

P.-44.043

Case Nº F-1681 B

377099

377099



Memoria descriptiva

| | |
|-----------------|------|
| SECCION TECNICA | |
| CLASIFICACION C | |
| CLASE C-07 | A-61 |
| SUBCLASE D | K |

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad / ~~de nacionalidad~~ japonesa

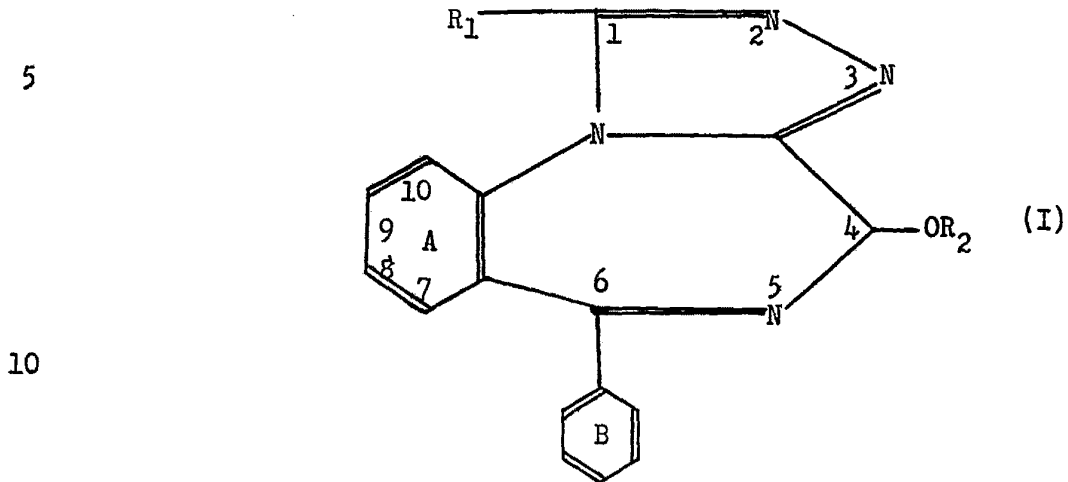
con domicilio en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka,
Japón.

por: "PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR UN DERIVADO DE BENZO-
DIAZEPINA" (Clase Internacional C07d)

25.2.1970

3 MAR 1970

La presente invención se refiere a nuevos y útiles derivados de benzodiazepina, de fórmula general (I):

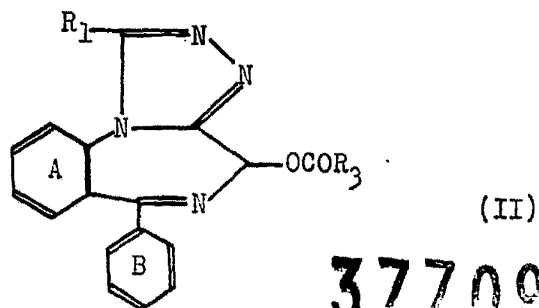


15 donde R_1 es hidrógeno o un resto de hidrocarburo, R_2 es hidrógeno o alcoholo inferior, los anillos A y B están sin sustituir, o sustituidos por uno o más grupos nitro, trifluorometilo, halógeno, alcoholo o alcoxi, que pueden ser iguales o diferentes, y también se refiere a un procedimiento nuevo y útil para producir los derivados de benzodiazepina (I).

20

La presente invención se refiere además a nuevos y útiles compuestos intermedios, de la siguiente fórmula general (II), para la producción de los derivados de benzodiazepina (I), y a un procedimiento nuevo y útil para producir los compuestos intermedios:

25



30
25.2.70

377099

3 MAR 1971

donde $-OCOR_2$ es un grupo aciloxi convertible en grupo hidroxilo o alcoxi, y los otros símbolos tienen los mismos significados antes indicados.

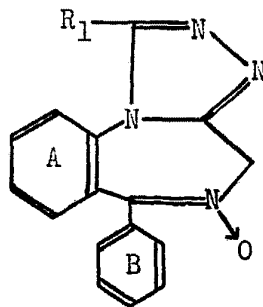
5 Los derivados de benzodiazepina (I) objeto de la presente invención son útiles, por ejemplo, como agentes anticonvulsivos, sedantes y tranquilizadores, sin causar efectos secundarios indeseables.

