



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y en el contenido de la memoria adjunta.

NUMERO	462844
FECHA DE PRESENTACION	1 OCT. 1977

10 A1

RAN 4008/284-20 NOV. 1978

PATENTE DE INVENCION

(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
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS IMIDAZO $\overline{1,5-a}$ /
 $\overline{1,4}$ /DIACEPINICOS"

(71) SOLICITANTE (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

(72) INVENTOR (ES)
Armin Walser
Rodney Ian Fryer

(73) TITULAR (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

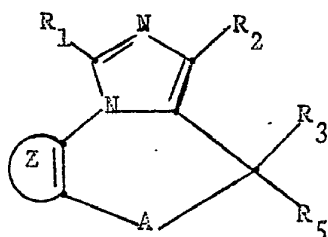
(74) REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

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



10

en la que

- A representa $-C(R_5)=N-$;
- R₁ representa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi-alquilo 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 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, amino-alquilo inferior, ciano, ciano-alquilo inferior, acilamino, alcocarbonilamino inferior, aralquiloaloxycarbonilamino, amino-alquilo inferior sustituido, el grupo $-COOR_{10}$ (donde R₁₀ representa hidrogeno o alquilo inferior), el grupo $-COR_{10}$ (donde R₁₀ representa hidrógeno o alquilo inferior);

15

20

25

30

lo inferior) o un derivado respectivo, o sea,

a) el grupo $-C(R_{10})=N-R_{11}$, donde R_{11} representa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo, amino, -mono o di-alquilamino o arilamino y R_{10} representa hidrógeno o alquilo inferior;

b) el grupo $-CO(R_{12}R_{13})$, donde R_{12} y R_{13} representan, individualmente, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alqueno inferior, arilo o el grupo $-(CH_2)_n MR_{14}$


R_{15} (donde R_{14} y R_{15} representan, individualmente hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alqueno 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

c) el grupo $-CON(R_{16})N(R_{17}R_{18})$, donde uno de R_{16} , R_{17} y R_{18} representa hidrógeno o alquilo inferior o el grupo $-(CH_2)_n N(R_{14}R_{15})$ (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;

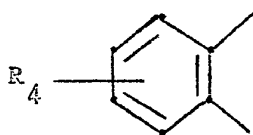
R_2 representa, adicionalmente, hidrógeno o alquilo inferior en el caso que R_1 represente hidroxialquilo inferior, aciloxi-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, amino-alquilo inferior substituido, el grupo $-COR_{10}$ (donde R_{10} representa hidrógeno o alquilo inferior) o $-COOR$ (donde R representa alquilo inferior);

R_3 representa hidrógeno o alquilo inferior;

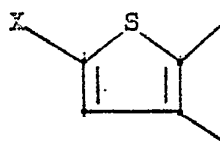
R_6 representa fenilo, fenilo mono-substituido, fenilo di-substituido, piridilo o piridilo mono-substituido;

 representa el grupo

5

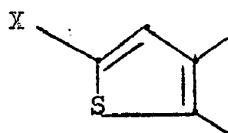


a)

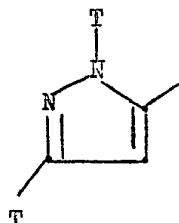


b)

10



c)



d)


15

donde X es hidrógeno, cloro, bromo o yodo,

T es hidrógeno o alquilo inferior,

20

R_4 representa hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo inferior, amino substituido, amino, hidroxi-alquilo inferior o alcanilo inferior y

R_5 representa hidrógeno y adicionalmente alcanilóxido o hidroxilo cuando  representa el grupo a), b) o c) anterior,

25

y sus sales aceptables en farmacia.

30

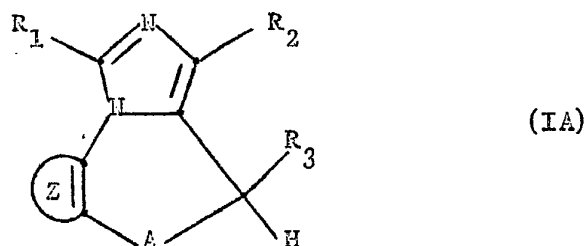
Diversos compuestos análogos derivados de los compuestos anteriores, junto con diversos nuevos intermediarios que conducen a los compuestos anteriores, se consideran también dentro del alcance del invento y exhiben actividad farmacológica de por si o son intermediarios úti-

les para los compuestos farmacológicamente activos.

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

5

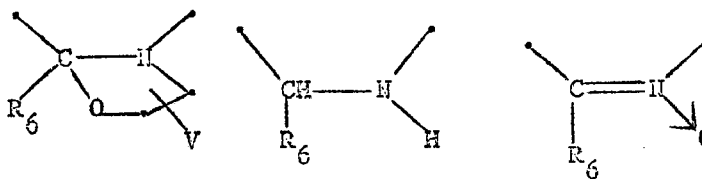
10



en donde

A representa el grupo

15



20

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

R₅ es hidrógeno,

R₁, R₂, R₃ y R₆ tienen el significado antes expuesto en la fórmula I y

25

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

30

El término "alquilo inferior" o "alquilo", tal como se utiliza en esta descripción, abarca los radicales hidrocarbónicos (C₁-C₇) de cadena lineal y ramificada, de preferencia radicales hidrocarbónicos de C₁-C₄ como metilo,

etilo, propilo, isopropilo, butilo y similares. El término "alquilo inferior" abarca también radicales hidrocarbúricos cíclicos, tales como ciclopropilo.

5 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 etilendioxilico. El grupo protector cetálico o aldehídico se utiliza para impedir la conversión de la cetona o aldehído contenido en reacciones -
10 de oxidación, reducción y condensación.

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

Los términos "grupo de sulfonilo aromático y alifático" comprenden los compuestos de la fórmula SO_2X en
20 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.

La fracción fenilica R_6 puede estar mono o di-
25 substituida con la condición de que esta di-substitución ocurra en la posición 2,3; 2,5; o, más preferentemente en la posición 2,6 de la fracción fenilica. Los mono-substituyentes 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 di-
30

halógeno 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 antipodas 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 toliilo 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.

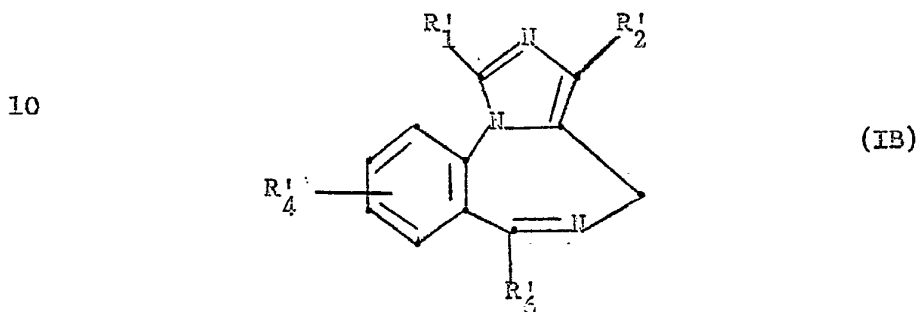
20 Por la expresión "alcoxilo" se entiende un grupo hidrocarbonoxílico saturado de cadena lineal o ramificada conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 4 átomos de carbono, como metoxilo, etoxilo, propoxilo y similares.

25 Por la expresión "amino substituido" se entiende aquí un grupo- NH_2 que puede estar mono o disubstituido 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.

30 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 arilo no nocíclico, por ejemplo fenilo, tolilo y similares.

5 Los compuestos preferidos abarcados por el pre sente invento son los que tienen la fórmula general



15 en la que

R₁^I es hidrógeno o alquilo inferior, de preferencia metilo,

20 R₄^I es hidrógeno, nitro o halógeno, más preferente- mente cloro, y en una modalidad más preferida - cuando se sitúa en la porción benzo fundida de la imidazobenzodiacepina en la posición 3 de és ta,

25 R₆^I es fenilo o halo, nitro o fenilo substituido por alquilo inferior, de preferencia halo, siendo el halógeno preferido el flúor y hallandose de pre- ferencia en la posición 2 de la fracción fenili- ca,

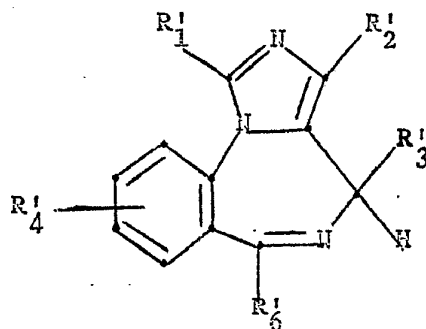
30 R₂^I es hidroxi-alquilo inferior, por ejemplo hidroxi- metilo, hidracida de ácido carboxílico, tal como- -CONHNH₂, o carboxamida, o sea un grupo de la --

fórmula $-CONH_2$.

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

5

10



en la que

15

R_1 , R_2 , R_4 y R_5 tienen el significado expuesto en
la fórmula IB anterior y

R_3 es alquilo inferior, de preferencia
metilo.

20

25

30

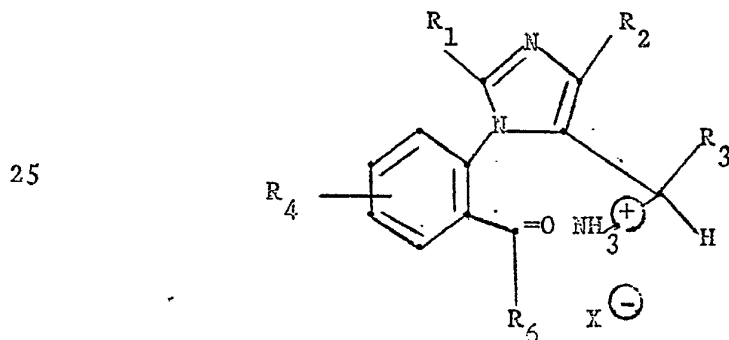
Los compuestos de la fórmula IC y sus sales
aceptables en farmacia exhiben isomerismo óptico. Un com-
puesto de esta indole (IC en donde $R_3 = CH_3$) se ha resuel-
to en sus enantiómeros ópticos siguiendo un procedimiento
similar al indicado de forma general en Advanced Organic
Chemistry, L. Fieser y M. Fieser, 1961, pág. 85-88, Reinhold
Publishing 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 compues-
tos 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 ejem-
plo, butóxido terciario sódico en presencia de un disolven-

te orgánico en donde sea soluble el isómero.

Otro grupo preferido de compuestos son los 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_2 es acetilo, carboxamido o dimetilcarboxamido, R_6 es 2'-fluoro-
5 o 2'-clorofenilo y R_3 y R_5 son hidrógeno.

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.

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



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

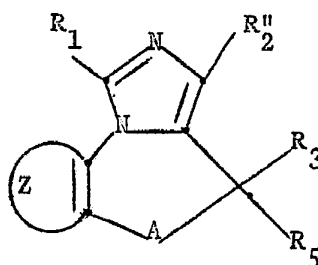
30

y


R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_6 tienen el significado expuesto en la 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 compuestos 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 acuoso seguido de la evaporación del disolvente. Estas sales cuando se aíslan exhiben actividad farmacológica comparable a sus homólogos correspondientes de anillo cerrado.

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



en la que

A, , R_1 , R_3 y R_5 tienen el significado expuesto en la fórmula I;

R_2'' representa hidrógeno, alquilo inferior, cloro

ro, bromo, yodo, hidroxialquilo inferior, aciloxi-alquilo inferior, alcoxi-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, ciano, ciano-alquilo inferior, acilamino, alcoxicarbonilamino inferior, aralquilo xicarbonilamino, amino-alquilo inferior substituido, 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;

15 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 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$

20 (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) o R_{12} y R_{13} , juntos, forman parte de un anillo heterocíclico; o

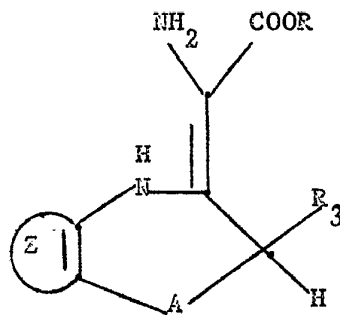
25 c) el grupo $-\text{CON}(\text{R}_{16})\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$, en donde uno de R_{16} , R_{17} y R_{18} representa H o alquilo inferior o el grupo $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ (en donde n tiene un valor comprendido entre 1 y 4 y R_{14} y R_{15} re-

30

presentan 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; sus análogos de la fórmula IA anterior y sus sales aceptables en farmacia, cuyo procedimiento comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

10



(VII)

15

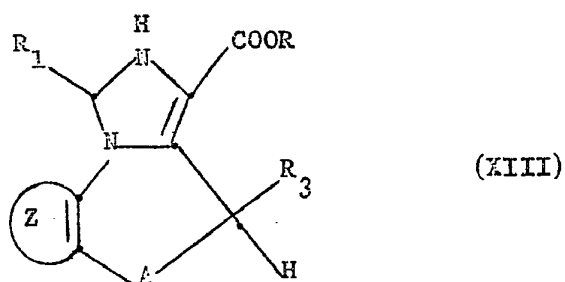
o un N-óxido respectivo con un orto-éster de ácido alcanóico de la fórmula

$R_1C(OR)_3$, 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 la fórmula I', hallándose presente, durante esta reacción, cualquier grupo amínico o alquilamínico en forma protegida, o bien

25

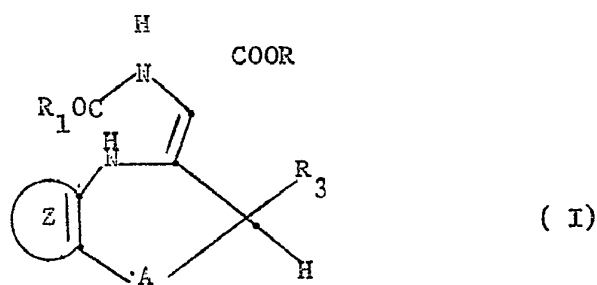
b) oxidar un compuesto de la fórmula



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

o bien

c) deshidratar con ciclización concurrente un compuesto de la fórmula



en donde

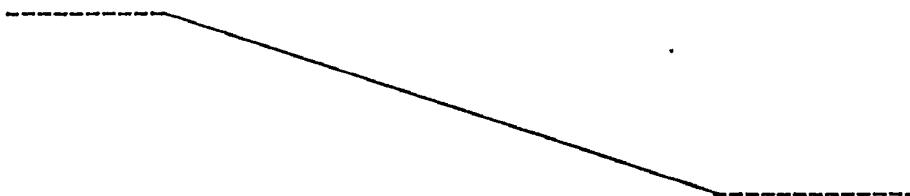
R_1 es hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, alcoxi-alquilo inferior, fenilo sustituido, piridilo o aralquilo,

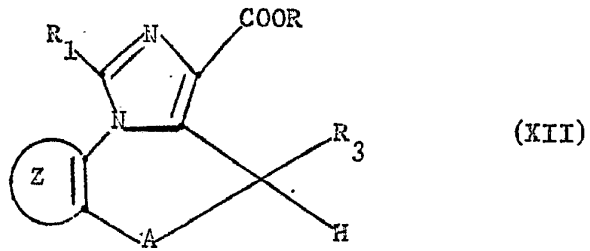
o un N-óxido respectivo,

para formar un compuesto correspondiente de la fórmula I',

o bien

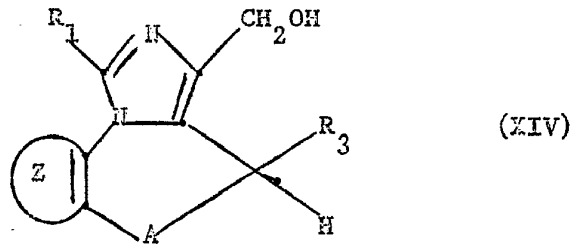
d) hidrolizar un compuesto de la fórmula





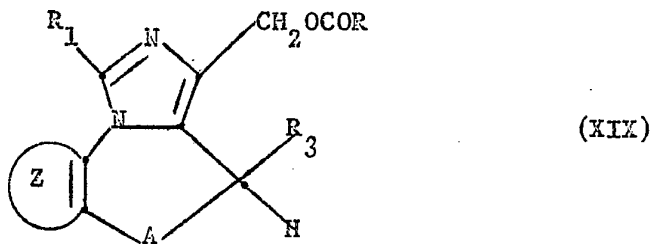
para formar el ácido libre correspondiente,
o bien

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



o bien

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



25 estando presente, durante esta reacción, cualquier substi-
tuyente susceptible a acilación indeseada en forma protegi-
da,

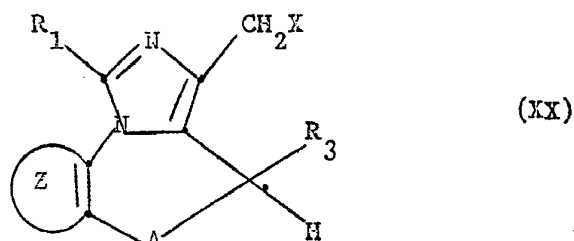
o bien

30 g) substituir el grupo hidroxílico en el sustituyente 3

de un compuesto de la fórmula XIV con un halógeno,
o bien

h) desplazar nucleofílicamente el halógeno en el susti-
tuyente de posición 3 de un compuesto de la fórmula

5



10

en donde X es halógeno,

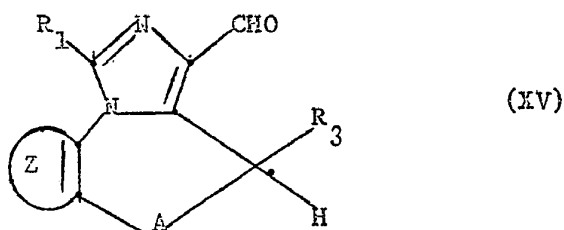
con una amina, alcóxido o cianuro, produciéndose cualquier
sustituyente haloalquílico R_1 subsiguiente a la reacción
nucleofílica anterior y estando durante esta reacción en
forma protegida cualquier sustituyente hidroxialquílico
con un alcóxido,

15

o bien

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

20



25

con un alquilo inferior, reactivo Grignard o de litio, es-
tando presente durante esta reacción en forma protegida -
cualquier sustituyente de hidroxialquilo R_1/R_4 ,

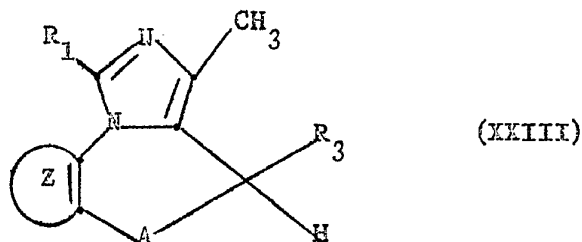
o bien

30

j) Deshalogenar reductivamente el sustituyente en posición

3 de un compuesto de la fórmula XX para formar el compues-
to correspondiente de la fórmula

5



10 formándose subsiguientemente a la producción del compues-
to de la fórmula XXIII cualquier sustituyente nitro, cia-
no y haloalquilico R_1 ,

