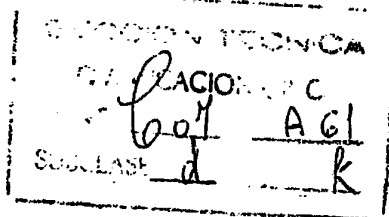


373149

P.- 43.086

Case No. F-1654 C
Takeda's case 59427



4 NOV 1969

Memoria descriptiva

373149



1969

para solicitar Patente de Invención por 20 años

a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad / de nacionalidad japonesa

con domicilio en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka,
Japón.

por: "PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR NUEVOS DERIVADOS DE BENZO-
DIAZEPINA" (Clase Internacional Co7d)

29.10.69

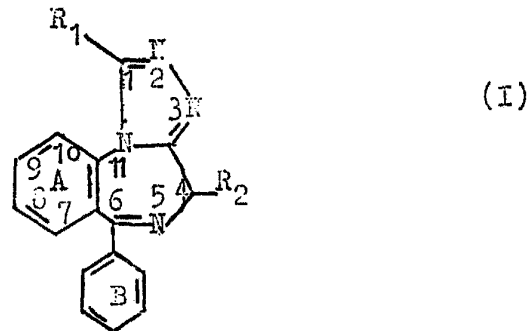
- 1 -

**POOR
QUALITY**



Derivados de benzodiazepina

La presente invención se refiere a nuevos y útiles derivados de benzodiazepina de fórmula general:



(donde R_1 es hidrógeno o un resto de hidrocarburo, R_2 es hidrógeno o alcoholo inferior, y los anillos A y/o B están sin sustituir, o sustituidos con uno o más grupos, iguales o diferentes, nitro, trifluorometilo, halógeno, alcoholo o alcoxi, incluyendo el caso de que el átomo de nitrógeno en posición 5 lleve un átomo de oxígeno).

15

La invención se refiere también a un nuevo y útil procedimiento para producir los derivados (I) de benzodiazepina.

20

Haciendo referencia a la fórmula general (I), como resto de hidrocarburo representado por R_1 se mencionan generalmente los que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, entre los que se incluyen los alcoholos de hasta 6 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, amilo, hexilo, terc-butilo, etc), aralcoholos (por ejemplo bencilo, fenetilo, etc) y anillos (por ejemplo fenilo). El alcoholo inferior representado por R_2 está ejemplificado por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, amilo, hexilo, etc.

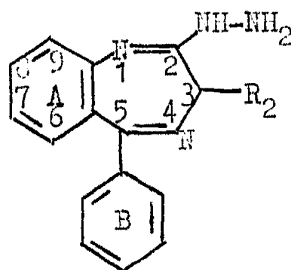
25

30



Ambos anillos A y B están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, elegidos de entre nitro, trifluorometilo, halógeno (es decir, cloro, fluor, bromo y yodo), alcoholo tal como alcoholo inferior (por ejemplo metilo, etilo, propilo, etc) y alcoxi tal como alcoxi inferior (por ejemplo metoxi, etoxi, etc).

Los derivados (I) de benzodiazepina se pueden producir haciendo reaccionar derivados de 2-hidrozinobenzodiazepina, de fórmula general:



(II)

(donde los símbolos tienen el mismo significado antes definido, incluyendo el caso de que el átomo de nitrógeno en posición 4 lleve un átomo de oxígeno) con ácidos carboxílicos de fórmula general:



(donde R_1 tiene el mismo significado antes definido) o sus derivados reactivos. Los derivados reactivos derivados de los ácidos carboxílicos (III) están ejemplificados por ésteres (por ejemplo ésteres alcohólicos tales como ésteres metílicos y etílicos, o ésteres activados tales como los ésteres p-nitrofenílicos), anhídridos, haluros (por ejemplo cloruro, bromuro), amidas (por ejemplo formamida, dimetilformamida, acetamida), ortoésteres, iminoéteres y amidinas.

373149

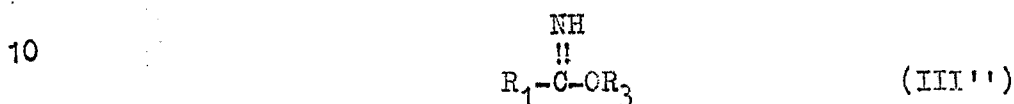


Los ortoésteres se representan por la fórmula general:



5 (donde R_1 tiene el mismo significado antes definido, y R_2 es alcohol inferior, tal como metilo y etilo).

Los iminoéteres se representan por la fórmula general:



(donde los símbolos tienen el mismo significado antes definido).

15 Las amidinas se representan por la fórmula general:



(donde R_1 tiene el mismo significado antes definido).

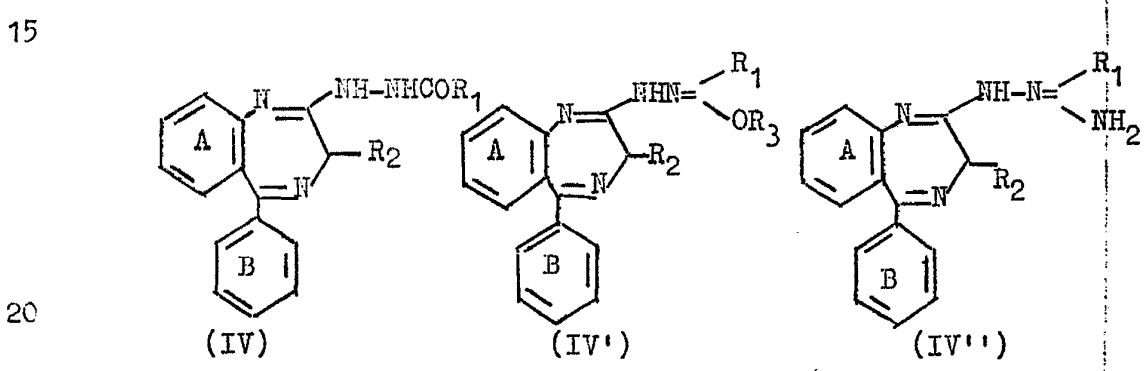
20 Los ácidos carboxílicos (III) o sus derivados reactivos se emplean generalmente en cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles, prácticamente en cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 moles por mol de derivado (II) de 2-hidrazinobenzodiazepina. La
25 reacción se efectúa preferiblemente en presencia de un disolvente y de un catalizador ácido, a temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 300°C, en general, pero las condiciones varían con los reactivos usados. El disolvente está ejemplificado por el metanol, etanol, cloroformo,
30 cloruro de metileno, dimetilformamida, y mezclas de



4 Nov 69

ellos. El catalizador ácido está ejemplificado por ácidos inorgánicos (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido polifosfórico, etc), ácidos carboxílicos orgánicos (por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, etc) y ácidos sulfónicos orgánicos (por ejemplo ácido benzenosulfónico, ácido p-toluen sulfónico, etc.) La cantidad de catalizador ácido es generalmente de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 moles por mol de derivado (II) de 2-hidrazinobenzodiazepina.

En esta reacción se producen como compuestos intermedios compuestos (IV) de acilhidrazino, sus derivados (IV') de éter enol, o compuestos (IV'') de alfa-aminoalcohilideno (o aralcohilideno), de las siguientes fórmulas generales:



(donde los símbolos tienen el mismo significado antes definido, incluyendo el caso de que el átomo de nitrógeno en posición 4 lleve un átomo de oxígeno). Estos compuestos intermedios pueden ser ciclados a los compuestos (I), bajo condiciones algo drásticas. En el presente método, el compuesto (I) puede ser sintetizado en una operación, sin aislar los compuestos intermedios, o bien, como alternativa, se puede sintetizar en dos operaciones, que comprenden producir y aislar los compuestos intermedios, y hacerlos

29.10.69

373149



ciclar después a los compuestos (I).

Por ejemplo, cuando se usan amidinas bajo condiciones suaves, por ejemplo en un disolvente y a aproximadamente la temperatura ambiente, se puede aislar el compuesto intermedio (IV"). El compuesto intermedio (IV") puede ser ciclado por calentamiento a aproximadamente de 140 a 250°C, formando los compuestos (I) con generación de amoniaco. Por tanto, para la síntesis de los compuestos (I) en una operación, deseablemente se dejan reaccionar entre sí los derivados (II) de 2-hidrazinobenzodiazepina y las amidinas (III'''), a una temperatura más bien alta, por ejemplo aproximadamente de 140 a 250°C. Esta reacción transcurre en presencia o ausencia de disolvente. Generalmente da buenos resultados un método de fusión, especialmente en presencia de 2-metilimidazol.

También en el caso de que se usen ésteres, amidas, anhídridos y haluros se puede aislar el compuesto intermedio, es decir, el derivado (IV) de acilhidrazinobenzodiazepina, si la reacción se efectúa bajo condiciones suaves, por ejemplo en un disolvente y a aproximadamente la temperatura ambiente. Los derivados (IV) de acilhidrazinobenzodiazepina así producidos y separados son fácilmente ciclados a compuestos (I), por calentamiento a aproximadamente de 130 a 250°C. Si es necesario, la ciclación puede ser acelerada usando un catalizador tal como ácido polifosfórico. Esta ciclación se efectúa en presencia o ausencia de disolvente. El disolvente está ejemplificado por la piridina, dimetilformamida, xileno o tetralina. En cuanto al compuesto intermedio (IV'), los asuntos antes mencionados pueden ser aplicables análogamente.



