

424067

P-56.795
Serie: 2066/
2109/2116/
Code: 750 LIPHA

MEMORIA DESCRIPTIVA

JT



para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE
PHARMACEUTIQUE

424067

entidad francesa

establecida en 115, rue Lacassagne, 69003 Lyon,
Francia.

por : "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DIMIDRO-5,6/4H/-(s)-
TRIAZOLO-[4,3-a]-BENZODIAZEPINAS-1,5.

(Clase Internacional C07d)

FC-10-12-75

Int. Cl. C07D//A61K

424067



F.- 56.795

SERIE: 2066/2109/2116
CODE: 750 LIPHA

5

El presente invento se refiere a nuevas dihidro-
-5,6- $\overline{[4H]}$ -(s)-triazolo- $\overline{[4,3-a]}$ benzodiazepinas-1,5, su
preparación y sus aplicaciones principalmente como me
dicamentos.

10

El invento también se refiere a los intermedios
de síntesis que permiten obtener los nuevos productos.

15

Algunas (s)-triazolo- $\overline{[4,3-a]}$ benzodiazepinas-1,4,
sobre todo las sustituidas por fenilo en la posición 6
han sido ya mencionadas, como poseedoras de un efecto
pronunciado sobre el sistema nervioso central. Así,
J-B Hester y col (J of med. Chem. 1971 p. 1078 - 1081)
describen una serie química estrechamente relacionada
con las benzodiazepinas-1,4 sustituidas por fenilo en
la posición 5, estudiada anteriormente por G.A. Archer
y L.H. Sternbach (J. Org. Chem. 29, 231, 1964).

20

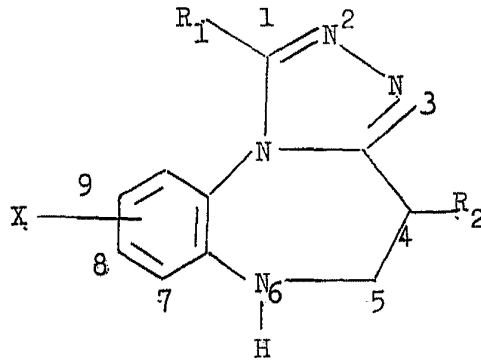
Según el presente invento se ha encontrado una
nueva serie : las dihidro-5,6- $\overline{[4 H]}$ -(s)-triazolo $\overline{[4,3-a]}$
benzodiazepinas-1,5, representada por la fórmula gene-
ral

25

424067



5



10

en la cual X es un componente del grupo constituido por hidrógeno, un halógeno en posición 8 ó 9, un radical alcox*u* inferior; R₁ es un componente del grupo constituido por los radicales fenilo, fenilo sustituido por un halógeno en posición para, un radical alcoholo en posición para y alcox*u* inferior en posiciones para y orto, naftilo, furilo-2 y tienilo-2; R₂ es un componente del grupo constituido por hidrógeno o un radical alcoholo inferior.

20

Preferiblemente según el invento, los radicales alcoholo inferior, alcox*u* inferior y un halógeno, se refieren respectivamente a los radicales metilo, metoxi y cloro.

25

Se ha descubierto de forma completamente inesperada que ciertas triazolobenzodiazepinas sustituidas del

424067



invento poseen un efecto analgésico y/o anti-inflamato-
rio muy pronunciado estando desprovistas de acción so-
bre el sistema nervioso central como tranquilizantes.
La estructura de los nuevos compuestos no es habitual,
5 pero sorprende, en la indicación considerada.

La actividad analgésica de esta nueva serie está
estrechamente vinculada a la estructura antes menciona-
da de la fórmula (I).

La sustitución del resto bencénico en posición 1
10 por un metilo, piridil-4, o bifenilo anula totalmente
o en gran parte la actividad analgésica.

Cuando R_1 no corresponde a un resto aromático, tal
como por ejemplo ciclohexilo o isopropenilo o cuando
los sustituyentes en el núcleo fenilo se encuentran en
15 una posición diferente de las indicadas anteriormente
(por ejemplo cloro en posición orto, metilo en posición
orto o meta) los productos son inactivos como analgési-
cos o anti-inflamatorios.

En general, en la estructura de los compuestos más
20 activos R_2 es un radical alcohilo inferior preferible-
mente metilo. Pero en algunos casos, la sustitución
del grupo metilo por hidrógeno proporciona compuestos
más activos que los análogos metilados, pero igualmente
una toxicidad más elevada.

25 Los compuestos del invento han sido elegidos por

424067



sus actividades biológicas según técnicas descritas.
El eritema a los rayos U.V. en el cobaya se determinó
según el método de C.V. WINDER et al, Arch, Int. Phar
macodyn, 116, 261-1958. El edema a la carragenina se
5 determinó según el método de C.A. Winter et al - Proc.
Soc. Exp. Biol. med. 1962, 111, 544-7. La actividad
analgésica (ensayada en ácido acético) se determinó se
gún el método de R. Koster Federation proc. 1959, 18,
412, Las muestras utilizadas fueron :

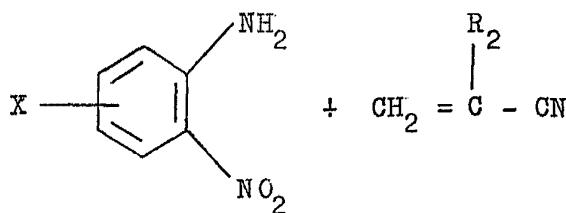
10

a) para el ensayo analgésico con ácido acético:
ácido acetilsalicílico;

b) para el ensayo anti-inflamatorio
15 { carragenina: fenil-butazona
{ U.V. : ácido acetilsalicílico

El procedimiento de preparación de los productos
de fórmula I se describe en el cuadro siguiente:

20



base tal como trime
tilbencil-hidroxiama
nio ó colina.

éter cíclico tal co
mo tetra-hidrofurano
o dioxano.

