

P.- 46.102

384814

Case F-1755A
Takeda Case 59474

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C.

CLASE C07 A61

SUBCLASE D B



Memoria descriptiva

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: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZODIA
ZEPINA" (Clase Internacional C07d)

25-11-70

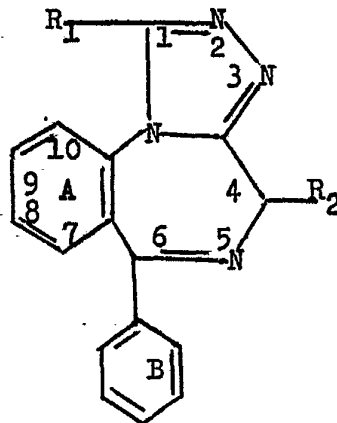
384814



Esta invención se refiere a un procedimiento nuevo y útil para producir derivados de benzodiazepina de la fórmula general

5

10



(I)

15

20

donde R_1 es hidrógeno o un radical de hidrocarburo, R_2 es hidrógeno o alcoholo inferior, y los respectivos anillos A y B están no sustituidos o sustituidos por uno o más grupos nitro, trifluorometilo, halógeno, alcoholo o alcoxi, y el átomo de nitrógeno en la posición 5- puede estar en forma de N-óxido.

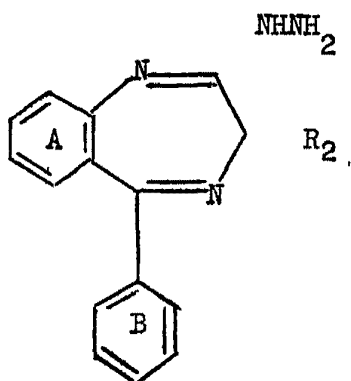
25

Previamente se había tenido éxito en la síntesis de los compuestos (I) propuestos haciendo reaccionar un derivado de 2-hidrazino-1,4-benzodiazepina de la fórmula general

30



5



10

15

con un ácido carboxílico de fórmula $R_1\text{COOH}$ o un derivado reactivo del mismo, y se comprobó que los nuevos compuestos (I) son notablemente útiles, por ejemplo, como relajantes musculares, anticonvulsivos, y agentes sedantes o tranquilizantes. En la presente invención se ha estudiado de modo más amplio la manera de encontrar procedimientos más ventajosos de síntesis de los nuevos compuestos (I), y se llegó a la presente invención.

20

El objeto principal de la presente invención es proporcionar un método para la producción de los derivados (I) de benzodiazepina, y el segundo objeto es proporcionar compuestos intermedios útiles para la producción de los compuestos (I).

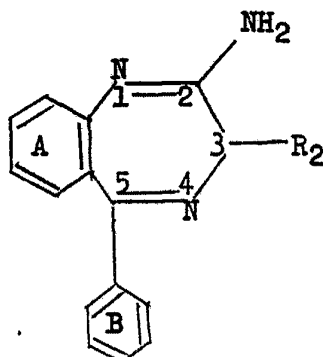
25

Los objetos de la presente invención pueden conseguirse dejando reaccionar derivados de 2-amino-benzodiazepina de la fórmula general

30



5



(II)

10

en la que todos los símbolos tienen los significados definidos anteriormente y el átomo de nitrógeno en la posición 4- puede estar en una forma de N-óxido, con acilhidrazinas de la fórmula general

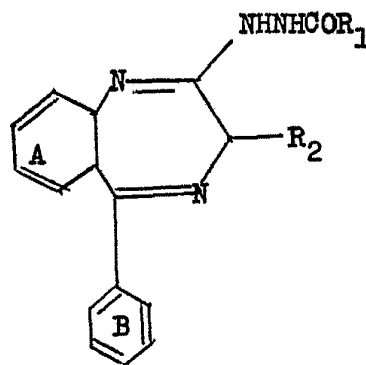
15



(III)

donde R_1 tiene el significado definido anteriormente, -- con lo que se producen compuestos intermedios de la fórmula general

20



(IV)

25

30



en donde todos los símbolos tienen los significados de--
finidos anteriormente y el átomo de nitrógeno en la po--
sición 4- puede estar en una forma de N-óxido, y some--
tiendo después los compuestos (IV) a una reacción de cie--
rre del anillo.

