



ES	11 21	NUMERO 452.969	10 A I
	22	FECHA DE PRESENTACION 3-11-1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.223

PAT/Dr. Stm-El
5229 PH Verfahren a

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO A 8372/75	32 FECHA 4-11-75	33 PAIS Austria
---	---------------------	--------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--------------------------------	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 6-ARIL-3-TRIAZOLO-(4,3-A)-
-PIRIDO-(2,3-F)-(1,4-DIAZEPINAS"

71 SOLICITANTE (S)

DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHNEIDANSTALT VORMALS ROESSLER

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Weissfrauenstrasse 9, 6000 Frankfurt am Main, República Federal
Alemana

72 INVENTOR (ES)

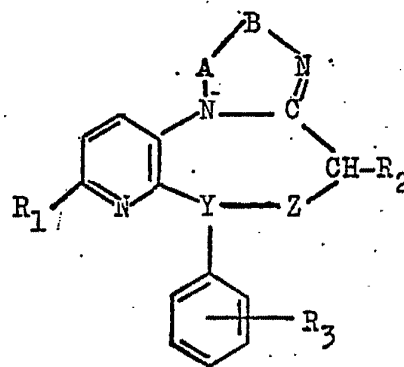
Dr. Walter von Bebenburg, Norbert Schulmeyer y Dr. Vladimir
Jakovlev

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

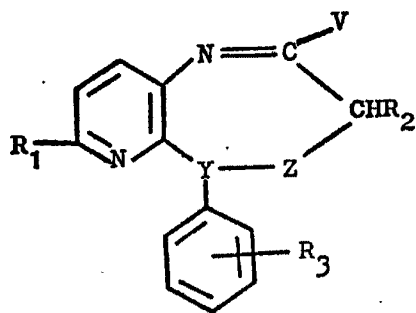
1 La invención se refiere a nuevas 6-aril-s-
 -triazolo-(4,3-a)-pirido-(2,3-f)-(1,4)diazepinas de la
 fórmula general



15 en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de
 halógeno, un grupo alcoholo con 1-6 átomos de carbono, un
 grupo hidroxilo, un grupo alcoxi con 1-6 átomos de carbono,
 un grupo mercapto, un grupo alcoholmercapto con 1-6 átomos
 de carbono, un grupo alcoholulfóxido con 1-6 átomos de
 20 carbono, un grupo alcoholulfono con 1-6 átomos de carbono,
 un grupo amino, un grupo acilamino alifático con 2-6 áto-
 mos de carbono, un grupo monoalcoholamino con 1-6 átomos
 de carbono o un grupo dialcoholamino con radicales alcohilo
 de 1-6 átomos de carbono, pudiendo también los radica-
 les alcoholo de este grupo dialcoholamino, formar conjun-
 25 tamente con el átomo de nitrógeno y eventualmente con otro
 átomo de nitrógeno o de oxígeno, un anillo saturado de 5
 a 7 miembros, R_2 significa un átomo de hidrógeno, un grupo
 alcoholo con 1-6 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un
 grupo aciloxi con 2-6 átomos de carbono, un grupo alcoxi
 con 1-6 átomos de carbono, un grupo mercapto, un grupo
 30 alcoholmercapto con 1-6 átomos de carbono, un átomo de

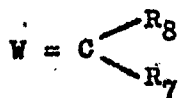
1 halógeno, un grupo amino, un grupo acilamino alifático con
 2-6 átomos de carbono, un grupo monoalcoholamino con 1-6
 átomos de carbono, o un grupo dialcoholamino con radicales
 alcoholo de 1-6 átomos de carbono, pudiendo también los
 5 radicales alcoholo de este grupo dialcoholamino, formar
 conjuntamente con el átomo de nitrógeno y eventualmente
 con otro átomo de nitrógeno o de oxígeno, un anillo satu-
 rado de 5 - 7 miembros, R_3 es hidrógeno, un grupo alcoholo
 con 1-6 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1-6 átomos
 10 de carbono, o un átomo de halógeno, la parte estructural
 A=B representa los grupos -N=N-,

$\text{>CH}_2\text{-NH-}$, $\text{-CO-NR}_4\text{-}$, $\text{-C(SR}_5\text{)=N-}$, $\text{-C(OR}_5\text{)=N-}$,
 $\text{-C(NR}_5\text{R}_5\text{)=N-}$, o $\text{-CR}_6\text{=N-}$, siendo R_4 hidrógeno, un grupo
 alqueniilo con 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiniilo
 15 con 2-6 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoholo con
 1-6 átomos de carbono, un grupo cetoalcoholo con 1-6 áto-
 mos de carbono, un grupo cianoalcoholo con 1-6 átomos de
 carbono o un grupo alcoholo con 1-6 átomos de carbono, que
 eventualmente contiene un grupo alcoxi con 1-6 átomos de
 20 carbono o un grupo dialcoholamino con radicales alcoholo
 de 1-6 átomos de carbono, pudiendo también los radicales
 alcoholo de este grupo dialcoholamino, formar conjuntamente
 con el átomo de nitrógeno y eventualmente con otro átomo
 de nitrógeno o de oxígeno, un anillo saturado de 5-7 miem-
 25 bros, R_5 significa hidrógeno o un grupo alcoholo con 1-6
 átomos de carbono, R_6 significa hidrógeno o un grupo alcoholo
 con 1-6 átomos de carbono, o un grupo halógeno-alcoholo
 con 1-6 átomos de carbono, e Y-Z significa las agrupaciones
 >C=N- , $\text{>C=N(}\rightarrow\text{O)-}$, >CH-NE- , o >CH-N(OH)- y no
 30 pudiendo ser R_6 ningún grupo alcoholo si R_1 es cloro, R_2



II

en la que R_1 , R_2 , R_3 e Y-Z tienen los significados dados, y V significa un grupo oxi, mercapto, amino, bencilamino, alcoxi-C₁-C₅, alcoholitio-C₁-C₅, alcoholamino-C₁-C₅, o dialcohol-C₁-C₅-amino, o el radical -NH-NHR₄, pudiendo tener R₄ los significados ya mencionados, con un compuesto de la fórmula general



III

en la que en la fórmula III W es oxígeno, azufre, $>NH$, $(R_5O)_2$ o $(R_5S)_2$, y los radicales R_7 y R_8 son iguales o diferentes, y pueden significar hidrógeno, el radical -NR₄-NH₂, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo alcohol inferior o un grupo dialcoholamino inferior, un grupo imidazolilo, un grupo alcoxi inferior, o un grupo alcoholmercapto inferior, o conjuntamente un átomo de azufre, pudiendo también formar uno de los radicales R_7 o R_8 un grupo alcohol con 1-6 átomos de carbono, un grupo halógeno-alcohol con 1-6 átomos de carbono, o conjuntamente con la parte W=C también el grupo

1 ciano o el grupo NO, y eventualmente se saponifican grupos acilo existentes.

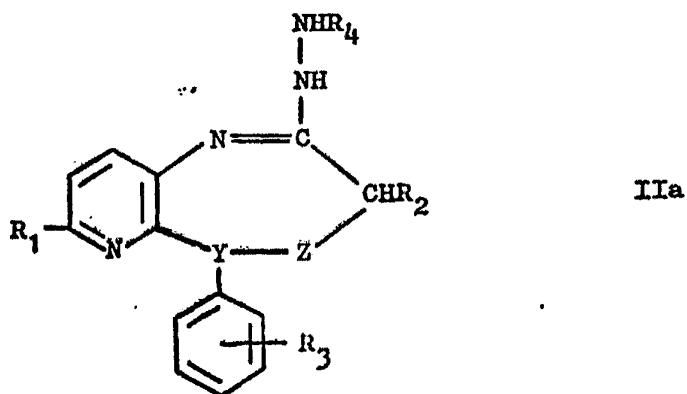
5 El procedimiento puede ser llevado a cabo en fase fundida o en presencia de un disolvente o de un agente de suspensión, a temperaturas entre 0 y 250°C, de preferencia entre 20 y 160°C, o también entre 20 y 100°C. Como disolvente o como agente de suspensión entran en consideración, por ejemplo: agua, alcoholes alifáticos (etanol, butanol, hexanol), dioxano, tetrahidrofurano, cicloalcanos, disolventes del tipo de éter, tales como dietilenglicoldimetiléter o dietilenglicoldietiléter; amidas tales como N, N, N', N', N'', N''-hexametiltriámina de ácido fosfórico, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, ácido acético glacial, cloroformo, hidrocarburos tales como tolueno, xileno, 10 hidrocarburos clorados tales como clorobenceno, nitrobenzeno, o también un exceso del reactivo III. Eventualmente se añaden en tal caso agentes de condensación, tales como ácido polifosfórico, ésteres de ácido polifosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, cloruro de zinc, piridina, sales de piridina o aminas terciarias. En el caso de que ambos 15 radicales R₆ y R₇ sean hidrógeno, el procedimiento se puede también llevar a cabo eventualmente en presencia de solución de cloruro de hierro trivalente o de acetato de plomo tetravalente, por ejemplo en solución etanólica de cloruro de hierro trivalente a reflujo, o de acetato de 20 plomo tetravalente en benceno o ácido acético glacial, con calentamiento.