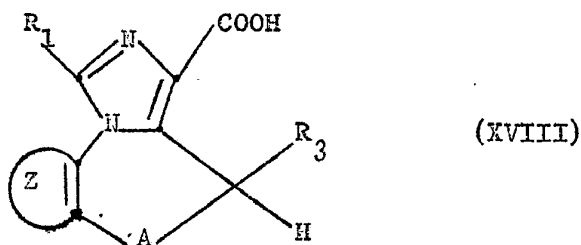
o bien

15 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 infe-
rior, 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 conjun-
tamente, forman parte de un anillo heterocíclico y n tiene
20 un valor comprendido entre 1 y 4, produciéndose subsiguien-
temente a la amonólisis anterior cualquier sustituyente
haloalquilico o $ROOC$,

o bien

25 l) hacer reaccionar un cloruro de ácido de un compuesto
de la fórmula

30



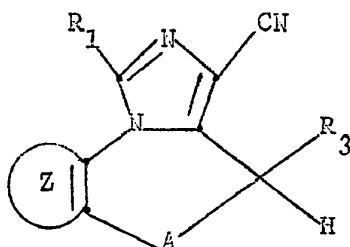
con un compuesto amínico de la fórmula $\text{HNR}_{12}\text{R}_{13}$, en donde R_{12} y R_{13} tienen el significado antes indicado en la fórmula I', produciéndose subsiguientemente a la anterior amina cualquier substituyente haloalquílico o ROOC ,

5

o bien

m) para la preparación de un nitrilo de la fórmula

10



(XXVIII)

deshidratar un compuesto $-\text{CONH}_2$ correspondiente,

o bien

15

n) someter un compuesto de la fórmula XII a hidrazinólisis directa con una hidrazina de la fórmula $\text{HN}(\text{R}_{16})\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$, 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 substituyente haloalquílico o ROOC ,

20

o bien

o) tratar un cloruro de ácido de un compuesto de la fórmula XVIII con una hidrazina de la fórmula $\text{HN}(\text{R}_{16})\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$, 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 substituyente haloalquílico o ROOC ,

25

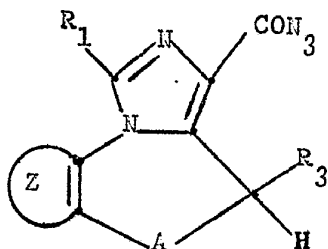
o bien

p) descarboxilar un compuesto de la fórmula XXIII,

30

o bien

q) calentar un compuesto de la fórmula

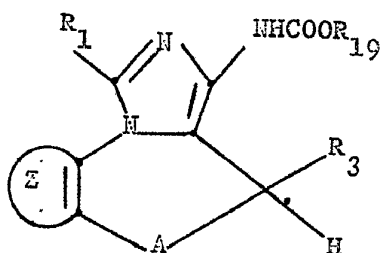


(XXIV)

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

o bien

r) hidrogenar un compuesto de la fórmula



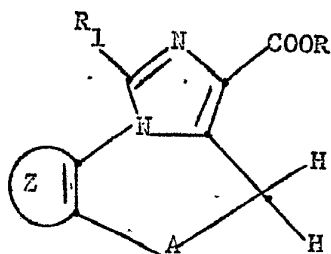
(XIV)

en donde R_{19} es bencilo,

para formar la amina libre correspondiente y alcoilar 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

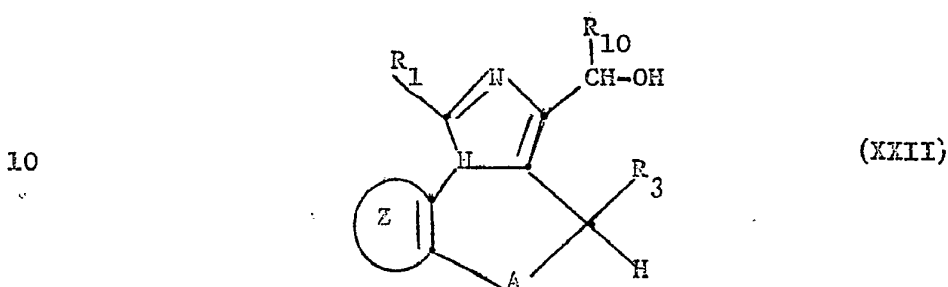


(XIII')

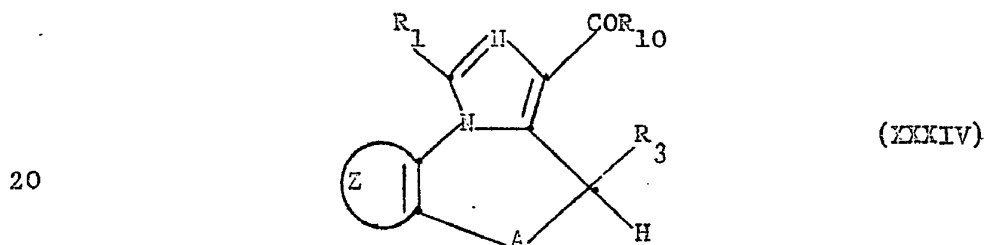
en la posición 4, no estando presente ningún hidrógeno activo en el caso de ser indeseable la alquilación de un sustituyente de esta indole y no estando presente ningún sustituyente haloalquílico,

5 o bien

t) oxidar un alcohol de la fórmula



15 en donde R_{10} es hidrógeno o alquilo inferior, para formar el derivado acílico correspondiente de la fórmula



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

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

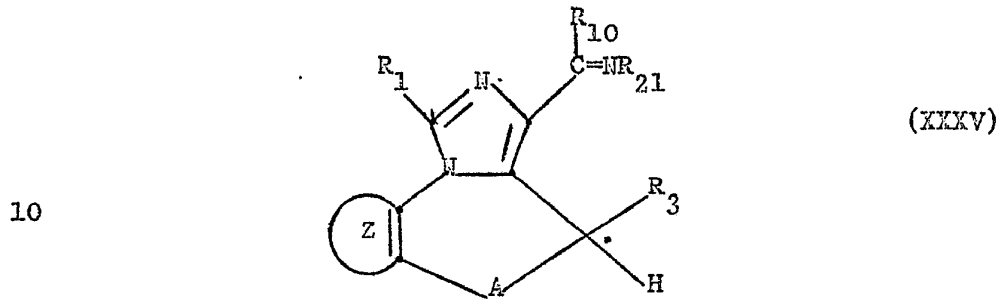
u) Tratar un compuesto de la fórmula XXXIV con una hidrazina de la fórmula H_2N-NR_{20} , en donde R_{20} es amino, mono- o di-alquilamino o arilamino o con amoniaco, hidroxil-amina, un alquilamino inferior o una alcoxi-amina inferior, estando presente, durante la anterior reacción, cualquier grupo

30

acílico R_1/R_4 en forma protegida y produciéndose subsiguientemente a la anterior reacción cualquier substituyente haloalquilico,

o bien

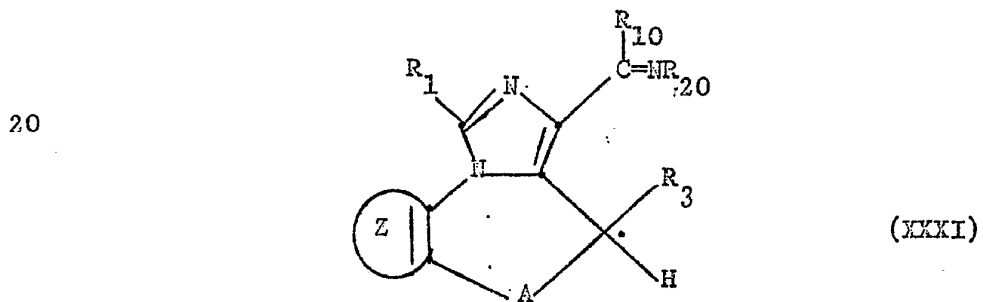
5 v) reducir un compuesto de la fórmula



en donde

15 R_{21} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcóxido inferior y

R_{10} es hidrógeno o alquilo inferior,
o un compuesto de la fórmula



25 en donde

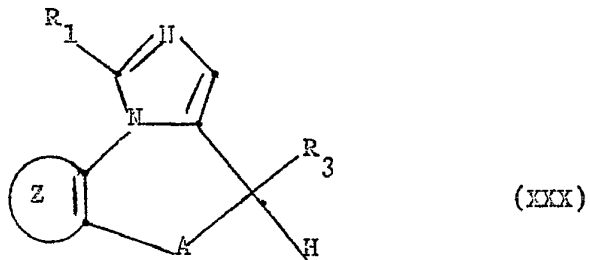
R_{20} es amino, mono- o dialquil-amino o arilamino y
 R_{10} es hidrógeno o alquilo inferior,

para formar el compuesto amínico correspondiente, produciéndose subsiguientemente a la anterior reducción cualquier substituyente haloalquilico, nitro o ciano, o bien

30 w) introducir en la posición 3 de un compuesto de la fór-

mula

5



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,

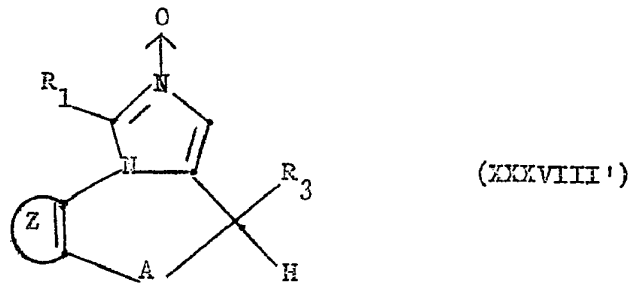
10

o bien

15

x) convertir un compuesto de la fórmula

20

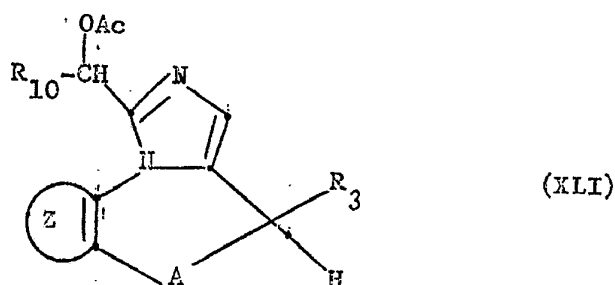


en donde


25

A es $-C(R_6)=N-$ o $-C(R_6)=N(\rightarrow O)-$,
 es el grupo a), b) o c) de la fórmula I'
 R_1 es alquilo inferior y
 R_6 es fenilo o fenilo mono- o disustituido, en un compuesto correspondiente de la fórmula

5



en donde

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

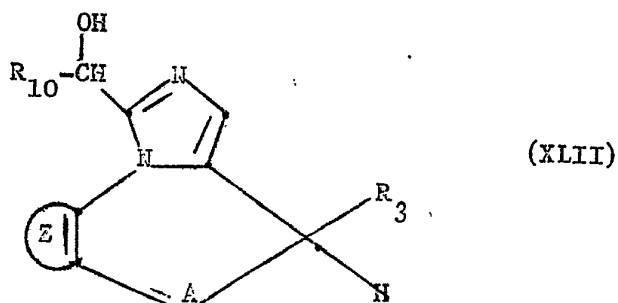
estando presente, durante la anterior conversión, cualquier sustituyente hidroxialquílico R_4 en forma protegida,

o bien

15


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

20



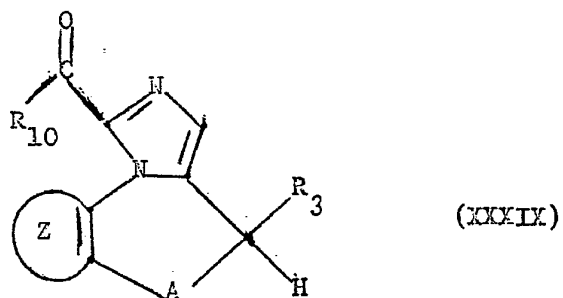
en la que

25


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

o bien

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



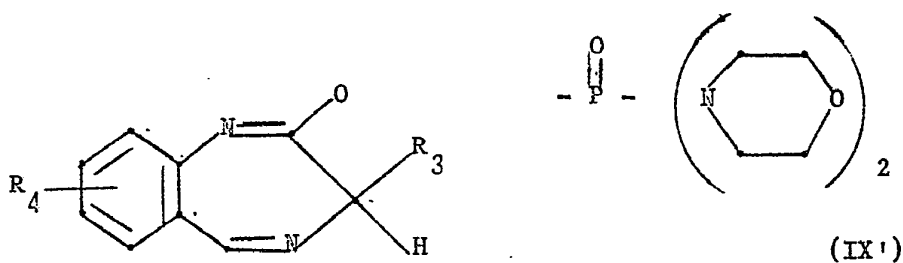
en donde

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

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

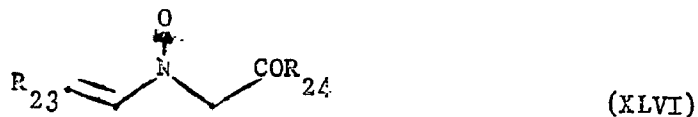
bb) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

15



20

con una nitrona de la fórmula



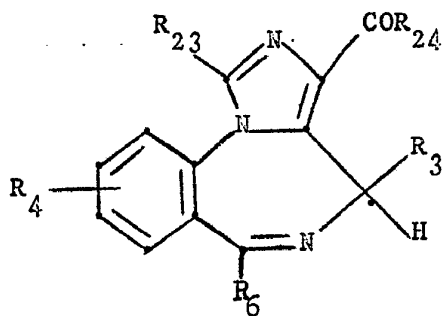
25

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



(XLV)

5

en donde

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

10

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 superiores,

15

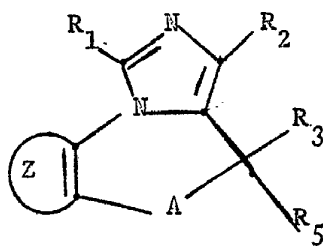
o bien

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

20

o bien

ee) reducir un compuesto de la fórmula



(I)

25

en donde

30

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, alcocarbonilamino inferior, aralquiloalcarbonilamino, amino-alquilo inferior substituido, el grupo $-COOR_{10}$ (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, alcóxido, amino mono o dialquilamino o arilamino y R_{10} representa hidrógeno o alquilo inferior; b) el grupo $-CONR_{12}R_{13}$, en donde R_{12} y R_{13} representan, individualmente, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alqueno inferior, arilo o el grupo $-(CH_2)_nNR_{14}R_{15}$ (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) o R_{12} y R_{13} , juntos, forman parte de un anillo heterocíclico; o c) el grupo $-CON(R_{16})NR_{17}R_{18}$, en donde uno de R_{16} , R_{17} y R_{18} representa hidrógeno o alquilo inferior o el grupo $-(CH_2)_nNR_{14}R_{15}$ (en 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)

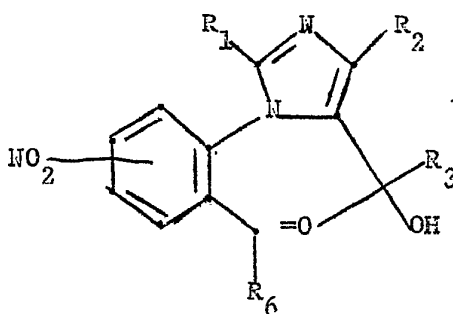
y los R_{16} , R_{17} y R_{18} restantes representan hidrógeno o alquilo inferior; y

R_2 representa, adicionalmente, hidrógeno o alquilo inferior cuando R_1 representa hidroxialquilo inferior, aciloxialquilo inferior, haloalquilo inferior, aminoalquilo inferior, aminoalquilo inferior substituido, el grupo $-COR_{10}$ (en donde R_{10} representa hidrógeno o alquilo inferior) o $-COOR$ (en donde R representa alquilo inferior);

ff) convertir un substituyente 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 substituido, en el substituyente nitro, ciano, cloro o bromo correspondiente, por medio de una reacción de Sandmeyer, o bien

gg) ciclicizar un compuesto de la fórmula

20



25

para formar un compuesto ciclicizado correspondiente, o bien

hh) convertir un compuesto de la fórmula I anterior, en

30

donde Z es el grupo a), b) o c) anterior y R_5 es hidrógeno, en sus N-óxido correspondiente,

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 alcanoiloxilo,

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 alcanoiloxilo, en el compuesto correspondiente de la fórmula I anterior, en donde R_5 es hidroxilo,

o bien

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

o bien

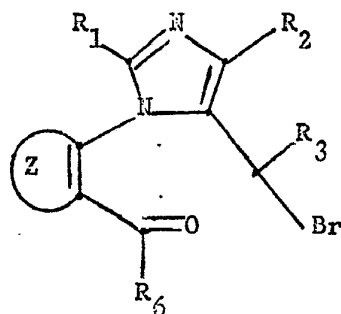
ll) convertir un análogo de un compuesto de la fórmula I anterior, en donde A es el grupo F) anterior en el compuesto correspondiente de la fórmula I anterior,

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,

o bien

nn) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



(ID'')

5

con etanolamina o una etanolamina 1- o 2-alquil substituída,


10

o bien

oo) resolver un compuesto racémico de la fórmula I anterior o un análogo respectivo tal como se ha definido antes en sus enantiómeros ópticos,

o bien

15

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 de R₁, R₂, R₃, R₅ y  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.