4 1966

Los derivados (I) de benzodiazepina así producidos pueden ser aislados en forma de base libre o en forma de sal de ácido adecuada (por ejemplo cloruro, sulfato, acetato, etc) de maneras usuales por sí mismas. Por ejemplo, la mezcla de reacción es neutralizada con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y sometida a extracción con un disolvente adecuado (por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo, etc), seguido por destilación del disolvente, con lo que se obtienen los derivados (I) de benzodiazepina.

La estructura de los derivados (I) de benzodiazepina es determinada por el resultado de análisis de rayos X de la 8-cloro-6-venil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina.

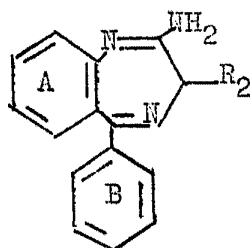
Cuando los derivados (I) de benzodiazepina así producidos son aquellos que llevan un átomo de oxígeno en la posición 5 (es decir, 5H-óxidos), los 5H-óxidos pueden ser reducidos, si es necesario, a los correspondientes derivados (I) de benzodiazepina en los que el átomo de nitrógeno en posición 5 no lleva ningún átomo de oxígeno. La reducción se puede efectuar por métodos usuales, ejemplificados por una hidrogenación catalítica y por la reducción usando compuestos de halogenofósforo (por ejemplo tricloruro de fósforo). La hidrogenación se efectúa usualmente en un disolvente adecuado, tal como metanol o etanol, a aproximadamente la temperatura ambiente, y a presión atmosférica. La reducción usando compuestos de halogenofósforo puede efectuarse usualmente por calentamiento en un disolvente adecuado, tal como cloroformo o cloruro de metileno.

373149



4 NO

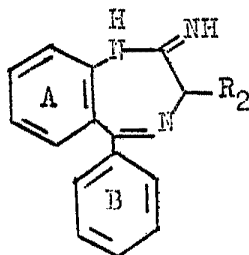
Los derivados (II) de 2-hidrazinobenzodiazepi-
na a emplear como material de partida para la anterior reac-
ción de cierre de anillo son compuestos nuevos, y pueden
ser producidos por un procedimiento que comprende hacer
5 reaccionar con hidrazina una 2-aminobenzodiazepina de fór-
mula general:



(VI)

10 (donde los símbolos tienen el mismo significado antes de-
finido, incluyendo el caso de que el átomo de K en posi-
ción 4 lleve un átomo de oxígeno).

15 Haciendo referencia a la anterior fórmula gene-
ral, los derivados (VI) de 2-aminobenzodiazepina pueden
tener la siguiente forma isómera:



20 que también puede ser usada en este procedimiento.

25 Los compuestos de fórmula (VI) pueden ser pre-
parados, por ejemplo, de la manera descrita en Journal of
Organic Chemistry, 26, 1111 (1961), o por un método que
comprende hacer reaccionar derivados de 2-aminobenzofenona
con una alcohilamina, para producir derivados de 2-amino
30 alfa-fenilbencilidéalcohilamina; hacer reaccionar los

373149



4 107

derivados de 2-amino-alfa-fenil-bencilidénalcoholamina
así producidos con un derivado de aminoacetonitrilo, y so-
meter los derivados de 2-amino-alfa-fenilbencilidénaminoac-
etonitrilo así producidos a ciclación en presencia de un
5 ácido o álcali.

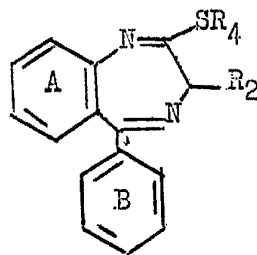
La reacción entre los derivados (VI) de 2-amino-
benzodiazepina y la hidrazina se efectúa preferiblemente
en presencia de un disolvente adecuado y de un ácido, a una
temperatura apropiada comprendida entre aproximadamente 0
10 y aproximadamente 150°C. Los disolventes que se pueden em-
plear están ejemplificados por el metanol, etanol, piridi-
na, dimetilformamida, mezclas de ellos, y sus mezclas acuo-
sas. Los ácidos que se pueden emplear están ejemplificados
por ácidos inorgánicos (por ejemplo ácido clorhídrico, áci-
15 do sulfúrico, ácido fosfórico, etc) y ácidos orgánicos
(por ejemplo ácido acético, ácido p-toluensulfónico, etc).
Los ácidos se pueden añadir en forma de sales con aminas,
que están ejemplificadas por la piridina, trialcoholaminas,
2-metilimidazol, etc. Se ha de observar que tanto la hidra-
20 zina como los derivados (VI) de 2-aminobenzodiazepina, o
cualquiera de los dos, se pueden usar en forma de sus sales
de ácido, y en tal caso no es siempre necesario añadir
otro ácido, o su sal con amina, al sistema de reacción. La
cantidad de hidrazina y ácido a usar es generalmente de
25 aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles por mol de de-
rivado (VI) de 2-aminobenzodiazepina, pero se puede cambiar
en cualquier medida, si se requiere.

Los derivados (II) de 2-hidrazinobenzodiazepina
antes producidos pueden ser sometidos a una subsiguiente
30 reacción de cierre de anillo, con o sin aislamiento de los

32 JUL 1971

5 mismos de la mezcla de reacción. El aislamiento de los derivados (II) de 2-hidrazinobenzodiazepina se puede efectuar por medios usuales, por ejemplo añadiendo a la mezcla de reacción, y sometiendo la mezcla a extracción con un disolvente adecuado (por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo, etc.), seguida por evaporación del disolvente.

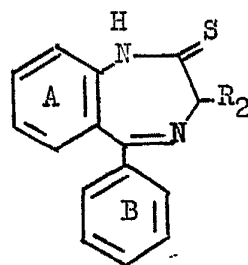
10 Los derivados (II) de 2-hidrazinobenzodiazepina en que el átomo de nitrógeno en posición 4 no lleva oxígeno, pueden ser producidos también por un procedimiento que comprende hacer reaccionar con hidrazina el compuesto de fórmula general:



(VII)

15 (donde R₄ significa hidrógeno, alcoholo o aralcoholo, y los otros símbolos tienen el mismo significado antes definido).

20 Haciendo referencia a la anterior fórmula general, cuando R₄ es hidrógeno, los compuestos pueden tener la siguiente forma isómera:



30 que también puede ser usada en este procedimiento.



El compuesto de fórmula (VII) puede ser preparado, por ejemplo, según el método descrito en Journal of Organic Chemistry, 29, 231 (1964).

5 El alcoholo representado por R_4 está ejemplificado preferiblemente por alcoholos inferiores que tienen hasta 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, amilo, hexilo, etc. El aralcoholo representado por R_4 está ejemplificado por bencilo, fenetilo, etc.

10 La reacción se efectúa generalmente en presencia de un disolvente (por ejemplo metanol, etanol, mezclas acuosas de ellos, etc), aproximadamente a la temperatura ambiente o bajo calentamiento, si es necesario a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente usado. La cantidad de hidrazina a emplear es de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles por mol de compuesto (VII), para fines prácticos.

20 Los derivados (II) de 2-hidrazinobenzodiazepina así producidos pueden ser aislados por medios usuales, por ejemplo por evaporación del disolvente de la mezcla de reacción.

25 Los derivados (I) de benzodiazepina de la presente invención, que son compuestos nuevos, presentan efecto de relajación muscular, anticonvulsivo, sedante y tranquilizante, y por tanto son útiles como agentes de relajación muscular, anticonvulsivos, sedantes y tranquilizantes, etc.

30 Los derivados (I) de benzodiazepina, así como sus sales de ácido, se pueden administrar oral o parenteralmente, por sí mismos o en forma adecuada tal como polvo, gránulos, tabletas o soluciones de inyección, mezclados con

373149



vehículos o coadyuvantes farmacéuticamente aceptables. La dosis de los derivados (I) de benzodiazepina, o sus sales de ácido, a administrar varía según la clase de derivado (I) de benzodiazepina, gravedad de la enfermedad, etc, y generalmente está comprendida entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 mg, por administración oral, y entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 mg por administración parenteral, para seres humanos adultos, por día.

Para mayor explicación detallada de la invención se presentan los siguientes ejemplos, en los que el término "parte(s)" significa "parte(s) en peso", a no ser que se especifique otra cosa, y la relación entre "parte(s)" y "parte(s) en volumen" corresponde a la existente entre gramo(s) y mililitro(s).

Ejemplo 1

Se añaden 1,25 partes de hidrato de hidrazina al 80% a una suspensión de 3,4 partes de diclorhidrato de 2-amino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 60 partes en volumen de metanol. La suspensión es agitada durante 40 min, diluída con agua y sometida a extracción con cloruro de metileno. El extracto es lavado con agua y secado sobre sulfato sódico anhidro, seguido por evaporación del disolvente. El residuo es recristalizado a partir de una mezcla de cloruro de metileno y benceno, dando 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en forma de prismas incoloros. Punto de fusión: alrededor de 170°C (pardea) 202 a 204°C (descomposición).