25 El componente III de reacción puede ser utilizado también en exceso.

30 La reacción de un compuesto de la fórmula II

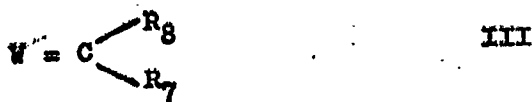
1 con un compuesto de la fórmula III transcurre eventualmente
a través de una etapa intermedia abierta, que eventualmen-
te puede también ser aislada.

5 En el caso de que en el procedimiento se
utilicen como compuestos de la fórmula II los siguientes
compuestos



15 (R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e Y-Z tienen los significados menciona-
dos)

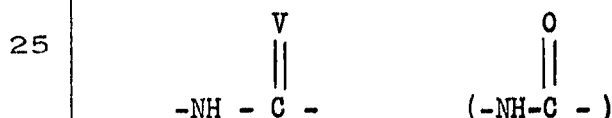
entonces entran en consideración como el otro componente
de la reacción



25 en especial los compuestos de la fórmula III en los que
W es oxígeno, azufre, $>NH$, o $(R_5O)_2$ o bien $(R_5S)_2$, y
los radicales R_7 y R_8 son iguales o diferentes, y pueden
significar hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto,
un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo alcohilo
inferior o bien dialcoholamino inferior, un grupo imida-
30 zolilo, un grupo alcoxi inferior, o un grupo alcoholmercapto

1 inferior, o conjuntamente un átomo de azufre, formando uno
 de los radicales R_7 o R_8 también un grupo alcohol con 1 a
 6 átomos de carbono, o conjuntamente con la parte $W = C$,
 también el grupo ciano o el grupo NO . En el caso de que
 5 uno de los radicales R_7 o R_8 forme con $W=C$ el grupo NO , se
 trata de compuestos nitrosilo, en especial de halogenuros
 (cloruro, bromuro) de ácido nitroso, ésteres de ácido ni-
 troso (en especial ésteres alcohólicos inferiores), así
 como de ácido nitroso o de su anhídrido. Ejemplos de ello
 10 son: orto ésteres trialcohólicos C_1-C_6 (en especial C_1-C_4)
 de ácido fórmico, orto-ésteres tetraalcohólicos C_1-C_6 (en
 especial C_1-C_4) de ácido carbónico, orto-ésteres alcohóli-
 cos C_1-C_4 de ácidos alcohil-acéticos C_1-C_5 (en especial
 C_1-C_3), orto-ésteres alcohólicos C_1-C_4 de ácidos halógeno
 15 alcohilacéticos C_1-C_5 (en especial C_1-C_3) (donde halógeno
 es cloro o bromo y está especialmente en posición α), CS_2 ,
 N,N -carbonil-diimidazol, ácido nitroso o sus sales alcali-
 nas, y su anhídrido.

20 En el caso de que se utilicen compuestos de
 la fórmula II, en la que V significa un grupo oxi o un gru-
 po mercapto, entonces el compuesto de la fórmula II, en es-
 pecial en el caso de $V = O$, está principalmente en la for-
 ma tautómera en la que se basa la estructura



30 Naturalmente, las formas tautómeras corres-
 pondientes o los equilibrios tautómeros pueden existir tam-
 bién para los demás significados de V ($V =$ mono-alcoholamino,

1 NH₂, bencilamino). Para la reacción según el procedimiento esto no tiene importancia.

5 Como grupos alcoholtilio o alcoxi inferiores, V es preferentemente el grupo metiltio o el grupo etiltio, o los grupos metóxi o etoxi. Estos grupos pueden estar
10 activados por un sustituyente. Tales grupos activados son, por ejemplo, los grupos orto-nitro-benciltio o para-nitro-benciltio, o los grupos orto-nitrobenciloxi o para-nitrobenciloxi. Como grupo amino monosustituído, V es especialmente un grupo alcoholamino inferior, tal como el grupo metilamino, o un grupo aril-alcoholamino, como el grupo bencilamino. Como grupo amino disustituído, V es en especial un grupo dialcoholamino inferior, como el grupo dimetilamino.

15 En el caso de que V no represente el radical -NH-NHR, sino que tenga los otros significados, entran en consideración como compuestos de la fórmula III derivados de hidrazina de la fórmula H₂N-NR₄-COR, siendo R de preferencia hidrógeno, un radical alcoholilo C₁-C₆, un radical alcoxi C₁-C₆, un radical alcoholmercapto C₁-C₆, el grupo
20 NR₅R₅, o un grupo oxi o bien mercapto.

25 En los productos del procedimiento, grupos acilo eventualmente existentes pueden ser separados de nuevo de modo conocido. Esta separación se realiza, por ejemplo, en medios acuosos o acuoso-alcohólicos, o también en mezclas de acetona con agua y/o alcoholes, o también en alcoholes puros, en presencia de álcalis, tales como hidróxido de potasio, etilato de sodio, carbonato de potasio, o también aminas terciarias, o también aminas secundarias o
30 primarias, estando presentes estas sustancias preferentemen-

1 te en cantidades equivalentes. La separación puede rea-
lizarse también en alcoholes de bajo peso molecular, con
adición de pequeñas cantidades de ácidos fuertes (ácidos
clorhídrico, sulfúrico, toluenosulfónico). Las tempera-
5 turas para la separación de los grupos acilo están por lo
general entre 0 y 150°C.

Compuestos básicos de la fórmula general I
pueden ser transformados en las sales por métodos cono-
cidos. Como aniones para estas sales entran en consi-
10 deración los radicales ácidos conocidos y utilizables
terapéuticamente. Ejemplos de tales ácidos son: H_2SO_4 ,
ácido fosfórico, hidrácidos halogenados, los ácidos
etilendiaminotetraacético, sulfámico, bencenosulfónico,
para-toluenosulfónico, canfosulfónico, metansulfónico,
15 guayazulensulfónico, maleico, fumárico, succínico, tartá-
rico, láctico, ascórbico, glicólico, salicílico, acético,
propiónico, glucónico, benzoico, cítrico, acetoaminoacéti-
co, y oxietansulfónico.

Si los compuestos de la fórmula I contienen
20 grupos ácidos, éstos pueden ser transformados en sus sa-
les de metales alcalinos, de amonio, o de amonio susti-
tuído, del modo habitual. Como sales de amonio sustitui-
do entran en consideración en especial: sales de alcoholam-
nas terciarias, aminoalcoholes inferiores, así como bis- y
25 tris-(hidroxialcohol)-aminas (radicales alcoholo en cada
caso con 1 a 6 átomos de carbono), tales como trietilami-
na, aminoetanol y di(hidroxietil)amina.

A partir de las sales de los compuestos se pue-
den preparar de nuevo las bases libres de modo habitual
30 por ejemplo por tratamiento de una solución de un medio

1 orgánico, tal como alcoholes (metanol), con lejía de sosa o de potasa.

Los compuestos de la Fórmula I pueden estar presentes también en formas tautómeras, pudiendo éstos
5 estar total o parcialmente en una de las formas tautómeras posibles. En general, en las condiciones normales de trabajo y de conservación, se presenta un equilibrio.

Los compuestos de la fórmula I que contienen átomos de carbono asimétricos y que por regla general resultan como racematos, pueden ser desdoblados de modo
10 conocido de por sí, por ejemplo con ayuda de un ácido ópticamente activo, en los isómeros ópticamente activos. No obstante también es posible utilizar de antemano una sustancia de partida ópticamente activa, obteniéndose entonces
15 como producto final una correspondiente forma ópticamente activa o una forma diastereoisómera.

Los compuestos según la invención son adecuados para la preparación de composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas o medicamentos pueden
20 tener uno o varios de los compuestos según la invención, o también mezclas de los mismos con otras sustancias farmacéuticamente activas. Para la obtención de preparados farmacéuticos pueden ser utilizados los excipientes y sustancias auxiliares farmacéuticos habituales. Los medicamentos
25 pueden ser administrados por vía enteral, parenteral, oral o perlingual. Por ejemplo, la administración puede realizarse en forma de tabletas, cápsulas, píldoras, grageas, supositorios, pomadas, jaleas, cremas, polvos líquidos, polvos para espolvorear o aerosoles. Como líquidos entran
30 en consideración, por ejemplo: soluciones o suspensiones

1 oleosas o acuosas, emulsiones, soluciones o suspensiones
acuosas u oleosas inyectables.

Por ejemplo entran en consideración los com-
puestos de la fórmula general I, en la que los símbolos
5 R_1 a R_5 , así como Y-Z y A-B tienen los significados si-
guientes:

R_1 : NH_2 , grupo dialcoholamino inferior (radicales alcoholo
de 1 a 3 átomos de carbono), grupo morfolino, grupo pi-
peridino, grupo pirrolidino, cloro, bromo, flúor, en
10 especial cloro, metilmercapto o dimetilamino.