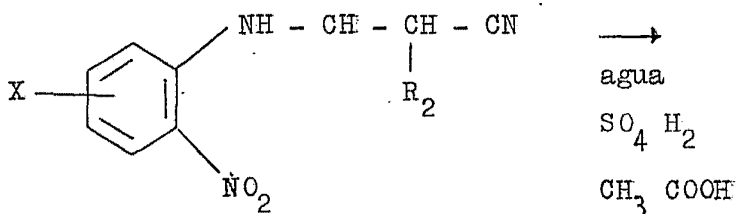
25

424067



2-nitro-anilina acrilonitrilo
eventualmente sustituida sustituido

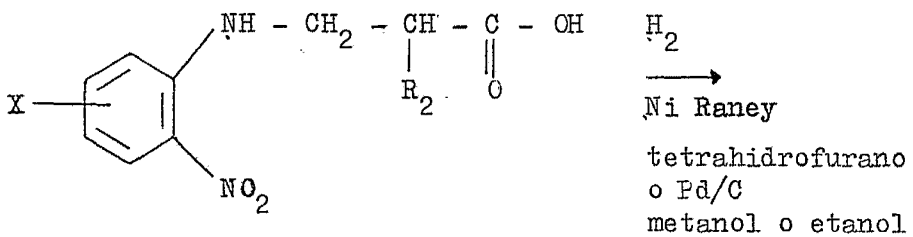
5



10

nitro - 2' N -
(ciano-2-etil)-anilina sustituida en la posición 2

15

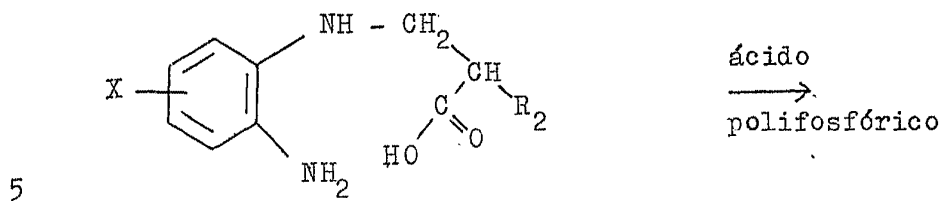


20

ácido (nitro-2'-anilino)-
-propiónico sustituido en la posición 2

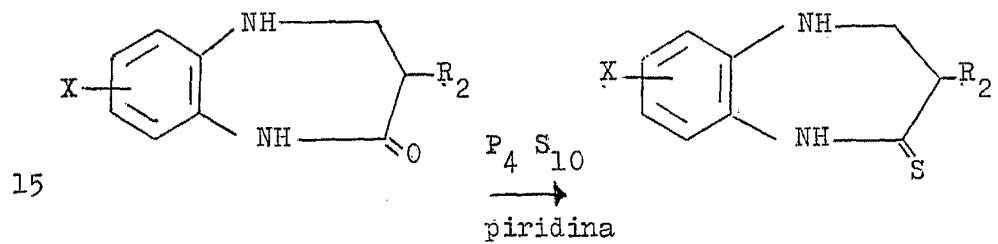
25

424067



ácido (amino-2'-anilino)-
propiónico sustituido en la posición 2

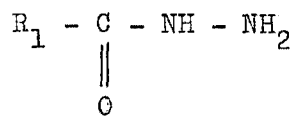
10



tetrahydro - 2,3,4,5 $\overline{[1 H]}$
benzodiazepina-1,5-ona-2
sustituida

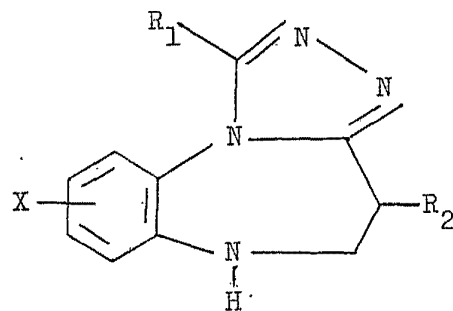
tetrahydro-2,3,4,5 $\overline{[1 H]}$ -
benzodiazepina-1,5-tiona-2
sustituida

20



25

aróilhidrazida susti
tuida

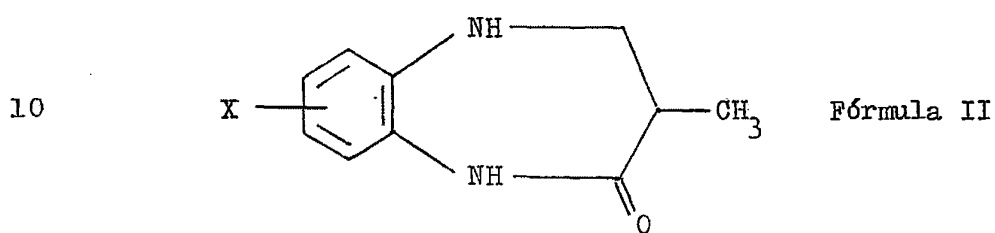


424067

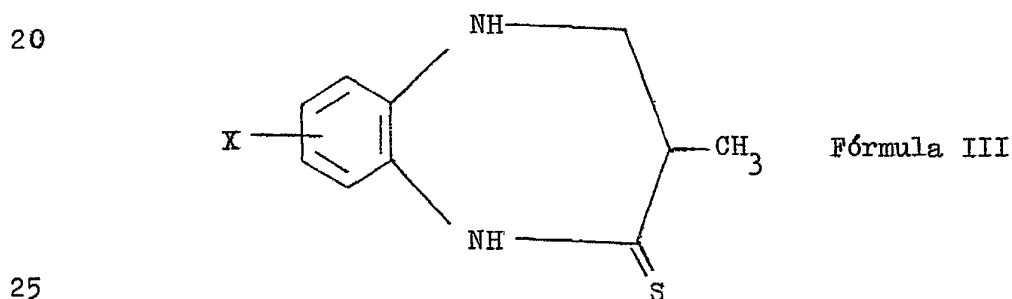


Los sustituyentes X, R₁, y R₂ tienen los significados indicados anteriormente.

Las nuevas tetrahidro-2,3,4,5[1 H]-benzodiazepinas-
-1,5-onas-2 y tetrahidro-2,3,4,5[1 H]-benzodiazepinas-
5 -1,5-tionas-2 de fórmulas II y III.



15 en la cual X es un componente del grupo constituido por hidrógeno y al menos un halógeno, un radical alcoxi inferior y R₂ un radical alcoholo inferior.
y de fórmula III



424067



5 en la cual X es un componente del grupo constituido por hidrógeno, y al menos un halógeno, un radical alcoxí inferior y R₂ un radical alcohilo inferior, utilizables principalmente como productos intermedios de las nuevas triazolobenzodiazepinas de fórmula I, forman parte del invento.

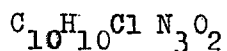
A continuación se dan unos ejemplos que ilustran el invento sin limitarlo.

10

EJEMPLO nº 1 :

Cloro-4'-nitro-2'-N-(metil-2-ciano-2-etil)-anilina
(Fórmula IV)

15



P.M. 239,64

20 Se disuelven : 86,3 g (0,5 mol) de cloro-4-nitro-2-anilina en 270 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 67 g (1 mol) de metacrilonitrilo y 16 ml de una solución metanólica al 40 % de trimetilbencil-hidroxiamonio, conocida con el nombre comercial de "Triton B". Después de calentamiento a reflujo durante 6 horas, y evaporación del disolvente, el residuo sólido se lava
25 con agua, se recogen 109,2 g de sólido pardo, P.F. =

18-2-74

- 9 -

424067

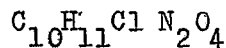


= 76-78°C. Dicho producto contiene aún anilina de par-
tida. Después de recristalización en 1100 ml de etanol,
con un rendimiento de 79,8 g = 66,6 % (rendimiento teó-
rico : 120 g) se obtiene un producto de P.F. = 110-
5 -111°C. Se identifica por análisis de su derivado,
descrito en el ejemplo siguiente.