Análisis elemental, $C_{15}H_{13}ClN_4$:

Calculado: C, 63,27; H, 4,60; N, 19,68

Hallado : C, 63,43; H, 4,48; N, 19,27

373149



Ejemplo 2

A una suspensión de 3 partes de 2-amino-7-cloro-5-(p-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepina en una mezcla de 50 partes en volúmen de metanol y 0,6 partes en volúmen de ácido acético glacial se añaden gota a gota, con agitación, 1,5 partes en volúmen de hidrato de hidrazina al 100%. La mezcla es agitada durante 30 min y vertida en agua con hielo, seguido por extracción con cloroformo. La capa de cloroformo es lavada con agua, secada sobre sulfato sódico, y el disolvente es evaporado. El tratamiento del residuo con benceno produce 7-cloro-2-hidrazino-5-(p-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepina, en forma de cristales incoloros que funden a de 214 a 220°C.

Análisis elemental, $C_{16}H_{15}ClN_4O$:

Calculado: C, 61,05; H, 4,80; N, 17,80
Hallado : C, 60,93; H, 4,67; N, 17,83

Ejemplo 3

A una mezcla de 2,35 partes de 2-amino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 50 partes en volúmen de etanol y 1,2 partes en volúmen de ácido acético glacial se añaden 1,5 partes en volúmen de hidrato de hidrazina al 100%, y la mezcla es agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. El tratamiento de la mezcla de manera similar a la del ejemplo 2 produce 2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en forma de cristales blancos. La recristalización a partir de una mezcla de cloruro de metileno y benceno produce cristales blancos que funden a de 116 a 118°C (efervescencia).

Análisis elemental, $C_{15}H_{14}N_4 \cdot 1/3 C_6H_6$:

Calculado: C, 73,89; H, 5,84; N, 20,28



Hallado : C, 73,86; H, 5,47; N, 20,44

Ejemplo 4

5 A una mezcla de 9,1 partes de 2-amino-5-fenil-7-trifluorometil-3H-1,4-benzodiazepina, 150 partes en volúmen de etanol y 3,6 partes en volúmen de ácido acético glacial se añaden 4,5 partes en volúmen de hidrato de hidrazina al 100%. La totalidad de la mezcla es agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente, y tratada de manera similar a la del ejemplo 1, con lo que se produce 2-hidrazino-5-fenil-7-trifluorometil-3H-1,4-benzodiazepina

10 en forma de polvo cristalino. Punto de fusión: 127°C (sinterización), 133 1 135°C (efervescencia).

Análisis elemental, C₁₆H₁₃F₃N₄:

Calculado: C, 60,37; H, 4,12; N, 17,60

15 Hallado : C, 60,05; H, 3,96; N, 17,40

Ejemplo 5

20 A una mezcla de 2,5 partes de 2-amino-7-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 100 partes en volúmen de metanol y 1,2 partes de ácido acético glacial se añaden 2,5 partes de hidrato de hidrazina al 100%. La mezcla es agitada durante 1 hora a temperatura ambiente, y tratada de manera similar a la del ejemplo 1, con lo que se produce 2-hidrazino-7-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en forma de cristales. La recristalización a partir de una mezcla de cloroformo y éter dietílico proporciona cristales

25 incoloros que funde a de 240 a 241°C (descomposición).

Análisis elemental, C₁₆H₁₆N₄:

Calculado: C, 72,70; H, 6,10; N, 21,20

30 Hallado: C, 72,70; H, 6,09; N, 21,31

373149



4 NOV

Ejemplo 6

5 A una mezcla de 26,5 partes de 2-amino-7-metoxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 500 partes en volúmen de metanol y 1,2 partes de ácido acético glacial se añaden 25 partes de hidrato de hidrazina al 100%. La mezcla es agitada durante 1 hora a temperatura ambiente, y tratada de manera similar a la del ejemplo 1, con lo que se produce 2-hidrazino-7-metoxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en forma de cristales que funden a 110 a 120°C.

10

Ejemplo 7

15 A una mezcla de 5,6 partes de 2-amino-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 200 partes en volúmen de etanol y 2,4 partes en volúmen de ácido acético glacial se añaden, con agitación, 5 partes en volúmen de hidrato de hidrazina al 80%. La mezcla es agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente, y tratada de manera similar a la del ejemplo 1, con lo que se produce 2-hidrazino-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en forma de una sustancia aceitosa viscosa rojiza.

20

Ejemplo 8

25 A una solución de 16 partes de 2-amino-7-cloro-3-isobutil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina y 25 partes de hidrato de hidrazina al 100%, en 400 partes en volúmen de metanol, se añaden 6 partes de ácido acético glacial, con agitación y enfriando con hielo. Luego se agita la totalidad de la mezcla durante 5 horas a temperatura ambiente. Se añade agua a la mezcla de reacción, seguida por extracción con cloroformo. La capa de cloroformo es lavada con agua, secada sobre sulfato sódico, y el disolvente es evaporado. El tratamiento del residuo con éter isopropílico

30

373149



: 4 NO

produce 7-cloro-2-hidrazino-3-isobutil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, en forma de cristales incoloros que funden a de 165 a 168°C.

El producto así obtenido es idéntico al producto preparado en el ejemplo 11.

Ejemplo 9

A una solución de 2 partes de 7-cloro-2-metilmercapto-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 70 partes en volumen de etanol se añaden 5 partes en volumen de hidrato de hidrazina al 80%, y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 3 días. Tras evaporación del disolvente se añade una pequeña cantidad de agua al residuo, con lo que se obtiene 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en forma de cristales. La recristalización a partir de una mezcla de cloruro de metileno y benceno da cristales. Punto de fusión: 175°C (pardea), 205 a 207°C (descomposición).

El producto así obtenido es idéntico al producto preparado en el ejemplo 1.

Ejemplo 10

A una solución de 2,9 partes de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-tiona en una mezcla de 2,5 partes en volumen de sulfóxido de dimetilo y 100 partes en volumen de etanol se añaden 5 partes en volumen de hidrato de hidrazina al 80%, y se deja reposar la mezcla durante 24 horas. Tras evaporación del disolvente bajo presión reducida, el residuo es diluido con agua, seguido por extracción con cloruro de metileno. La capa de cloruro de metileno es secada sobre sulfato sódico, y el disolvente es evaporado. El tratamiento del residuo



con benceno da 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina. La recristalización a partir de una mezcla de cloruro de metileno y benceno de cristales que funden a de 205 a 207°C (descomposición), confirmandose que son idénticos al producto preparado en los ejemplos 1 y 9.

Ejemplo 11

A una solución de 1,6 partes de 7-cloro-3-isobutil-2-metilmercapto-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 150 partes en volumen de metanol se añaden 40 partes de hidrato de hidrazina al 100%. La mezcla es tratada a reflujo durante 4,5 horas y vertida en agua, seguido por extracción con cloroformo. La capa de cloroformo es lavada con agua, secada sobre sulfato sódico, y el disolvente es evaporado. El tratamiento del residuo con éter dietílico produce 7-cloro-2-hidrazino-3-isobutil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, en forma de cristales. La recristalización a partir de una mezcla de cloroformo y n-hexano produce cristales incoloros que funden a de 168 a 169°C.

Análisis elemental, $C_{19}H_{21}ClN_4$:

Calculado: C, 66,95; H, 6,21; N, 16,44

Hallado : C, 67,21; H, 6,19; N, 16,70

Ejemplo 12

A una suspensión de 8,1 partes de 2-amino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 180 partes en volumen de metanol se añaden 3,6 partes de clorhidrato de 2-metilimidazol y 2,25 partes en volumen de hidrato de hidrazina al 80%. La suspensión es agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y luego se añaden 25 partes de ortoformiato de etilo. Se añaden a la mezcla gota a gota, con agitación, 60 partes en volumen de etanol que contiene 10% de

; 4 NOV.



5 cloruro de hidrógeno. Tras agitar durante 1 hora más, la
mezcla es calentada durante un rato, para completar la
reacción. Tras evaporar el disolvente, se añade al resi-
duo, para neutralizar, una solución acuosa de bicarbonato
sódico. Luego se somete la mezcla a extracción con cloru-
ro de metileno. La capa de cloruro de metileno es lavada
con agua y secada sobre sulfato sódico, seguido por evapo-
ración del disolvente. El residuo es recristalizado a par-
tir de una mezcla de acetona y nhexano, dando 8-cloro-6-
10 fenil-4H-s-triazolo $\left[4,3-a\right] \left[1,4\right]$ benzodiazepina, en forma
de copos incoloros. Punto de fusión: 226 a 227°C.

Análisis elemental, $C_{16} H_{11} ClN_4$:

Calculado: C, 65,20; H, 3,76; N, 19,01

Hallado : C, 65,30; H, 3,48; N, 19,03

15 Ejemplo 13

A una solución de 2,8 partes de 7-cloro-2-hidra-
zino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina y 7,4 partes de ortoform-
20 niato de etilo en 80 partes en volúmen de cloroformo se
añaden, con agitación, 2 partes de ácido sulfúrico concen-
trado. La mezcla es agitada a temperatura ambiente duran-
te 30 minutos, seguido por adición de bicarbonato sódico
acuoso saturado, para neutralizar la mezcla. La capa de
cloroformo es lavada con agua y secada sobre sulfato sódico
anhidro, seguido por evaporación del disolvente. El re-
25 siduo es recristalizado a partir de una mezcla de acetona
y n-hexano, dando 8-cloro-6-fenil-4H-triazolo $\left[4,3-a\right]$
 $\left[1,4\right]$ benzodiazepina, en forma de copos incoloros. Punto de
fusión: 226 a 227°C.