R_2 : hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbo-
no, un grupo hidroxilo o un grupo aciloxi, derivándose
el grupo acilo de un ácido monocarboxílico o dicarbo-
xílico alifático saturado, acíclico, con 2 a 4 átomos
15 de carbono, en especial hidrógeno.

R_3 : hidrógeno, flúor, cloro o bromo, siendo preferida la
posición orto, en especial hidrógeno, cloro o flúor.

R_4 : hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de car-
bono, un grupo alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono,
20 en especial los grupos metilo, isopropilo, alilo o
butenilo-(2), o un grupo oxialcoholo con 2 a 4 átomos
de carbono, de preferencia el grupo oxietilo, o un gru-
po dialcoholaminoetilo, dialcoholaminopropilo o dial-
coholaminoisopropilo, conteniendo los radicales alcohilo
de preferencia de 1 a 4 átomos de carbono, y pudiendo
25 formar también, como ejemplo, con el átomo de nitró-
geno o con otro átomo de oxígeno, un anillo piperidino
o morfolino (por ejemplo los grupos dietilaminoetilo,
morfolinoetilo o piperidinoetilo); en especial R_4 signi-
fica hidrógeno.
30

1 R_5 : hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, en especial hidrógeno o un grupo metilo.

R_6 : hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, en especial hidrógeno.

5 A-B: $-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{CO}-\text{NR}_4$, teniendo R_4 el significado anteriormente citado, en especial $\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{C}(\text{SCH}_3)=\text{N}-$,
o $-\text{C}(\text{OH})=\text{N}-$.

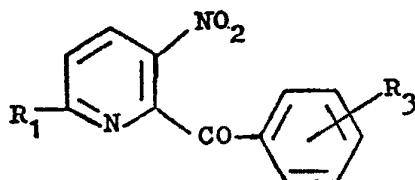
Y-Z: $>\text{C}=\text{N}-$, ó $>\text{C}=\text{N}(\text{O})-$, en especial $>\text{C}=\text{N}-$.

Efectos especialmente favorables poseen los
10 compuestos en los que R_1 es cloro, bromo, flúor, o un grupo alcoholmercapto C_1-C_4 (en especial el grupo metilmercapto), R_2 significa hidrógeno, R_3 significa hidrógeno ó cloro, A-B significa la agrupación $-\text{CR}_6=\text{N}-$ (siendo R_6 en especial hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isópropilo, butilo, isopropilo,
15 butilo o butilo terciario) e Y-Z significa la agrupación
 $>\text{C}=\text{N}-$.

Compuestos de partida de la fórmula II, en la que R_1 es halógeno o eventualmente un grupo amino sustituido, y R_4 es hidrógeno, un grupo alcoholo, alqueno, oxialcoholo o dialcoholaminoalcoholo, son conocidos por
20 ejemplo por las DT-OS 2 259 471 y 2 419 386.

Independientemente de ello, se pueden obtener todas las sustancias de partida de la fórmula II, por ejemplo como sigue:

25 Los compuestos de base para la preparación de estos compuestos son los compuestos descritos en las DT-OS 2 259 471 (páginas 21 y siguientes) y 2 419 386 (páginas 24 y siguientes), de la fórmula siguiente:



IV

en la que R₁ es un átomo de halógeno o un grupo amino eventualmente sustituido, y R₃ puede tener los significados antes mencionados.

A partir de los compuestos de la fórmula IV, en que R₁ es un átomo de halógeno, en especial cloro o bromo, pueden obtenerse por reacción con alcoholatos inferiores de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos o hidrógenosulfuros de metales alcalinos, compuestos de la fórmula IV, en que R₁ es un grupo alcoxi C₁-C₆, o un grupo hidroxí o un grupo mercapto. Estas reacciones se llevan a cabo por lo general en alcoholes (metanol, etanol), eventualmente con un exceso del componente básico, a temperaturas entre 0 y 250°C.

Los compuestos, en los que R₁ es un grupo alcohilmercapto, se obtienen entonces a partir de compuestos de la fórmula IV, en la que R₁ es un grupo mercapto, por una alcohilación habitual.

A partir de compuestos de la fórmula IV, en que R₁ es un grupo alcohilmercapto, se pueden obtener entonces los correspondientes sulfóxidos por ejemplo por oxidación con peróxido de hidrógeno o con ácido nítrico diluido, o se obtienen las correspondientes sulfonas con agentes oxidantes más fuertes. por ejemplo con permanganato potásico.

1 Por reacción de compuestos de la fórmula IV,
en la que R_1 es un átomo de halógeno, en especial cloro
o bromo, con compuestos que poseen grupos CH_2 o CH acti-
5 vos, por ejemplo con ésteres de ácido malónico o con és-
teres de ácido malónico sustituidos con grupos alcoholo,
se obtienen compuestos de la fórmula IV, en que R_1 es un
grupo alcoholo C_1-C_6 . Por ejemplo, para ello se hace
reaccionar la halogenopiridina de la fórmula IV, en dioxa
10 no, con el derivado alcalino del correspondiente diéster
de ácido malónico alcoholado (éster dietílico). El pro-
ducto bruto de condensación, que está presente en forma
de su sal sódica, es saponificado luego sin ninguna pu-
rificación adicional, y simultáneamente es descarboxilado
(se separan dos grupos carboxilo). Esta saponificación
15 y esta descarboxilación se realizan, por ejemplo, por ebu-
llición durante varias horas con ácido clorhídrico acuoso-
etanólico. A continuación se evapora a sequedad. El
producto previo así obtenido es suficientemente puro en
la mayoría de los casos para las reacciones posteriores.
20 Eventualmente se recrystaliza en un medio habitual.

Estas reacciones son ilustradas por los siguien-
tes ejemplos:

2-benzoíl-3-nitro-6-metoxi-piridina

25 A una solución de 10 g de sodio metálico en
500 ml de metanol se añaden en porciones, a $50^{\circ}C$ y con
agitación, 60 g de 2-benzoíl-3-nitro-6-cloro-piridina,
elevándose la temperatura paulatinamente. Después de
ello se hierve a reflujo durante 4 horas y a continuación
se mezcla con 2 litros de agua. Los cristales producidos
30 se filtran con succión al cabo de 1 hora y se recrystal-

1 zan en metanol.

Rendimiento 51 g; p.f. 126 - 128°C.

2-benzoíl-3-nitro-6-mercapto-piridina

5 A una mezcla de 200 g de 2-benzoíl-3-nitro-6-
-cloro-piridina y un litro de etanol se le añaden en por-
ciones, con agitación, 120 g de hidrogenosulfuro de so-
dio monohidratado. La temperatura sube a 55°C. Después
de la introducción se hierve a reflujo durante 1 hora, la
solución se filtra y se acidifica con ácido acético gla-
10 cial. Al añadir agua cristaliza el producto de reacción.
Se disuelve en solución diluída de hidróxido sódico, se
filtra la solución, y se precipita de nuevo el compuesto
mercapto con ácido acético glacial.

Rendimiento 140 g; p.f. 110 a 115°C (con descomposición).

15 2-benzoíl-3-nitro-6-metilmercapto-piridina.

150 g de 2-benzoíl-3-nitro-6-mercapto-piridina
se disuelven en una solución de 45 g de hidróxido sódico
en 2,5 litros de agua, y a ello se añaden gota a gota,
a 35°C con agitación, 90 ml de sulfato de dimetilo. Des-
20 pués se continúa agitando durante 1 hora a 40°C. Des-
pués del enfriamiento se filtran con succión los crista-
les precipitados y se recrystalizan en 1,8 litros de me-
tanol.

Rendimiento 144 g; p.f. 110 a 112°C.

25 2-benzoíl-3-nitro-6-metil-piridina

A una solución de 16,8 g de malonato de dietilo
en 75 ml de dioxano se añaden con agitación y bajo atmós-
fera de nitrógeno, 3,3 g de hidruro sódico (al 80 por
ciento) y después se continúa agitando durante 15 minu-
30 tos. Luego se añaden en porciones 26,3 g de 2-benzoíl-

1 -3-nitro-6-cloro-piridina y después se continúa agitando
durante 2 horas a 70°C. La sal sódica precipitada, in-
tensamente coloreada, del compuesto dicarboetoximetílico
se filtra con succión. 5 g de este compuesto se hierven
5 a reflujo durante 90 minutos en una mezcla de 25 ml de
ácido clorhídrico concentrado y 25 ml de metanol, la so-
lución se filtra en caliente y el producto filtrado se
mezcla con agua hasta turbiedad. El producto deseado se
separa por cristalización. Se recrystaliza en n-propanol.
10 Rendimiento 2 g; p.f. 101 a 103°C.