20

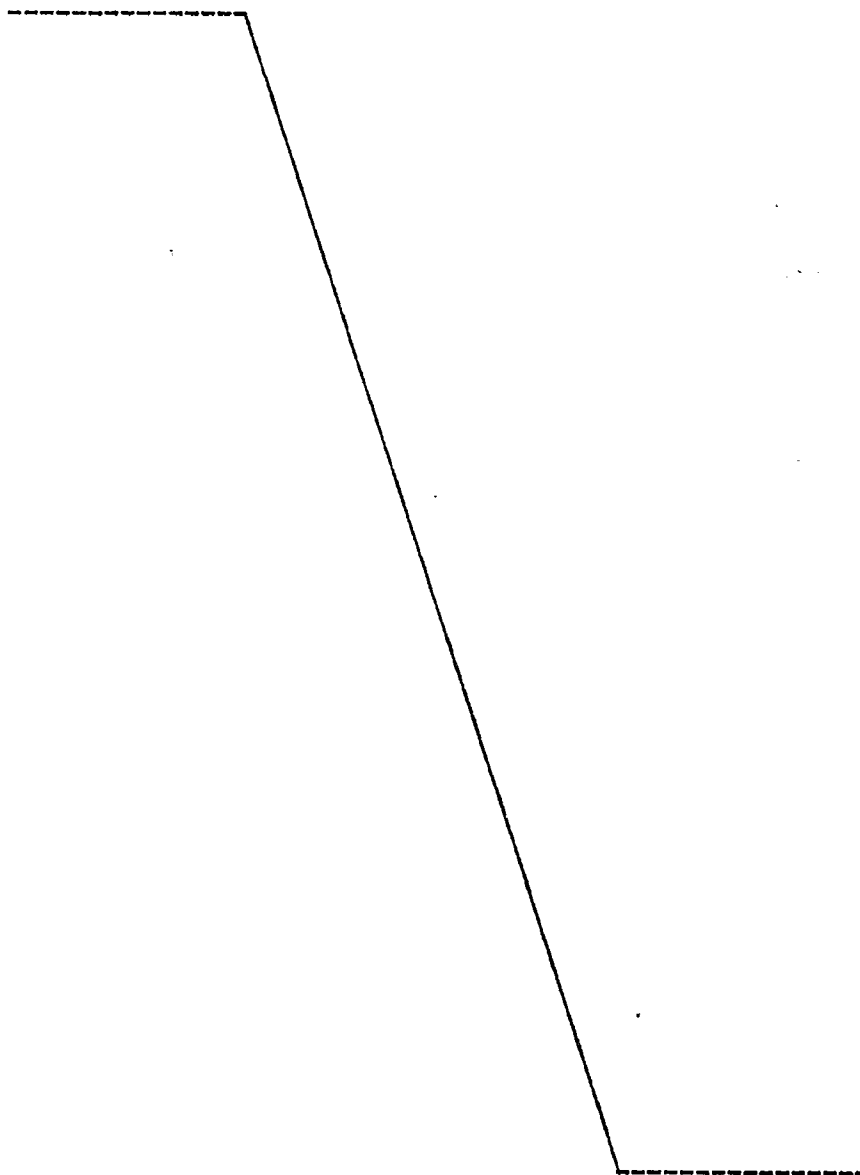
Los esquemas reaccionales generales expuestos en las cinco láminas siguientes A a E son ilustrativos de varias de las reacciones útiles para producir los compuestos de la fórmula I. En estos esquemas reaccionales, a menos que se indique de otro modo, R es alquilo inferior y A, R₁, R₃, R₄ y R₆ tienen 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 no modificarse antes o después de llevarse a cabo dicha reac-

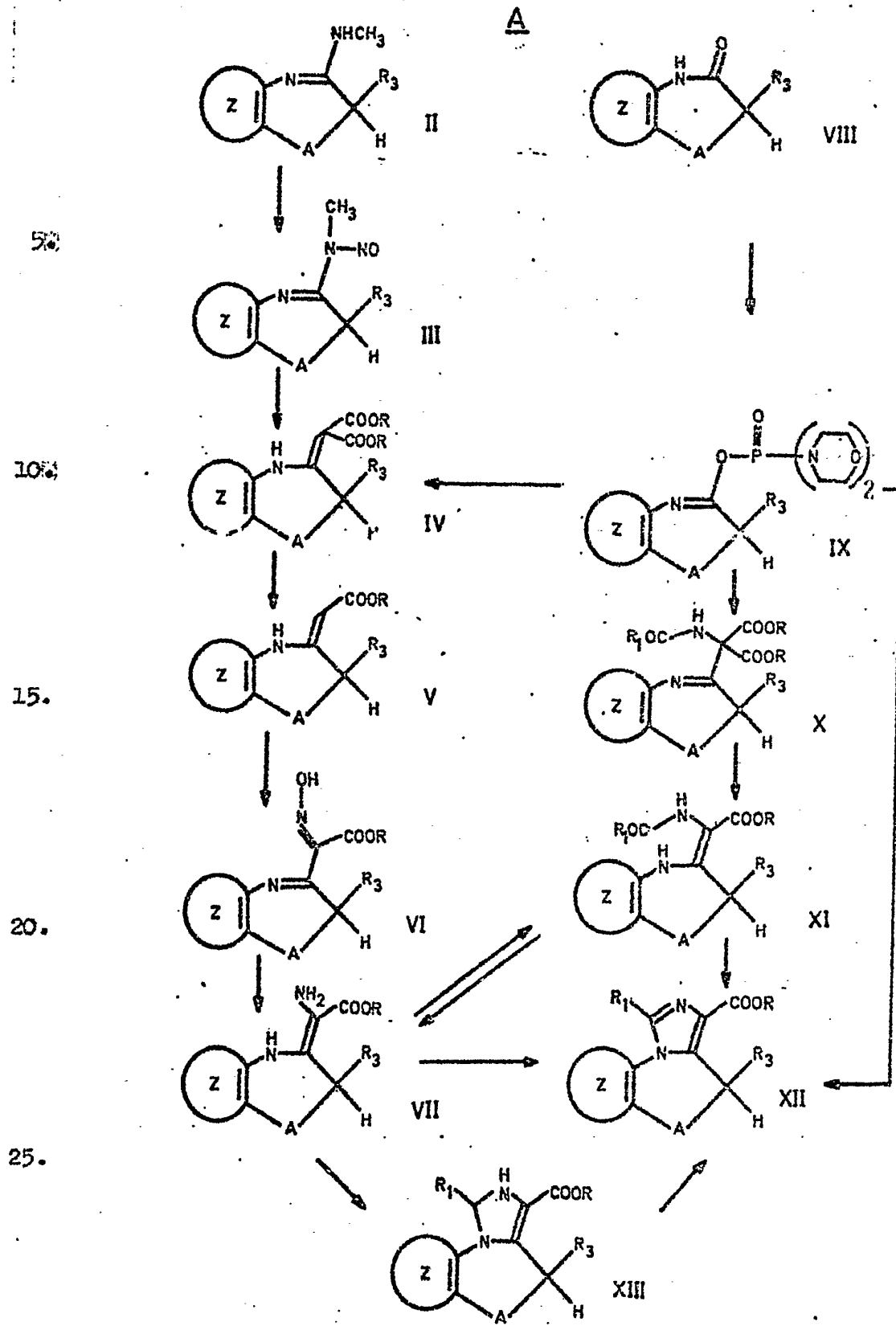
25

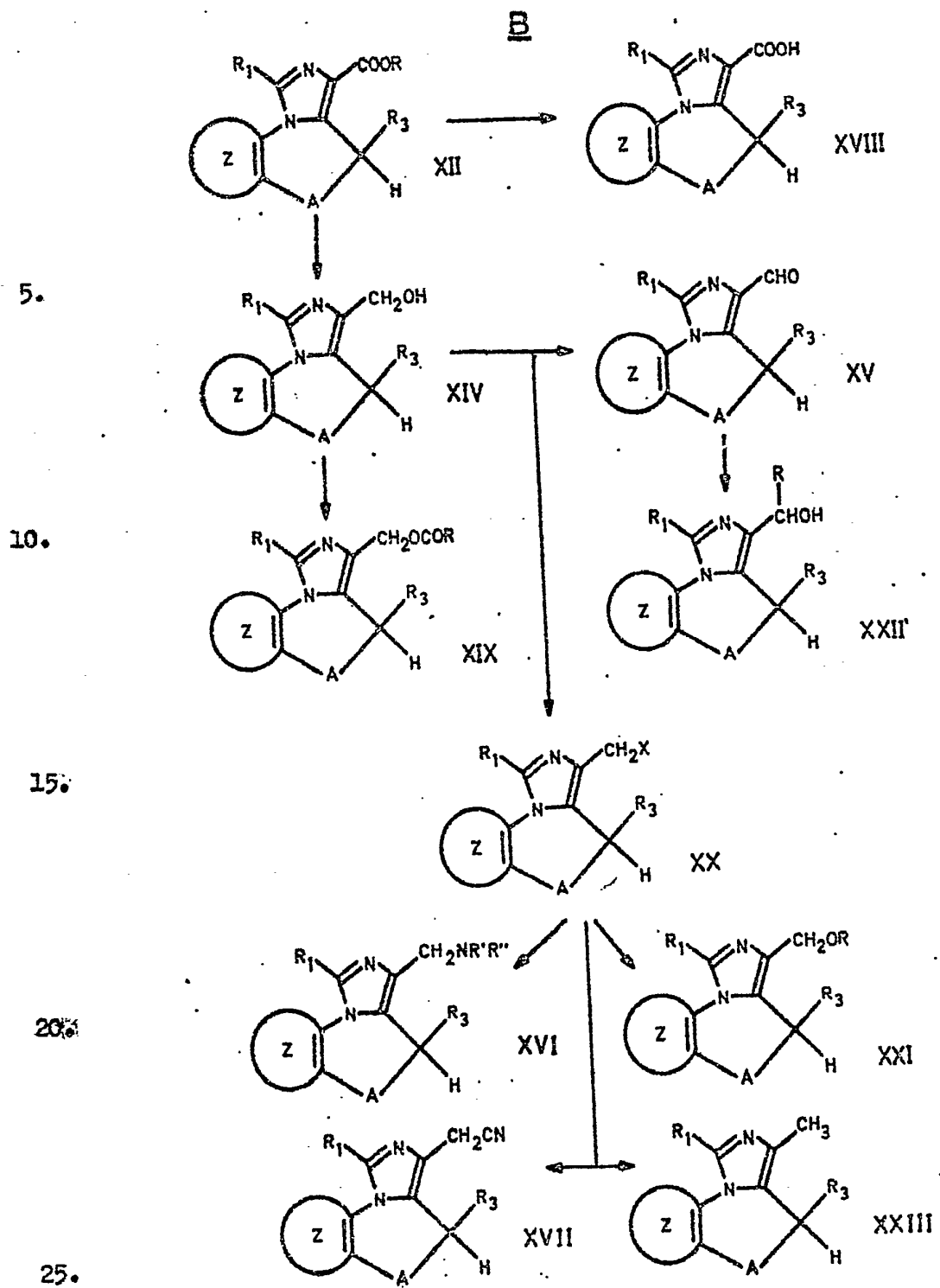
30

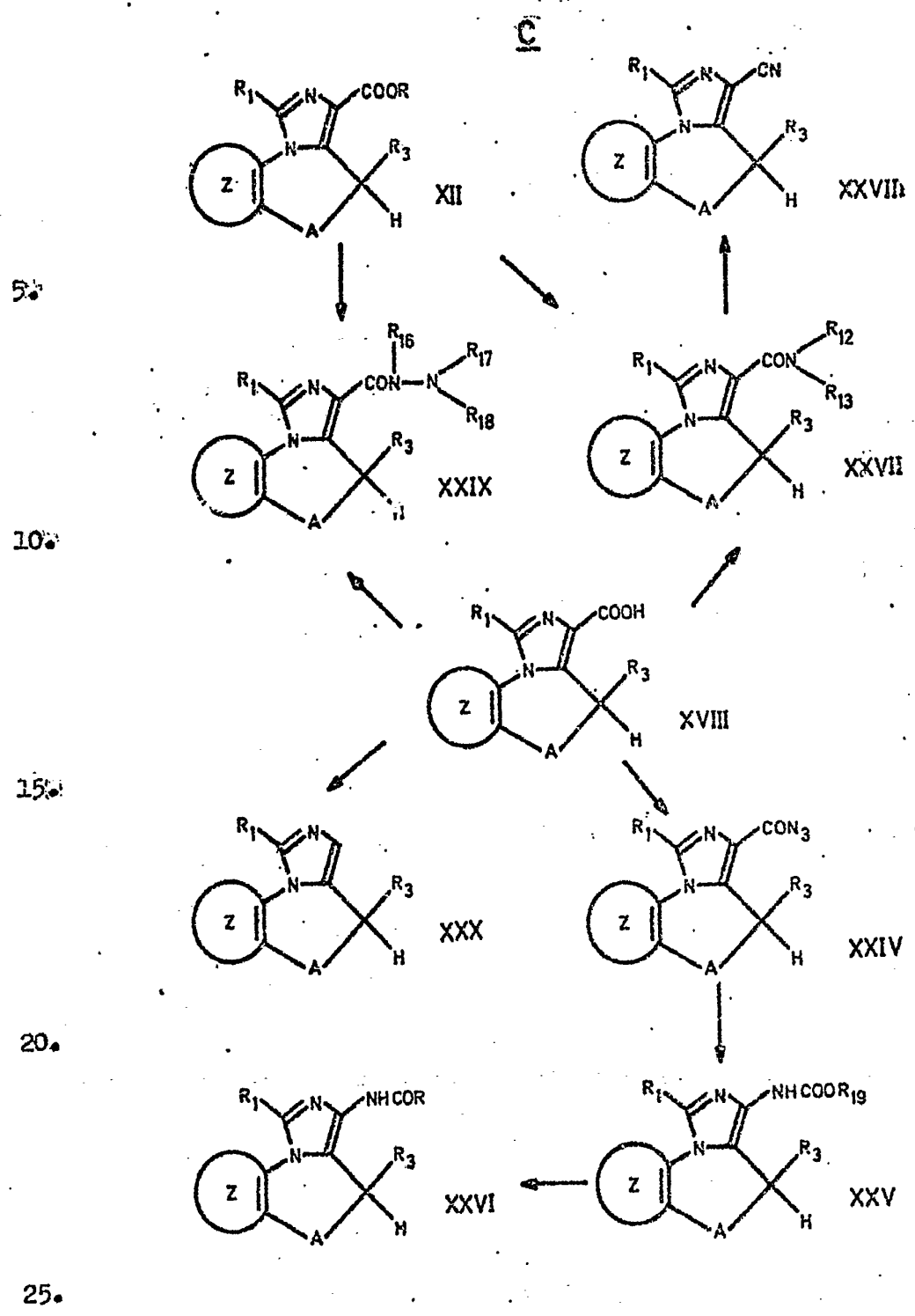
ción.

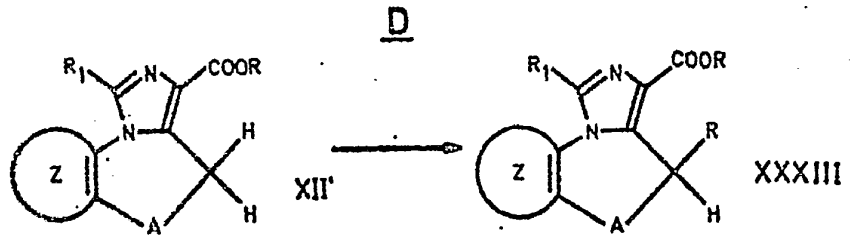
Las reacciones representadas en la lámina A pueden llevarse a cabo, también, con sus N-óxidos correspondientes $[A = -C(R_6)=N(\rightarrow O)-]$ pero cualquier fracción de N-óxido presente en los compuestos de la fórmula VI se separará durante la conversión VI \rightarrow VII.



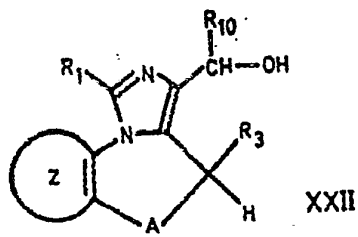




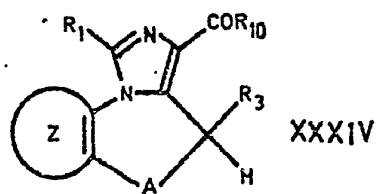




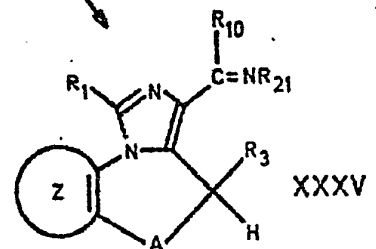
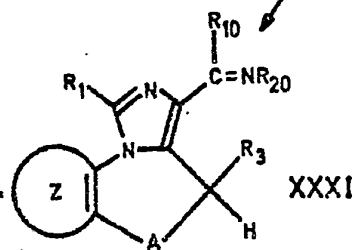
5.



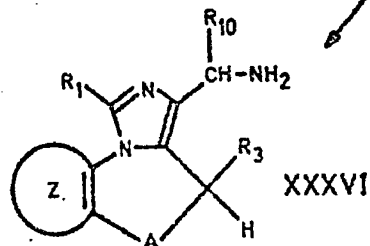
10.

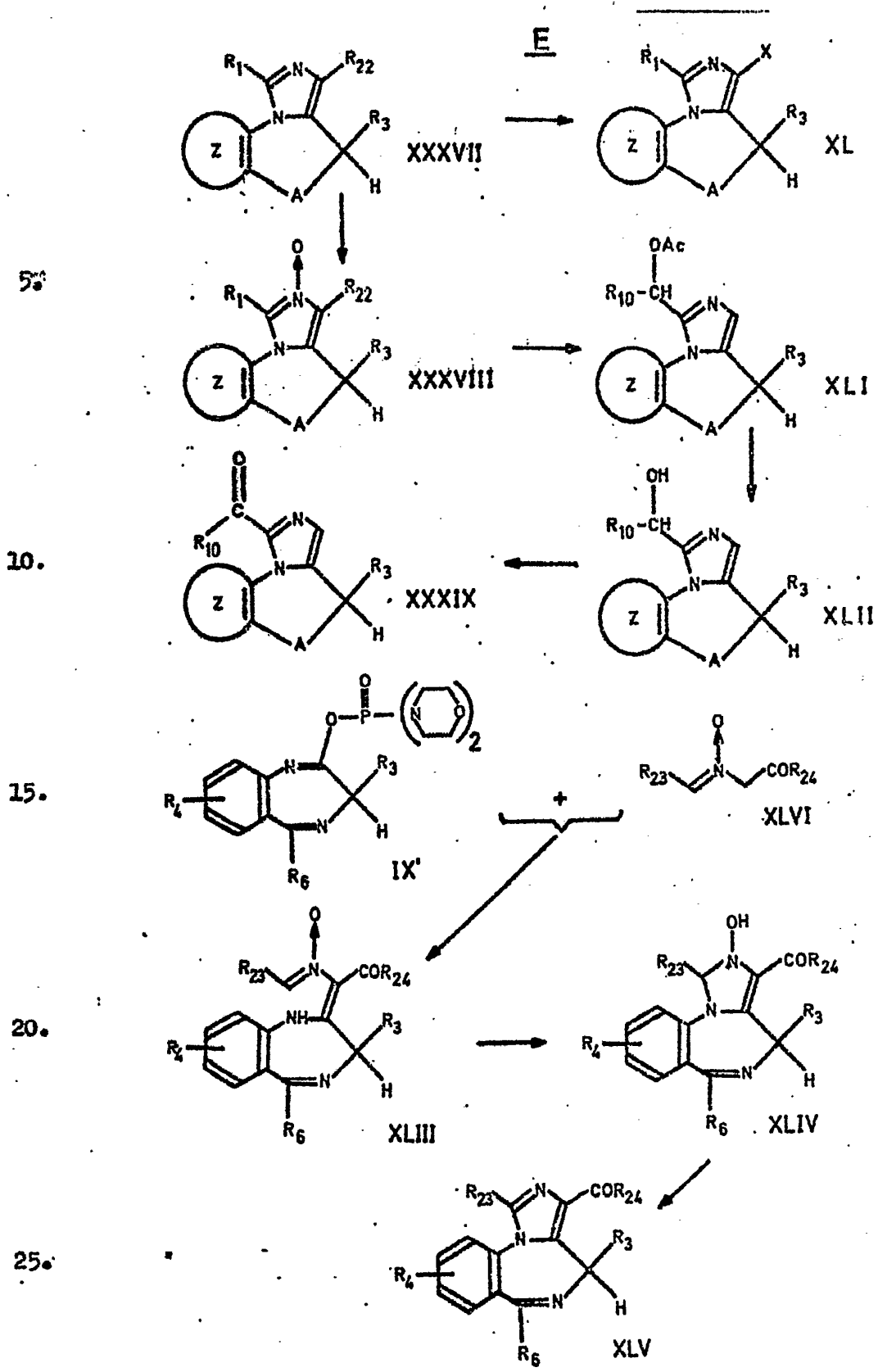


15.



20.





Etapa II \longrightarrow 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 insitu". 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.

Etapa VIII \longrightarrow IX

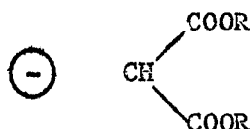
Los compuestos de la fórmula IX pueden producirse mediante la reacción de los compuestos de la fórmula VIII con cloruro dimorfolinofosfinico. La reacción de los compuestos de la fórmula VIII con el agente fosforilante para proporcionar compuestos de la fórmula IX se lleva a cabo tratando los compuestos 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 alcoxidos de metal alcalino, tales co

mo 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.

Es evidente que cualquier grupo aminico o aminico 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.

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



20

en donde R es alquilo inferior, 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

30

hidrocarburos, por ejemplo benceno, tolueno, hexano, éte-
res, 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
5 y 100°C, más preferentemente a la temperatura del ambiente.

Etapa IV → 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
10 de metal alcalino tal como NaOH o KOH en un disolvente a-
propiado tal como alcoholes, éteres o DMSO a una temperatu-
ra comprendida entre la temperatura del ambiente y la tempe-
ratura de reflujo, de preferencia entre 60°C y 100°C.

