciloxi-alquílico presente puede transformarse en un hidroxialquilo, un haloalquilo, un aminoalquilo, un aminoalquilo sustituido o un grupo cianoalquílico después de la formación del compuesto de la fórmula XXXVIII.
- 5.
- 10.

- El tratamiento con un anhídrido de ácido, por ejemplo anhídrido de ácido acético para la conversión XXXVIII → XII se lleva a cabo, convenientemente, en un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo hexano, tolueno; los hidrocarburos clorados, por ejemplo el cloruro de metileno; los éteres, por ejemplo el tetrahidrofurano; la dimetilformamida; el sulfóxido de dimetilo. Los anhídridos de ácido que toman parte en la reacción pueden utilizarse también como disolventes. Esta etapa reaccional se efectúa ventajosamente a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y alrededor de 150°C, de preferencia entre unos 80°C y 100°C.
- 15.
- 20.

25. Es evidente que cualquier grupo amínico pre -

sente debe acilarse y que cualquier grupo hidroxialquílico presente debe esterificarse durante esta etapa reaccional.

Etapa XLI \longrightarrow XLIII

5. Los compuestos de la fórmula XLIII, en donde A tiene el significado de la fórmula XXXVIII, se obtienen haciendo reaccionar los compuestos correspondientes de la fórmula XLI con un alcóxido de metal alcalino o hidróxido. Esta etapa reaccional se efectúa, convenientemente, en un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo el hexano, el tolueno; los hidrocarburos clorados, por ejemplo, el cloruro de metileno; los éteres, por ejemplo tetrahidrofurano; los alcoholes, por ejemplo el metanol, el etanol; la dimetilformamida; el sulfóxido de dimetilo; la triamida hexametil-fosfórica; la piridina, las aminas, por ejemplo la trietilamina. Esta reacción se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y el punto de ebullición de la mezcla reaccional según sea el reactivo utilizado.
- 10.
- 15.
- 20.

Etapa XLIII \longrightarrow XXXIX

- Los compuestos de la fórmula XXXIX, en donde A tiene el significado expuesto en la fórmula XXXVIII, se forman mediante oxidación al igual que en la etapa XIV \longrightarrow XV.
- 25.

Etapa IX' \longrightarrow XLV

Los compuestos de la fórmula XLV se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IX' con un anión nitrónico formado mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XLVI, en donde R₂₃ es fenilo, fenilo substituído o piridilo y R₂₄ es alocoxilo inferior o dialquilamino inferior, con una base fuerte, tal como butil-litio, butóxido terciario potásico, etc. La reacción (IX' \longrightarrow XLV) se efectúa in situ sin aislamiento de los compuestos intermediarios tales como XLIII y XLIV. Los disolventes apropiados para esta reacción incluyen los hidrocarburos tales como hexano, tolueno, etc., los éteres, por ejemplo THF, DMF y DMSO. La temperatura de la reacción debe hallarse comprendida entre -100°C y la temperatura del ambiente, de preferencia entre -80°C y 25°C, por ejemplo alrededor de -70°C con calentamiento subsiguiente hasta la temperatura del ambiente para efectuar la ciclización in situ.

Los homólogos de los compuestos de las fórmulas XVI, XVII, XIX, XX, XXI y XXIII y los compuestos de la fórmula XII, en donde el grupo funcional en el substituyente R₂ se encuentra en otra posición que la posición alfa, pueden prepararse mediante la homologación y/o modificación de los compuestos apropiados antes descritos. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula XVII pueden

convertirse en el éster correspondiente que, por último puede someterse a reacciones similares a las antes descritas para la conversión de los compuestos de la fórmula XII.

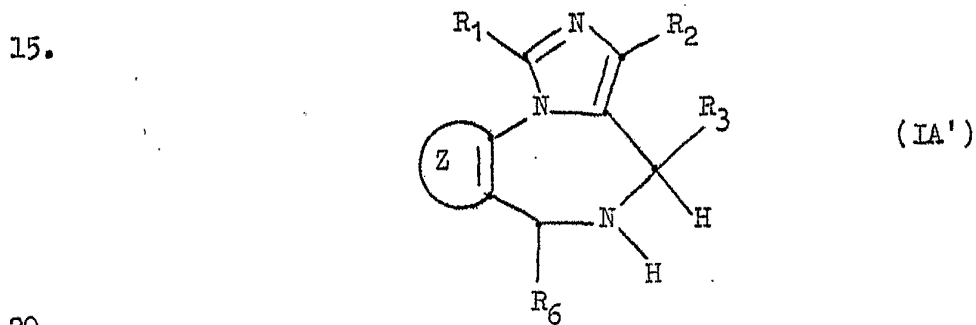
5. Los compuestos de la fórmula IA en donde A es $-C(R_G)=N(\longrightarrow O)-$ se forman mediante la conversión de los compuestos correspondientes de la fórmula I en sus N-óxidos. Esta conversión se efectúa oxidando un compuesto de la fórmula I con un perácido orgánico. Para llevar a cabo esta reacción puede utilizarse un perácido orgánico convencional, tal como el ácido peracético, ácido perpropiónico, ácido m-cloroperbenzoico, etc. La oxidación puede efectuarse a la temperatura del ambiente o a una temperatura superior o inferior a la temperatura del ambiente.
- 10.
- 15.

- Para la conversión del sustituyente R_2 en la fórmula I' pueden llevarse a cabo, asimismo, reacciones similares a las antes descritas con respecto al sustituyente R_1 en la fórmula I', por ejemplo mediante amoniación de un grupo de halo-alquilo inferior, si se desea, a través del compuesto azido correspondiente, o conversión de un grupo de halo-alquilo inferior en el grupo de aciloxi-alquilo inferior.
- 20.

- Los compuestos de la fórmula IA, en donde A es $-C(R_G)=N(\longrightarrow O)-$ pueden utilizarse luego para pro -
- 25.

ducir los compuestos de la fórmula I, en donde R_5 es alcanciloxilo o hidroxilo siguiendo métodos conocidos en el arte, como, por ejemplo, una reordenación de Polonovski utilizando un anhídrido de ácido para formar el radical alcanciloxílico que puede convertirse en el hidroxilo mediante tratamiento con un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico. Un ejemplo de esta reordenación de Polonovski se encuentra en la patente estadounidense nº 3.296.249.

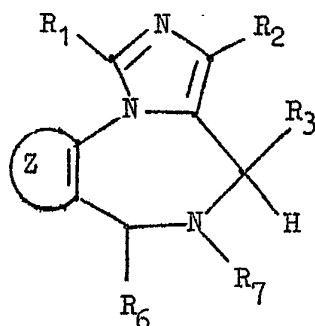
10. Los compuestos de la fórmula IA, en donde A es $-\text{CH}(R_6)\text{NH}-$ se forman mediante la reducción de los compuestos correspondientes de la fórmula I a compuestos de la fórmula



en donde

R_1, R_2, R_3, R_6 y Z tienen el significado expuesto en la fórmula I,

25. que pueden luego convertirse en otros compuestos de la fórmula



(IA'')

5.

en donde

10. R₁, R₂, R₃ y R₆ tienen el significado expuesto en la fórmula IA' y

R₇ es hidroxilo, acilo o un grupo sulfonílico aromático o alifático.

15. La reducción de los compuestos de fórmula I a compuestos IA' se lleva a cabo mediante cualquier agente reductor apropiado pero más preferentemente se lleva a cabo mediante hidrógeno en presencia de un catalizador de óxido de platino o zinc en presencia de ácido acético.

Cuando R₄ es nitro o R₄ es nitro substituído se recomienda utilizar un borohidruro de metal alcalino, por ejemplo

20. borohidruro sódico. Estos compuestos (IA') pueden convertirse en compuestos IA'' con un radical R₇ distinto de hidroxilo mediante reacción con un haluro alquil o aril sulfonílico, por ejemplo cloruro de tosilo, cloruro de mesilo o un agente que proporcione un grupo de alcanilo

25. inferior, por ejemplo cloruro de acetilo.

- Este aspecto del procedimiento se efectúa convenientemente en presencia de un disolvente orgánico inerte tal como un alcohol, por ejemplo etanol o metanol, un éter tal como éter dietílico y tetrahidrofuran, dimetilformamida y similares. Convenientemente se proporciona un aceptor de ácido a la zona reaccional para aceptar el haluro de hidrógeno formado cuando se utiliza un haluro, por ejemplo, un haluro de aril-sulfonilo (como tosilo) o un haluro de alquil-sulfonilo (como mesilo), con un compuesto de la fórmula IA' anterior. Los aceptores de ácido apropiados son aminas terciarias, por ejemplo trietilamina, piridina y similares.
- 5.
- 10.

- La temperatura y la presión no son aspectos críticos de la primera etapa del procedimiento que implica la conversión del compuesto de la fórmula I anterior en el compuesto correspondiente de la fórmula IA. Sin embargo, la reacción se efectúa, más preferentemente, a alrededor de la temperatura del ambiente y a la presión atmosférica para la preparación de los compuestos IA' y a la temperatura del ambiente y superior para la conversión de compuestos IA' a IA'' que comportan un radical R₇ distinto de hidroxilo.
- 15.
- 20.

- La reducción de los compuestos IA, en donde A es $-(R_6)=N(\longrightarrow O)-$ con hidrógeno en presencia de catalizador de platino y ácido acético conduce a los compuestos
- 25.

tos IA" en donde R₇ es hidroxilo.

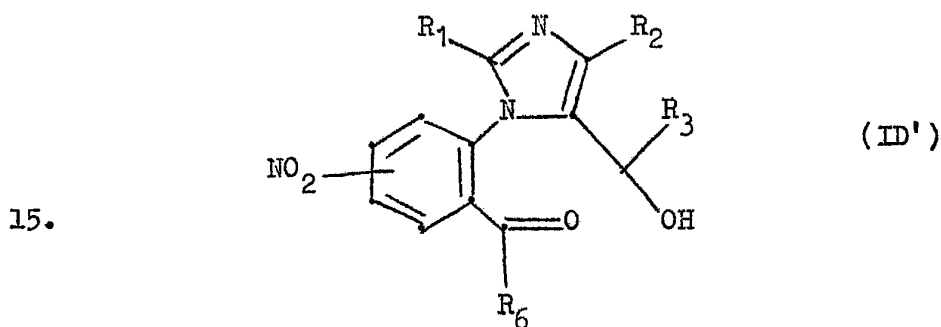
5. Los compuestos de la fórmula IA", en donde R₇ es hidroxilo, pueden convertirse en la imina insaturada correspondiente de la fórmula I mediante tratamiento del compuesto IA" con una mezcla de anhídrido acético/piridina. Para esta reacción no es preciso otro disolvente y la temperatura no es crítica si bien la reacción se efectúa mejor a la temperatura del ambiente.

10. Los compuestos de la fórmula IA" anterior, en donde R₇ es acilo, por ejemplo acetilo, un grupo sulfonílico alifático, por ejemplo mesilo o un grupo sulfonílico aromático, por ejemplo tosilo puede convertirse en la imina insaturada correspondiente de la fórmula I mediante tratamiento del compuesto IA" con una base no acuosa, por ejemplo butóxido terciario potásico, en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo THF, DMF, etc. Esta reacción y las condiciones con que se desarrolla son bien conocidas en el arte, véase, por ejemplo la patente estadounidense nº 3.625.957.

20. Los compuestos de la fórmula IA' anterior pueden convertirse en los compuestos insaturados análogos de fórmula I mediante oxidación de la amina secundaria en la posición 5. Esta oxidación selectiva puede llevarse a cabo con oxidantes y esquemas reaccionales conocidos, véase, por ejemplo, la patente estadounidense nº 3.322.753.

25.

- La conversión de los compuestos de la fórmula I, en donde R_4 es amino, a compuestos en donde R_4 es nitro puede efectuarse en forma apropiada, por ejemplo, con la reacción de Sandmeyer en donde el grupo amínico se sustituye por un grupo nitro. El tratamiento de un compuesto de la fórmula I, en donde Z es aminofenilo con nitrito sódico en exceso en presencia de una mezcla de sulfato de cobre/sulfito sódico y utilizando en calidad de disolvente ácido sulfúrico diluido puede resultar en un intermediario de la fórmula
- 5.
- 10.



- en donde
20. R_1 , R_2 , R_3 y R_6 tienen el significado expuesto en la fórmula I,
- que luego puede convertirse en un compuesto análogo de la fórmula I. Este procedimiento puede efectuarse en una secuencia de dos etapas sin aislamiento del intermediario formado por tratamiento del compuesto de la fórmula
- 25.

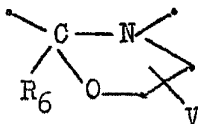
5. ID' con tribromuro de fósforo en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo diclorometano a una temperatura comprendida entre -10° y 25°C (si bien la temperatura no es crítica) y luego mediante tratamiento subsiguiente in situ con amoníaco, de preferencia amoníaco líquido que se deja calentar hasta la temperatura del ambiente.

10. La reacción de Sandmeyer ha resultado también aplicable en la producción de compuestos que contienen un grupo ciano, cloro o bromo en lugar de un grupo nitro. Los compuestos correspondientes de la fórmula ID' pueden convertirse en sus análogos de anillo cerrado de igual modo al antes descrito para los compuestos nitro.

15. Resulta obvio para un experto en el arte que ciertos substituyentes pueden atacarse durante las reacciones anteriores, como por ejemplo en donde R_1 o R_2 son una amina primaria, alcoholes, ácidos carboxílicos o sus ésteres, etc., pero estos grupos vulnerables pueden bloquearse mediante un grupo protector apropiado o modificarse antes de llevarse a cabo la secuencia reaccional anterior. Estos métodos de modificar o proteger grupos sujetos a ataque son bien conocidos en el arte.
- 20.

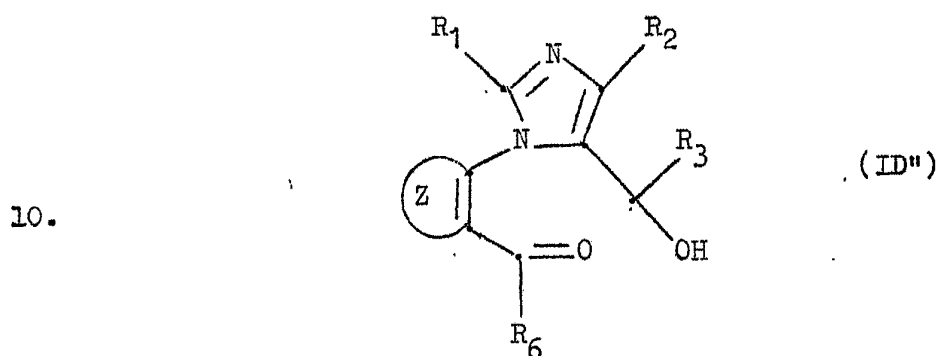
Los compuestos de la fórmula IA, en donde A es

- 25.




pueden formarse mediante reacción directa de los compuestos de la fórmula I con óxido de etileno u óxido de propileno en presencia de un catalizador de ácido Lewis (lo que dá un compuesto en donde V es hidrógeno o metilo) o

5. mediante la reacción de un compuesto de la fórmula



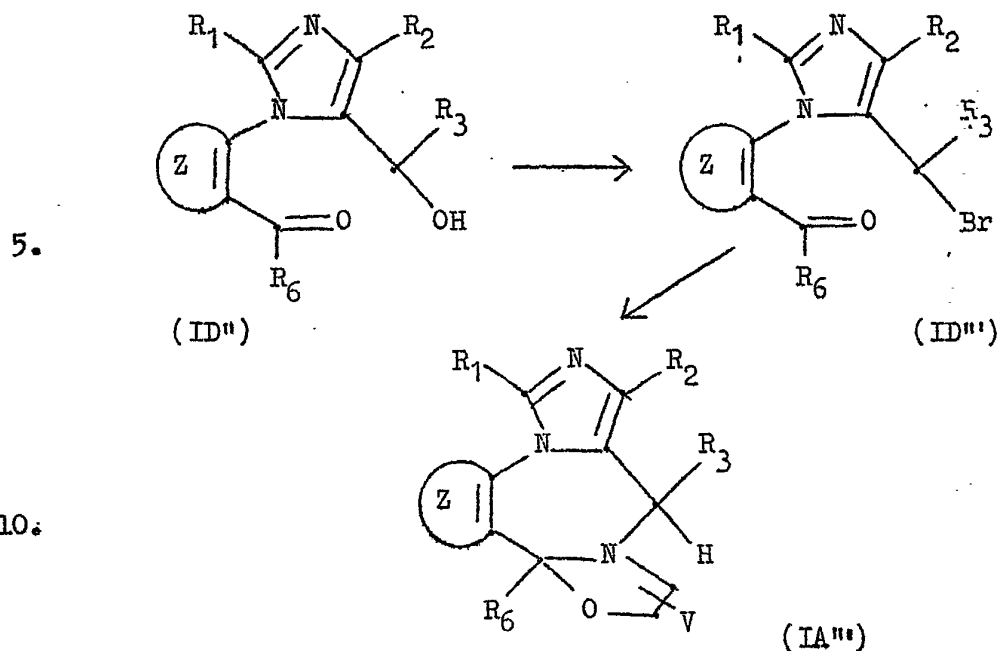
15. en donde

R_1, R_2, R_3  y R_6 tienen el significado expuesto en la fórmula I,

excepto que R_4 no es amino o amino sustituido,

20. con tribromuro de fósforo y tratamiento subsiguiente del intermediario (ID'') con etanolamina, una etanolamina 1-alkil substituida o una etanolamina 2-alkil substituida tal como se representa en el esquema reaccional siguiente

25.



15. reacción de un compuesto de la fórmula ID con nitrito
sódico en presencia de un disolvente compatible tal como
agua o ácido mineral diluido. La temperatura de la reac-
ción puede estar comprendida entre -10°C y la tempera-
tura del ambiente. La reacción de los compuestos de la
fórmula ID'' con tribromuro de fósforo se efectúa tal
20. como se ha ilustrado antes, de preferencia en un disol-
vente orgánico inerte tal como diclorometano a una tem-
peratura alrededor de la ambiente, si bien esta tempe-
ratura no es crítica.

25. La reacción del compuesto de la fórmula ID''
con etanolamina o etanolamina 1-alquil o 2-alquil subs-

tituida se efectúa in situ, por ejemplo con un disolvente inerte apropiado tal como diclorometano, a una temperatura comprendida entre -10°C y la temperatura de reflujo; prefiriéndose una temperatura próxima a la del ambiente.

5.

La reacción directa de los compuestos de la fórmula I con óxido de etileno o con óxido de propileno se cataliza, de preferencia, mediante un ácido Lewis, por ejemplo tetracloruro de titanio, trifluoruro de boro, etc.

10.

En los compuestos de la fórmula I y sus análogos, en donde un grupo cetálico por ejemplo un grupo etilendioxílico está presente en una imidazobenzodiacetina, este grupo cetálico puede convertirse en la cetona correspondiente sometiendo el grupo cetálico a una hidrólisis de ácido suave. La cetona puede convertirse luego en un alcohol secundario o terciario que es de naturaleza racémica. Estas condiciones reaccionales para las dos etapas anteriores se encuentran en la patente estadounidense nº 3.846,410.

15.

20.

Según se ha indicado anteriormente los compuestos de la fórmula I pueden hacerse reaccionar directamente con óxido de etileno u óxido de propileno para producir los compuestos de la fórmula IA', o sea, los compuestos de tipo oxazolo. Los parámetros y condiciones de la reacción para llevar a cabo esta reacción son co-

25.

nocidos en el arte, véase por ejemplo la patente estado-unidense nº 3.868,362.

Algunos grupos funcionales en los compuestos de la fórmula I y ID" son susceptibles de ataque durante la formación de los compuestos de la fórmula IA. Estos deben protegerse apropiadamente o introducirse luego a partir de otros grupos funcionales de forma similar a la aquí descrita.

Los compuestos de las fórmulas I, IA, y ID y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son útiles como relajadores de la musculatura, sedantes y anticonvulsivos y pueden resultar particularmente útiles cuando se utilizan en preparados intravenosos e intramusculares debido a la solubilidad de las sales de adición de ácido en solución acuosa.

La actividad farmacológica de algunos compuestos representativos del presente invento se determinó en pruebas de pantalla corrientes. Los compuestos que se utilizaron en estos experimentos fueron los siguientes:

20. 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepina-3-carboxamida (compuesto A);
2,2-dimetilhidrazida de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-

25.

-3-carboxamida (Compuesto C);

8-cloro-3-hidroximetil-1-metil-6-
-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-ben-
zodiazepina (Compuesto D);

5. y

8-cloro-6-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-
metil-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]
benzodiazepina (Compuesto E).

10. Los resultados de la prueba de pantalla incli-
nada, la prueba de shock en la pata y la prueba de gato
sin anestesia, utilizando los compuestos indicados del
presente invento, se resumen en la tabla que sigue.

Compues- to	antalla incli- nada DP 50	Shock de pata dosis de blo- queo al 100%	Gato sin anes- tesia MED
15. A	3 mg/kg p.o.	0,5 mg/kg p.o.	
B	5 mg/kg p.o.	0,5 mg/kg p.o.	0,5 mg/kg p.o.
C	24,5 mg/kg p.o.	1 mg/kg p.o.	2,5 mg/kg p.o.
D	20 mg/kg p.o.	5 mg/kg p.o.	
E	150 mg/kg.p.o.	1 mg/kg p.o.	0,25 mg/kg p.o.