Los compuestos de la Fórmula IV, en los que R₁
es un grupo hidroxilo, pueden ser obtenidos también a
partir de los correspondientes derivados de 2-(α -ciano-
-bencil)-3-nitro-6-cloro-piridina (véase DT-OS 2 259 471,
15 página 21) por tratamiento con peróxido de hidrógeno al-
calino, como se muestra en el siguiente ejemplo:

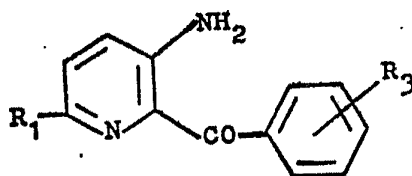
2-benzoil-3-nitro-6-hidroxi-piridina

50 g de 2-(α -ciano-bencil)-3-nitro-6-cloro-
piridina se disuelven en 200 ml de acetona, se añaden
20 70 ml de peróxido de hidrógeno al 30 por ciento, y des-
pués, gradualmente con agitación y gota a gota, una so-
lución de 39 g de KOH en 50 ml de agua. La solución se
calienta a 35°C. Después de 40 minutos ya no aparece nin-
guna coloración azul al añadir gota a gota más cantidad
25 de lejía alcalina. La solución rojo amarillenta se diluye
con agua y se acidifica con ácido clorhídrico. La 2-ben-
zoil-3-nitro-6-hidroxi-piridina se separa por cristaliza-
ción, y al cabo de una hora se filtra con succión y se
seca.

30 Rendimiento 40 g; p.f. 103 a 105°C.

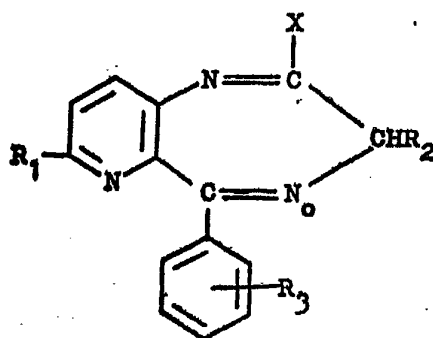
1 En los compuestos así obtenidos, el grupo
nitro que está en la posición 3 se reduce luego para formar el grupo amino, por ejemplo catalíticamente (con paladio, platino, níquel Raney, en alcoholes, dioxano, tetra
5 hidrofurano, entre 0 y 60°C y 1 a 50 atmósferas manométricas) o químicamente con hidruro de aluminio y litio o aluminio/mercurio/agua, en éter, dioxano, tetrahidrofurano, entre 0 y 60°C. Si los compuestos que se han de reducir contienen azufre, se recomienda hidrogenar el grupo nitro,
10 por ejemplo en dioxano o etanol, en presencia de níquel Raney, o reducirlo con tricloruro de titanio o cloruro de estaño divalente.

A partir de los derivados de 2-benzoil-3-amino-piridina así obtenidos de la fórmula



25 en la que R_1 y R_3 pueden tener los significados que se han indicado para la fórmula I, son transformados luego, por los procedimientos que están descritos en las DT-05 2 259 471 ó 2 419 386, en las correspondientes 6-aza-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinas-(2) o en sus 4-N-óxidos (sustituídas en posición 7 por el radical R_1 , en posición 3 por el radical R_2 y en el nucleo fenilo por el radical R_3) (fórmula II con $V = OH$; forma tautómera). En los
30

compuestos así obtenidos, la introducción del sustituyente en la posición 3, la transformación en compuestos con otros significados de V, así como la transformación en los N-óxidos y su desoxigenación, se llevan a cabo asimismo por los procedimientos que son mencionados para ello en las DT-OS anteriormente citadas. Las 6-aza-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinonas-(2) o sus 4-N-óxidos así obtenidos, son transformados luego como sigue en compuestos de la fórmula



VI

en la que R_1 , R_2 , R_3 y N_0 tienen los significados ya dados, y X significa el grupo -SH o el grupo -N(NO) alcoholo (alcoholo = radical alcoholo saturado con 1 a 4 átomos de carbono):

Compuestos de la fórmula VI, en los que X es el grupo -SH, se obtienen haciendo reaccionar, por ejemplo, la correspondiente 6-aza-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2) con pentasulfuro de fósforo en disolventes inertes, tales como benceno, tolueno, dioxano, piridina o hidrocarburos clorados, a temperaturas entre 0 y 150°C. El compuesto tio así obtenido puede luego ser hecho reaccionar de nuevo en medios polares con alcoholaminas (metilamina) para dar las correspondientes 2-alcoholamino-6-aza-

1 -3H-1,4-benzodiazepinas de la fórmula VI, en que X sig-
nifica un grupo alcoholamino (metilamino). Esta reacción
puede ser llevada a cabo en disolventes polares tales como
alcoholes inferiores, (metanol, etanol) o cicloalcanoles
5 (ciclohexanol), o en un exceso de amina, a temperaturas
entre 0 y 150°C.

Los compuestos de partida de la fórmula
II, en que V es un grupo alcoxi, alcoholmercapto, bencilami-
no o dialcoholamino, se forman por ejemplo a partir de com-
10 puestos de la fórmula II, en que V = OH, SH o NH₂, o de
sus formas tautómeras, transformándolos primero en sus
sales alcalinas, y después alcoholándolos o bencilándolos
de modo habitual.

A partir de los compuestos de la fórmula
15 VI, en que X es un grupo alcoholamino (o un grupo alcohol-
imino), se pueden obtener por nitrosación los compuestos
de la fórmula VI, en la que X es el grupo -N(NO)-alcoholo.
Esta nitrosación se realiza por tratamiento de las corres-
pondientes 2-alcohol C₁-C₄-amino-5-fenil-6-aza-3H-1,4-
20 -benzodiazepinas con ácido nitroso, del modo habitual para
la nitrosación de aminas secundarias. En particular se
puede llevar a cabo tal nitrosación, por ejemplo, como
sigue:

25 26 g de 2-metilamino-5-(orto-cloro-fenil)-
-6-aza-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-4-óxido se disuelven
en 190 ml de ácido acético glacial, y después se añaden
en porciones, con agitación a 20°C, 8,5 g de nitrito de
sodio. Después de 60 minutos de agitación se diluye con
600 ml de agua, separándose después de ello por cristali-
30 zación el producto de reacción, el 2-(N-nitroso-metil-

1 -amino)-5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-cloro-3H-1,4-benzodia
zepin-4-óxido. Se filtra con succión y se lava con agua
y con un poco de etanol. El producto de reacción es su-
ficientemente puro para la reacción ulterior. (Rendi-
5 miento 25 g. p.f. 196 a 198°C).

Los compuestos de la fórmula VI, antes men-
cionados, en los que X es un grupo alcoholamino, se pue-
den obtener también haciendo reaccionar las correspon-
dientes 6-aza-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinonas-(2)
10 (en forma tautómera de compuestos de la fórmula VI, en
los que X = OH) con una alcohol C₁-C₄-amina (CH₃NH₂, C₂H₅NH₂,
C₃H₇NH₂, C₄H₉NH₂) con adición de tetracloruro de titanio.
Por ejemplo, se puede obtener la 2-metilamino-5-orto-clo
rofenil)-6-aza-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina del modo
15 siguiente:

Una mezcla de 6,1 g de 5-(orto-clorofenil)-
-6-aza-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinona-(2)
y 50 ml de tolueno se mezcla con 3,1 g de metilamina, y
a ello se añaden gota a gota, con enfriamiento con hielo
20 a 5 hasta 15°C, 1,3 ml de tetracloruro de titanio. Se
agita durante 2 horas a 20°C, y después durante 3 horas
más a 90°C. Después del enfriamiento se separa por cris-
talización el producto de reacción. Se recristaliza en
etanol.

25 Rendimiento 6 g; p.f. 228 a 230°C).

Este compuesto puede ser nitrosado después
como se ha indicado anteriormente.

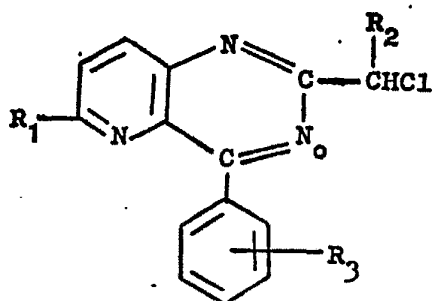
A partir de los compuestos de la fórmula VI,
en que R₁, R₂, R₃ y N₀ tienen los significados indicados,
30 y X significa el grupo -SH o el grupo -N(NO)-alcoholo,

siendo alcoholo un radical alcoholo saturado con 1 a 4 átomos de carbono, se obtienen las sustancias de partida de la fórmula II con $V = -NH-NHR_4$, por ejemplo, haciendo reaccionar estos compuestos de la fórmula VI con una hidrazina de la fórmula



en que R_4 tiene los significados ya indicados. Esta reacción se lleva a cabo en disolventes polares, tales como agua, metanol, etanol, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dioxano, piridina, aminas terciarias, o mezclas de tales disolventes, o también en un exceso del compuesto de hidrazina. Las temperaturas están, por ejemplo, entre 0 y 150°C.

Otro camino para la preparación de compuestos de la fórmula II con $V = -NH-NHR_4$ consiste en que, en las mismas condiciones que se han citado anteriormente, un compuesto de la fórmula



VIII

en que R_1 , R_2 , R_3 y N_o tienen los significados indicados, se hace reaccionar con una hidrazina H_2N-NHR_4 , en que R_4

1 tiene el significado indicado, en las condiciones mencionadas anteriormente.