Etapa V → VI

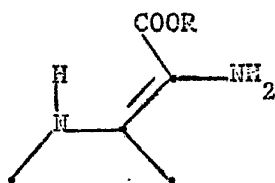
15 Los compuestos de la fórmula VI se producen
nitrandos los compuestos de la fórmula V haciéndolos reac-
cionar con ácido nitroso generado a partir de, por ejem-
plo, un nitrito de metal alcalino, nitrito alquilico o clo-
ruro de nitrosilo, mediante reacción con ácido orgánico o
20 inorgánico. Los disolventes 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 tempe-
ratura del ambiente si bien dicha temperatura no es críti-
25 ca.

Etapa VI → VII

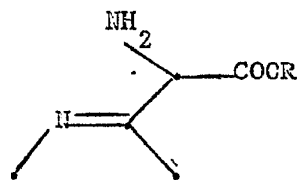
Los compuestos de la fórmula VII se produ-
cen mediante la reducción de los compuestos de la fórmula
VI, por ejemplo, con níquel Raney e hidrógeno o con zinc y
30 ácido acético. Esta reducción da por resultado la produc-

ción 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:

5

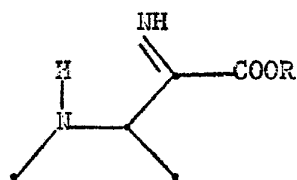


(VIIA)

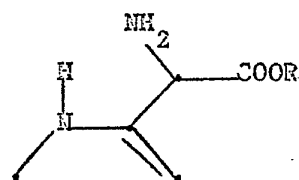


(VIIB)

10



(VIIC)



(VIID)

15

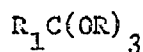
Debe hacerse constar que la etapa reductiva anterior reducirá grupos vulnerables, de hallarse presentes, como R_4 , tales como un NO_2 en posición 7 o un CN en posición 7. Estos grupos pueden substituirse siguiendo métodos conocidos en el arte y aquí expuestos.

20

Etapa VII \rightarrow 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 alcánico de la fórmula

25



en donde

30

R_1 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi-alquilo

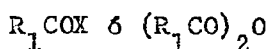
inferior o halo-alquilo inferior,
en presencia de un catalizador de ácido, por ejemplo, un
ácido orgánico o inorgánico, como ácido p-toluensulfónico,
ácido fosfórico, etc., y a la temperatura del ambiente o
5 superior, o sea, de 25°C a 150°C, en cuyo caso la cicliza
ción a compuesto XII se produce de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

Los equivalentes técnicos del ortoéster an
terior incluyen orto-amidas, por ejemplo el dimetil-acetal
de N,N-dimetil-formamida; N,N,N',N',N'',N''-hexametiltan
10 triamina, nitrilos, por ejemplo acetonitrilo; imidatos de
éster, por ejemplo $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{NH})-\text{OC}_2\text{H}_5$.

Es evidente que durante esta reacción cualquier
grupo aminico o alquilaminico presente debe estar protegi
do.

15 Etapa VII \longrightarrow XI

Los compuestos de la fórmula XI pueden for-
marse mediante la acilación de los compuestos de la fórmu
la VII con un compuesto de la fórmula



20 en donde

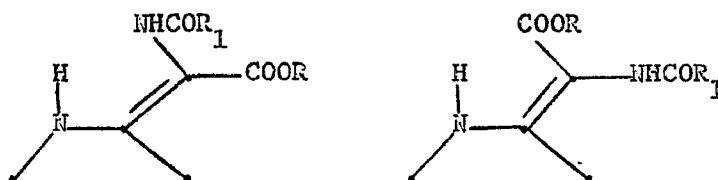
X es halo y

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

25 Los disolventes para la etapa anterior del proce
dimiento incluyen cloruro de metileno, éteres, hidrocarbu
ros 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 alcali
30 no. La reacción puede efectuarse a una temperatura supe-

rior o inferior a la del ambiente, pero de preferencia se lleva a cabo a la temperatura del ambiente. Los compuestos de la fórmula XI son de naturaleza isomérica, o sea, pueden exhibir una cualquiera de las estructuras estereoquímicas siguientes:

5



10

(XI A)

(XI B)

Etapa XI → 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 sustituido, piridilo y aralquilo.

20

Esta etapa reaccional puede llevarse a cabo con o sin disolvente, por ejemplo, DMF, etilenglicol, trimida 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.

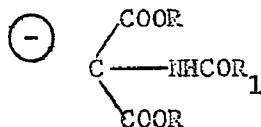
25

Etapa IX → 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-

30

iónico de la fórmula



5

en donde

R es alquilo inferior y

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

10

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 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, 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.

15

20

Etapas X → 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.

25

30

Los compuestos de la fórmula X y XI no precisan aislarse, sino que pueden convertirse in situ en los compuestos de la fórmula XII.

Etapa VII → XIII

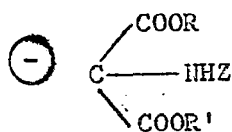
5 Los compuestos de la fórmula XIII se forman mediante la reacción de los compuestos de la fórmula VII con un aldehído de la fórmula R_1CHO , en donde R_1 tiene el significado expuesto en la fórmula I, pero cualquier grupo amino o amino sustituido y de preferencia cualquier
10 grupo $RCO-$ debe estar 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
15 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.
20

Etapa XIII → XII

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.
25

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
30 como se expone en esta descripción.

Otro método para la preparación de los com-
puestos de la fórmula XII, en donde R₄ es nitro o ciano, con-
siste en preparar un compuesto correspondiente de la fórmu-
la VII. Este último compuesto puede prepararse haciendo
5 reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula IX
con un éster amino-malónico protegido de la fórmula



10

en donde

R es alquilo inferior y
Z es benciloxi-carbonilo,

convirtiendo el compuesto de la fórmula X, en donde R₁ es
15 benciloxilo y R₄ es nitro o ciano, así obtenido, en un com-
puesto correspondiente de la fórmula XI tal como se ha des-
crito anteriormente para la etapa X → XI y sometiendo el
compuesto así obtenido a un tratamiento con bromuro de hi-
drógeno en ácido acético glacial, lo que da un compuesto
20 de la fórmula VII en donde R₄ es nitro o ciano. Los inter-
mediarios de la fórmula X y XI no precisan aislarse. El
compuesto de la fórmula VII así obtenido se convierte ulte-
riormente en el compuesto final de la fórmula XII a través
de las etapas reaccionales

25 VII → XIII y XIII → XII antes expuestas.

Etapa XII → XVIII

Los compuestos de la fórmula XVIII se for-
man hidrolizando los compuestos de la fórmula XII a los á-
cidos correspondientes, de preferencia con hidróxidos de
30 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.

5 .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
10 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
15 donde R_1 es hidrógeno. La fracción $-COOR_{10}$ puede reintroducirse a partir de un grupo formilico o hidroximetilico en forma conocida. Un grupo haloalquílico presente puede verse afectado en esta etapa de reacción proporcionando - un compuesto hidroxialquílico correspondiente que puede
20 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 tetrahydropiranilico.
25

Etapa XII \rightarrow 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
30 reductor equivalente. Esta reducción se lleva a cabo, con

venientemente, en un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo hexano, tolueno; éteres, por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano, 2-dimetoxietano; o sus mezclas. Es preferible llevar a cabo esta reducción a una temperatura comprendida entre alrededor de -50°C y el punto de ebullición de la mezcla reaccional, mas preferentemente entre alrededor de -20°C y 0°C .

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

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 es llevada 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; dietilformamida. 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 esta etapa reaccional son, por ejemplo, piridina, trietilamina, carbonato potásico.

Es evidente que cualquier substituyente presente en forma de R_1 y/o R_2 susceptible de acilarse durante esta etapa reaccional debe protegerse en la forma usual para evitar cualquier acilación indeseada de estos grupos.

Etapa XIV → 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, mas preferentemente a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y la temperatura del ambiente.

Es evidente que cualquier substituyente presente como R₁ y/o R₄ en el significado de hidroxialquilo debe estar protegido en la forma usual durante esta etapa reaccional.

Etapa XIV → XX

Los compuestos de la fórmula XX se preparan substituyendo el grupo hidroxilico 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 tricloruro 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 tetrahi

drefurano. La temperatura con la que se lleva a cabo esta etapa reaccional esta comprendida, de preferencia, entre - alrededor de -50°C y 100°C , mas preferentemente entre alrededor de 0°C y la temperatura del ambiente.

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

Etapa XX \longrightarrow XVI; XXI, XVII

10 Los compuestos de la fórmula XX pueden hacerse reaccionar de modo que el halógeno en el substituyente 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).

15 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 acilación apropiado. Esta etapa reaccional puede efectuarse en ausencia o en presencia de un disolvente inerte.

20 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, sulfoxido 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.

30

Es evidente que un compuesto de la fórmula

XVI, en donde R_1 es haloalquilo, debe producirse en una etapa ulterior, por ejemplo utilizando el derivado hidroxialquílico correspondiente en calidad de material de partida, en forma conocida.

5 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,
10 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 base orgánica, por ejemplo piridina o trietilamina. La temperatura que ha de
15 aplicarse para esta etapa reaccional está comprendida, de preferencia, entre alrededor de $-50^{\circ}C$ y el punto de ebullición de la mezcla reaccional, mas preferentemente entre la temperatura del ambiente y alrededor de $100^{\circ}C$. con o sin el empleo de presión superior a la atmosférica.

20 Es evidente que un compuesto de la fórmula XXI, en donde R_1 es haloalquilo, debe producirse en una etapa ulterior tal como se ha indicado anteriormente.

 Es también evidente que cualquier sustituyente hidroxialquílico presente deberá protegerse durante
25 esta etapa reaccional y desprotegerse en una etapa ulterior.

 La etapa reaccional $XX \longrightarrow XVII$ 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 tetrahidrofur-

30

rano; la dimetilformamida, el sulfóxido de dimetilo. La temperatura para esta etapa reaccional está 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.

Es evidente que también en esta etapa un compuesto de la fórmula XVII, en donde R₁ es haloalquilo, debe producirse en una etapa ulterior tal como se ha indicado anteriormente.

10 Etapa XX → XXIII

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 efectua, convenientemente, en presencia de un disolvente inerte. 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.

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

25 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 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 -
5 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 preferen-
10 temente 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 $R_{10}\text{COC-}$ se
15 vería afectado en la etapa XV \longrightarrow 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-hidroxialquílico protegido en la posición 3 como material de partida. Cualquier
20 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
25 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 $\text{HNR}_{12}\text{R}_{13}$.

R_{12} y R_{13} tienen el significado expuesto en la fórmula I.

30 La etapa XII \longrightarrow XXVII se efectúa, convenientemente

temente, en un disolvente inerte o en ausencia de disolven
te. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por
ejemplo, hexano, tolueno; los éteres, por ejemplo tetrahi-
drofurano; los alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol; la
5 dimetilformamida, el sulfóxido de dimetilo, la triamida -
hexametil-fosfórica. Esta etapa reaccional se lleva a ca-
bo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre al
rededor de 50°C y 200°C, más preferentemente entre alrede-
dor de 100°C y 150°C, aplicando la presión atmosférica o
10 una presión superior a la atmosférica

Es evidente que cualquier sustituyente halo
alquílico o ROOC- debe formarse después de la producción
del compuesto de la fórmula XXVII.

La etapa XVIII → XXVII se lleva a cabo, con
15 convenientemente, en un disolvente inerte. Los disolventes -
apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo hexano, tolu-
eno; los éteres, por ejemplo tetrahydrofurano, los hidrocarb-
uros clorados, por ejemplo el cloruro de metileno, el clo-
robenceno. Es preferible llevar a cabo esta reacción a una
20 temperatura comprendida entre alrededor de -20°C y el pun-
to de ebullición de la mezcla reaccional, más preferente-
mente entre alrededor de 0°C y 50°C.

Es evidente que un sustituyente hidroalquíli
co debe protegerse durante esta etapa reaccional.

25 Etapa XXVII → XXVIII

Los compuestos de la fórmula XXVIII se for-
man mediante deshidratación de los compuestos de la fórmu-
la XXVII en donde R₁₂ y R₁₃ son hidrógeno. La deshidrata
ción se lleva a cabo mediante reactivos tales como pentó-
30 xido de fósforo, oxiclорuro 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 cloruro 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.

Etapa XII o XVIII → XXIX

Los compuestos de la fórmula XXIX se forman mediante hidrazinólisis o conversión directa a cloruro de ácido, por ejemplo mediante tratamiento con pentacloruro 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 para la etapa XVIII → XXVII pueden utilizarse también para las etapas XVIII → XXIX y deben observarse las mismas limitaciones con respecto a los sustituyentes susceptibles de afectarse durante la reacción. La reacción XII → 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, 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 sustituyentes susceptibles de afectarse durante esta etapa reaccional deben observarse tal como se ha indicado para la etapa reaccional XII → XXVII.

Etapa XVIII \longrightarrow XX

Los compuestos de la fórmula XX se forman mediante descarboxilación con o sin catalizador y con o 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 son los hidrocarburos, por ejemplo aceite mineral; los hidrocarburos clorados, los éteres, los alcoholes, por ejemplo etilenglicol, la dimetilformamida, el sulfoxido 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^+ .

15 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.

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.

30 Es obvio que cualquier grupo amínico y amfni-

co substituído presente debe protegerse durante esta etapa reaccional. Es también aconsejable utilizar un compuesto 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.

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 tetrahydrofurano; piridina, trietilamina. De preferencia la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre unos 50°C y 200°C, mas preferentemente entre unos 80°C y 160°C.

Es evidente que un substituyente 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.

Etapa XXV \rightarrow 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 efectúa convenientemente en un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo el hexano, el tolueno; los éteres, por ejemplo el tetrahydrofurano, -

los alcoholes, por ejemplo el metanol, 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.

5 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.

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 Etapa XII' → XXVIII

Los compuestos de la fórmula XXVIII 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 convenientemente en un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos, por ejemplo el hexano, el tolueno; los éteres, por ejemplo el tetrahidrofurano; 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, mas preferentemente entre alrededor de -30°C y -10°C.

30 Es evidente que cualquier substituyente pre

sente no debe ser un sustituyente haloalquílico o un sustituyente con hidrógeno activo en caso de que sea indeseable la alquilación de este último sustituyente.

Etapa XXII \longrightarrow XXXIV

5 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

10 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
15 reacción 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; los alcoholes, por ejemplo el
20 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.

25 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

30 Los compuestos de la fórmula XXXV, en donde

R_{21} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcóxido 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°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 XXXIV.

20 Etapas 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, 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, por ejemplo el metanol, el etanol; la dimetilformamida; los ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético; los anhídridos de áci

do orgánico, por ejemplo el anhídrido de ácido acético, en cuyo caso la acilación en el grupo aminico formado se produce in situ conduciendo a un compuesto acilado de la fórmula XXXVI. Es preferible llevar a cabo 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.

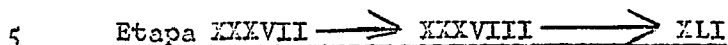
Es evidente que cualquier grupo haloalquílico, nitro y ciano debe formarse después de la producción del compuesto de la fórmula XXXVI.

Etapa XXXVII → XL

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.

Es evidente que cualquier substituyente hidroxialquílico y aminoalquílico presente debe estar protegido durante esta etapa reaccional. Además, el significado de R₁ debe ser distinto de hidrógeno. Un compuesto de la fór-

mula XL, en donde R_1 es hidrógeno, puede producirse a partir de un compuesto correspondiente en donde R_1 es $-COOR$ - 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 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 fórmula XLI se forma mediante subsiguiente reacción con un anhídrido de ácido. El símbolo A en las fórmulas XXXVIII y XLI representa el grupo $-C(R_6)=N-$ y $-C(R_6)=N$ ($\rightarrow O$)-. 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 0°C y 50°C.

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 R_6 en el significado de piridilo se excluyen de esta etapa reaccional. Un grupo aciloxi-alquilo presente puede transformarse en un hidroxialquilo, un haloalquilo, un aminoalqui

lo, un aminoalquilo substituido o un grupo cianoalquilico después de la formación del compuesto de la fórmula XXXVIII.

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

Es evidente que cualquier grupo amínico pre-
sente debe acilarse y que cualquier grupo hidroxialquili-
co presente debe esterificarse durante esta etapa reaccio-
nal.

20 Etapa XLI → XLII

Los compuestos de la fórmula XLII, 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.
25 Esta etapa reaccional se efectúa, convenientemente, en un
disolvente inerte. Los disolventes apropiados son los hi-
drocarburos, por ejemplo el hexano, el tolueno; los hidro-
carburos clorados, por ejemplo, el cloruro de metileno; -
los éteres, por ejemplo tetrahidrofurano; los alcoholes,
30 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.

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.

Etapa IX' \longrightarrow XLV

Los compuestos de la fórmula XLV se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IX' con un anión nitronico formado mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XLVI, en donde R₂₃ es fenilo, fenilo substituido o piridilo y R₂₄ es alcoxilo 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 for-

mulas XVI, XVII, XIX, XX, XXI y XXIII y los compuestos de la fórmula XII, en donde el grupo funcional en el sustituyente R_2 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.

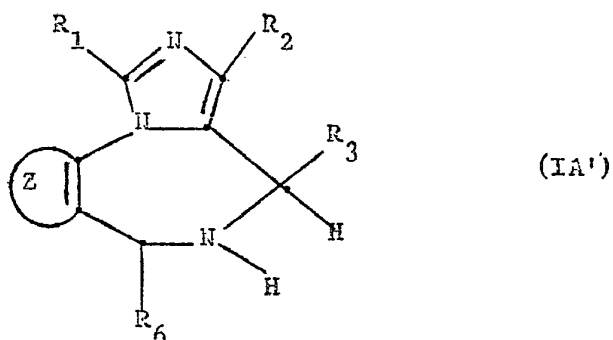
Los compuestos de la fórmula IA en donde A es $-C(R_6)=N(\rightarrow O)-$ se forman mediante la conversión de los compuestos correspondientes de la fórmula I en sus N-óxidos. Esta conversión se efectúa oxidando un compuesto de la fórmula I con un perácido orgánico. Para llevar a cabo esta reacción puede 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.

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.

Los compuestos de la fórmula IA, en donde A es $-C(R_6)=N(\rightarrow O)-$ pueden utilizarse luego para producir los compuestos de la fórmula I, en donde R_5 es alca-

noiloxilo o hidroxilo siguiendo métodos conocidos en el arte, como, por ejemplo, una reordenación de Polonovski utilizando un anhídrido de ácido para formar el radical alcanoiloxílico 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.

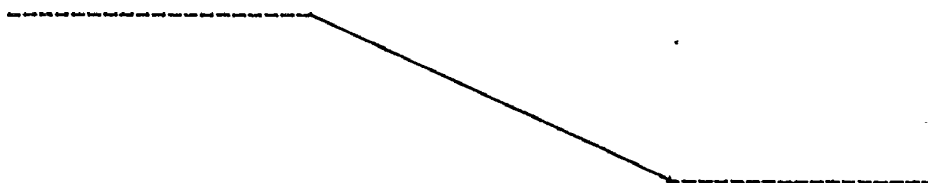
Los compuestos de la fórmula IA, en donde A es $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{NH}-$ se forman mediante la reducción de los compuestos correspondientes de la fórmula I a compuestos de la fórmula



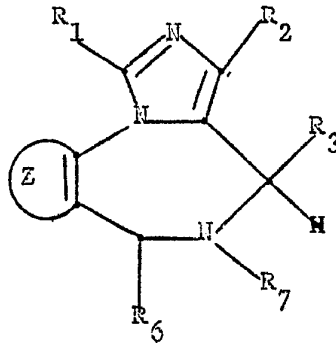
en donde

$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_6$ y Z tienen el significado expuesto en la fórmula I,

que pueden luego convertirse en otros compuestos de la fórmula



5



(IA'')

10

en donde

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

20

25

La reducción de los compuestos de la 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 substituido se recomienda utilizar un borohidruro de metal alcalino, por ejemplo 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 sulfónico, por ejemplo cloruro de tosilo, cloruro de mesilo o un agente que proporcione un grupo de alcancilo inferior, por ejemplo cloruro de acetilo.

