



1971

389602

P.- 47.474

Case F-1797C
Takeda's
Case 59496

SECCIÓN TÉCNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C07 B61
SUBCLASE D B

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad / ~~de nacionalidad~~ japonesa

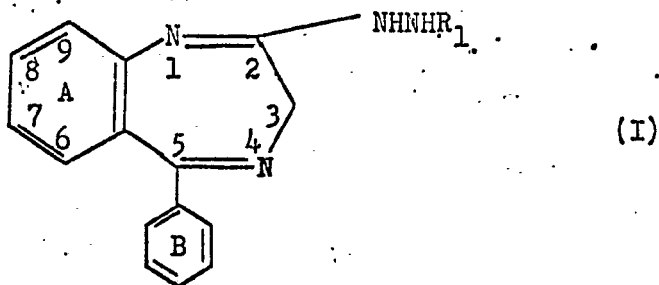
con domicilio en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka,
Japón.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR NUEVOS DERIVADOS DE
LA BENZODIAZEPINA"

(Clase Internacional C07d)



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



10 (donde R_1 es hidrógeno o un grupo acilo, y cada uno de los anillos A y B no tiene ningún sustituyente, o tiene uno o más sustituyentes elegidos de entre nitro, trifluorometilo, halógeno, alcoholo y alcoxi), y sus sales de ácido farmacéuticamente aceptables.

15 Los compuestos (I) y sus sales de ácido farmacéuticamente aceptables son útiles, por ejemplo, como tranquilizadores, relajantes musculares, sedantes o anti-convulsivos, y también son útiles como compuestos intermedios para la producción de derivados de triazolobenzodiazepina que muestran efectos medicinales similares a los anteriores.

20

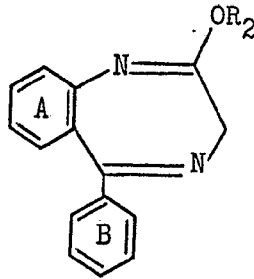
El principal objeto de la presente invención es proporcionar compuestos (I) nuevos y útiles.

25 El segundo objeto es proporcionar un procedimiento nuevo y útil para producir los compuestos (I).

El tercer objeto es proporcionar nuevos compuestos de fórmula general:



389602



(II)

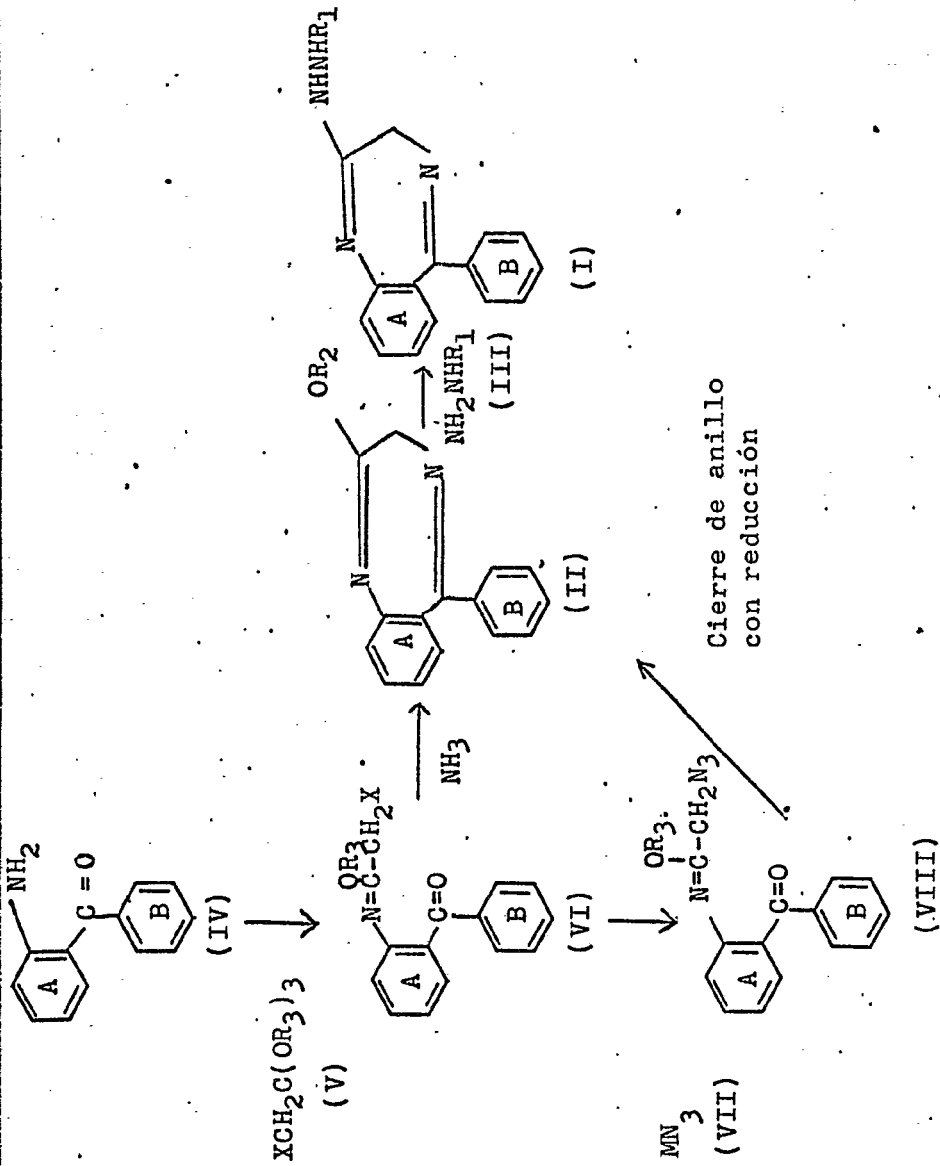
5

(donde R_2 es un grupo alcoholo inferior, y los anillos A y B tienen el significado antes definido), que son útiles como materiales de partida para la producción de los compuestos (I).