EJEMPLO n° 2 :

10

Acido (cloro-4'-nitro-2'-anilino)-metil-2-propiónico
(Fórmula V):



P.M. 258,65

15

Se prepara una solución de : 60 ml de SO_4H_2 con-
centrado en 60 ml de agua y 60 ml de ácido acético. A
ésta se añaden :

20

80 g (1/3 mol) de cloro-4'-nitro-2'-N-(metil-2-
-ciano-2-etil)-anilina. Después de calentamiento a re-
flujo durante 45 minutos, la mezcla reaccionante se
vertió en agua. Después de filtrado con succión del
sólido formado, éste se disuelve en una lejía de
 CO_3Na_2 al 10 %. Después de filtración y lavado con
25 acetato de etilo, la solución acidulada con HCl, da

424067



67,4 g de sólido amarillo. Rendimiento 78,2 %. P.F. =
= 162-164°C. Después de recristalización (2 g en 30
ml de etanol). P.F. = 163-164°C

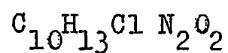
5 Análisis elemental:

	C %	H %	Cl %	N %
Calculado	46,42	4,29	13,71	10,83
Encontrado	46,39	4,30	13,75	10,82

10

EJEMPLO nº 3 :

Acido (amino-2'-cloro-4'anilino)-metil-2-propiónico
15 (Fórmula VI)



P.M. 228,67

20 Se hidrogenan en un autoclave de 1 litro, 48 g
(1/5,36 mol) de ácido (cloro-4'-nitro-2'-anilino)-
-metil-2-propiónico, en 480 ml de tetrahidrofurano,
en presencia de 10 g de níquel Raney. Presión de H₂
en frio : 135 kg. Disminución de la presión (calc.
24,5 kg- real 30 kg). Temperatura : 70-90°C. Dura-
25 ción : 2 h 30.

424067



5 Después de filtración del catalizador y evaporación del disolvente, se obtienen 44 g de sólido pardo rojizo, que se recristaliza en una mezcla alcohol-agua $\overline{10 : 7}$ en presencia de carbón decolorante. Con un rendimiento de 33,3 g = 78 % (rendimiento teórico : 42,6 g) se obtiene un producto de P.F. = 99-101°C. Después de recristalización en una mezcla alcohol-agua dicho producto tiene un P.F. = 117-118°C (producto rosa).

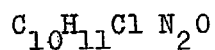
10

Análisis ponderal :

	C %	H %	Cl %	N %
Calculado	52,52	5,73	15,51	12,25
15 Encontrado	52,50	5,76	15,56	12,23

EJEMPLO nº 4 :

20 Cloro-8-metil-3-tetrahydro-2,3,4,5- $\overline{1 H}$ -benzodiazepina-
-1,5-ona-2 (Fórmula VII)



P.M. = 210,65

25 Se calienta a reflujo durante 45 minutos : 11,5 g

424067



(1/20 mol) de ácido (amino-2'-cloro-4'-anilino)-metil-
-2-propiónico, 140 ml de benceno, 10 ml de ácido orto
fosfórico al 85 % y 15,5 g de anhídrido fosfórico. Se
5 decanta la capa bencénica, el residuo aceitoso se di-
suelve en agua (enfriamiento exterior), se neutraliza
con una lejía de NaOH diluida y el sólido se filtra
con succión, se lava con agua, y se seca. Se obtiene
con un rendimiento de 9,1 g = 86,6 % (rendimiento teó
rico : 10,5 g) un producto beige de P.F. = 189-191°C.
10 Después de recristalización (en 240 ml de acetato de
etilo) se obtiene un producto blanco, P.F. = 195-196°C.

Análisis ponderal :

15		C %	H %	Cl %	N %
	Calculado	57,01	5,26	16,83	13,30
	Encontrado	56,99	5,25	16,85	13,28

20 EJEMPLO nº 5 :

Cloro-8-metil-3-tetrahydro-2,3,4,5- \int 1 H \int -benzodiazepina-
-1,5-tiona-2 (Fórmula VIII)

25 $C_{10}H_{11}ClN_2S$ PM = 226,72

424067



Se disuelven : 10,5 g (1/20 mol) de cloro-8-metil-
 -3-tetrahidro-2,3,4,5- $\overline{[1 H]}$ -benzodiazepina-1,5-ono-2,
 en 50 ml de piridina. Se añaden 4,1 g (1/100,8 mol)
 de P_4S_{10} (reacción exotérmica; T de 28° a 40°C). Des-
 5 pués de calentamiento a reflujo durante 40 minutos, (se
 observa la ausencia de CO por espectroscopía), se vier-
 te la mezcla en agua helada, se filtra con succión, se
 lava con agua y seca. Se obtiene con un rendimiento :
 9,5 g = 84 % (rendimiento teórico = 11,3 g), de produc-
 10 to amarillo, P.F. = 186-189°C.

Después de recristalización (en 230 ml de etanol)
 se aislan agujas amarillas P.F. = 196-197°C.

Análisis ponderal :

15

	C %	H %	Cl %	N %	S %
Calculado	52,97	4,89	15,64	12,36	14,14
Encontrado	52,95	4,86	15,60	12,34	14,19

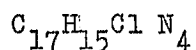
20

EJEMPLO nº 6 :

Cloro-9-dihidro-5,6- $\overline{[4 H]}$ -metil-4-fenil-1-(s)-triazolo-
- $\overline{[4,3-a]}$ -benzodiazepina-1,5 (Fórmula IX)

25

424067



PM = 310,77

5 Se calienta bajo nitrógeno, hasta cese de desprendimiento de H_2S y eliminación del agua formada : 7,6 g (1/30 mol) de cloro-8-metil-3-tetrahydro-2,3,4,5-1 H-benzodiazepina-1,5-tiona-2 y 5,5 g (1/24,8 mol) de benzilhidrazida, a una temperatura de 140°C durante 10 minutos y 200°C durante 15 minutos. La masa fundida se lava con agua, a unos 95°C, y luego con hexano. El

10 sólido filtrado con succión se lava con una lejía de NaOH diluida, con agua y éter, y se obtienen 10 g de sólido rosado, P.F. = 175-190°C. Después de recristalización (en 100 ml de isopropanol + carbón decolorante), se obtienen cristales blancos de P.F. : 227-228°C, con

15 un rendimiento : 5,8 g = 56 % (rendimiento teórico = 10,3 g). Después de recristalización (acetato de etilo), P.F. = 228-230°C. Igualmente es posible preparar este producto en solución en 100 ml de n-butanol hirviente (para las cantidades indicadas), en atmósfera

20 de nitrógeno durante quince horas. Otra variante consiste en disolver los productos reaccionantes en una mezcla de trimetilbenceno (sensiblemente los mismos volúmenes que anteriormente) y calentar la mezcla a reflujo destilando simultáneamente el azeótropo trimetilbenceno-agua. La velocidad de destilación se re

25

424067



1974

gula de tal forma que la operación dure de 45 minutos a una hora. Es ventajoso efectuar la síntesis, por calefacción a 250°C de los productos reaccionantes, en atmósfera de nitrógeno, durante 45 minutos, en el seno de una mezcla de difeniléter y difenilo. Los rendimientos son prácticamente idénticos cualquiera que sea el procedimiento empleado.

Análisis ponderal :

10

	C %	H %	Cl %	N %
Calculado	65,70	4,87	11,41	18,03
Encontrado	65,68	4,84	11,43	18,01

15

R.M.N. Disolvente cloroformo deuterizado (CDCl_3) ; patrón interno : tetrametilsilano (Fórmula IX a).