30

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 tetrahidrofurano, dimetilformamida y similares. Convenientemente se proporcio-

na 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.

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, mas 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.


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 IA" en donde R₇ es hidroxilo.

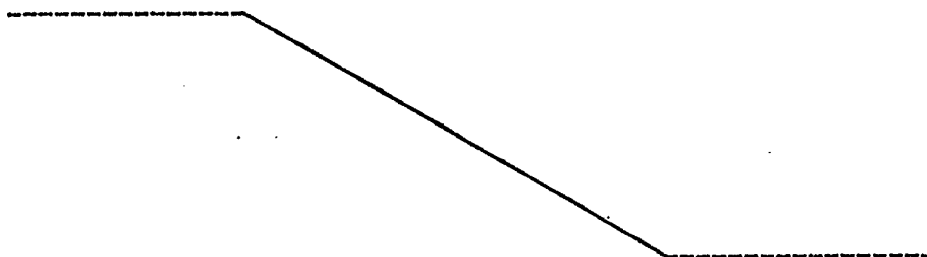
Los compuestos de la fórmula IA", en donde R₇ es hidroxilo, pueden convertirse en la imina insaturada correspondiente de la fórmula I mediante tratamiento del compuesto IA" con una mezcla de anhídrido acético/piridina. Para esta reacción no es preciso otro disolvente y la temperatura no es crítica si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

Los compuestos de la fórmula IA" anterior, en donde R₇ es acilo, por ejemplo acetilo, un grupo sulfoni-

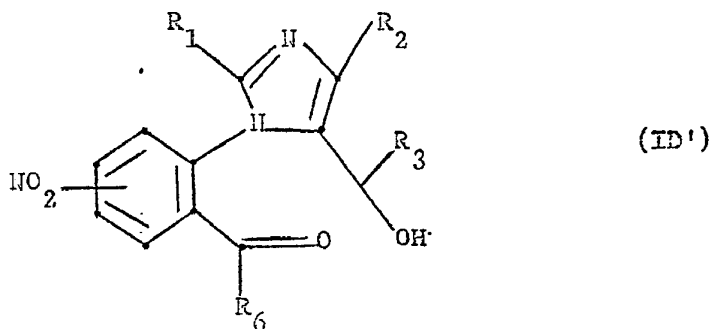
lico aromático, por ejemplo tosilo puede convertirse en la imina insaturada correspondiente de la fórmula I mediante tratamiento del compuesto IA" con una base no acuosa, por ejemplo butóxido terciario potásico, en presencia de un di
5 solvente inerte, por ejemplo THF, DMF, etc. Esta reacción y las condiciones con que se desarrolla son bien conocidas en el arte, véase, por ejemplo la patente estadounidense nº 3.625.957.

Los compuestos de la fórmula IA' anterior
10 pueden convertirse en los compuestos insaturados análogos de la 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.

15 La conversión de los compuestos de la fórmula I, en donde R₄ es amino, a compuestos en donde R₄ es nitro puede efectuarse en forma apropiada, por ejemplo, con la reacción de Sandmeyer en donde el grupo aminico se sustituye por un grupo nitro. El tratamiento de un compuesto de la fórmula I, en donde  es aminofenilo con nitrito sódico en exceso en presencia de una mezcla de sulfato de cobre/sulfato sódico y utilizando en calidad de disolvente ácido sulfúrico diluido puede resultar en un intermediario de la fórmula
20 la



5



10

en donde

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

15

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 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.

20

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 corrado de igual modo al antes descrito para los compuestos nitro.

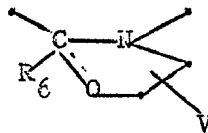
25

Resulta obvio para un experto en el arte que ciertos substituyentes pueden atacarse durante las reaccio

nes 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.

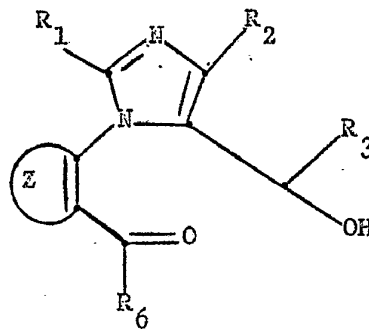
Los compuestos de la fórmula IA, en donde A es

10



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 da un compuesto en donde V es hidrógeno o metilo) o mediante la reacción de un compuesto de la fórmula

20



(ID'')

25

en donde

R_1, R_2, R_3

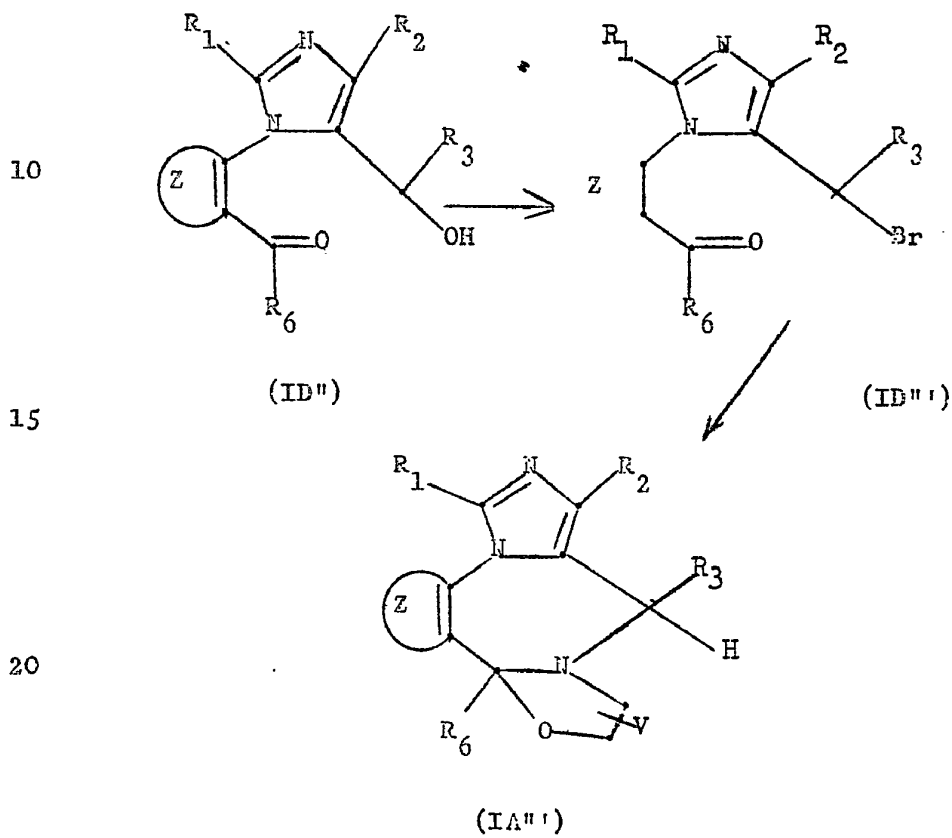


y R_6 tienen el significado expuesto en la fórmula I,

30

excepto que R_4 no es amino o ami-

no sustituido,
con tribromuro de fósforo y tratamiento subsiguiente del
intermediario (IB'') con etanolamina, una etanolamina 1-
-alquil sustituida o una etanolamina 2-alquil sustituida
5 tal como se representa en el esquema reaccional siguiente



25 reacción de un compuesto de la fórmula ID con nitrito só-
dico 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 temperatura
del ambiente. La reacción de los compuestos de la formu-
la ID'' con tribromuro de fósforo se efectúa tal como se ha
30 ilustrado antes, de preferencia en un disolvente orgánico

inerte tal como diclorometano a una temperatura alrededor de la ambiente, si bien esta temperatura no es crítica.

La reacción del compuesto de la fórmula ID'' con etanolamina o etanolamina 1-alquil o 2-alquil sub₅tituida 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 proxima a la del ambiente.

La reacción directa de los compuestos de la fórmula I con óxido de etileno o con óxido de propile₁₀no se cataliza, de preferencia, mediante un ácido Lewis, por ejemplo tetracloruro de titanio, trifluoruro de boro, etc.

En los compuestos de la fórmula I y sus aná₁₅logos, en donde un grupo cetálico por ejemplo un grupo etilendioxilico está presente en una imidazobenzodiacepina, este grupo cetálico puede convertirse en la cetona correspondiente sometiendo el grupo cetálico a una hidró₂₀lisis 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.

Según se ha indicado anteriormente los com₂₅puestos 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 conocidos₃₀ en el arte, véase por ejemplo la patente estadounidense -

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:

8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazol[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]-benzodiazepina-3-carboxamida (compuesto C);

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

y
8-cloro-6-(2-fluorofenil)-3-hidroximetil-

metil-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]

benzodiacepina

(compuesto E).

5 Los resultados de la prueba de pantalla in-
clinada, la prueba de shock en la pata y la prueba de ga-
to sin anestesia, utilizando los compuestos indicados del
presente invento, se resumen en la tabla que sigue.

10	Compues- to	Pantalla incli- nada DP 50	Shock de pata dosis de blo- queo al 100%	Gato sin anes- tesia MBD
	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.
15	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.

Según contempla este invento los nuevos com-
puestos de la fórmula I y sus sales de adición pueden in-
20 corporarse en formulaciones de dosificación farmacéutica
que contenga de alrededor de 0,1 a unos 40 mgs., más pre-
ferentemente 1-40 mg con dosis ajustadas a las especies y
exigencias individuales. Los nuevos compuestos de las for-
mulas I, IA y ID y sus sales aceptables en farmacia pueden
25 administrarse por vía interna, por ejemplo, parenteral o
enteral, en formas de dosificación farmacéuticas convencio-
nales. Por ejemplo, pueden incorporarse en vehículos líqui-
dos o sólidos convencionales tal como agua, gelatina, almi-
dón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales y simi-
30 lares para proporcionar pastillas, elixires, cápsulas, so-
luciones, emulsiones y similares según las prácticas farma

céuticas aceptables.

La peticionaria, en la exposición de la anterior descripción ha citado la ilustración de varios artículos y patentes estadounidenses. Estas citaciones están
5 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
10 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
15 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
20 recogió el residuo cristalino de 7-cloro-5-(2-fluoro fenil)-2-metil-amino-3H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 204-206°C. La muestra analítica se recrystalizó en cloruro de metileno/etanol, punto de fusión 204-206°C.

A) Se adicionó en tres porciones, durante un periodo de 15 minutos nitrito sódico, 8,63 g (0,125 m) a una
25 solución de 30,15 g (0,1 m) de 7-cloro-5-(2-fluoro-fenil)-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
30 se extrajo con cloruro de metileno. Se lavaron los extrac-

tos con solución saturada de bicarbonato sódico, se seca-
ron sobre sulfato sódico y se evaporaron, por último aze-
trópicamente con tolueno, lo que dió 29 g de 7-cloro-5-(2-
-fluorofenil)-2-(M-nitrosometilamino)-3H-1,4-benzodiacepi-
na bruta en forma de un aceite amarillo.

5 B) Se adicionó en porciones nitrito sódico
(27,6 g, 0,4 m), durante un periodo de 30 minutos, a una
solución de 90,45 g (0,3 m) de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-
-2-metilamino-3H-1,4-benzodiacepina en 400 cc de ácido acé-
10 tico 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 extractos dos veces con agua y
luego con solución acuosa de carbonato sódico al 10%. Se
15 secó la solución y se evaporó lo que dió 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-(M-nitroso-metilamino)-3H-1,4-benzodiacepina en
forma de un aceite amarillo.

Se disolvió este material en 300 cc de di-
metilformamida y se adicionó a una mezcla de 150 cc de di-
20 metil-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 la mezcla reac-
cional bajo nitrógeno durante una noche a la temperatura
del ambiente, se acidificó con la adición de 50 cc de áci-
25 do acético glacial, se diluyó con agua y solución acuosa
de carbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se e-
vaporó. La cristalización del residuo en etanol dió la
7-cloro-1,3-dihidro-2-(dimetoximaloniliden)-5-(2-fluoro-
fenil)-2H-1,4-benzodiacepina en forma de cristales incolo
30 ros, de punto de fusión 170-172°. Para el análisis se re

cristalizó 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 dio la 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2-(dimetoxicarbonilmetileno)-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-(metoxicarbonilmetileno)-2H-1,4-benzodiazepina en 250 cc de ácido acético glacial.

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 dio 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° (desc.).

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 fil

tración 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 cromatografio sobre 300 g de gel de sílice utilizando cloruro de metileno/acetato de etilo 1:3 (v/v). Se combinaron las fracciones lípidas y se evaporaron y cristalizaron en éter, lo que dió 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.

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-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilo de metilo que se recristalizó en cloruro de metileno/éter/hexano, punto de fusión 179-181°.

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 hidroxido 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.).

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 hidroxido potásico 5N.

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

EJEMPLO 5

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]-benzodiazepin-3-carboxilato de metilo, 0,5 g (0,009 m) de hidróxido potásico, 50 cc de metanol y 2 cc de agua. Se evaporó
10 parcialmente el metanol y 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 dio ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo-
15 -[1,5-a] [1,4]benzodiazepina, punto de fusión 245-247° (descomposición).

EJEMPLO 6

 Se adicionó a 0-5° una solución de 7,7 g de (0,02 m) de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo -
20 [1,5-a] [1,4]benzodiazepin-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 con la adición de 15 cc de agua. Se
25 separó el material 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]benzodiazepina que se recristalizó
30 en acetato de etilo/metanol para análisis, punto de fusión

233-235^o.

EJEMPLO 7

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

EJEMPLO 8

15 Se trató una solución de 0,71 g (2mmol) de
8-cloro-6-(2-fluorofenil)-3-hidroximetil-1-4H-imidazo[1,5-a]
[1,4]benzodiazepina 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
20 presión reducida y se repartió el residuo entre el 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.
25 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

30 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 periodo de 10 minutos una solución de 66 g (0,209 m) de 4-óxido de 7-cloro-2-(N-nitroxometilamino)-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 periodo 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 dio 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-2-(dimetoximaloniliden)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 188-190°. La muestra analítica se recrystalizó en cloruro de metileno/hexano, punto de fusión 194-195°.

A) Se hidrogenó a la presión atmosférica, 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 tetrahidrofuran y 1 cuchara de mesa colmada de níquel Raney. Se separó el catalizador por filtración y se 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 160-163°. Para el análisis se recrystalizó en 2-propanol, punto de fusión 165-166°.

En algunos casos se obtuvo una segunda modificación

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

5 B) Se adicionó tricloruro de fósforo (4 cc) 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.

10 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 165-166°.

15 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 60°, lo que dió la 7-cloro-1,3-dihidro-2-(metoxiacarbonilmetileno)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina en forma de un producto descolorido, punto de fusión 167-170°.

25 La muestra analítica se recristalizó en éter, punto de fusión 171-173°.

30 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-2-(metoxiacarbonil-metileno)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina 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 tetrahidrofurano/metanol, lo que dio éster metílico de ácido 7-cloro-alfa-hidroxiimino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-acético en forma de cristales amarillos, punto de fusión 235-237° (desc.).

Se disolvió ester metílico de ácido 7-cloro-alfa-hidroxiimino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-acético (3,6 g, 0,01 m) en una mezcla de 200 cc de tetrahidrofurano 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 adición de 3 cc de 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 la fase orgánica, se secó y se evaporó. La cristalización del residuo en éter dió 3-carboxilato de metil-8-cloro-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

Se calentó en reflujo durante 4 horas una mezcla de 7,3 g (0,02 m) de 3-carboxilato de metil-8-clo-

ro-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 acéti
5 co glacial y se cristalizó con la adición de agua. Se re-
cogieron 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 desteñido.
10 Para el análisis se recristalizó en acetato de etilo, pun-
to de fusión 270-273° (desc.).

EJEMPLO 11

Se adicionó una solución de 0,73 g (2 mmol)
de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a] [1,4-benzodia-
15 zepin-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°.

Después de la adición se agitó la mezcla
durante 30 minutos sin enfriamiento y se hidrolizó con la
20 adición de 2 cc de agua. Se separó por filtración el mate-
rial inorgánico y se secó el filtrado y se evaporó. La cris-
talización del residuo en cloruro 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
25 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
30 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 seca-
ron los extractos y se evaporaron y el residuo se cromato-
grafió sobre 60 g de gel de sílice utilizando cloruro de me-
tileno al 25% (v/v) en acetato de etilo. La 8-cloro-6-(2-
5 -fluorofenil)-6H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepina menos
polar se cristalizó en acetato de etilo, lo que dió crista-
les incoloros, punto de fusión 195-196°.

El componente mas polar se cristalizó en
éter, lo que dió 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a]
10 [1,4]benzodiazepina, punto de fusión 150-151°.

EJEMPLO 13

Se agitó a la temperatura del ambiente du-
rante 1 hora una mezcla de 3 g de 8-cloro-3-hidroximetil-
-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepina, 300
15 cc de cloruro de metileno y 15 g de dióxido de manganeso ac-
tivado. 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]
20 benzodiazepin-3-carboxaldehído, punto de fusión 218-220°.

EJEMPLO 14

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-car-
25 boxilato de metilo (0,74 g, 2 mmol). Se evaporó el disolven-
te y se recristalizó 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°.

30 EJEMPLO 15

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 conteniendo 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 recrystalizó en tetrahidrofurano/etanol.

5

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 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 recrystalizó en acetato de etilo/cloruro de metileno/metanol, punto de fusión 234-236°.

15

20

EJEMPLO 17

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

25

30

de metileno. Se combinaron las fracciones límpidas y se evaporaron. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/éter dió hidracida de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-carboxílico en forma de cristales incoloros, punto de fusión 235-237°.

EJEMPLO 18

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 225-230°. La muestra analítica se recrystalizó en acetato de etilo/metanol, punto de fusión 228-230°.

EJEMPLO 19

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 tercibutóxido 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 recrystalizó en acetato de etilo/hexano, punto de fusión 220-222°.

EJEMPLO 20

5 Se adicionó tercibutoxido 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 nitroge-

10 no 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

15 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 recrystalización en acetato de etilo/hexano ofreció un punto de fusión de 190-191°.

EJEMPLO 21

20 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-carboxaldehido (3,4 g, 0,01 m). Se adicionó clorhidrato de hidroxiamina (1,05 g, 0,015 m) y 4 cc

25 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-

30 -4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-carboxaloxima punto

de fusión 280-282°C (desc.). La muestra analítica se recristalizó en etanol/tetrahidrofurano.

EJEMPLO 22

5 Con calentamiento en 100 cc de etanol y 100 cc de tetrahidrofurano se disolvió 8-cloro-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 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 recristalizó en etanol/éter, punto de fusión 217-219°C.

EJEMPLO 23

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

20 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 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 salurada de bi-

25

30

carbonato sódico. Se secó la fase orgánica y se evaporó.