10

El cuarto objeto es proporcionar un procedimiento nuevo para producir los compuestos (II).

Las reacciones a que se refiere la presente invención se resumen en el esquema siguiente:





(donde R_3 es alcoholo inferior definido por R_2 , X es halógeno, M es metal alcalino, y los demás tienen los significados antes definidos).

5 Haciendo referencia a las fórmulas generales, el grupo acilo representado por R_1 puede ser cualquiera de los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos, aromáticos y aromático-alifáticos. Los acilos preferibles derivados de ácido carboxílico alifático son los que tienen hasta 7 átomos de carbono, ejemplificados por formilo, acetilo, propionilo, isopropionilo, butirilo, isobutirilo, 10 sec-butirilo, terc-butirilo, valerilo, hexanoílo o enantilo. Los ácidos preferibles derivados de ácido carboxílico aromático pueden ser, por ejemplo, benzóilo, toluilo o clorobenzóilo. El acilo derivado de ácido carboxílico aromático-alifático puede ser, por ejemplo, fenilacetilo o fenipropionilo. 15

El halógeno que puede estar como sustituyente en cada uno de los anillos A y B comprende cloro, bromo, fluor, yodo.

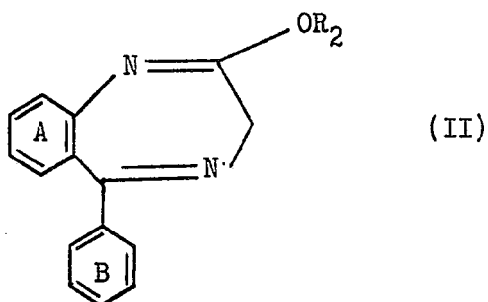
20 El alcoholo que puede estar como sustituyente en cada uno de los anillos A y B es preferiblemente uno que tenga hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o ter-butilo.

25 El alcoxilo que puede estar como sustituyente en cada uno de los anillos A y B es preferiblemente uno que tenga hasta 4 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi o terc-butoxi. El alcoholo inferior representado por R_2 y R_3 es preferiblemente uno que tenga hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o 30 terc-butilo.

El halógeno representado por X puede ser, por ejemplo, cloro, bromo o yodo.

El metal alcalino representado por M puede ser, por ejemplo, litio, sodio o potasio.

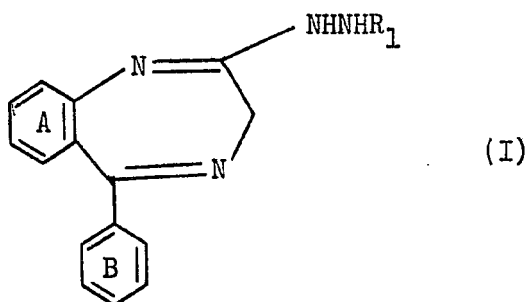
Los objetos principal y segundo de la presente invención se consiguen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general:



15 (donde todos los símbolos tienen los significados antes definidos) con un compuesto de fórmula general:



20 (donde R_1 tiene el significado antes definido), con lo que se produce el compuesto buscado, de fórmula general:



(donde todos los símbolos tienen los significados antes definidos).

30 La presente reacción se efectúa generalmente



389602

27

5

a temperatura ambiente, en presencia de un disolvente (por ejemplo un alcohol, tal como metanol o etanol), y puede ser acelerada por adición de un ácido tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc. La temperatura de reacción puede ser controlada adecuadamente por encima o debajo de la temperatura ambiente, si se desea.

10

La cantidad de compuestos (III) empleada es prácticamente de aproximadamente 1 mol a aproximadamente 10 moles por mol de compuesto (II).

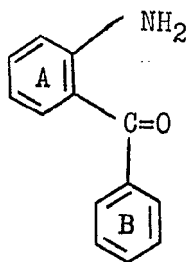
15

De esta manera se produce el compuesto (I), y puede ser aislado en forma de base libre o de su sal de ácido (por ejemplo clorhidrato, sulfato), por medios de separación o purificación usuales per se (por ejemplo extracción, destilación, recristalización, cromatografía).