5

Según el método de la presente invención,--
los compuestos buscados (I) pueden producirse ventajosa--
mente desde un punto de vista industrial, es decir, en
elevado rendimiento, usando materiales de partida fácil--
mente disponibles a bajo coste, y por medio de procedi--
mientos sencillos.

10

Haciendo referencia a la fórmula general --
(I), como radical de hidrocarburo representado por R_1 , --
se mencionan generalmente los que tienen de 1 a 8 áto--
mos de carbono, que incluyen alcoholos de hasta seis --
átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo,--
isopropilo, butilo, sec-butilo, ter-butilo, amilo, hexi--
lo, etc.), aralcoholo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, --
etc.) y arilo (por ejemplo, fenilo, toluilo, clorofeni--
lo, etc.). El alcoholo inferior representado por R_2 --
se ilustra por el metilo, etilo, propilo, isopropilo, --
butilo, sec-butilo, terc-butilo, amilo, hexilo, etc., --
Tanto el anillo A como el B están no sustituidos o sus--
tituidos por uno o más sustituyentes que pueden ser --
iguales o diferentes, seleccionados de entre nitro, tri--
fluorometilo, halógeno (es decir, cloro, fluor, bromo --
y yodo), alcoholo, tal como alcoholo inferior (por ejem--
plom, metilo, etilo, propilo, etc.), y alcoxi tal como --
alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi, etoxi, etc.).

15

20

25

30

Como se ha indicado anteriormente, en el --

384814

28



método de la presente invención los compuestos (II) se -
dejan reaccionar con los compuestos (III) para dar los -
compuestos (IV). Esta reacción se efectúa preferible- -
mente en presencia de un disolvente, así como de un áci-
do. El disolvente a emplear en la reacción es preferi-
blemente polar, tal como metanol, etanol, piridina o di-
metilformamida. El ácido a emplear en la reacción pue-
de ser ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídri- -
co, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, etc.), ácido - -
carboxílico orgánico (por ejemplo ácido acético, ácido -
propiónico, ácido butírico, etc.) o ácido orgánico sul-
fónico (por ejemplo, ácido p-toluensulfónico, ácido ben-
cenosulfónico, etc.), Estos ácidos pueden añadirse al -
sistema de reacción como tales o en forma de una sal - -
de ácido adecuada, con bases (por ejemplo, piridina, - -
triethylamina, 2-metilimidazol, etc). El ácido puede - -
añadirse también en forma de una sal con el compuesto --
(II) o con el (III). El ácido se emplea generalmente --
en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente -
2 moles por mol del compuesto (II).

La cantidad de la acilhidrazina (III) em-
pleada es generalmente no inferior a aproximadamente 1 -
mol, y preferiblemente de aproximadamente 3 a aproxima-
damente 5 moles por mol del compuesto (II). La reac- -
ción transcurre a temperatura ambiente en general, pe- -
ro puede ser efectuada con enfriamiento o calentamien- -
to, según se desee. Los derivados de acilhidrazinoben-
zodiazepina (IV) preparados como anteriormente se some-
ten a la reacción de cierre del anillo de cualquier ma-
nera adecuada, por ejemplo como mezcla de reacción per -



se, o en una forma aislada de pureza opcional.

El aislamiento del compuesto (IV) puede --
efectuarse por medios convencionales conocidos per se, --
por ejemplo evaporando el disolvente de la mezcla de --
reacción.