La cromatografía de este material bruto sobre 30 g de gel de sílice, utilizando cloruro de metileno/acetato de etilo 1:3 (v/v) dió 8-cloro-3-metoximetil-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

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-metoxiiminometil)-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

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 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][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

5 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[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-carboxílico y 1,25 g de pentacloruro de fósforo en
10 250 cc de cloruro de metileno. Después de la adición de 100 cc de solución de carbonato 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
15 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-carboxílico, 2,2-dimetilhidracida 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 etilo
20 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 (5 mmol) de ácido 8-cloro-
25 -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.
30 La cristalización del residuo en acetato de etilo dió 8-clo

5 -6-(2-fluorofenil)-3-(netoxicarbonilamino)-1-metil-4H-inidazo[1,5-a] [1,4]benzodiacepina que se recristalizó en cloruro de metileno/metanol/acetato de etilo, punto de fusión 270-275°. La muestra analítica se recristalizó en tetrahidrofurano/etanol, punto de fusión 272-275° (desc.).

EJEMPLO 28

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

20

EJEMPLO 29

25 Se adicionó en porciones, durante un periodo 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-inidazo[1,5-a] [1,4]-benzodiacepin-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 hilo 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
30 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-metoxicarbonilamino-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.

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.

EJEMPLO 31

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. La muestra analítica se recristalizó en cloruro

de metileno/etanol, punto de fusión 258-260°.

EJEMPLO 32

Se agitó a la temperatura del ambiente durante 2 horas una mezcla de 0,2 g de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-
5 -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
10 dio 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzo-
diazepin-1-carboxaldehído en forma de cristales incoloros,
punto de fusión 182-183°.

EJEMPLO 33

Se adicionó N-bromosuccinimida (13,7 g, 0,077 m)
15 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 -
20 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 eti-
lo para separar el producto. Las fracciones que contenían
25 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 fu-
sión 201-205°. La muestra analítica se recrystalizó en éter/
hexano, punto de fusión 203-205°.

30

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 cloro 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 recrystalizó en acetato de etilo/hexano, punto de fusión 183-185°.

15 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-(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 recrystalizó en acetato de etilo/hexano, punto de fusión 210-213°.

EJEMPLO 36

Se adicionó amoniaco 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 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 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 recrystalizó en etanol/tetrahidrofurano, punto de fusión 300-305°.

EJEMPLO 37

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-(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 lípidas 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°.

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 fosforodimorfolidico.

Después de 18 horas se filtro la mezcla reaccional, se concentro hasta volumen reducido y se adicionó éter. 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)-2-2-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 cromatógrafió 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 re-
5 cristalizó 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-oil]malónico en forma de prismas blancos, de punto
10 de fusión 138-140°.

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 recristalización en una mezcla de diclorometano y éter dió 8-ciano-6-
15 -(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato en forma de prismas de color blanco desteñido, punto de fusión 272-274°.

EJEMPLO 40

Se trató una solución de 0,5 g (0,00129 m) de 8-
20 -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
25 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
30 da seca y se mantuvo a 200-205° durante 30 minutos bajo ar

gón. 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 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 dio 8-ciano-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en forma de prismas de color blanco, incoloro, punto de fusión 198-203°.

15 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 tetrahydrofurano 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 benzoilo. Después de reposar a la temperatura del ambiente durante 15 minutos se repartió la mezcla reaccional entre cloruro de metilano 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 dio 2[(benzoilamino)-ne

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

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

EJEMPLO 42

20 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 resul-
25 tante durante 2 horas y media. Se separó el disolvente
en vacío, se disolvió el residuo en 50 cc de ácido acéti-
co caliente y luego se vertió la solución en 100 cc de a-
gua fría. Se recogió el producto, se lavó con agua y se
secó al aire, lo que dió ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-
30 1-fenil-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-carboxili-

co en forma de un sólido de color blanco desteñido.

Una muestra analítica se recrystalizó en benceno, punto de fusión 267-269°.

EJEMPLO 43

5 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.

10 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 adicional de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina 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°.

20 EJEMPLO 44

 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]benzodiazepin-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]benzodiazepin-3-carboxamida en forma de una espuma parda. La recrystaliza

25

30

ción por tres veces en acetona/agua dió la muestra analítica, punto de fusión 221-223°.

EJEMPLO 45

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]benzodiazepin-3-carboxílico en 5 cc de cloruro de tionilo, luego se instiló con precaución a 70 cc de hidróxido amónico frío. Se recogió 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

Se adicionó 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-[bis-(morfolino)fosfiniloxi]3H-1,4-benzodiazepina (5,3 E, 0,01 m) a una mezcla de 10 cc de dimetil-malonato, 20 cc de dietilformamida 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°.

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, 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)metilen]-1H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 154-158°. Para el análisis se recrystalizó en cloruro de metileno/metanol, punto de fusión 158-159°.

Se adicionó en porciones, durante 5 minutos, nitrato 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)metilen]-1H-1,4-benzodiazepina en 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, recrystalizado en tetrahidrofurano/metanol, dió cristales de color amarillo claro, punto de fusión 223-225° (desc.).

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 de ácido 7-cloro-5-(2-clorofenil)-alfa-hidroxiimino-3H-1,4-benzodiazepin-2-acético en 100 cc de tetrahidrofurano y 50 cc de metanol. Se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado, por último azeotrópicamente con tolueno. Se di

solvió el residuo en 20 cc de etanol. Se adicionó trietil-
lortoacetato (3 cc) y 0,2 cc de cloruro de hidrógeno eta-
nólico (10%) y se calentó la mezcla en reflujo durante 15
minutos y luego se evaporó hasta sequedad. Se repartió el
5 residuo entre cloruro de metileno y solución acuosa satura-
da de bicarbonato. Se separó la fase orgánica, se secó so-
bre sulfato sódico y se evaporó. La cristalización del re-
siduo en cloruro de metileno/éter dió 8-cloro-6-(2-clorofe-
nil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-carboxi-
10 lato de metilo, punto de fusión 225-227°. La muestra analí-
tica se recrystalizó en 2-propanol y acetato de etilo, pun-
to de fusión 228-230°.

EJEMPLO 47

Se adicionó una solución de 1,2 g (3 mmol) de
15 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]-
benzodiazepin-3-carboxilato en 10 cc de tetrahidrofurano a
una suspensión de 0,4 g (10 mmol) de hidruro de litio-alu-
minio en 30 cc de éter enfriado a 10°. Después de la adi-
ción se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente du-
20 rante 10 minutos y se hidrolizó con la adición de 2 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]benzodiazepi-
25 na, punto de fusión 215-217°.
La muestra analítica se recrystalizó en tetrahidrofurano/
hexano punto de fusión 217-218°.

EJEMPLO 48

Se disolvió éster metílico de ácido 7-cloro-
30 -5-(2-clorofenil)-alfa-hidroxiimino-3H-1,4-benzodiazepin-

-2-acético (7,8 g, 0,02 m) en una mezcla de 200 cc de tetrahi
drofurano y 100 cc de etanol mediante calentamiento. La so
lución se hidrógenó en presencia de níquel Raney (2 cucha-
raditas) a la presión atmosférica durante 2 horas, se sepa
5 ró el catalizador por filtración sobre Celite y se evaporó
el filtrado bajo presión reducida. La cristalización del
residuo en etanol dió 2[(amino)-metoxycarbonilmetilen]-7-
-cloro-5-(2-clorofenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiacepina en
forma de cristales de color naranja, punto de fusión 115-
10 117° (desc.).

La recrystalización de este producto solvatado en éter/hexa
no dió agujas amarillas con punto de fusión 145-150°
(desc.).

Se adicionó acetaldehído (0,25 cc) a una solución
15 de 0,5 g de 2-[(amino)metoxycarbonilmetilen]-7-cloro-5-(2-
-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiacepina en 25 cc de
cloruro de metileno. Después de la adición de tamices mo-
leculares 5A, se agitó la mezcla a la temperatura del ambien
te durante 15 minutos. Luego se adicionó dióxido de manga-
20 neso activado (1 g) y se prosiguió la agitación durante 30
minutos. Se separó el material sólido por filtración sobre
celite y se evaporó el filtrado. La cristalización del resi
duo en acetato de etilo/hexano dió 8-cloro-6-(2-clorofenil)-
-3-metil-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiacepin-3-carboxilato
25 de metilo, punto de fusión 228-230°.

EJEMPLO 49

Se trató una suspensión agitada de 4 g (0,09 m)
de una dispersión de aceite mineral al 5% de hidruro sódico
en 315 cc de dimetilformamida bajo argón con 21 g (0,096 m)
30 de acetamido-malonato de dietilo en diversas porciones. Se

prosiguió la agitación a la temperatura del ambiente duran
te 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
5 más a la temperatura del ambiente y se vertió la mezcla os
cura 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 á-
cido acetilamino[7-cloro-5-(2-clorofenil)-3H-1,4-benzodia
10 cepin-2-il]malónico. Se agitó el producto seco con una pe
queña cantidad de 2-propanol mientras se calentó en un ba
ño de vapor hasta que se obtuvo la disolución. El enfria
miento a la temperatura del ambiente dió un sólido de co
lor blanco desteñido.
15

La recristalización de una muestra en una cantidad 2 veces
superior de etanol dió microagujas de color blanco deste
ñido, punto de fusión 153-155°C.

Se preparó una solución de etilato sódico disol
viendo 0,3 g (0,04 g atm.) de metal de sodio en 50 cc de
20 etanol absoluto y se protegió con un tubo de secado.
Se adicionó, de una vez, éster dietílico de ácido acetila
mino[7-cloro-5-(2-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2-il]
malónico (10,1 g, 0,02 m) a la solución agitada y se pro
25 siguió la agitación en atmósfera seca a la temperatura del
ambiente durante 5 horas. Se acidificó la mezcla resultan
te con ácido acético y se concentró en vacío. El residuo
se repartió entre hidróxido amónico diluido y cloruro de
metileno. Después de separar las fases, se secó sobre sul
30 fato sódico la fase orgánica y se evaporó a presión reduci

da, lo que dió un sólido amorfo de color tostado. Se disolvió el sólido en 75 cc de éter 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.

El enfriamiento a la temperatura del ambiente con rebafiado 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)etoxicarbonilmetileno]-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina. La recrystalización de una pequeña muestra en acetato de etilo (5 cc/g) dió microagujas amarillentas, punto de fusión 139-142° (desc.).

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)etoxicarbonilmetileno]-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina en 15 cc de hexa metilfosforamida. 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 recrystalizó.

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 2-cloro-5-(2-clorofenil-1-metil-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-carboxilato. La recrystalización 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

5 Se calentó en reflujo bajo nitrógeno durante 4 ho-
ras y media una solución agitada de 4,1 g (0,01 m) de 3-clo-
ro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodia-
copina-3-carboxilato de etilo en 100 cc de metanol contien-
do 3 cc de agua y 1,2 g (0,02 m) de hidroxido potásico y se
10 concentró a presión reducida para eliminar el metanol. Se
disolvió el residuo en agua fría y se acidificó con acidifi-
có con ácido acético, lo que dió un sólido de color blanco
desteñido. Después de secado al aire en el estubo durante
una noche se obtuvo ácido 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-
15 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

20 Se enfrió en un baño de hielo una suspensión agita-
da de 1,2 g (0,0031 m) de 3-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-
4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de etilo
en 25 cc de cloruro de metileno y se trató con 0,7 g (0,004 m)
de pentacloruro de fósforo en porciones. Se protegió la mez-
cla mediante un tubo de secado y se prosiguió la agitación
25 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 eva-
poró la mezcla en vacío, lo que dió un sólido claro que se
30 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)-metil-4H-imidazo[1,5-a][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

Se adicionó con agitación 8-cloro-6-(2-clorofenil)-3-hidroximetil-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina (3,7 g, 0,01 m) a 20 cc de cloruro de tionilo. 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 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°C. La muestra analítica se recristalizó en acetato de etilo/hexano.

EJEMPLO 53

Se calentó en un tubo cerrado a 100°C 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 tetrahydrofurano. 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°.

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

EJEMPLO 54

10 Se calentó en el baño de vapor con agitación durante 3 horas una mezcla de 1 g de 8-cloro-3-clorometil-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 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 lípidas en éter dió 8-cloro-6-(2-clorofenil)-3-cianometil-1-metil-4H-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

25 Se trató en porciones bajo argón una solución agitada de 20,9 g (0,1 m) de 1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 500 cc de tetrahydrofurano seco con 5,5 g (0,125 m) de una dispersión de aceite mineral al 5% de hidruro sódico y se prosiguió la agita-

30

ción durante 1 hora mas. Se adicionó cloruro de dimorfoli-
nofosfina (28 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 filtran-
te y se concentró en vacío a 50°C, lo que dió una goma oscu-
5 ra. 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 minu-
tos se filtró la mezcla y se lavó el sólido de color testa-
do claro 3 veces con porciones de 35 cc de éter/acetato de
10 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
15 etilo dió agujas de color blanco destechado, punto de fu-
sión 169-172°C.

Se trató una suspensión agitada de 0,85 g
(0,018 m) de una dispersión de aceite mineral al 54% de hi-
20 druro sódico en 55 cc de dimetilformamida seca con 3,5 g
(0,016 m) de acetamidomalonato de dietilo en varias porcio-
nes 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-benzodiace-
25 pina y se prosiguió la agitación bajo argón durante 7 horas.
Se vertió la 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
30

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-4Himidazo[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 en 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°.

10 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 tetrahidrofuranó 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 dimorfolinofosfinico en porciones. Se prosiguió la agitación a la temperatura del ambiente durante 5 horas. Se filtró la mezcla oscura a través de Celite. La concentración 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 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.).

30 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 adicionó 7-bromo-2[bis(morfolino)fosfiniloxi]-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiacepina (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 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 dió etil-8-bromo-1-metil-6-(2-piridil)-4H-imidazol[1,4-a] [1,4]benzodiacepina-3-carboxilato en forma de cristales de color blanco des- teñido, 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 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]benzodiacepina-3-carboxilato de 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. 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 recrystalizaron en metanol para el análisis, punto de fusión 245-250°C (desc.) con previa sin terización.

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 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 8-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 recrystalizó en acetato de etilo/hexano, punto de fusión 189-190°C.

EJEMPLO 59

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), se adicionaron de una vez 48 g (0,096 m) de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-[bis(morfolino)-fosfinilo]-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 húmedo en cloruro de metileno. Después de separar la fase acuosa se secó la solución sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó bajo presión reducida, lo que dio una espuma de color tostado. Se disolvió
5 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 volumen igual de éter de petróleo (30-60^o) y se mantuvo la mezcla a la temperatura del ambiente durante
10 30 minutos más antes de la filtración. Se secó con éter de petróleo y el secado al aire dio éster dietílico de ácido acetilamino[7-cloro-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiacopina-2-il]malónico, punto de fusión 150-80^o. La recrystalización de una muestra en etanol (10 cc/g) elevó el punto de fusión
15 a 185-195^o, con ablandamiento previo.

Se trató con 2,4 g (0,005 m) de éster dietílico de ácido acetilamino[7-cloro-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiacopina-2-il]malónico una solución agitada de etóxido sódico (preparada a partir de 0,2 g, 0,01 g atn, de metal sódico
20 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 el sólido amarillo precipitado, se lavó sucesivamente con etanol y éter y se secó al aire lo que dio producto.

25 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 metileno sobre sulfato sódico y se evaporó en vacío, lo que dio
30 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 maleico en 25 cc de éter y se
mantuvo a la temperatura del ambiente. Se obtuvieron cris-
tales de color naranja después de varios minutos con rasca-
do ocasional. Se recogieron los cristales por filtración,
se lavaron con éter y se secaron al aire, lo que dio male-
to de 2-[(acetilamino)etoxicarbonilmetileno]-7-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°.

La 2-[(acetilamino)etoxicarbonilmetileno]-7-cloro-
-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepina bruta
15 (6,2 g, 0,015 m), que se preparó del maleto mediante al-
calinización con amoníaco, extracción con cloruro de meti-
leno y evaporación en vacío, se disolvió en 35 cc de hexa-
metilfosforamida (HMPA) y se calentó a 200-210°, con agita-
ción, durante 5 minutos. Se enfrió la solución oscura y
se vertió en agua helada, lo que dio un sólido de color
20 tostado. Se filtró el sólido y se lavó con agua y se secó
parcialmente al aire en el embudo. Se disolvió el sólido
húmedo en cloruro de metileno, se secó sobre sulfato sódico
y se evaporó a presión reducida, lo que dio 8-cloro-6-
25 -(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 ace-
tato de etilo y 5 cc de éter de petróleo (30-60°) dio el
producto en forma de prismas de color tostado claro, que
30 fundieron a 176-179°, se resolidificaron lentamente y fun-

dieron de nuevo a 195-198°.

EJEMPLO 60.

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 cromatografió el residuo sobre 1 kg de gel de sílice utilizando acetato de etilo. Se combinaron las fracciones lípidas 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°. La muestra analítica se recrystalizó en acetato de etilo, punto de fusión 234-235°.

EJEMPLO 61

Se calentó en reflujo bajo nitrógeno durante 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 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-3-carboxílico, punto de fusión 272-274° (desc.). La muestra analítica se recristalizó en metanol/acetato de etilo, punto de fusión 274-276° (desc.).

EJEMPLO 62

Se calentó en reflujo, durante 1 hora, una mezcla 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 etilenglicol. 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 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 un exceso 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 recristalizaron en 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

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 (0,125 m) de cloruro dimorfolinofosfínico y se prosiguió la agitación durante 4 horas. Se cristalizó el producto con la adición de agua y éter. Se recogió el filtrado y se disolvió en cloruro de metileno. Se

[1,4]benzodiazepin-3-carboxílico en forma de cristales de color paja que se recristalizaron en el mismo disolvente para el análisis, punto de fusión 240-243° (desc.).

EJEMPLO 55.

5 Se calentó en reflujo, durante 3 minutos, una suspensión de 1,2 g de ácido 1-metil-3-nitro-6-fenil-(H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-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 lípidas en éter/cloruro de metileno/acetato de etilo dio 1-metil-3-nitro-6-fenil-(H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepina con punto de fusión 168-170°. Se convirtió en la sal maleato que se cristalizó en acetato de etilo con 0,5 ml del disolvente, punto de fusión 125-128° (desc.).

EJEMPLO 65

20 Se calentó en reflujo, durante 15 minutos, una mezcla de 2,45 g (0,07 m) de 3-cloro-1-metil-6-fenil-(H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-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 hielo, solución de carbonato sódico al 10% y cloruro de metileno. Se separó la fase orgánica, se secó y se evaporó.

25 Se cromatografió el residuo sobre 50 g de gel de sílice utilizando acetato de etilo/cloruro de metileno 1:1. La -

30

cristalización en acetato de etilo/hexano dio la 8-cloro-3-ciano-1-metil-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, punto de fusión 228-229°.

EJEMPLO 67

5 Se adicionó dióxido de manganeso activado (5 g) a una solución de 1 g de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-3-hidroximetil-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 fil-
10 trado.

La cristalización del residuo en etanol dio 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina-3-carboxaldehído en forma de cristales incoloros, punto -
15 de fusión 237-238°. La muestra analítica se recristalizó en tetrahydrofurano/etanol.

EJEMPLO 68

Se dejó reposar a la temperatura del ambiente durante 1 hora y media una mezcla de 1,4 g (4 mmol) de
20 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina-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 cristales precipitados y se secaron, lo que dió 8-cloro-6-(2-
25 clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina-3-carboxaldóxima, punto de fusión 269-271°. La muestra analítica se recristalizó en tetrahydrofurano/etanol, punto de fusión 272-275°.