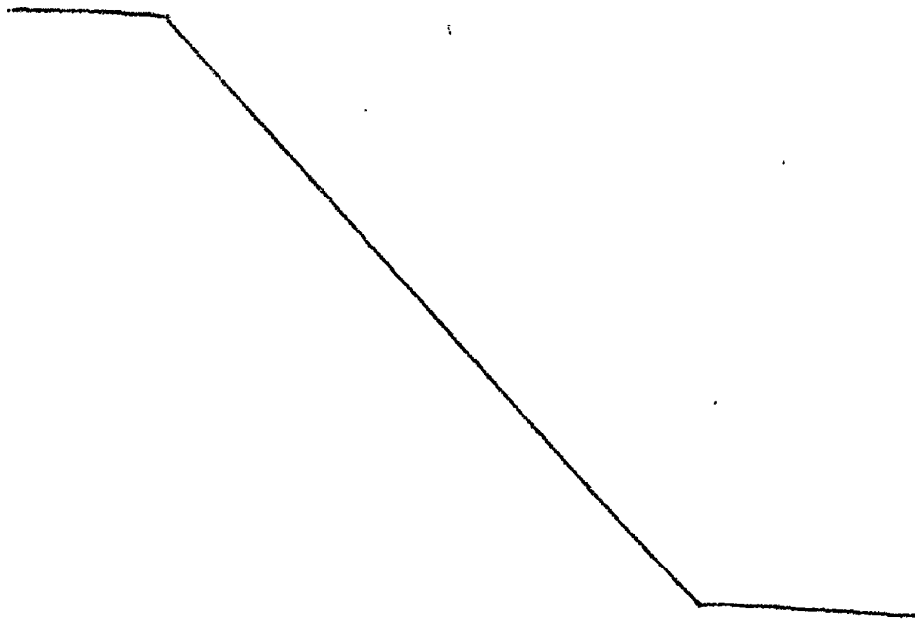
20.

Según contempla este invento los nuevos
compuestos de la fórmula I y sus sales de adición pueden
incorporarse en formulaciones de dosificación farmacéu-
tica que contenga de alrededor de 0,1 a unos 40 mgs.

25.

- más preferentemente 1-40 mg con dosis ajustadas a las especies y exigencias individuales. Los nuevos compuestos de las fórmulas I, IA y ID y sus sales aceptables en farmacia pueden administrarse por vía interna, por ejemplo, parenteral o enteral, en formas de dosificación farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, pueden incorporarse en vehículos líquidos o sólidos convencionales tal como agua, gelatina, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales y similares para proporcionar pastillas,
5. elixires, cápsulas, soluciones, emulsiones y similares según las prácticas farmacéuticas aceptables.
- 10.

La peticionaria, en la exposición de la anterior descripción ha citado la ilustración de varios artículos y patentes estadounidenses. Estas citaciones están destinadas a incorporarse a las ilustraciones de estas referencias para completar la descripción.



EJEMPLO 1

- Se saturó con metilamina y enfriamiento en un baño de hielo una solución de 200 g (0,695 m) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 2 l de tetrahidrofurano y 250 cc de benceno. Se adicionó a través de un embudo de goteo, durante 15 minutos, una solución de 190 g (1 m) de tetracloruro de titanio en 250 cc de benceno. Después de la adición se agitó la mezcla y se sometió a reflujo durante 3 horas. Se adicionó agua lentamente (600 cc) a la mezcla reaccional enfriada. Se separó por filtración el material inorgánico y se lavó bien con tetrahidrofurano. Se separó la fase acuosa y se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evaporó. Se recogió el residuo cristalino de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-metil-amino-3H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 204-206°. La muestra analítica se recrystalizó en cloruro de metileno/etanol, punto de fusión 204-206°.
- A) Se adicionó en tres porciones, durante un período de 15 minutos nitrito sódico, 8,63 g (0,125 m) a una solución de 30,15 g (0,1 m) de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina en 150 cc de ácido acético glacial. Después de agitarse durante 1 hora a la temperatura del ambiente se diluyó la mezcla reaccional con agua y se extrajo con cloruro
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

de metileno. Se lavaron los extractos con solución saturada de bicarbonato sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron, por último azeotrópicamente con tolueno, lo que dió 29 g de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-(N-nitrosometilamino)-3H-1,4-benzodiazepina
5. bruta en forma de un aceite amarillo.

B) Se adicionó en porciones nitrito sódico (27,6 g, 0,4 m), durante un período de 30 minutos, a una solución de 90,45 g (0,3 m) de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina en
10. 400 cc de ácido acético glacial. Después de completada la adición se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 1 hora y se diluyó con 1 litro de agua y se extrajo con cloruro de metileno. Se lavaron los
15. extractos dos veces con agua y luego con solución acuosa de carbonato sódico al 10%. Se secó la solución y se evaporó, lo que dió 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-(N-nitrosometilamino)-3H-1,4-benzodiazepina en forma de un aceite amarillo.

20. Se disolvió este material en 300 cc de dimetilformamida y se adicionó a una mezcla de 150 cc de dimetil-malonato, 40,4 g de tercibutóxido potásico y 500 cc de dimetilformamida que se había agitado a la temperatura del ambiente durante 10 minutos. Se agitó
25. la mezcla reaccional bajo nitrógeno durante una noche

a la temperatura del ambiente, se acidificó con la adición de 50 cc de ácido acético glacial, se diluyó con agua y solución acuosa de carbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. La cristalización del residuo en etanol dió la 7-cloro-1,3-dihidro-2--(dimetoximaloniliden)-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina en forma de cristales incoloros, punto de fusión 170-172°. Para el análisis se recrystalizó el producto en cloruro de metileno/etanol, punto de fusión inalterado.

Se calentó en reflujo bajo nitrógeno, durante 5 horas, una mezcla de 20 g (0,05 m) de 7-cloro-1,3-dihidro-2-(dimetoximaloniliden)-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina, 400 cc de metanol y 3,3 g (0,059 m) de hidróxido potásico. Después de la evaporación de la masa del disolvente se diluyó gradualmente el residuo con agua y se recogieron los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron, lo que dió la 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2-(dimetoxycarbonilmetilen)-2H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 158-160°.

Para el análisis se recrystalizó en cloruro de metileno/hexano, punto de fusión 161-162°.

Se adicionó nitrito sódico (8,8 g, 0,125 m) a una solución de 28 g (0,08 m) de 7-cloro-1,3-dihidro-

-5-(2-fluorofenil)-2-(metoxiocarbonilmetilen)-2H-1,4-benzodiazepina en 250 cc de ácido acético glacial.

5. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 10 minutos y luego se diluyó con 250 cc de agua. Se separó por filtración el producto cristalino, se lavó con agua, metanol y éter y se secó, lo que dió éster metílico de ácido 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-alfa-hidroxiimino-3H-1,4-benzodiazepin-2-acético en forma de cristales amarillos, punto de fusión 238-241^o (desc.).

10. Se hidrogenó a la presión atmosférica el éster metílico de ácido 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-alfa-hidroxiimino-3H-1,4-benzodiazepin-2-acético (11,25 g, 0,03 m) con níquel Raney en una mezcla de 750 cc de tetrahidrofurano y 500 cc de metanol. Se separó por filtración el níquel y se evaporó el filtrado. Se disolvió el residuo en 100 cc de metanol y 11 cc de ortoacetato de trietilo y se adicionaron 5 cc de cloruro de hidrógeno etanólico (5%). Se calentó la mezcla en reflujo durante 10 minutos, se evaporó y se repartió el residuo entre cloruro de metileno y solución acuosa de bicarbonato sódico. Se secó la solución de cloruro de metileno y se evaporó y el residuo se cromatografió sobre 300 g de gel de sílice utilizando cloruro de metileno/acetato de etilo 1:3 (v/v). Se combinaron las fracciones limpiadas y se evaporaron y cristalizaron en éter, lo que dió
- 15.
- 20.
- 25.

metil-8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazol[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato, punto de fusión 162-164°. La muestra analítica se recristalizó en acetato de etilo/hexano.

5.

EJEMPLO 2

Se disolvió con calentamiento éster metílico de ácido 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-alfa-hidroxiimino-3H-1,4-benzodiazepin-2-acético (11,25 g, 0,03 m) en una mezcla de 750 cc de tetrahidrofurano y 500 cc de metanol. Se adicionó níquel Raney (20 g) y se hidrogenó la mezcla a la presión atmosférica durante 4 horas. Se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado por último azeotrópicamente con tolueno. Se disolvió el residuo en 100 cc de metanol. Después de la adición de 10 cc de ortoformato de trietilo y 5 cc de cloruro de hidrógeno etanólico (5%) se calentó la mezcla en reflujo durante 10 minutos. Luego se evaporó y se repartió el residuo entre cloruro de metileno y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separó la fase de cloruro de metileno, se secó y se evaporó y el residuo recristalizado en éter dió el 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazol[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilo de metilo que se recristalizó en cloruro de metileno/éter/hexano, punto de fusión 179-181°.

25.

EJEMPLO 3

Se calentó en reflujo, durante 3 horas y media, una mezcla de 7,7 g (0,02 m) de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilo de metilo, 2,24 g (0,04 m) de hidróxido potásico, 200 cc de metanol y 6 cc de agua. Se evaporó parcialmente el disolvente y se acidificó el residuo con ácido acético glacial y se diluyó con agua mientras estaba caliente. Se recogieron los cristales precipitados después de enfriamiento en hielo/agua y se secaron, lo que dió el ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico. Para el análisis se recristalizó en cloruro de metileno/metanol/acetato de etilo, punto de fusión 271-274° (desc.).

15.

EJEMPLO 4

Se calentó en baño de vapor una suspensión de 1,85 g (5 mmol) de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico en 25 cc de 2-propanol y se trató con 2,2 cc de solución de hidróxido potásico 5N.

20.

Después de completada la solución se cristalizó la sal potásica mediante enfriamiento con hielo/agua. Se recogió, se lavó con 2-propanol y éter y se secó en alto vacío, a 90°, lo que dió 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzo-

25.

diacepin-3-carboxilato de potasio hidrato en forma de cristales incoloros, de punto de fusión 245-255°.

EJEMPLO 5

5. Se calentó en reflujo, durante 3 horas y bajo atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 1,48 g (0,004 m) de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiacépin-3-carboxilato de metilo, 0,5 g (0,009 m) de hidróxido potásico, 50 cc de metanol y 2 cc de agua. Se evaporó parcialmente el metanol y
10. se acidificó el residuo con ácido acético glacial y se diluyó con agua mientras que la solución todavía estaba caliente. Se recogieron los cristales después de enfriamiento en hielo/agua y se secaron en vacío, lo que dió ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo-
15. [1,5-a][1,4]benzodiacépin, punto de fusión 245-247° (descomposición).

EJEMPLO 6

20. Se adicionó a 0-5° una solución de 7,7 g (0,02 m) de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiacépin-3-carboxilato de metilo en 100 cc de tetrahidrofurano a una suspensión de 2 g (0,05 m) de hidruro de litio-aluminio en 100 cc de éter. Después de la adición se agitó la mezcla durante 15 minutos sin enfriamiento y luego se hidrolizó
25. con la adición de 15 cc de agua. Se separó el material

5. inorgánico por filtración y se lavó con cloruro de metileno. Se secó el filtrado y se evaporó. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/éter/hexano dió la 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-3-hidroximetil-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiacepina que se recristalizó en acetato de etilo/metanol para análisis, punto de fusión 233-235°.

EJEMPLO 7

10. Se agitó a la temperatura del ambiente durante 1 hora una mezcla de 4 g de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-3-hidroximetil-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiacepina, 200 cc de cloruro de metileno y 20 g de dióxido de manganeso activado. Se separó por filtración el dióxido de manganeso activado y se lavó bien con
15. cloruro de metileno. Se evaporó el filtrado y se cristalizó el residuo en cloruro de metileno/éter/hexano, lo que dió 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiacepina con punto de fusión
20. 190-192° después de recristalización en cloruro de metileno/acetato de etilo/hexano.

EJEMPLO 8

25. Se trató una solución de 0,71 g (2mmol) de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-3-hidroximetil-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiacepina en 20 cc de piridina con 2 cc de ácido acético anhidro. Después

- de permanecer a la temperatura del ambiente durante una noche se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se repartió el residuo entre cloruro de metileno y solución de bicarbonato sódico. Se secó la fase orgánica y se evaporó. El residuo no cristalizó y se purificó mediante cromatografía sobre 30 g de gel de sílice utilizando cloruro de metileno/acetato de etilo 1:3. Se combinaron las fracciones homogéneas y se evaporaron, lo que dió 3-acetoximetil-8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina que no cristalizó y que se caracterizó espectroscópicamente.

EJEMPLO 9

- Se adicionó tercibutóxido potásico (26 g, 0,232 m) a una mezcla de 300 cc de dimetilformamida y 50 cc (0,44 m) de dimetil-malonato. Después de agitarse bajo nitrógeno durante 10 minutos se adicionó durante un período de 10 minutos una solución de 66 g (0,209 m) de 4-óxido de 7-cloro-2-(N-nitrosometilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 100 cc de dimetilformamida. Luego se calentó lentamente la mezcla en el baño de vapor y se mantuvo durante 10 minutos a 65°. Después de enfriarse a la temperatura del ambiente se adicionaron 40 cc de ácido acético glacial seguido de 1 litro de agua durante un período de 30 minutos con rebañado ocasional. Se recogieron los cristales precipitados, se lavaron

con agua y se disolvieron en cloruro de metileno. Se secó la solución sobre sulfato sódico y se concentró hasta un volumen reducido. El producto se cristalizó con la adición de hexano, lo que dió 4-óxido de 7-cloro-
5. -1,3-dihidro-2-(dimetoximaloniliden)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 188-190°. La muestra analítica se recristalizó en cloruro de metileno/hexano, punto de fusión 194-195°.

A) Se hidrogenó a la presión atmosférica,
10. durante 5 horas, una mezcla de 40,8 g (0,1 m) de 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-2-(dimetoximaloniliden)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina, 250 cc de metanol, 250 cc de tetrahidrofurano y 1 cuchara de mesa colmada de níquel Raney. Se separó el catalizador por filtración y se
15. evaporó el filtrado. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/2 propanol dió 7-cloro-1,3-dihidro-2-(dimetoximaloniliden)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina en forma de cristales incoloros, punto de fusión
20. 160-163°. Para el análisis se recristalizó en 2-propanol, punto de fusión 165-166°.

En algunos casos se obtuvo una segunda modificación de cristales con punto de fusión 138-140°.

B) Se adicionó tricloruro de fósforo (4 cc)
25. a una solución de 4 g (0,01 m) de 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-2-(2-dimetoximaloniliden)-5-fenil-2H-1,4-

- benzodiazepina en 100 cc de cloruro de metileno. Después de reposar a la temperatura del ambiente durante una noche se lavó la solución con solución acuosa de carbonato sódico al 10%. Se secó la fase de cloruro de metileno y se evaporó. La cristalización del residuo en 2-propanol y la recristalización en cloruro de metileno/2-propanol dió la 7-cloro-1,3-dihidro-2-(dimetoximaloniliden)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 165-166a.
- 5.
10. Se calentó en reflujo durante 5 horas, bajo atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 115 g (0,3 m) de 7-cloro-1,3-dihidro-2-(dimetoximaloniliden)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina, 1,5 litros de metanol y 14,4 g (0,36 m) de hidróxido sódico. Se diluyó gradualmente la mezcla reaccional fría con 2,5 litros de agua mediante refrigeración con hielo. Se recogieron los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron en vacío a 60a, lo que dió la 7-cloro-1,3-dihidro-2-(metoxicarbonilmetileno)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina en forma de un producto descolorido, punto de fusión 167-170a. La muestra analítica se recristalizó en éter, punto de fusión 171-173a.
- 15.
- 20.

- Se adicionó nitrito sódico (2,8 g, 0,04 m) a una solución de 8 g (0,025 m) de 7-cloro-1,3-dihidro-
- 25.

5. -2-(metoxicarbonil-metilen)-5-fenil-2H-1,4-benzodiacetina en 100 cc de ácido acético glacial. Se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante 10 minutos. Después de dilución con 100 cc de agua se recogió el producto precipitado, se lavó con agua, se secó y se recristalizó en tetrahydrofurano/metanol, lo que dió éster metílico de ácido 7-cloro-alfa-hidroxiimino-5-fenil-3H-1,4-benzodiacetina-2-acético en forma de cristales amarillos, punto de fusión 235-237° (desc.).
10. Se disolvió éster metílico de ácido 7-cloro-alfa-hidroxiimino-5-fenil-3H-1,4-benzodiacetina-2-acético (3,6 g, 0,01 m) en una mezcla de 200 cc de tetrahydrofurano y 100 cc de metanol con calentamiento. Se adicionó níquel Raney (1 cucharadita) y se hidrogenó a la presión atmosférica hasta que se amortiguó la absorción de hidrógeno (1 hora y 10 minutos). Se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado por último azeotrópicamente con tolueno. Se disolvió el residuo en 20 cc de metanol. Después de la adición de 3 cc de
15. trietil orto-acetato y 0,3 cc de cloruro de hidrógeno etanólico (5%), se calentó la solución en reflujo durante 5 minutos. El residuo que quedó después de la evaporación se repartió entre cloruro de metileno y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separó
20. la fase orgánica, se secó y se evaporó. La cristalización del residuo en éter dió 3-carboxilato de metil-8-cloro-
- 25.

-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina que después de recristalización en cloruro de metileno/éter/hexano presentó un punto de fusión de 254-256°.

EJEMPLO 10

5. Se calentó en reflujo durante 4 horas una mezcla de 7,3 g (0,02 m) de 3-carboxilato de metil-8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, 2,24 g (0,04 m) de hidróxido potásico, 200 cc de metanol y 6 cc de agua. Se separó parcialmente el metanol bajo presión reducida, se acidificó el residuo con ácido acético glacial y se cristalizó con la adición de agua. Se recogieron los cristales, se lavaron con agua y se secaron, lo que dió ácido 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico en forma de un producto de color blanco desmenuado.
10. para el análisis se recristalizó en acetato de etilo, punto de fusión 270-273° (desc.).

EJEMPLO 11

20. Se adicionó una solución de 0,73 g (2 mmol) de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo en 50 cc de tetrahidrofurano a una suspensión de 0,3 g (7,5 mmol) de hidruro de litio-aluminio en 20 cc de tetrahidrofurano enfriado a -10°.
25. Después de la adición se agitó la mezcla

durante 30 minutos sin enfriamiento y se hidrolizó con la adición de 2 cc de agua. Se separó por filtración el material inorgánico y se secó el filtrado y se evaporó. La cristalización del residuo en cloruro

5. de metileno/éter/hexano dió 8-cloro-3-hidroximetil-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en forma de cristales incoloros, punto de fusión 252-255°.

EJEMPLO 12

- Se calentó hasta 230°, durante 5 minutos, una suspensión de 1,5 g de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico en 10 cc de aceite mineral. Se repartió la mezcla reaccional entre ácido clorhídrico 1N y éter. Se alcalinizó la fase acuosa con amoníaco y se extrajo con cloruro de metileno. Se secaron los extractos y se evaporaron y el residuo se cromatografió sobre 60 g de gel de sílice utilizando cloruro de metileno al 25% (v/v) en acetato de etilo. La 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-6H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina menos polar se cristalizó en acetato de etilo, lo que dió cristales incoloros, punto de fusión 195-196°.
- 10.
- 15.
- 20.

El componente mas polar se cristalizó en éter, lo que dió 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 150-151°.

25.

EJEMPLO 13

5. Se agitó a la temperatura del ambiente durante 1 hora una mezcla de 3 g de 8-cloro-3-hidroxi-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, 300 cc de cloruro de metileno y 15 g de dióxido de manganeso activado. Se separó por filtración el dióxido de manganeso y se lavó con cloruro de metileno. Se evaporó el filtrado y se cristalizó el residuo en cloruro de metileno/éter/hexano, lo que dió 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldehído, punto de fusión 218-220°.
- 10.

EJEMPLO 14

15. Se calentó en 30 cc de amoníaco metanólico a 120° durante 18 horas y en un recipiente cerrado 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo (0,74 g, 2 mmol). Se evaporó el disolvente y se recrystalizó el residuo en cloruro de metileno/etanol, lo que dió 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamida en forma de cristales incoloros, punto de fusión 335-340°.
- 20.

EJEMPLO 15

25. Se calentó a 120° durante 18 horas en un recipiente cerrado una mezcla de 0,74 g (2 mmol) de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo y 20 cc de etanol conte-

- niendo 25% de metilamina. Se evaporó el disolvente y se cristalizó el residuo en cloruro de metileno/etanol, lo que dió 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-N-metil-carboxamida, punto de fusión 260-263°. La muestra analítica se recristalizó en tetrahidrofurano/etanol.

EJEMPLO 16

- Se adicionó polvo de zinc (2 g) a una solución de 1,83 g (5 mmol) de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo en 50 cc de cloruro de metileno y 10 cc de ácido acético glacial. Se agitó la mezcla durante 2 horas a la temperatura del ambiente. Se separó por filtración el material inorgánico y se lavó el filtrado con amoniaco acuoso diluido. Se secó la solución de cloruro de metileno y se evaporó. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/acetato de etilo/éter dió 8-cloro-5,6-dihidro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo en forma de cristales incoloros, punto de fusión 233-235°. La muestra analítica se recristalizó en acetato de etilo/cloruro de metileno/metanol, punto de fusión 234-236°.

EJEMPLO 17

- Se calentó en reflujo durante 1 hora una mezcla de 7,7 g de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-

5. --4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo, 100 cc de isobutanol y 20 cc de hidracina. Se cromatografió el producto bruto obtenido después de evaporación sobre 250 g de gel de sílice utilizando etanol al 5% en cloruro de metileno. Se combinaron las fracciones lípidas y se evaporaron. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/éter dió hidracina de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico en forma de
10. cristales incoloros, punto de fusión 235-237°.

EJEMPLO 18

15. Se calentó en reflujo durante 3 horas una mezcla de 8-cloro-5,6-dihidro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo, 20 cc de hidracina y 200 cc de isobutanol. Después de la evaporación bajo presión reducida se cristalizó el residuo en etanol/éter, lo que dió hidracina de ácido 8-cloro-5,6-dihidro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico, punto de fusión
20. 225-230°. La muestra analítica se recrystalizó en acetato de etilo/metanol, punto de fusión 228-230°.

EJEMPLO 19

25. Se enfrió a -30° con agitación bajo nitrógeno una solución de 0,73 g (2 mmol) de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato

- de metilo en 20 cc de dimetilformamida seca. Se adicionó terciobutóxido potásico (0,25 g, 2,2 mmol) y después de agitarse durante 5 minutos se adicionó 0,3 g (2,1 mmol) de yoduro de metilo. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura del ambiente durante 1 hora y luego se repartió entre bicarbonato acuoso saturado y cloruro de metileno. Se lavó la fase de cloruro de metileno con agua, se secó y se evaporó. La cristalización del residuo en éter dió 8-cloro-1,4-dimetil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo en forma de cristales incoloros, punto de fusión 217-221°. La muestra analítica se recristalizó en acetato de etilo/hexano, punto de fusión 220-222°.