No obstante, se puede proceder también haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VIII primero con una
5 C₁-C₄-alcohol-amina, formándose un compuesto de la fórmula VI, en que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados indicados, y N₀ es el grupo $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{NO} \\ \diagdown \end{array}$, y X es un grupo alcohol C₁-C₄-amino, por ejemplo de un modo análogo a la siguiente receta:

10 187 g de 2-clorometil-4-(orto-clorofenil)-5-
-aza-6-cloroquinazolin-3-óxido son introducidos con agitación a temperatura ambiente en una mezcla de 1,6 litros de metanol y 300 g de metilamina. El compuesto nitrosado se disuelve en este caso con desprendimiento de gas. Después de algún tiempo empieza a separarse por cristalización
15 el producto de reacción, 2-metilamino-5-(orto-clorofenil)-
-6-aza-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-4-óxido. Se filtra con succión. El compuesto es puro según análisis.
(Rendimiento 159 g; p.f. 242 a 244°C)

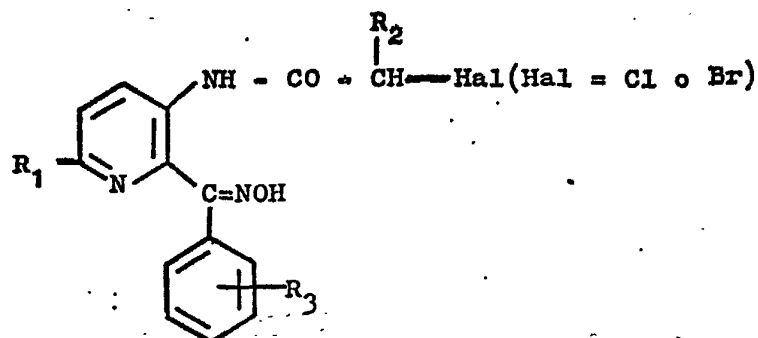
20 Los 2-alcoholamino-6-aza-3H-1,4-benzodiazepin-
-4-óxidos así obtenidos pueden ser nitrosados como ya se ha indicado, eventualmente después de una desoxigenación previa del grupo óxido de nitrógeno (véase más adelante), y después pueden ser hechos reaccionar con los correspondientes compuestos de hidrazina. Esta reacción puede realizarse, por ejemplo, de modo análogo a la siguiente receta:
25

30 En una mezcla de 150 ml de hidrato de hidrazina (al 100 por ciento) y 1.000 ml de metanol se introducen en porciones, con agitación y enfriamiento, en un intervalo de

30 minutos, 107 g de 2-(N-nitroso-metilamino)-5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-4-óxido. Al cabo de poco tiempo comienza a separarse el producto de reacción, 2-hidrazino-5-(orto-clorofenil)-6-aza-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-4-óxido. Se continúa agitando durante 2 horas y después se filtra con succión. Se lava la sustancia dos veces con metanol y después con algo de éter. Esta es suficientemente pura para las reacciones posteriores.

En tal caso compuestos de la Fórmula VIII pueden ser obtenidos del modo siguiente:

En un compuesto de fórmula V, en que R_1 y R_3 tienen los significados ya mencionados, se acila el grupo amino que está en posición 3, en un disolvente o un agente de suspensión, a temperaturas entre 20 y 150°C, eventualmente en presencia de sustancias fijadoras de ácidos, por medio de un compuesto Hal-CO-CHR₂-Hal, siendo Hal un átomo de cloro o de bromo. A partir del compuesto así obtenido se obtiene después por reacción con hidroxilamina en un medio polar (alcoholes, dioxano, piridina), por ejemplo a 20 hasta 100°C, un compuesto de la fórmula

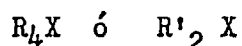


1 en que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados indicados,
y Hal significa cloro o bromo. Estos compuestos de la
fórmula IX son después ciclizados con separación de agua.
Esta reacción de separación de agua se lleva a cabo, por
5 ejemplo, en disolventes polares, tales como ácido acético,
anhídrido de ácido acético, dimetilsulfóxido, alcoholes, o
también ácido polifosfórico, eventualmente con adición de
catalizadores ácidos (por ejemplo los ácidos clorhídrico,
sulfúrico, toluenosulfónico), de preferencia entre 0 y
10 100°C. Por ejemplo, se puede proceder de modo análogo
al de la siguiente receta:

185 g de 2-(orto-clorobenzoíloximino)-3-cloro
acetilamino-6-cloropiridina bruta se disuelven con agita-
ción a temperatura ambiente en 1.000 ml de ácido sulfúrico
15 concentrado. La mezcla se deja en reposo durante la noche
y se vierte a la mañana siguiente con agitación en 1 kg
de hielo machacado. El 2-cloro-metil-4-(orto-clorofenil)-
-5-aza-6-cloroquinazolin-3-óxido, que se separa lenta-
mente por cristalización, se filtra con succión y se lava
20 bien con agua (rendimiento 110 g). El compuesto es su-
ficientemente puro para las reacciones posteriores. Se
forman en este caso compuestos de la fórmula VIII, en que
 N_0 es el grupo $\equiv NO$. A partir de ellos se pueden obte-
ner los correspondientes compuestos, en los que N_0 es un
25 átomo de nitrógeno, por ejemplo, desoxigenando de modo
habitual, el compuesto N-óxido. Esta desoxigenación se
realiza por ejemplo de modo análogo al citado en las DT-OS
2 259 471 (página 15; ejemplo 14) ó 2 419 386 (página 15).

Además de ello, se pueden obtener sustancias
30 de partida de la fórmula II con $V = -NH-NHR_1$ también a par-

1 tir de los compuestos de la fórmula II, en que V es el
 grupo -NH-NH_2 y/o R_2 representa un grupo hidroxil, un grupo
 mercapto o un grupo amino, mientras que los demás símbo-
 los tienen los significados indicados, haciendo reaccionar
 5 tal compuesto con un compuesto de la fórmula



siendo X cloro, bromo, yodo o el grupo -COHal (Hal : clo-
 ro, bromo), o el grupo -CO-Oalcoholo , siendo alcoholo
 10 un grupo alcoholo inferior, o el grupo -CO-O Ar , siendo
 Ar un radical bencilo o fenilo eventualmente sustituido,
 o el grupo -CO-Oacilo , y siendo acilo un grupo acilo ali-
 fático con 2 a 6 átomos de carbono, o el grupo $\text{-CO-NHR}'$,
 siendo R' hidrógeno, un grupo acilo, en especial el grupo
 15 acetilo, o un grupo nitro, o el grupo $\text{ArSO}_2\text{O-}$, en donde
 Ar es un radical aromático, en especial un radical fenilo
 o naftilo, eventualmente sustituido con uno o varios ra-
 dicales alcoholo, o el grupo $\text{-O-(SO}_2\text{)}_{1/2}$, o el grupo
 -CH=CO o -N=CO , pudiendo tener R_4 los significados ya men-
 20 cionados anteriormente (en el caso de la fórmula I) (aparte
 de hidrógeno), y siendo R'_2 un grupo acilo con 2 a 6 áto-
 mos de carbono o un grupo alcoholo con 1 a 6 átomos de
 carbono, y separando de nuevo eventualmente uno o varios
 grupos acilo en los productos del procedimiento.

25 Estas reacciones se llevan a cabo, por ejem-
 plo, en disolventes o agentes de suspensión inertes, ta-
 les como dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, ben-
 ceno, tolueno, alcoholes, tetrahidrofurano, piridina,
 sulfolano, N-metil-pirrolidona, tetracloruro de carbono,
 30 aminas terciarias, o acetona, a temperaturas entre 0 y

1 200°C, de preferencia de 0 a 100°C. Naturalmente, se
pueden utilizar también mezclas de tales agentes. Tam-
bién son adecuados en algunos casos agua y ácido acético
glacial. Eventualmente se trabaja en presencia de agentes
5 fijadores de ácidos habituales, tales como carbonatos de
metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, bi-
carbonatos de metales alcalinos, aminas terciarias (trietil
amina, tributilamina, dimetilanilina), o piridinas.

La reacción se puede también llevar a cabo
10 pasando por los correspondientes compuestos de metales
alcalinos. En tales casos se preparan primero los corres-
pondientes compuestos de metales alcalinos por medio de
hidruros, amidas o alcoholatos de metales alcalinos (NaH,
NaNH₂, butilato terciario de potasio) a temperaturas en-
15 tre 0 y 150°C, en un medio inerte, tal como dioxano,
dimetilformamida, benceno, tolueno, o también mezclas a
base de, por ejemplo, tolueno, o también mezclas a base
de, por ejemplo, tolueno y un poco (0,1 a 0,5%) de dime-
tilformamida, y luego se añade el agente de alcoholación
20 o de acilación (en especial halogenuros de alcoholilo, ha-
logenuros de ácido, sulfatos de dialcoholilo).

