

385570



P- 46.320

Base 19 1-17635

MEMORIA DESCRIPTIVA

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE <u>C07</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>B</u>	<u>K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad japonesa

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

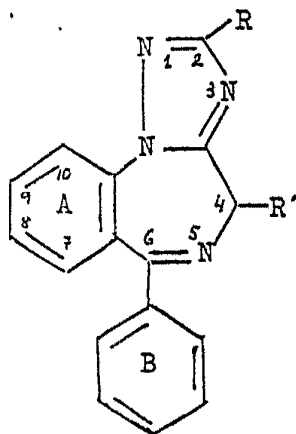
por: "UN METODO PARA PREPARAR DERIVADOS DE S-TRIAZOLIC
1,5-a/1,4 BENZODIAZEPINA"

(Clase Internacional C07d)

385570



Esta invención se refiere a un derivado, nuevo y útil, de s-triazolo[1,5a] [1,4] benzodiazepina



(I)

en la que R es un radical hidrocarbonado, R' es hidrógeno o alcoholo inferior, los anillos A y/o B están sin sustituir o están sustituidos por halógeno, nitro, trifluorometilo, alcoholo o alcoxi, y el átomo de nitrógeno en posición 5 está acompañado o no acompañado por un átomo de oxígeno; y una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Esta Invención se refiere, también, a un procedimiento nuevo y útil para producir el derivado de benzodiazepina (I).

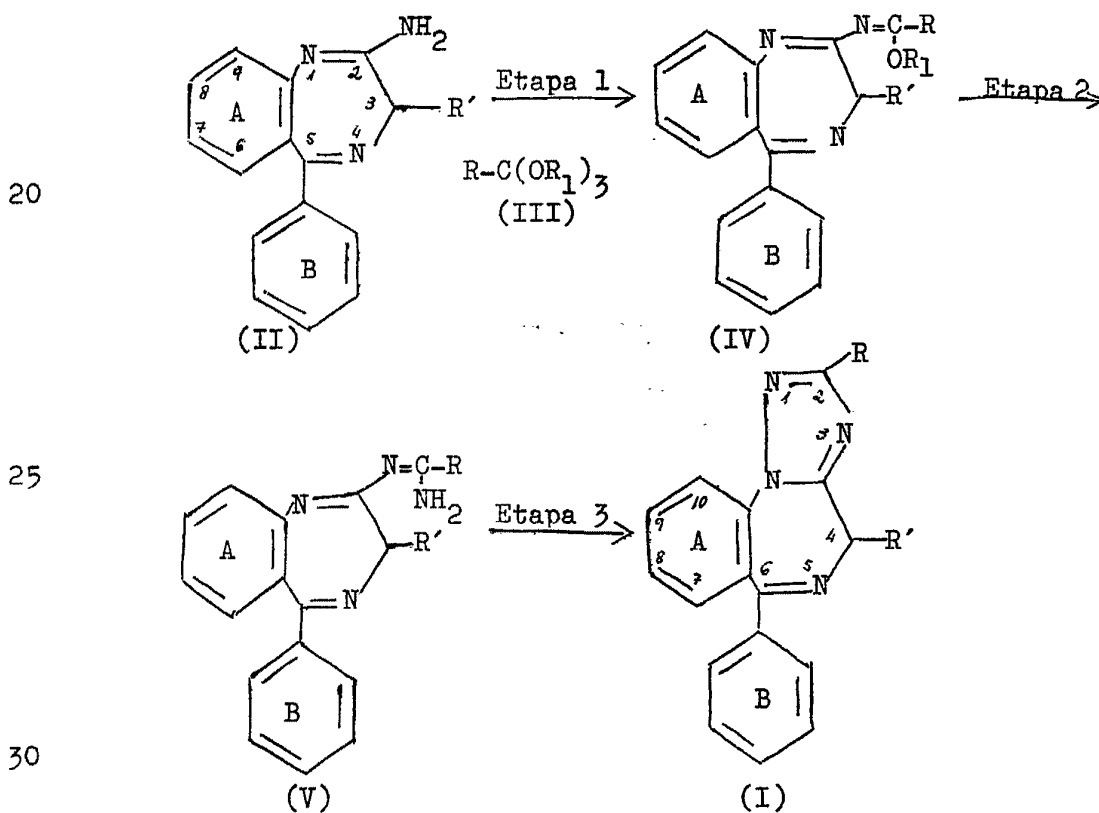
Con respecto a la fórmula general (I), como radical hidrocarbonado representado por R, se mencionan, en general, alcoholo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, hexilo, ciclohexilo y octilo), arilo (por ejemplo, fenilo y naftilo), y aralcoholo (por ejemplo bencilo y fenetilo). El anillo aromático de dichos radicales arilo y aralcoholo puede tener sustituyente(s), que pueden ponerse de ejemplo por alcoholo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo e isopropilo), alcoholo (por ejemplo, vinilo, 2-propenilo y 2-butenilo), alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi), acila-