EJEMPLO 20

15. Se adicionó terciobutóxido potásico (0,25 g, 2,2 mmol) a una solución de 0,74 g (2 mmol) de 8-cloro-6-(2-fluorofenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo en 20 cc de dimetilformamida enfriada a -30°. Después de agitarse durante 5 minutos bajo nitrógeno se adicionó 0,32 g (2,26 mmol) de yoduro de metilo y se dejó que la mezcla reaccional se calentara hasta la temperatura del ambiente durante 30 minutos. Luego se repartió entre bicarbonato acuoso y cloruro de metileno. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó y se evaporó. Se cristalizó el residuo en éter, lo que

dió 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-4-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo, que después de recristalización en acetato de etilo/hexano ofreció un punto de fusión de 190-191°.

5.

EJEMPLO 21

Con calentamiento en 200 cc de etanol se disolvió parcialmente 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldehído (3,4 g, 0,01 m). Se adicionó clorhidrato de hidroxiamina (1,05 g, 0,015 m) y 4 cc de trietilamina y se calentó la mezcla en el baño de vapor hasta que se completó la solución. Se evaporó parcialmente el disolvente y se cristalizó el residuo mediante dilución con agua. Se recogieron los cristales, se lavaron con etanol y éter y se secaron, lo que dió 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldoxima, punto de fusión 280-282°C (desc.). La muestra analítica se recristalizó en etanol/tetrahidrofurano.

10.

15.

EJEMPLO 22

Con calentamiento en 100 cc de etanol y 100 cc de tetrahidrofurano se disolvió 8-clor-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldoxima (2,1 g). Se hidrogenó la solución a la presión atmosférica en presencia de níquel Raney (1 cucharadita) durante 3 horas. Se separó por filtración el catalizador

20.

25.

y se evaporó el filtrado. La cristalización del residuo en 2-propanol/éter dió 3-aminometil-8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina. Para el análisis se recrystalizó en etanol/éter, punto de fusión 217-219°.

5.

EJEMPLO 23

Se agitó a la temperatura del ambiente, durante 30 minutos, una solución de 1,7 g (0,005 m) de 8-cloro-3-hidroximetil-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepina en 5 cc de cloruro de tionilo.

10.

Se cristalizó el clorhidrato de 8-cloro-3-clorometil-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina mediante la adición de acetato de etilo y éter. Se repartieron los cristales recogidos entre cloruro de

15.

metileno y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se secaron las fases orgánicas y se evaporaron.

La cristalización del residuo en cloruro de metileno /éter dió la 8-cloro-3-clorometil-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina que se calentó en reflujo

20.

durante 10 minutos en 50 cc de metanol conteniendo 0,5 g de metóxido sódico. Se evaporó el metanol y se repartió el residuo entre cloruro de metileno y solución saturada de bicarbonato sódico. Se secó la fase orgánica y se evaporó.

25.

La cromatografía de este material bruto

5. sobre 30 g de gel de sílica, utilizando cloruro de metileno/acetato de etilo 1:3 (v/v) dió 8-cloro-3-metoxi-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en forma de cristales incoloros, punto de fusión 163-165°C, cristalizado en acetato de etilo/hexano.

EJEMPLO 24

10. Se adicionó trietilamina (2 cc) y 0,5 g de clorhidrato de metoxiamina a una solución caliente de 0,67 g (0,002 m) de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldehído en 40 cc de etanol. Se dejó reposar la mezcla durante 30 minutos. Se evaporó parcialmente el disolvente y se cristalizó el producto mediante dilución con agua. Se recogieron los cristales y se secaron, lo que dió 8-cloro-3-(N-metoximinometil)-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina. La muestra analítica se recrystalizó en éter, punto de fusión 193-195°C.

EJEMPLO 25

20. Se adicionaron pirrolidina (4 cc) a una solución de cloruro de ácido preparada a partir de 1,85 g de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico y 1,25 g de pentacloruro de fósforo en 250 cc de cloruro de metileno. A continuación se adicionaron 100 cc de solución de carbonato sódico acuosa al 10% y se agitó la mezcla de dos
- 25.

fases a la temperatura del ambiente durante 1 hora.

Se separó la fase orgánica, se secó y se evaporó.

La cristalización del residuo en 2-propanol/éter dió

1-[8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a]

5. [1,4]benzodiazepin-3-oil]pirrolidina en forma de un producto incoloro, punto de fusión 220-221°, después de recristalización en acetato de etilo/hexano.

EJEMPLO 26

10. Se adicionó 2,2-dimetilhidracina (10 cc) a una solución de cloruro de ácido preparada como se ha descrito en el ejemplo 56, a partir de 1,85 g de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo-
15. [1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico y 1,25 g de pentacloruro de fósforo en 250 cc de cloruro de metileno. Después de la adición de 100 cc de solución de carbonato
20. sódico acuoso al 10% se agitó la mezcla durante 30 minutos a la temperatura del ambiente. Se separó la fase orgánica, se secó y se evaporó. La cristalización del residuo en éter/etanol dió el ácido 8-cloro-6-(2-
25. fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico, 2,2-dimetilhidracina en forma de un producto incoloro. La muestra analítica se purificó mediante cromatografía sobre 30 veces la cantidad de gel de sílice, utilizando 10% (v/v) de etanol en cloruro de metileno. Se cristalizó en cloruro de metileno/acetato de etil-

lo/hexano, punto de fusión 238-240°.

EJEMPLO 27

- Se agitó a la temperatura del ambiente durante 15 minutos una mezcla de 1,85 g (5mmol) de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo-[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico, 1,5 g de azida difenilfosfórica, 30 cc de dimetilformamida y 2 cc de trietilamina. Se separó el disolvente bajo presión reducida, por último azeotrópicamente con xileno.
5. La cristalización del residuo en acetato de etilo dió 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-3-(metoxicarbonilamino)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina que se recrystalizó en cloruro de metileno/metanol/acetato de etilo, punto de fusión 270-275°. La muestra analítica se recrystalizó en tetrahidrofurano/etanol, punto de fusión 272-275° (desc.).
10. 15.

EJEMPLO 28

- Se agitó a la temperatura del ambiente durante 10 minutos una mezcla de 1,85 g (5 mmol) de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico, 1,5 g de azida difenilfosfórica, 10 cc de dimetilformamida, 25 cc de tolueno y 2 cc de trietilamina. Se adicionó alcohol bencílico (10 cc) y se calentó la mezcla en reflujo durante 30 minutos. Después de la evaporación
20. 25.

- de los disolventes bajo presión reducida, se cristalizó el residuo en éter, lo que dió 3-(benciloxicarbonilamino)-8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepina, punto de fusión 250-253°. La muestra analítica se recristalizó en cloruro de metileno/metanol/acetato de etilo, punto de fusión 253 - 255°.

EJEMPLO 29

- Se adicionó en porciones, durante un período de 5 minutos, nitrito sódico (1,8 g, 25 mmol) a una solución de 3,7 g (10 mmol) de hidrazida de ácido 8-cloro-5,6-dihidro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-3-carboxílico en 35 cc de ácido acético glacial. Después de agitarse durante 30 minutos a la temperatura del ambiente se precipitó la azida con la adición de hielo y agua. Se recogieron los sólidos y se disolvieron en cloruro de metileno. Se lavó la solución con agua, solución de bicarbonato sódico y hielo, se secó y se evaporó. Se disolvió el residuo en una mezcla de 100 cc de dimetilformamida y 25 cc de metanol y se calentó en reflujo durante 20 minutos (temperatura alrededor de 103°C). Se separaron los disolventes bajo presión reducida y se cristalizó el residuo en metanol/acetato de etilo, lo que dió 8-cloro-3-metoxi-carbonilamino-1-metil-5-nitroso-6-fenil-5,6-dihidro-4H-

-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en forma de cristales incoloros, punto de fusión 255-258° (desc.) La muestra analítica se recristalizó en tetrahidrofurano/etanol y presentó el mismo punto de fusión.

5.

EJEMPLO 30

Se disolvió con calentamiento en una mezcla de 200 cc de tetrahidrofurano y 100 cc de metanol 8-cloro-3-metoxicarbonilamino-1-metil-5-nitroso-6-fenil-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina (2,06 g, 5 mmol). Después de la adición de níquel Raney (2 cucharaditas) se hidrogenó la mezcla a la presión atmosférica durante 1 hora. Se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. La cristalización del residuo en metanol dió 8-cloro-5,6-dihidro-3-(metoxicarbonilamino)-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en forma de cristales incoloros, punto de fusión 280-290° (desc.). La muestra analítica se recristalizó en acetato de etilo/metanol.

10.

15.

EJEMPLO 31

5. Se adicionó metóxido sódico (0,3 g) a una solución de 1 g de 1-acetoximetil-8-cloro-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en 20 cc de metanol. Después de reposar durante 10 minutos a la temperatura del ambiente se recogieron los cristales separados, se lavaron con metanol acuoso, metanol y éter, lo que dió 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-hidroximetil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina incolora.
10. La muestra analítica se recrystalizó en cloruro de metileno/etanol, punto de fusión 258-260º.

EJEMPLO 32

15. Se agitó a la temperatura del ambiente durante 2 horas una mezcla de 0,2 g de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-hidroximetil-4H-imidazo [1,5-a][1,4]benzodiazepina, 20 cc de cloruro de metileno y 1 g de dióxido de manganeso activado. Se separó el dióxido de manganeso por filtración sobre celite y se evaporó el filtrado. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/acetato de etilo/hexano dió 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-carboxaldehído en forma de cristales incoloros, punto de fusión 182-183º.
- 20.

EJEMPLO 33

25.

- Se adicionó N-bromosuccinimida (13,7 g, 0,077 m) a una solución agitada de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina (10 g, 0,030 m) en 450 cc de cloroformo y 30 cc de ácido acético glacial. Se agitó la mezcla bajo reflujo durante 1 hora y media y luego se enfrió. Se lavó luego la mezcla con solución saturada de bicarbonato sódico y se secó la fase clorofórmica y se evaporó. Se cromatografió el residuo oleoso utilizando 150 g de óxido de aluminio neutro Woelm. Se separaron primero las impurezas con cloruro de metileno, seguido de acetato de etilo para separar el producto. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y evaporaron. La cristalización del residuo con éter dió 3-bromo-8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 201-205°. La muestra analítica se recristalizó en éter/hexano, punto de fusión 203-205°.

EJEMPLO 34

- Se adicionó pentacloruro de fósforo (1,25 g, 0,006 m) a una suspensión de 1,85 g (0,005 m) de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico en 250 cc de cloruro de metileno. Después de agitarse durante 30 minutos en un baño de hielo se adicionaron 15 cc de dietilamina seguido de 100 cc de solución acuosa de

- carbonato sódico al 10%. Se agitó el sistema de dos fases durante 30 minutos a la temperatura del ambiente. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/éter dió 8-cloro-N,N-dietil-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamida, punto de fusión 182-188°. La muestra analítica se recristalizó en acetato de etilo/hexano, punto de fusión 183-185°.
- 5.
10. EJEMPLO 35
- Se adicionó 2-(dimetilamino)etilamina (5 cc) a una solución de cloruro de ácido preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 71 a partir de 1,85 g (5 mmol) de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico y 1,25 g de pentacloruro de fósforo en 250 cc de cloruro de metileno. Después de la adición de 100 cc de solución acuosa de carbonato sódico al 10% se agitó la mezcla durante 30 minutos a la temperatura del ambiente. Se separó la fase de cloruro de metileno, se secó y se evaporó. La cristalización del residuo en 2-propanol/éter dió 8-cloro-N-(2-dimetilaminoetil)-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamida, punto de fusión 209-211°. La muestra analítica se recristalizó en acetato de etilo/hexano, punto de fusión
- 15.
- 20.
- 25.

210-213^a.

EJEMPLO 36

5. Se adicionó amoníaco metanólico (20 cc, 25 %) a una solución de cloruro de ácido preparada como se ha descrito en el ejemplo 71 a partir de 1,85 g de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico y 1,25 g de pentacloruro de fósforo en 250 cc de cloruro de metileno. Después de agitarse durante 10 minutos se adicionaron
10. 50 cc de solución acuosa de carbonato sódico al 10 % y se prosiguió la agitación durante 1 hora a la temperatura del ambiente. Se separó la fase de cloruro de metileno, se secó y se evaporó. Se disolvió el residuo en una mezcla de cloruro de metileno y etanol. Se filtró la solución sobre un lecho de gel de sílice y se
15. evaporó el filtrado. La cristalización del residuo en etanol dió 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamida en forma de cristales incoloros. La muestra analítica se
20. recristalizó en etanol/tetrahidrofurano, punto de fusión 300-305^a.

EJEMPLO 37

25. Se adicionó dimetilamina (4 cc) a una solución del cloruro de ácido preparada como en el ejemplo 71 a partir de 1,85 g (0,005 m) de ácido 8-cloro-6-

5. --(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico y 1,25 g (0,006 m) de pentacloruro de fósforo en 250 cc de cloruro de metileno. Después de agitarse a la temperatura del ambiente durante 1 hora se lavó la mezcla reaccional con solución acuosa de carbonato sódico al 10%, se secó y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre 40 g de gel de sílice utilizando 5% (v/v) de etanol en cloruro de metileno. La cristalización de las fracciones limpiadas combinadas en éter/hexano dió 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-N,N-trimetil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamida en forma de cristales incoloros, punto de fusión 177-179°. Se observó también una modificación de fusión inferior con p.f. 158-160°.

15.

EJEMPLO 38

- Se trató una solución de 10 g (0,0358 m) de 7-ciano-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 150 cc de tetrahidrofurano seco bajo argón con 2,4 g (0,0537 m) de hidruro sódico al 54 % y la mezcla reaccional se agitó y se sometió a reflujo durante 1 hora. Esto se enfrió a 0° y se adicionaron 13,7 g (0,0537 m) de cloruro fosforodimorfolídico. Después de 18 horas se filtró la mezcla reaccional, se concentró hasta volumen reducido y se adicionó éter.

25.

Se filtró el precipitado y se recristalizó en una mezcla de diclorometano y éter, lo que dió 7-ciano-5-(2-fluorofenil)-2-bis-(morfolino)fosfiniloxi-3H-1,4-benzodiazepina en forma de macarrones blancos, de punto de fusión 194-197°.

EJEMPLO 39

Se adicionó 1,6 g (0,036 m) de hidruro sódico al 54% a 100 cc de N,N-dimetilformamida seca bajo nitrógeno y con agitación se adicionaron 8,3 g (0,038 m) de acetamidodietil-malonato. Después de 30 minutos se adicionaron 10 g (0,02 m) de 7-ciano-5-(2-fluorofenil)-2-bis(morfolino)fosfiniloxi-3H-1,4-benzodiazepina y después de 64 horas se vertió la mezcla reaccional en agua helada conteniendo 4 cc de ácido acético. Se filtró y se disolvió el sólido en 100 cc de diclorometano, que se lavó con 50 cc de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró hasta volumen reducido. Se cromatografió esta solución sobre una columna de Florisil y se eluyó con 2 litros de diclorometano que se desechó. Luego se eluyó con 1 litro de una mezcla de diclorometano y éter (10/1) y luego con 2 litros de éter. Se recristalizó la fracción etérea dos veces en una mezcla de diclorometano y éter, lo que dió éster dietílico de ácido (dietilamino)[7-ciano-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilo]malónico en forma de prismas blancos, de pun-

to de fusión 135-140°.

- Se eluyó la columna con 1,5 litros de una mezcla de acetato de etilo y metanol (10/1). Se concentró el eluyente y se cristalizó el residuo en éter. La re-cristalización en una mezcla de diclorometano y éter dió 8-ciano-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato en forma de prismas de color blanco destefido, punto de fusión 272-274°.

EJEMPLO 40

10. Se trató una solución de 0,5 g (0,00129 m) de 8-ciano-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de etilo en 100 cc de etanol y 10 cc de agua con 0,14 g (0,0026 m) de hidróxido potásico. Después de someterse a reflujo durante 30 minutos se evaporó la mezcla reaccional y se adicionaron 10 cc de agua. Se acidificó con ácido acético, se filtró y se extrajo con 20 cc de diclorometano, que se separó, se secó y se evaporó. Se obtuvo alrededor de 0,2 g del producto hidrolizado con la filtración y se obtuvo la misma cantidad con la extracción. Este material se adicionó a 3 cc de hexametilfosforamida seca y se mantuvo a 200-205° durante 30 minutos bajo argón. Se enfrió y se adicionaron 50 cc de agua helada y 1 cc de hidróxido amónico. Se filtró la solución y se extrajo el filtrado con 25 cc de diclorometano y
- 15.
- 20.
- 25.

- se evaporó hasta sequedad. Se adicionó agua y se filtró la solución y los precipitados combinados se disolvieron en diclorometano y se revelaron sobre 2 placas de gruesa capa de gel de sílice en una solución de acetato de etilo conteniendo metanol al 15%. Se separó por rascado el gel de sílice conteniendo el producto (Rf 4-5), se agitó con metanol y se filtró. Este producto se cristalizó en una mezcla de isopropanol y éter, lo que dió 8-ciano-6-(2-fluorofenil)-1-metil-
- 5.
10. -4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en forma de prismas de color blanco incoloro, punto de fusión 198-203°.

EJEMPLO 41

- Se hidrogenó a la presión atmosférica durante una hora y media en presencia de una cucharadita de níquel Raney una solución de 3,75 g (0,01 m) de éster metílico de ácido 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-alfa-hidroxiimino-3H-1,4-benzodiazepin-2-acético en 300 cc de tetrahidrofurano y 200 cc de metanol. Se separó el catalizador mediante filtración sobre celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida, por último azeotrópicamente con tolueno. Se disolvió el residuo en 20 cc de piridina y se trató con 4 cc de cloruro de benzilo. Después de reposar a la temperatura del ambiente durante 15 minutos se repartió la mezcla reaccional entre cloruro de meti-
- 15.
- 20.
- 25.

leno y solución de hidróxido sódico 1N. Se secó la fase orgánica y se evaporó, por último azeotrópicamente con tolueno. La cristalización del residuo en éter dió

5. 2[(benzoilamino)-metoxicarbonilmetilen]-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 210-213°. La muestra analítica se recristalizó en acetato de etilo/hexano, punto de fusión 217-219° con ablandamiento a 150-160°.

- Se calentó en reflujo durante 10 minutos
10. una solución de 1,15 g (2,5 mmol) de 2-[(benzoilamino)-metoxicarbonilmetilen]-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina en 10 cc de triamida hexametil-fosfórica. Se repartió la mezcla oscura entre agua y éter/cloruro de metileno. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó y se evaporó. El residuo
15. se disolvió en cloruro de metileno y se filtró sobre óxido de aluminio activado con acetato de etilo. Se evaporó el filtrado y se cromatógrafió sobre 20 g de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10% (v/v)
20. en cloruro de metileno. La cristalización de las fracciones límpidas combinadas en éter/hexano dió 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-3-carboxilato de metilo, punto de fusión 208-209°.

25.

EJEMPLO 42

- Se adicionó una solución de 755 mg (11,5 mmol) de hidróxido potásico en 10 cc de agua a una solución de 2,66 g (5,77 mmol) de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato en 50 cc de metanol en reflujo y se calentó la mezcla resultante durante 2 horas y media. Se separó el disolvente en vacío, se disolvió el residuo en 50 cc de ácido acético caliente y luego se vertió la solución en 100 cc de agua fría. Se recogió el producto, se lavó con agua y se secó al aire, lo que dió ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco destecido. Una muestra analítica se recristalizó en benceno, punto de fusión 267-269°.

15.

EJEMPLO 43

- Se agitó vigorosamente a 190°, durante media hora, una suspensión de 1,5 g (3,48 mmol) de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico en 20 cc de aceite mineral. Luego se suspendió la suspensión oscura con hexano y se extrajo dos veces con ácido clorhídrico 1N. A continuación se lavó la fase acuosa ácida una vez con hexano y se neutralizó con carbonato sódico acuoso al 5%. El producto precipitado se recogió, se secó al aire; la concentración del filtrado dió un rendimiento adi-

25.

5. cional de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiacopina en forma de un sólido de color blanco desteñido. Se obtuvo una muestra analítica mediante cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo, punto de fusión 241-243°.

EJEMPLO 44

10. Se sometió a reflujo, durante media hora, una solución de 1,0 g (2,31 mmol) de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiacopin-3-carboxílico en 5 cc de cloruro de tionilo, luego se instiló con precaución a 70 cc de dimetilamina acuosa al 40% fría. Se recogió el sólido pardo, se lavó con agua, se secó y se cromatografió sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo en calidad de eluyente, lo que dió N,N-dimetil-[8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiacopin]-3-carboxamida en forma de una espuma parda. La recristalización por tres veces en acetona/agua dió la muestra analítica, punto de fusión 221-223°.

20.

EJEMPLO 45

25. Se sometió a reflujo, durante media hora, una solución de 1,0 g (2,31 mmol) de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiacopin-3-carboxílico en 5 cc de cloruro de tionilo, luego se instiló con precaución a 70 cc de hidróxido amónico frío. Se reco-

- gió el sólido de color rosa, se lavó con agua, se secó al aire y se cromatografió sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo en calidad de eluyente, lo que dió 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamida en forma de una espuma parda. La trituración con acetona dió la muestra analítica en forma de un polvo blanco, punto de fusión 260-262°.

EJEMPLO 46

10. Se adicionó 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-[bis-(morfolino)fosfiniloxi]3H-1,4-benzodiazepina (5,3 g, 0,01 m) a una mezcla de 10 cc de dimetil-malonato, 20 cc de dimetilformamida y 2,2 g (0,02 m) de tercibutóxido potásico que se había agitado a la temperatura del ambiente durante 5 minutos bajo nitrógeno. Luego se agitó la mezcla reaccional y se calentó en el baño de vapor durante 15 minutos. Después de la adición de 1,5 cc de ácido acético glacial se cristalizó el producto mediante la dilución gradual con agua. Se recogieron los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron en vacío, lo que dió 7-cloro-5-(2-clorofenil)-2-dimetoxi-maloniliden-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina que se recrystalizó para el análisis en acetato de etilo, punto de fusión 205-207°.