5

La reacción de cierre del anillo de la --
presente invención se efectúa generalmente calentando --
el compuesto (IV) en presencia o ausencia de un disol- --
vente. Aunque la temperatura necesaria para la ciclode-
shidratación varía según la clase de compuestos (II), --
generalmente está comprendida entre aproximadamente --
100° y aproximadamente 250° C. Pueden emplearse disol- --
ventes que tienen un punto de ebullición en este inter- --
valo, por ejemplo tolueno, xileno, piridina, colidina, --
dimetilformamida, tetralina, etc. Cuando no se utiliza
ningún disolvente, la ciclodeshidratación se efectúa --
simplemente calentando el compuesto (IV) a su punto de --
fusión. La adición de ácidos (por ejemplo ácido clorhí- --
drico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido p-toluen- --
sulfónico, etc.), o ácidos de Lewis (por ejemplo, cloru- --
ro de zinc, cloruro de aluminio, etc.), o el empleo de --
agentes deshidratantes (por ejemplo oxiclорuro de fósfo- --
ro, pentóxido de fósforo, cloruro de tionilo, ácido po- --
lifosfórico, éster de polifosfato, etc), puede acelerar
la reacción, y la ciclodeshidratación puede efectuarse --
a temperatura inferior (de aproximadamente 20° a aproxi-
madamente 180° C). Por tanto, en estos casos pueden em-
plearse también disolventes con puntos de ebullición --
bajos (por ejemplo cloroformo, metanol, etanol, tetrahi-
drofurano, benceno, etc). La reacción prolongada del com

15

20

25

30

384814

28



puesto (II) con el compuesto (III) en presencia de ácidos también causa la formación del compuesto (I) buscado.

5 El compuesto (I) buscado, tal como se ha --
preparado anteriormente, puede ser aislado por medios --
convencionales conocidos per se, por ejemplo evaporando
el disolvente de la mezcla de reacción.

10 El compuesto (I) puede formar sal con --
un ácido adecuado, por ejemplo un ácido inorgánico (por
ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.), o --
un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido --
malónico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico,
etc.).

15 Para una explicación más detallada de la --
presente invención se dan los Ejemplos siguientes, en --
los que la(s) parte(s) significan "parte(s) en peso", --
a no ser que se especifique otra cosa, y la relación --
entre "parte(s)" y "partes en volumen" corresponde a la
que hay entre "gramo(s)" y "mililitro(s)".

20

Ejemplo 1

25 Una mezcla de 2,7 partes de 2-amino-7-clo-
ro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 2,4 partes de formil--
hidrazina, 50 partes en volumen de metanol y 1,2 partes
en volumen de ácido acético glacial, se somete a reflu--
jo durante 1,5 horas. Las pequeñas cantidades de mate--
riales insolubles se separan por filtración, y el fil--
30 trado es concentrado, y después se le añade agua. Los -



5 cristales así formados se recuperan por filtración, -
con lo que se obtienen 8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo(4,
3-a)(1,4)benzodiazepina cristalina. La recristalización
a partir de acetato de etilo da escamas incoloras que --
funden a 225-227°C

Ejemplo 2

10 Una mezcla de 2,7 partes de 7-cloro-2-ami-
no-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 2,4 partes de formil--
hidrazina, 50 partes en volumen de metanol y 1,2 partes
de ácido acético glacial se agita a temperatura am- -
biente, con lo que los cristales se disuelven gradual--
mente, y después se forman nuevos cristales. La agita-
15 ción se continúa durante 2 horas, y los nuevos cristales
se recogen por filtración. El procedimiento da 7-cloro
-2-(2-formilhidrazino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina - -
cristalina. La recristalización a partir de cloroformo-
metanol da prismas incoloros que funden a 161-162° C - -
20 (con formación de espuma). Este producto es un aducto -
de 1/2 mol de metanol.