30 El producto así obtenido es idéntico al produc-
to preparado en el ejemplo 12.



4 NO

Ejemplo 14

5 A una solución de 2,85 partes de 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 100 partes en volumen de metanol y se añaden 7,4 partes de ortoformiato de etilo y 20 partes en volumen de metanol saturado de cloruro de hidrógeno. La mezcla es agitada durante 2 horas y tratada a reflujo suavemente durante 30 minutos. El disolvente es separado por destilación bajo presión reducida. Se añade al residuo bicarbonato sódico acuoso saturado, para hacer alcalina la mezcla, seguido por extracción con cloroformo. El extracto en cloroformo es lavado con agua y secado sobre sulfato sódico anhidro, seguido por evaporación del disolvente. El residuo es recristalizado a partir de acetato de etilo, dando 8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepina, en forma de copos incoloros. Punto de fusión: 226 a 227°C.

10 El producto así obtenido es idéntico al producto preparado en los ejemplos 12 y 13.

Ejemplo 15

20 Se deja reposar durante la noche una solución de 2,8 partes de 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 20 partes en volumen de ácido fórmico. La solución es diluida con agua, neutralizada con una solución acuosa de bicarbonato sódico y sometida a extracción con cloroformo. El extracto en cloroformo es lavado con agua, secado sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente evaporado. El residuo es recristalizado a partir de una mezcla de acetona y n-hexano, dando 8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepina en forma de copos incoloros. Punto de fusión: 226 a 227°C.

30

373149

4 NOV. 1968



El producto así obtenido es idéntico al producto preparado en los ejemplos 12, 13 y 14.

Ejemplo 16

5 A una suspensión de 2,8 partes de 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 40 partes en volúmen de formamida se añade 1 parte en volúmen de ácido sulfúrico concentrado. La solución resultante se deja reposar durante 6 horas, y luego es calentada en un baño de agua hirviendo, durante 30 minutos. La solución es diluída con agua, neutralizada con bicarbonato sódico y sometida a extracción con cloroformo. El extracto en cloroformo se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro, seguido por evaporación del disolvente. El residuo es recristalizado a partir de acetato de etilo, dando 8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de copos incoloros. Punto de fusión: 226 a 227°C.

10 El producto así obtenido es idéntico al producto preparado en los ejemplos 12, 13, 14 y 15.

Ejemplo 17

20 Una mezcla de 2,8 partes de 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 2,4 partes de clorhidrato de formamidina y 2,5 partes de 2-metilimidazol es fundida a 160°C durante 10 minutos. Se añade agua a la mezcla, seguida por extracción con cloruro de metileno. La capa de cloruro de metileno es lavada con agua, secada sobre sulfato sódico, y el disolvente es evaporado, con lo que se produce 8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina. La recristalización a partir de acetato de etilo produce copos incoloros que funden a de 226 a 227°C.

30 El producto así obtenido es idéntico al producto

2 JUL



preparado en los ejemplos 12, 13, 14, 15 y 16.

Ejemplo 18

5 A una suspensión de 1,35 partes de 2-amino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 25 partes en volumen de metanol se añaden 0,6 partes de clorhidrato de

10 2-metilimidazol y 6 partes en volumen de solución 1M de hidrato de hidrazina en metanol. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas, seguido por adición de 4,0 partes de ortoacetato de etilo y 10 partes en volumen de etanol que contenía 10% de cloruro de hidrógeno

15 La mezcla es tratada a reflujo durante 30 minutos, seguido por evaporación del disolvente. El residuo es neutralizado con bicarbonato sódico acuoso saturado, y sometido a extracción con cloruro de metileno. El extracto en cloruro de metileno es lavado con agua y secado sobre sulfato sódico, seguido por evaporación del disolvente. El residuo es purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, dando 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, La recristalización a partir de una

20 mezcla de acetona y n-hexano proporciona agujas incoloras. Punto de fusión: 225 a 226°C.

Análisis elemental, C₁₇H₁₃ClN₄:

Calculado: C, 66,13; H, 4,24; N, 18,15

Hallado : C, 66,39; H, 4,08; N, 18,07

25

Ejemplo 19

30 A una solución de 2,84 partes de 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 50 partes en volumen de cloroforno se añaden 10 partes de ortoacetato de etilo y 4 partes de ácido p-toluenosulfónico. Se deja reposar la solución a temperatura ambiente durante 6 ho-



ras, y es calentada un rato en un baño de agua, para completar la reacción. La mezcla es lavada con bicarbonato sódico acuoso saturado, luego con agua, y secada sobre sulfato sódico anhidro. Tras evaporar el disolvente, el residuo es tratado de manera similar a la del ejemplo 18, dando 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepina, en forma de agujas incoloras. Punto de fusión: 224 a 225°C.

El producto así obtenido es idéntico al producto preparado en el ejemplo 18.

Ejemplo 20

A una suspensión de 2,84 partes de 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 50 partes en volumen de anhídrido acético se añaden 1 parte en volumen de ácido sulfúrico concentrado. La solución resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante 1 hora, se vierte en agua de hielo y es neutralizada con bicarbonato sódico y sometida a extracción con cloruro de metileno. El extracto en cloruro de metileno es lavado con agua y secado sobre sulfato sódico anhidro, seguido por evaporación del disolvente. El residuo es recristalizado a partir de una mezcla de acetona y n-hexano, dando 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina en forma de agujas incoloras. Punto de fusión: 224 a 225°C.

El producto así obtenido es idéntico al producto preparado en los ejemplos 18 y 19.

Ejemplo 21

A una solución de 2,84 partes de 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 60 partes en volumen de cloroformo se añaden 2,46 partes de clorhidrato de ace-

373149



5 tiomidato de etilo. La mezcla es agitada durante 8 horas, y luego se añade bicarbonato sódico acuoso para neutralizar la mezcla. La capa de cloroformo es separada, lavada con agua y secada sobre sulfato sódico anhidro, seguido por evaporación del disolvente. El residuo es recristalizado a partir de acetato de etilo, donde 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de agujas incoloras. Punto de fusión: 225 a 226°C.

10 El producto así obtenido es idéntico al producto preparado en los ejemplos 18, 19 y 20,

Ejemplo 22

15 Una mezcla de 2,8 partes de 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 2,8 partes de clorhidrato de acetamidina y 2,5 partes de 2-metilimidazol es fundida por calentamiento a 160°C durante 10 minutos. Se añade agua a la mezcla, seguido por extracción con cloruro de metileno. La capa de cloruro de metileno es lavada con agua y se cada sobre sulfato sódico. El disolvente es evaporado, con lo que se produce 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo
20 [4,3-a][1,4]benzodiazepina. La recristalización a partir de acetato de etilo produce agujas incoloras que funden a de 223 a 225°C.

El producto así obtenido es idéntico al producto preparado en los ejemplos 18, 19, 20 y 21.

25 Ejemplo 23

Una mezcla de 2,8 partes de 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 2,8 partes de clorhidrato de acetamidina, 2,5 partes de 2-metilimidazol y 100 partes en volumen de cloroformo es agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. La capa de cloroformo es lavada con

373149



5 agua, secada sobre sulfato sódico, y el disolvente es evaporado. Tras tratar el residuo con éter dietílico, los cristales resultantes son sometidos a extracción con metanol caliente. La evaporación del metanol da 2-(alfa-amino-etilidén)-hidrazino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en forma de cristales. La recristalización a partir de acetona produce agujas de color amarillo claro que funden a de 203 a 205°C (efervescencia).

Análisis elemental, $C_{17}H_{16}ClN_5$:

10

Calculado: C, 62,27; H, 4,95; N, 21,50

Hallado : C, 62,99; H, 4,84; N, 21,53

Ejemplo 24

15

3,5 partes de 2-(alfa-aminoetilidén)-hidrazino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada en el ejemplo 23, son calentadas en baño de aceite a 200°C durante 10 minutos, con lo que funden con formación de espuma, y luego son solidificadas. La recristalización a partir de acetato de etilo produce 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de agujas incoloras que funde a de 225,5 a 226,5°C.

20

El producto así obtenido es idéntico al producto preparado en los ejemplos 18, 19, 20, 21 y 22.

Ejemplo 25

25

A una solución de 1,4 partes de 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 30 partes en volumen de cloroformo se añaden, con agitación, 0,47 partes en volumen de anhídrido acético. La mezcla es agitada durante 1 hora y lavada con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y luego con agua. La capa de cloroformo es secada sobre sulfato sódico, y el disolvente es evaporado.

30

; 4 NOV. 19



La adición de metanol produce 2-(2-acetilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, en forma de cristales blancos. La recristalización a partir de una mezcla de cloroformo y metanol produce cristales pulverulentos blancos que funden a de 202 a 204°C (efervescencia).

Análisis elemental, $C_{17}H_{15}ClN_4O$:

Calculado: C, 62,43; H, 4,63; N, 17,15

Hallado : C, 62,38; H, 4,44; N, 17,23

Ejemplo 26

3,3 partes de 2-(2-acetilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada en el ejemplo 25, son calentados a 215°C durante 10 minutos, bajo presión suavemente reducida. La sustancia fundida es recristalizada a partir de acetato de etilo, produciendo 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de agujas incoloras que funden a de 225 a 226°C.

El producto así obtenido es idéntico al producto preparado en los ejemplos 18, 19, 20, 21, 22 y 24.