25. Se calentó en reflujo bajo nitrógeno, durante 4 horas y media, una mezcla de 12,6 g (0,03 m) de 7-

-cloro-5-(2-clorofenil)-2-dimetoximaloniliden-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina, 300 cc de metanol y 2,1 g (0,0375 m) de hidróxido potásico, se separaron por destilación 200 cc de metanol y se diluyó el residuo con agua,

5. Se recogieron los cristales separados, se lavaron con agua y se secaron, lo que dió 7-cloro-5-(2-clorofenil)-2,3-dihidro-2-[(metoxicarbonil)metilén]-1H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 154-158°. Para el análisis se recristalizó en cloruro de metileno/metanol, punto de fusión 158-159°.

10.

Se adicionó en porciones, durante 5 minutos, nitrito sódico (2,2 g, 0,031 m) a una solución agitada de 7,2 g (0,02 m) de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-2,3-dihidro-2-[(metoxicarbonil)-metilén]-1H-1,4-benzodiazepina en

15.

75 cc de ácido acético glacial. Después de agitarse durante 15 minutos más se diluyó la mezcla con 100 cc de agua y se recogieron los cristales precipitados, se lavaron con agua, metanol y éter, lo que dió éster metílico de ácido 7-cloro-5-(2-clorofenil)-alfa-hidroxiimino-3H-1,4-benzodiazepin-2-acético bruto que, recristalizado en tetrahidrofurano/metanol, dió cristales de color amarillo claro, punto de fusión 223-225° (desc.).

20.

Se hidrogenó en presencia de 2 cucharaditas de níquel Raney, durante 1 hora y media y a la presión atmosférica, una solución de 3,9 g (0,01 m) de éster metílico

25.

- de ácido 7-cloro-5-(2-clorofenil)-alfa-hidroxiimino-3H-1,4-benzodiazepin-2-acético en 100 cc de tetrahydrofurano y 50 cc de metanol. Se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado, por último azeotrópicamente con tolueno. Se disolvió el residuo en 20 cc de etanol. Se adicionó trietilortoacetato (3 cc) y 0,2 cc de cloruro de hidrógeno etanólico (10%) y se calentó la mezcla en reflujo durante 15 minutos y luego se evaporó hasta sequedad. Se repartió el residuo entre
5. cloruro de metileno y solución acuosa saturada de bicarbonato. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/éter dió 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo, punto de fusión 225-227°. La muestra analítica se recristalizó en 2-propanol y acetato de etilo, punto de fusión 228-230°.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 47

- Se adicionó una solución de 1,2 g (3 mmol) de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato en 10 cc de tetrahydrofurano a una suspensión de 0,4 g (10 mmol) de hidruro de litio-aluminio en 30 cc de éter enriado a 10%. Después de la adición se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 10 minutos y se hidrolizó con la adición de 2
- 20.
- 25.

- cc de agua. Se separó por filtración el material inorgánico y se evaporó el filtrado. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/éter dió 8-cloro-6-(2-clorofenil)-3-hidroximetil-1-metil-4H-imidazo [1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 215-217°. La muestra analítica se recrystalizó en tetrahidrofurano/hexano punto de fusión 217-218°.

EJEMPLO 48

10. Se disolvió éster metílico de ácido 7-cloro-5-(2-clorofenil)-alfa-hidroxiimino-3H-1,4-benzodiazepin-2-acético (7,8 g, 0,02 m) en una mezcla de 200 cc de tetrahidrofurano y 100 cc de etanol mediante calentamiento. La solución se hidrogenó en presencia de níquel Raney (2 cucharaditas) a la presión atmosférica durante 2 horas. se separó el catalizador por filtración sobre Celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. La cristalización del residuo en etanol dió 2[(amino)-metoxicarbonilmetilen]-7-cloro-5-(2-clorofenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina en forma de cristales de color naranja, punto de fusión 115-117° (desc.). La recrystalización de este producto solvatado en éter/hexano dió agujas amarillas con punto de fusión 145-150° (desc.).

25. Se adicionó acetaldehído (0,25 cc) a una solución de 0,5 g de 2-[(amino)metoxicarbonilmetilen]-

5. -7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina en 25 cc de cloruro de metileno. Después de la adición de tamicos moleculares 5A, se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 15 minutos. Luego se adicionó dióxido de manganeso activado (1 g) y se prosiguió la agitación durante 30 minutos. Se separó el material sólido por filtración sobre colite y se evaporó el filtrado. La cristalización del residuo en acetato de etilo/hexano dió 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H -imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo, punto de fusión 228-230°.

EJEMPLO 49

15. Se trató una suspensión agitada de 4 g (0,09 m) de una dispersión de aceite mineral al 54 % de hidruro sódico en 315 cc de dimetilformamida bajo argón con 21 g (0,096 m) de acetamido-malonato de dietilo en diversas porciones. Se prosiguió la agitación a la temperatura del ambiente durante 30 minutos y luego se adicionó, de una vez, 31,4 g (0,06 m) de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-2-[bis(morfolino)fosfiniloxi]-3H-1,4-benzodiazepina. Después de agitarse durante 7 horas más a la temperatura del ambiente y se vertió la mezcla oscura sobre hielo y ácido acético con agitación y diluido con agua (alrededor de 2 litros), lo que dió un sólido de color crema. Se filtró el sólido, se lavó

- con agua y se secó al aire en el embudo, lo que dió éster dietílico de ácido acetilamino[7-cloro-5-(2-clorofenil)-3H-1,4-benzodiacapin-2-il]malónico. Se agitó el producto seco con una pequeña cantidad de 2-propanol
5. mientras se calentó en un baño de vapor hasta que se obtuvo la disolución. El enfriamiento a la temperatura del ambiente dió un sólido de color blanco desteñido. La recristalización de una muestra en una cantidad 8 veces superior de etanol dió microagujas de color blanco
10. desteñido, punto de fusión 153-155°.
- Se preparó una solución de etilato sódico disolviendo 0,8 g (0,04 g atm.) de metal de sodio en 50 cc de etanol absoluto y se protegió con un tubo de secado. Se adicionó, de una vez, éster dietílico de ácido acetil-
15. amino[7-cloro-5-(2-clorofenil)-3H-1,4-benzodiacapin-2-il]malónico (10,1 g, 0,02 m) a la solución agitada y se prosiguió la agitación en atmósfera seca a la temperatura del ambiente durante 5 horas. Se acidificó la mezcla resultante con ácido acético y se concentró en vacío. El
20. residuo se repartió entre hidróxido amónico diluido y cloruro de metileno. Después de separar las fases, se secó sobre sulfato sódico la fase orgánica y se evaporó a presión reducida, lo que dió un sólido amorfo de color tostado. Se disolvió el sólido en 75 cc de éter
25. anhidro y se adicionó a una solución caliente de 4 g

de ácido maleico en 200 cc de éter. Después de decantarse de una pequeña cantidad de goma parda, se concentró la solución en un baño de vapor hasta alrededor de 100 cc.

5. El enfriamiento a la temperatura del ambiente con rebafado ocasional dió la cristalización después de unos 30 minutos. Cuando se completó la cristalización se filtraron los cristales de color naranja, se lavaron con éter y se secaron al aire en el embudo, lo que dió maleato de 2-[(acetilamino)etoxicarbonilmotilen]-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina. La recristalización de una pequeña muestra en acetato de etilo (5 cc/g) dió microagujas amarillas, punto de fusión 139-142° (desc.).

10. Se agitó bajo nitrógeno y se calentó a 200-210°, durante 10 minutos, una solución de 3,2 g (0,0073 m) de 2-[(acetilamino)etoxicarbonilmotilen]-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina en 15 cc de hexametilfosforamida. Después del enfriamiento a la temperatura del ambiente se vertió la solución en agua helada y se diluyó con más agua hasta que se completó la precipitación. Se filtró el sólido de color tostado, se lavó con agua y se secó al aire en un embudo. Después de agitarse con acetato de etilo (2 cc/g) se disolvió el sólido e inmediatamente se recristalizó.
15. Se filtró el sólido de color tostado, se lavó con 1:1

- de acetato de etilo/éter de petróleo y se secó al aire lo que dió 8-cloro-6-(2-clorofenil-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato. La recristalización de una muestra en cloruro de metileno/acetato de etilo con la separación del cloruro de metileno mediante ebullición dió agujas de color blanco desteñido, punto de fusión 214-215°.

EJEMPLO 50

- Se calentó en reflujo bajo nitrógeno durante 4 horas y media una solución agitada de 4,1 g (0,01 m) de 3-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina-3-carboxilato de etilo en 100 cc de metanol conteniendo 3 cc de agua y 1,2 g (0,02 m) de hidróxido potásico y se concentró a presión reducida para eliminar el metanol. Se disolvió el residuo en agua fría y se acidificó con ácido acético, lo que dió un sólido de color blanco desteñido. Después de secado al aire en el embudo durante una noche se obtuvo ácido 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico. La recristalización de una muestra en cloruro de metileno/etanol 1:1 dió plaquetas blancas, punto de fusión 265-267° (desc.).

EJEMPLO 51

- Se enfrió en un baño de hielo una suspensión agitada de 1,2 g (0,0031 m) de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-

5. -1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxi-
lato de etilo en 25 cc de cloruro de metileno y se trató
con 0,7 g (0,004 m) de pentacloruro de fósforo en por-
ciones. Se protegió la mezcla mediante un tubo de secado
y se prosiguió la agitación en frío durante 30 minutos
más durante cuyo tiempo la mayor parte del sólido se
disolvió. Con enfriamiento continuado y agitación se
trató la mezcla con amoníaco gaseoso durante 5 minutos
y se agitó durante 30 minutos más en frío. Se evaporó
10. la mezcla en vacío, lo que dió un sólido claro que se
agitó con amoníaco acuoso diluido y se filtró a través
de un embudo de vidrio sintetizado. Después de lavado
con agua el sólido se secó al aire en el embudo, lo que
dió 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a]
15. [1,4]benzodiazepin-3-carboxamida. La recristalización
de una muestra en cloruro de metileno/etanol 2:1 dió
placas blancas, punto de fusión 318-320°C (desc.).

EJEMPLO 52

20. Se adicionó con agitación 8-cloro-6-(2-cloro-
fenil)-3-hidroximetil-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzo-
diazepina (3,7 g, 0,01 m) a 20 cc de cloruro de tiónilo.
Después de agitarse durante 30 minutos a la temperatura
del ambiente se cristalizó el clorhidrato del producto
mediante dilución con 30 cc de acetato de etilo y 100 cc
25. de éter. Se recogieron los cristales, se lavaron con

éter y se repartieron entre cloruro de metileno y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se secó la fase de cloruro de metileno, se evaporó y se cristalizó el residuo en éter, lo que dió 8-cloro-3-clorometil-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en forma de cristales incoloros que no fundieron con el calentamiento lento pero lo hicieron con inmersión del capilar a 200-210°. La muestra analítica se recrystalizó en acetato de etilo/hexano.

10.

EJEMPLO 53

Se calentó en un tubo cerrado a 100° durante 2 horas una mezcla de 2 g de 8-cloro-3-clorometil-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, 10 cc de dimetilamina y 10 cc de tetrahidrofurano.

15.

Se evaporaron los disolventes y se repartió el residuo entre cloruro de metileno y solución acuosa de carbonato sódico al 10%. Se secó y se evaporó la fase orgánica y el residuo se cristalizó en éter, lo que dió 8-cloro-6-(2-clorofenil)-3-dimetilaminometil-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 136-138°.

20.

Se disolvió este material en 10 cc de etanol y se trató con dos equivalentes de cloruro de hidrógeno etanólico. La cristalización por dilución con éter dió 8-cloro-6-(2-clorofenil)-3-dimetilaminometil-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina diclorhidrato-etanol

25.

en forma de cristales incoloros que se recrystalizaron en etanol/éter para análisis, punto de fusión 275-277°.

EJEMPLO 54

5. Se calentó en el baño de vapor con agitación durante 3 horas una mezcla de 1 g de 8-cloro-3-cloro-metil-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4] benzodiazepina, 250 mg de cianuro potásico y 20 cc de dimetilformamida. Después de dilución con agua se extrajo la mezcla con cloruro de metileno. Se lavaron los
10. extractos con agua, se secaron y se evaporaron. La cromatografía del residuo en 30 g de gel de sílice utilizando cloruro de metileno/acetato de etilo 1:2 y la cristalización de las fracciones límpidas en éter dió 8-cloro-6-(2-clorofenil)-3-cianometil-1-metil-4H-
15. imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 212-214°. La muestra analítica se recrystalizó en acetato de etilo/hexano, punto de fusión 215-217°.

EJEMPLO 55

20. Se trató en porciones bajo argón una solución agitada de 29,9 g (0,1 m) de 1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 500 cc de tetrahidrofurano seco con 5,5 g (0,125 m) de una dispersión de aceite mineral al 54% de hidruro sódico y se prosiguió la agitación durante 1 hora más. Se adicionó cloruro
25. de dimorfolinofosfina (38 g, 0,15 m) a la solución oscura

de una vez, y se prosiguió la agitación bajo argón durante 8 horas. Se filtró la mezcla oscura resultante sobre un medio filtrante y se concentró en vacío a 50°, lo que dió

5. una goma oscura. Después de agitarse la goma oscura a la temperatura del ambiente en 75 cc de acetato de etilo se produjo la cristalización, lo que dió una pasta. Después de enfriamiento en un baño de hielo durante 30

10. minutos se filtró la mezcla y se lavó el sólido de color tostado claro 3 veces con porciones de 35 cc de éter/acetato de etilo 2:1 y por último con éter. El secado al aire en el embudo dió 5-(2-fluorofenil)-2-[bis(morfolino)-fosfiniloxi]-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepina casi pura.

La recristalización en 15 veces la cantidad de acetato de etilo dió agujas de color blanco desteñido, punto de fusión 169-172°.

15. Se trató una suspensión agitada de 0,85 g (0,018 m) de una dispersión de aceite mineral al 54 % de hidruro sódico en 55 cc de dimetilformamida seca con 3,5 g (0,016 m) de acetamidomalonato de dietilo en 20. varias porciones bajo argón. Después de agitarse durante 30 minutos se adicionó, de una vez, 5,2 g (0,01 m) de 5-(2-fluorofenil)-2-[bis(morfolino)-fosfiniloxi]-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepina y se prosiguió la agitación bajo argón durante 7 horas más. Se vertió la 25. mezcla oscura en una mezcla agitada de hielo y ácido

- acético y se diluyó con agua, lo que dió un sólido de color amarillo parduzco. Se lavó el sólido con agua y se secó al aire en el embudo lo que dió un residuo. La cromatografía de capa delgada (acetato de etilo) mostró 3 manchas amarillas con Rf 0,8, 0,5 y 0,25. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo en calidad de eluyente dió 6-(2-fluorofenil)-1-metil-8-nitro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de etilo con Rf de 0,25 en forma de un sólido de color amarillo parduzco. La recristalización de la muestra es acetato de etilo (5 cc/g) mediante disolución en acetato de etilo caliente y enfriamiento en un baño de hielo dió prismas de color amarillo, punto de fusión 231-233°.

15.

EJEMPLO 56

- Se adicionó en porciones hidruro sódico al 54% en dispersión de aceite mineral (11 g, 0,25 m) a una solución agitada de 63,2 g (0,2 m) de 7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 1 litro de tetrahidrofurano bajo argón. Después de someterse a reflujo en un baño de vapor durante 1 hora se enfrió la solución a la temperatura del ambiente y se trató con 76,2 g (0,3 m) de cloruro dimorfolinofosfínico en porciones. Se prosiguió la agitación a la temperatura del ambiente durante 5 horas. Se filtró la mezcla oscura a través de Celite. La concen-

25.

- tracción del filtrado en vacío y la ebullición del residuo oscuro con éter dio cristales de color tostado de 7-bromo-2-[bis(morfolino)fosfiniloxi]-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepina. Se recristalizó una muestra disolviéndola en
5. 2 cc de cloruro de metileno, filtrándola, diluyéndola con 10 cc de acetato de etilo y sometiéndola a enfriamiento en un baño de hielo, lo que dio placas de color tostado claro punto de fusión 180-182° (desc.).
10. Se adicionó acetamidomalonato de dietilo (43 g, 0,2 m) a una suspensión de 10 g (0,2 m) de una dispersión (50%) de hidruro sódico en aceite mineral en 500 cc de dimetilformamida seca. Se agitó esta mezcla bajo argón durante 1 hora a la temperatura del ambiente y durante 20 minutos con calentamiento en el baño de vapor. Luego se
15. adicionó 7-bromo-2[bis(morfolino)fosfiniloxi]-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepina (53,4 g, 0,1 m) a la mezcla reaccional llevada de nuevo a la temperatura ambiente. Después de agitarse durante una hora a la temperatura del ambiente se calentó de nuevo en el baño de vapor durante
20. 2 horas. Se repartió la solución enfriada entre agua y cloruro de metileno/éter. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó y se evaporó. Se cristalizó el residuo con siembra en acetato de etilo/éter, lo que dio etil-8-bromo-1-metil-6-(2-piridil)-4H-imidazol[1,4-a[1,4]
25. benzodiazepin-3-carboxilato en forma de cristales de color

blanco destañado, punto de fusión 240-243°. Las siembras se obtuvieron mediante purificación cromatográfica sobre 30 veces la cantidad de gel de sílice utilizando metanol al 5% (v/v) en acetato de etilo. La muestra analítica se 5. recristalizó en acetato de etilo, punto de fusión 243-244°.

EJEMPLO 57.

Se calentó en reflujo, durante 5 horas, una mezcla de 2,15 g (5 mmol) de 8-bromo-1-metil-6-(2-piridil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de 10. etilo, 50 cc de metanol, 0,84 g (15 mmol) de hidróxido potásico y 2,5 cc de agua. Se evaporó la masa del metanol y se repartió el residuo entre agua y éter. Se acidificó la fase acuosa con ácido acético y se extrajo con cloruro de metileno. Se secaron los extractos y se evaporaron. 15. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/acetato de etilo dio ácido 8-bromo-1-metil-6-(2-piridil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico en forma de cristales incoloros que se recristalizaron en metanol 20. para el análisis, punto de fusión 245-250°C (desc.) con previa sinterización.

EJEMPLO 58.

Se calentó en reflujo durante 1 hora una solución de 1,3 g de ácido 8-bromo-1-metil-6-(2-piridil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico en 20 cc 25.

de etilenglicol. Se repartió la mezcla reaccional entre agua y cloruro de metileno/tolueno. Se lavó la fase orgánica con solución saturada de bicarbonato sódico, se secó y se evaporó. La cristalización del residuo en éter/2-propanol dio 3-bromo-1-metil-6-(2-piridil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en forma de cristales de color tostado. La muestra analítica se recristalizó en acetato de etilo/hexano, punto de fusión 189-190°.

EJEMPLO 59:

10. Se trató en porciones, bajo argón, una suspensión agitada de 7,8 g (0,174 m) de una dispersión de aceite mineral al 54% de hidruro sódico en 480 cc de dimetilformamida con 39 g (0,18 m) de dietil-acetamidomalonato. Cuando se debilitó la reacción (alrededor de 30 minutos),
15. se adicionaron de una vez 48 g (0,096 m) de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-[bis(morfolino)-fosfiniloxil]-3H-1,4-benzodiazepina. Se prosiguió la agitación a la temperatura del ambiente durante 5 horas bajo argón. Se vertió la mezcla oscura, con agitación, en una mezcla de hielo y ácido acético glacial, lo que dio un sólido de color tostado claro que se filtró, se lavó con agua y se secó parcialmente al aire en el embudo. Se disolvió el sólido
20. húmedo en cloruro de metileno. Después de separar la fase acuosa se secó la solución sobre sulfato sódico, se filtró
25. y se evaporó bajo presión reducida, lo que dio una espuma

- de color tostado. Se disolvió la espuma en isopropanol (4 cc/g) con agitación y se mantuvo a la temperatura del ambiente durante 1 hora con rebañado ocasional, lo que dio cristales de color blanco desteñido. Se adicionó un
5. volumen igual de éter de petróleo (30-60º) y se mantuvo la mezcla a la temperatura del ambiente durante 30 minutos más antes de la filtración. El secó con éter de petróleo y el secado al aire dio éster dietílico de ácido acetilamino[7-cloro-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiacopin-2-il]malónico, punto de fusión 150-80º. La recristalización de una muestra en etanol (10 cc/g) elevó el punto de fusión a 185-195º, con ablandamiento previo.
10. Se trató con 2,4 g (0,005 m) de éster dietílico de ácido acetilamino[7-cloro-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiacopin-2-il]malónico una solución agitada de etóxido sódico (preparada a partir de 0,2 g, 0,01 g atm, de metal sódico en 25 cc de etanol absoluto), se protegió mediante un tubo de secado y se agitó durante 5 horas más a la temperatura del ambiente. Se recogió por filtración
15. el sólido amarillo precipitado, se lavó sucesivamente con etanol y éter y se secó al aire lo que dio producto. Se repitió el sólido entre agua y cloruro de metileno, se acidificó con ácido acético y se extrajo de nuevo con cloruro de metileno. Después de lavado con solución de hidróxido amónico diluido se secó el extracto de cloruro de me-
20. 25.

- tileno sobre sulfato sódico y se evaporó en vacío, lo que dio una espuma de color tostado. Se mezcló una solución de 1 g (0,0024 m) de la base en 25 cc de éter con una solución de 0,56 g (0,0048 m) de ácido maléico en 25 cc de éter y se mantuvo a la temperatura del ambiente. Se obtuvieron cristales de color naranja después de varios minutos con rascado ocasional. Se recogieron los cristales por filtración, se lavaron con éter y se secaron al aire, lo que dio maleato de 2-[(acetilamino)etoxycarbonilmetileno]-7-
5. -cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión alrededor de 150°. La recristalización en 30 cc de acetato de etilo, después de concentrarse a la mitad del volumen y de siembra, dio prismas de color naranja punto de fusión 149-151°.
10. La 2-[(acetilamino)etoxycarbonilmetileno]-7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina bruta (6,3 g, 0,015 n), que se preparó del maleato mediante alcalinización con amoníaco, extracción con cloruro de metileno y evaporación en vacío, se disolvió en 35 cc de hexametilfosforamida (HMPA) y se calentó a 200-210°, con agitación, durante 5 minutos. Se enfrió la solución oscura y se vertió en agua helada, lo que dio un sólido de color tostado. Se filtró el sólido se lavó con agua y se secó parcialmente al aire en el embudo. Se disolvió el sólido
20. húmedo en cloruro de metileno, se secó sobre sulfato sódico
- 25.