	6,72 - 6,75 ppm (d) a ^o	1 H aromático
	7,1 - 7,2 ppm (d) c ^o	2 H aromáticos
20	7,4 - 7,6 ppm (qs) b ^o	5 H aromáticos
	4,3 - señal ancha d ^o	1 H suprimido por D_2O
	3-4 (m) e + f	3 H
	1,4 - 1,6" (d) g	3 H
25	Dosis letal 50 = DL_{50} (ratón) (vía oral = P.O.) =	
	= 2.400 mg/kg	

424067

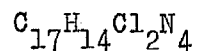


Ensayo con ácido acético. Dosis activa 50 = D.A.₅₀ =
= 37 mg/kg

5 EJEMPLO N° 7

Cloro-9-dihidro-5,6-[4 H]-metil-4-(cloro-4'-fenil)-1-
-(s)-triazolo-[4,3-a]benzodiazepina-1,5 (Fórmula X)

10



PM = 345,22

15 Según las condiciones de trabajo del ejemplo 6,
utilizando : 6,8 g (1/25 mol) de cloro-4-benzoilhidra
zida, después de recristalización del producto bruto
en alcohol, se obtiene con un rendimiento de 7,4 g =
= 64 % (rendimiento teórico = 11,5 g), un producto blan
co. P.F. = 211,213°C. Después de una segunda recrista
lización (isopropanol) P.F. = 213-214°C.

20

Análisis ponderal:

	C %	H %	Cl %	N %
Calculado	59,14	4,09	20,54	16,23
25 Encontrado	59,06	4,30	20,53	16,10

424067



R.M.N. - Disolvente dimetilsulfóxido (DMSO) deuterizado.
(Fórmula Xa).

1,3 - 1,5 ppm (d) a^o 3 H
5 3,3 - 4 ppm (m) b^o + c^o 3 H
7 ppm (d) d^o 1 H aromático
7,6 - 7,9 " (qs) e^o 6 H aromáticos
11,7 " (s) f^o + g^o 3 H
suprimidos por D₂O.
10 DL₅₀ (ratón; P.O.) = > 3200 mg/kg
Ensayo con ácido acético : D.A.₅₀ = 40 mg/kg.

15 EJEMPLO N^o 8

Cloro-9-dihidro-5,6- $\overline{[4 H]}$ -metil-4((o-metoxifenil)-1(s)-
-triazolo- $\overline{[4,3-a]}$ -benzodiazepina-1,5 (Fórmula XI)

20 C₁₈H₁₇Cl N₄O PM = 340,80

Según las condiciones de trabajo del ejemplo 6, a
partir de: 11,3 g (1/20 mol) de cloro-8-metil-3-tetrahi
dro-2,3,4,5- $\overline{[1 H]}$ -benzodiazepina-1,5-tiona-2 y 10 g
25 (1/16,6 mol) de metoxi-2-benzoilhidrazida. Se trata el

424067



5 producto bruto de la reacción como en el ejemplo anteriormente citado, salvo en lo que se refiere al lavado con hexano, el cual se sustituye por un lavado con benceno. (La hidrazida de partida es muy soluble en benceno). Con un rendimiento de 13,4 g = 78,8 % (rendimiento teórico = 17 g, se obtiene un producto beige P.F. = 222-224°C. Después de recristalización (230 ml de isopropanol), se aislan cristales blancos de P.F. = 226-227°C.

10

Análisis ponderal

	C %	H %	Cl %	N %
Calculado	63,43	5,03	10,41	16,44
15 Encontrado	63,24	5,33	10,46	16,46

DL_{50} (ratón: P.O.) = > 3200 mg/kg

Ensayo con ácido acético: $D.A._{50}$ = 24 mg/kg.

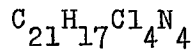
20

EJEMPLO N° 9

Cloro-9-dihidro-5,6- $\sqrt{4}$ H $\bar{7}$ (naftil-2')-1-metil-4-(s)-
triazolo- $\sqrt{4,3-a}$ -benzodiazepina-1,5 (Fórmula XII)

25

424067



PM = 360,83

Se disuelven : 11,3 g (1/20 mol) de cloro-8-metil-
 -3-tetrahidro-2,3,4,5-[1 H]-benzodiazepina-1,5-tiona-2
 5 en 100 ml de trimetilbenceno. Se añaden 11,3 g (1/16,5
 mol) de naftoil-2-hidrazida. Se calienta la solución a
 reflujo, destilando simultáneamente el azeótropo : tri
 metilbenceno-agua, y luego el trimetilbenceno solo. Du
 ración total = 45 minutos. Durante el calentamiento,
 10 se observa un fuerte desprendimiento de H₂S. El resi
 duo sólido se dispersa en agua, se lava a continuación
 con una lejía de sosa y finalmente con éter. Rendimien
 to : 13,2 g = 73,3 % (rendimiento teórico = 18 g) en
 producto beige, de P.F. = 200-202°C. Después de recris
 15 talización (etanol + negro de humo decolorante) se ob
 tiene un producto blanco de P.F. = 205-206°C higroscó
 pico.

Análisis ponderal

20 Después de secado bajo vacío intenso a 50°C, pér
 dida de peso = 0,66 %.

	C %	H %	Cl %	N %
Calculado	69,90	4,75	9,83	15,53
25 Encontrado	69,67	5,12	9,63	15,60

424067



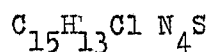
DL₅₀ (ratón; P.O.) = 3.200 mg/kg

Ensayo con ácido acético : D.A.₅₀ = 67 mg/kg.

5 EJEMPLO Nº 10

Cloro-9-dihidro-5,6- $\overline{[4 H]}$ -metil-4-(tienil-2')-(s)-
-triazolo- $\overline{[4,3-a]}$ -benzodiazepina-1,5 (Fórmula XIII)

10



PM = 316,79

Según las condiciones de trabajo del ejemplo 9, a partir de : 7,6 g (1/30 mol) de cloro-8-metil-3-tetra
15 hidro-2,3,4,5- $\overline{[1 H]}$ -benzodiazepina-1,5-tiona-2 y 5,7 g (1/24,8 mol) de N¹-(tenoil-2')-hidrazida, se obtienen 7,7 g de producto gris, P.F. = 197-199°C. Después de recristalización (acetato de etilo 200 ml + carbón decolorante) se aislan 5,3 g de cristales blancos, P.
20 F = 201-202°C. Rendimiento (en producto puro) 5,3 g = 50,4 % (rendimiento teórico = 10,5 g) higroscópico.

Análisis ponderal :

25 Después de secado bajo vacío intenso a 50°C, pérdida de peso = 0,89 %



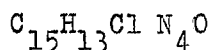
424067

	C %	H %	Cl %	N %	S %
Calculado	56,86	4,14	11,19	17,69	10,12
Encontrado	56,89	4,30	10,98	17,84	10,04

5 Ensayo con ácido acético : D.A.₅₀ = 93 mg/kg.

EJEMPLO Nº 11 :

10 Cloro-9-dihidro-5,6-[4 H]- (fúril-2')-1-metil-4-(s)-
triazolo-[4,3-a]-benzodiazepina-1,5 (Fórmula XIV)



PM = 300,73

15

Según las condiciones de trabajo del ejemplo 10, a partir de 5,1 g (1/24,6 mol) de furoil-2-hidrazida, se obtiene con un rendimiento de 6,3 g = 63 % (rendimiento teórico = 10 g), un producto de P.F. = 192-194°C.

20 Después de recristalización, [etanol o acetato de etilo + negro de humo decolorante] se aislan cristales blancos de P.F. = 197-198°C.