mino (por ejemplo acetilamino, y benzoilamino), halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, flúor y yodo) o nitro.

El alcoholo inferior representado por R', se pone de ejemplo por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, amilo, hexilo, etc. Ambos anillos, A y B, están sin sustituir o están sustituidos por uno o más, iguales o diferentes, de los radicales nitro, trifluorometilo, halógeno (por ejemplo cloro, flúor, bromo o yodo), alcoholo de hasta 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y ciclohexilo) y alcoxi de hasta 4 átomos de carbono (por ejemplo; metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, y terc-butoxi).

El derivado de s-triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepina (I) puede producirse mediante el procedimiento siguiente,



385570



en donde R, R' y los anillos A y B tienen el mismo significado indicado anteriormente, R₁ es alcohol inferior (por ejemplo, metilo, etilo y propilo) y el átomo de nitrógeno en la posición 4 de las fórmulas (II), (IV) y (V), y en la posición 5 de la fórmula (I), está acompañado o no acompañado por un átomo de oxígeno.

Etapa I

Se hace reaccionar un derivado de 2-amino-1,4-benzodiazepina, de fórmula general (II), con un orto-éster de fórmula general (III), para producir una 1,4-benzodiazepina de fórmula (IV). En general, la reacción tiene lugar uniformemente, calentando a una temperatura adecuada, comprendida entre unos 80° y 200°C. Se emplea, generalmente, un orto-éster de fórmula (III) en una cantidad adecuada de más de 1 mol, habitualmente 2-10 moles, con relación a 1 mol del compuesto de partida de fórmula (II). La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente adecuado que tenga un punto de ebullición alto, suficiente para que la reacción tenga lugar, e inerte respecto a los compuestos (II) y (III). Como disolvente, pueden emplearse, preferiblemente, hidrocarburos tales como el tolueno y xileno. Cuando el orto-éster está en forma de un líquido, la reacción puede tener lugar en el propio éster. La reacción puede efectuarse, ventajosamente, en presencia de un catalizador de ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido acético). El catalizador de ácido puede añadirse en forma de una sal por adición de ácido del compuesto (II).

Etapa 2.

El derivado de 1,4-benzodiazepina así obtenido,



que tiene radical de imido-éster en la posición 2 (IV), se deja reaccionar con amoniaco.

La reacción puede tener lugar, generalmente, en presencia de un disolvente, a temperatura ambiente. Sin embargo, si se desea, la reacción puede llevarse a cabo calentando o enfriando. Como disolvente, pueden emplearse, preferentemente, alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol).

El procedimiento anterior proporciona un derivado de 2-(amidino sustituido)-1,4-benzodiazepina de fórmula general (V), que puede aislarse en la pureza deseada mediante un procedimiento convencional per se, por ejemplo, por destilación, recristalización, etc.

Etapa 3

El compuesto de fórmula (V), así obtenido, se somete a la reacción de ciclización.

La reacción de ciclización se lleva a cabo tratando el compuesto (V) con un agente oxidante adecuado. El agente oxidante puede ser, por ejemplo, tetracetato de plomo, una sal de un ácido hipohalogenoso (por ejemplo, la sal sódica o potásica del ácido hipocloroso y del ácido hipobromoso). La cantidad de agente oxidante generalmente empleada, es de 1 a 2 equivalentes molares, respecto a 1 mol del compuesto de fórmula general (V).

La reacción de ciclización puede llevarse a cabo, habitualmente, en presencia de un disolvente. El disolvente se selecciona según la clase de los agentes oxidantes y de los compuestos (V).