20

El compuesto (II) de partida de la presente invención puede ser producido haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general:

25

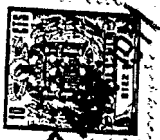


(IV)

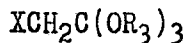
30

(donde todos los símbolos tienen los significados antes definidos) con un compuesto de fórmula general:

21.4.71



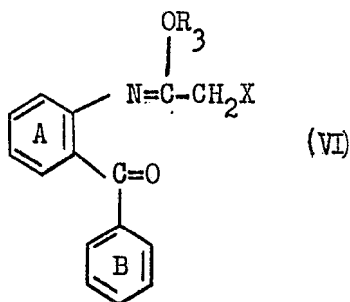
389602



(V)

(donde X es halógeno y R₃ es alcoholo inferior), con lo que se produce un compuesto de fórmula general:

5



10

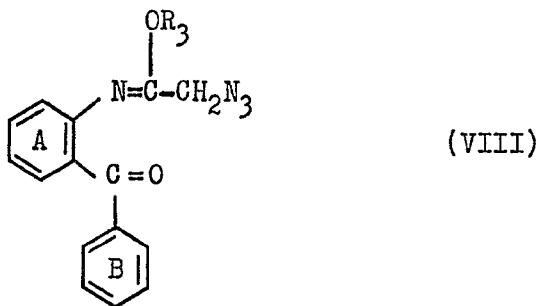
(donde todos los símbolos tienen los significados antes definidos); haciendo reaccionar el compuesto (VI) con un compuesto de fórmula general:

15



(donde M es metal alcalino), con lo que se produce un compuesto de fórmula general:

20



25

(donde todos los símbolos tienen los significados antes definidos); y sometiendo finalmente el compuestos (VIII) a una reacción de cierre de anillo con reducción, con lo que se produce el compuesto (II).

A continuación se presentará una explicación detallada de las respectivas etapas para la producción del compuesto (II).

30

21.4.71

En la primera etapa se hace reaccionar el compues to (IV) con el compuesto (V), para producir el compuesto (VI).



21

389602

5

La presente reacción se efectúa generalmente en ausencia o en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo benceno, tolueno, xileno, tetracloruro de carbono, cloroformo, cloruro de metileno), a una temperatura adecuada comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente usado. La presente reacción puede ser acelerada por adición de un ácido (por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido acético, un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico).

10

La cantidad de compuesto (V) empleada es prácticamente de aproximadamente 1 mol a aproximadamente 5 moles por mol de compuesto (IV).

15

En la etapa subsiguiente, se hace reaccionar el compuesto (VI) con el compuesto (VII), para producir el compuesto (VIII). Esta reacción se efectúa generalmente en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo un alcohol tal como metanol o etanol, dimetilformamida), a temperatura ambiente. La temperatura de reacción puede ser controlada adecuadamente por debajo o por encima de la temperatura ambiente.

20

La cantidad de compuesto (VII) empleada es prácticamente de aproximadamente 1 mol a aproximadamente 2 moles por mol de compuesto (VI).

25

En la etapa subsiguiente, el compuesto (VIII) se somete a una reacción de cierre de anillo con reducción, para producir el compuesto (II).

30

El cierre de anillo con reducción se efectúa manteniendo el compuesto (VIII) bajo condiciones tales que permitan reducir un grupo azido a grupo amino, con lo que el grupo azido del compuesto (VIII) es reducido a un gru

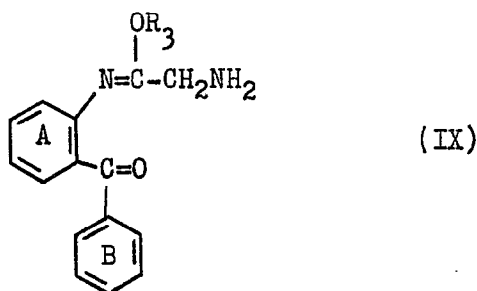
21.4.71

27A

5 po amino, y sucesivamente tiene lugar el cierre del anillo. Las condiciones que se acaban de mencionar pueden ser cualesquiera de las usuales. Por ejemplo, se puede hacer actuar sobre el compuesto (VIII) un agente reductor tal como níquel Raney, cinc, hierro, o el compuesto (VIII). Puede ser mantenido bajo condiciones de reducción catalítica. Al efectuar esta reacción se puede usar un disolvente (por ejemplo un alcohol, tal como metanol y etanol), y el sistema de reacción puede ser mantenido preferiblemente

10 mente bajo condiciones neutras o ligeramente alcalinas, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente usado.

El producto intermedio producido en el curso de la reacción se representa mediante la fórmula general:



20 (donde todos los símbolos tienen los significados antes definidos).

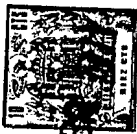
La presente reacción de cierre de anillo con reducción se efectúa también haciendo reaccionar el compuesto (VIII) con derivados de fosfina trisustituída

25 de fórmula general:



(donde R_4 es alcoholo (por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo), aralcoholo (por ejemplo bencilo) o arilo (por ejemplo fenilo). Esta reacción se efectúa generalmente en

30

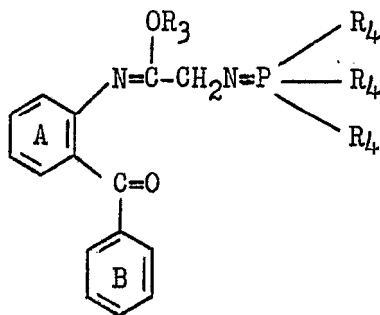


2742

389602

5 presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo benceno, tolueno). La temperatura de reacción es generalmente la temperatura ambiente, y opcionalmente puede ser controlada por encima o por debajo de la temperatura ambiente. La cantidad de compuesto (X) empleada es prácticamente aproximadamente la equimolar o un pequeño exceso por mol de compuesto (VIII). Esta reacción de cierre de anillo con reducción es recomendada particularmente cuando en el compuesto (VIII) está presente un grupo sensible a la reducción (por ejemplo nitro).