Ejemplo 3

25 3,3 partes de la 7-cloro-2-(2-formilhidra-
zino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina preparada según el -
Ejemplo 2 se calientan en un baño de aceite a 180° C, --
30 con lo que los cristales se funden con formación de es--

384814



5 puma, y después se solidifican. La espumación desaparece en aproximadamente 10 minutos. Después, el producto sólido es recrystalizado a partir de acetona-n-hexano, con lo que se obtiene 8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo(4,3-a)(1,4)-benzodiazepina, en forma de escamas incoloras que funden a 226-227° C. Este producto es exactamente idéntico que el compuesto preparado en el Ejemplo 1.

10 Ejemplo 4

15 Una disolución de 3,3 partes de 7-cloro-2-(2-formilhidrazino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada por el procedimiento del ejemplo 2, en 10 partes en volumen de piridina, es sometida a reflujo durante 30 minutos.

El disolvente es extraído por destilación bajo presión reducida, y después se añade agua. Los cristales así formados se recuperan por filtración.

20 El procedimiento produce 8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo(4,3-a)(1,4)benzodiazepina en forma de cristales. La recrystalización a partir de acetona-n-hexano da escamas incoloras que funden a 226-227° C. Este producto es idéntico a los compuestos preparados en los Ejemplos 1 y 3.

25 EJEMPLO 5

30 Una mezcla de 2,7 partes de 2-amino-7-



5 cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 3 partes de acetil-
hidrazina, 50 partes en volumen de metanol y 1,2 partes
en volumen de ácido acético glacial, se agita a tempera-
tura ambiente. Los cristales se disuelven en aproxima-
damente 30 minutos, y después se forman nuevos crista-
les. Después de 1,5 horas, los nuevos cristales se re-
cuperan por filtración. El procedimiento da 2-(2-ace-
tilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en
10 forma de cristales. La recristalización a partir de me-
tanol da cristales pulverulentos que funden a 202-204°C
(con espumación).

Ejemplo 6

15 3,3 partes de 2-(2-acetilhidrazino)-7-clo-
ro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada por el pro-
cedimiento del Ejemplo 5, se funden por calentamiento --
a 215°C durante 10 minutos, bajo una presión ligeramen-
te reducida. Después de enfriarla, la sustancia fundi-
20 da es recristalizada a partir de acetato de etilo, con -
lo que se obtienen 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo-
lo(4,3-a)(1,4) benzodiazepina, en forma de agujas incol-
ras que funden a 225-226°C.

25

Ejemplo 7

30 Una mezcla de 3,3 partes de 2-(2-acetil-
hidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, prepa-



384814

rada por el procedimiento del Ejemplo 5, y 20 partes en volumen de piridina, se somete a reflujo durante 2 horas. El disolvente se extrae por destilación bajo presión reducida. La recristalización del residuo a partir de acetona-n-hexano da 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo(4,3-a)(1,4)-benzodiazepina, en forma de agujas incoloras. Punto de fusión, 224-225° C. Este producto es idéntico al compuesto preparado en el Ejemplo 6.

Ejemplo 8

Una mezcla de 2,7 partes de 2-amino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 5,8 partes de enantilhidrazina, 50 partes en volumen de metanol, y 1,2 partes en volumen de ácido acético glacial, se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Los cristales así formados se recuperan por filtración, con lo que se obtiene 7-cloro-2-(2-enantilhidrazino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, en forma de cristales. La recristalización a partir de dimetilformamida y agua da agujas incoloras que funden a 224-225°C (con espumación).

Ejemplo 9

Una mezcla de 30 partes de ácido polifosfórico y 1,98 partes de 7-cloro-2-(2-enantilhidrazino)



5-*fenil-3H-1,4-benzodiazepina*, preparada por el procedimiento del Ejemplo 8, se calienta a 170-180° C de durante 2 horas. Después de enfriarla, se añaden 200 partes en volumen de agua de hielo. La disolución resultante se neutraliza con amoníaco acuoso concentrado bajo enfriamiento con hielo, y se somete a extracción con cloroformo. La capa de cloroformo se lava con agua y se seca sobre SO₄Na₂. El disolvente se extrae por destilación, dando 8-cloro-1-hexil-6-*fenil-4H-s-triazolo(4,3-a)(1,4) benzodiazepina*. La recrystalización a partir de acetona acuosa da escamas incoloras que funden a 75-78° C (punto de reblandecimiento). Los cristales contienen 2 moles de agua de cristalización. El secado bajo presión reducida da un 1/4-hidrato. Punto de fusión: 61-63° C (reblandecimiento).