Por ejemplo, cuando se utiliza una sal de un ácido hipohalogenoso, son utilizables, preferiblemente, alcoholes (por ejemplo metanol y etanol). En el caso en que se

385570

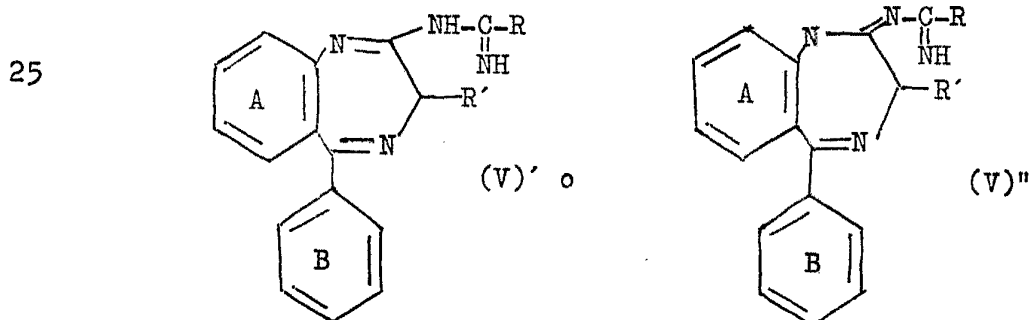


emplee el tetraacetato de plomo, se emplean, preferiblemen
te, ácido acético, hidrocarburos (por ejemplo benceno y to
lueno) y una de sus mezclas. En general, la reacción de ci
clización tiene lugar, de preferencia, a una temperatura
5 comprendida entre 0° y 30°C, pero si es necesario, la reac
ción se lleva a cabo a una temperatura fuera del intervalo
anterior.

El derivado de s-trizolo [1,5-a][1,4]benzodiazepina, de fórmula (I), así obtenido, puede aislarse en la
10 pureza deseada mediante un procedimiento convencional per
se (por ejemplo, recristalización). El compuesto (I) tiene
átomos de nitrógeno básico, y, por tanto, puede recogerse
en forma de una sal de ácido adecuada (por ejemplo, clorhi
drato y sulfato). La serie de reacciones anteriores pueden
15 llevarse a cabo etapa a etapa o de una vez.

En el caso en que el átomo de nitrógeno en la po
sición 5 del compuesto (I) vaya acompañado de un átomo de
oxígeno, el átomo de oxígeno puede eliminarse, si es nece
sario, por reducción con un agente desoxigenante adecuado,
20 tal como un trihaluro de fósforo (por ejemplo, tricloruro
de fósforo), o por hidrogenación catalítica.

El compuesto (V) puede ser una forma tautómera
de fórmula



30 donde R, R' y los anillos A y B tienen el mismo significa-



do definido anteriormente, y el átomo de nitrógeno en la posición 4 está acompañado o sin acompañar de un átomo de oxígeno. Estos tautómeros se incluyen, asimismo, en los compuestos, objeto de esta invención.

5 En esta invención, el derivado de 2-amino-1,4-benzodiazepina (II), puede prepararse mediante el método de Sternbach, y otros (Journal of Organic Chemistry, 26, 1111 (1961); o haciendo reaccionar 2-aminobenzofenona con una alcohol amina, haciendo reaccionar la base de Schiff
10 así producida, con aminoacetonitrilo, y sometiendo, seguidamente, el 2-amino-alfa-fenil-bencilidenaminoacetonitrilo así obtenido, a una reacción de ciclización con un ácido o un álcali.

 Los compuestos (I), (IV) y (V), producidos mediante el método de esta Invención, y sus sales de ácido,
15 son nuevos y tienen efectos farmacológicos notables sobre el sistema nervioso central, tales como relajación muscular, anticonvulsivos, sedantes, y efecto hipnótico, y son útiles como medicamentos tales como agentes de relajación
20 muscular, agentes anticonvulsivos, tranquilizantes y agentes que inducen el sueño.

 Los compuestos (I), (IV) y (V) y sus sales de ácido, se emplean por vía oral o parenteral como tales, o, si es necesario, mezclados con un excipiente farmacéuticamente aceptable, en una forma farmacéutica adecuada tal como polvo, granulado, tableta e inyección. La cantidad administrable depende de la clase de compuesto, del estado de la enfermedad y de condiciones semejantes, y generalmente está comprendida entre 1 y 30 miligramos, aproximadamente,
25 por día, para los adultos, en administración por vía oral.
30

385570



La Invención se ilustra, además, mediante los ejemplos siguientes, en los que "parte(s)" significa "parte(s) en peso", a menos que se especifique de otra manera, y la relación entre "parte(s) en peso" y "parte(s) en volumen", corresponde a la relación entre "gramo(s) y mililitro(s)".

