

4 1 3 7 3 2



413732

P.- 54.207

413732

Case No.  
F. 1763 B.  
Div.

**Memoria descriptiva**

F.e. 18-4-75

Int. Cl.:	C07D

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

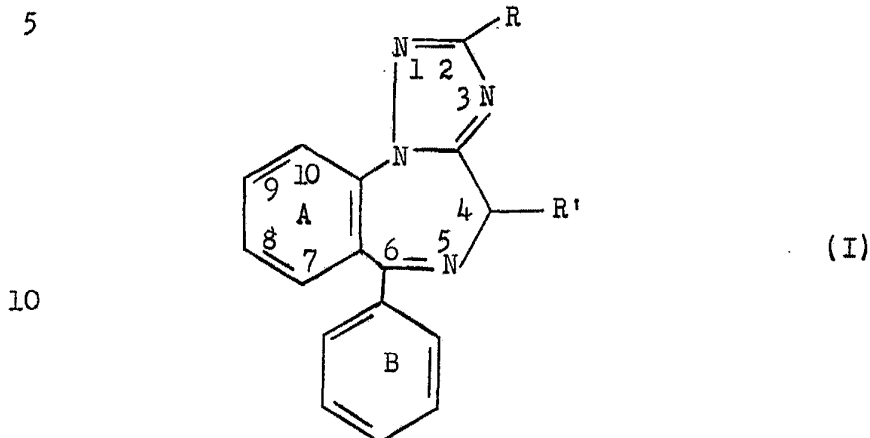
entidad / ~~de nacionalidad~~ japonesa

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

por: "UN METODO DE PREPARAR DERIVADOS DE 1,4-BENZODIAZEPINA"

(Clase Internacional C07d)

Esta Invención se refiere a un método de preparación de un producto intermedio para obtener un derivado, nuevo y útil, de s-triazolo [1,5-a] [1,4]benzodiazepina, de fórmula general



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. Este producto intermedio responde a la fórmula general IV que aparece más adelante.

15

20

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), alquenilo (por ejemplo, vinilo, 2-propenilo y