Ejemplo 10

Una mezcla de 4 partes de 7-cloro-2-(2-enantihidrazino)-5-*fenil-3H-1,4-benzodiazepina* y 20 partes en volumen de piridina, se somete a reflujo durante aproximadamente 3 horas. La piridina se extrae por destilación bajo presión reducida, y después se añade agua. El precipitado se recupera por filtración, con lo que se obtiene 8-cloro-1-hexil-6-*fenil-4H-s-triazolo-(4,3-a)(1,4) benzodiazepina* en forma de cristales. La recrystalización a partir de acetona acuosa da escamas incoloras que funden a 75-78° C (reblandecimiento). Este producto es idéntico al compuesto preparado en el

384814



Ejemplo 9.

Ejemplo 11

5

10

15

Una mezcla de 2,7 partes de 2-amino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 5,4 partes de benzoilhidrazina, 100 partes en volumen de metanol, y 1,2 partes en volumen de ácido acético glacial, se agita a temperatura ambiente durante 5 horas, después de lo cual los cristales se disuelven a la vez y se forman nuevos cristales. Los nuevos cristales se recuperan por filtración. El procedimiento da 2-(2-benzoilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en forma de cristales. La recristalización a partir de cloroformo-metanol da agujas blancas que funden a 207-208° C (formación de espuma).

20

Ejemplo 12

25

30

Una mezcla de 400 partes de ácido polifosfórico y 38,8 partes de 2-(2-benzoilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada por el procedimiento del Ejemplo 11, se calienta a 150° C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se trata de manera similar a la del Ejemplo 9. El procedimiento da 8-cloro-1,6-difenil-4H-s-triazolo(4,3-a)(1,4)benzodiazepina en forma de cristales. La recristalización a partir de ace



tato de etilo da agujas incoloras que funden a 191-192º C.

5

Ejemplo 13

3,9 partes de 2-(2-benzoilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada por el procedimiento del Ejemplo 11, se funden por calentamiento a 215º C durante aproximadamente 15 minutos, bajo una presión reducida. Después de enfriarlo, el producto sólido es recristalizado a partir de acetato de etilo, con lo que se obtiene 8-cloro-1,6-difenil-4H-s-triazolo(4,3-a)(1,4)benzodiazepina, en forma de agujas incoloras que funden a 193-194º C. Este producto es idéntico al compuesto preparado en el Ejemplo 12.

15

Ejemplo 14

20

Una mezcla de 1,35 partes de 2-amino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 3 partes de fenilacetilhidrazina, 50 partes en volumen de metanol y 0,6 partes en volumen de ácido acético glacial, se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Los cristales formados se recuperan por filtración. El procedimiento da 2-(2-fenilacetilhidrazino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en forma de cristales. La recristalización a partir de dimetilformamida-agua da prismas incoloros que funden a 224-225º C (con formación de espuma).

25

30

384814



Ejemplo 15

5 Una mezcla de 50 partes de ácido polifós-
forico y 4 partes de 7-cloro-2-(2-fenilacetilhidrazino)
-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada como en el --
Ejemplo 14, se calienta a 180° C durante 2 horas, y des-
pués se trata de manera similar a la empleada en el - -
Ejemplo 9. El procedimiento anterior da 1-bencil-8-clo-
10 ro-6-fenil-4H-s-triazolo(4,3-a)(1,4)benzodiazepina. La
recristalización a partir de acetato de etilo da pila- -
res incoloros que funden a 190-192° C, mientras que la -
recristalización a partir de metanol da agujas incolo-
ras que funden a 101-103° C (con espumación). Estos --
15 últimos cristales contienen 1 mol de metanol de crista-
lización.