10 Haciendo referencia a la fórmula general (I), como restos de hidrocarburo representados por R_1 se mencionan en general aquellos que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, entre los que se incluyen el alcoholilo de hasta 6 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, amilo y hexilo), aralcoholilo (por ejemplo bencilo y fenetilo) y arilo
15 (por ejemplo fenilo). El alcoholilo inferior de R_2 es aquel que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, ejemplificado por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, etc. Los anillos A y B están sin sustituir, o sustituidos con uno o más sustituyentes que son iguales o diferentes,
20 elegidos de entre nitro, trifluorometilo, halógeno (es decir, cloro, fluoro, bromo y yodo), alcoholilo tal como alcoholilo inferior (por ejemplo metilo, etilo y propilo) y alcoxi tal como alcoxi inferior (por ejemplo metoxi y etoxi).

25 Los derivados de benzodiazepina (I) de la presente invención pueden ser producidos haciendo que compuestos de fórmula general (III):

25.2.70

377099



(III)

5

10

donde todos los símbolos tienen los mismos significados antes indicados, reaccionen con derivados reactivos (IV) de ácidos carboxílicos, estando representado el ácido carboxílico por la fórmula general R_3COOH , con lo que se pueden producir los compuestos intermedios (II), y sometiendo luego los compuestos intermedios (II) a hidrólisis o alcoholi-

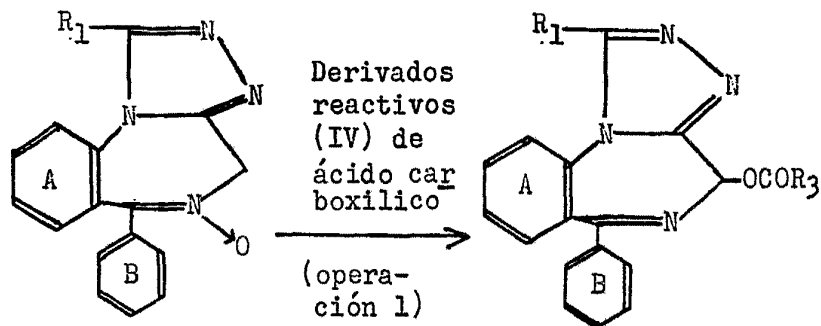
15

sis, y opcionalmente sometiendo los derivados de benzodiazepina (I), donde R_2 es hidrógeno, a eterificación.

Las reacciones de que se trata en la presente

20

invención se resumen en el esquema siguiente:



(III)

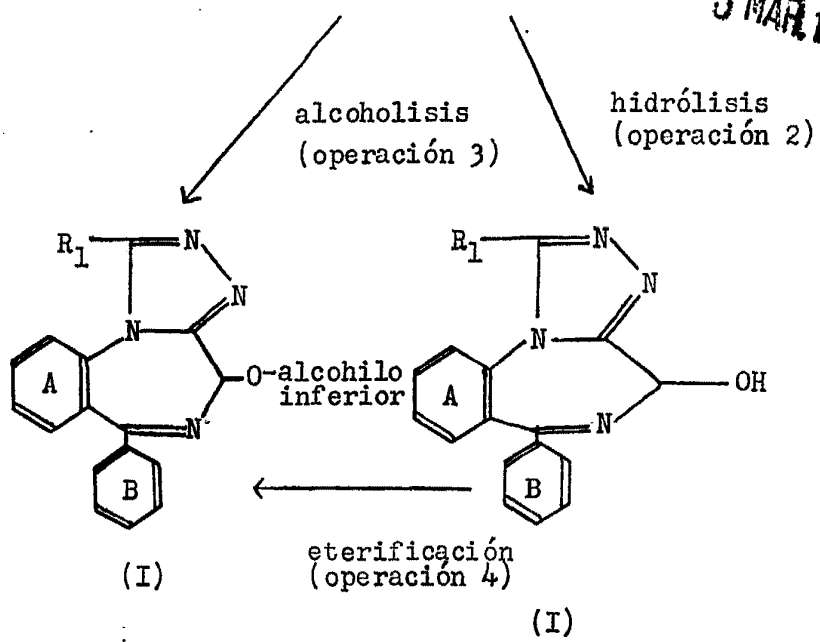
(II)