Ejemplo 1

Una mezcla de 2,9 partes de diclorhidrato de 2-amino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina y 13,7 partes de orto-acetato de etilo, se agita vigorosamente a 150°C, con lo que los cristales se disuelven en 5 minutos. El disolvente se separa por destilación bajo presión reducida. Después de neutralizar con solución acuosa de bicarbonato sódico, se extrae la mezcla con cloroformo. La capa clorofórmica se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se separa por destilación el disolvente bajo presión reducida y el residuo se disuelve en 50 partes (en volumen) de metanol amoniacal al 10%. Se deja en reposo la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, aproximadamente, y se destila seguidamente el disolvente. El residuo se trata con acetato de etilo-éter isopropílico, con lo que se obtiene, en forma de cristales, la 2-acetoamidino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina. Por recristalización en acetato de etilo se obtienen agujas incoloras, que funden a 174° - 175°C.

25

Análisis elemental:

Calculado para $C_{17}H_{15}ClN_4$

: C, 65,70; H, 4,87; N, 18,03

Encontrado : C, 65,68; H, 4,80; N, 18,21

Ejemplo 2

30

A una solución de 2 partes de 2-acetamidino-7-



cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada en el Ejemplo 1, en 100 partes (en volumen) de benceno, se añade 1,2 partes (en volumen) de ácido acético glacial, seguido de la adición gradual de 2,9 partes de tetraacetato de plomo.

5 La mezcla se mezcla con agua después de unos 20 minutos. Se recoge la capa bencénica. La capa acuosa se lava posteriormente con benceno. Ambas capas bencénicas se reúnen y se lavan con una solución acuosa de bicarbonato sódico y con agua y se seca después sobre sulfato sódico anhidro. Se des-
10 tila el disolvente y se trata el residuo con éter isopropílico, con lo que se obtiene la 8-cloro-2-metil-6-fenil-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4]benzodiazepina, en forma de cristales. Por recristalización en éter isopropílico o éter etílico se obtienen prismas incoloros, que funden a 167°-168°C.

15 Análisis elemental

Calculado para $C_{17}H_{13}ClN_4$

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

Encontrado: C, 66,10; H, 4,29; N, 18,20

20 Picrato; Agujas amarillas (recristalización en metanol). Punto de fusión: 208°-209°C

Ejemplo 3

25 A una solución de 1,55 partes de 2-acetamidino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, obtenida en el Ejemplo 1, en 50 partes (en volumen) de metanol, se añaden 10 partes (en volumen) de una solución acuosa de hipoclorito sódico (concentración 1,75 moles) y se agita la mezcla, con lo que se separan cristales. Después de unos 10 minutos se añade agua y se recoge el precipitado por filtración y se
30 seca, con lo que se obtiene, en forma de cristales la 8-cloro-2-metil-6-fenil-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4]benzodiazepi-

385570



na. Por recristalización en éter isopropílico se obtienen prismas incoloros, que funden a 167° - 168°C.

Este producto es idéntico al producto obtenido en el Ejemplo 2.

5

Ejemplo 4

Una mezcla de 3,43 partes de diclorhidrato de 2-amino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina y 17,6 partes de ortopropionato de etilo, se calienta a 150°C durante 10 minutos, y después se vierte en cloroformo. La mezcla se lava con una solución acuosa de bicarbonato sódico y con agua, y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se separa por destilación el disolvente a presión reducida y se disuelve el residuo en 100 partes (en volumen) de metanol amoniacal al 10%. La solución se mantiene en reposo a temperatura ambiente durante una hora, aproximadamente, y a continuación se destila metanol. Por trituración con éter isopropílico se obtiene, como cristales, la 7-cloro-5-fenil-2-propionamidino-3H-1,4-benzodiazepina. Por recristalización en éter isopropílico se obtienen cristales incoloros que funden a 146° - 147°C.