10 En esta reacción se supone que se produce como compuesto intermedio un compuesto de fórmula general:



20 (donde todos los símbolos tienen el significado antes definido).

25 También se produce el compuesto (II) haciendo reaccionar el compuesto (VI) con amoníaco, la reacción se efectúa generalmente en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo metanol, etanol, cloroformo, diclorometano, dioxano, dimetilformamida, una mezcla de ellos) a temperatura ambiente o menor. La reacción puede ser acelerada con calentamiento, según se desee. La reacción se efectúa ventajosamente en un recipiente herméticamente cerrado, para evitar que se evapore el amoníaco.

30
21.4.71



389602

27A

5

En la presente reacción, dado que el compuesto (VI) en el que X es yodo es generalmente más reactivo que el compuesto (VI) en el que X es cloro o bromo, puede ser aconsejable a veces efectuar la reacción tras convertir los derivados cloro- ó bromo- en el derivado yodo-, tratando a los primeros con yoduro sódico o potásico. Alternativamente, puede ser aconsejable efectuar la reacción en presencia de yoduro sódico o yoduro potásico, junto con el compuesto (VI) en el que X es cloro o bromo.

10

En el curso de la presente reacción, se considera que se produce como compuesto intermedio el compuesto (IX) anteriormente descrito.

15

De esta manera se produce el compuesto (II), y puede ser aislado por medios usuales por sí mismos (por ejemplo destilación de la mezcla de reacción para eliminar el disolvente y el amoniaco, extracción del residuo con un disolvente adecuado (tal como éter, benceno, acetato de etilo y cloroformo)).

20

Los compuestos (I) y los compuestos (II), así como sus sales de ácido farmacéuticamente aceptables, son compuestos nuevos y útiles, por ejemplo, como tranquilizadores, sedantes, anticonvulsivos o relajantes musculares.

25

Esos compuestos son administrados en forma de composición farmacéutica usual adecuada, tal como polvo, gránulos, tabletas, solución para inyección, junto con vehículos o coadyuvantes farmacéuticamente aceptables. Aunque la dosis de esos compuestos varía con la clase del compuesto, la severidad de la enfermedad, etc., generalmente está comprendida entre aproximadamente 1 y 30 mg/día para los seres humanos adultos.

30

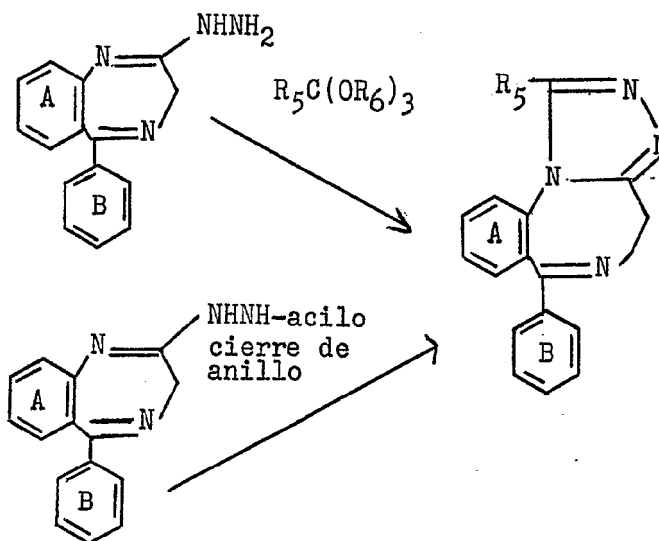
21.4.71

27A

389602

Además, el compuesto (I) puede ser transformado en un nuevo derivado de triazolobenzodiazepina que es útil como medicina que muestra fuerte efecto farmacológico, por la siguiente reacción:

5



10

15

En las fórmulas, R₅ es hidrógeno, alcoholo, aralcoholo o arilo, y R₆ es alcoholo inferior.

20

Los nuevos derivados de triazolobenzodiazepina de la anterior fórmula general son también eficaces como tranquilizadores, sedantes, relajantes musculares o anticonvulsivos, cuando son administrados en dosis y composición farmacéutica similares a las del compuesto (I).

25

Los siguientes son ejemplos y referencias de la presente invención, donde 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 que existe entre gramo(s) y mililitro(s).

21.4.71.



389602

Producción del compuesto (II)

Ejemplo 1

(1) A una solución de 11,5 partes de 2-amino-5-clorobenzofenona en 150 partes en volumen de benceno se añaden 18 partes de ortobromoacetato de etilo y 9 partes en volumen de ácido acético. La mezcla es tratada a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción es lavada con una solución acuosa de carbonato sódico y agua, y es secada sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente es eliminado por destilación bajo presión reducida. El residuo es tratado con éter de petróleo, dando 2-(2-bromo-1-etoxietilidénamino)-5-clorobenzofenona en forma de cristales.

El producto es recristalizado a partir de n-hexano, dando agujas de color amarillo pálido que funden a 72-73°C.