Análisis ponderal :

25

424067

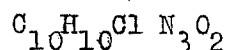


	C %	H %	Cl %	N %
Calculado	59,91	4,35	11,79	18,63
Encontrado	59,74	4,26	11,91	18,48

5 Ensayo con ácido acético : D.A.₅₀ = 60 mg/kg.

EJEMPLO N° 12 :

10 Cloro-5'-nitro-2'-N(metil-2-ciano-2-etil)-anilina (Fórmula XV)



PM = 239,64

15 Se disuelven : 48,8 g (0,282 mol) de cloro-5-nitro-
-2-anilina en 95 ml de tetrahidrofurano y 35 g (0,564
mol) de metacrilonitrilo. Se calienta la solución a
30°C y se añaden gota a gota : 9,9 ml de solución "Tri-
ton B" al 40 % en metanol. Se calienta durante 3 horas
20 a reflujo y después se evapora el tetrahidrofurano. El
residuo pastoso se disuelve en caliente en 80 ml de eta-
nol. Después de calentamiento a reflujo durante 10 mi-
nutos, se enfria durante la noche en el frigorífico, se
filtra con succión, se lava con isopropanol y luego con
25 hexano. Después de secado, se recoge con un rendimien-

424067



to de 39,3 g = 58,2 % un sólido amarillo P.F. = 110-111°C. Rendimiento teórico : 67,5 g. Después de re cristalización (etanol) P.F. inalterado.

5 Análisis ponderal.

	C %	H %	Cl %	N %
Calculado	50,11	4,21	14,80	17,54
Encontrado	50,10	4,23	14,90	17,46

10

Espectro I.R.

γ NH a 3.370 cm^{-1}

γ CH aromáticos a 3.100 cm^{-1}

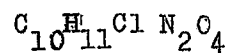
γ CN a 2.245 cm^{-1}

15

EJEMPLO N° 13

Acido (cloro-5'-nitro-2'-anilino)-metil-2-propiónico
(Fórmula XVI)

20



PM = 258,66

25 Se prepara una mezcla de : 100 ml de agua, 100 ml de ácido sulfúrico, 100 ml de ácido acético cristaliza



424067

ble, en el cual se introducen : 66,4 g (0,277 mol) de
cloro-5'-nitro-2', N(metil-2-ciano-2-etil)anilina. Se
calienta a reflujo ($\varnothing \approx 125^{\circ}\text{C}$) hasta que precipita un
sólido ($\approx 2\text{h}$). Se enfria y se vierte en agua helada,
5 después se filtra con succión. Este sólido lavado con
agua se disuelve en una solución de carbonato de sodio.
Se elimina eventualmente por filtración el producto in
soluble, y después se acidifica con HCl concentrado.
Precipita un sólido, se procede a la extracción con ace
10 tato de etilo, se lava con agua la capa orgánica y se
seca sobre Na_2SO_4 . Se evapora el disolvente y se reco
ge con un rendimiento de 63,3 g = 88,6 % un sólido na
ranja P.F. = 159-160°C. Rendimiento teórico = 71,5 g.
Después de recristalización en etanol el punto de fu
15 sión permanece inalterado.

Análisis ponderal

		C %	H %	Cl %	N %
20	Calculado	46,42	4,29	13,71	10,83
	Encontrado	46,43	4,36	13,71	10,86

Espectro I.R.

25 ν_{NH} 3.370 cm^{-1}



424067

ν_{CH} bencénicos 3.090 cm^{-1}
 ν_{CO} 1.710 cm^{-1}

5 EJEMPLO N° 14.

Acido (amino-2'-cloro-5'anilino)-metil-2-propiónico
(Fórmula XVII)

10 $C_{10}H_{13}ClN_2O_2$ PM = 228,67

15 Se hidrogenan en un autoclave de 1 litro : 53,4 g
(0,206 mol) de ácido (cloro-5'-nitro-2'-anilino)metil-
-2-propiónico, en solución en : 500 ml de tetrahidrofu
rano en presencia de 17 g de níquel Raney. Presión
del hidrógeno en frío : 120 kg. Temperatura 60°C. Du
ración : una hora.

Disminución de la presión :

20 - calculada 32 kg
- encontrada 45 kg

25 El catalizador se elimina por filtración. Se evapora
hasta sequedad el disolvente. El residuo se dispersa
en éter, se filtra con succión, se seca y se obtiene
con un rendimiento de 38,9 g = 83 % un sólido beige ro
sado P.F = 164-165°C. Rendimiento teórico : 47 g. Des

424067



pués de recristalización en etanol, el punto de fusión permanece inalterado

Análisis ponderal:

5

	C %	H %	Cl %	N %
Calculado	52,52	5,73	15,51	12,25
Encontrado	52,28	6,12	15,51	12,26

10

Espectro IR forma quelatada

NH a 3.340 cm^{-1}

+ +
NH₂ y NH₃ $3.000 - 2.700 \text{ cm}^{-1}$

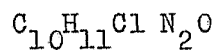
- CO O⁻ $1.620 - 1.580 \text{ cm}^{-1}$

15

EJEMPLO Nº 15

20

Cloro-7-metil-3-tetrahidro-2,3,4,5- α -H⁷-benzodiazepina-
-1,5-ona-2 (Fórmula XVII)



PM = 210,65

25

Se prepara una mezcla de : 280 ml de benceno seco,
31 g de anhídrido fosfórico, 20 ml de ácido ortofosfóri

424067



co al 85%. Se introducen 22,8 g (0,1 mol) de ácido
 (amino-2'-cloro-5'-anilina)metil-2-propiónico. Se ca
 lienta a reflujo 1/2 hora y se elimina el benceno por
 decantación después de haber enfriado la mezcla. El
 5 residuo se vierte en agua, y se alcaliniza con NaOH
 al 30 % hasta un pH de 7-8. El precipitado obtenido
 se filtra con succión, se lava abundantemente con
 agua y luego en hexano y se seca. Se obtiene con un
 rendimiento de 19,8 g = 94,3 % un sólido grisáceo
 10 P.F. = 163-165°C. Rendimiento teórico = 21 g. Des-
 pués de recristalización en etanol P.F. = 165-167°C.

Análisis ponderal

15	C %	H %	Cl %	N %
Calculado	57,01	5,26	16,83	13,30
Encontrado	56,93	5,14	16,79	13,21

R.M.N. (Disolvente : D.M.S.O.) (Fórmula XVIII a)

20

6,5 - 7 ppm (m) = 3 H (a^o)

5,7 - 6 ppm (señal ancha) = 1 H (f)

suprimido por D₂O

2,95 - 3,4 ppm (m) = 2 H (c)

25 2,5 - 2,8 ppm (m) = 1 H (d)

424067



0,95 - 1,1 ppm (d) = 3 H (e)

9,4 ppm (s) = 1 H (b)

suprimido por D₂O

5 Espectro I.R.

NH amina 3.340 cm⁻¹

NH amida 3.190 cm⁻¹

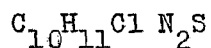
CO a 1.660 cm⁻¹

10

EJEMPLO N° 16

Cloro-7-metil-3-tetrahidro-2,3,4,5- $\overline{1}$ H $\overline{7}$ -benzodiazepina-
-1,5-tiona-2 (Fórmula XIX)

15



PM = 226,72

20

Se disuelven : 41 g (0,193 mol) de cloro-7-metil-
-3-tetrahidro-2,3,4,5- $\overline{1}$ H $\overline{7}$ -benzodiazepina-1,5-ona-2
en 194 ml de piridina. Se introducen en pequeñas por
ciones : 16,2 g (0,038 mol) de pentasulfuro de fósforo
(P₄S₁₀). Se lleva a reflujo durante 40 minutos; y lue
go después de enfriamiento, se vierte en aproximadamen
te 1 litro de una mezcla de agua + hielo. El producto
25 cristalino se filtra con succión, se lava abundantemen



424067

te con agua y luego en hexano. Después de secado, se obtiene con un rendimiento de 32,7 g = 74,4 % un sólido amarillento P.F. = 160-162°C. Rendimiento teórico = 44 g. Después de recristalización en etanol P.F. = inalterado.