Ejemplo 27

Una suspensión de 3,3 partes de 2-(2-acetilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada en el ejemplo 25, en 20 partes en volumen de piridina, es tratada a reflujo, con lo que se disuelven gradualmente los cristales. Tras 2 horas, el disolvente es evaporado bajo presión reducida. El residuo es recristalizado a partir de una mezcla de acetona y n-hexano, produciendo 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de agujas incoloras que funden a de 224 a 225°C.

El producto así obtenido es idéntico al producto

1869

preparado en los ejemplos 18, 19, 20, 21, 22, 24 y 25.

Ejemplo 28

5 A una mezcla de 1,4 partes de 7-cloro-2-hidra-
 1, 50 partes en volumen de etanol y 4 partes en volumen
 de ortopropionato de etilo se añaden 0,5 partes en volú-
 men de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla es agitada
 durante 30 minutos a temperatura ambiente, y luego es tra-
 tada de manera similar al ejemplo 14, con lo que se produ-
 ce 8-cloro-1-etil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzo-
 diazepina, en forma de cristales. La recristalización a par-
 10 tir de acetona produce prismas incoloros que funden a de
 229 a 230°C.

Análisis elemental, $C_{18}H_{15}ClN_4$:

15 Calculado: C, 66,97; H, 4,60; Cl, 17,36
 Hallado : C, 67,13; H, 4,48; Cl, 17,53

Ejemplo 29

20 A una solución de 1,4 partes de 7-cloro-2-hidra-
 zino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada en el ejem-
 plo 1, en 30 partes en volumen de cloroformo, se añaden con
 agitación 0,65 partes en volumen de anhídrido propiónico.
 La mezcla es agitada durante 1 hora, lavada con una solu-
 ción acuosa saturada de bicarbonato sódico, luego con agua,
 y secada sobre sulfato sódico. Tras evaporar el cloroformo,
 25 se añade metanol al residuo, con lo que se produce 7-cloro-
 5-fenil-2-(2-propionilhidrazino)-3H-1,4-benzodiazepina,
 en forma de cristales. La recristalización a partir de una
 mezcla de cloroformo y metanol produce prismas incoloros
 que funden a de 186 a 187°C (efervescencia).

30 Análisis elemental: $C_{18}H_{17}ClN_4O$:

373149

: 4 NOV



Calculado: C, 63,43; H, 5,03; N, 16,44

Hallado : C, 63,54; H, 4,98; N, 16,70

Ejemplo 30

5 Bajo presión suavemente reducida se calientan a
195°C durante 15 minutos 3,4 partes de 7-cloro-5-fenil-2
(2-propionilhidrazino)-3H-1,4-benzodiazepina, preparada
en el ejemplo 29. La sustancia fundida es recristalizada
a partir de acetona, produciendo 8-cloro-1-etil-6-fenil-
10 4H-s-triazolo- $\left[\begin{smallmatrix} 4,3-a \\ 1,4 \end{smallmatrix} \right]$ benzodiazepina, en forma de pris-
mas incoloros que funden a de 229 a 230°C.

El producto así obtenido es idéntico al producto
preparado en el ejemplo 28.

Ejemplo 31

15 A una mezcla de 2,85 partes de 7-cloro-2-hidra-
zino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 50 partes en volúmen
de cloroformo y 2 partes en volúmen de trietilamina, se
añade gradualmente, enfriando con hielo, una solución de
1,6 partes de cloruro de enantilo en 20 partes en volúmen
de éter dietílico. La mezcla es agitada durante un rato,
20 para completar la reacción. Tras evaporar el disolvente ba-
jo presión reducida, el residuo es tratado con metanol, pa-
ra producir 7-cloro-2-(2-enantilhidrazino)-5-fenil-3H-1,4-
benzodiazepina, en forma de cristales. La recristalización
a partir de una mezcla de dimetilformamida y agua produce
25 agujas incoloras, que funden a de 205 a 206°C (efervescen-
cia).

Análisis elemental, $C_{22}H_{25}ClN_4O$:

Calculado: C, 66,57; H, 6,35; N, 14,12

Hallado : C, 66,43; H, 6,24; N, 14,29

30

373149



Ejemplo 32

Una mezcla de 1,98 partes de 7-cloro-2-(2-enantihidrazino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina y 30 partes de ácido polifosfórico es calentada a de 170 a 180°C durante 2 horas. Se añaden a la mezcla 200 partes en volumen de agua de hielo, y la solución resultante es neutralizada con amoníaco acuoso concentrado, enfriando con hielo, seguido por extracción con cloroformo. La capa de cloroformo es lavada con agua, secada sobre sulfato sódico, y el disolvente es evaporado. El residuo es recristalizado a partir de acetona acuosa, produciendo 8-cloro-1-hexil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de placas incoloras que funden a de 75 a 78°C (sinterización).

Análisis elemental, $C_{22}H_{25}ClN_4 \cdot 2H_2O$:

Calculado: C, 63,68; H, 6,56; N, 13,50

Hallado: C, 63,71; H, 6,15; N, 13,60

El producto así obtenido es secado más, bajo presión reducida, produciendo el compuesto contiene $1/4 H_2O$ sinterizado a de 61 a 63°C.

Ejemplo 33

Una suspensión de 4 partes de 7-cloro-2-(2-enantihidrazino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada en el ejemplo 31, en 20 partes en volumen de piridina, es tratada a reflujo durante aproximadamente 3 horas. Tras evaporar la piridina, se añade agua al residuo, con lo que se produce 8-cloro-1-hexil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de cristales. La recristalización a partir de acetona acuosa produce copos incoloros que funden a de 75 a 78°C (sinterización).

3731.9



F2

El producto así obtenido es idéntico el producto preparado en el ejemplo 32.

Ejemplo 34

5 A una solución de 1,4 partes de 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada en el ejemplo 1, en 25 partes en volumen de tetrahidrofurano, se añaden 0,62 partes en volumen de cloruro de benzoílo, y la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, para completar la reacción. La mezcla de reacción es neutralizada con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. El precipitado blanco resultante es separado, lavado con agua y luego con metanol, y secado, con lo que se produce 2-(2-benzóilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, en forma de cristales. La recristalización a partir de una mezcla de cloroformo y metanol produce agujas blancas que funden a de 207 a 208°C (efervescencia).
10: Análisis elemental, $C_{22}H_{17}ClN_4O$:

Calculado: C, 67,95; H, 4,41; N, 14,41

Hallado : C, 67,87; H, 4,20; N, 14,49

20

Ejemplo 35

Una mezcla de 38,8 partes de 2-(2-benzóilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada en el ejemplo 34, y 400 partes de ácido polifosfórico, es calentada a 150°C durante 1,5 horas. La mezcla es tratada de forma similar a la del ejemplo 32, con lo que se produce 8-cloro-1,6-difenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzidiazepina, en forma de cristales. La recristalización a partir de acetato de etilo produce agujas incoloras que funden a de 191 a 192°C.

30

Análisis elemental, $C_{22}H_{15}ClN_4$:

373149

4 NOV.



Calculado: C, 71,25; H, 4,08; N, 15,11

Hallado : C, 71,11; H, 4,10; N, 14,98

Ejemplo 36

5 Bajo presión suavemente reducida, se funden 3,9 partes de 2-(2-benzóilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada en el ejemplo 34, por calentamiento a 215°C durante aproximadamente 15 minutos, hasta que cesa la formación de espuma. La recristalización de la sustancia fundida, a partir de acetato de etilo, produce 8-cloro-1,6-difenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de agujas incoloras que funden a de 193 a 194°C.

10 El producto así obtenido es idéntico al producto preparado en el ejemplo 35.

Ejemplo 37

15 Una solución de 1,4 partes de 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina y 1,8 partes de clorhidrato de benzimidato de etilo, en 30 partes en volumen de cloroformo, es agitada a temperatura ambiente durante 24 horas, y luego lavada con agua. La capa de cloroformo es secada sobre sulfato sódico, y el disolvente es evaporado. El tratamiento del residuo con éter dietílico produce 8-cloro-1,6-difenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de cristales. La recristalización a partir de una mezcla de acetato de etilo y n-hexano produce agujas incoloras que funden a de 192 a 193,5°C.

20 El producto así obtenido es idéntico al producto preparado en los ejemplos 35 y 36.

Ejemplo 38

25 De manera similar a la del ejemplo 31, una solución de 0,85 partes de cloruro de fenilacetilo en 10 partes



en volúmen de éter dietílico es añadida a una mezcla de
 1,4 partes de 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodia-
 zepina, 1 parte en volúmen de trietilamina y 25 partes en
 volúmen de cloroformo. La totalidad de la mezcla es agita-
 da durante 45 minutos, con lo que se produce 7-cloro-2-(2-
 fenilacetilhidrazino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, en
 forma de cristales. La recristalización a partir de una
 mezcla de dimetilformamida y agua produce prismas finos
 incoloros, que funden a de 220 a 221°C (efervescencia).

6

10

Análisis elemental, $C_{23}H_{19}ClN_4O$:

Calculado: C, 68,57; H, 4,75; N, 13,91

Hallado : C, 68,72; H, 4,79; N, 13,71

Ejemplo 39

Una mezcla de 4 partes de 7-cloro-2-(2-fenilace-
 tilhidrazino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada en
 el ejemplo 38, y 50 partes de ácido polifosfórico, es ca-
 lentada a 160°C durante 2 horas. La mezcla es tratada de
 forma similar a la de los ejemplos 32 y 35, con lo que se
 produce 1-bencil-8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]
 benzodiazepina. La recristalización a partir de acetato
 de etilo produce pilares incoloros que funden a de 190 a
 192°C.