Ejemplo 16

20 4 partes de 7-cloro-2-(2-fenilacetilhidra-
zino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada como en -
el Ejemplo 14, se funden por calentamiento a 230° C du--
rante aproximadamente 10 minutos, bajo una presión redu-
cida. Después de enfriarlo, el sólido resultante pro--
25 ducido se recristaliza a partir de acetato de etilo, - -
con lo que se obtiene 1-bencil-8-cloro-6-fenil-4H-s-
triazolo(4,3-a)(1,4)benzodiazepina en forma de prismas -
incoloros. Punto de fusión: 191-192° C. Este produc--
30 to es idéntico al compuesto preparado en el Ejemplo - -



15.

Ejemplo 17

5 Una mezcla de 2,86 partes de 4-N-óxido de
2-amino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 2,96 par-
tes de acetilhidrazina, 50 partes en volumen de metanol
y 1,2 partes en volumen de ácido acético glacial, se --
10 agita a temperatura ambiente, con lo que los cristales --
se disuelven gradualmente, y se forman nuevos crista--
les. Después de 6 horas, los cristales se recuperan por
filtración. El procedimiento da 4-N-óxido de 2-(2-ace--
tilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en --
15 forma de cristales. La recrystalización a partir de di-
metilformamida-agua da agujas finas incoloras que funden
a 256-258° C.

Ejemplo 18

20 Una disolución de 3,4 partes de 4N-óxido --
de 2-(2-acetilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzo--
diazepina en 30 partes en volumen de piridina se somete
a reflujo durante 4 horas. La piridina se extrae por --
25 destilación, y el residuo se recrystaliza a partir de --
metanol, con lo que se obtiene 5N-óxido de 8-cloro-1-me-
til-6-fenil-4H-s-triazolo(4,3-a)(1,4)benzodiazepina, en
forma de agujas incoloras. Punto de fusión: 272-274° C
30 (con descomposición).

384814



Ejemplo 19

5 Una mezcla de 2,8 partes de 2-amino-7-ni--
tro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 2,4 partes de formil-
hidrazina, 50 partes en volumen de metanol, y 1,2 partes
en volumen de ácido acético glacial, se somete a reflu--
jo durante 2 horas. La pequeña cantidad de precipitado
se separa por filtración, y el filtrado se concentra - -
y enfría. Los cristales formados se recuperan por fil--
15 tración. El procedimiento da 8-nitro-6-fenil-4H-s-tria-
zolo(4,3-a)(1,4)benzodiazepina en forma de cristales. -
La recristalización a partir de cloroformo-metanol da --
agujas de color amarillo claro que funden a 268-270° C.

20

Ejemplo 20

20 Una mezcla de 5,6 partes de 2-amino-7-ni--
tro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 7,4 partes de acetil-
hidrazina, 100 partes en volumen de etanol y 2,4 partes
en volumen de ácido acético glacial, se agita a tempera--
tura ambiente durante 4 horas, con lo que los cristales
se disuelven gradualmente y se forman nuevos cristales.
Los nuevos cristales se recuperan por filtración. El --
25 procedimiento da 2-(2-acetilhidrazino)-7-nitro-5-fenil-
3H-1,4-benzodiazepina en forma de cristales. La recris-
talización a partir de dimetilformamida-agua produce - -
agujas finas amarillas que funden a 184-185° C (con espu
30 mación) . Estos cristales contienen 1/2 mol de agua de



de cristalización.

Ejemplo 21

5
3,37 partes de 2-(2-acetilhidrazino)-7-nitro-
5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada por el procedi-
miento del Ejemplo 20, se calientan a 195° C bajo una --
presión ligeramente reducida, con lo que los cristales --
10 funden con formación de espuma. El calentamiento se --
continúa durante aproximadamente 30 minutos hasta que --
desaparece la espuma. La recristalización de la sustan-
cia fundida a partir de acetona da 1-metil-8-nitro-6-fe-
nil-4H-s-triazolo(4,3-a)(1,4)benzodiazepina en forma de
152 prismas amarillos. Punto de fusión: 230-231° C.

