

413244

31 MAR



413244

P.-53.999

Case F 1755A Takeda
Case 59474 Div.

MEMORIA DESCRIPTIVA

F.c. 9-4-75

Int. Cl.:

C07D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

A nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad japonesa

establecida en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku,
Osaka, Japón

POR: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BEN
ZODIAZEPINA"

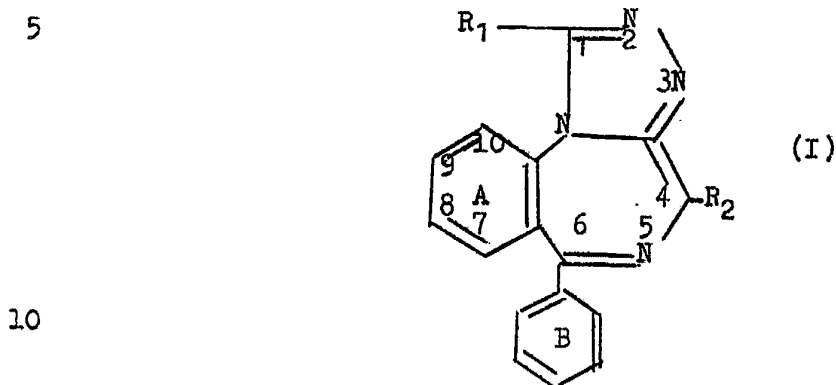
(Clase Internacional C07d)

413244

31



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

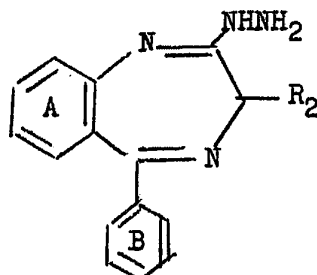


donde R_1 es hidrógeno o un radical de hidrocarburo, R_2 es hidrógeno o alcoholo inferior, y los respectivos anillos A y B están no sustituidos o sustituidos por uno o más grupos nitro, trifluorometilo, halógeno, alcoholo o alcoxi, y el átomo de nitrógeno en la posición 5- puede estar en forma de N-óxido.

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

25

413244



5

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.

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).

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

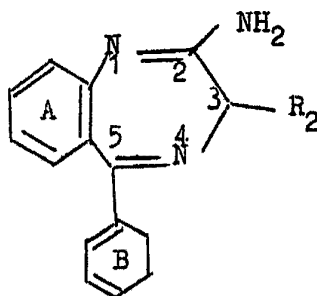
25

30.3.73

413244



5



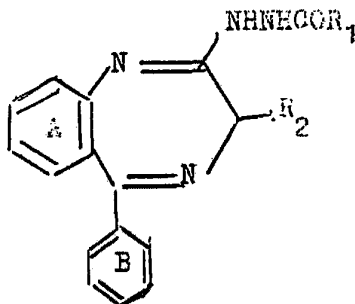
(II)

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

20



(IV)

25

30.3.73

413244

31



en donde 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,
y sometiendo después los compuestos (IV) a una reac-
5 ción de cierre del anillo.

Según el método de la presente invención,
los compuestos buscados (I) pueden producirse venta-
josamente desde un punto de vista industrial, es de-
cir, en elevado rendimiento, usando materiales de par-
10 tida fácilmente disponibles a bajo coste, y por medio
de procedimientos sencillos.

Haciendo referencia a la fórmula general
(I), como radical de hidrocarburo representado por
 R_1 , se mencionan generalmente los que tienen de 1 a
15 8 átomos de carbono, que incluyen alcoholos de hasta
seis átomos de carbono (por ej. metilo, etilo, pro-
pilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo,
amilo, hexilo, etc.), aralcoholo (por ej. bencilo,
fenetilo, etc) y arilo (por ej. fenilo, toluilo, clo-
20 rofenilo, 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
sustituídos o sustituídos por uno o más sustituyentes
25 que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados

413244



de entre nitro, trifluorometilo, halógeno (es decir cloro, flúor, bromo y yodo), alcoholo, tal como alcoholo inferior (por ej. metilo, etilo, propilo, etc.), y alcoxi tal como alcoxi inferior (por ej. metoxi, etoxi, etc).