15

20

Análisis elemental, $C_{23}H_{17}ClN_4$:

Calculado: C, 71,78; H, 4,45; N, 14,56

Hallado : C, 72,07; H, 4,34; N, 14,74

La recristalización a partir de metanol produce
 agujas incoloras que funde a de 101 a 103°C (efervescencia).

25

Análisis elemental, $C_{23}H_{17}ClN_4 \cdot CH_3OH$:

Calculado: C, 69,14; H, 5,08; N, 13,44

Hallado : C, 69,31; H, 5,02; N, 13,59

30



Ejemplo 40

4 partes de 7-cloro-2-(2-fenilacetilhidrazino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada en el ejemplo 38, son fundidas, por calentamiento a 230°C durante 10 minutos, bajo presión suavemente reducida, hasta que cese la formación de espuma. La recristalización de la sustancia fundida, a partir de acetato de etilo, produce 1-bencil-8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de prismas incoloros que funden a de 191 a 192°C.

El producto así obtenido es idéntico al producto preparado en el ejemplo 39.

Ejemplo 41

A una suspensión de 1,5 partes de 7-cloro-2-hidrazino-5-(p-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepina, preparada en el ejemplo 2, en 50 partes en volumen de etanol, se añaden 3,0 partes de ortoformiato de etilo, y luego se añaden gota a gota, con agitación, 0,5 partes en volumen de ácido sulfúrico concentrado. La totalidad de la mezcla es agitada durante un rato, y luego es neutralizada con una solución acuosa de bicarbonato sódico, seguido por evaporación del disolvente. Se añade agua al residuo, con lo que se produce 8-cloro-6-(p-metoxifenil)-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de cristales. La recristalización a partir de acetona, y luego a partir de acetato de vinilo, produce copos de color amarillo claro que funden a de 216 a 217°C.

Análisis elemental, $C_{17}H_{13}ClN_4O$:

Calculado: C, 62,87; H, 4,03; Cl, 17,25

Hallado : C, 62,98; H, 3,95; Cl, 17,57

373149



Ejemplo 42

A una mezcla de 2,1 partes de 7-cloro-2-hidrazi-
 no-5-(p-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepina, preparada en
 el ejemplo 2, 4, 33 partes de ortoacetato de etilo y 60
 5 partes en volumen de etanol, se añaden gota a gota 0,75
 partes en volumen de ácido sulfúrico concentrado. La mez-
 cla es agitada durante aproximadamente 15 minutos. Una vez
 completada la reacción, la mezcla de reacción es neutrali-
 zada con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico,
 10 con lo que se produce 8-cloro-1-metil-6-(p-metoxifenil)-
 4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de
 cristales. La recristalización a partir de una mezcla de
 metanol y cloroformo produce agujas incoloras que funden
 a de 260 a 269°C.

15 Análisis elemental, C₁₈H₁₅ClN₄O:
 Calculado: C, 63,81; H, 4,46; N, 16,54
 Hallado : C, 63,76; H, 4,31; N, 16,58

Ejemplo 43

A una mezcla de 1 parte de 2-hidrazino-5-fenil-
 3H-1,4-benzodiazepina, preparada en el ejemplo 3, 2 partes
 20 en volumen de ortoformiato de etilo y 20 partes en volu-
 men de etanol, se añaden gota a gota, enfriando con hielo
 0,44 partes en volumen de ácido sulfúrico concentrado. La
 mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 30 minu-
 25 tos, y neutralizada con bicarbonato sódico acuoso satura-
 do. La sustancia aceitosa resultante es sometida a extrac-
 ción con cloruro de metileno, La capa de cloruro de meti-
 leno es lavada con agua, secada sobre sulfato sódico, y
 el disolvente es evaporado, con lo que se produce 6-fenil-
 4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de cris-
 30 tales. La recristalización a partir de una mezcla de aceto-



na y n-hexano produce agujas incoloras que funden a de 195 a 196°C.

Análisis elemental, $C_{16}H_{12}N_4$:

Calculado: C, 73,83; H, 4,65; N, 21,53

5 Hallado : C, 73,71; H, 4,37; N, 21,21

El compuesto puede ser obtenido en forma de pilares polimórficos que funden a de 201 a 202°C, por recristalización con el mismo disolvente, y sus datos de análisis elemental coinciden con el valor calculado para

210 $C_{16}H_{12}N_4$.

Ejemplo 44

Se repite el mismo método que en el ejemplo 43, salvo en que se emplean 4 partes en volumen de ortoacetato de etilo en vez de ortoformiato de etilo, con lo que se produce 1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina. La recristalización a partir de una mezcla de metanol y acetato de etilo produce prismas incoloros que funden a de 226 a 227°C.

15

Análisis elemental, $C_{17}H_{14}N_4$:

w0 Calculado: C, 74,43; H, 5,14; N, 20,43

Hallado : C, 74,70; H, 5,17; N, 20,41

Ejemplo 45

A una mezcla de 3,2 partes de 2-hidrazino-5-fenil-7-trifluorometil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada en el ejemplo 4, 8,5 partes de ortoformiato de etilo y 50 partes en volumen de cloroformo, se añaden gota a gota 7,6 partes de ácido p-toluensulfónico, a una temperatura por debajo de 10°C. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción es neutralizada con una solución acuosa sa-

25

30



turada de bicarbonato sódico. La capa de cloroformo es separada, lavada con agua y secada sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente produce 6-fenil-8-trifluorometil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de
 5 cristales. Los cristales son disueltos en etanol, y el material insoluble es eliminado por filtración. El filtrado es concentrado y recristalizado acetato de etilo, dando copos incoloros. Punto de fusión: 258 a 260°C.

Análisis elemental, $C_{17}H_{11}F_3N_4$:

10

Calculado: C, 62,19; H, 3,38; N, 17,07

Hallado : C, 61,99; H, 3,46; N, 16,89

Ejemplo 46

A una mezcla de 9,5 partes de 2-hidrazinó-5-fenil-7-trifluorometil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada en
 15 el ejemplo 4, 29 partes de ortoacetato de etilo y 150 partes en volúmen de cloroformo, se añaden gota a gota 23 partes de ácido p-toluensulfónico, con agitación, enfriando con hielo por debajo de 10°C, y luego la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 7 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción es neutralizada con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico,
 20 y la capa de cloroformo es separada, lavada con agua y secada sobre sulfato sódico. Tras evaporar el disolvente, el residuo es tratado con una mezcla de benceno y éter isopropílico, con lo que se produce 1-metil-6-fenil-8-trifluorometil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma
 25 de cristales que contienen benceno de cristalización. La recristalización a partir de una mezcla de benceno y n-hexano produce agujas incoloras que funden a de 129 a 130°C (sinterización), 133 a 134°C (efervescencia).
 30

373149



Análisis elemental, $C_{18}H_{13}F_3N_4 \cdot 1/3C_6H_6$:

Calculado: C, 65,21; H, 4,10; F, 15,21

Hallado : C, 65,26; H, 4,20; F, 14,81

5 La recristalización con acetona acuosa produce
agujas incoloras que contienen $1/5 H_2O$, y que funden a de
112 a 113°C (sinterización).

Análisis elemental, $C_{18}H_{13}F_3N_4 \cdot 1/5H_2O$:

Calculado: C, 62,49; H, 3,90; F, 16,20

Hallado : C, 62,53; H, 4,03; F, 16,42

10

Ejemplo 47

A una mezcla de 5,3 partes de 2-hidrazino-7-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada en el ejemplo 5, 14, 3 partes de ortoformiato de etilo y 150 partes en volúmen de etanol, se añaden gota a gota 4 partes de
15 ácido sulfúrico concentrado, enfriando con hielo. La totalidad de la mezcla es agitada durante aproximadamente 30 minutos y neutralizada con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido por extracción con cloroformo. La capa de cloroformo es lavada con agua y secada
20 sobre sulfato sódico. Tras evaporar el disolvente, el residuo es tratado con n-hexano, con lo que se produce 6-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de cristales. La recristalización a partir acetato de etilo produce prismas de color amarillo claro, que funden a
25 de 177 a 178°C.

Análisis elemental, $C_{17}H_{14}N_4$:

Calculado: C, 74,43; H, 5,14; N, 20,43

Hallado C, 74,30; H, 5,15; N, 20,14

Ejemplo 48

30

Se repite el mismo método que en el ejemplo 47,

375149



salvo en que se emplean 16,2 partes de ortoacetato de etilo en vez de ortoformiato de etilo, con lo que se produce 1,8-dimetil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de cristales. La recristalización a partir de acetato de etilo produce agujas incoloras que funden a de 211 a 211,5°C.

Análisis elemental, $C_{18}H_{16}N_4$:

Calculado: C, 74,97; H, 5,59; N, 19,43

Hallado : C, 74,93; H, 5,42; N, 19,73

Ejemplo 49

A una mezcla de 2,8 partes de 2-hidrazino-7-metoxi-5-fenil-3H-1,3-benzodiazepina, preparada en el ejemplo 6, 7,4 partes de ortoformiato de etilo y 100 partes en volumen de etanol, se añaden 2 partes de ácido sulfúrico concentrado, con agitación, y enfriado con hielo. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante aproximadamente 45 minutos, para completar la reacción. Tras evaporar el disolvente bajo presión reducida, el residuo es neutralizado con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido por extracción con cloroformo. La capa de cloroformo es lavada con agua y secada sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente bajo presión reducida deja 8-metoxi-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de cristales. La recristalización a partir de acetato de etilo produce prismas de color amarillo claro que funden a de 209 a 210°C.