25

30

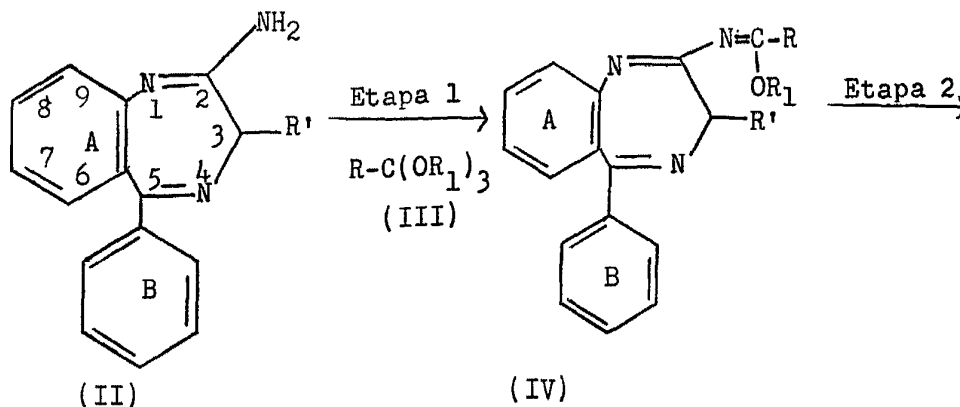


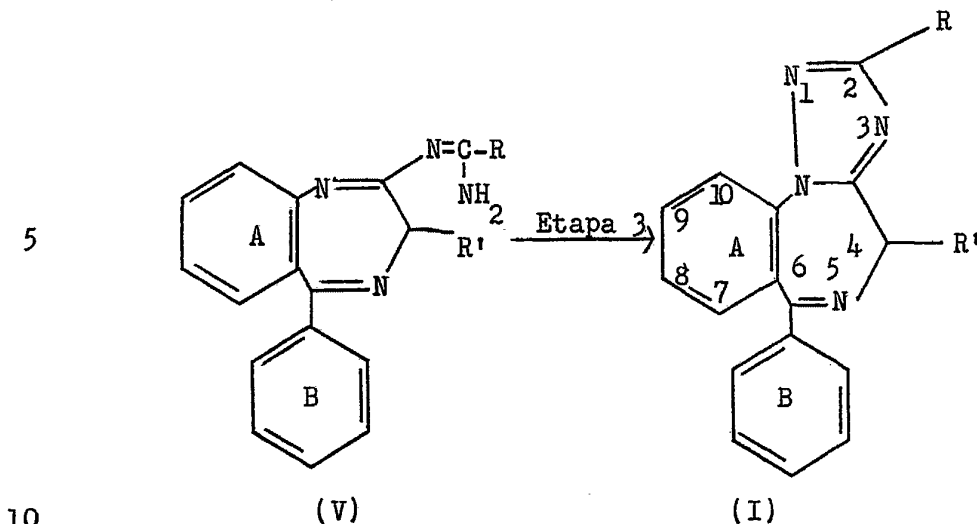
2-butenilo), alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi), acilamino (por ejemplo acetilamino, y benzoilamino), halógeno (por ejemplo, cloro, bromo flúor y yodo) o nitro.

5 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).

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

20





en donde R, R' y los anillos A y B tienen el mismo significado indicado anteriormente, R<sub>1</sub> es alcoholo 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 1

20 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 res-

# 413732



pecto 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).

## 10 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.

15 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).

20 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

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

30 La reacción de ciclización se lleva a cabo tratando el compuesto (V) con un agente oxidante adecuado. El agente oxidante puede ser, por ejemplo, tetraacetato de plomo, una sal de un ácido hipohalogenoso (por ejem-

413732



plo, 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).

5 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).

10 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 emplee el tetraacetato de plomo, se emplean, preferiblemente, ácido acético, hidrocarburos (por ejemplo benceno y tolueno) y una de sus mezclas. En general,  
15 la reacción de ciclización tiene lugar, de preferencia, a una temperatura comprendida entre 0° y 30°C, pero si es necesario, la reacción se lleva a cabo a una temperatura fuera del intervalo anterior.

20 El derivado de s-triazolo [1,5-a] [1,4]-benzodiazepina, de fórmula (I), así obtenido, puede aislarse en la 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  
25 ejemplo, clorhidrato y sulfato). La serie de reacciones anteriores pueden llevarse a cabo etapa a etapa o de una vez.

30 En el caso en que el átomo de nitrógeno en la posición 5 del compuesto (I) vaya acompañado de un átomo de oxígeno, el átomo de oxígeno puede eliminarse,

413732

-2 MAR

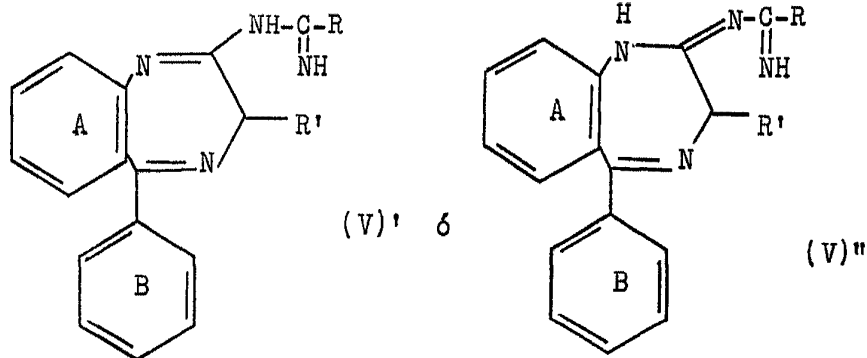


si es necesario, por reducción con un agente desoxigenante adecuado, tal como un trihaluro de fósforo (por ejemplo, tricloruro de fósforo), o por hidrogenación catalítica.

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

5

10



15

donde R, R' y los anillos A y B tienen el mismo significado 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.

20

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 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.

25

30

Los compuestos (I), (IV) y (V), producidos mediante el método de esta Invención, y sus sales de ácido,

24-4-73

413732



1973

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 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, por día, para los adultos, en administración por vía oral. 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 cloro-

413732



formo. 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  
5 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.  
10 Por recristalización en acetato de etilo se obtienen agujas incoloras, que funden a 174° - 175°C.