Como se ha indicado anteriormente, en el método de la presente invención los compuestos (II) se dejan reaccionar con los compuestos (III) para dar los compuestos (IV). Esta reacción se efectúa preferiblemente en presencia de un disolvente, así como de un ácido. El disolvente a emplear en la reacción es preferiblemente polar, tal como metanol, etanol, piridina o dimetilformamida. El ácido a emplear en la reacción puede ser ácido inorgánico (por ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, etc.), ácido carboxílico orgánico (por ej. ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, etc) o ácido orgánico sulfónico (por ej. ácido p-toluensulfónico, ácido bencenosulfónico, etc). Estos ácidos pueden añadirse al sistema de reacción como tales o en forma de una sal de ácido adecuada, con bases (por ej. piridina, trietilamina, 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

413244



aproximadamente 2 moles por mol del compuesto
(II).

La cantidad de la acilhidrazina (III)
empleada es generalmente no inferior a aproximada-
5 mente 1 mol, y preferiblemente de aproximadamente 3
a aproximadamente 5 moles por mol del compuesto
(II). La reacción transcurre en general a tempera-
tura ambiente, pero puede ser efectuada con enfria-
miento o calentamiento, según se desee. Los deriva-
10 dos de acilhidrazinobenzodiazepina (IV) preparados
como anteriormente se someten a la reacción de cie-
rrre del anillo de cualquier manera adecuada, por
ejemplo como mezcla de reacción per se, o en una
forma aislada de pureza opcional.

15 El aislamiento del compuesto (IV) puede
efectuarse por medios convencionales conocidos per
se, por ejemplo evaporando el disolvent ϕ de la mez-
cla de reacción.

La reacción de cierre del anillo de la
20 presente invención se efectúa generalmente calentando
el compuesto (IV) en presencia o ausencia de un
disolvente. Aunque la temperatura necesaria para la
ciclodeshidratación varía según la clase de compues-
tos (II), generalmente está comprendida entre apro-
25 ximadamente 100° y aproximadamente 250°C. Pueden em

413244

31



plearse disolventes que tienen un punto de ebullición en este intervalo, 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 ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido p-toluensulfónico, etc), o ácidos de Lewis (por ej. cloruro de zinc, cloruro de aluminio, etc.) o el empleo de agentes deshidratantes (por ej. oxiclорuro de fósforo, pentóxido de fósforo, cloruro de tionilo, ácido polifosfórico, éster de polifosfato, etc) puede acelerar la reacción, y la ciclodeshidratación puede efectuarse a temperatura inferior (de aproximadamente 20° a aproximadamente 180°C). Por tanto, en estos casos pueden emplearse también disolventes con puntos de ebullición bajos (por ej. cloroformo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, benceno, etc). La reacción prolongada del compuesto (II) con el compuesto (III) en presencia de ácidos también causa la formación del compuesto (I) buscado.

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.



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

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)".

Ejemplo 1

Una mezcla de 2'7 partes de 2-amino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 2'4 partes de formilhidrazina, 50 partes en volumen de metanol y 1'2 partes en volumen de ácido acético glacial, se somete a reflujo durante 1'5 horas. Las pequeñas cantidades de materiales insolubles se separan por filtración, y el filtrado es concentrado, y después se le añade agua. Los cristales así formados se recuperan por filtración, con lo que se obtiene 8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo(4,3-a)(1,4)benzodiazepina cristalina. La recristalización a partir de acetato de etilo da escamas incolo

413244



ras que funden a 225-227°C.

Ejemplo 2

5 Una mezcla de 2'7 partes de 7-cloro-2-hidra
zino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 2'4 partes de for
milhidrazina, 50 partes en volumen de metanol y 1'2
partes de ácido acético glacial, se agita a temperatu
ra ambiente, con lo que los cristales se disuelven
10 gradualmente, y después se forman nuevos cristales. La
agitación 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-benzo
diazepina cristalina. La recristalización a partir de
15 cloroformo-metanol da prismas incorloros que funden a
161-162°C (con formación de espuma). Este producto es
un aducto de 1/2 mol de metanol.

Ejemplo 3

20 3'3 partes de la 7-cloro-2-(2-formilhidrazi
no)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina preparada según el
Ejemplo 2 se calientan en un baño de aceite a 180°C,
con lo que los cristales se funde con formación de es-
25 puma, y después se solidifican. La espumación desapare-



413244

ce en aproximadamente 10 minutos. Después, el produc-
to sólido es recristalizado a partir de acetona-n-hexa-
no, con lo que se obtiene 8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo
lo(4,3-a)(1,4)benzodiazepina, en forma de escamas in-
5 coloras que funden a 226-227°C. Este producto es exac-
tamente idéntico que el compuesto preparado en el Ejem-
plo 1.