- y se evaporó a presión reducida, lo que dio 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato en forma de una espuma de color tostado. La recristalización de 1 g de la espuma en 5 cc de acetato de etilo y 5 cc de éter de petróleo (30-60°) dio el producto en forma de prismas de color tostado claro, que fundieron a 176-179°, se resolidificaron lentamente y fundieron de nuevo a 195-198°.

EJEMPLO 60.

10. Se adicionó acetamidomalonato de dietilo (43 g, 0,2 m) a una suspensión de 10 g (0,2 m) de hidruro sódico (50% en aceite mineral) en 500 cc de dimetilformamida seca. Se calentó la mezcla hasta 50° durante 30 minutos bajo argón. Después de la adición de 53 g (0,1 m) de 5-(2-clorofenil)-2-[bis(morfolino)-fosfiniloxi]-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepina se calentó la mezcla reaccional en el baño de vapor durante 1 hora. Se repartió la mezcla parda enfriada entre agua y cloruro de metileno/éter. Se lavó con agua la fase orgánica, se secó y se evaporó. Se cromatógrafó el residuo sobre 1 kg de gel de sílice utilizando acetato de etilo. Se combinaron las fracciones limpiadas y se evaporaron. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/éter dio 6-(2-clorofenil)-1-metil-8-nitro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de etilo en forma de cristales de color amarillo claro, punto de fusión

233-234^o. La muestra analítica se recrystalizó en acetato de etilo, punto de fusión 234-235^o.

EJEMPLO 61.

- Se calentó en reflujo bajo nitrógeno durante
5. 3 horas una mezcla de 4,25 g (0,01 m) de 6-(2-clorofenil)-1-metil-8-nitro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato, 100 cc de metanol, 1,12 g (0,02 m) de hidróxido potásico y 4 cc de agua. Se evaporó la masa de metanol y se repartió el residuo entre agua y éter. Se lavó
10. la fase acuosa con éter, se acidificó con ácido acético y se extrajo con cloruro de metileno. Se secaron los extractos y se evaporaron. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/acetato de etilo dio ácido 6-(2-clorofenil)-1-metil-8-nitro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-
15. -3-carboxílico, punto de fusión 272-274^o (desc.). La muestra analítica se recrystalizó en metanol/acetato de etilo, punto de fusión 274-276^o (desc.).

EJEMPLO 62.

- Se calentó en reflujo, durante 1 hora, una mezcla
20. de 1,5 g de ácido 6-(2-clorofenil)-1-metil-8-nitro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico y 10 cc de etilonglicol. Luego se repartió la mezcla reaccional entre cloruro de metileno/tolueno y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se lavó la fase orgánica con agua, se
25. secó y se evaporó. Se disolvió el residuo en 10 cc de 2-propanol y se trató con 0,6 g de ácido maleico. La sal

cristalizó con la adición de éter a la solución caliente.

Se recogió, se lavó con maleato de 6-(2-clorofenil)-1-metil-8-nitro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en forma de cristales de color tostado que se recrystalizaron en

5. 2-propanol para el análisis, punto de fusión 150-152°.

La base libre liberada de esta sal se cristalizó en acetato de etilo/hexano, punto de fusión 170-173°.

EJEMPLO 63.

10. Se adicionaron 6 g (0,125 m) de dispersión de hidruro sódico (50% en aceite mineral) a una solución de 28,1 g (0,1 mol) de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 300 cc de tetrahidrofurano seco. Después de agitarse durante 1 hora a la temperatura del ambiente se adicionaron 30,2 g (0,12 m) de cloruro dimorfolinofosfínico y se prosiguió la agitación durante 4
15. horas. Se cristalizó el producto con la adición de agua y éter. Se recogió el filtrado y se disolvió en cloruro de metileno. Se secó la solución y se evaporó y el residuo se cristalizó en acetato de etilo, lo que dio 7-nitro-2-
20. [bis(morfolino)-fosfiniloxil]-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina bruta, punto de fusión 208-209°.

25. Se adicionó parte de este material a una mezcla de 8,6 g (0,04 m) de acetaminomalonato de dietilo, 2 g (0,04 m) de suspensión de hidruro sódico (50% en aceite mineral) y 75 cc de dimetilformamida que se había calen-

- tado a 40° durante 30 minutos. Después de la adición se calentó la mezcla reaccional durante 3 minutos en el baño de vapor y luego se repartió entre agua y éter. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó y se evaporó. Se cromatografió el residuo sobre 250 g de gel de sílice utilizando acetato de etilo. Se evaporaron las fracciones limpiadas combinadas y se cristalizó el residuo en cloruro de metileno/éter, lo que dio 1-metil-8-nitro-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de etilo en forma de cristales de color blanco desteñido, con punto de fusión 240-241°. La muestra analítica se recrystalizó en acetato de etilo.

EJEMPLO 64.

- Se calentó en reflujo bajo nitrógeno durante 3 horas una mezcla de 1,95 g (5 mmol) de 1-metil-8-nitro-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de etilo 50 cc de metanol, 0,56 g (0,01 m) de hidróxido potásico y 2 cc de agua. Después de evaporación parcial del disolvente se acidificó el residuo con 2 cc de ácido acético glacial y se repartió entre cloruro de metileno conteniendo 10% (v/v) de etanol y agua. Se secó la fase orgánica y se evaporó. La cristalización del residuo en acetato de etilo/metanol dio ácido 1-metil-8-nitro-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico en forma de cristales de color paja que se recrystalizaron en el mis-

mo disolvente para el análisis, punto de fusión 240-243^o (desc.).

EJEMPLO 65.

5. Se calentó en reflujo, durante 3 minutos, una suspensión de 1,2 g de ácido 1-metil-8-nitro-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiacopin-3-carboxílico en 15 cc de triamida de ácido hexametil-fosfórico. Se repartió la solución enfriada entre cloruro de metileno/éter y solución acuosa de bicarbonato sódico. Se lavó la fase orgánica con solución de bicarbonato, se secó y se evaporó. Se cromatografió el residuo sobre 30 g de gel de sílice utilizando 3% (v/v) de etanol en cloruro de metileno. La cristalización de las fracciones límpidas en éter/cloruro de metileno/acetato de etilo dio 1-metil-8-nitro-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiacopina con punto de fusión 168-170^o. Se convirtió en la sal maleato que se cristalizó en acetato de etilo con 0,5 m del disolvente, punto de fusión 125-128^o (desc.).

EJEMPLO 66.

20. Se calentó en reflujo, durante 15 minutos, una mezcla de 2,45 g (0,07 m) de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiacopin-3-carboxamida, 50 cc de piridina y 7 g de pentóxido de fosforo. Se evaporó la piridina bajo presión reducida y se repartió el residuo entre 25. hielo, solución de carbonato sódico al 10% y cloruro de me-

tileno. Se separó la fase orgánica, se secó y se evaporó. Se cromatografió el residuo sobre 50 g de gel de sílice utilizando acetato de etilo/cloruro de metileno 1:1. La cristalización en acetato de etilo/hexano dio la 8-cloro-
5. -3-ciano-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 228-229°.

EJEMPLO 67.

Se adicionó dióxido de manganeso activado (5 g) a una solución de 1 g de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-3-hidro-
10. ximetil-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en 50 cc de cloruro de metileno. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 2 horas. Se separó por filtración el dióxido de manganeso y se evaporó el filtrado. La cristalización del residuo en etanol dio 8-cloro-6-(2-
15. -clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldehído en forma de cristales incoloros, punto de fusión 237-239°. La muestra analítica se recristalizó en tetrahidrofurano/etanol.

EJEMPLO 68.

20. Se dejó reposar a la temperatura del ambiente durante 1 hora y media una mezcla de 1,4 g (4 mmol) de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldehído, 2 cc de trietilamina, 30 cc de etanol y 0,56 g (8 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina. Después de dilución con agua se recogieron los
25.

cristales precipitados y se secaron, lo que dio 8-cloro-6-
-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiac-
pin-3-carboxaldoxima, punto de fusión 269-271°. La muestra
analítica se recrystalizó en tetrahidrofurano/etanol, pun-
to de fusión 272-275°.

5.

EJEMPLO 69.

Se hidrogenó sobre carbón paladiado (10%) duran-
te 1 hora a la presión atmosférica una solución de 0,2 g
de 3-(benziloxi carbonilamino)-8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-
-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiacepina en 10 cc de
ácido acético glacial y 2 cc de anhídrido acético. Se se-
paró por filtración el catalizador y se evaporó el filtra-
do, por último azeotrópicamente con xileno. Se cromatogra-
fio el residuo sobre 6 g de gel de sílice utilizando eta-
nol al 10% en cloruro de metileno. La cristalización de
las fracciones puras combinadas en acetato de etilo/éter
dio 3-acetamino-8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-im-
idazo[1,5-a][1,4]benzodiacepina en forma de cristales inco-
loros, punto de fusión 175-178°.

10.

15.

20.

EJEMPLO 70.

Se adicionó clorhidrato de hidroxilamina (0,14 g
2 mmol) a una suspensión de 0,37 g (1 mmol) de 8-cloro-6-
-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiacepin-
-3-carboxaldehído en 10 cc de etanol y 0,5 cc de trietilami-
na. Se calentó la mezcla en el baño de vapor hasta que se

25.

completó la solución y se dejó reposar la solución durante 2 horas. Se recogieron los cristales separados, se lavaron con agua, etanol y éter, lo que dio 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldehído. La muestra analítica se recristalizó en tetrahidrofurano/etanol, punto de fusión 290-292° (desc.).

EJEMPLO 71.

Se adicionó una solución de yoduro de metil-magnesio en éter (5 cc, alrededor de 1-molar) a una solución de 0,37 g (1 mmol) de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldehído en 10 cc de tetrahidrofurano. Después de agitarse durante 15 minutos a la temperatura del ambiente se descompuso la mezcla con agua. Se separó por filtración el material inorgánico y se lavó con cloruro de metileno. Se secó el filtrado y se evaporó. La cristalización del residuo en éter y la recristalización en acetato de etilo/hexano dio 8-cloro-6-(2-clorofenil)-3-(1-hidroxi-etil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en forma de cristales incoloros, punto de fusión 197-199°.

EJEMPLO 72.

Se agitó a la temperatura del ambiente, durante 3 horas, en presencia de 0,5 g de dióxido de manganeso activado, una solución de 0,1 g de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-3-(1-hidroxi-etil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]ben-

zodiacepina en 20 cc de cloruro de metileno. Se separó por filtración el dióxido de manganeso y se evaporó el filtrado. Se recrystalizó el residuo cristalino en acetato de etilo/hexano, lo que dio 3-acetil-8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiacepina en forma de cristales incoloros, punto de fusión 234-236°.

EJEMPLO 73.

Se trató una solución agitada de 12,4 g (0,03 m) de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiacepin-3-carboxilato de etilo en 200 cc de cloruro de metileno con 12 g (0,07 m) de ácido m-cloroperoxibenzoico en porciones y a la temperatura del ambiente. Se prosiguió la agitación durante 2 horas y media. Se lavó la solución con solución de hidróxido sódico 1N y se separó la fase turbia de cloruro de metileno, se diluyó con metanol y se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la evaporación a presión reducida dio una goma que proporcionó 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiacepin-3-carboxilato-4-óxido de etilo en forma de cristales de color blanco descolorido cuando se trituró con éter. Se obtuvo una muestra analítica después de dos recrystalizaciones en solución de etanol/cloruro de metileno 1:1, punto de fusión 247-249°.

EJEMPLO 74.

Se adicionó fenilacetaldehído (2,4 g, 0,02 m)

- a una solución de 3,8 g (0,01 m) de 2-[(amino)metoxicar-
bonilmetilén]-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-
-1,4-benzodiacépinina en cloruro de metileno. Después de la
adición de 10 g de tamices moleculares 5A se agitó la mez-
5. cla a la temperatura del ambiente durante 15 minutos y se
trató con 10 g de dióxido de manganeso activado durante 15
minutos más a la temperatura del ambiente. Se separó el ma-
terial inorgánico por filtración sobre Celito. Se evaporó
el filtrado y se cristalizó el residuo en éter/hexano, lo
10. que dio 1-bencil-8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a]
[1,4]benzodiacépin-3-carboxilato de metilo en forma de
cristales incoloros, con punto de fusión 155-158°. La mues-
tra analítica se recristalizó en acetato de etilo/hexano,
punto de fusión 160-162°.
15. EJEMPLO 75.
- Se calentó en reflujo, durante 4 horas, bajo
atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 2 g (4,2 mmol) de
metil-1-bencil-8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a]
[1,4]benzodiacépin-3-carboxilato, 1 g de hidróxido potá-
20. sico, 50 cc de metanol y 5 cc de agua. Se evaporó el disol-
vente, se disolvió el residuo en agua y se acidificó la
solución con ácido acético. Se recogieron los cristales
precipitados, se lavaron con agua y se disolvieron en clo-
ruro de metileno. Se secó la solución y se evaporó. La
25. cristalización en cloruro de metileno/acetato de etilo dio

ácido 1-bencil-8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico, punto de fusión 305-310°.

EJEMPLO 76.

5. Se suspendió el material del ejemplo 128 en 30 cc de cloruro de metileno. Se adicionó pentacloruro de fósforo (0,8 g) y se agitó la mezcla sobre hielo/agua durante 30 minutos. Luego se introdujo amoníaco gaseoso hasta que resultó alcalina la mezcla reaccional. Después de
10. agitarse durante 15 minutos a la temperatura del ambiente se adicionó amoníaco acuoso y se agitó el sistema de dos fases durante otros 15 minutos. Se separó la fase de cloruro de metileno, se secó y se evaporó. Se recristalizó el residuo cristalino en acetato de etilo/metanol, lo que dio
15. 1-bencil-8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamida, en forma de producto incoloro, punto de fusión 282-284°.

- La muestra analítica se cromatografió sobre gel de sílice (40 veces más) utilizando cloruro de metileno/acetato de etilo 1:1 (v/v) para la elución,
20. punto de fusión 286-288°.

EJEMPLO 77.

- Se calentó en reflujo durante 15 minutos una mezcla de 370 mg (1 mmol) de 8-cloro-6-(2-cloro-
25. -fenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-

-carboxaldehído, 10 cc de etanol y 0,5 cc de 1,1-dimetilhidracina. Se evaporó el disolvente y se cristalizó el residuo en etanol/agua, lo que dio 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-

5. -carboxaldehído, dimetilhidrazona-etanol (2/1), cristales de color amarillo claro. La muestra analítica se recristalizó en etanol, punto de fusión 238-242°. Los cristales contuvieron según espectro de r.m.n y análisis 0,5 equivalente de etanol.

10. EJEMPLO 78.

Se adicionó pentacloruro de fósforo (1,1 g, 5,2 mmol), a una suspensión de 1,6 g (4 mmol) de ácido 6-(2-clorofenil)-1-metil-8-nitro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico en 100 cc de cloruro de

15. metileno enfriado en agua helada. Después de agitarse durante 30 minutos en agua helada se introdujo una corriente de amoníaco hasta que la mezcla resultó alcalina y se prosiguió la agitación durante una hora a la temperatura del ambiente. Se adicionó agua y se separó

20. la fase orgánica, se secó y se evaporó. La cristalización del residuo en metanol/acetato de etilo dio 6-(2-clorofenil)-1-metil-8-nitro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamida en forma de cristales amarillentos, punto de fusión 300°. La muestra analítica

25. se recristalizó en los mismos disolventes.

EJEMPLO 79.

5. Se agitó en un baño de hielo una mezcla de 10 g (0,036 m) de 1,3-dihidro-5-fenil-2H-tieno[3,2-c][1,4]diazepin-2-ona en 50 cc de benceno y 300 cc de tetrahidrofurano y se saturó con metilamina gaseosa. A esta mezcla se instiló una solución de tetracloruro de titanio (9,48 g, 0,05 m) en 50 cc de benceno. Después de completa-
da la adición se agitó la mezcla en el baño de hielo durante 15 minutos. Luego se substituyó el baño de hielo por
10. una cubrición calefactora y se sometió a reflujo la mezcla durante media hora. Se enfrió la mezcla y se adicionaron con cuidado 100 g de hielo. Se filtró la mezcla y se lavó el residuo con tetrahidrofurano. Se combinaron los filtrados, se secaron y se evaporaron.
15. La cristalización del producto en cloruro de metileno dio 2-metilamino-5-fenil-3H-tieno-[3,2-c][1,4]diazepina, punto de fusión 223-227°. De las aguas madres concentradas se obtuvo producto adicional, punto de fusión 222-225°. La muestra analítica se recristalizó en cloruro de metileno,
20. punto de fusión 222-229°.

25. Se introdujo cloruro de nitrosilo en una solución de 7,8 g (0,03 m) de 2-metilamino-5-fenil-3H-tieno[3,2-c][1,4]diazepina en 100 cc de cloruro de metileno y 40 cc de piridina enfriada en agua helada. La reacción se controló mediante cromatografía de capa delgada y

- cuando hubo desaparecido el material de partida se concluyó la adición de cloruro de nitrosilo y la mezcla reaccional se repartió entre cloruro de metileno y agua. La solución de cloruro de metileno se secó y se evaporó. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/hexano dio 2-(N-nitrosometilamino)-5-fenil-3H-tieno[3,2-c][1,4]diazepina en forma de cristales amarillos, punto de fusión 156-159°. La muestra analítica se recristalizó en éter/hexano, punto de fusión 158-160°.

EJEMPLO 80.

- Se agitó en un baño de hielo una mezcla de 7,7 g (0,278 m) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-tieno[2,3-c][1,4]diazepina-2-ona, 50 cc de benceno y 250 cc de tetrahidrofurano y se saturó con metilamina gaseosa. Se adicionó a esta mezcla una solución de tetracloruro de titanio (7,38 g, 0,0389 m) en 50 cc de benceno procedente de un embudo de goteo. Después de completada la adición se agitó la mezcla en el baño de hielo durante 15 minutos. Luego se sustituyó el baño de hielo por una cubrición calefactora y se sometió a reflujo la mezcla reaccional durante 20 minutos. Se enfrió la mezcla y se adicionaron con cuidado 100 g de hielo. Luego se filtró la mezcla, y se lavó el residuo con tetrahidrofurano. Se combinó el filtrado, se secó

y se evaporó. El residuo, cristalizado en cloruro de metileno/éter dio 7-cloro-5-fenil-2-metilamino-3H-tieno[2,3-e][1,4]diazepina, punto de fusión 246-249°. La muestra analítica se recristalizó en cloruro de metileno, punto de fusión 247-250°.

5.

Se introdujo cloruro de nitrosilo en una solución de 5,8 g (0,02 m) de 7-cloro-5-fenil-2-metilamino-3H-tieno[2,3-e][1,4]diazepina en 10 cc de cloruro de metileno y 50 cc de piridina hasta que se completó la reacción según el cromatograma de capa delgada.

10.

Se repartió la mezcla entre agua y tolueno. Se secó la fase orgánica y se evaporó. La cristalización del residuo en éter/hexano dio 7-cloro-2-(N-nitrosometilamino)-5-fenil-3H-tieno[2,3-e][1,4]diazepina en forma de cristales amarillos, punto de fusión 108-110°. Para el análisis se recristalizó en éter/hexano, punto de fusión 111-113°.

15.

EJEMPLO 81.

Se enfrió en un baño de hielo una solución de 50 g (0,161 m) de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona en 900 cc de tetrahydrofurano seco y 300 cc de benceno seco, se insufló metilamina hasta que se saturó la solución y se instaló con agitación una solución de 40 g (0,209 m) de tetracloruro de titanio en 100 cc de benceno. Al cabo de 4

20.

25.

horas a la temperatura del ambiente se adicionaron unos pocos gramos de hielo y se filtró la mezcla reaccional. Se lavó el precipitado varias veces con tetrahidrofurano caliente y se evaporaron los filtrados combinados. Se

5. repartió el residuo entre 250 cc de diclorometano y 200 cc de agua y se filtraron. Se separó la solución de diclorometano, se secó y se evaporó. Se recristalizó este residuo y el precipitado en una mezcla de tetrahidrofurano y etanol, lo que dio 7-cloro-5-(2-clorofenil)-2-metilamino-3H-tieno[2,3-c][1,4]diazepina. Para análisis se
10. recristalizó una muestra en una mezcla de tetrahidrofurano y hexano, lo que dio prismas de color amarillo pálido, punto de fusión 259-262°.

- Se enfrió en un baño de hielo una mezcla
15. de 40 g (0,123 m) de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-2-metilamino-3H-tieno[2,3-c][1,4]diazepina, 700 cc de diclorometano y 350 cc de piridina y se insufló cloruro de nitrosilo durante 20 minutos con agitación. Al cabo de 1 hora se prosiguió la insuflación durante 5 minutos más
20. y luego se adicionaron lentamente 600 cc de agua. Se separó la fase de diclorometano, se lavó con 200 cc de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el aceite en diclorometano y se filtró a través de 400 g de Florisil.
25. Esto se eluyó con diclorometano y luego con éter.

La cristalización de la fracción diclorometánica en una mezcla de éter y éter de petróleo dio 7-cloro-5-(2-clorofenil)-2-N-nitrosometilamino)-3H-tieno[2,3-e][1,4]diazepina y se obtuvo más producto de la fracción

5. etérea. Se recristalizó una muestra para análisis en una mezcla de éter y éter de petróleo, lo que dio prismas amarillos, punto de fusión 104-107°.

- Se agitó durante 5 minutos, bajo atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 3,4 g (0,03 m) de tercibutoxi-
10. do de potásico, 7 cc de dimetilmalonato y 20 cc de dimetilformamida. Después de la adición de 3,55 g (0,01 m) de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-2-(N-nitrosometilamino)-3H-tieno[2,3-e][1,4]diazepina, se agitó la mezcla y se calentó en el baño de vapor durante 5 minutos, se acidificó con la adición de 3 cc de ácido acético y se cristalizó con la adición lenta de agua. Se recogió el material precipitado, se lavó con agua y etanol y se disolvió en cloruro de metileno. Se sacó la solución y se evaporó y el residuo se cristalizó en etanol, lo que
15. dio 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2-dimetoximalonilidón-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepina en forma de cristales rosados que se recristalizaron en etanol para
20. análisis, punto de fusión 158-160°.