Análisis elemental.- Calculado para $C_{17}H_{15}BrClNO_2$:

C, 53,63; H, 3,97; N, 3,68

Hallado: C, 53,56; H, 3,91; N, 3,67

(2) A una solución de 3,8 partes de 2-(2-bromo-1-etoxietilidénamino)-5-clorobenzofenona producida en la etapa (1), en 30 partes en volumen de dimetilformamida, se añaden 0,72 partes de azida sódica. La mezcla es calentada a 80°C durante 10 min, y es vertida en 60 partes en volumen de agua de hielo. El precipitado aceitoso resultante es sometido a extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo es lavada con agua y secada sobre sulfato sódico anhidro. Tras evaporación del disolvente, se obtiene cuantitativamente 2-(2-azido-1-etoxietilidénamino)-5-clorobenzofenona, como sustancia aceitosa. El producto muestra una banda de absorción a 2100 cm^{-1} , debida

389602



27

al N_3 , en el espectro de absorción infrarroja.

5

(3) A una solución de 0,35 partes de 2-(2-azido-1-etoxietilidénamino)-5-clorobenzofenona producida en la etapa (2), en 10 partes en volumen de etanol, se añaden 2 partes en volumen de níquel Raney suficientemente lavado con etanol. La mezcla es tratada a reflujo durante 25 min y filtrada para eliminar el níquel Raney. El filtrado es evaporado bajo presión reducida, y se obtiene como sustancia aceitosa 7-cloro-2-etoxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina.

10

El espectro de resonancia magnética nuclear y otros datos fisicoquímicos respaldan la fórmula estructural del producto. Cuando el producto es tratado con cloruro de hidrógeno metanólico, se obtiene 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, en forma de cristales que funden a 211-213°C.

15

Ejemplo 2

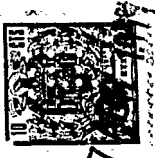
20

A una solución de 1,7 partes de 2-(2-azido-1-etoxietilidénamino)-5-clorobenzofenona producida en la etapa (2) del ejemplo 1, en 50 partes en volumen de metanol, se añade una solución de 1,6 partes de cloruro amónico en 5 partes en volumen de agua. Se añade a la mezcla 1 parte de polvo de cinc, con agitación. Tras 10 min, los precipitados resultantes son eliminados por filtración. El filtrado es vertido en 100 partes en volumen de agua, y es sometido a extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo es lavada con agua y secada sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente es eliminado por destilación bajo presión reducida, dando 7-cloro-2-

25

30

21.4.71



389602

27

etoxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en forma de sustancia aceitosa.

5

El producto coincide perfectamente con el obtenido en el ejemplo 1, en el espectro de absorción infrarroja y espectro de resonancia magnética nuclear.

Ejemplo 3

10

(1) A una solución de 2,42 partes de 2-amino-5-nitrobenzofenona en 40 partes en volumen de benceno se añaden 9,64 partes de ortobromoacetato de etilo y 3 partes de ácido acético, seguido por reflujo durante 7 horas. La mezcla de reacción es lavada con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con agua, y es secada sobre sulfato sódico anhidro. Tras evaporación del disolvente bajo presión reducida, se obtiene 2-(2-bromo-1-etoxietilidénamino)-5-nitrobenzofenona, en forma de sustancia aceitosa.

15

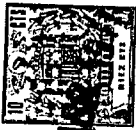
20

25

(2) A una solución de 3,3 partes de 2-(2-bromo-1-etoxietilidénamino)-5-nitrobenzofenona producida en la etapa (1), en 15 partes en volumen de dimetilformamida, se añaden 0,5 partes de azida sódica a temperatura ambiente, con agitación. Después se continúa la agitación durante otros 40 min. Se añaden acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y se agita bien. La capa de acetato de etilo separada es lavada con agua y secada sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación del disolvente de 2-(2-azido-1-etoxietilidénamino)-5-nitrobenzofenona, en forma de sustancia aceitosa. El producto muestra una banda de absorción de 2077cm^{-1} , debida al N_3 , en el espectro de absorción infrarroja.

30

21.4.71



27A

389602

5 (3) A una solución de 2,5 partes de 2-(2-azido-1-etoxietilidénamino)-5-nitrobenzofenona, producida en la etapa (2), en 30 partes en volumen de benceno, se añaden con agitación 1,78 partes de trifenilfosfina. La mezcla es agitada durante otras 1,5 horas y el disolvente es eliminado por destilación. El residuo es sometido a extracción con una mezcla de n-hexano y acetona (7:3), y la fracción soluble es purificada mediante cromatografía, empleando gel de sílice, con lo que se obtiene 2-
10 etoxi-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, en forma de cristales de color amarillo pálido. La recristalización a partir de éter/n-hexano da prismas de color amarillo pálido, que funde a 143-145°C.

15 Análisis elemental.- Calculado para $C_{17}H_{15}N_3O_3$:
C, 66,01; H, 4,89; N, 13,59
Hallado: C, 66,13; H, 4,81; N, 13,63

Ejemplo 4

20 A una solución de 1,3 partes de 2-amino-5-cloro-4'-metoxibenzofenona en 20 partes en volumen de benceno se añaden 1,8 partes de ortobromoacetato de etilo y 0,9 partes en volumen de ácido acético. La mezcla es tratada a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción
25 es lavada con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y con agua, y es secada sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente es eliminado por destilación bajo presión reducida. Subsiguientemente, la 2-(2-bromo-1-etoxietilidénamino)-5-cloro-4'-metoxibenzofenona resultante es disuelta en 15 partes en volumen de dimetilformamida, se-