Eventualmente, en los compuestos así obtenidos
se pueden separar de nuevo uno o varios grupos acilo,
por ejemplo por saponificación con ácidos diluidos o por
25 medio de sustancias básicas (carbonato potásico, carbona-
to de sodio, soluciones acuosas de metales alcalinos,
soluciones alcohólicas de metales alcalinos NH₃) a tem-
peratura ambiente o también por una breve ebullición. Como
disolventes o agentes de suspensión entran en consideración,
30 por ejemplo, agua, alcoholes alifáticos inferiores, éteres

1 cíclicos tales como dioxano o tetrahidrofurano, éteres
alifáticos, dimetilformamida, etc., así como mezclas de es-
tos agentes.

5 Los compuestos de la fórmula II, en los que
Y-Z es el grupo -C=N-, pueden ser obtenidos también a
partir de los compuestos de la fórmula II, en los que
Y-Z es el grupo -C=N(\rightarrow O), por desoxigenación. Esta
desoxigenación puede realizarse por hidrogenación catalíti-
ca o por desoxigenación química. Se lleva a cabo por
10 ejemplo en disolventes tales como dioxano, cloroformo,
hidrocarburos aromáticos, dimetilformamida, acetato de
etilo, etc. Como catalizadores para la hidrogenación
catalítica son adecuados, por ejemplo, los catalizadores
de hidrogenación metálicos habituales, en especial cata-
15 lizadores de metales nobles (paladio-carbón, catalizado-
res de platino, níquel Raney). Como disolventes para la
hidrogenación entran en consideración también los alcoho-
les inferiores. Eventualmente se puede trabajar bajo una
presión hasta de 50 atmósferas manométricas. En el caso
20 de la desoxigenación química se utiliza preferentemente
dicloruro de titanio, tricloruro de fósforo, ésteres de
ácido fosfórico, o dimetilsulfóxido, en los disolventes
antes mencionados, en especial en dioxano, benceno o
tolueno. Las temperaturas a las que se lleva a cabo la
25 desoxigenación están por lo general entre 0 y 200°C, de
preferencia entre 0 y 100°C.

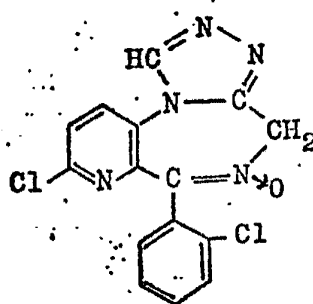
30 Compuestos de la fórmula II, en los que es R₁ =
H, pueden ser obtenidos, por ejemplo, a partir de 5-aril-
-6-aza-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinonas-(2) conoci-
das (memoria de patente de los Estados Unidos 3 314 941),

1 haciendo reaccionar estos compuestos con una alcoholamina
inferior (por ejemplo metil-amina) y tetracloruro de tita
nio, nitrosando los derivados de 2-alcoholamino-6-aza-5-
-fenil-3H-1,4-benzodiazepina obtenidos, y a continuación
5 haciéndolos reaccionar con una hidrazina de la fórmula
 H_2N-NHR_1 (el modo de trabajo está ya descrito en parti-
cular en esta solicitud de patente).

O también, para la preparación de compuestos
de la fórmula II, en los que es $R_1 = H$, se puede partir de
10 compuestos previamente conocidos de la fórmula V, en los
que es $R_1 = H$ (memoria de patente de los Estados Unidos
3 314 941) y transformar después éstos en las hidrazinas
de la fórmula II, según el camino que ha sido indicado en
esta solicitud de patente para los compuestos de la fórmula
15 V sustituidos con R_1 .

Ejemplo la

6-(orto-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo-
-(4,3-a)-pirido-(2,3-f)-(1,4)-diazepin-5-óxido



Una mezcla de 7 g de 2-hidrazino-5-(orto-clo
30 rofenil)-6-aza-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-4-óxido, 100 ml

1 de etanol, 0,5 g de ácido para-toluenosulfónico y 5 ml de
orto éster trietílico de ácido fórmico se hierve a refluo-
jo durante 30 minutos. Los cristales precipitados se fil-
tran con succión después del enfriamiento y se lavan con
5 etanol. Son de una pureza según análisis. Rendimiento
6,5 g; p.f. 242-244°C.

Ejemplo 1-b

6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo-(4,3-a)-pirido-
10 -(2,3-f)-(1,4)-diazepin-5-óxido

(Fórmula como la del ejemplo 1a sin Cl en el
anillo de fenilo)

47 g de 2-hidrazino-5-fenil-6-aza-7-cloro-
15 -3H-1,4-benzodiazepin-4-óxido, 35 ml de orto éster tretíli-
co de ácido fórmico y 2 g de ácido para-toluenosulfónico
se calientan a reflujo en 400 ml de etanol durante 1 hora.
Después del enfriamiento se filtra con succión, y el pro-
ducto de reacción se recristaliza en dimetilformamida/al-
20 cohol.

P.f. 244-246°C (con descomposición); rendimiento 40 g.

Ejemplo 1c

6-(orto-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo-
25 -(4,3-a)-pirido-(2,3-f)-(1,4)-diazepina

(Fórmula como la del ejemplo 1a con =N en lugar de
=N → O)

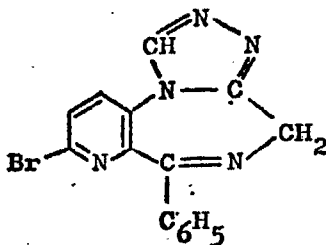
Una mezcla de 5 g de 2-hidrazino-5-(orto-cloro-
fenil)-6-aza-7-cloro-3H-benzo-1,4-diazepina, 80 ml de eta-
30 nol, 0,5 g de ácido para-toluenosulfónico y 5 ml de orto

1 éster trietílico de ácido fórmico se hierve a reflujo du-
rante 1 hora. Al enfriar se separa por cristalización
el producto de reacción. Se filtra con succión y se lava
con etanol y con éter.

5 P.f. 247-248°C; rendimiento 2 g.

Ejemplo 1d

6-fenil-8-bromo-4H-s-triazolo-(4,3-a)-
-pirido-(2,3-f)-(1,4)diazepina



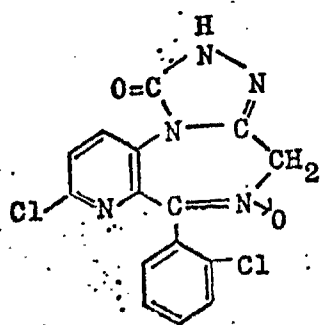
15 g de 2-hidrazino-5-fenil-6-aza-7-bromo-
20 -3H-1,4-benzodiazepina, 15 ml de orto éster trietílico
de ácido fórmico y 0,3 g de ácido para-toluenosulfónico
se calientan a reflujo durante 0,5 horas en 150 ml de
etanol. La solución se filtra después en caliente y el
producto filtrado se concentra por evaporación. El resi-
25 duo se recrystaliza en metanol.

P.f. 224-226°C; rendimiento 11 g.

Ejemplo 2

1-ceto-6-(orto-clorofenil)-8-cloro-1,2-di-
30 hidro-4H-s-triazolo-(4,3-a)-pirido(2,3-f)-(1,4)diazepin-

1 -5-óxido.

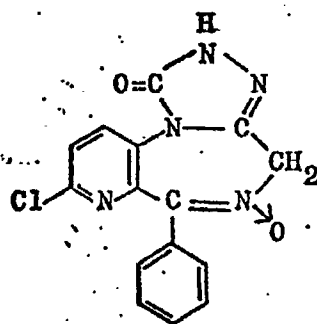


10 Una mezcla de 50 g de 2-hidrazino-5-(orto-
-clorofenil)-6-aza-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-4-óxido,
400 ml de dioxano y 37 g de N,N-carbonil-diimidazol se
hierve a reflujo y con agitación durante 45 minutos.
El producto de reacción se separa por cristalización al
15 enfriar. Se añaden 500 ml de éter, después se filtra con
succión, se agita una vez más con 600 ml de agua caliente
(40°C) y se filtra de nuevo con succión. El producto es
suficientemente puro para reacciones posteriores. Puede
ser recristalizado en dimetilformamida-éter, incluyéndose
20 dimetilformamida en el retículo cristalino. La dimetil-
formamida tiene que ser eliminada después por ebullición
con hexanol.

Rendimiento 41 g; p.f. 200-202°C.

Ejemplo 3

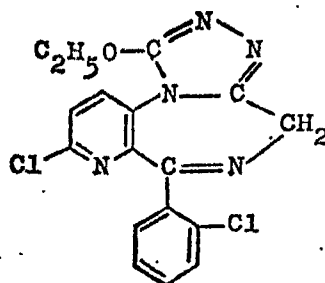
25 1-ceto-6-fenil-8-cloro-1,2--dihidro-4H-s-
triazolo-(4,3-a)-pirido-(2,3-f)-(1,4)diazepin-5-óxido



Una mezcla de 42 g de 2-hidrazino-5-fenil-6-aza-7-cloro-3H-1,4-diazepin-4-óxido, 37 g de N,N-carbonildiimidazol y 300 ml de dioxano se hierve a reflujo con agitación durante 45 minutos. Después se mezcla con 1 litro de agua, separándose luego por cristalización el producto de reacción. Se filtra con succión, se lava con agua y con metanol, y después se hierve una vez más con solución etanólica de HCl. Rendimiento 34 g; p.f. 268-270°C.