- Se calentó en reflujo bajo nitrógeno, durante 3 horas, una mezcla de 2,15 g (5 mmol) de 7-cloro-
- 25.

- 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2-dimetoximaloniliden-
-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepina, 50 cc de metanol y 0,7
g (1,25 mmol) de hidróxido potásico. Se evaporó parcial-
mente el disolvente y se repartió el residuo entre
5. cloruro de metileno y solución saturada de bicarbonato
sódico. Se secó la fase orgánica y se evaporó. Se
disolvió la 7-cloro-5-(2-clorofenil)-2,3-dihidro-2-
-(metoxicarbonilmetileno)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepina
en 20 cc de ácido acético glacial. Se adicionó nitrito
10. sódico (0,5 g) y se agitó la mezcla durante 15 minutos
a la temperatura del ambiente, se diluyó con agua y
se extrajo con cloruro de metileno. Se lavaron los
extractos con agua y solución de bicarbonato sódico,
se secaron y se evaporaron. La cristalización del
15. residuo en cloruro de metileno/éter y la recristaliza-
ción en tetrahidrofurano/metanol dio éster metílico de
ácido 7-cloro-5-(2-clorofenil)-alfa-hidroxiimino-3H-
-tieno[2,3-e][1,4]diacepin-2-acético en forma de crista-
les amarillos, punto de fusión 242-245^o (desc.).
20. Se disolvió con calentamiento en 30 cc de te-
trahidrofurano y 20 cc de etanol éster metílico de ácido
7-cloro-5-(2-clorofenil)-alfa-hidroxiimino-3H-tieno[3,2-f]
[1,4]diacepin-2-acético. Después de la adición de níquel
Raney (media cucharadita) se hidrógenó la mezcla durante
25. 45 minutos a la presión atmosférica. Se separó por filtra-

- ción el catalizador y se evaporó el filtrado. Se disolvió el residuo en 10 cc de metanol y se trató con 0,4 cc de ortoacetato de trietilo y 3 gotas de cloruro de hidrógeno etanólico. Después de calentarse en reflujo durante 10 minutos se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre cloruro de metileno y solución de bicarbonato sódico. Se secó la fase orgánica y se evaporó. La cromatografía del residuo sobre 10 g de gel de sílice utilizando cloruro de metileno/acetato de etilo 3:5 (v/v) y la cristalización del residuo obtenido después de la separación del eluyente en etanol dio 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a]tieno[3,2-f][1,4]diazepin-3-carboxilato, punto de fusión 211-212°.

EJEMPLO 82.

15. Se adicionaron 38 mg (0,001 m) de hidruro de litio-aluminio a 20 cc de éter bajo nitrógeno. Se enfrió la mezcla reaccional en un baño de hielo y se disolvió 0,2 g (0,000493 m) de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a]tieno[3,2-f][1,4]diazepin-3-carboxilato de metilo en 20 cc de tetrahidrofurano seco y se instiló con agitación a la mezcla reaccional. Después de una hora se adicionaron 5 cc de acetato de etilo seguido de 3 cc de una solución saturada de bicarbonato sódico. Se filtró la mezcla reaccional a través de Celite, que luego se lavó con diclorometano y los

filtrados combinados se evaporaron y cristalizaron en una mezcla de diclorometano y éter, lo que dio 8-cloro-6-(2-clorofenil)-3-hidroxi-metil-1-metil-4H-imidazo[1,5-a]tieno[3,2-f][1,4]diazepina. La recristalización en los mismos disolventes dio prismas de color blanco desteñido, punto de fusión 100-110°, reajustes, punto de fusión 190-194°.

EJEMPLO 83.

Se adicionó 0,1 g (0,000247 m) de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a]tieno[3,2-f][1,4]diazepin-3-carboxilato de metilo y 0,028 g (0,000493 m) de hidróxido potásico a 10 cc de metanol y 1 cc de agua. Se sometió a reflujo la mezcla reaccional durante 2 horas y se evaporó. Se disolvió el residuo en 10 cc de agua, se lavó con 10 cc de éter y luego se acidificó con ácido acético. Esto se extrajo con 30 cc de diclorometano, que se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró, se enfrió y se filtró. La recristalización del precipitado en una mezcla de diclorometano y éter dio ácido 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a]tieno[3,2-f][1,4]diazepin-3-carboxílico en forma de prismas blancos, punto de fusión 242-247°.

EJEMPLO 84.

Se adicionaron 0,46 g (0,0022 m) de pentacloruro de fósforo a 0,8 g (0,00204 m) de ácido

- 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a]tieno-
[3,2-a][1,4]diacepin-3-carboxílico en 100 cc de dicloro-
metano en un baño de hielo. Al cabo de 30 minutos se
insufló amoníaco durante 5 minutos con agitación.
5. Después de 2 horas se adicionaron 75 cc de agua y se
separó por filtración el producto. Se separó el dicloro-
metano, se secó y se evaporó. Se combinó el producto
obtenido por cristalización del residuo en etanol con
el primer precipitado y recristalizado en una mezcla de
10. cloroformo y etanol dio 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-
-4H-imidazo[1,5-a]tieno[3,2-f][1,4]diacepin-3-carboxamida
en forma de macarrones blancos, punto de fusión 300-305°.

EJEMPLO 85.

- Se enfrió en un baño de hielo una solución
15. de 6,8 g (0,0255 m) de 6,8-dihidro-3-etil-1-metil-4-
-fenilpirazolo[3,4-a][1,4]diacepin-7(1H)-ona en 125 cc
de tetrahidrofurano seco y 50 cc de benceno seco y
se insufló metilamina hasta que se saturó la solución.
Luego se instiló, con agitación, una solución de 6,3 g
20. (0,0331 m) de tetracloruro de titanio en 20 cc de benceno
y al cabo de 18 horas a la temperatura del ambiente se
sometió a reflujo la mezcla durante 30 minutos. Se
enfrió la solución, y se trató con 4 g de hielo. Se
filtró la mezcla reaccional y se lavó el precipitado con
25. tetrahidrofurano y luego con diclorometano. Se evaporaron

Los filtrados combinados hasta sequedad y se cristalizó el residuo en una mezcla de metanol y éter y se recristalizó en una mezcla de diclorometano y éter, lo que dio 3-etil-1,6-dihidro-1-metil-7-metilamino-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepina en forma de prismas de color blanco desteñido, punto de fusión 218-221^a.

5.

Se agitó en un baño de hielo una solución de 5,6 g (0,0199 m) de 3-etil-1,6-dihidro-1-metil-7-metilamino-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepina

10.

en 100 cc de diclorometano y 50 cc de piridina y se insufló cloruro de nitrosilo durante 10 minutos.

Después de 2 horas a la temperatura del ambiente se insufló cloruro de nitrosilo durante 5 minutos más.

15.

Se dejó reposar la mezcla durante 30 minutos cuando se vertió en 200 cc de agua helada. Se separó la fase orgánica, se lavó con 100 cc de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró a través de 100 g de Florisil.

Se lavó a fondo el Florisil con éter y se evaporaron los filtrados combinados hasta sequedad. El derivado

20.

N-nitroso intermediario no se purificó ulteriormente, pero se utilizó en la etapa siguiente como sigue.

Se trató una mezcla de 14 cc de dimetil-malonato y 35 cc de N,N-dimetilformamida con 6,5 g (0,0580 m) de tercibutóxido potásico y después de agitarse durante 5 minutos se adicionó una solución del compuesto N-ni-

25.

- troso, preparado como se ha descrito anteriormente, en 10 cc de N,N-dimetilformamida. Se calentó la mezcla resultante en el baño de vapor durante 5 minutos, se enfrió y se adicionaron 6 cc de ácido acético glacial. A continuación se virtió la mezcla reaccional en 300 cc de agua helada, y después de 15 minutos se decantó la solución. Se disolvió el aceite restante en 75 cc de diclorometano, que se lavó con 50 cc de hidróxido amónico diluido, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se cromatografió a través de Florisil. Se eluyó la columna primero con diclorometano, luego con éter y por último con acetato de etilo. Se combinaron las fracciones etéreas y de acetato de etilo y se evaporaron. Se cristalizó el residuo y se recristalizó en metanol, lo que dio
5. éster dimetílico de ácido (3-etil-6,8-dihidro-1-metil-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-iliden)-malónico en forma de macarrones de color blanco desteñido, punto de fusión 145-148°.
10. Se trató una solución de 1,7 g (0,00445 m) de éster dimetílico de ácido (3-etil-6,8-dihidro-1-metil-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-iliden)malónico en 40 cc de metanol con una solución de 0,56 g (0,01 m) de hidróxido potásico y se sometió a reflujo la solución durante 2 horas y media. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre 50 cc de diclorometano
- 15.
- 20.
- 25.

- y 30 cc de agua. Se acidificó primero la fase acuosa con ácido clorhídrico, luego se alcalinizó con hidróxido amónico y se extrajo con 75 cc de diclorometano. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron a través de Florisil.
5. Se eluyó el Florisil con éter y luego con acetato de etilo. Se combinaron los eluyentes y se evaporaron, lo que dio el monoéster bruto en forma de un aceite. Este producto no se purificó ulteriormente, sino que se
10. disolvió en 10 cc de ácido acético glacial y se trató con 0,35 g (0,005 m) de nitrito sódico con agitación. Después de 45 minutos se vertió la mezcla reaccional en 100 cc de agua, lo cual se extrajo con 75 cc de diclorometano. Se lavó la fase orgánica con 50 cc de solución
15. diluida de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en una mezcla de acetato de etilo y éter. La recristalización en una mezcla de diclorometano y éter dio éster metílico de ácido 3-etil-1,6-dihidro-
20. -alfa-hidroxiimido-1-metil-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4] diacepín-7-acético en forma de macarrones de color blanco desteñido, punto de fusión 225-227°.
- Se trató una solución de 0,35 g (0,000986 m) de éster metílico de ácido 3-etil-1,6-dihidro-alfa-hidro-
25. xi-imino-1-metil-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4] diacepín-7-

5. -acético en 20 cc de tetrahidrofurano seco y 25 cc de metanol con 2 cc (0,0109 m) de trietilortoacetato y 1 espátula de níquel Raney. Se hidrogenó la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente y a la presión atmosférica durante 2 horas y media. Se separó el catalizador por filtración y se lavó el níquel consumido como metanol. Se evaporaron los filtrados combinados y se disolvió el residuo en 50 cc de diclorometano. Se lavó la solución con 40 cc de hidróxido amónico diluido, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad. Se sometió a reflujo el residuo durante 20 minutos en una solución de 50 cc de metanol, conteniendo 2 cc (0,109 m) de trietilortoacetato y 0,2 cc (0,00114 m) de cloruro de hidrógeno etanólico 5,7 N. Se separaron los disolventes mediante evaporación bajo presión reducida y se disolvió el residuo en diclorometano, lo cual se lavó luego con hidróxido amónico diluido, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. Se reveló el producto bruto, obtenido en forma de aceite, sobre tres placas de gruesa capa de gel de sílice en una mezcla de metanol al 5% en acetato de etilo. El producto que mostró un Rf de 0,5 se separó por rascado, se agitó con metanol y se filtró. Se evaporó la solución y se cristalizó el residuo en éter, lo que dio éster metílico de ácido 3-etil-1,6-dihidro-1,9-dimetil-4-fenil-imidazol[1,5-a]-pira-

zolo[4,3-f][1,4]diazepin-7-carboxílico en forma de prismas blancos, punto de fusión 181-184^a.

EJEMPLO 86.

5. Se calentó en reflujo, durante 3 horas, una mezcla de 31 g (0,075 m) de 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-2-(dimetoximaloniliden)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepona, 4 g (0,095 m) de hidróxido sódico, 300 cc de metanol y 5 cc de agua. Después de enfriarse, se diluyó la mezcla en agua, se recogieron los cristales precipitados y se recrystalizaron en metanol, lo que dio 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-2-(metoxicarbonilmetileno)-fenil-2H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 215-216^a.

15. Se adicionó nitrito sódico (1,4 g 0,02 m) a una solución de 6,8 g (0,02 m) de 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-2-(metoxicarbonil-metilen)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina en 100 cc de ácido acético glacial. Después de agitarse durante 15 minutos a la temperatura del ambiente se diluyó la mezcla reaccional con 10 cc de agua. Se recogieron los cristales, se lavaron con agua y se secaron, lo que dio 4-óxido de éster metílico de ácido 7-cloro-alfa-hidroxiimino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-acético en forma de un producto amarillo, punto de fusión 237-239^a (desc.). La muestra analítica se recrystalizó en dimetilformamida/metanol.

20.

25.

y presentó el mismo punto de fusión.

EJEMPLO 87.

5. Se adicionó 1,8 g (0,039 m) de 54% de hidruro sódico bajo argón y con agitación a una solución de 10 g (0,0264 m) de 5-(2-fluorofenil)-7-yodo-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 140 cc de tetrahidrofurano seco. Se sometió a reflujo la mezcla reaccional durante 1 hora, se enfrió a 0° y se adicionaron 10,8 g (0,0422 m) de cloruro fosforodimorfolínico. Al cabo de 10. 18 horas se filtró la solución, se concentró hasta volumen reducido y se adicionó éter. Se filtró el sólido y se recristalizó en una mezcla de diclorometano y éter, lo que dio 5-(2-fluorofenil)-7-yodo-2-bis(morfolino)-fosfiniloxi-3H-1,4-benzodiazepina en forma de 15. placas blancas, punto de fusión 104-112°.

EJEMPLO 88.

20. Se trató bajo argón una suspensión agitada de hidruro sódico al 54% en dispersión de aceite mineral (3,35 g, 0,075 m) en 267 cc de dimetilformamida con 17,5 g (0,08 m) de acetamidomalonato de dietilo en varias porciones. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 30 minutos más y luego se trató con 26,7 g (0,05 m) de 7-bromo-2-[bis(morfolino)fosfiniloxi]-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepina en una 25. ción. Se prosiguió durante 7 horas la agitación bajo ar-

- gón a la temperatura del ambiente. Se vertió la mezcla oscura sobre ácido acético-hielo y se diluyó con agua, lo que dio un sólido de color amarillo verdusco. Se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó al aire en el embudo. Se cromatografiaron unos 7 g del sólido sobre gel de sílico y se eluyó con acetato de etilo, lo que dio sólido amorfo que mostró una mancha sobre cromatografía de capa delgada (acetato de etilo); Rf 0,5. El sólido cristalizó cuando se agitó con una pequeña cantidad de isopropanol. La recristalización de la muestra en isopropanol dio éster dietílico de ácido acetilamino[7-bromo-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiacepin-2-il]malónico en forma de placas de color tostado claro, punto de fusión 178-180A.
15. EJEMPLO 89
- Se adicionó pentacloruro de fósforo, 0,46 g (2,2 mmol) a una suspensión de 0,75 g (2 mmol) de ácido 8-cloro-6-(2-cloro-fenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a]tieno[3,2-f][1,4]diacepin-3-carboxílico en 50 cc de cloruro de metileno. Después de agitarse bajo nitrógeno en un baño de hielo durante 30 minutos se introdujo dimetilamina hasta que se volvió alcalina la mezcla reaccional. Se agitó durante 30 minutos a la temperatura del ambiente y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, se secó y se evaporó. La cristalización del residuo en

5. acetato de etilo/éster dio 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1, N, N-trimetil-4H-imidazo[1,5-a]tieno[3,2-f][1,4]diazepin-3-carboxamida en forma de cristales de color blanco desteñido que se recrystalizaron en acetato de etilo para análisis, punto de fusión 197-200°.

EJEMPLO 90.

10. Se enfrió a -73° una solución de 4,15 g (20,1 mmol) de N-óxido de etil-2-[(fenil-metilen)amino]acetato en 200 cc de tetrahidrofurano y se instilaron lentamente 13,2 cc (21,2 mmol) de n-butil-litio en hexano. Al cabo de 15 minutos se instiló lentamente una solución de 10,15 g (20 mmol) de 7-cloro-2-di(morfolino)fosfiniloxi-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepina en 225 cc de tetra-
15. hidrofurano y se dejó calentar la suspensión de color pardo oscuro hasta la temperatura del ambiente y se agitó durante una noche. Se enfrió la mezcla con 3 cc de agua y se separó el disolvente en vacío. Se diluyó el residuo con 300 cc de agua y se extrajo repetidamente con éter. Se lavaron las capas orgánicas combinadas
20. dos veces con agua, una vez con salmuera, se secaron con sulfato magnésico anhidro y se concentraron en vacío, lo que dio el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo claro. La recrystalización en acetona acuosa dio 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-fenil-4H-imidazo-
25. [1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de etilo en

forma de un sólido cristalino blanco. La concentración de las aguas madres dio un ulterior rendimiento del producto final.

■ E. Buehler y G.B. Brown, J. Org. Chem., 32, 265 (1967).

5. EJEMPLO 91.

Se calentó en reflujo durante 10 minutos, sobre tamices moleculares 5A, una mezcla de 375 mg de 2-[(amino)-metoxicarbonilmetileno]-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina, 20 cc de tolueno y 0,5 cc de benzaldehido. Después de la adición de 1 g de dióxido de manganeso activado se continuó el reflujo durante otros 10 minutos. Se filtró la mezcla sobre Celite y se evaporó el filtrado. Se recogió el residuo cristalino con éter y se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano lo que dio cristales descoloridos de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo con punto de fusión 272-275°C.

EJEMPLO 92.

Se enfrió en agua helada una solución de 94,6 g (0,3 m) de 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 2 l de tetrahidrofurano y 300 cc de benceno y se saturó con metilamina. Se adicionó a través de un embudo de goteo una solución de 40,2 cc (0,36 m) de tetracloruro de titanio en 300 cc de benceno. Después de la adición se agitó la mezcla

- y se sometió a reflujo durante 3 horas. Se adicionó lentamente agua (300 cc) a la mezcla reaccional enfriada. Se separaron por filtración los sólidos inorgánicos y se lavaron bien con tetrahidrofurano. Se separó el agua del filtrado y se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evaporó. Se cromatografió el residuo sobre 500 g de gel de sílice utilizando etanol al 10% (v/v) en cloruro de metileno. La cristalización de las fracciones limpiadas en cloruro de metileno/etanol dio 5-(2-clorofenil)-7-nitro-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina en forma de un producto amarillo con punto de fusión 219-221^o.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- Se adicionó en tres porciones nitrito sódico (8,63 g, 0,125 m) durante 15 minutos a una solución de 33,9 g (0,1 m) de 5-(2-clorofenil)-7-nitro-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina en 200 cc de ácido acético glacial. Después de la adición se prosiguió la agitación durante 1 hora y media a la temperatura del ambiente y se precipitó el producto mediante la adición de agua. Se recogieron los sólidos amarillos, se lavaron con agua, se secaron por succión y se recrystalizaron en etanol, lo que dio 5-(2-clorofenil)-7-nitro-2-(N-nitrosometilamino)-3H-1,4-benzodiazepina en forma de cristales amarillos con punto de fusión de 164-166^o. La muestra analítica, se recrystalizó en cloruro de metileno/etanol, punto de fusión 167-169^o.

EJEMPLO 93.

5. Se enfrió en un baño de hielo una solución de 23,6 g (0,10 moles) de 1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 1 litro de tetrahidrofurano (conteniendo alrededor de 20 moles de monometilamina). A esta mezcla se adicionó 14 cc ($d=1,73$, 0,125 moles) de tetracloruro de titanio en 200 cc de benceno.

10. Se agitó esta mezcla a la temperatura del ambiente durante dos días. Se destruyó el complejo de titanio con 20 cc de agua. Se separaron por filtración las sales inorgánicas que precipitaron. Se evaporó el disolvente en vacío, se repartió el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se separó por filtración un sólido amorfo incoloro de punto de fusión 227-229°.

15. Se obtuvo una muestra adicional, punto de fusión 226-228°, de un sólido incoloro a partir de las aguas madres de cloruro de metileno después de secado sobre sulfato sódico anhidro, evaporación hasta sequedad y cristalización en acetato de etilo.

20. Se preparó una muestra analítica mediante recristalización en dimetilformamida, lo que dio prismas incoloros, de punto de fusión 227-229°C.

25. Se adicionaron 100 cc de una solución saturada de cloruro de nitrosilo en anhidro acético a una solución agitada y enfriada (10°) de 10,0 g (0,04 m)

- de 2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 100 cc de piridina. Se agitó la solución durante 3 horas y media durante cuyo tiempo se dejó que se calentara a la temperatura del ambiente. Se vertió la solución en
5. 300 cc de agua helada, y se extrajo la solución acuosa con cinco porciones de 150 cc de cloruro de metileno. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, se secaron (CaSO_4), y se separó el disolvente bajo presión reducida, lo que dio un semi-sólido oscuro,
10. La cromatografía en 500 g de gel de sílice (elución de cloroformo) dio la 2-(N-nitrosometilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 192-199^a (desc.).

EJEMPLO 94.

- Se adicionó 1,05 g (0,25 m) de dispersión
15. de hidruro sódico al 57% en aceite mineral a una solución agitada de 6 g (0,02 m) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-clorofenil)-3-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 100 cc de tetrahidrofurano seco. Se dispuso la mezcla bajo argón y se sometió a reflujo durante 1 hora.
20. Después de enfriamiento a la temperatura del ambiente se trató la mezcla con 7,4 g (0,03 m) de cloruro dimorfolinofosfónico y se prosiguió la agitación bajo argón a la temperatura del ambiente durante 2 horas. Se filtró la mezcla y se evaporó a presión reducida
25. lo que dio un residuo gomoso. La agitación de la goma

con 100 cc de éter anhidro dio cristales blancos que se recogieron mediante filtración, se lavaron con un poco de éter y se secaron al aire. Se obtuvo la 7-cloro-2-di-(morfolino)-fosfiniloxi-5-(2-fluorofenil)-3-metil-3H-1,4-benzodiazepina con un punto de fusión de 90-95°.

EJEMPLO 95.

Se trató, bajo atmósfera, de argón, una solución de 19,3 g (0,06 m) de 1,3-dihidro-7-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 300 cc de tetrahidrofurano seco con 3,1 g (0,075 m) de una suspensión al 57% de hidruro sódico en aceite mineral. Se calentó la mezcla bajo reflujo durante 1 hora, se enfrió a la temperatura del ambiente al adicionarse 22,2 g (0,087 m) de cloruro dimorfolinofosfónico. Se dejó en agitación la mezcla durante 2 horas a la temperatura del ambiente y luego se dejó reposar durante una noche. Se separó el cloruro sódico por filtración y se obtuvo, mediante separación del disolvente y cristalización del residuo en éter, la 7-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-[bis(morfolino)fosfiniloxil]-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina bruta.