Ejemplo 4

10

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
15 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.

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

25

Ejemplo 5

30.3.73

413244

31



Una mezcla de 2'7 partes de 2-amino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 3 partes de acetilhidrazina, 50 partes en volumen de metanol y 1'2 partes en volumen de ácido acético glacial, se agita a temperatura ambiente. Los cristales se disuelven en aproximadamente 30 minutos, y después se forman nuevos cristales. Después de 1'5 horas, los nuevos cristales se recuperan por filtración. El procedimiento da 2-(2-acetilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en forma de cristales. La recristalización a partir de metanol da cristales pulverulentos que funden a 202-204°C (con espumación).

Ejemplo 6

3'3 partes de 2-(2-acetilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada por el procedimiento del Ejemplo 5, se funden por calentamiento a 215°C durante 10 minutos, bajo una presión ligeramente reducida. Después de enfriarla, la sustancia fundida es recristalizada a partir de acetato de etilo, con lo que se obtiene 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.

Ejemplo 7

30.3.73

413244



Una mezcla de 3'3 partes de 2-(2-acetilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada 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 enantihidrazina, 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-enantihidrazino)-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).

25

413244



Ejemplo 9

Una mezcla de 30 partes de ácido polifosfórico y 1'98 partes de 7-cloro-2-(2-enantihidrazino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada por el procedimiento del Ejemplo 8, se calienta a 170-180°C 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 SO_4Na_2 . El disolvente se extrae por destilación, dando 8-cloro-1-hexil-6-fenils-triazolo(4,3-a)(1,4)benzodiazepina. La recristalización a partir de acetona acuosa da escamas incoloras que funden a 75-88°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).

20

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

25

413244

31



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 recristalización a partir de acetona acuosa da escamas incoloras que funden a 75-78°C (reblandecimiento). Este producto es idéntico al compuesto preparado en el Ejemplo 9.

10

Ejemplo 11

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).

25

Ejemplo 12

30.3.73

- 15 -

413244

31



Una mezcla de 400 partes de ácido polifos-
fórico y 38'8 partes de 2-(2-benzoilhidrazino)-7-clo-
ro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada por el
procedimiento del Ejemplo 11, se calienta a 150°C
5 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)ben-
zodiazepina en forma de cristales. La recristaliza-
ción a partir de acetato de etilo da agujas incoloras
10 que funden a 191-192°C.

Ejemplo 13

3'9 partes de 2-(2-benzoilhidrazino)-7-clo
15 ro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada por el
procedimiento del Ejemplo 11, se funden por calenta-
miento a 215°C durante aproximadamente 15 minutos,
bajo una presión reducida. Después de enfriarlo, el
producto sólido se recristaliza a partir de acetato
20 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 193-194°C. Este produc-
to es idéntico al compuesto preparado en el Ejemplo
12.

25

413244

31



Ejemplo 14

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

Ejemplo 15

15 Una mezcla de 50 partes de ácido polifosfó-
rico 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
después se trata de manera similar a la empleada en
20 el Ejemplo 9. El procedimiento anterior da 1-bencil-
8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo(4,3-a)(1,4)benzodiazepi-
na. La recristalización a partir de acetato de etilo
da pilares incoloros que funden a 190-192°C, mientras
que la recristalización a partir de metanol da agu-
25 jas incoloras que funden a 101-103°C (con espumación).

413244



Estos últimos cristales contienen 1 mol de metanol de cristalización.

Ejemplo 16

5

4 partes de 7-cloro-2-(2-fenilacetilhidrazino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada como en el Ejemplo 14, se funden por calentamiento a 230°C durante aproximadamente 10 minutos, bajo una presión reducida. Después de enfriarlo, el sólido resultante producido 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 producto es idéntico al compuesto preparado en el Ejemplo 15.

Ejemplo 17

20

Una mezcla de 2'86 partes de 4-N-óxido de 2-amino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 2'96 partes de acetilhidrazina, 50 partes en volumen de metanol, y 1'2 partes en volumen de ácido acético glacial, se agita a temperatura ambiente, con lo que los cristales se disuelven gradualmente, y se forman nue-

413244



vos cristales. Después de 6 horas, los cristales se recuperan por filtración. El procedimiento da 4N-óxido de 2-(2-acetilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en forma de cristales. La recristalización a partir de dimetilformamida-agua da agujas finas incoloras que funden a 256-258°C.