Análisis elemental, $C_{17}H_{14}N_4O$:

Calculado: C, 70,33; H, 4,86; N, 19,30

Hallado : C, 70,23; H, 4,93; N, 19,15

373149



Ejemplo 50

Se repite el mismo método del ejemplo 49, salvo en que se emplean 8 partes de ortoacetato de etilo en vez del ortoformiato de etilo, con lo que se produce 1-metil-8-metoxi-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de cristales. La recristalización a partir de acetato de etilo produce prismas de color amarillo claro que funden a de 196 a 197°C.

Análisis elemental, $C_{18}H_{16}N_4O$:

Calculado: C, 71,03; H, 5,30; N, 18,41

Hallado : C, 71,16; H, 5,44; N, 18,21

Ejemplo 51

Se disuelve 2-hidrazino-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada a partir de 5,6 partes de 2-amino-7-nitro-5-fenil-3H-1,4benzodiazepina, de manera similar a la del ejemplo 7, en una mezcla de 20 partes en volumen de ortoformato de etilo y 100 partes en volumen de cloroformo, seguido por adición de 10 partes de ácido p-toluen-sulfónico. La totalidad de la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 1 hora, con agitación ocasional. Una vez completada la reacción, la solución es lavada con una solución acuosa de bicarbonato sódico, luego con agua, y secada sobre sulfato sódico. Una vez evaporado el disolvente, el residuo es tratado con acetato de etilo, con lo que se produce 8-nitro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de cristales. La recristalización a partir de tetrahidrofurano produce agujas de color amarillo claro, que funden a de 271 a 272°C.

Análisis elemental, $C_{16}H_{11}N_5O_2$:

Calculado: C, 62,94; H, 3,63; N, 22,94

373149



Hallado: C, 63,07; H, 3,75; N, 23,39

Ejemplo 52

5 Se repite el mismo método que en el ejemplo 51, salvo en que se emplean 20 partes en volumen de ortoaceta-
to de etilo en vez del ortofomato de etilo, con lo que se produce 1-metil-8-nitro-6-fenil-4H-s-triazolo- $\langle 4,3-a \rangle$ $\langle 1,4 \rangle$ benzodiazepina, en forma de cristales amarillos. La recristalización a partir de acetona produce prismas amarillos que funden a de 227 a 229°C.

10 Análisis elemental, $C_{17}H_{13}N_5O_2$:

Calculado: C, 63,94; H, 4,10; N, 21,93

Hallado : C, 64,11; H, 4,00; N, 21,69

Ejemplo 53

15 A una mezcla de 1,7 partes de 7-cloro-2-hidrazino-3-isobutil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada en los ejemplos 8 y 11, 3,7 partes de ortofomato de trietilo y 40 partes en volumen de etanol, se añade 1 parte de ácido sulfúrico concentrado, con agitación y enfriamiento con hielo. La mezcla es agitada durante aproximadamente
20 minutos a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla es neutralizada con bicarbonato sódico, seguido por extracción con cloroformo. La capa de cloroformo es lavada con agua y secada con sulfato sódico. Tras evaporar el disolvente, el residuo es tratado con
25 n-hexano, con lo que se produce 8-cloro-4-isobutil-6-fenil-4H-s-triazolo $\langle 4,3-a \rangle$ $\langle 1,4 \rangle$ benzodiazepina, en forma de cristales de color amarillo claro. La recristalización a partir de una mezcla de benceno y n-hexano produce agujas incoloras que funden a de 140,5 a 141,5°C.

30

373149



Análisis elemental, $C_{20}H_{19}ClN_4$:

Hallado C, 68,56; H, 5,30; N, 16,11

Ejemplo 54

5 A una suspensión de 14,3 partes de 4N-óxido de
 2-amino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 400 par-
 tes en volumen de metanol se añaden 12,5 aprtes en volumen
 de hidrato de hidrazina al 100% y 10 partes en volumen de
 metanol saturado de cloruro de hidrógeno. La mezcla es tra-
 tada a reflujo durante 10 minutos, y la solución resultante
 10 es concentrada hasta la mitad del volumen inicial. El con-
 centrado es vertido en 500 partes en volumen de agua, y la
 sustanciaaceitosa resultante es sometida a extracción con
 cloroformo. La capa de cloroformo es secada sobre sulfato
 sódico y evaporada. El tratamiento del residuo con éter die-
 15 tílico de 4N-óxido de 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-
 benzodiazepina, en forma de cristales pulverulentos de co-
 lor amarillo claro, que funden a de 262 a 263°C.

Análisis elemental, $C_{15}H_{13}ClN_4O$:

Calculado: C, 59,90; H, 4,36; N, 18,63

Hallado: C. 60,05; H, 4,13; N, 18,41

Ejemplo 55

25 A una solución de 3 partes de 4N-óxido de 8-clo-
 ro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparado en
 el ejemplo 54, en 60 partes en volumen de cloroformo, se
 añaden 7,4 partes de ortoformaito de etilo y luego se aña-
 den gota a gota 1,1 partes en volumen de ácido sulfúrico
 concentrado. La totalidad de la mezcla es agitada durante
 aproximadamente 20 minutos, seguido de neutralización con
 bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa de cloroformo
 30 es lavada y secada sobre sulfato sódico. La evaporación del

373149

: 4 NOV



disolvente deja 5H-óxido de 8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo
[4,3-a] [1,4] benzodiazepina, en forma de cristales. La
recristalización a partir de una mezcla de metanol y clo-
roformo (1:1 en volúmen) produce agujas incoloras que fun-
den a de 267 a 269°C (descomposición).

5

Análisis elemental, $C_{16}H_{11}ClN_4O$:

Calculado: C, 61,74; H, 3,57; N, 16,03

Hallado : C, 61,87; H, 3,26; N, 17,92

Ejemplo 56

10

A una mezcla de 3 partes de 4H-óxido de 7-cloro-
2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, y 20 partes en
volúmen de formamida, se añaden gota a gota 1,1 partes en
volúmen de ácido sulfúrico concentrado, y la totalidad de
la mezcla es agitada durante aproximadamente 4 horas. Una
vez completada la reacción, la mezcla es neutralizada con
una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Los
cristales resultantes de 5H-óxido de 8-cloro-6-fenil-4H-
s-triazolo[4,3-a] [1,4]benzodiazepina son separados por
filtración y recristalizados a partir de cloroformo, dan-
do agujas incoloras que funden a de 267 a 269°C (descompo-
sición).

15

20

El producto así obtenido es idéntico al producto
preparado en el ejemplo 55.

Ejemplo 57

25

Una solución de 3 partes de 4H-óxido de 7-cloro-
2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 20 partes en
volúmen de ácido fórmico al 99% es dejada reposar durante
la noche a temperatura ambiente, y el disolvente es sepa-
rado por destilación. La neutralización con bicarbonato
sódico acuoso saturado produce 5H-óxido de 8-cloro-6-fenil

30



4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de cristales. La recristalización a partir de cloroformo produce cristales incoloros que funden a de 268 a 269°C (descomposición).

5 El producto así obtenido es idéntico al producto preparado en los ejemplos 55 y 56.

Ejemplo 58

10 A una suspensión de 3 partes de 4H-óxido de 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparado en el ejemplo 54, y 8 partes de ortoacetato de etilo en 100 partes en volúmen de etanol, se añaden gota a gota 1,1 partes en volúmen de ácido sulfúrico concentrado. La totalidad de la mezcla es agitada durante aproximadamente 15 minutos a temperatura ambiente, seguido por evaporación del disolvente. El residuo es neutralizado con bicarbonato sódico acuoso saturado, con lo que se obtiene 5H-óxido de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de cristales. La recristalización a partir de una mezcla de metanol y éter dietílico produce 20 agujas incoloras que funden a de 272 a 273°C (descomposición).

Análisis elemental, $C_{17}H_{13}ClN_4O$:

Calculado: C, 62,87; H, 4,03; Cl, 17,25

Hallado : C, 63,04; H, 4,04; Cl, 17,26

25 Ejemplo 59

A una solución de 3 partes de 4H-óxido de 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 100 partes en volúmen de etanol, se añaden 2,5 partes de clorhidrato de acetoimidato de etilo. La mezcla es tratada a reflujo durante aproximadamente 30 minutos, seguido por evapora-

30



ción del disolvente. El residuo es neutralizado con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, con lo que se obtiene 5H-óxido de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de cristales.

5 La recrystalización a partir de una mezcla de metanol y éter dietílico produce agujas incoloras que funden a de 268 a 269°C (descomposición).

El producto así obtenido es idéntico al producto preparado en el ejemplo 58.

10

Ejemplo 60

Una mezcla de 3 partes de 4H-óxido de 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 4 partes de clorhidrato de acetaminidina y 5 partes de 2-metilimidazol es fundida por calentamiento a 175°C durante 10 minutos.

15 Tras enfriar, se añade agua a la mezcla, seguido por extracción con cloroformo. La capa de cloroformo es lavada con agua y secada sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente, seguida por adición de metanol al residuo, produce 5H-óxido de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo

20 [4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de cristales. La recrystalización a partir de metanol produce agujas incoloras que funden a de 268 a 270°C (descomposición).

El producto así obtenido es idéntico al producto preparado en los ejemplos 58 y 59.