30

25.2.70



5
10



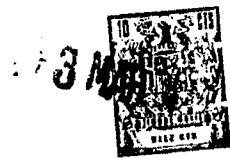
Las anteriores operaciones (1) a (4) serán explicadas en más detalle como sigue:

Según la operación (1) de la presente invención, se dejan reaccionar los compuestos (III) con los derivados reactivos (IV) de ácidos carboxílicos. Los compuestos (III) se pueden emplear en forma de sales de ácido adecuadas (por ejemplo clorhidrato). Los derivados reactivos de ácidos carboxílicos son aquellos derivados de ácidos carboxílicos de fórmula general R_3COOH , donde $-OCOR_3$ es como se ha mencionado antes, un grupo aciloxi convertible en grupo hidroxilo o alcoxi. Son ejemplos preferibles del grupo R_3 los hidrocarburos que tienen de 1 a 7 átomos de carbono, tales como alcoholes que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, arilos y aralcoholes. Entre los ejemplos típicos del ácido carboxílico de fórmula general R_3COOH se incluyen el ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido benzoico, ácido fenilacético, etc.

Entre los derivados reactivos del ácido carboxílico que se emplean en este método se incluyen los anhídridos del ácido, haluros de ácido (por ejemplo cloruros de ácido, bromuros de ácido, etc.) y sulfuros de ácido.

25.2.70

377009



La presente reacción de la operación (1) se efectúa generalmente haciendo que los derivados reactivos (IV) de ácidos carboxílicos reaccionen con el compuesto (III) en presencia de un disolvente adecuado, con o sin calentamiento. Los derivados reactivos (IV) del ácido carboxílico pueden desempeñar el papel de disolvente, cuando están en estado líquido. La cantidad de derivados reactivos (IV) es aproximadamente de 2 a 5 moles por mol de compuesto (III).

Los compuestos intermedios (II) así producidos son sometidos a la operación 2 u operación (3) de la presente invención, habiéndolos aislado, o no, de la mezcla de reacción. El aislamiento de los compuestos intermedios se efectúa convenientemente, por ejemplo, evaporando el disolvente de la mezcla de reacción. Los compuestos intermedios (II) pueden ser obtenidos en forma de sales de ácido adecuadas (por ejemplo clorhidrato).

Según la operación (2) de la presente invención, los compuestos intermedios (II) son sometidos a hidrólisis. Los compuestos intermedios (II) pueden ser usados en forma de sales de ácido adecuadas. La hidrólisis se efectúa generalmente en presencia de álcali (por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc.), en un disolvente adecuado, a temperatura ambiente. La reacción puede ser controlada por enfriamiento o calentamiento adecuados, si es necesario. En la presente operación (2), los derivados de benzodiazepina (I), donde R_2 es hidrógeno, son producidos y separados convenientemente, por ejemplo, por evaporación del disolvente de la mezcla de reacción.

Los derivados de benzodiazepina (I) pueden ser obtenidos

en forma de sal de ácido adecuada (por ejemplo clorhidrato), por medios usuales.

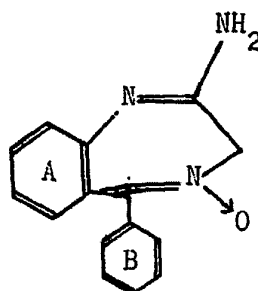
Según la operación (3) de la presente invención, los compuestos intermedios (II) son sometidos a alcoholisis. Los compuestos intermedios (II) pueden ser empleados en forma de sal de ácido. La alcoholisis se efectúa generalmente haciendo que los compuestos intermedios (II) reaccionen con alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, terc-butanol, etc.) adecuados para la introducción de los grupos alcoxi deseados, en presencia de ácidos (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido p-toluensulfónico, etc.), en disolventes adecuados (por ejemplo cloroformo, tetracloruro de carbono, etc.), en un intervalo de temperaturas adecuado, entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente usado. El alcohol puede desempeñar el papel de disolvente. Los derivados de benzodiazepina (I) así producidos, donde R_2 es alcoholo inferior, son separados convenientemente, por ejemplo, evaporando el disolvente de la mezcla de reacción. Los derivados de benzodiazepina (I) pueden ser obtenidos en forma de sales de ácido.