Análisis ponderal

		C %	H %	Cl %	N %	S %
10	Calculado	52,97	4,89	15,64	12,36	14,14
	Encontrado	52,84	4,91	15,51	12,43	14,00

R.M.N. (Disolvente : D.M.S.O.) (Fórmula XIXa)

15 6,6 - 7,4 ppm (m) = 3 H (a)
6 ppm (señal ancha) = 1 H (e)
suprimida por D₂O
2,95 - 3,8 ppm (m) = 3 H (b + c)
1,2 - 1,4 ppm (d) = 3 H (f)
20 11,8 ppm (s) = 1 H (d)
suprimido por D₂O

Espectro I.R.

NH (amina) 3.360 cm⁻¹
25 NH (tioamida) 3.170 con meseta a 3.110 cm⁻¹

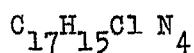
424067



EJEMPLO N° 17

Cloro-8-dihidro-5,6-[4 H]-metil-4-fenil-1-(s)-triazolo
[4,3-a]benzodiazepina-1,5 (Fórmula XX)

5



PM = 310,77

Se disuelven a 110°C : 7,6 g (1/30 mol) de cloro-
10 -7-tetrahidro-2,3,4,5-[1 H]-benzodiazepina-1,5-tiona-2;
5,5 g (1/25 mol) de benzoilhidrazida en 120 ml de tri-
metilbenceno. Se destila el disolvente y el agua for-
mada en 3/4 de hora. Se eliminan las últimas trazas
por evaporación bajo vacío. Se enfría. El residuo se
15 dispersa en éter, se filtra con succión se lava con una
solución de sosa diluida, y luego con agua. Se lava
con hexano y después con éter. Se seca. Se obtienen
8,3 g de un sólido beige P.F. = 213-216°C. Rendimien-
to = 8,3 g = 80 % (rendimiento teórico = 10,3 g). Des-
20 pués de recristalización (en acetato de etilo en pre-
sencia de negro de humo decolorante) P.F. 220-222°C.

Análisis ponderal

25

424067



	C %	H %	Cl %	N %
Calculado	65,70	4,87	11,41	18,03
Encontrado	65,70	4,94	11,43	18,02

5 Espectro I.R.

NH 3.280 - 3.350 cm^{-1}

DL 50 (ratón P.O.) = 2.800 mg/kg

10 Ensayo analgésico con ácido acético: D.A.₅₀ = 8,75 mg/kg

Ensayo anti-inflamatorio : a/ carragenina : D.A.₅₀ =
= 62 mg/kg

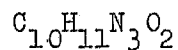
b/ U.V. : dosis mínima

ma activa 75 mg/kg

15 Ensayo antipirético : D.A.₅₀ = 25,4 mg/kg

EJEMPLO Nº 18

20 Nitro-2-(metil-2'-ciano-2'-etil)anilina (Fórmula XXI)



PM = 205,21

25 Se calienta a reflujo durante 2 horas : 69 g (1/2 mol) de o-nitro-anilina, en solución en : 270 ml de

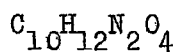
424067



tetrahidrofurano, con 67 g (1 mol) de metacrilonitrilo y 16 ml de una solución metanólica de "Triton B" al 40%. Después de evaporación de los componentes volátiles bajo vacío, se lava el residuo con agua, y luego se extrae con acetato de etilo; después de evaporación del disolvente se obtiene con un rendimiento de 51,3 g = 50 % (rendimiento teórico : 102,6 g), un sólido amarillo, P.F. = 44-47°C. Después de recristalización (isopropanol y luego etanol) se obtiene un producto amarillo P.F. = 75-76°C. Espectro I.R. y R.M.N. conformes.

EJEMPLO N° 19

Acido (nitro-2'-anilino)-metil-2-propiónico (Fórmula XXII).



PM = 224,22.

Se calienta a reflujo durante 45 minutos : 41,2 g (1/5 mol) de nitro-2-(metil-2'-ciano-2'-etil)-anilina, 36 ml de agua, 36 ml de ácido sulfúrico y 36 ml de ácido acético. La mezcla reaccionante se vierte en agua helada. Después de filtrado con succión y lavado si-

424067



5 que una disolución en lejía de CO_3Na_2 . La solución al calina se lava con acetato de etilo, y después se acidula con ácido clorhídrico. Se filtra con succión el precipitado formado. Con un rendimiento de 31,6 g = 70,5 % (rendimiento teórico : 44,8 g), se obtiene un producto amarillo P.F. = 132-133°C. Después de recristalización en etanol P.F. = inalterado.

Análisis ponderal

10

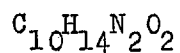
	C %	H %	N %
Calculado	53,56	5,40	12,50
Encontrado	53,39	5,36	12,47

15

EJEMPLO Nº 20

Acido (amino-2'-anilino)-metil-2-propiónico : (Fórmula XXIII)

20



PM = 194,23

25 Se hidrogena, en un autoclave de 500 ml de capacidad: 30 g (1/7,45 mol) de ácido (nitro-2'-anilino)-metil-2-propiónico en solución en : 320 ml de metanol en

424067



presencia de 3 g de Pd sobre carbón al 10%. Presión de hidrógeno en frío = 105 kg/cm². Temperatura = 25-35°C (exotérmica). Duración 5 minutos. Disminución de la presión (calculada): 53 kg
5 (real) : 43 kg. Después de filtrar el catalizador y evaporar hasta sequedad el filtrado, se aislan 22 g de sólido rosado de P.F. = 130-132°C. Rendimiento 84,6 % (Rendimiento teórico = 26 g)
Después de recristalización (etanol - agua $\overline{1:1}$) PF =
10 = 134-135°C.

Análisis ponderal

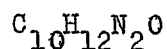
		C %	H %	N %
15	Calculado	61,83	7,26	14,43
	Encontrado	61,78	7,26	14,39

EJEMPLO N° 21

20

Metil-3-tetrahidro-2,3,4,5- $\overline{1}$ H $\overline{7}$ -benzodiazepina-1,5-
-ona-2 (Fórmula XXIV)

25



PM = 176,21

424067



5 Se calientan a reflujo durante 45 minutos : 38,9 g (1/5 mol = 38,84 g) de ácido (amino-2'-anilino)-metil-2-propiónico, del ejemplo 20, con 560 ml de benceno, 40 ml de ácido ortofosfórico al 85 % y 62 g de anhídri-
do fosfórico. El tratamiento usual produce 29,8 g de sólido beige, P.F = 196°-197°C, con un rendimiento de 84,6 % (rendimiento teórico = 35,2 g). Después de re-
cristalización [etanol], P.F = 201-202°C sólido blanco.