25

Ejemplo 61

A una mezcla de 1,5 partes de 4H-óxido de 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 50 partes en volumen de tetrahidrofurano y 1 parte en volumen de trietilamina, se añaden 0,5 partes en volumen de anhídrido acético, con agitación. La totalidad de la mezcla es agitada

30

: 4 NOV.



5 durante aproximadamente 1 hora, seguido por adición de agua, con lo que se produce 4H-óxido de 2-(2-acetilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, en forma de cristales. La recristalización a partir de una mezcla de dimetilformamida y agua produce agujas finas que funden a de 256 a 258°C (descomposición).

Análisis elemental, $C_{17}H_{15}ClN_4O_2$:

Calculado: C, 59,56; H, 4,41; N, 16,35

Hallado : C, 59,38; H, 4,55; N, 16,30

10

Ejemplo 62

Una mezcla de 3,4 partes de 4H-óxido de 2-(2-acetilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparado en el ejemplo 61, y 30 partes en volumen de piridina, es tratada a reflujo durante 4 horas, seguido por evaporación de la piridina bajo presión reducida. El residuo es recristalizado a partir de metanol, con lo que se produce 5H-óxido de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo ~~7~~_{4,3-a} ~~7~~_{1,4}benzodiazepina, como agujas que funden a de 272 a 274°C (descomposición).

15

20

El producto así obtenido es idéntico al producto preparado en los ejemplos 58, 59 y 60.

Ejemplo 63

A una suspensión de 3 partes de 4H-óxido de 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparado en el ejemplo 54, y 8,8 partes de ortopropionato de etilo en 100 partes en volumen de etanol, se añaden gota a gota 1,1 partes en volumen de ácido sulfúrico concentrado. La totalidad de la mezcla es agitada durante 20 minutos, seguido por evaporación del disolvente. El residuo es neutralizado con una solución acuosa saturada de bicarbonato só-

30

373149

4 NOV 1969



dico, con lo que se separa por cristalización 5H-óxido de 3-cloro-1-etil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina. La recristalización a partir de metanol produce copos incolores que funden a de 273 a 274°C (descomposición).

5

Análisis elemental, C₁₈H₁₅ClN₄O:

Calculado: C, 63,81; H, 4,46; N, 16,54

Hallado : C, 63,60; H, 4,20; N, 16,34

Ejemplo 64

10

A una mezcla de 3 partes de 4H-óxido de 2-amino-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina y 100 partes en volumen de etanol se añaden 2,5 partes en volumen de hidrato de hidrazina al 100% y 1,8 partes en volumen de ácido acético. La totalidad de la mezcla es calentada ligeramente en un baño de agua durante un rato, para hacer una solución, y es agitada a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos. Los cristales precipitados son recogidos y lavados con etanol, y luego con éter dietílico con lo que se produce 4H-óxido de 2-hidrazino-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, en forma de agujas amarillas que funden a 176°C (sinterización), 226°C (descomposición).

15

20

Análisis elemental, C₁₅H₁₃N₅O₃:

Calculado: C, 57,87; H, 4,21; N, 22,50

Hallado : C, 57,98; H, 4,01; N, 22,26

15

Ejemplo 65

A una suspensión de 1,55 partes de 4H-óxido de 2-hidrazino-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparado en el ejemplo 64, en 100 partes en volumen de etanol se añaden 3,7 partes de ortoformiato de etilo, y luego

30

373149



5 0,6 partes en volúmen de ácido sulfúrico concentrado, con lo que la sustancia sólida es disuelta una vez, y se precipitan luego cristales amarillos, Tras agitar durante 30 minutos, la mezcla es neutralizada con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Los cristales son recogidos y lavados con agua, etanol, y luego éter dietílico, con lo que se produce 5N-óxido de 8-nitro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de cristales amarillos. La recristalización a partir de dimetilformamida acuosa produce cristales amarillos que funden a de 274 a 275°C (descomposición).

10 **Análisis elemental, C₁₆H₁₁N₅O₃:**
Calculado: C, 59,81; H, 3,45; N, 21,80
Hallado : C, 59,58; H, 3,48; N, 21,56

15 Ejemplo 66

Una mezcla de 3,1 partes de 5N-óxido de 8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, preparado en los ejemplos 55, 56 y 57, 200 partes en volúmen de cloroformo y 5,3 partes en volúmen de tricloruro de fósforo, es tratada a reflujo durante 1 hora. Tras evaporar el disolvente, se añade al residuo bicarbonato sódico acuoso saturado, seguido por extracción con cloroformo. La capa de cloroformo es lavada con agua y secada sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente deja 8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de cristales. La recristalización a partir de acetato de etilo produce copos incoloros que funden a de 223,5 a 224,5°C.

25 El producto así obtenido es idéntico al producto preparado en los ejemplos 12, 13, 14 y 15, 16 y 17.

30

373149

4 NOV



Ejemplo 67

A 200 partes en volúmen de metanol se añaden 3,1 partes de 5H-óxido de 8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina y 1 parte en volúmen de níquel Raney. La mezcla es sometida a hidrogenación catalítica. Tras absorción de 1 equivalente molar de hidrógeno, el catalizador es eliminado por filtración, y el filtrado es concentrado hasta sequedad. La recristalización del residuo a partir de acetato de etilo produce 8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de copos incoloros que funden a de 222 a 223°C.

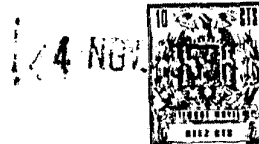
El producto así obtenido es idéntico al producto preparado en el ejemplo 66.

Ejemplo 68

Una mezcla de 3,4 partes de 5H-óxido de 8-cloro-1-etil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, preparado en el ejemplo 63, 200 partes en volúmen de cloroformo, y 5,3 partes en volúmen de tricloruro de fósforo, es tratada a reflujo durante 1,5 horas, y luego se evapora el disolvente. El residuo es neutralizado con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y sometido a extracción con cloroformo. La capa de cloroformo es lavada con agua y secada sobre sulfato sódico. Tras evaporar el disolvente, el residuo es tratado con una mezcla de acetona y éter de petróleo, con lo que se obtiene 8-cloro-1-etil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de cristales. La recristalización con acetona produce gránulos incoloros que funden a de 229 a 230°C.

El producto así obtenido es idéntico al producto preparado en los ejemplos 28 y 30.

373149



Ejemplo 59

A una suspensión de 3,2 partes de 5H-órido de 3-nitro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina en 600 partes en volúmen de cloroformo, se añaden 20 partes en volúmen de tricloruro de fósforo. La mezcla es tratada a reflujo durante 16 horas, seguido por evaporación del disolvente. El residuo es neutralizado con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y sometido a extracción con cloroformo. La capa de cloroformo es lavada con agua y secada sobre sulfato sódico. Tras evaporar el disolvente, el residuo es tratado con etanol, con lo que se produce 3-nitro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, en forma de cristales. La recristalización a partir de tetrahidrofurano produce agujas de color amarillo claro que funde a de 266 a 267°C.

El producto así obtenido es idéntico al producto preparado en el ejemplo 51.

Esta solicitud que corresponde a las presentadas en Japón el 5 de Noviembre de 1.968, con el número 30013/1968, 17 de Diciembre de 1.968, números 92928/1968, 92929/1968, 92930/1968, 92931/1968, 25 de Diciembre de 1.968, con el número 95187/1968, y 13 de Febrero de 1.969, número 10702/1969, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

373149

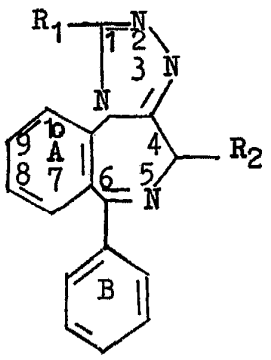
14 E

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
5 tente de Invención en España, por VEINTE años, son los si-
guientes:

1.- Procedimiento para producir nuevos deriva-
dos de benzodiazepina de fórmula general:

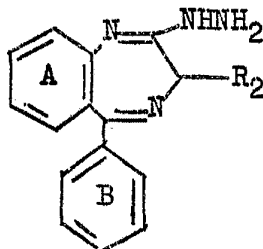
10



15

(donde R₁ es hidrógeno o un resto de hidrocarburo, R₂ es hidrógeno o alcoholo inferior, y los anillos A y/o B es-
tán sin sustituir, o sustituidos con uno o más sustituyen-
tes, iguales o diferentes, nitro, trifluorometilo, haló-
20 geno, alcoholo o alcoxi, incluyendo el caso de que el átomo de nitrógeno en posición 5 lleva un átomo de oxígeno),
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula ge-
neral:

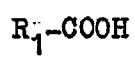
25



5

(donde R₂ tiene el mismo significado antes definido, y los anillos A y/o B están sin sustituir o sustituidos con el (los) sustituyente(s) antes definido(s), incluyendo el caso de que el átomo de nitrógeno en posición 4 lleve un oxígeno) con un ácido carboxílico de fórmula general:

10



(donde R₁ tiene el mismo significado antes definido) o su derivado reactivo, y, si se requiere, someter el compuesto así producido a reducción, cuando el compuesto lleva un átomo de oxígeno en posición 5.

15

2.- Procedimiento para producir nuevos derivados de benzodiazepina.

20

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

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

Madrid, 1. ENE. 1972

25

P.A.

- 50 - 373149

[Handwritten signature]
Per Poder