Según la operación (4) de la presente invención, los derivados de benzodiazepina (I), donde R_2 es hidrógeno, son sometidos a esterificación. La esterificación se efectúa generalmente haciendo que los derivados de benzodiazepina (I), donde R_2 es hidrógeno, reaccionen con el alcohol que sea adecuado para introducir los grupos alcoxi deseados, en presencia de disolventes adecuados (por ejemplo cloroformo, tetracloruro de carbono, etc.),



en un intervalo de temperaturas comprendido entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente usado. Esta reacción se efectúa preferiblemente en presencia de ácidos (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido p-toluensulfónico, etc.). Los derivados de benzodiazepina (I) se pueden emplear en forma de sales de ácido. El alcohol usado para la esterificación puede desempeñar el papel de disolvente. Los derivados de benzodiazepina (I) así producidos, donde R_2 es alcoholo inferior, son separados convenientemente, por ejemplo, evaporando el disolvente de la mezcla de reacción. Los derivados de benzodiazepina (I), donde R_2 es alcoholo inferior, pueden ser obtenidos en forma de sales de ácido adecuadas (por ejemplo clorhidratos).

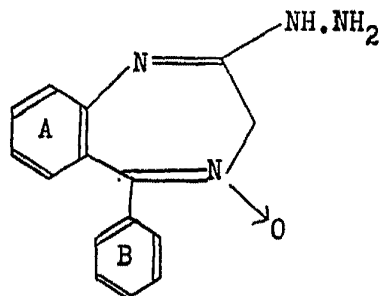
Los compuestos de partida (III), que son utilizables en la presente invención, pueden ser preparados, por ejemplo, haciendo reaccionar con hidrazina los compuestos de fórmula general (V):



(V)

donde todos los símbolos tienen los mismos significados antes indicados, con lo que se producen los compuestos de fórmula general (VI):

5



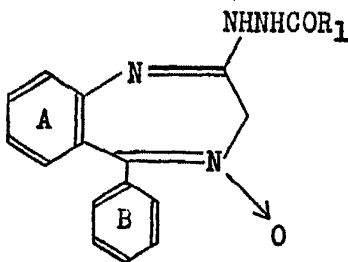
(VI)



10

y haciendo luego que los compuestos (VI) así producidos reaccionen con ortoésteres de fórmula general $R_1C(OR_4)_3$, donde R_1 tiene el mismo significado antes indicado, y R_4 representa alcoholo inferior, tal como metilo y etilo. Los compuestos de partida (III) pueden ser preparados también haciendo que los compuestos (VI) reaccionen con anhídridos carboxílicos de fórmula general $(R_1-CO)_2O$, o con haluros de acilo de fórmula general R_1-COX (donde X es halógeno), con lo que se producen compuestos de fórmula general (VII):

15



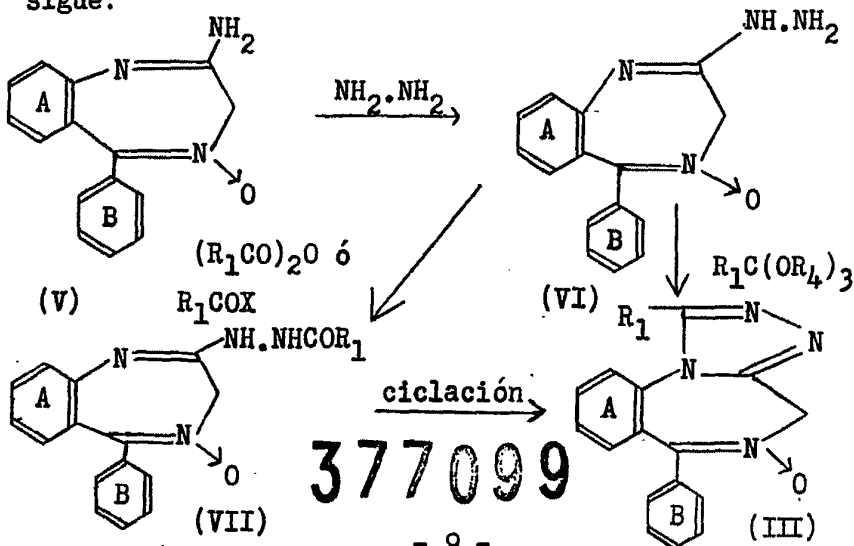
(VII)

20

y sometiendo luego a ciclación los compuestos (VII) así producidos.