10

15

20

Análisis elemental

Calculado para $C_{18}H_{17}ClN_4$

: C, 66,56; H, 5,28; N, 17,25

Encontrado : C, 66,73; H, 5,23; N, 17,62

25

Ejemplo 5

A una solución de 1,08 partes de 7-cloro-5-fenil-2-propionamidino-3H-1,4-benzodiazepina, preparada en el Ejemplo 4, en 60 partes (en volumen) de benceno, se añaden 1,5 partes de tetracetato de plomo, gradualmente. La mezcla se agita durante unos 10 minutos, y se añade agua a conti-

30



nuación. La capa bencénica se trata de la misma forma indicada en el Ejemplo 2, con lo que se obtiene, en forma de cristales, la 8-cloro-2-etil-6-fenil-4H-s-triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepina. Por recristalización en éter isopropílico-n-hexano, se obtienen prismas incoloros que funden a 110° - 112°C.

Análisis elemental

Calculado para $C_{18}H_{15}ClN_4$

: C, 66,97; H, 4,68; N, 17,36

10 Encontrado : C, 67,23; H, 4,71; N, 17,19.

Ejemplo 6

A una solución de 1,6 partes de 7-cloro-5-fenil-2-propionamidino-3H-1,4-benzodiazepina, preparada en el Ejemplo 4, en 40 partes (en volumen) de metanol, se añaden 15 partes (en volumen) de una solución acuosa de hipoclorito sódico (concentración 1,75 moles), gota a gota, y se continúa con la adición de 40 partes (en volumen) de agua, después de unos 5 minutos. La mezcla se extrae con cloruro de metileno. La capa de cloruro de metileno se lava con 20 agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se destila a presión reducida. El residuo se disuelve en una pequeña cantidad de etanol, seguido de la adición de 0,5 partes (en volumen) de ácido sulfúrico concentrado y éter, con lo que se separa una sustancia oleosa. La capa 25 etérea se separa por decantación. La sustancia oleosa se trata con etanol. Los cristales resultantes se recogen por filtración, se lavan con éter y se secan, con lo que se obtiene, como cristales, el sulfato de 8-cloro-2-etil-6-fenil-4H-s-triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepina.

30 Este sulfato se neutraliza con una solución acuo-

385570



sa saturada de bicarbonato sódico y se extrae con cloroformo. La capa clorofórmica se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro, con lo que se obtiene la 8-cloro-2-etil-6-fenil-4H-s-triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, como cristales, en forma libre. La recristalización en éter isopropílico-n-hexano, proporciona prismas incoloros que funden a 110° - 112,5°C.

Este producto es idéntico al producto obtenido en el Ejemplo 5.

Ejemplo 7

Una mezcla de 2,8 partes de 2-amino-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina y 16 partes de ortoacetato de etilo, se calienta a 150° - 160°C durante unos 15 minutos y se concentra a presión reducida. Al residuo se añaden 100 partes (en volumen) de etanol amoniacal al 15%, enfriando con hielo y con agitación. Después de unos 20 minutos, se concentra la mezcla a presión reducida hasta la mitad de volumen, aproximadamente, a una temperatura inferior a 45°C.

Se recogen por filtración los cristales resultantes, con lo que se obtiene la 2-acetamidino-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, como cristales. Por recristalización en acetato de etilo se obtienen agujas de color amarillo pálido que funden a 179° - 180°C.

Análisis elemental

Calculado para $C_{17}H_{15}N_5O_2$

: C, 63,54; H, 4,70; N, 21,80

Encontrado : C, 63,59; H, 4,45; N, 21,89

Ejemplo 8

A una solución de 1,6 partes de 2-acetamidino-7-



nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina preparada en el Ejem-
 plo 7, en 50 partes (en volumen) de metanol, se añaden, go-
 ta a gota, 10 partes (en volumen) de una solución acuosa
 de hipoclorito sódico (concentración 1,75 molar) enfriando
 5 con hielo y con agitación. Después de agitar durante unos
 15 minutos, la mezcla se neutraliza con ácido acético y se
 concentra hasta la tercera parte del volumen, aproximada-
 mente, a presión reducida, añadiéndose agua a continuación,
 con lo que se obtiene, como cristales, la 2-metil-8-nitro-
 10 6-fenil-4H-s-triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepina.

La recristalización en acetato de etilo propor-
 ciona prismas amarillos que funden a 170° - 171,5°C.