Ejemplo 4a

1-etoxi-6-(orto-cloro-fenil)-8-cloro-4H-s-triazolo-(4,3-a)-pirido-(2,3-f)-(1,4)-diazepina



1 14 g de 2-hidrazino-5-(orto-clorofenil)-
-6-aza-7-cloro-3H-benzo-1,4-diazepina, 14 ml de orto éster
5 tetraetílico de ácido carbónico y 150 ml de etanol se ca-
lientan a 60°C, y a ello se añade una solución de 0,5 g de
ácido para-toluenosulfónico en 20 ml de etanol. Se ca-
lienta durante 30 minutos a reflujo, se filtra en caliente
y se deja enfriar. El producto de reacción se filtra con
succión y se disuelve en metanol caliente. Después de adi-
ción de agua (15% de la cantidad de metanol), se mezcla con
10 carbón y se filtra. Del producto filtrado se separa por
cristalización el producto de reacción.

P.f. 202-204°C; rendimiento 7,5 g.

Ejemplo 4b

15 1-bromometil-6-(orto-cloro-fenil)-8-cloro-
-4H-s-triazolo-(4,3-a)-pirido-(2,3-f)-(1,4)-diazepina

(fórmula como la del ejemplo 4a con BrCH₂-

20 en lugar de C₂H₅O- en el anillo de triazol)

25 16 g de 2-hidrazino-5-(orto-clorofenil)-6-
-aza-7-cloro-3H-benzo-1,4-diazepina, 24 g de orto-éster
etílico de ácido bromoacético y 0,5 g de ácido para-tolueno
sulfónico se calientan a reflujo durante 20 minutos en 100
ml de etanol. Después del enfriamiento se filtra, el
producto filtrado se concentra por evaporación, y el re-
siduo se disuelve en un poco de metanol caliente. Al
30 enfriar se separa por cristalización el producto de reacción.

1 P.f. 235-240°C (con descomposición; a partir de 180°C sin-
terización y coloración de rojo); rendimiento 3 g.

Ejemplo 4c

5 l-mercapto-6-(orto-cloro-fenil)-8-cloro-
-4H-s-triazolo-(4,3-a)-pirido-(2,3-f)-(1,4)-diazepina

(Fórmula como la del ejemplo 4a con HS-

10 en lugar de C₂H₅O- en el anillo de

triazol)

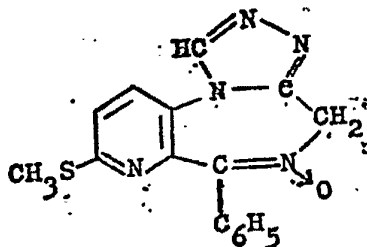
35 g de 2-hidrazino-5-(orto-clorofenil)-
-6-aza-7-cloro-3H-benzo-1,4-diazepina, 100 ml de sulfuro
15 de carbono, una solución de 30 g de KOH en 70 ml de agua
y 500 ml de etanol se calientan a reflujo durante 2 horas,
se filtra, la mezcla de reacción se concentra por evapo-
ración, y el residuo se disuelve en agua. El producto,
separado por cristalización después de la acidificación
20 en ácido acético glacial, se agita con 200 ml de metanol
y se calienta en baño María (30 minutos). Después del
enfriamiento se filtra con succión el producto cristalino
y se lava con metanol: este producto es una mezcla de dos
isómeros (p.f. 218-220°C). El compuesto l-mercapto antes
25 mencionado se obtiene puro a partir de esta mezcla disol-
viendo en una lejía de sosa diluída caliente. Al enfriar
se separa por cristalización la sal de sodio del compuesto
l-mercapto. Se filtra con succión, se disuelve en agua
caliente y se acidifica con ácido acético glacial. Los
30 cristales que se separan se filtran con succión y se lavan

1 con agua.

P.f. 250-252°C; rendimiento 12 g.

Ejemplo 4d

5 6-fenil-8-metilmercapto-4H-s-triazol-(4,3-a)-
-pirido-(2,3,-f)-(1,4)-diazepin-5-óxido



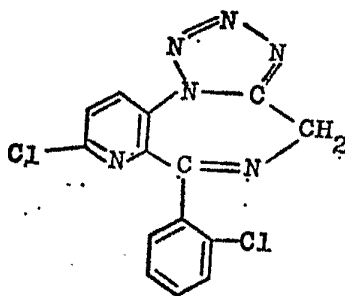
15 16 g de 2-hidrazino-5-fenil-6-aza-7-metilmer-
capto-3H-1,4-benzodiazepin-4-óxido en 160 ml de etanol se
calientan a reflujo durante 30 minutos con 11 ml de orto-
éster trietílico de ácido fórmico y 0,3 g de ácido para-to-
luenosulfónico. El producto de reacción se separa por
20 cristalización en caliente. Se deja enfriar, se filtra
con succión al cabo de 1 hora, y se lava con etanol y
éter.

P.f. 244-246°C (con descomposición); rendimiento 14 g.

Ejemplo 5

25 6-(orto-cloro-fenil)-8-cloro-4H-tetrazolo-
-(4,5-a)-pirido-(2,3-f)-(1,4)-diazepina

30

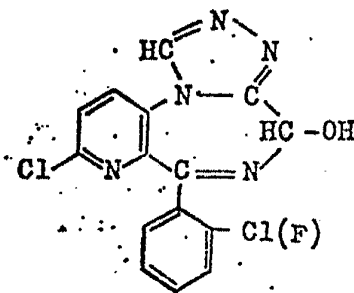


10 5 g de 2-hidrazino-5-(orto-clorofenil)-6-
 -aza-7-cloro-3H-benzo-1,4-diazepina se agitan con 50 ml
 de ácido acético glacial (al 99 por ciento) y a ello se
 añaden en porciones a 20-30°C, 3 g de NaNO₂. A conti-
 nuación se continúa agitando durante 30 minutos y se mezcla
 15 con agua. El producto de reacción se separa por crista-
 lización y se recristaliza en metanol.

P.f. 200-202°C; rendimiento 1,5 g.

Ejemplo 7

20 4-hidroxi-6-(orto-cloro(flúor) fenil)-8-
 -cloro-4H-s-triazolo-(4,3-a)-pirido-(2,3-f)-(1,4)-diazepina



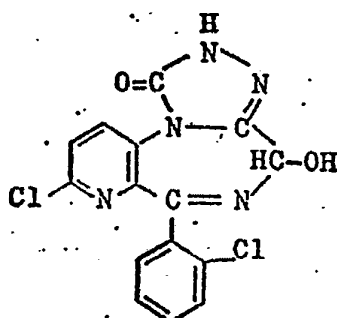
30 24 g de 4-acetoxi-6-(orto-clorofenil)-8-cloro-

1 -4H-s-triazolo-(4,3-a)-pirido-(2,3-f)-(1,4)-diazepina se agi-
 tan con 60 ml de n-propanol, y se añade una mezcla de 10 g
 de hidróxido potásico en forma de polvo y 100 ml de n-pro-
 panol. Se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente.
 5 Después se acidifica con ácido acético glacial y se añaden
 600 ml de agua. El producto de reacción se separa por
 cristalización. Se filtra con succión y se lava después
 con agua. El producto puede ser recristalizado en dimetil
 formamida-éter, extrayéndose a continuación por ebullición
 10 durante 30 minutos con etanol para la eliminación comple-
 ta de la dimetilformamida. Rendimiento 17 g; p.f. 310°C.

De modo análogo se obtiene el correspondien-
 te compuesto 6-(orto-fluorofenil)-, a partir de 22 g de
 4-acetoxi-6-(orto-fluorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo-(4,3-a)-
 15 -pirido-(2,3-f)-1,4-diazepina en 100 ml de propanol y una
 solución de 10 g de KOH en 100 ml de propanol. El pro-
 ducto de reacción se recristaliza en dimetilformamida/éter.
 P.f. 290°C; rendimiento 16 g.