Las dos reacciones anteriores para producir los compuestos (III) de partida se esquematizan como sigue:

25



30
19.8.71

377099



Los derivados de benzodiazepina (I) obtenidos, así como sus sales, son compuestos nuevos, y presentan efectos anticonvulsivos, sedantes y calmantes, sin causar efectos secundarios indeseables. Por tanto, son útiles como agentes anticonvulsivos, sedantes y tranquilizadores. Para tales fines, los derivados de benzodiazepina (I); así como sus sales de ácido farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidratos o hidrogenosulfatos), son administrados por vía oral o parenteral, por sí mismos o en una forma adecuada tal como polvo, gránulos, tabletas o soluciones inyectables, mezclados con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La dosis de los derivados de benzodiazepina (I) o sus sales de ácido a administrar varía según la clase de los compuestos, la importancia de la enfermedad, etc., y está generalmente comprendida entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 mg, para administración oral, y entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 mg para administración parenteral, para un ser humano adulto, por día.

El compuesto (II) es útil no solo como compuesto intermedio para producir los derivados de benzodiazepina (I) de la presente invención, sino también como medicinas que pueden producir efectos medicinales similares a los de los derivados de benzodiazepina (I) de la presente invención.

Para una explicación más detallada de la presente invención se presentan las siguientes referencias y ejemplos, donde el término "parte(s)" significa "parte(s) en peso", a no ser que se especifique otra cosa, y la re-

3 MAR



lación entre "parte(s)" y "parte(s) en volumen" corresponde a la existente entre gramo(s) y mililitro(s).

Referencia 1

5 A una mezcla de 3 partes de 4N-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
10 en un baño de agua, durante un rato, para preparar una solución, y es agitada a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 min. Los cristales precipitados son recogidos y lavados con etanol, y luego con éter dietílico, con lo que se produce 4N-óxido de 2-hidrazino-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, en forma de agujas
15 amarillas que fundena 176°C (sinterización), 226°C (descomposición).

Análisis elemental, $C_{15}H_{13}N_5O_3$.- Calculado: C, 57,87;

H, 4,21; N, 22,50

20 Hallado: C, 57,98; H, 4,01;

N, 22,26

 A una suspensión de 1,55 partes de 4N-óxido de 2-hidrazino-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 100 partes en volumen de etanol se añaden 3,7 partes de ortoformiato de etilo, y luego 0,6 partes en volumen de ácido
25 sulfúrico concentrado, con lo que la sustancia sólida se disuelve una vez y luego precipitan cristales amarillos. Tras agitar durante 30 min, se neutraliza la mezcla con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Los
30 cristales son recogidos y lavados con agua, etanol, y lue-

25.2.70

377099



5 go con éter dietílico, con lo que se produce 5N-óxido de 8-nitro-6-fenil-4H-s-triazolo- $\left[4,3-a\right]\left[1,4\right]$ -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).

Análisis elemental, $C_{16}H_{11}N_5O_3$.- Calculado: C, 59,81;
 H, 3,45; N, 21,80
 Hallado: C, 59,58; H, 3,48;
 10 N, 21,56

Referencia 2

15 A una suspensión de 14,3 partes de 4N-óxido de 2-amino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 400 partes en volumen de metanol se añaden 12,5 partes en volumen de hidrato de hidrazina al 100% y 10 partes en volumen de metanol saturado de cloruro de hidrógeno. La mezcla es tratada a reflujo durante 10 min, y la solución resultante es concentrada hasta la mitad del volumen inicial. El
 20 concentrado es vertido en 500 partes en volumen de agua, y la sustancia aceitosa resultante es sometida a extracción con cloroformo. La capa de cloroformo es secada sobre sulfato sódico y evaporada. El tratamiento del residuo con éter dietílico da 4N-óxido de 7-cloro-2-hidrazino-5-
 25 fenil-3H-1,4-benzodiazepina, en forma de cristales pulverulentos de color 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;
 30 N, 18,41

377099



5 A una mezcla de 1,5 partes de 4N-óxido de 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 50 partes en volumen de tetrahydrofurano 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 durante aproximadamente 1 hora, seguido por adición de agua, con lo que se produce 4N-óxido de 2-(2-acetilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, en forma de cristales. La recristalización a partir de 10 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;
15 H, 4,55; N, 16,30

Una mezcla de 3,4 partes de 4N-óxido de 2-(2-acetilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina y 30 partes en volumen de piridina es tratada a reflujo durante 4 horas, seguido por evaporación de la piridina bajo 20 presión reducida. El residuo es recristalizado a partir de metanol, con lo que se produce 5N-óxido de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo-[4,3-a]-[1,4]-benzodiazepina, en forma de agujas que funden a de 272 a 274°C (descomposición).