Análisis elemental

Calculado para $C_{17}H_{13}N_6O_2$

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

Encontrado : C, 64,09; H, 4,00; N, 22,31

Ejemplo 9

Se calienta una mezcla de 3,7 partes de diclorhi-
 drato de 2-amino-7-cloro-5-(p-metoxifenil)-3H-1,4-benzodia-
 20 zepina y 16 partes de ortoacetato de etilo, a 150° - 160°C
 durante unos 5 minutos, seguido de destilación del disol-
 vente a presión reducida. El residuo se trata con éter iso-
 propílico con lo que se obtiene la 7-cloro-2-(alfa-etoxie-
 tiliden)-amino-5-(para-metoxi-fenil)-3H-1,4-benzodiazepina
 25 como cristales. Por recristalización en éter isopropílico
 se obtienen láminas incoloras que funden a 142° - 143°C.

Análisis elemental

Calculado para $C_{20}H_{20}ClN_3O_2$

30 : C, 64,95; H, 5,45; N, 11,36

Encontrado : C, 64,81; H, 5,46; N, 11,39

385570



Ejemplo 10

A una solución de 3 partes de 2-amino-7-cloro-5-(para-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepina, en 50 partes (en volumen) de xileno, se añaden 2,4 partes de ortoacetato de etilo y 1,1 partes de cloruro cálcico. La mezcla se calienta a reflujo durante 1,5 horas. Después de enfriar, se separa el cloruro cálcico por filtración y el filtrado se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo se trata con éter isopropílico, con lo que se obtiene, en forma de cristales, la 7-cloro-2-(alfa-etoxietilidenamino)-5-(para-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepina. La recrystalización en éter isopropílico proporciona láminas incoloras que funden a 142° - 143°C.

Este producto es idéntico al producto obtenido en el Ejemplo 9.

Ejemplo 11

Se añaden 3,7 partes de 7-cloro-2-(alfa-etoxietiliden)-amino-5-(para-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepina, preparada en el Ejemplo 9 o en el Ejemplo 10 a 100 partes (en volumen) de etanol amoniacal al 15%. Después de agitar durante 40 minutos y destilar entonces el disolvente, el residuo se trata con éter, con lo que se obtiene la 2-acetoamidino-7-cloro-5-(para-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepina, como cristales. Por recrystalización en acetona se obtienen escamas incoloras que funden a 136° - 138°C.

Ejemplo 12

A una solución de 3,4 partes de 2-acetoamidino-7-cloro-5-(para-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepina, preparada en el Ejemplo 11, en 10 partes (en volumen) de metanol, se añaden, gota a gota, 20 partes (en volumen) de una solu-



ción acuosa de hipoclorito sódico (concentración 1,75 mo-
 lar). La mezcla se agita durante unos 10 minutos, y a con-
 tinuación se destila el metanol. El residuo se mezcla con
 agua y se extrae con acetato de etilo. La capa de acetato
 5 de etilo se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico
 anhidro. Se elimina el disolvente por destilación y el re-
 siduo se trata con éter isopropílico obteniéndose la 8-clo-
 ro-2-metil-6-(para-metoxifenil)-4H-s-triazolo[1,5-a][1,4]
 benzodiazepina como cristales. Por recristalización en éter
 10 etílico se obtienen agujas incoloras que funden a 148° -
 149°C.

Análisis elemental

Calculado para $C_{18}H_{15}ClN_4O$

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

15 Encontrado: C, 63,81; H, 4,30; N, 16,88

Ejemplo 13

Se calienta una mezcla de 2,86 partes de 2-amino-
 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina 4N-óxido y 16 partes
 de ortoacetato de etilo, a 150° - 160°C, durante unos 7
 20 minutos, y seguidamente se destila el disolvente a presión
 reducida.

El residuo se disuelve en 100 partes (en volumen)
 de etanol amoniacal al 15%, enfriando con hielo, y la solu-
 ción se mantiene en reposo durante unos 15 minutos. Una vez
 25 concluída la reacción, se destila etanol a presión reduci-
 da. El residuo se trata con acetato de etilo, con lo que
 se obtiene la 2-acetoamidino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzo-
 diazepina 4N-óxido, en forma de cristales. La recristaliza-
 ción en acetato de etilo proporciona agujas incoloras que
 30 funden a 171° - 182°C.