30
21.4.71



27

389602

5

10

15

20

25

30

21.4.71

guido por adición de 0,36 partes de azida sódica. La mezcla es calentada a 80°C durante 5 min. La mezcla de reacción es vertida en 40 partes en volumen de agua, y es sometida a extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo es lavada con agua y secada sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación del disolvente da 2-(2-azido-1-etoxietilidénamino)-5-cloro-4'-metoxibenzofenona. A una solución del producto resultante en 50 partes en volumen de metanol se añaden 1,6 partes de cloruro amónico en 5 partes en volumen de agua. Se añade a la mezcla 1 parte de polvo de cinc, en porciones, con agitación. Tras 20 min, los precipitados resultantes son eliminados por filtración. El filtrado es concentrado hasta la mitad de volumen, y lo que resulta es sometido a extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo es lavada con agua y secada sobre sulfato sódico anhidro, seguido por destilación del disolvente. El residuo es tratado con éter isopropílico, con lo que se obtiene 7-cloro-2-etoxi-5-(4-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepina, en forma de cristales. El producto es recristalizado a partir de éter isopropílico, dando prismas incoloros que funden a 119-120°C.

Análisis elemental.- Calculado para $C_{18}H_{17}ClN_2O_2$:

C, 65,75; H, 5,21; N, 8,52

Hallado: C, 65,96; H, 5,32; N, 8,44

Ejemplo 5

Una mezcla de una solución de 0,38 partes de 5-cloro-2-(2-bromo-1-etoxietilidénamino)-benzofenona en 8 partes en volumen de cloruro de metileno, y 2 partes

389602

19



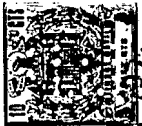
5 en volumen de amoniaco líquido, es agitada en un recipiente herméticamente cerrado, a temperatura ambiente, durante 1 hora, seguido por evaporación a temperatura ambiente para eliminar el amoniaco. Lo que resulta es agitado bien
5 con una mezcla de 10 partes en volumen de cloruro de metileno y 5 partes en volumen de agua. La capa de cloruro de metileno es lavada con agua y secada sobre sulfato sódico, seguido por evaporación del disolvente, lo que da 7-cloro-2-etoxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, en forma de sustancia
10 aceitosa.

Esta sustancia es idéntida al producto preparado en los ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 6

15 A una solución de 3,8 partes de 5-cloro-2-(2-bromo-1-etoxietilidénamino)-benzofenona en 30 partes en volumen de acetona se añade, con agitación una solución de 1,5 partes de yoduro sódico en 12 partes en volumen de acetona. Tras aproximadamente 1 hora, el precipitado resultante
20 es eliminado por filtración. El filtrado es concentrado bajo presión reducida. El concentrado es tratado con éter de petróleo, dando 5-cloro-2-(1-etoxi-2-yodoetilidénamino)-benzofenona, en forma de cristales. Los cristales son recristalizado a partir de n-hexano, dando pilares de
25 color marrón claro, que funden a 67-68°C.

Una mezcla de una solución de 0,12 partes de 5-cloro-2-(1-etoxi-2-yodoetilidénamino)- benzofenona



27 AGO 1971

389602

5 en 6 partes en volumen de cloruro de metileno y 1,5 partes en volumen de amoniaco líquido es agitada en un recipiente herméticamente cerrado, a temperatura ambiente, durante 1 hora. La mezcla de reacción es tratada de la manera descrita en el ejemplo precedente, con lo que se obtiene 7-cloro-2-etoxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en forma de sustancia aceitosa.

10 Producción del compuesto (I)

Ejemplo 7

15 A una solución de 0,3 partes de 7-cloro-2-etoxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 10 partes en volumen de metanol se añaden 0,5 partes de hidrato de hidrazina (100%) y 0,06 partes en volumen de ácido acético. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción es vertida en 30 partes en volumen de agua, y es sometida a extracción con cloroformo. La capa de cloroformo es lavada con agua y
20 secada sobre sulfato sódico anhidro. Tras evaporación del disolvente, el residuo es tratado con benceno, con lo que se obtiene 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, en forma de cristales incoloros que funden a 203-205°C.

25 Ejemplo 8

A una solución de 0,25 partes de 2-etoxi-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 8 partes en volumen de metanol se añaden 0,2 partes en volumen de hidrato de hidrazina (100%) con agitación, y se continúa la agitación

30

21.4.71



2

389602

5

a temperatura ambiente durante otras 2,5 horas. Se añade agua a la mezcla de reacción, seguido por extracción con cloroformo. La capa de cloroformo es lavada con agua y secada sobre sulfato sódico anhidro, seguido por destilación del disolvente. El tratamiento del residuo con n-hexano da 2-hidrazino-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, en forma de polvo cristalino naranja. El producto es tratado con acetona, con lo que se obtiene 2-(2-isopropilidén hidrazino)-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, en forma de cristales de color amarillo pálido que funden a 203-205°C.

10

Análisis elemental.- Calculado para $C_{18}H_{17}N_5O_2$:

C, 64,46; H, 5,11; N, 20,89

15

Hallado: C, 64,33; H, 5,15; N, 20,89

Ejemplo 9

20

A una solución de 0,24 partes de 7-cloro-2-etoxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 10 partes en volumen de metanol se añaden 0,6 partes de acetilhidrazina y 0,05 partes en volumen de ácido acético. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 6 horas, y es concentrada hasta la mitad del volumen. El precipitado resultante es recogido por filtración y es lavado con etanol y éter, con lo que se obtiene 2-acetilhidrazino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, en forma de cristales que funden a 205-206°C.