25 Análisis elemental, $C_{17}H_{13}ClN_4O$.- Calculado: C, 62,87;
H, 4,03; N, 17,25
Hallado: C, 63,04;
H, 4,04; N, 17,26

30 Cualquier otro compuesto de partida puede ser preparado también de manera similar a las referencias anteriores.

25.2.70



Ejemplo 1

Una mezcla de 1,5 partes de 5N-óxido de 8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo-[4,3-a]-benzodiazepina y 50 partes en volumen de anhídrido acético es calentada a 90°C durante 1,5 horas, seguido por evaporación del disolvente bajo presión reducida. El residuo es tratado con éter dietílico, con lo que se produce 4-acetoxi-8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo-[4,3-a]-[1,4]-benzodiazepina, en forma de cristales. La res cristalización a partir de metanol produce agujas incoloras que funden a de 232 a 233°C.

Análisis elemental, $C_{18}H_{13}ClN_4O_2$.- Calculado: C, 61,28;
H, 3,71; N, 15,88
Hallado: C, 61,56;
H, 3,72; N, 15,95

Ejemplo 2

Una mezcla de 1,5 partes de 5N-óxido de 8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo-[4,3-a]-[1,4]-benzodiazepina y 50 partes en volumen de cloruro de acetilo es calentada a 50°C durante 10 min, y agitada luego a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido por evaporación del cloruro de acetilo bajo presión reducida. El residuo es neutralizado con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, con lo que se produce 4-acetoxi-8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo-[4,3-a]-[1,4]-benzodiazepina, en forma de cristales. La recristalización a partir de metanol produce agujas incoloras que funden a de 231 a 232°C.

El compuesto así producido es idéntico al obtenido en el ejemplo 1.



Ejemplo 3

Una mezcla de 3,25 partes de 5N-óxido de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo- $\left[4,3-a\right]\left[1,4\right]$ -benzodiazepina y 60 partes en volumen de anhídrido acético es calentada a 90°C durante 2 horas, seguido por evaporación del disolvente bajo presión reducida. El residuo es tratado con éter dietílico, con lo que se produce 4-acetoxi-8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo- $\left[4,3-a\right]\left[1,4\right]$ -benzodiazepina, en forma de cristales. La recristalización a partir de una mezcla de metanol y éter de petróleo produce agujas incoloras que funden a de 229 a 230°C (descomposición).

Análisis elemental, $C_{19}H_{15}ClN_4O_2$. - Calculado: C, 62,21;

H, 4,12; N, 15,28

15

Hallado: C, 62,23;

H, 3,83; N, 15,42

Ejemplo 4

Una mezcla de 3,3 partes de 5N-óxido de 8-cloro-1-etil-6-fenil-4H-s-triazolo- $\left[4,3-a\right]\left[1,4\right]$ -benzodiazepina y 100 partes en volumen de anhídrido acético es calentada a 90°C durante 2,5 horas. El disolvente es eliminado por destilación bajo presión reducida, y se añade agua al residuo, con lo que se produce 4-acetoxi-8-cloro-1-etil-6-fenil-4H-s-triazolo- $\left[4,3-a\right]\left[1,4\right]$ -benzodiazepina, en forma de aceite. El aceite es sometido a extracción con cloroformo, y la capa de cloroformo es lavada con agua y secada. Tras evaporar el disolvente, el residuo es disuelto en 50 partes en volumen de etanol, seguido por adición de 5 partes en volumen de solución de hidróxido sódico

25.2.70

- 15 -

377099



acuoso 4N. Se deja reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min, y es acidificada por adición de ácido acético. El disolvente es evaporado, y el residuo es tratado con un etanol acuoso, con lo que se produce 8-cloro-1-etil-4-hidroxi-6-fenil-4H-s-triazolo- $\left[4,3-a\right]$ - $\left[1,4\right]$ -benzodiazepina, en forma de cristales. La recrystalización a partir de metanol produce prismas incoloros que funden a de 254 a 255°C.