EJEMPLO 69

30 Se hidrogenó sobre carbón paladiado (10%) du

rante 1 hora a la presión atmosférica una solución de 0,2 g de 3-(benciloxicarbonilamino)-8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en 10 cc de ácido acético glacial y 2 cc de anhídrido acético. Se se-
5 paró por filtración el catalizador y se evaporó el filtra- do, por último azeotrópicamente con xileno. Se cromatogra- fío el residuo sobre 6 g de gel de sílice utilizando etanol al 10% en cloruro de metileno. La cristalización de las frac-
10 ciones puras combinadas en acetato de etilo/éter dio 3-ace- tamino-8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina en forma de cristales incoloros, punto de fusión 175-178°.

EJEMPLO 70

Se adicionó clorhidrato de hidroxilamina
15 (0,14 g 2 mmol) a una suspensión de 0,37 g (1 mmol) de 8-clo- ro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodia- cepin-3-carboxaldehído en 10 cc de etanol y 0,5 cc de tric- tilamina. Se calentó la mezcla en el baño de vapor hasta que se completó la solución y se dejó reposar la solución
20 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- carboxaloxima. La muestra analítica se recrystalizó en tetra- hidrofurano/etanol, punto de fusión 290-292° (desc.).

25

EJEMPLO 71

Se adicionó una solución de yoduro de metil- magnesio en éter (5cc, alrededor de 1-molar) a una solución de 0,37 g (1 mmol) de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-
30 -imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaldehído en 10 cc de tetrahidrofurano. Después de agitarse durante 15 mi-

5 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 re-
cristalización en acetato de etilo/hexano dio 8-cloro-6-
-(2-clorofenil)-3-(1-hidroxietyl)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a]
[1,4]benzodiazepina en forma de cristales incoloros, punto
de fusión 197-199°.

EJEMPLO 72

10 Se agitó a la temperatura del ambiente, duran-
te 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-hidroxietyl)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodia-
cepinas en 20 cc de cloruro de metileno. Se separó por fil-
15 tración el dióxido de manganeso y se evaporó el filtrado.
Se recristalizó el residuo cristalino en acetato de etilo/
hexano, lo que dio 3-acetil-8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-me-
til-4H-imidazo[1,5-a] [1,4] benzodiazepina en forma de cris-
tales incoloros, punto de fusión 234-236°.

20 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]benzodiazepin-3-carboxilato de etilo en 200 cc de clo-
ruro de metileno con 12 g (0,07 m) de ácido m-cloroperoxi-
25 benzoico 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 sepa-
ró la fase turbia de cloruro de metileno, se diluyó con me-
tanol y se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la
30 evaporación a presión reducida dio una goma que proporcionó

8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-(H-imidazo[1,5-a] [1,4]-
-benzodicepin-3-carboxilato-4-óxido de etilo en forma de
cristales de color blanco desteñido cuando se trituro con
éter. Se obtuvo una muestra analítica después de dos re-
5 cristalizaciones en solución de etanol/cloruro de metile-
no 1:1 punto de fusión 247-249°.

EJEMPLO 74.

Se adicionó fenilacetaldehido (2,4 g, 0,02 m)
a una solución de 3,8 g (0,01 m) de 2-[(amino)metoxicarbo-
10 nilamiteilen]-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-
benzodicepina en cloruro de metileno. Después de la adi-
ción de 10 g de tamices moleculares 5A se agitó la mezcla
a la temperatura del ambiente durante 15 minutos y se trató
con 10 g de dióxido de manganeso activado durante 15 minu-
15 tos más a la temperatura del ambiente. Se separó el mate-
rial inorgánico por filtración sobre Celite. Se evaporó
el filtrado y se cristalizó el residuo en éter/hexano, lo
que dió 1-bencil-2-cloro-6-(2-clorofenil)-(H-imidazo[1,5-a]
[1,4]benzodicepin-3-carboxilato de metilo en forma de cris-
20 tales incoloros, con punto de fusión 155-158°. La muestra
analítica se recristalizó en acetato de etilo/hexano, pun-
to de fusión 160-162°.

EJEMPLO 75

Se calentó en reflujo, durante 4 horas, bajo
25 atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 2 g (4,2 mmol) de
metil-1-bencil-8-cloro-6-(2-clorofenil)-(H-imidazo[1,5-a]
[1,4]benzodicepin-3-carboxilato, 1 g de hidróxido potási-
co, 50 cc de metanol y 5 cc de agua. Se evaporó el disol-
vente, se disolvió el residuo en agua y se acidificó la so-
30 lución con ácido acético. Se recogieron los cristales pre-

5 cipitados, se lavaron con agua y se disolvieron en cloruro de metileno. Se secó la solución y se evaporó. La cristalización en cloruro de metileno/acetato de etilo dio ácido 1-bencil-3-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4] benzodiazepin-3-carboxílico, punto de fusión 305-310°.

EJEMPLO 76

10 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 agitar se durante 15 minutos a la temperatura del ambiente se adic
15 cionó 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 recrystalizó el residuo cristalino en acetato de etilo/metanol, lo que dio 1-bencil-3-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4] benzodiazepin-3-carboxamida, en forma de producto incoloro, punto de fusión 282-284°.

20 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, punto de fusión 286-288°.

EJEMPLO 77

25 Se calentó en reflujo durante 15 minutos una mezcla de 370 mg (1 mmol) de 3-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxaladehido; 10 cc de etanol y 0,5 cc de 1,1-dimetilhidracina. Se evaporó el disolvente y se cristalizó el residuo en etanol/
30 agua, lo que dio 3-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-imida

zo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-carboxaldehido, 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.

5

EJEMPLO 78

Se adicionó pentacloruro de fósforo (1,1 g, 5,2 mmol), a una suspensión de 1,5 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 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 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 amarillos, punto de fusión 300°. La muestra analítica se recristalizó en los mismos disolventes.

10

15

20

EJEMPLO 79

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-e] [1,4]diazepin-2-ona en 50 cc de benceno y 300 cc de tetrahidrofurano y se saturó con metilamina caseosa. A esta mezcla se instiló una solución de tetracloruro de titanio (9,48 g 0,05 m) en 50 cc de benceno. Después de completada la adición se agitó la mezcla en el baño de hielo durante 15 minutos. Luego se substituyó el baño de hielo por una cubierta calefactora y se sometió a reflujo la mezcla durante media hora. Se enfrió la mezcla y se adicionaron con cuida

25

30

do 100 g de hielo. Se filtró la mezcla y se lavó el residuo con tetrahidrofurano:

Se combinaron los filtrados, se secaron y se evaporaron. La cristalización del producto en cloruro de metileno dio
5 2-metilamino-5-fenil-3H-tieno-[3,2-e] [1,4]diacepina, punto de fusión 223-227°. De las aguas madres concentradas se obtuvo producto adicional, punto de fusión 222-225°. La muestra analítica se recrystalizó en cloruro de metileno, punto de fusión 222-225°.

10 Se introdujo cloruro de nitrosilo en una solución de 7,3 g (0,03 m) de 2-metilamino-5-fenil-3H-tieno-[3,2-e] [1,4]diacepina 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
15 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)
20 -5-fenil-3H-tieno[3,2-e] [1,4]diacepina en forma de cristales amarillos, punto de fusión 156-159°. La muestra analítica se recrystalizó en éter/hexano, punto de fusión 158-160°.

EJEMPLO 80

25 Se agitó en un baño de hielo una mezcla de 7,7 g (0,278 m) de 7-cloro-3,3-dihidro-5-fenil-2H-tieno[2,3-e] [1,4]diacepina-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
30 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 substituyó 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°.

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.

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-(4-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°.

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 tetrahidrofurano seco y 300 cc de benceno seco, se insufló metilamina hasta que se saturó la solución y se instiló con agitación una solución de 40 g (0,209 m) de tetracloruro de titanio en 100 cc de benceno. Al cabo de 4 horas a la temperatura del am-

biente se adicionaron unos pocos granos de hielo y se filtró la mezcla reaccional. Se lavó el precipitado varias veces con tetrahidrofurano caliente y se evaporaron los filtrados combinados. Se 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 recristalizó una muestra en una mezcla de tetrahidrofurano y hexano, lo que dio prismas de color amarillo pálido, punto de fusión 259-262f.

Se enfrió en un baño de hielo una mezcla de 40g (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 prosigió la insuflación durante 5 minutos más 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.

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-c] [1,4]diazepina y se obtuvo más producto de la fracción etérea. Se recristalizó una muestra para análisis en una mezcla de éter y éter de petróleo, lo que dio prismas amarillos, punto de fusión 104-107f.

Se agitó durante 5 minutos, bajo atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 3,42 g (0,03 m) de tercibutóxido 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-(H-nitrosometilamino)-3H-tieno[2,3-e][1,4]diacepina, 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 metanol y se disolvió en cloruro de metileno. Se secó la solución y se evaporó y el residuo se cristalizó en etanol, lo que dio 7-cloro-5-(2-clorofenil)-,3-dihidro-2-dimetoximaloniliden-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepina en forma de cristales rosados que se recrystalizaron en etanol para análisis, punto de fusión 158-160°C.

Se calentó en reflujo bajo nitrógeno, durante 3 horas, una mezcla de 2,15 g (5 mmol) de 7-cloro-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 parcialmente el disolvente y se repartió el residuo entre 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 nitrato 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 residuo en cloruro de -

metileno/éter y la recristalización en tetrahydrofurano/metanol dio éster metílico de ácido 7-cloro-5-(2-clorofenil)-alfa-hidroxiimino-3H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-acético en forma de cristales amarillos, punto de fusión 242-245° (desc.).

Se disolvió con calentamiento en 30 cc de tetrahydrofurano y 20 cc de etanol éster metílico de ácido 7-cloro-5-(2-clorofenil)-alfa-hidroxiimino-3H-tieno[3,2-f][1,4]diazepin-2-acético. Después de la adición de níquel Raney (media cucharadita) se hidrogenó la mezcla durante 45 minutos a la presión atmosférica. Se separó por filtración 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 dió 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

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 tetrahydrofurano seco y se instiló con agita-

ción 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-1-metil-4H-imidazo[1,5-a]tieno[3,2-f][1,4]diazepina. La recrystalización 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 recrystalización 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]diazepin-3-carboxílico en 100 cc de diclorometano en un ba-

ño de hielo. Al cabo de 30 minutos se insufló amoníaco durante 5 minutos con agitación.

Después de 2 horas se adicionaron 75 cc de agua y se separó por filtración el producto. Se separó el diclorometano, 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 cloroformo y etanol dio 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-7H-imidazo[1,5-a]tieno[3,2-f][1,4]diazepin-3-carboxamida en forma de macarrones blancos, punto de fusión 300-305°.

EJEMPLO 85

Se enfrió en un baño de hielo una solución de 6,8 g (0,0255 m) de 6,8-dihidro-3-etil-1-metil-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4]diazepin-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 (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 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°.

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 en 100 cc de di-

clorometano y 50 cc de piridina y se insufló cloruro de ni
trosilo durante 10 minutos.

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

5 Se dejó reposar la mezcla durante 30 minutos cuando se vir
tió 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
10 filtrados combinados hasta sequedad. El derivado N-nitro-
so intermediario no se purificó ulteriormente, pero se uti
lizó 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 terci-
15 butóxido potásico y después de agitarse durante 5 minutos
se adicionó una solución del compuesto N-nitroso, prepara-
do como se ha descrito anteriormente, en 10 cc de N,N-di-
metilformamida. Se calentó la mezcla resultante en el ba-
ño de vapor durante 5 minutos, se enfrió y se adicionaron
20 6 cc de ácido acético glacial. A continuación se vertió
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 se
25 có sobre sulfato sódico anhidro y se cromatografió a tra-
vés de Florisil. Se eluyó la columna primero con dicloro
metano, luego con éter y por último con acetato de etilo.
Se combinaron las fracciones etéreas y de acetato de eti-
lo y se evaporaron. Se cristalizó el residuo y se recrís-
30 talizó en metanol, lo que dio éster dimetilico de ácido -

(3-etil-6,8-dihidro-1-metil-4-fenilpirazolo[3,4-e] [1,4]d_{ia}cepin-7(1H)-iliden)-malónico en forma de macarrones de color blanco desteñido, punto de fusión 145-148°.

Se trató una solución de 1,7 g (0,00445 m) de
5 éster dimetílico de ácido (3-etil-6,8-dihidro-1-metil-4-fenilpirazolo[3,4-e] [1,4]-diacepin-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
10 residuo entre 50 cc de diclorometano 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
15 de Florisil.

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 disolvió en 10 cc de ácido
20 acético glacial y se trató con 0,35 g (0,005 m) de nitrato 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 diluida de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en una
25 mezcla de acetato de etilo y éter.

La recrystalización en una mezcla de diclorometano y éter dio éster metílico de ácido 3-etil-1,6-dihidro-alfa-hidroxiimido-1-metil-4-fenilpirazolo[3,4-e] [1,4] diacepin-7-acé-
30

tico en forma de macarrones de color blanco desteñido, punto de fusión 225-227°C.

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]diacepin-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 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 raspado, se agitó con metanol y se filtró. Se evaporó la solución y se cristalizó el residuo en éter, lo que dió éster metílico de ácido 3-etil-1,6-dihidro-1,9-dimetil-4-fenilimidazol[1,5-a]pirazolo[4,3-f] [1,4]diacepin-7-carboxílico

co en forma de prismas blancos, punto de fusión 181-184°.

EJEMPLO 86

Se calentó en reflujo, durante 3 horas, una
mezcla de 31 g (0,075 m) de 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihid-
5 ro-2-(dimetoximaloniliden)-5-fenil-2H-1,4-benzodiacepi-
na, 4 g (0,095 m) de hidróxido sódico, 300 cc de metanol
y 5 cc de agua. Después de enfriarse, se diluyó la mez-
cla en agua, se recogieron los cristales precipitados y
se recrystalizaron en metanol, lo que dio 4-óxido de 7-
10 cloro-1,3-dihidro-2-(metoxicarbonilmetilen)-fenil-2H-1,4-
-benzodiacepina, punto de fusión 215-216°.

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-benzo-
15 diacepina 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 seca-
ron, lo que dio 4-óxido de éster metílico de ácido 7-cloro-
20 alfa-hidroxiimino-5-fenil-3H-1,4-benzodiacepin-2-acético
en forma de un producto anarillo, punto de fusión 237-239°
(desc.). La muestra analítica se recrystalizó en dimetil-
formamida/metanol y presento el mismo punto de fusión.

EJEMPLO 87

25 Se adicionó 1,8 g (0,039 m) de 54% de hidru-
ro sódico bajo argón y con agitación a una solución de 10 g
(0,0264 m) de 5-(2-fluorofenil)-,3-dihidro-7-yodo-2H-1,4-
benzodiacepin-2-ona en 140 cc de tetrahidrofurano seco. Se
sometió a reflujo la mezcla reaccional durante 1 hora, se
30 enfrió a 0° y se adicionaron 10,8 g (0,0422 m) de cloruro

fosforodimorfolínico. Al cabo de 18 horas se filtró la solución, se concentró hasta volumen reducido y se adicionó éter. Se filtró el sólido y se recrystalizó 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 placas blancas, punto de fusión 104-112°.

EJEMPLO 38

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 porción. Se prosiguió durante 7 horas la agitación bajo argón 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 de sólido sobre gel de sílice 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 recrystalización de la muestra en isopropanol dio éster dietílico de ácido acetilamino[7-bromo-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepina-2-il]malónico en forma de placas de color tostado claro, punto de fusión 178-180°.

30

EJEMPLO 39

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]diazepin-3-carboxílico en 50 cc de cloruro de
5 metileno. Después de agitarse bajo nitrógeno en un baño
de hielo durante 30 minutos se introdujo dimetilamina has-
ta 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 ace-
10 tato de etilo/éter dio 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1,1,1-tri-
metil-4H-imidazo[1,5-a]tieno[3,2-f][1,4]diazepin-3-carboxa-
mida en forma de cristales de color blanco desteñido que se
recristalizaron en acetato de etilo para análisis, punto de
fusión 197-200°.

15

EJEMPLO 90

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
20 minutos se instiló lentamente una solución de 10,15 g (20
mmol) de 7-cloro-2-di(morfolino)fosfiniloxi-5-(2-fluorofe-
nil)-3H-1,4-benzodiazepina en 225 cc de tetrahidrofurano y
se dejó calentar la suspensión de color pardo oscuro hasta
la temperatura del ambiente y se agitó durante una noche.
25 Se enfrió la mezcla con 3 cc de agua y se separó el disol-
vente en vacío. Se diluyó el residuo con 300 cc de agua y
se extrajo repetidamente con éter. Se lavaron las capas or-
gánicas combinadas dos veces con agua, una vez con salmue-
ra, se secaron con sulfato magnésico anhidro y se concentra-
30 ron en vacío, lo que dio el producto bruto en forma de sólido

do de color amarillo claro. La recristalización en acetona acuosa dio 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-fenil-4H-imidazo [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).

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 benzaldehído. 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 lípidas 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°.

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°.

La muestra analítica, se recrystalizó en cloruro de metileno/etanol, punto de fusión 167-169°.

EJEMPLO 93

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.

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 inor-

gánicas 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°C.

5 Se obtuvo una muestra adicional, punto de fusión 226-228°C, 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.

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

Se adicionaron 100 cc de una solución saturada de cloruro de nitrosilo en anhídrido acético a una solución -
15 agitada y enfriada (10°C) 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 300 cc de agua helada, y se extrajo la solución acuosa con cinco porciones de 150 cc de cloruro de metileno.
20

Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, se secaron (CaSO₄), y se separó el disolvente bajo presión reducida, lo que dio un semi-sólido oscuro.

25 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°C (desc.).

EJEMPLO 94

30 Se adicionó 1,05 g (0,25 m) de dispersión de hidróxido 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 tetrahidro furano seco. Se dispuso la mezcla bajo argón y se sometió a reflujo durante 1 hora.

Después de enfriamiento a la temperatura del ambiente se trató la mezcla con 7,4 g (0,03 m) de cloruro dimorfolino fosfónico y se prosigió la agitación bajo argón a la temperatura del ambiente durante 2 horas. Se filtró la mezcla y se evaporó a presión reducida 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°.

15

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)fosfiniloxi]-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina bruta.

30

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
5 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.

Se descompuso el tetracloruro de titanio con 100 cc de agua. Se separaron las sales inorgánicas mediante
10 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 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°.

Se preparó una muestra analítica mediante recristalización en acetonitrilo, lo que dio prismas de color amarillo claro, punto de fusión 172-174°.

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.
25 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 y bicarbonato acuoso, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron, lo que dió 7-etil-5-(2-fluorofenil)-
30

-2-(N-nitrosometilamino)-3H-1,4-benzodiazepina bruta en forma de un aceite amarillo.

EJEMPLO 97

Método A: Preparación de éster metílico de ácido 7-etil-
5 -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-hidroxi-
10 imino-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.
15 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
20 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, el cual se lavó luego con hidróxido amónico diluido, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El producto bruto, obtenido en un
25 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,
30 lo que dió el producto puro en forma de prismas blancos, -

una mezcla de 8,5 g (0,02 m) de 2-[(amino)metoxicarbonilme-
tilen]-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodia-
cepin-etanolato, 200 cc de tolueno, 4 cc de piridil-2-car-
boxaldehido y 15 g de tamices moleculares 4A. Después de
5 la adición de 20 g de dióxido de manganeso activado se pro-
siguió el calentamiento y la agitación durante otros 10 mi-
nutos. Se filtró la mezcla sobre Celite y se evaporó el -
filtrado. La cristalización del residuo en acetato de eti-
lo/éter dió cristales de color blanco desteñido con punto
10 de fusión 282-285°. La muestra analítica se recrystalizó
en cloruro de metileno/acetato de etilo, punto de fusión
283-285°.