Ejemplo 18

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

20

Ejemplo 19

Una mezcla de 2'8 partes de 2-amino-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 2'4 partes de formilhidrazina, 50 partes en volumen de metanol, y 1'2 partes en volumen de ácido acético glacial, se some-

413244



te a reflujo 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 filtración. El procedimiento da 8-nitro-6-fenil-4H-3-triazolo(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.

10

Ejemplo 20

Una mezcla de 5'6 partes de 2-amino-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, 7'4 partes de acetilhidrazina, 100 partes en volumen de etanol y 2'4 partes en volumen de ácido acético glacial, se agita a temperatura 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 procedimiento da 2-(2-acetilhidrazino)-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en forma de cristales. La recristalización a partir de dimetilformamida-agua produce agujas finas amarillas que funden a 184-185°C (con espumación). Estos cristales contienen 1/2 mol de agua de cristalización.

25

413244



Ejemplo 21

3'37 partes de 2-(2-acetilhidrazino)-7-ni-
tro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada por el
procedimiento del Ejemplo 20, se calientan a 195°C
5 bajo una presión ligeramente reducida, con lo que los
cristales funden con formación de espuma. El calenta-
miento se continúa durante aproximadamente 30 minutos
hasta que desaparece la espuma. La recristalización
de la sustancia fundida a partir de acetona da 1-me-
10 til-8-nitro-6-fenil-4H-s-triazolo(4,3-a)(1,4)benzo-
diazepina en forma de prismas amarillos. Punto de fu-
sión: 230-231°C.

Ejemplo 22

15
A una disolución de 3'37 partes de 2-(2-ace-
tilhidrazino)-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
20 partes de oxiclорuro de fósforo. La mezcla se calien-
ta sobre un baño de agua hirviendo durante 1 hora, y
después el disolvente se extrae por destilación bajo
presión reducida. Al residuo se añade agua de hielo,
y después se somete a extracción con cloroformo. La
25 capa de cloroformo se lava con una disolución acuosa

413244



saturada de bicarbonato de sodio, y se seca sobre SO_4Na_2 . Después 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 reorista
5 lización a partir de acetona da prismas amarillos que funden a 228-230°C. Este producto es idéntico al compuesto preparado en el Ejemplo 21.

Ejemplo 23

10

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-fenil-4H-s-triazolo(4,3-a)(1,4)benzodiazepina en forma de prismas amarillos.
15

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Japón, con fecha 23 de Octubre de 1.969, bajo el Número 84870/1969, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad
20 Industrial.

25

30.3.73

413244



5

- REIVINDICACIONES -

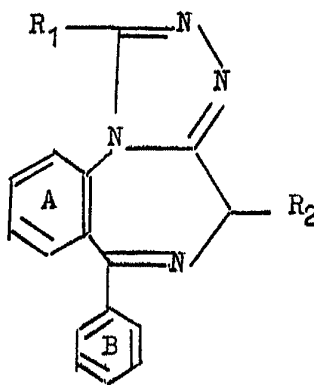
10

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

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

20



25

30.3.73

Be

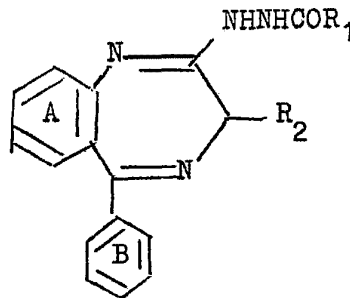
413244

31 1973



(en que R_1 es hidrógeno o un radical hidrocarbonado, R_2 es hidrógeno o alcoholo inferior, 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 la forma de N-óxido), caracterizado porque comprende someter a una reacción de cierre de anillo a un derivado de acilhidrazinobenzodiazepina de la fórmula general

10



15

en que todos los símbolos tienen los mismos significados que antes y el átomo de nitrógeno en la posición 4 puede estar en la forma de N-óxido.

20

2ª.- Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina.

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

25

30.3.73

- 24 -

Rg

413244



Esta Memoria consta de veinticinco hojas
escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 31 MAR. 1973

P.A.

A handwritten signature in cursive script, underlined with a horizontal line.

30.3.73/RTA.-

Rey