EJEMPLO 96.

Se enfrió en un baño de hielo una solución de 56,4 g (0,20 moles) de 1,3-dihidro-7-etil-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 2,0 litros de

tetrahidrofurano conteniendo 4 moles de monometilamina. A ello se adicionaron 33,0 cc (0,30 mol) de tetracloruro de titanio en 350 cc de benceno. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 3 días.

5. Se descompuso el tetracloruro de titanio con 100 cc de agua. Se separaron las sales inorgánicas mediante filtración. El filtrado se evaporó hasta sequedad en vacío. Se repartio el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se secó la fase de cloruro de metileno sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó hasta sequedad en vacío. El residuo con la cristalización en acetonitrilo dio 7-etil-5-(2-fluorofenil)-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina en forma de prismas de color amarillo claro, punto de fusión 172-174°.
10. Se preparó una muestra analítica mediante recristalización en acetonitrilo, lo que dio prismas de color amarillo claro, punto de fusión 172-174°.
15. Se adicionó nitrito sódico en tres porciones (8,6 g, 0,125 m) durante un periodo de media hora a una solución de 29,5 g (0,1 m) de 7-etil-5-(2-fluorofenil)-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina en 100 cc de ácido acético glacial. Después de agitarse durante otra media hora a la temperatura del ambiente se diluyó la mezcla con agua helada y se extrajo con clorpro de metileno. Se lavaron los extractos con agua
- 20.
- 25.

tetrahidrofurano conteniendo 4 moles de monometilamina. A ello se adicionaron 33,0 cc (0,30 mol) de tetracloruro de titanio en 350 cc de benceno. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 3 días.

5. Se descompuso el tetracloruro de titanio con 100 cc de agua. Se separaron las sales inorgánicas mediante filtración. El filtrado se evaporó hasta sequedad en vacío. Se repartió el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se secó la fase de cloruro de metileno sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó hasta sequedad en vacío. El residuo con la cristalización en acetonitrilo dió 7-etil-5-(2-fluorofenil)-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina en forma de prismas de color amarillo claro, punto de fusión 172-174°.
10. Se preparó una muestra analítica mediante recristalización en acetonitrilo, lo que dió prismas de color amarillo claro, punto de fusión 172-174°.

15. Se preparó una muestra analítica mediante recristalización en acetonitrilo, lo que dió prismas de color amarillo claro, punto de fusión 172-174°.
20. Se adicionó nitrito sódico en tres porciones (8,6 g, 0,125 m) durante un período de media hora a una solución de 29,5 g (0,1 m) de 7-etil-5-(2-fluorofenil)-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina en 100 cc de ácido acético glacial. Después de agitarse durante otra media hora a la temperatura del ambiente se diluyó la mezcla con agua helada y se extrajo con cloruro de metileno. Se lavaron los extractos con agua
- 25.

y bicarbonato acuoso, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron, lo que dió 7-etil-5-(2-fluorofenil)-2-(N-nitrosometilamino)-3H-1,4-benzodiazepina bruta en forma de un aceite amarillo.

5. EJEMPLO 97

Método A: Preparación de éster metílico de ácido

7-etil-1,9-dimetil-6-fenil-4H,9H-imidazo[1,5-a]pirazolo-[4,3-f][1,4]diazepin-3-carboxílico

- Se trató una solución de 0,35 g (0,000986 M) de éster metílico de ácido 3-etil-1,6-dihidro-alfa-hidroxiimino-1-metil-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7-acético en 20 cc de tetrahidrofurano seco y 25 cc de metanol con 2 cc (0,0109 M) de trietilortoacetato y 1 espátula de níquel Raney. Se hidrogenó la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente y presión atmosférica durante 2 horas y media. Se separó el catalizador por filtración y se lavó el níquel agotado con metanol. Se evaporaron los filtrados combinados, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron hasta sequedad. Se sometió a reflujo el residuo durante 20 minutos en una solución de 50 cc de metanol, conteniendo 2 cc (0,109 M) de trietilortoacetato y 0,2 cc (0,00114 M) de cloruro de hidrógeno etanólico 5,7 N. Se separaron los disolventes mediante evaporación bajo presión reducida y se disolvió el
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

- residuo en diclorometano, el cual se lavó luego con hidróxido amónico diluido, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El producto bruto, obtenido en un aceite se reveló sobre tres placas de gruesa capa de gel de sílice en una mezcla de metanol al 50% en acetato de etilo. El producto, que tenía un Rf de 0,5 se separó por rascado, se agitó con metanol y se filtró. Se evaporó la solución y se recristalizó el residuo en éter, lo que dió el producto puro en forma de prismas blancos, punto de fusión 186-189a.
- 5.
- 10.

Método B - Ester metílico de ácido 7-etil-1,9-dimetil-6-fenil-4H,9H-imidazo[1,5-a]pirazolo[4,3-f][1,4]diaocepin-3-carboxílico.

- Se trató una solución agitada de 0,2 g (0,000567 M) de éster metílico de ácido 3-etil-1,6-dihidro-alfa-hidroxiimino-1-metil-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4]diaocepin-7-acético en 10 cc de diclorometano y 0,35 cc de ácido acético con 0,4 g (0,0061 M) de polvo de zinc y se prosiguió la agitación durante 5 minutos. Se filtró la mezcla reaccional y se lavó el polvo de zinc con diclorometano y tetrahidrofurano. Los filtrados combinados se trataron a continuación con 0,3 cc (0,00164 m) de trietilortoacetato. Se evaporó la mezcla bajo presión reducida y se calentó el residuo bajo reflujo durante 1 minuto en una solución
- 15.
- 20.
- 25.

- de 15 cc de acetato de etilo que contenía 0,3 cc de trietilortoacetato. Se evaporó la solución y se reveló sobre 2 placas de gruesa capa de gel de sílice en una solución de acetato de etilo conteniendo metanol (10%). Se separó por raspado el área con un RF de 0,2-0,4 y se lavó con metanol. Se filtró la solución metanólica y se evaporó. La cristalización del residuo en acetato de etilo y la recristalización en una mezcla de acetato de etilo y éter dió el producto final en forma de macarrones de color blanco, punto de fusión 186-189^o.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 98

8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-(2-piridil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo

- Se calentó en reflujo durante 10 minutos una mezcla de 8,5 g (0,02 m) de 2-[(amino)metoxicarbonilmetilen]-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-etanolato, 200 cc de tolueno, 4 cc de piridil-2-carboxaldehído y 15 g de tamices moleculares 4A. Después de la adición de 20 g de dióxido de manganeso activado se prosiguió el calentamiento y la agitación durante otros 10 minutos. Se filtró la mezcla sobre Celite y se evaporó el filtrado. La cristalización del residuo en acetato de etilo/éter dió cristales de color blanco desteñido con punto de fusión 282-285^o. La muestra analítica se recristalizó en
- 15.
- 20.
- 25.

cloruro de metileno/acetato de etilo, punto de fusión 283-285a.

EJEMPLO 99

8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-propil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato

5.

Se agitó a la temperatura del ambiente durante 15 minutos una mezcla de 4,5 g (0,0107 m) de 2-[(amino)-metoxycarbonil-metilen]-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-etanolato, 100 cc de cloruro de metileno, 2 cc de butilaldehído y 5 g de tamícos moleculares 5A. Luego se adicionó dióxido de manganeso activado 10 g, y se prosiguió la agitación durante 15 minutos más. Se filtró la mezcla sobre Celite y se evaporó el filtrado. La cristalización del residuo en

10.

15.

éter dió un producto final con punto de fusión 196-198a. La muestra analítica se recrystalizó en acetato de etilo/tetrahidrofurano/hexano, punto de fusión 197-198a.

EJEMPLO 100

8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-isopropil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo

20.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 231, pero substituyendo butilaldehído por isobutilaldehído se obtuvo un producto final, cristalizado en éter. Para el análisis éste se recrystalizó en acetato de etilo / tetrahidrofurano/hexano, punto de fusión 234-235a.

25.

EJEMPLO 101

8-cloro-1-clorometil-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a]
[1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo

- Se adicionó una solución de cloroacetaldehído,
5. 5 cc, que se preparó calentando una mezcla de 50 cc de ácido clorhídrico 2N y 50 cc de cloroacetaldehído-dimetilacetal durante 30 minutos en reflujo, a una solución de 4,5 g (0,0107 mol) de 2-[(amino)metoxicarbonil-metilen]-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-etanolato en 200 cc de cloruro de metileno. Después de agitarse durante 15 minutos se repartió la mezcla reaccional entre cloruro de metileno y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se secó la fase orgánica y se trató con 12 g de dióxido de manganeso activado.
10. Después de agitarse durante 15 minutos a la temperatura del ambiente se separó por filtración el MnO_2 sobre Celite y se evaporó el filtrado. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/éter dió el producto final. La muestra analítica se purificó mediante cromatografía sobre una cantidad 30 veces superior de gel de sílice utilizando cloruro de metileno/acetato de etilo 7:3 (v/v). Se cristalizó el producto puro en éter, punto de fusión 237-239°, desc.
15. Después de agitarse durante 15 minutos a la temperatura del ambiente se separó por filtración el MnO_2 sobre Celite y se evaporó el filtrado. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/éter dió el producto final. La muestra analítica se purificó mediante cromatografía sobre una cantidad 30 veces superior de gel de sílice utilizando cloruro de metileno/acetato de etilo 7:3 (v/v). Se cristalizó el producto puro en éter, punto de fusión 237-239°, desc.
20. Después de agitarse durante 15 minutos a la temperatura del ambiente se separó por filtración el MnO_2 sobre Celite y se evaporó el filtrado. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/éter dió el producto final. La muestra analítica se purificó mediante cromatografía sobre una cantidad 30 veces superior de gel de sílice utilizando cloruro de metileno/acetato de etilo 7:3 (v/v). Se cristalizó el producto puro en éter, punto de fusión 237-239°, desc.

EJEMPLO 102

25. 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-4H-

análisis, se recrystalizó en cloruro de metileno/metanol/
acetato de etilo, punto de fusión 262-265a, deso.

EJEMPLO 104

8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-(2-piridil)-4H-imidazo[1,5-a]

5. [1,4]benzodiazepin-3-carboxamida

- Se adicionó pentacloruro de fósforo, 3 g (0,0145 mol), a una suspensión de 4 g (0,0089 mol) de ácido 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-(2-piridil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico en 250 cc de cloruro de metileno enfriado con hielo/agua. Después de agitarse durante 30 minutos sobre hielo/agua, se introdujo amoníaco gaseoso hasta que la mezcla mostró reacción alcalina. Luego se adicionó amoníaco acuoso, 20 cc, y 200 cc de cloruro de metileno y se prosiguió la agitación durante 15 minutos. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato sódico y se pasó sobre una almohadilla de gel de sílice utilizando 5% (v/v) de etanol en cloruro de metileno. Se evaporó la solución y se cristalizó el residuo en etanol/acetato de etilo, lo que dió cristales de color blanco desteñido que se recrystalizaron para el análisis en cloruro de metileno/acetato de etilo, punto de fusión 255-257a, reajuste y nueva fusión a 275-278a.

EJEMPLO 105

25. 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-propil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]

-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo

- Se adicionó dimetilamina, 5 cc, y 2 cc de acroleina a una solución de 4,5 g (0,0107 mol) de 2-[(amino)metoxicarbonilmetilen]-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-etanolato en 100 cc de cloruro de metileno. Después de agitarse durante 10 minutos a las temperatura del ambiente se prosiguió la agitación durante 15 minutos. Se separ por filtración MnO_2 sobre Celite y se evaporó el filtrado.
10. La cristalización del residuo en etanol/éter dió el producto final que se recristalizó en acetato de etilo/metanol/hexano para el análisis, punto de fusión 203-204°.

EJEMPLO 103

15. Acido 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-(2-piridil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico
- Se calentó en reflujo durante 4 horas una mezcla de 4,3 g (0,009 mol) de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-(2-piridil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo, 200 cc de metanol, 10 cc de agua y 1,7 g (0,03 m) de hidróxido potásico. Después de parcial evaporación del disolvente se acidificó el residuo con ácido acético glacial y se diluyó con agua. Se recogió el producto precipitado, se lavó con agua
25. y se secó, lo que dió material cristalino que, para el

-benzodiazepin-3-carboxamida

5. La reacción de 1,5 g (3,5 mmol) de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-propil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo con 20 cc de amoníaco metanólico dió, bajo las condiciones descritas en el ejemplo 106, un producto final, cristalizado en cloruro de metileno/etanol, punto de fusión 298-300.

EJEMPLO 106

10. 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-isopropil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamida

15. Se calentó en una autoclave a 130°, durante 20 horas, una mezcla de 1,3 g (3 mmol) de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-isopropil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo y 20 cc de metanol conteniendo 20 % en peso de amoníaco. Se evaporó el disolvente y se cristalizó el residuo en cloruro de metileno/etanol lo que dió el producto final con punto de fusión 328-330°. La muestra analítica se recrystalizó en los mismos disolventes.

20. EJEMPLO 107

8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamida

25. Se calentó en la bomba a 130°, durante 20 horas, una mezcla de 0,46 g de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo y 20 cc de metanol conteniendo 20 % en peso de amoníaco. Se evaporó el disolvente y se cristalizó el residuo en cloruro de metileno/etanol lo que dió el producto final con punto de fusión 328-330°. La muestra analítica se recrystalizó en los mismos disolventes.

pin-3-carboxilato de metilo y 10 cc de metanol con -
teniendo 20 % de amoníaco. Se evaporó el disolvente
y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice
(7 g) utilizando 20% de etanol en cloruro de metileno,

5. La cristalización de las fracciones límpidas en 2-propanol dió el producto puro con punto de fusión 249-251º.

EJEMPLO 108

8-cloro-6-(2-clorofenil)-N-metil-1-metilaminometil-4H-
-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamida

10. Se adicionó una solución de metilamina en tetrahidrofurano, 75 cc, conteniendo metilamina al 20 %, a una solución de 3 g (6,9 mmol) de 8-cloro-1-cloro-metil-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo en 50 cc de tetrahidrofurano.
15. Se calentó la mezcla hasta 100º durante 18 horas en un recipiente cerrado. Se evaporó el disolvente y se cristalizó el residuo en etanol, lo que dió el producto final el cual se purificó mediante cromatografía sobre 50 g de gel de sílice utilizando 5% (v/v) de etanol
20. en cloruro de metileno. Las fracciones límpidas combinadas dieron, después de evaporación y cristalización en cloruro de metileno/etanol, el producto con punto de fusión 270-273º.

EJEMPLO 109

25. 1-aminometil-8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a]

[1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo, clorhidrato

- Se hidrogenó durante 2 horas a la presión atmosférica, utilizando níquel Raney como catalizador, una solución de 2,4 g (5,4 mmol) de 1-azido-metil-8-
5. -cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo en 50 cc de tetrahidrofurano y 50 cc de etanol. Se separó el catalizador mediante filtración y se evaporó el filtrado. Se disolvió el residuo en 2-propanol y se trató la solución con 5 mmol
10. de cloruro de hidrógeno etanólico. Se recogió el clorhidrato precipitado y se recristalizó en 2-propanol/metanol, lo que dió el producto con punto de fusión 265-270° deso. La muestra analítica se recristalizó en los mismos disolventes, punto de fusión 270-275° deso.

15. EJEMPLO 110

8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-dimetilaminometil-4H-imidazo
[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo

- Se calentó en un tubo cerrado a 100°, durante 3 horas, una mezcla de 0,435 g (1 mmol) de 8-cloro-1-
20. -clorometil-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-3-carboxilato de metilo, 15 cc de tetrahidrofurano y 1,5 cc de dimetilamina. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre cloruro de metileno y solución acuosa de bicarbonato sódico.
- 25.

La fase orgánica se secó y se evaporó y el residuo se cristalizó en éter, lo que dió el producto final. La muestra analítica se recristalizó en acetato de etilo/hexano, punto de fusión 181-183^o.

5. EJEMPLO 111

1-azidometil-8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a]
[1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo

Se calentó en reflujo durante 5 minutos una mezcla de 2,18 g (5 mmol) de 8-cloro-1-clorometil-6-
10. -(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-
-3-carboxilato de metilo, 0,65 g (10 mmol) de azida
sódica y 30 cc de dimetilformamida. Se precipitó el
producto con la adición de agua, se recogió y se disol-
vió en cloruro de metileno. Se secó la solución y se eva-
15. poró. La cristalización en acetato de etilo/éter dió cris-
tales incoloros con punto de fusión 187-189^o. La muestra
analítica se recristalizó en acetato de etilo/hexano,
punto de fusión 188-190^o.

EJEMPLO 112

20. 1-acetoximetil-8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a]
[1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo

Se calentó en reflujo durante 10 minutos
bajo atmósfera de nitrógeno una mezcla de 0,435 g (1
mmol) de 8-cloro-1-clorometil-6-(2-clorofenil)-4H-
25. -imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de

- metilo, 0,5 g de acetato sódico y 20 cc de dimetil -
formamida. Se separó el disolvente bajo presión
reducida y se repartió el residuo entre agua y cloruro
de metileno. Se secó la fase de cloruro de metileno y
5. se evaporó y el residuo se cromatografió sobre 7 g de
gel de sílice utilizando 30% (v/v) de acetato de etilo
en cloruro de metileno. La cristalización de las
fracciones límpidas combinadas en éter dió el producto
final con punto de fusión 186-188°. Para el análisis
10. se recristalizó en cloruro de metileno/éter/hexano.

EJEMPLO 113

1-aminometil-8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a]
[1,4]benzodiazepin-3-carboxamida clorhidrato hemihidrato
hemisopropanolato

15. Se hidrogenó durante 1 hora y media a la pre -
sión atmosférica con níquel Raney en calidad de cata -
lizador una solución de 2 g (4,65 mmol) de 1-azido-
metil-8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]
benzodiazepin-3-carboxamida en 150 cc de tetrahidrofurano
20. y 75 cc de etanol. Se separó el catalizador mediante
filtración y se evaporó el filtrado. La cristalización
en etanol/éter dió el producto final con punto de fusión
230-235° que se convirtió en el clorhidrato como sigue:
se disolvió 1,2 g de la base anterior en una mezcla de
25. etanol y metanol caliente. Se adicionó cloruro de

5. hidrógeno etanólico (3 mmol). Se concentró la mezcla y se cristalizó el clorhidrato con la adición de iso - propanol y enfriamiento. Se recogieron los cristales, se lavaron con 2-propanol y éter, lo que dió el producto con punto de fusión 250-260°. La muestra analítica se recrystalizó en metanol/2-propanol, lo que dió cristales que se analizaron para un hemidrato hemisopropanolato, punto de fusión 250-260° indefinido.

EJEMPLO 114

10. 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-dimetilaminoetil-4H-imidazo-
[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamida

- Se calentó durante 16 horas a 130°, en una autoclave, una mezcla de 0,44 g (1 mmol) de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-dimetilaminometil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo y 15 cc de metanol conteniendo 20% de amoníaco. Se evaporó el disolvente y se cristalizó el residuo en etanol/éter, lo que dió el producto final. La muestra analítica se purificó haciéndola pasar sobre gel de sílice utilizando cloruro de metileno/acetato de etilo 1:1 (v/v) y cristalización en acetato de etilo, punto de fusión 242-245°.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 115

25. 1-azidometil-8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a]
[1,4]benzodiazepin-3-carboxamida

- Se calentó en reflujo, durante 3 horas, una mezcla de 4,4 g (0,01 mol) de 1-azidometil-8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo, 200 cc de metanol, 10 cc de
5. agua y 1,7 g (0,03 mol) de hidróxido potásico. Después de la evaporación parcial se acidificó la mezcla con ácido acético glacial y se diluyó con agua. Se recogió el producto precipitado y se disolvió en cloruro de metileno. Se secó la solución y se evaporó y el residuo
10. se cristalizó en cloruro de metileno/acetato de etilo/hexano, lo que dió ácido 1-azidometil-8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico el cual se convirtió en la amida como sigue: Se adicionó pentacloruro de fósforo 2,1 g (0,01 mol)
15. a una suspensión del material anterior en 200 cc de cloruro de metileno y se agitó la mezcla en agua e hielo durante 20 minutos. Luego se introdujo una corriente de amoníaco hasta que la mezcla reaccional resultó alcalina. Después de agitarse durante 15 minutos
20. más se adicionó amoníaco acuoso y se prosiguió la agitación durante 1 hora a la temperatura del ambiente. Se diluyó la mezcla con cloruro de metileno y se lavó con solución saturada de cloruro sódico. Se secó la fase orgánica y se evaporó. Se cromatografió el residuo
25. sobre 120 g de gel de sílice utilizando 2,5 % (v/v)

- de etanol en cloruro de metileno. Se combinaron las fracciones límpidas y se cristalizó el residuo en etanol, lo que dió el producto final con punto de fusión 258-260°, descomposición. La muestra analítica se recrystalizó en cloruro de metileno/acetato de etilo.

EJEMPLO 116

8-cloro-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo

- Se adicionó níquel Raney, 2 cucharaditas, a una solución de 10 g (0,028 mol) de éster metílico de ácido 7-cloro-alfa-hidroximino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-acético en una mezcla de 200 cc de metanol y 200 cc de tetrahidrofurano. Se hidrogenó la mezcla a la presión atmosférica durante 5 horas. Se separó el catalizador mediante filtración sobre Celite y se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 100 cc de metanol y se trató la solución con 10 cc de ortoformato trietílico y 5 cc de cloruro de hidrógeno etanólico. Después de someter a reflujo la mezcla durante 10 minutos se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se repartió el residuo entre cloruro de metileno y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se secó la fase orgánica y se evaporó. La cristalización del residuo en éter dió el producto final que se recrystalizó en cloruro de

metileno/éter para el análisis, punto de fusión 235-236º.

EJEMPLO 117

8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo.

5. Se calentó en reflujo, durante 15 minutos, una mezcla de 9 g de 2-[(amino)metoxicarbonil-metilen]-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-etanolato, 100 cc de tolueno y 20 cc de ortoformato tricetílico. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se recogió el residuo cristalino con éter y se recristalizó en acetato de etilo/metanol, lo que dió el producto final con punto de fusión 206-208º.
- 10.