385570



Análisis elemental

Calculado para $C_{17}H_{15}ClN_4O$

: C, 62,48; H, 4,63; N, 17,15

Encontrado : C, 62,48; H, 4,58; N, 17,48

5

Ejemplo 14

A una solución de 3,27 partes de 2-acetoamidino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina 4N-óxido, preparada en el Ejemplo 13, en 100 partes (en volumen) de metanol, se añaden, gota a gota, 20 partes (en volumen) de una solución acuosa de hipoclorito sódico (concentración 1,75 molar). Después de unos 15 minutos se separa por destilación el metanol a presión reducida, seguido de la adición de agua. La mezcla se extrae con cloroformo. La capa clorofórmica se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro, destilándose después el disolvente. El residuo se trata con éter etílico, con lo que se obtiene, en forma de cristales, la 8-cloro-2-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[1,5-a][1,4] benzodiazepina 5N-óxido. La recristalización en acetona proporciona prismas incoloros que funden a 220° - 221°C.

10

15

20

Análisis elemental

Calculado para $C_{17}H_{13}ClN_4O$

: C, 62,87; H, 4,03; N, 17,25

Encontrado : C, 63,09; H, 3,91; N, 17,43

25

Ejemplo 15

A una solución de 1,62 partes de 8-cloro-2-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepina-5N-óxido en 100 partes (en volumen) de cloroformo, se añaden 0,9 partes (en volumen) de tricloruro de fósforo. Después de ce-
lentar a reflujo durante 3 horas, se neutraliza la solución

30



con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa clorofórmica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se separa por destilación el disolvente. Por tratamiento del residuo con éter isopropílico se obtiene la

5 8-cloro-2-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[1,5-a][1,4]-benzodiazepina, en forma de cristales. Por recristalización en éter etílico se obtienen prismas incoloros, que funden a 167° - 169°C.

10 Este producto es idéntico al producto obtenido en los Ejemplos 2 y 3.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Japón, el 15 de Noviembre de 1969, bajo el Nº 91720/1969, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

20

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:

25

1. Un método para preparar derivados de s-triazolo [1,5-a][1,4] benzodiazepina de la fórmula general

30

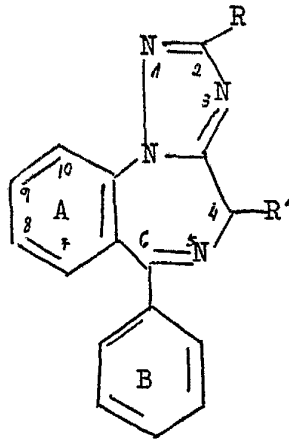
18.12.70

ME

385570



5

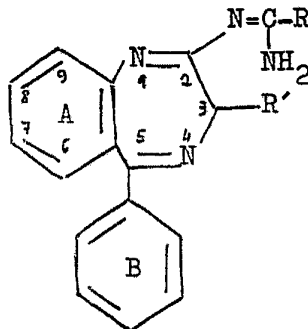


10

en que R es un radical hidrocarbonado, R' es hidrógeno o alcoholo inferior, los anillos A y/o B están no sustituidos o sustituidos por halógeno, nitro, trifluorometilo, alcoholo o alcoxi y el átomo de nitrógeno en la posición 5 está acompañado o no acompañado por un átomo de oxígeno, caracterizado porque comprende someter a reacción de ciclización derivados de 2-(amidino sustituido)-1,4-benzodiazepina de la fórmula general

15

20



25

en que R, R' y los anillos A y B tienen los mismos significados que se definen anteriormente, y el átomo de nitrógeno en la posición 4 está acompañado o no acompañado por un átomo de oxígeno; y subsiguientemente, si es necesario, en el caso en que el átomo de nitrógeno en la posición 5 del producto resultante está acompañado por un átomo de oxígeno, tratar el producto resultante con un agente desoxige-

30

mE

385570

14



1973

nante.

2.- Un método para preparar derivados de s-triazolo [1,5-a][1,4] benzodiazepina.

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

Esta Memoria consta de 19 hojas escritas a máquina por una sola cara.

14 ABR. 1973

Madrid,

P.A.

Alfonso de Elizaburu
Per. Quím.

mE

14.4.73

-- 19 --

POOR
QUALITY