Análisis elemental, $C_{18}H_{15}ClN_4O$.- Calculado: C, 63,81;
 H, 4,46; N, 16,54
 Hallado: C, 63,97;
 H, 4,58; N, 16,61

Ejemplo 5

Una suspensión de 3,2 partes de 5N-óxido de 8-nitro-6-fenil-4H-s-triazolo- $\left[4,3-a\right]$ - $\left[1,4\right]$ -benzodiazepina en 100 partes en volumen de anhídrido acético es calentada a 90°C durante 3 horas, seguido por evaporación del disolvente. El tratamiento del residuo con éter dietílico de 4-acetoxi-8-nitro-6-fenil-4H-s-triazolo- $\left[4,3-a\right]$ - $\left[1,4\right]$ -benzodiazepina, en forma de cristales. La recrystalización a partir de una mezcla de tetrahidrofurano y éter dietílico da prismas incoloros que funden a de 253 a 254°C (descomposición).

Análisis elemental, $C_{18}H_{13}N_5O_4$.- Calculado: C, 59,50;
 H, 3,61; N, 19,28
 Hallado: C, 59,44;
 H, 3,62; N, 18,99

Ejemplo 6

Una mezcla de 3,53 partes de 4-acetoxi-8-cloro-

3 MAR



6-fenil-4H-s-triazolo- $\left[4,3-a\right]\left[1,4\right]$ -benzodiazepina, 50 partes en volumen de etanol y 6 partes en volumen de solución de hidróxido sódico acuoso 4N, es dejada reposar a temperatura ambiente durante 30 min, seguido por acidificación con ácido acético. El disolvente es evaporado de la mezcla bajo presión reducida, y se añade agua al residuo, con lo que se produce 8-cloro-4-hidroxi-6-fenil-4H-s-triazolo- $\left[4,3-a\right]\left[1,4\right]$ -benzodiazepina en forma de cristales. La recrystalización a partir de metanol produce prismas incoloros que funden a de 241 a 242°C.

Análisis elemental, $C_{16}H_{11}ClN_4O$.- Calculado: C, 61,84;
H, 3,57; N, 18,03
Hallado: C, 61,77;
H, 3,45; N, 17,81

15 Ejemplo 7

A una suspensión de 3,7 partes de 4-acetoxi-8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo- $\left[4,3-a\right]\left[1,4\right]$ -benzodiazepina en 100 partes en volumen de etanol se añaden 6 partes en volumen de solución de hidróxido sódico acuoso 4N. Tras agitar la mezcla durante aproximadamente 15 min, la solución resultante es acidificada con ácido acético. La evaporación del disolvente, y adición posterior de agua al residuo, proporciona 8-cloro-4-hidroxi-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo- $\left[4,3-a\right]\left[1,4\right]$ -benzodiazepina, en forma de cristales. La recrystalización a partir de una mezcla de dimetilformamida y agua produce su hemihidrato, en forma de agujas incoloras que funden a 245,5°C (descomposición).

30 Análisis elemental, $C_{17}H_{13}ClN_4O \cdot 1/2H_2O$.-
25.2.70



Calculado: C, 61,17; H, 4,22; N, 16,79

Hallado: C, 61,06; H, 4,37; N, 16,87

Ejemplo 8

5 A una suspensión de 1,2 partes de 4-acetoxi-8-nitro-6-fenil-4H-s-triazolo- $\left[4,3-a\right]\left[1,4\right]$ -benzodiazepina en 15 partes en volumen de etanol se añaden 6,6 partes en volumen de solución acuosa de hidróxido sódico 1N, y se deja reposar la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 min. La solución resultante es acidificada con ácido acético, con lo que se produce 4-hidroxi-8-nitro-6-fenil-4H-s-triazolo- $\left[4,3-a\right]\left[1,4\right]$ -benzodiazepina, en forma de cristales. La recristalización a partir de dimetilformamida acuosa produce cristales amarillos que funden a 236,5°C (descomposición).