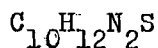
10 Análisis ponderal

	C %	H %	N %
Calculado	68,16	6,86	15,90
Encontrado	68,28	6,73	15,89

15

EJEMPLO N° 22

20 Metil-3-tetrahydro-2,3,4,5-[1 H]-benzodiazepina-1,5-
-tiona-2 (Fórmula XXV)



PM = 192,28

25 Se disuelven a 90°C : 23 g (1/7,7 mol) de metil-3-tetrahydro-2,3,4,5-[1 H]-benzodiazepina-1,5-ona-2,

424067



en 150 ml de piridina. Se añaden 10,6 g (1/41,6 mol) de pentasulfuro de fósforo. Se calienta la mezcla a reflujo durante 40 minutos. El tratamiento usual produce 18,2 g de sólido amarillo. P.F. = 193-195°C, con un rendimiento de 72,7 % (rendimiento teórico = 24,9 g). Después de recristalización en etanol, P.F. = 194-195°C.

Análisis ponderal

	C %	H %	N %	S %
Calculado	62,49	6,29	14,57	16,68
Encontrado	62,50	6,19	14,59	16,65

R.M.N. (disolvente : DMSO)

6,6 - 7,4 ppm (masivo) = 4 H a ^o
4,7 - 6,3 ppm (señal ancha) = 1 H e ^o (suprimido por D ₂ O)
3,2 - 3,8 ppm (multiplete) = 2 H b ^o
2,8 - 3,1 ppm (multiplete) = 1 H c ^o
1,1 - 1,3 ppm (d) = 3 H f ^o
11,7 ppm (s) = 1 H d ^o (suprimido por D ₂ O)

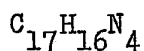
424067



EJEMPLO N° 23

Dihidro-5,6-[4 H]-metil-4-fenil-1-(s)-triazolo-[4,3-a]
benzodiazepina-1,5 (Fórmula XXVI)

5



PM = 276,33

Se calientan a reflujo, destilando simultáneamente el disolvente y el agua formada en la reacción : 6,4 g (1/30 mol) de metil-3-tetrahydro-2,3,4,5-[1 H]-benzodiazepina-1,5-tiona-2; 5,5 g (1/24,8 mol) de benzoilhidrazida y 100 ml de trimetilbenceno. El residuo se lava con éter, con una lejía de sosa, con agua y se seca. Con un rendimiento de 6,8 g = 73,9 % (rendimiento teórico = 9,2 g) se obtiene un producto beige, P.F. = 229, 231°C (reblandecimiento a 226°C). Después de dos recristalizaciones en etanol + agua + C, P.F. = 239-240°C sólido blanco.

20 Análisis ponderal

	C %	H %	N %
Calculado	73,89	5,83	20,28
Encontrado	73,75	5,72	20,40

25 $D_{50}^{L_1}$ (ratón P.O.) = 2400 mg/kg

424067



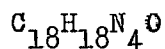
Ensayo analgésico con ácido acético : $D A_{50} = 6 \text{ mg/kg}$

Ensayo anti-inflamatorio con carragenina : $D A_{30} =$
 $= 62 \text{ mg/kg.}$

5 Ensayo anti-inflamatorio a los U.V. dosis mínima activa :
: 9 m/kg

EJEMPLO N° 24

10 Dihidro-5,6- $\overline{4}$ H $\overline{7}$ -metil-4-(o-metoxi-fenil)-1-(s)-triazolo-
- $\overline{4}$,3-a $\overline{7}$ -benzodiazepina-1,5 (Fórmula XXVII)



PM = 306,35

15 Según las condiciones del ejemplo 23, a partir de
6,4 g (1/30 mol) de metil-3-tetrahydro-2,3,4,5 $\overline{1}$ H $\overline{7}$ -benzodiazepina-1,5-tiona-2, se obtiene un producto bruto
que, después de recristalización en isopropanol, produce 4,4 g de cristales prácticamente blancos, de punto
20 de fusión P.F. = 223-225°C. Rendimiento 4,4 g = 43,4 %
(rendimiento teórico - 10,15 g). Después de una nueva
recristalización en etanol, se obtiene un producto blanco P.F. 228-230°C.

25 Análisis ponderal

424067



	C %	H %	N %
Calculado	70,57	5,92	18,29
Encontrado	70,53	5,76	18,38

- 5 R.M.N. (disolvente : CDCl_3 - cloroformo deuterizado)
- 6,8 - 7,8 ppm (m) = 8 H a
- 3,9 - 3,95 ppm (ancha) = 1 H e ; suprimida por D_2O
- 3,3 - 3,9 ppm (m) = 3 H g + f
- 3,2 ppm (s) = 3 H b
- 10 1,4 - 1,3 ppm (d) = 3 H c

Farmacología

- DL_{50} (ratón PO) = > 3200 mg/kg
- 15 Ensayo analgésico (ácido acético): D.A._{50} = 14 mg/kg
(Dosis activa 50)
- Ensayo anti-inflamatorio: (carragenina); coeficiente = 85
U.V. coeficiente = 40

20 Se observa que este producto es más activo que su
análogo clorado en posición 9, anteriormente descrito.

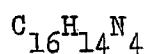
EJEMPLO Nº 25

25 Dihidro-5,6- $\overline{4}$ H $\overline{7}$ -fenil-1-(s)-triazolo $\overline{4}$,3-a $\overline{7}$ -benzodiazepina

424067



pina-1,5 (Fórmula XXVIII)



PM = 262,30

5 según el ejemplo 24 a partir de : 5,9 g de (1/30 mol)
de tetrahidro-2,3,4,5- $\bar{1}$ H $\bar{7}$ -benzodiazepina-1,5-tiona-2.

El residuo obtenido dispersado en agua, y después
lavado con hexano produce, después de recristalización
en acetato de etilo (ACOEt) 4 g de producto blanco, P.
10 F. = 175^o-177^oC. Rendimiento = 4 g = 46 % (rendimien-
to teórico : 8,74 g). Después de recristalización en
ACOEt. P.F. = 183-185^oC blanco.

Análisis ponderal :

15

	C %	H %	N %
Calculado	73,26	5,38	21,36
Encontrado	73,36	5,20	21,39

20 Infrarrojo : NH desdoblado 3260 - 3290 cm⁻¹

Farmacología :

D.L.₅₀ (ratón P.O.) = 1200 mg/kg

25 Ensayo analgésico (ácido acético) : DA₅₀ = 4 mg/kg

424067



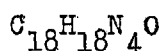
Ensayo anti-inflamatorio: {carragenina, $DA_{30} = 62,5$ mg/kg
U.V. : dosis mínima activa :
: 37,5 mg/kg

5 Este producto es más activo que su análogo metilado
en posición 4, anteriormente descrito. Por el contrario,
es dos veces más tóxico.

EJEMPLO Nº 26

10

Dihidro-5,6- $\overline{4}$ H $\overline{7}$ metoxi-9-metil-4-fenil-1(s)-triazolo
 $\overline{4,3-a}$ -benzodiazepina-1,5 (Fórmula XXIX)



PM = 306,35

15

Según el ejemplo 25, a partir de : 7,4 g (1/30 mol)
de metoxi-8-metil-3-tetrahidro-2,3,4,5- $\overline{1}$ H $\overline{7}$ benzodiazepina-1,5-tiona-2 y 5,5 g (1/24,8 mol) de benzoilhidrazida en 100 ml de trimetilbenceno. El tratamiento usual
20 produce 8,3 g de sólido beige, P.F. = 213-216°C, que se
recristaliza en 80 cc de isopropanol. Rendimiento =
4,9 g = 48 % (rendimiento teórico = 10,2 g). P.F. 224-
226°C. Después de recristalización $\overline{[isopropanol]}$ se
obtiene un producto prácticamente blanco. P.F. 230-
25 -231°C.