Análisis elemental:

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

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

15 Encontrado:

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

Ejemplo 2

A una solución de 2 partes de 2-acetamidino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, preparada en  
20 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. La mezcla se mezcla con agua después de unos  
25 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 destila el disolvente y se trata el  
30 residuo con éter isopropílico, con lo que se obtiene la

413732



1973

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 incolores, que funden a 167° - 168°C.

5

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

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

10

### Ejemplo 3

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 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]benzodiazepina. Por recristalización en éter isopropílico se obtienen prismas incolores, que funden a 167° - 168°C.

15

20

25

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

### Ejemplo 4

30

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 du-

24-4-73

413732



5 rante 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 me-  
tanol amoniacal al 10%. La solución se mantiene en repo-  
so a temperatura ambiente durante una hora, aproximadamen-  
te, y a continuación se destila metanol. Por trituración  
con éter isopropílico se obtiene, como cristales, la 7-clo-  
10 ro-5-fenil-2-propionamidino-3H-1,4-benzodiazepina. Por  
recristalización en éter isopropílico se obtienen crista-  
les incoloros que funde a 146° - 147°C.

Análisis elemental

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

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

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

Ejemplo 5

20 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 tetraacetato de plomo, gradualmente.  
La mezcla se agita durante unos 10 minutos, y se añade agua  
a continuación. La capa bencénica se trata de la misma for-  
25 ma indicada en el Ejemplo 2, con lo que se obtiene, en  
forma de cristales, la 8-cloro-2-etil-6-fenil-4H-s-triazolo  
lo[1,5-a][1,4]benzodiazepina. Por recristalización  
en éter isopropílico-n-hexano, se obtienen prismas inco-  
loros que funden a 110° - 112°C.

413732



Análisis elemental

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

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

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

5

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 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 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.

25

Este sulfato se neutraliza con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae con cloroformo. La capa cloroformica 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]

30

24-4-73

413732



[1,4]benzodiazepina, como cristales, en forma libre. La  
recristalización en éter isopropílico-n-hexano, proporcio-  
na prismas incoloros que funden a 110° - 112,5°C.

5 Este producto es idéntico al producto obte-  
nido en el Ejemplo 5.

#### Ejemplo 7

Una mezcla de 2,8 partes de 2-amino-7-ni-  
tro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina y 16 partes de ortoace-  
10 tato 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 mi-  
nutos, se concentra la mezcla a presión reducida hasta la  
15 mitad de volumen, aproximadamente, a una temperatura in-  
ferior a 45°C.

Se recogen por filtración los cristales  
resultantes, con lo que se obtiene la 2-acetamidino-7-ni-  
tro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, como cristales. Por  
20 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  
25 Encontrado : C, 63,59; H, 4,45; N, 21,89

#### Ejemplo 8

A una solución de 1,6 partes de 2-aceta-  
midino-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina preparada en  
30 el Ejemplo 7, en 50 partes (en volumen) de metanol, se aña-

413732



den, gota a gota, 10 partes (en volumen) de una solución acuosa de hipoclorito sódico (concentración 1,75 molar) en friando 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, aproximadamente, a presión reducida, añadiéndose agua a continuación, con lo que se obtiene, como cristales, la 2-metil-8-nitro-6-fenil-4H-s-triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepina.

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

Análisis elemental

Calculado para  $C_{17}H_{13}N_3O_2$

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

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

Ejemplo 9

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

Análisis elemental

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

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

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

24-4-73

413732



Ejemplo 10

5 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  
10 residuo se trata con éter isopropílico, con lo que se ob-  
tiene, en forma de cristales, la 7-cloro-2-(alfa-etoxietili-  
denamino)-5-(para-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepina. La re-  
cristalización en éter isopropílico proporciona láminas in-  
coloras que funden a 142° - 143°C.

15 Este producto es idéntico al producto obte-  
nido en el Ejemplo 9.

Ejemplo 11

20 Se añaden 3,7 partes de 7-cloro-2-(alfa-  
etoxietiliden)-amino-5-(para-metoxifenil)-3H-1,4-benzodia-  
zepina, 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 disolven-  
te, el residuo se trata con éter, con lo que se obtiene la  
2-acetoamidino-7-cloro-5-(para-metoxifenil)-3H-1,4-benzo-  
diazepina, como cristales. Por recristalización en aceto-  
25 na se obtienen escamas incoloras que funden a 136° - 138°C.