Ejemplo 8

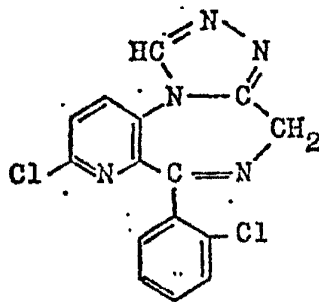
20 1-ceto-4-hidroxi-6-(orto-clorofenil)-8-cloro-
 -1,2-dihidro-4H-s-triazolo-(4,3-a)-pirido-(2,3-f)-(1,4)-diazepina



9 g de 1-ceto-4-acetoxi-6-(orto-clorofenil)-
 -8-cloro-1,2-dihidro-4H-s-triazolo-(4,3-a)-pirido-(2,3-f)-
 -(1,4)-diazepina se agitan con 60 ml de n-propanol, y se añade
 de una mezcla de 10 g de hidróxido potásico en forma de
 polvo y 100 ml de n-propanol. Se agita durante 15 minutos
 a temperatura ambiente. Después se acidifica con ácido
 acético glacial y se añaden 600 ml de agua. El producto de
 reacción se separa por cristalización. Se filtra con suc-
 ción y se lava posteriormente con agua. El producto puede
 ser recristalizado en dimetilformamida-éter, extrayéndose
 a continuación por ebullición durante 30 minutos con etanol,
 para la eliminación completa de la dimetilformamida.
 Rendimiento 5 g; p.f. 260-262°C.

EJEMPLO 9

6-(orto-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo-(4,3-a)-pirido-
 -(2,3-f)-(1,4)-diazepina



Una mezcla de 2,625 g de 2-amino-5-(orto-clo-
 rofenil)-6-aza-7-cloro-3H-benzodiazepina, 2,6 g formilhidra-
 zina, 55,1 cm³ de metanol y 0,47 cm³ de ácido fórmico es
 puesta en ebullición a reflujo con agitación durante 2,5
 horas. El producto secundario que precipita durante la
 reacción es filtrado con succión en caliente. El producto
 filtrado es enfriado en un baño de hielo, los cristales de-
 positados son filtrados con succión y lavados con metanol.

1 Rendimiento: 1,16 g. El producto filtrado es concentrado
 luego hasta aproximadamente 10 cm³, cristalizando una se-
 gunda fracción (0,50 g), que es lavada también con metanol.
 P. F. 247-248°C.

5

10

REIVINDICACIONES

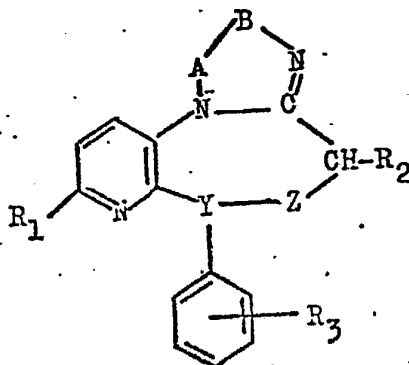
15

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Procedimiento para la preparación de 6-aryl-s-triazolo-(4,3-a)-pirido-(2,3-f)-(1,4)-diazepinas de la fórmula general

25



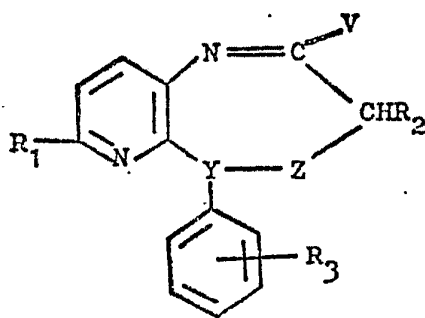
I

30

en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de

1 halógeno, un grupo alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono,
un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi con 1-6 átomos de carbo
no, un grupo mercapto, un grupo alcoholmercapto con 1-6
átomos de carbono, un grupo alcoholulfóxido con 1-6 áto
5 mos de carbono, un grupo alcoholulfono con 1-6 átomos de
carbono, un grupo amino, un grupo acilamino alifático con
2-6 átomos de carbono, un grupo monoalcoholamino con 1-6
átomos de carbono, o un grupo dialcoholamino con radica
10 cales alcoholo de 1-6 átomos de carbono, pudiendo los radi
cales alcoholo de este grupo dialcoholamino también formar
conjuntamente con el átomo de nitrógeno y eventualmente con
otro átomo de nitrógeno o de oxígeno, un anillo saturado de
5 a 7 miembros, R_2 significa un átomo de hidrógeno, un
grupo alcoholo con 1-6 átomos de carbono, un grupo hidroxilo,
15 un grupo aciloxi con 2-6 átomos de carbono, un grupo alcoxi
con 1-6 átomos de carbono, un grupo alcoholmercapto con 1-6 átomos de carbono, un átomo de haló
geno, un grupo amino, un grupo acilamino alifático con 2-6
átomos de carbono, un grupo monoalcoholamino con 1-6 áto
20 mos de carbono, o un grupo dialcoholamino con radicales
alcoholo de 1-6 átomos de carbono, pudiendo los radicales
alcoholo de este grupo dialcoholamino, formar también con
juntamente con el átomo de nitrógeno y eventualmente con
otro átomo de nitrógeno o de oxígeno, un anillo saturado
25 de 5-7 miembros, R_3 es hidrógeno, un grupo alcoholo con
1-6 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1-6 átomos de
carbono o un átomo de halógeno, la parte estructural A-B
representa los grupos $-N=N-$, $-CH_2-NH-$, $-CO-NR_4$, $-C(SR_5)=N-$,
 $-C(OR_5)=N-$, $-C(NR_5R_5)=N-$, ó $-CR_6=N-$, siendo R_4 hidrógeno,
30 un grupo alqueno con 2 a 6 átomos de carbono, un grupo

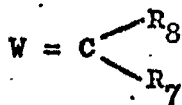
1 alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxial
 cohilo con 1-6 átomos de carbono, un grupo cetoalcohilo
 con 1-6 átomos de carbono, un grupo cianoalcohilo con 1-6
 5 átomos de carbono, o un grupo alcohilo con 1-6 átomos de
 carbono, que eventualmente contiene un grupo alcoxi con 1-6
 átomos de carbono, o un grupo dialcoholamino con radicales
 alcohilo de 1-6 átomos de carbono, pudiendo los radicales
 alcohilo de este grupo dialcoholamino también formar, con-
 juntamente con el átomo de nitrógeno y eventualmente con
 10 otro átomo de nitrógeno o de oxígeno, un anillo saturado
 de 5-7 miembros, R_5 significa hidrógeno o un grupo alcohilo
 con 1-6 átomos de carbono, R_6 significa hidrógeno, un
 grupo alcohilo con 1-6 átomos de carbono o un grupo haló-
 genoalcohilo con 1-6 átomos de carbono, e Y-Z significa
 15 las agrupaciones >C=N- , $\text{>C=N} (\rightarrow \text{O})-$, >CH-NH- o
 >CH-N(OH)- , y no pudiendo ser entonces R_6 ningún grupo
 alcohilo si R_1 es cloro, R_2 es hidrógeno, R_3 es hidrógeno
 o halógeno e Y-Z es la agrupación >C=N- , de sus isómeros
 ópticos y de sus sales, caracterizado porque un compuesto
 20 de la fórmula general



II

30 en la que R_1 , R_2 , R_3 e Y-Z tienen los significados indica-

1 dos, y V es un grupo oxi, mercapto, amino, bencilamino,
 alcoxi C₁-C₅, alcoholitio C₁-C₅ alcoholamino C₁-C₅ o
 di-alcohol C₁-C₅-amino, o significa el radical -NH-NHR₄,
 pudiendo tener R₄ los significados ya mencionados, se hace
 5 reaccionar un compuesto de la fórmula general



III

10

en la que, en la fórmula III, W es oxígeno, azufre
 \searrow NH ó (R₅O)₂ o bien (R₅S)₂, y los radicales R₇ y R₈
 son iguales o diferentes, y pueden significar hidrógeno, el
 radical -NR₄-NH₂, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un
 15 átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo alcoholamino
 inferior o un grupo dialcoholamino inferior, un grupo imi-
 dazolilo, un grupo alcoxi inferior o un grupo alcoholmercap-
 to inferior, o conjuntamente un átomo de azufre, pudiendo
 uno de los radicales R₇ o R₈ también formar un grupo alco-
 20 hilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halógenoalco-
 hilo con 1-6 átomos de carbono, o conjuntamente con la
 parte W = C también el grupo ciano o el grupo NO, y even-
 tualmente se saponifican los grupos acilo existentes.

25

2^a.- Procedimiento según la reivindicación
 1^a, caracterizado porque los compuestos obtenidos se
 transforman en sus sales.

30

3^a.- Procedimiento según la reivindicación
 1^a, caracterizado porque se preparan compuestos de la fór-
 mula I, en donde R₁ es cloro, bromo, flúor o un grupo
 alcoholmercapto con 1 a 4 átomos de carbono, R₂ es hi

1 drógeno, R_3 es hidrógeno o cloro, Y-Z es la agrupación
2 \diagup C=N, y A-B significa la agrupación $-CR_6=N-$, siendo R_6
3 hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono.

4^a.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
5 6-ARIL-s-TRIAZOLO-(4,3-a)-PIRIDO-(2,3-f)-(1,4)-DIAZEPINAS.

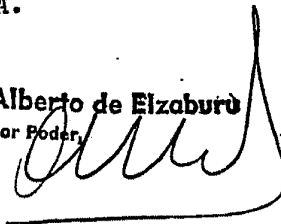
Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y cuatro ho-
jas escritas a máquina por una sola cara.

10 Madrid, 20. SET. 1977

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder.



15

20

25

30