EJEMPLO 118

8-cloro-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamida

15. Se calentó hasta 130º en una autoclave, durante 8 horas, una mezcla de 5 g de 8-cloro-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo y 100 cc de metanol conteniendo 20% de amoníaco. Se recogieron los cristales precipitados y se recristalizaron en tetrahidrofurano/metanol, lo que dió el producto final con punto de fusión 295-296º. La muestra analítica se recristalizó en dimetilformamida/éter, punto de fusión 296-297º.
- 20.

25. EJEMPLO 119

8-cloro-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzo -
diazepin-3-carboxamida

5. Se adicionó pentacloruro de fósforo, 2,6 g (0,0125 m) a una suspensión de 3,55 g (0,01 m) de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-3-carboxílico en 200 cc de cloruro de metileno enfriado con hielo/agua. Después de agitarse durante 30 minutos se introdujo amoníaco gaseoso hasta que la mezcla reaccional resultó alcalina. Después de 10. 15 minutos más se adicionó amoníaco acuoso y se prosiguió la agitación durante 30 minutos. Luego se repartió la mezcla reaccional entre agua y cloruro de metileno conteniendo 10 % (v/v) de etanol. Se secó la fase orgánica y se pasó sobre una almohadilla de gel de sílice.
15. ce.

Se evaporó la solución y se recrystalizó el residuo sólido en etanol, lo que dió el producto final. La muestra analítica se recrystalizó en tetrahidrofurano/etanol, punto de fusión 292-294º.

20. EJEMPLO 120

8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamida

25. Se calentó en una autoclave a 130º durante 18 horas, una mezcla de 5 g (0,013 mol) de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-

5. -carboxilato y 75 cc de metanol conteniendo 20 % de amoníaco. La mezcla reaccional, de la que había cristalizado el producto, se calentó en metanol/cloruro de metileno hasta que se completó la disolución. La filtración y la concentración dió el producto final con punto de fusión > 300°. La muestra analítica se recristalizó en cloruro de metileno/etanol.

EJEMPLO 121

10. 8-cloro-N,N-dimetil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-3-carboxamida

15. Se calentó en reflujo, durante 6 horas, una mezcla de 5 g (0,014 mol.) de 8-cloro-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato, 2,4 g (0,043 mol) de hidróxido potásico, 10 cc de agua y 140 cc de metanol. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en agua. Se filtró la solución y se acidificó con ácido acético glacial. Se recogieron los cristales precipitados y se cristalizaron en cloruro de metileno/etanol, lo que dió ácido 8-cloro-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico con punto de fusión 268-270°.

25. Se agitó 1 g de este ácido con 1,3 g de pentacloruro de fósforo y 100 cc de cloruro de metileno a la temperatura del ambiente durante 2 horas. Se hizo burbujear dimetilamina en la mezcla con enfriamiento hasta que

resultó una solución límpida con pH básico. Luego se lavó la solución con solución de cloruro sódico y agua. Se secó la fase de cloruro de metileno y se evaporó.

5. La cristalización del residuo en éter dió el producto final que se recrystalizó en cloruro de metileno/acetato de etilo para el análisis, punto de fusión 231-233°.

EJEMPLO 122

10. 8-cloro-6-(2-clorofenil)-N,N-dimetil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamida

15. Se calentó a 225° una mezcla de 2 g de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo, 15 cc de triamida hexametil-fosfórica y 1,5 g de cloruro de litio. Se repartió la mezcla reaccional enfriada entre agua y cloruro de metileno/éter. Se lavó la fase orgánica con solución de bicarbonato acuosa, se secó y se evaporó. La cristalización en éter dió el producto final, que se recrystalizó en acetato de etilo/metanol para el análisis, punto de fusión 240 - 242°.

EJEMPLO 123

25. Isopropanolato de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-3-hidroxi-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina
Se adicionó a -10° una solución de 25 g (0,065 mol) de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo-

5. [1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo en 250 cc de tetrahidrofurano a una suspensión de 5 g de hidruro de litio-aluminio en 200 cc de éter. Después de la adición se agitó la mezcla entre -5° y 0° durante 15 minutos. Luego se hidrolizó la mezcla mediante la adición de 25 cc de agua. Se separó por filtración el material inorgánico sobre Celite y se secó y evaporó el filtrado. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/éter/acetato de etilo dió el
10. producto solvatado. La recristalización en 2-propanol/éter dió un solvato con punto de fusión 103-105°, desc. que según datos analíticos y de espectro contuvo 1 mol de isopropanol.

EJEMPLO 124

15. 8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldehido

- Se agitó a la temperatura del ambiente durante 2 horas una mezcla de 0,5 g de isopropanolato de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-3-hidroximetil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-
20. benzodiazepina, 40 cc de cloruro de metileno y 2,5 g de dióxido de manganeso activado. Se separó el MnO₂ mediante filtración sobre Celite y se evaporó el filtrado. La cristalización del residuo en éter dió el producto final con punto de fusión 213-215°.

- 25.

EJEMPLO 125

8-cloro-3-clorometil-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina

5. Se adicionó lentamente 8-cloro-6-(2-clorofenil)-3-hidroximetil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina bruta, 6 g, a 30 cc de cloruro de tionilo. Después de la adición se agitó la mezcla durante 15 minutos a la temperatura del ambiente y luego se diluyó gradualmente con 100 cc de acetato de etilo. Se recogieron
10. los cristales precipitados después de 15 minutos y se repartió entre cloruro de metileno y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se secó la fase de cloruro de metileno y se evaporó. La cristalización en cloruro de metileno/éter dió el producto final. La
15. muestra analítica se purificó haciéndola pasar sobre gel de sílice utilizando 10% (v/v) de acetato de etilo en cloruro de metileno, seguido de cristalización en éter, punto de fusión alrededor de 165°. Los cristales no fundieron con el calentamiento lento sino con la
20. inmersión a unos 165°.

EJEMPLO 126

3-acetil-8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina

25. Se adicionó una solución de 2,8 g (7,8 mmol) de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-

- benzodiazepin-3-carboxaldehído en 150 cc de tetrahidrofurano a 50 cc de una solución 1 molar de yoduro de metil-magnesio en éter. Después de agitarse durante 15 minutos a la temperatura del ambiente se hidrolizó
5. la mezcla reaccional con la adición de agua, se diluyó con tetrahidrofurano, se secó sobre sulfato sódico y se filtró sobre Celite. Se evaporó el filtrado y se cromatografió el residuo sobre 60 g de gel de sílice utilizando 5% (v/v) de etanol en cloruro de metileno. Se combinaron las fracciones límpidas conteniendo 8-clorc-6-(2-
10. -clorofenil)-3-(1-hidroxietyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina y se evaporaron. Se disolvió el residuo en 100 cc de cloruro de metileno y se agitó durante 2 horas a la temperatura del ambiente después de la adición de
15. 15 g de dióxido de manganeso activado. Se separó por filtración el MnO₂ sobre Celite y se evaporó el filtrado. Se purificó de nuevo el residuo mediante cromatografía sobre 30 g de gel de sílice utilizando 10% (v/v) de acetato de etilo en cloruro de metileno. La cristalización de las fracciones límpidas combinadas en acetato
20. de etilo/hexano dió el producto final con punto de fusión 214-216°.

EJEMPLO 127

25. 8-cloro-6-(2-clorofenil)-3-metoximetil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina

- Se calentó en reflujo durante 20 minutos una mezcla de 2,7 g (7,15 mmol) de 8-cloro-2-clorometil-6--(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, 50 cc de metanol y 3 cc de trietilamina. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre cloruro de metileno y solución acuosa de carbonato sódico al 10%. Se secó la fase de cloruro de metileno y se evaporó y el residuo se disolvió en 2 propanol y se trató con cloruro de hidrógeno etanólico. Se recogió el diclorhidrato cristalino, con punto de fusión > 230° desc., que precipitó, y se repartió entre cloruro de metileno y solución acuosa de carbonato sódico. Se secó la fase orgánica y se evaporó y el residuo se cristalizó en éter/hexano, lo que dió el producto final con punto de fusión 126-130°. La muestra analítica se recristalizó en éter.

EJEMPLO 128

8-cloro-6-fenil-1,N,N-trimetil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-3-carboxamida

- Se agitó bajo argón, durante 3 horas, una mezcla de 1,5 g (4,2 mmol) de ácido 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico, 1,7 g (8 mmol) de pentacloruro de fósforo y 100cc de cloruro de metileno. Se introdujo dimetilamina a la temperatura del ambiente hasta que se obtuvo una

solución límpida con pH básico. Se lavó la solución con agua, se secó y se evaporó, la cristalización del residuo en acetato de etilo/éter/hexano y recristalización en éter dió el producto final con punto de fusión 173-175°.

5.

EJEMPLO 129

8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-N-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamida

10. Se adicionó pentacloruro de fósforo, 1,3 g (6,25 mmol) a una suspensión de 1,9 g (5 mmol) de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-3-carboxílico en 100 cc de cloruro de metileno. Después de agitarse durante 30 minutos con enfriamiento sobre hielo/agua se adicionaron 7 cc de enilina y se prosiguió la agitación durante 30 minutos a la temperatura del ambiente. Se repartió la mezcla reaccional entre solución acuosa de carbonato sódico al 10% y cloruro de metileno. Se secó la fase orgánica y se evaporó. La cristalización del residuo en éter y recristalización en cloruro de metileno/etanol dió un producto final que se recristalizó en tetrahidrofurano/etanol para el análisis, punto de fusión 228-288°.

15.

20.

EJEMPLO 130

8-cloro-N-ciclopropil-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamida

25.

5. Se adicionó pentacloruro de fósforo, 13 g (6,25 mmol) a una suspensión de 1,9 g (5,1 mmol) de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico en 100 cc de cloruro de metileno. Después de agitarse durante 30 minutos sobre hielo/agua se adicionaron 3 cc de ciclopropilamina y se prosiguió la agitación durante 10 minutos. Se lavó la mezcla reaccional con solución acuosa de carbonato sódico, se secó y se evaporó.
10. Se pasó el residuo sobre una almohadilla de gel de sílice utilizando 10% (v/v) de etanol en cloruro de metileno. La cristalización del producto en acetato de etilo/hexano dió el producto final en forma de cristales con punto de fusión 196-197°.
15. EJEMPLO 131
8-cloro-6-(2-clorofenil)-1,N,N-trimetil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamida
20. Se enfrió en un baño de hielo una suspensión agitada de 3,6 g (0,0093 mol) de ácido 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico en 75 cc de diclorometano y se trató con 2,1 g (0,01 mol) de pentacloruro de fósforo en porciones. La mezcla reaccional se protegió mediante un tubo de secado y se prosiguió la agitación
25. en frío durante 30 minutos más. Prosiguiendo el en-

- friamiento se hizo burbujear dimetilamina en la solución durante 5 minutos y se prosiguió la agitación durante 30 minutos más. Se evaporó la mezcla a presión reducida hasta sequedad. Se agitó el residuo gomoso con agua y
5. se basificó con hidróxido amónico. La extracción con cloruro de metileno seguido de secado y evaporación en vacío dió una espuma de color tostado. Se disolvió la espuma en 600 cc de éter hirviente y se filtró para separar determinado material insoluble.
10. Después de concentrar el filtrado sobre el baño de vapor hasta unos 250 cc se filtró de nuevo. La ulterior concentración hasta unos 100 cc con rebañado ocasional inició la cristalización. Se separó el matraz del calor y se enfrió a la temperatura del ambiente durante una
15. noche. Se filtraron los prismas de color blanco desteñido, se lavaron con éter y se secaron al aire en el embudo, lo que dió el producto final con punto de fusión 225-230°. La recristalización de una muestra en benceno-éter elevó el punto de fusión hasta 228-232°.
20. EJEMPLO 132
2,2-dimetilhidrazida de ácido 8-cloro-5,6-dihidro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico
25. Se agitó a la temperatura del ambiente, durante 2 horas, una mezcla de 1,2 g (2,9 mmol) de 2,2-dimetil-

- hidrazida de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico, 50 cc de cloruro de metileno, 5 cc de ácido acético glacial y 2,5 g de polvo de zinc. Se separó el material inorgánico. Se lavó el filtrado con solución de carbonato sódico, se secó y se evaporó. Se cristalizó el residuo en acetato de etilo/éter, lo que dió un producto final que se recristalizó en acetato de etilo para el análisis, punto de fusión 218-219°.
10. EJEMPLO 133
8-cloro-6-(2-clorofenil)-5,6-dihidro-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamida
- Se trató una solución agitada de 7 g (0,018 mol) de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamida en 70 cc de ácido acético glacial con 5,6 g (0,087 g. atm.) de polvo de zinc en porciones. Se calentó la mezcla agitada bajo argón en un baño de aceite a 110° durante 5 horas. Después del enfriamiento a la temperatura del ambiente se filtró la mezcla y se lavó el sólido con cloruro de metileno. Se concentró el filtrado a presión reducida a 60° para separar el cloruro de metileno y se vertió el residuo en agua fría y se basificó con amoníaco enfriado por hielo. Se filtró el sólido blanco resultante, se lavó con agua y se secó parcialmente en el embudo. El tratamiento del sólido húmedo con 200 cc
- 15.
- 20.
- 25.

- de ácido clorhídrico 1N mediante agitación durante 5 minutos y posterior filtración dió alrededor de 3 g de material sin reaccionar en forma de un sólido blanco. Cuando se basificó el filtrado con hidróxido amónico diluido y frío se separó un sólido blanco que se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire sobre el embudo, lo que dió el producto final.

La recrystalización en metanol/cloruro de metileno dió placas blancas, con punto de fusión 298-305º desc.

10.

EJEMPLO 134

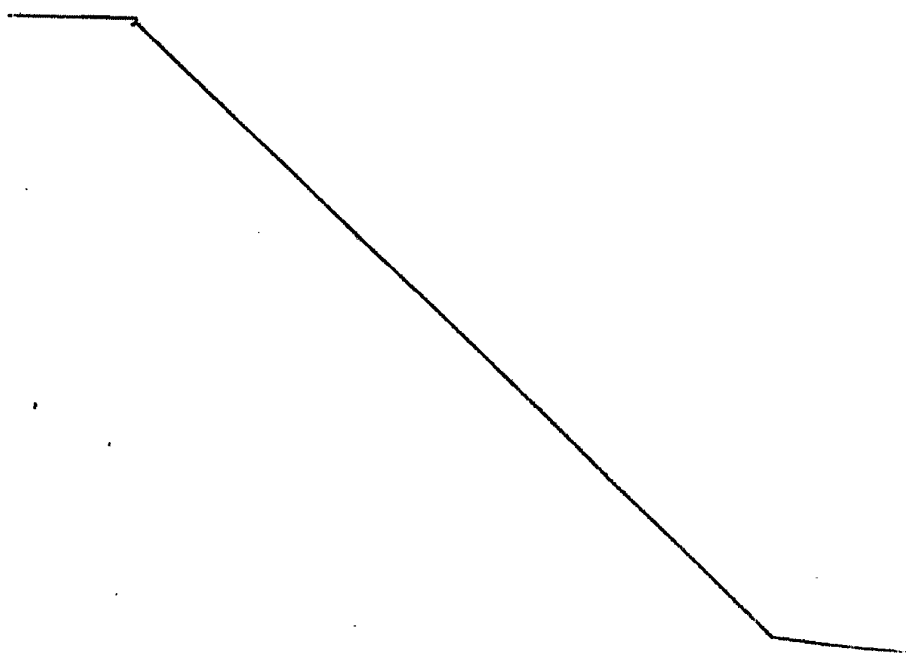
8-cloro-6-(2-clorofenil)-5,6-dihidro-1-metil-4H-imidazo-
[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxamida clorhidrato 1
1/3 hidrato

- Se trató una suspensión de 1,3 g (0,0034 mol) de la base del ejemplo 133 en 75 cc de etanol al 95 % con 10 cc de una solución de cloruro de hidrógeno 5,7 N en etanol y se hirvió en un baño de vapor, lo que dió una solución límpida. Se filtró la solución y se mantuvo a la temperatura del ambiente durante una noche. Se separaron agujas blancas. Se filtró el producto, se lavó con etanol y se secó al aire, lo que dió el producto final, punto de fusión 310-315º, desc., después de cambiar a prismas a unos 250º. Conoctrando las aguas madres se obtuvo otra cantidad de producto, punto de fusión 305-310º desc.

EJEMPLO 135

8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina y 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-6H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina

5. Se calentó en reflujo durante 1 hora, bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 185 mg de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico en 5 cc de etilenglicol. Se repartió la mezcla reaccional enfriada entre éter/tolueno
10. y solución saturada de bicarbonato sódico. Se separó la fase orgánica, se secó y se evaporó. Se cromatografió el residuo sobre 7 g de gel de sílice utilizando 3 % (v/v) de etanol en cloruro de metileno, lo que dió la 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-6H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina con punto de fusión 177-179° y 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina con punto de fusión 151-153°.
- 15.

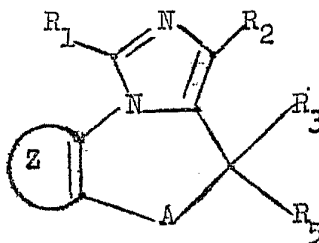


REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de las solicitudes de patentes USA, seriales nº 602 691 del 7 de agosto de 1975 y nº 663.660 del 4 de Marzo de 1.976.

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos imidazo[1,5-a][1,4]diazepínicos de la fórmula general

10.



I

15.

en la que A representa $-C(R_6)=N-$;

R_1 representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi-alquilo inferior o halo-alquilo inferior,

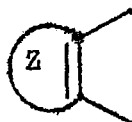
R_2 representa el grupo $-COOR_{10}$ (donde R_{10} representa alquilo inferior),

20.

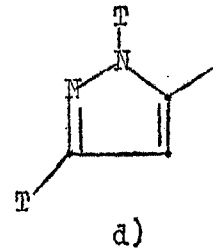
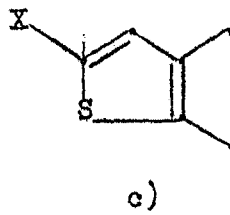
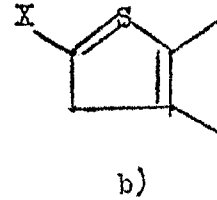
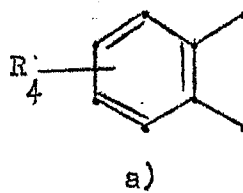
R_3 representa hidrógeno o alquilo inferior;

R_6 representa fenilo, fenilo mono-sustituido, fenilo di-sustituido, piridilo o piridilo mono-sustituido; y

25.



representa el grupo



5.

10.

donde X es hidrógeno, cloro, bromo o yodo,
T es hidrógeno o alquilo inferior,

R₄ representa hidrógeno, halógeno, nitro ciano,
trifluorometilo, alquilo inferior, amino
substituído, amino, hidroxil-alquilo infe-

15.

rior o alcenoilo inferior y

R₅ representa hidrógeno,

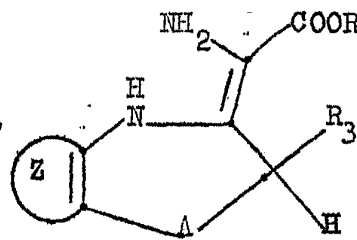
y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compues-
tos que en el caso de ciertos compuestos de la fórmula I
tienen una estructura en donde se abre el anillo diacepí-

20.

nico mediante disociación del doble enlace C/N en la posi-
ción 5,6, cuyo procedimiento comprende

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

25.



(VII)

con un orto-éster de ácido alcenoico de la fórmula

$R_1C(OR)_3$, en donde R_1 es alquilo inferior y R_2 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi-alquilo inferior o halo-alquilo inferior,

5. o con un equivalente químico respectivo para obtener directamente un compuesto correspondiente de la fórmula I, hallándose presente durante esta reacción, cualquier grupo amínico o alquilamínico en forma protegida, si se desea, resolver un compuesto racémico de la fórmula I anterior en sus enantiómeros ópticos, y si se desea, convertir un compuesto de la fórmula I anterior es una sal aceptable en farmacia.

10. 2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula I en donde X en el grupo b) y c) es cloro, bromo o yodo.

15. 3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I en donde R_1 es hidrógeno o alquilo

20.



hidrógeno, nitro, halógeno, R_6 es fenilo o halo, nitro o fenilo alquilo inferior sustituido y R_3 y R_5 son hidrógeno.

25.

4. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R_4 es 8-halo y R_6 es 2-halofenilo.

5. Un procedimiento, de conformidad con la

reivindicación 4, caracterizado porque R_4 es 8-cloro y R_6 es 2-cloro- o 2-fluorofenilo.

5. 6. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R_1 es metilo.

7. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5 ó 6, caracterizado porque R_3 es metilo.

10. 8. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 o 5, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I, en donde Z es un 8-clorofenilo o un grupo 8-clorotieno [3,2-f], R_1 es hidrógeno o metilo, R_6 es 2'-fluoro- o 2'-clorofenilo y R_3 y R_5 son hidrógeno.

15. 9. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I en donde Z es un grupo de 8-clorofenilo, R_1 es metilo, R_3 y R_5 son hidrógeno y R_6 es 2'-fluorofenilo.

20. 10. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I en donde Z es un grupo de 8-clorofenilo, R_1 y R_3 son metilo, R_5 es hidrógeno y R_6 es 2'-fluorofenilo.

25. 11. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I en donde Z es un grupo de 8-clorotieno[3,2-f], R_1 es metilo, R_3 y R_5 son hidrógeno y R_6 es 2'-clorofenilo.

12. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I en donde Z es un grupo de 8-clorofenilo, R_1 , R_2 y R_3 son hidrógeno y R_6 es 2'-clorofenilo.

13. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I en donde Z es un grupo de 8-clorofenilo, R_1 es metilo, R_3 y R_5 son hidrógeno y R_6 es 2-clorofenilo.

14. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I en donde Z es un grupo de 8-clorofenilo, R_1 , R_3 y R_5 son hidrógeno y R_6 es 2'-fluorofenilo.

15. Un procedimiento para la preparación de compuestos imidazo[1,5-a][1,4]diazepínicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 210 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 9 de Marzo de 1.976

p.a.

J. P.

JAIME ISERN

Firmado: JOSE F. NIEJO