Ejemplo 12

30 A una solución de 3,4 partes de 2-acetoami-  
dino-7-cloro-5-(para-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepina,  
preparada en el Ejemplo 11, en 10 partes (en volumen) de

413732



metanol, se añaden, gota a gota, 20 partes (en volumen) de una solución acuosa de hipoclorito sódico (concentración 1,75 molar). La mezcla se agita durante unos 10 minutos, y a continuación se destila el metanol. El residuo se mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se elimina el disolvente por destilación y el residuo se trata con éter isopropílico obteniéndose la 8-cloro-2-metil-6-(para-metoxifenil)-4H-s-triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepina como cristales. Por recristalización en éter 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  
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 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 solución se mantiene en reposo durante unos 15 minutos. Una vez concluida la reacción, se destila etanol a presión reducida. El residuo se trata con acetato de etilo, con lo que se obtiene la 2-acetoamidino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina 4N-óxido, en forma de cristales.



413732



2-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepi  
na-5N-óxido en 100 partes (en volumen) de cloroformo, se  
añaden 0,9 partes (en volumen) de tricloruro de fósforo.  
Después de calentar a reflujo durante 3 horas, se neutra-  
liza la solución con solución acuosa saturada de bicarbo-  
nato sódico. La capa clorofórmica se lava con agua se se-  
ca sobre sulfato sódico anhidro y se separa por destila-  
ción el disolvente. Por tratamiento del residuo con éter  
isopropílico se obtiene la 8-cloro-2-metil-6-fenil-4H-s-  
triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepina, en forma de cris-  
tales. Por recristalización en éter etílico se obtienen  
prismas incoloros, que funden a 167° - 169°C.

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

Esta solicitud que corresponde a la presen-  
tada en Japón, el día 15 de Noviembre de 1.969, bajo el  
Nº 91720/69 se acoge a los beneficios del artículo 51 del  
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### REIVINDICACIONES

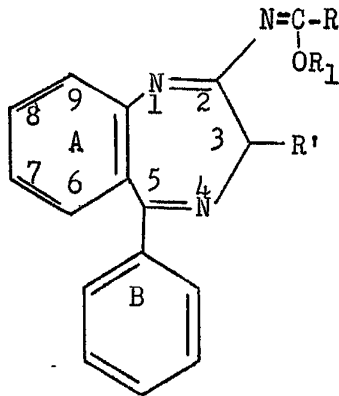
Los puntos de invención, propia y nueva,  
que se presentan para que sean objeto de esta solicitud  
de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son  
los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un método de preparar derivados  
de 1,4-benzodiazepina que tienen radicales de imida-éster  
en la posición 2, de la fórmula general

413732



5

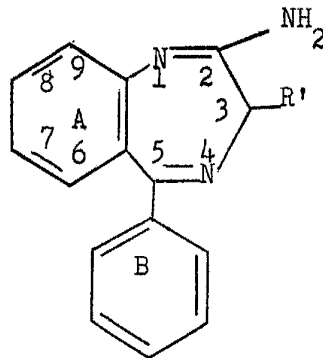


10

en que R es un radical hidrocarbonado, R' es hidrógeno o alcoholo inferior, R<sub>1</sub> es alcoholo inferior, y 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 4 está acompañado o no acompañado por un átomo de oxígeno, que comprende hacer reaccionar derivados de 2-amino-1,4-benzodiazepina de la fórmula general

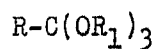
15

20



25

en que R' y los anillos A y B tienen los mismos significados que se definen anteriormente, y el átomo de nitrógeno en posición 4 está acompañado o no acompañado por un átomo de oxígeno, con un orto-éster que tiene la fórmula general



30

*MCE*

en que R<sub>1</sub> es alcoholo inferior y R tiene el mismo significado que se define anteriormente.

413732



2ª.- Un método de preparar derivados de  
1,4-benzodiazepina.

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

5 Esta Memoria consta de veinte hojas escri-  
tas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

-2 MAYO 1973

ALBERTO DE ENCISO  
Por medio de

A handwritten signature in dark ink, appearing to be "Alberto de Enciso".

ME

24-4-73

- 20 -