10

15

Análisis elemental, $C_{16}H_{11}N_5O_3$.- Calculado: C, 59,81;

H, 3,45; N, 21,80

Hallado: C, 59,45;

H, 3,70; N, 21,77

20

Ejemplo 9

A una suspensión de 1,5 partes de 8-cloro-4-hidroxi-6-fenil-4H-s-triazolo- $\left[4,3-a\right]\left[1,4\right]$ -benzodiazepina en 100 partes en volumen de metanol se añaden 0,5 partes en volumen de ácido acético glacial, y luego se trata la mezcla a reflujo durante 3,5 horas. La evaporación del disolvente produce 8-cloro-4-metoxi-6-fenil-4H-s-triazolo- $\left[4,3-a\right]\left[1,4\right]$ -benzodiazepina, en forma de cristales incoloros. La recristalización a partir de metanol produce agujas incoloras que fundena de 270 a 271°C

25

30



(descomposición).

Análisis elemental, $C_{17}H_{13}ClN_4O$. - Calculado: C, 62,87;

H, 4,03; N, 17,25

Hallado: C, 63,06;

H, 3,88; N, 17,12

5

Ejemplo 10

10 A una suspensión de 1,2 partes de 4-acetoxi-8-
cloro-6-fenil-4H-s-triazolo-[4,3-a]-[1,4]-benzodiazepina en 50 partes en volumen de metanol se añaden 0,5 partes en volumen de ácido acético glacial. La mezcla es tratada a reflujo durante 4 horas, y luego se deja reposar a temperatura ambiente, con lo que se produce 8-cloro-4-metoxi-6-fenil-4H-s-triazolo-[4,3-a]-[1,4]-benzodiazepina en
15 forma de cristales que funden a de 269 a 270°C (descomposición). El compuesto así producido es idéntico al compuesto obtenido en el ejemplo 9.

20 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Japón, el día 8 de Marzo de 1.969, bajo el Nº 17663/69, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

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

30 1.- Procedimiento para producir un derivado de

25.2.70

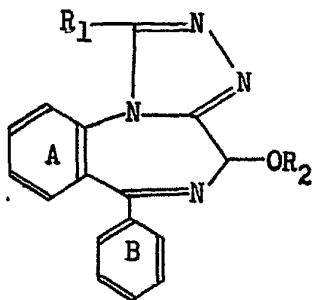
- 19 -

377099



benzodiazepina de fórmula general:

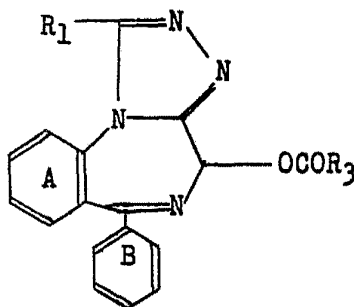
5



10

(donde R_1 es hidrógeno o un resto de hidrocarburo, R_2 es hidrógeno o un alcohilo inferior, y los anillos A y B están sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos nitro, trifluorometilo, halógeno, alcohilo o alcoxi, que pueden ser iguales o diferentes), que comprende someter el compuesto de fórmula general:

15



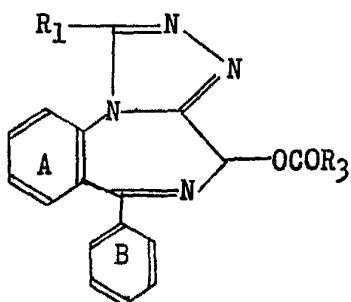
20

25

(donde $-OCOR_3$ es un grupo aciloxi convertible en un grupo hidroxilo o alcoxi, y los otros símbolos tienen los mismos significados antes indicados), a hidrólisis o alcoholisis, y opcionalmente someter el derivado de benzodiazepina así producido, donde R_2 es hidrógeno, a esterificación.

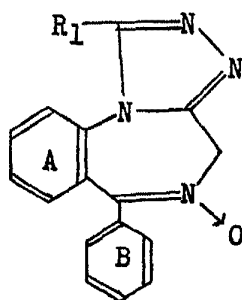
2.- Procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto de partida, de fórmula:

25.2.70



5

se prepara haciendo reaccionar con un derivado reactivo de un ácido carboxílico un compuesto de fórmula general:



10

donde R₁ es hidrógeno o un resto de hidrocarburo, y los anillos A y B están sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos nitro, trifluorometilo, halógeno, alcoxi o alcoholo, que pueden ser iguales o diferentes.

15

3.- Procedimiento para producir un derivado de benzodiazepina.

20

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

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

Madrid, 3 MAR. 1970
P.A.

25

25.2.70
f.b.

Alberto de Elizáburu
Por Poder.

377099