Ejemplo 22

20 A una disolución de 3,37 partes de 2-(2-
acetilhidrazino)-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina,-
preparada por el procedimiento del Ejemplo 20, en 50 --
partes en volumen de piridina anhidra, se añaden 3 par--
tes de oxiclорuro de fósforo. La mezcla se calienta so-
25 bre un baño de agua hirviendo durante 1 hora, y después
el disolvente se extrae por destilación bajo presiónre--
ducida. Al residuo se añade agua de hielo, y después --
se somete a extracción con cloroformo. La capa de clo--
roformo se lava con una disolución acuosa saturada de --
30 bicarbonato de sodio, y se seca sobre SO_4Na_2 . Después -

384814



5 el cloroformo se extrae por destilación, con lo que se -
obtiene 1-metil-8-nitro-6-fenil-4H-s-triazolo(4,3-a)(1,
4)benzodiazepina. La recristalización a partir de ace--
tona da prismas amarillos que funden a 228-230° C. Este
producto es idéntico al compuesto preparado en el Ejem--
plo 21.

Ejemplo 23

102

Se lleva a cabo la misma reacción que en -
el Ejemplo 22, en tetrahidrofurano anhidro en lugar de -
en piridina. Se obtiene la misma 1-metil-8-nitro-6-fe--
nil-4H-s-traizolo(4,3-a)(1,4)benzodiazepina en forma de
15 prismas amarillos.

20

Esta solicitud que corresponde a la presen
tada en Japón, el 23 de octubre de 1969, bajo el número
84870/1969, se acoge a los beneficios del artículo 51 --
del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

30



- REIVINDICACIONES -

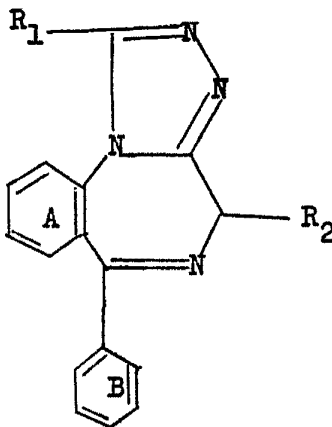
5

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:

10

1.- Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina de la fórmula general

15



20

25

(en que R_1 es hidrógeno o un radical hidrocarbonado, --
 R_2 es hidrógeno o alcoholo inferior, los respectivos anillos A y B están sustituidos o no sustituidos por uno --
 o más grupos nitro, trifluorometilo, halógeno, alcoholo
 o alcoxi, y el átomo de nitrógeno en la posición 5 pue-

30

ME

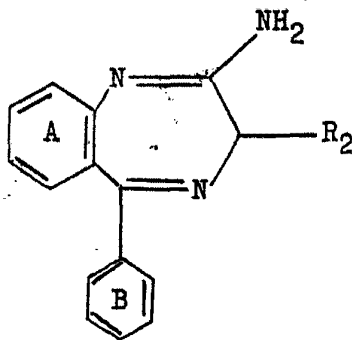
384814



37 1973

de estar en la forma de N-óxido), caracterizado porque comprende hacer reaccionar derivados de 2-aminobenzodiazepina de fórmula general

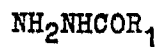
5



10

(En que todos los símbolos tienen los mismos significados que anteriormente y el átomo de nitrógeno en posición 4 puede estar en la forma de N-óxido) con acilhidrazinas de la fórmula general

15



20

(en que R_1 tiene el mismo significado que anteriormente), seguido por someter al producto resultante a una reacción de cierre de anillo.

25

2.- Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina.

29-3-73

- 22 -

M E

384814

31



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

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

5

Madrid, 31 MAR. 1973

P.A.

10

15

20

25

SOC/FMM
29-3-73