25

Ejemplo 10

30

A una solución de 0,11 partes de 7-cloro-

21.4.71

3896027 JU



5 2-etoxi-5-(4-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepina en 5 partes en volumen de metanol se añaden 0,2 partes en volumen de hidrato de hidrazina (100%). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y es vertida en 20 partes en volumen de agua. La mezcla es sometida a extracción con cloroformo. La capa de cloroformo es lavada con agua y secada sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente es eliminado por destilación. El tratamiento del residuo con benceno da 7-cloro-2-hidrazino-5-(4-metoxifenil)-3H-1,4-
10 benzodiazepina, en forma de cristales que funden a 213-215°C.

De manera similar a la del ejemplo 7, 8, 9 ó 10 se producen los siguientes compuestos (I):

15 7-cloro-2-(2-formilhidrazino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, que funde a 161-162°C (aducto de 0,5 moles de metanol);

7-cloro-5-fenil-2-(2-propionilhidrazino)-3H-1,4-benzodiazepina, que funde a 186-187°C (efervescente);

20 7-cloro-2-(2-enantilhidrazino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, que funde a 224-225°C (efervescente);

2-(2-benzoilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, que funde a 207-208°C (efervescente);

2-(2-fenilacetilhidrazino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, que funde a 224-225°C (efervescente);

25 2-(2-acetilhidrazino)-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, que funde a 184-185°C (efervescente).

Producción de derivados de triazolobenzodiazepina

Referencia 1

30 A una solución de 2,0 partes de 7-cloro-

12.7.71



27

389602

5

2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina y 7,4 partes de ortoformiato de etilo en 80 partes en volumen de cloroformo, se añaden 2 partes de ácido sulfúrico concentrado, con agitación. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante otros 30 min., y es neutralizada con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa de cloroformo es lavada con agua y secada sobre sulfato sódico, seguido por destilación del disolvente. La recristalización del residuo a partir de acetona/n-hexano produce 8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo- $\left[4,3-a\right]\left[1,4\right]$ -benzodiazepina, en forma de escamas incoloras que funden a 226-227°C.

10

15

Análisis elemental.- Calculado para $C_{16}H_{11}ClN_4$:

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

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

Referencia 2

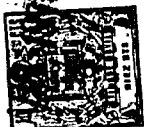
20

A una suspensión de 2,84 partes de 7-cloro-2-hidrazino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en una mezcla de 100 partes en volumen de etanol y 5 partes en volumen de ortoacetato de etilo se añade 1 parte de ácido sulfúrico concentrado, con agitación. Se sigue agitando la mezcla durante 30 min, y se añaden aproximadamente 100 partes en volumen de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla es concentrada bajo presión reducida. Los cristales resultantes son recogidos por filtración, lavados con agua y secados, dando 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo- $\left[4,3-a\right]\left[1,4\right]$ -benzodiazepina, en forma de cristales incoloros. La recristalización

25

30

21.4.71



389602

a partir de acetona/n-hexano da agujas incoloras que funden a 226-227°C.

Análisis elemental.- Calculado para $C_{17}H_{13}ClN_4$:

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

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

Referencia 3

Se hace reaccionar 2-hidrazino-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, en cloroformo, con ortoformiato de etilo, en presencia de ácido p-toluensulfónico. Subsiguientemente se aplica correspondientemente el mismo método descrito en la referencia 2, con lo que se produce 8-nitro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepina, en forma de agujas de color amarillo pálido que funden a 271-272°C.

Referencia 4

Se efectúa el mismo método descrito en la referencia 2, empleando ortoacetato de etilo en vez de ortoformiato de etilo, con lo que se obtiene 1-metil-8-nitro-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepina, en forma de prismas amarillos que funden a 227-229°C.

Referencia 5

Se funden 3,3 partes de 2-(2-acetilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, por calentamiento a 215°C durante 10 min, bajo presión débilmente reducida. Tras enfriar, lo que resulta es recristalizado con acetato de etilo, dando 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepina, en forma de agujas incoloras que funden a 225-226°C. El producto coincide con el producido en la referencia 2.



274

389602

Referencia 6

5 A una solución de 1,6 partes de 7-cloro-2-hi-
drazino-5-(4-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepina en 50
partes en volumen de etanol se añaden 3 partes de ortoformiato de etilo. Se añaden a la mezcla 0,5 partes en volumen de ácido sulfúrico concentrado, con agitación. Tras 5 minutos, la mezcla de reacción es neutralizada con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido por eliminación del disolvente. Se añade agua al residuo,
10 con lo que se obtiene 8-cloro-6-(4-metoxifenil)-4H-s-triazolb [4,3-a] [1,4]-benzodiazepina, en forma de cristales. La recristalización a partir de acetona/aceta-
to de etilo da escamas de color amarillo pálido que funden a 216-217°C.

15

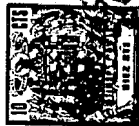
Referencia 7

El mismo método descrito en la referencia precedente es efectuado empleando ortoacetato de etilo en vez de ortoformiato de etilo, con lo que se obtiene 8-cloro-1-metil-6-(4-metoxifenil)-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4]-benzodiazepina, en forma de cristales. La recristalización a partir de metanol/cloroformo produce agujas incoloras que funden a 268-269°C.