EJEMPLO 99

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

Se agitó a la temperatura del ambiente du-
rante 15 minutos una mezcla de 4,5 g (0,0107 m) de 2-[(ami-
no)-metoxicarbonil-metilen]-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-
dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-etanolato, 100 cc de cloruro
20 de metileno, 2 cc de butilaldehido y 5 g de tamices molecu-
lares 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 éter dió un producto fi-
25 nal con punto de fusión 196-198°.
La muestra analítica se recrystalizó en acetato de etilo/te-
trahidrofurano/hexano, punto de fusión 197-198°.

EJEMPLO 100

30 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-isopropil-4H-imidazo[1,5-a]
[1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 231,

pero substituyendo butilaldehido por isobutilaldehido se obtuvo un producto final, cristalizado en éter. Para el análisis éste se recrystalizó en acetato de etilo/tetrahidrofurano/hexano, punto de fusión 234-235°.

5 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 cloroacetaldehido, 5 cc, que se preparó calentando una mezcla de 50 cc de ácido clorhídrico 2N y 50 cc de cloroacetaldehido-dimetilacetil 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.

Después de agitarse durante 15 minutos a la temperatura del ambiente se separó por filtración el MnO₂ 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

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

30 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 la temperatura del ambiente se prosiguió la agitación durante 15 minutos. Se separó por filtración MnO_2 sobre Celite y se evaporó el filtrado.

La cristalización del residuo en etanol/éter dió el producto final que se recrystalizó en acetato de etilo/metanol/hexano para el análisis, punto de fusión 203-204°.

EJEMPLO 103

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

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 y se secó, lo que dió material cristalino que, para el análisis, se recrystalizó en cloruro de metileno/metanol/acetato de etilo, punto de fusión 262-265° desc.

EJEMPLO 104

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

Se adicionó pentacloruro de fósforo, 3g (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, -
5 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 agi-
tación durante 15 minutos. Se separó la fase orgánica, se
secó sobre sulfato sódico y se pasó sobre una almohadilla
10 de gel de sílice utilizando 5% (v/v) de etanol en cloruro
de metileno. Se evaporó la solución y se cristalizó el re-
siduo en etanol/acetato de etilo, lo que dió cristales de
color blanco desteñido que se recrystalizaron para el análisis
15 255-257º, reajuste y nueva fusión a 275-278º.

EJEMPLO 105

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

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

25 EJEMPLO 106

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

Se calentó en una autoclave a 130º, durante
20 horas, una mezcla de 1,3 g (3 mmol) de 8-cloro-6-(2-clo-
30 rofenil)-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°.

5 La muestra analítica se recristalizó en los mismos disolventes.

EJEMPLO 107

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

10 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 10 cc de metanol conteniendo 20% de amoníaco. Se evaporó el disolvente y se cromatógrafió el
15 residuo sobre gel de sílice (7 g) utilizando 20% de etanol en cloruro de metileno.

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

EJEMPLO 108

20 8-cloro-6-(2-clorofenil)-N-metil-1-metilaminometil-4H-imidazo
[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-carboxamida

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-clorometil-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo en 50 cc de tetrahidrofurano.

25 Se calentó la mezcla hasta 100° 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
30 se purificó mediante cromatografía sobre 50 g de gel de sílice.

lice utilizando 5% (v/v) de etanol 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.

5

EJEMPLO 109

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-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 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 265-270º desc. La muestra analítica se recristalizó en los mismos disolventes, punto de fusión 270-275º desc.

10

15

20

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 100º, durante 3 horas, una mezcla de 0,435 g (1 mmol) de 8-cloro-1-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

30

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 recrystalizó en acetato de etilo/hexano, punto de fusión 181-183°.

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-(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 disolvió en cloruro de metileno. Se secó la solución y se evaporó. La cristalización en acetato de etilo/éter dió cristales incoloros con punto de fusión 187-189°. La muestra analítica se recrystalizó en acetato de etilo/hexano, punto de fusión 188-190°.

10

15

EJEMPLO 112

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

20

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-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo, 0,5 g de acetato sódico y 20 cc de dimetilformamida. 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 se evaporó 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 fraccio-

25

30

nes límpidas combinadas en éter dió el producto final con punto de fusión 186-188°. Para el análisis se recrystalizó en cloruro de metileno/éter/hexano.

EJEMPLO 113

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

Se hidrogenó durante 1 hora y media a la presión atmosférica con níquel Raney en calidad de catalizador una
10 solución de 2 g (4,65 mmol) de 1-azidometil-8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-carboxamida en 150 cc de tetrahidrofurano y 75 cc de etanol. Se se
paró el catalizador mediante filtración y se evaporó el fil
trado. La cristalización en etanol/éter dió el producto fi
15 nal con punto de fusión 230-235° que se convirtió en el clor
hidrato como sigue:

se disolvió 1,2 g de la base anterior en una mezcla de eta
nol y metanol caliente. Se adicionó cloruro de hidrógeno
etanólico (3 mmol). Se concentró la mezcla y se cristali
20 zó el clorhidrato con la adición de isopropanol y enfriamien
to. 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 he
25 miisopropanolato, punto de fusión 250-260° indefinido.

EJEMPLO 114

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

30 Se calentó durante 16 horas a 130°, en una auto-

clave, 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 dio 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°.

10

EJEMPLO 115

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 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 se cristalizó en cloruro de metileno/acetato de etilo/hexano, lo que dio 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:

25

Se adicionó pentacloruro de fósforo 2,1 g (0,01 mol) 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

30

agitarse durante 15 minutos más se adicionó amoníaco acuoso y se prosiguió la agitación durante 1 hora a la temperatura del ambiente;

5 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 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
10 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

15 Se adicionó níquel Raney, 2 cucharaditas, a una solución de 10 (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
20 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
25 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 fu
30

si3n 235-2362.

EJEMPLO 117

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

5 Se calent3 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-benzodiacepin-
etanolato, 100 cc de tolueno y 20 cc de ortoformato trie-
t3lico. Se evapor3 el disolvente bajo presi3n reducida y
10 se recogió el residuo cristalino con 3ter y se recristali-
z3 en acetato de etilo/metanol, lo que di3 el producto fi-
nal con punto de fusi3n 206-2082.

EJEMPLO 118

15 8-cloro-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]-benzodiacepin-3-
carboxamida

 Se calent3 hasta 1302 en una autoclave, duran-
te 8 horas, una mezcla de 5 g de 8-cloro-6-fenil-4H-imida-
zo [1,5-a] [1,4]benzodiacepin-3-carboxilato de metilo y
100 cc de metanol conteniendo 20% de amonfaco. Se recogie-
20 ron los cristales precipitados y se recristalizaron en te-
trahidrofurano/metanol, lo que di3 el producto final con
punto de fusi3n 295-2962. La muestra anal3tica se recr-
taliz3 en dimetilformamida/3ter, punto de fusi3n 296-2972.

EJEMPLO 119

25 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodia-
cepin-3-carboxamida

 Se adicion3 pentacloruro de f3sforo, 2,6 g
(0,0125 m) a una suspensi3n de 3,55 g (0,01 m) de 3cido
8-cloro-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodia-
30 cepin-3-carbox3lico en 200 cc de cloruro de metileno enfria

do con hielo/agua. Después de agitarse durante 30 minutos se introdujo amoníaco gaseoso hasta que la mezcla reaccional resultó alcalina. Después de 15 minutos más se añadió 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.

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

EJEMPLO 120

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

Se calentó en una autoclave a 130° 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-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

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

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 gla
5 cial. Se recogieron los cristales precipitados y se cris-
talizaron en cloruro de metileno/etanol, lo que dió ácido
8-cloro-6-fenil-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-car
boxílico con punto de fusión 268-270°.

Se agitó 1 g de este ácido con 1,3 g de penta
cloruro de fósforo y 100 cc de cloruro de metileno a la tem
10 peratura del ambiente durante 2 horas. Se hizo burbujear
dimetilamina en la mezcla con enfriamiento hasta que resul-
tó 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.

15 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

20 8-cloro-6-(2-clorofenil)-N,N-dimetil-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]
benzodiazepin-3-carboxamida

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-fosfóri
ca y 1,5 g de cloruro de litio. Se repartió la mezcla reac
25 cional 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 pro
ducto final, que se recrystalizó en acetato de etilo/metanol
para el análisis, punto de fusión 240-242°.

30 EJEMPLO 123

Isopropanolato de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-3-hidroximetil-
-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[1,5-a]
5 [1,4]benzodiazepin-3-carboxilato de metilo en 250 cc de te-
trahidrofurano 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 hi-
drolizó la mezcla mediante la adición de 25 cc de agua. Se
10 separó por filtración el material inorgánico sobre Celite
y se secó y evaporó el filtrado. La cristalización del re-
siduo en cloruro de metileno/éter/acetato de etilo dió el
producto solvatado. La recristalización en 2-propanol/é-
ter dió un solvato con punto de fusión 103-105°, desc. que
15 según datos analíticos y de espectro contuvo 1 mol de iso-
propanol.

EJEMPLO 124

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

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

EJEMPLO 125

30 8-cloro-3-clorometil-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a]
[1,4]benzodiazepina

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 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 muestra analítica se purificó haciendo la 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 inmersión a unos 165°.

EJEMPLO 126

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

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 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 limpias conteniendo 8-cloro-6-

- (2-clorofenil)-3-(1-hidroxietil)-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 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 de etilo/hexano dió el producto final con punto de fusión 214-216°.

EJEMPLO 127

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 recrystalizó 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-
5 -4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico, 1,7 g
(8 mmol) de pentacloruro de fósforo y 100 cc de cloruro de
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 eva-
10 poró. La cristalización del residuo en acetato de etilo/éter
ter/hexano y recristalización en éter dió el producto fi-
nal con punto de fusión 173-175°.

EJEMPLO 129

15 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-N-fenil-4H-imidazo[1,5-a]
[1,4]benzodiazepin-3-carboxamida

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]
20 benzodiazepin-3-carboxílico en 100 cc de cloruro de metile-
no. Después de agitarse durante 30 minutos con enfriamien-
to sobre hielo/agua se adicionaron 7 cc de anilina y se pro-
siguió 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.
25 Se secó la fase orgánica y se evaporó. La cristalización
del residuo en éter y recristalización en cloruro de metile-
no/etanol dió un producto final que se recristalizó en tetra-
hidrofurano/etanol para el análisis, punto de fusión 228-288°

30

EJEMPLO 130

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

Se adicionó pentacloruro de fósforo, 13 g
(6,25 mmol) a una suspensión de 1,9 g (5,1 mmol) de ácido
5 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/a-
gua se adicionaron 3 cc de ciclopropilamina y se prosiguió
la agitación durante 10 minutos. Se lavó la mezcla reaccio-
10 nal con solución acuosa de carbonato sódico, se secó y se
evaporó.

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
15 el producto final en forma de cristales con punto de fusión
196-197°.

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 suspen-
sión 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
25 mezcla reaccional se protegió mediante un tubo de secado y
se prosiguió la agitación en frío durante 30 minutos más.
Prosiguiendo el enfriamiento se hizo burbujear dimetilami-
na en la solución durante 5 minutos y se prosiguió la agi-
tación durante 30 minutos más. Se evaporó la mezcla a pre-
30 sión reducida hasta sequedad. Se agitó el residuo gomoso

con agua y 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.

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 noche. Se filtraron los primas 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°.

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

Se agitó a la temperatura del ambiente, durante 2 horas, una mezcla de 1,2 g (2,9 mmol) de 2,2-dimetilhidrazida 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°.

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 (0,87 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 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 recristalización en metanol/cloruro de metileno dió placas blancas, con punto de fusión 298-305° desc.

EJEMPLO 134

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

30

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 310-315°, desc., después de cambiar a prismas a unos 250°. Concentrando las agujas madres se obtuvo otra cantidad de producto, punto de fusión 305-310° 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

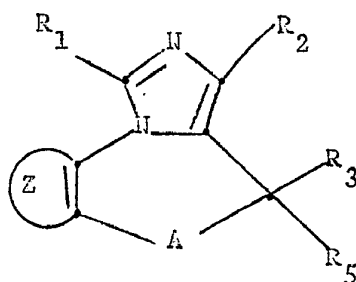
Se calentó en reflujo durante 1 hora, bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 185 mg de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a] [1,4] benzodiazepin-3-carboxílico en 5 cc de etilenglicol. Se repartió la mezcla reaccional enfriada entre éter/tolueno y solución saturada de bicarbonato 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°.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se de-
claran nuevas y de propia invención las siguientes reivindi-
caciones como divisionales de la patente de invención nº
5 446.261 del 9 de Marzo de 1976, con prioridad de las solici-
tudes de patentes USA, seriales nº 602.691 del 7 de agosto
de 1975 y nº 663.660 del 4 de Marzo de 1976.

Un procedimiento para la preparación de compues-
tos imidazo[1,5-a] [1,4]diazepínicos de la fórmula

10



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

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 el grupo $-COR_{10}$ (donde R₁₀ representa hidrógeno o alquilo inferior) o $-COOR$ (en donde R representa alquilo inferior);

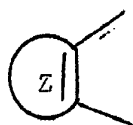
25

R₂ representa alquilo inferior,

R₃ representa hidrógeno o alquilo inferior;

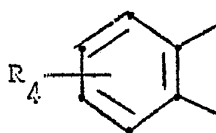
R₆ representa fenilo, fenilo mono-sustituido, fenilo di-sustituido, piridilo o piridilo mono-sustituido y

30

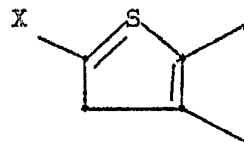


representa el grupo

5

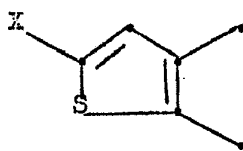


a)

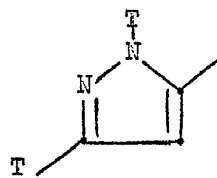


b)

10



c)



d)

15

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

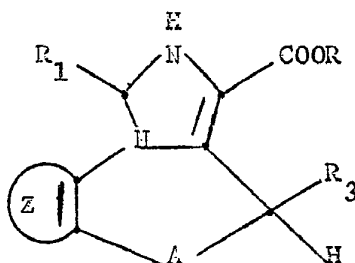
R₄ representa hidrógeno, halógeno, nitro, ciano
trifluorometilo, alquilo inferior, amino substituido, amino, hidroxí-alquilo inferior o al
canoilo inferior y

20

R₅ representa hidrógeno,

25

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos
que en el caso de ciertos compuestos de la fórmula I' tienen
una estructura en donde se abre el anillo dicapínico mediante
disociación del doble enlace C/N en la posición 5,6, cuyo
procedimiento comprende oxidar un compuesto de la fórmula



5

para formar un compuesto correspondiente de la fórmula I, si se desea, resolver un compuesto racémico de la fórmula I anterior para formar sus enantiómeros ópticos, y si se desea, convertir un compuesto de la fórmula I anterior en una sal - aceptable en farmacia.

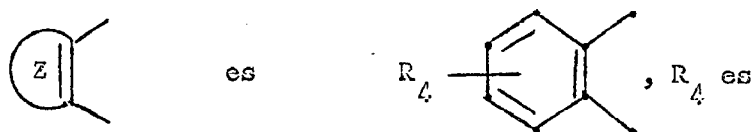
10

2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula I en donde X en los grupos 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 R₁ es hidrógeno o alquilo inferior

20



hidrógeno, nitro, halógeno, R₆ es fenilo o halo, nitro o fenilo alquilo inferior sustituido y R₃ y R₅ son hidrógeno.

25

4.- Un procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R₄ es 8-halo y R₆ es 2-halofenilo.

30

5.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque R₄ es 8-cloro y R₆ es

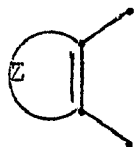
2-cloro- o 2-fluorofenilo.

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

5 7.- Un procedimiento, de conformidad con cualquier una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5 o 6, caracterizado porque R_3 es metilo.

8.- Un procedimiento, de conformidad con cualquier una de las reivindicaciones 1, 2, 4, o 5, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I en donde

10

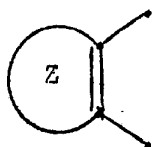


es un grupo 3-clorofenilo o un grupo 3-clorotien

15 /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.

9.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I en donde

20

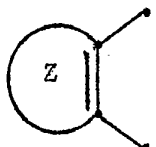


es un grupo 3-ciclofenilo, R_1 es metilo, R_3 y R_5

son halógeno, y R_6 es 2'-fluorofenilo.

10.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I en donde

25

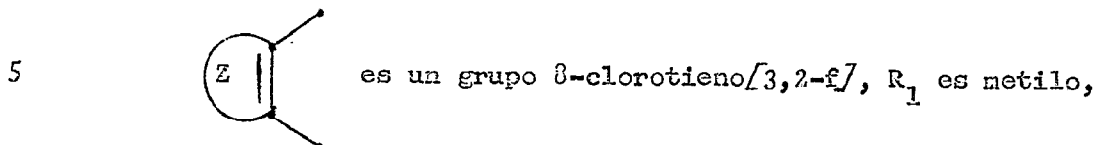


es un grupo 3-clorofenilo, R_1 y R_3 son metilo, R_5

30 es hidrógeno y R_6 es 2'-fluorofenilo.

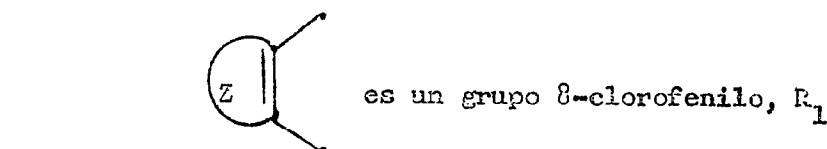
A handwritten mark or signature, possibly a stylized 'E' or 'S', located at the bottom left of the page.

11.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I en donde



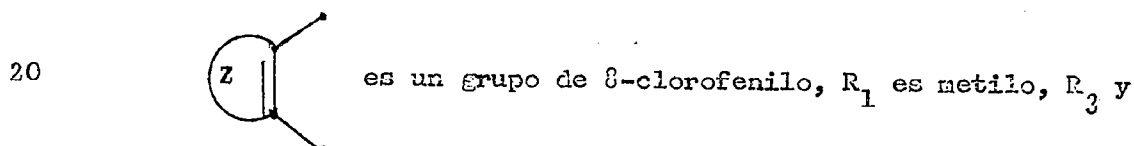
R₃ y R₅ son hidrógeno y R₆ es 2'-clorofenilo.

12.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I en donde



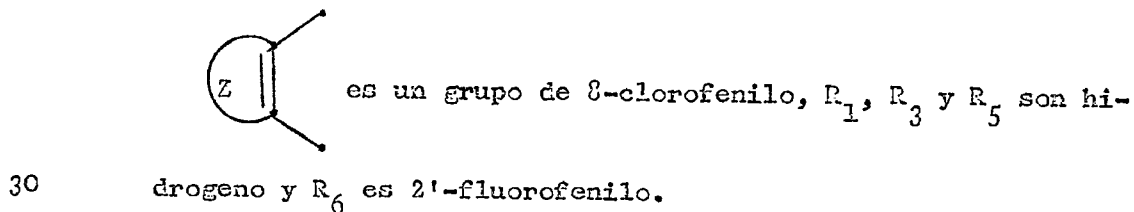
15 R₂ y R₃ son hidrógeno y R₆ es 2'-clorofenilo.

13.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I en donde



R₅ son hidrógeno y R₆ es 2-clorofenilo.

14.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I en donde



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 173 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 1 de Octubre de 1977

P.a.

JAIME ISERN

P.P.

Enviado: JOSE F. NIETO

5