20

Esta solicitud que corresponde a las presentadas en Japón los días, 27 de Marzo de 1970, bajo los números
25 25804/1970 y 25805/1970, 23 de Abril de 1970, bajo el
Nº 34950/1970 y 28 de Mayo de 1970, bajo el Nº 46637/1970, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

21.4.71



27

389602

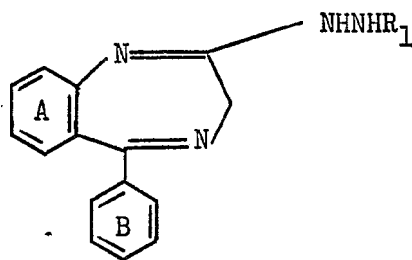
REIVINDICACIONES

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:

1. Procedimiento para producir un compuesto de fórmula general:

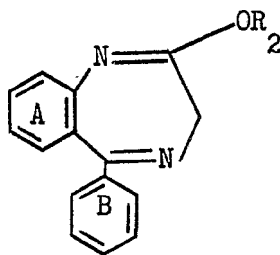
10



15

(donde R₁ es hidrógeno o acilo, y cada uno de los anillos A y B no tiene ningún sustituyente, o tiene uno o más sustituyentes elegidos de entre nitro, trifluorometilo, halógeno, alcoholo y alcoxi), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:

20



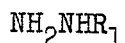
25

(donde R₂ es alcoholo inferior y los demás símbolos tienen el significado antes definido) con un compuesto de fórmula general:

30

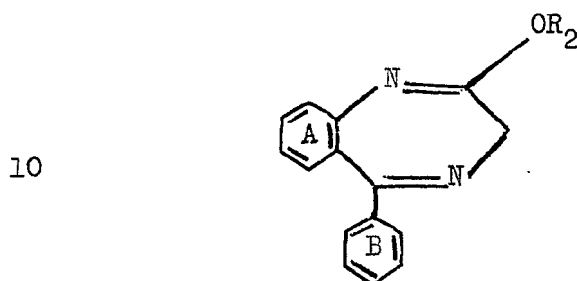
21.3.71

389602



(donde R_1 tiene el significado antes definido).

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



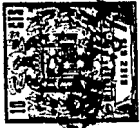
(donde R_2 es alcoholo inferior, y cada uno de los anillos
A y B no tiene ningún sustituyente, o tiene uno o más sus-
15 tituyentes elegidos de entre nitro, trifluorometilo, haló-
geno, alcoholo y alcoxi) es producido haciendo reaccionar
un compuesto de fórmula general:



(donde todos los símbolos tienen el significado antes de-
finido) con un compuesto de fórmula general:

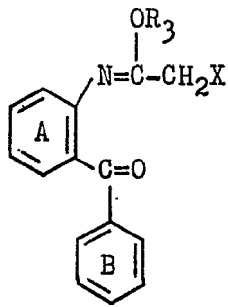


(donde X es halógeno y R_3 es alcoholo inferior definido por
 R_2), con lo que se produce un compuesto de fórmula general:



389602

27



5

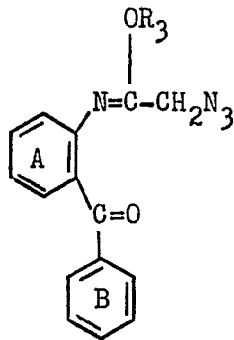
(donde todos los símbolos tienen el significado antes de-
finido); haciendo reaccionar el compuesto así producido
con un compuesto de fórmula general:

10



(donde M es un metal alcalino), con lo que se produce un
compuesto de fórmula general:

15



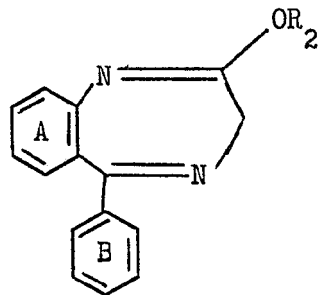
20

(donde todos los símbolos tienen el significado antes de-
finido); y finalmente sometiendo el compuesto así produci-
do a una reacción de cierre de anillo con reducción.

25

3. Procedimiento según la reivindicación

1, donde el compuesto de fórmula general:



30

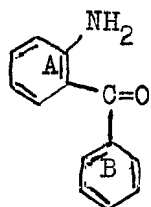
21.4.71

389602 -5



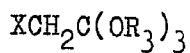
(donde R_2 es alcoholo inferior, y cada uno de los anillos A y B no tiene ningún sustituyente, o tiene uno o más sustituyentes elegidos de entre nitro, trifluorometilo, halógeno, alcoholo y alcoxi) es producido haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general:

10



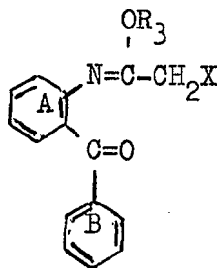
(donde todos los símbolos tienen el significado antes definido) con un compuesto de fórmula general:

15



(donde X es halógeno y R_3 es alcoholo inferior definido por R_2), con lo que se produce un compuesto de fórmula general:

20



25

(donde todos los símbolos tienen el significado antes definido), y haciendo reaccionar finalmente el compuesto así producido con amoniaco.

30

4.- Un procedimiento para producir nuevos de-

389602



rivados de la benzodiazepina.

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

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

5

3 FEB. 1972

Madrid,

P.A.

Alberto G. *[Signature]*
Per Fom

26.1.72
MCL