424067



Análisis ponderal

	C %	H %	N %
Calculado	70,57	5,92	18,29
5 Encontrado	70,66	5,72	18,26

Farmacología

DL₅₀ (ratón P.O.) = 1000 mg/kg

Ensayo analgésico (ácido acético): D.A.50 = 8,3 mg/kg

10

Ensayo anti-inflamatorio :

{ carragenina : DA₃₀ = 79 mg/kg
{ U.V dosis mínima activa = 62,5 mg/kg

15

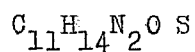
Este producto es comparable a su análogo descrito en el ejemplo 24. Su efecto biológico es más elevado, pero es más tóxico.

EJEMPLO Nº 27

20

Metoxi-8-metil-3-tetrahidro-2,3,4,5- $\sqrt{1}$ H $\sqrt{7}$ -benzodiazepina-
-1,5-tiona-2 (Fórmula XXX)

25



PM = 222,30

424067



Se calientan durante 40 minutos : 10,3 g (1/20 mol) de metoxi-8-metil-3-tetrahydro-2,3,4,5- $\overline{[1 H]}$ -benzodiazepina-1,5-ona-2, en solución en : 50 ml de piridina, con 4,1 g (1/100,8 mol) de P_4S_{10} . La mezcla obtenida vertida sobre hielo, proporciona 8,9 g de producto amarillo. P.F. = 133-136°C. (con reblandecimiento a 125°C). Después de tres recristalizaciones $\overline{[isopropanol + etanol + negro de humo decolorante]}$ P.F. = 144-145,5°C.

10 R.M.N. $\overline{[D.M.S.O. d_6]}$ dimetilsulfóxido
6,6 - 7 ppm (qd) = 3 H a
5,3 - 5,7 ppm (ancho) = 1 H b : suprimido por D_2O
3,7 - ppm (s) = 3 H c
3,3 - 3,6 ppm (q) = 1 H d
15 3 - 3,3 ppm (d) = 2 H e
1 - 1,2 ppm (d) = 3 H f
11,7- (ancho) = 1 H g : suprimido por D_2O

20 EJEMPLO Nº 28

Metil-3-metoxi-8-tetrahydro-2,3,4,5- $\overline{[1 H]}$ -benzodiazepina-1,5-ona-2- (Fórmula XXXI)

25 $C_{11}H_{14}N_2O_2$ PM = 206,24

424067



5 Se calienta a reflujo durante 45 minutos : el ácido (amino-2'-metoxi-4'-anilino)-metil-2-propiónico bruto obtenido en el Ejemplo 29, 296 ml de benceno, 21 ml de PO_4H_3 y 33 g de P_2O_5 . El tratamiento usual produce 20 g de sólido beige. P.F. = 141-143°C. Rendimiento = 50 % (rendimiento teórico = 41,24 g calculado a con respecto al ácido). Después de recristalización [etanol + negro de humo decolorante]: beige claro, P.F. = 142-143°C.

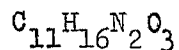
10

Análisis ponderal

	C %	H %	N %
Calculado	64,06	6,48	13,59
15 Encontrado	64,22	6,73	13,51

EJEMPLO 29

20 Acido(amino-2'-metoxi-4'-anilino)-metil-2-propiónico
(Fórmula XXXII)



PM = 224,26

25

Se hidrogenan en un autoclave de 500 ml de capaci-

424067



974

dad. 32,6 g (1/7,8 mol) de ácido (nitro-2'-metoxi-4'-
-anilino)-metil-2-propiónico, en solución en 330 ml de
tetrahidrofurano, en presencia de : 20 g de níquel Ra-
ney.

- 5 Presión de hidrógeno en frío : 150 kg/cm²
Temperatura = 70-90°C - Duración : 3 horas
Disminución de la presión { calculada = 68 kg
 { real = 30 kg

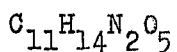
10 Después de filtrar el catalizador y evaporar el di-
solvente, se obtiene un producto pardo amorfo, que se
utiliza tal cual, ver el Ejemplo 28.

EJEMPLO Nº 30

15

Acido (nitro-2'-metoxi-4'-anilino)-metil-2-propiónico
(Fórmula XXXIII)

20



PM = 254,24

25

Se calientan a reflujo durante 25 minutos : 47 g
(1/5 mol) de nitro-2-metoxi-4-(metil-2'-ciano-2'-etil)
anilina, 36 ml de H₂O, 36 ml de ácido acético y 36 ml
de SO₄H₂. La mezcla reaccionante se vierte en agua he-
lada. Se alcaliniza con una lejía de CO₃Na₂. Se eli-

424067



mina por filtrado 4,5 g de sólido. La solución primera-
mente se lava con acetato de etilo y luego se acidula.
Los cristales formados se filtran con succión. Rendi-
miento = 23,8 g = 47,7 % (rendimiento teórico = 50,8 g)
5 sólido rojo oscuro P.F. = 119-121°C. Después de recris-
talización [$\overline{\text{ACOEt}}$ + negro de humo decolorante] = sólido
rojo, P.F. = 124-126°C

Análisis ponderal :

10

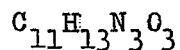
	C %	H %	N %
Calculado	51,96	5,55	11,02
Encontrado	51,85	5,43	10,86

15

EJEMPLO N° 31

Nitro-2-metoxi-4(metil-2'-ciano-2'-etil)-anilina (Fórmu-
la XXXIV)

20



PM = 235,23

Se disuelve en templado : 84 g (1/2 mol) de nitro-
-2-p-anisidina (llamada igualmente nitro-3-p-anisidina),
25 en 370 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 67 g (1 mol)

424067



de metacrilonitrilo y 16 cc de una solución metanólica al 40 % de trimetilbencil-hidroxi-amonio, conocido con el nombre comercial de "Triton B". Se calienta a reflujo 3 horas. Después de enfriamiento, el producto
5 cristaliza. Se deja la mezcla en el frigorífico durante la noche. Rendimiento : 62,9 g = 53,4% (rendimiento teórico = 117,6 g), rojo P.F. = 114-115°C. Después de recristalización [etanol + negro de humo decolorante], P.F. 116-117°C, anaranjado.

10

R.M.N. (CDCl₃) :

1,3 - 1,5 ppm (d) = 3 H (a)
2,8 - 3,4 ppm (m) = 1 H (c)
15 3,7 - 3,9 ppm (s) = 3 H (b)
3,4 - 3,7 ppm (b) = 2 H (d)
6,7 - 7,7 ppm = 3 H (f)
7,9 - 8,4 ppm (m) = 1 H (e) suprimido por D₂O

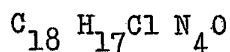
20

EJEMPLO 32

Cloro-8-dihidro-5,6-[4 H]-[p-metoxifenil]-1-metil-4-(s)-
-triazolo-[4,3-a]-benzodiazepina-1,5 (Fórmula XXXV)
25



424067



PM = 340,80

Se calientan a reflujo, destilando simultáneamente el agua formada en la reacción 11,3 g (1/20 mol) de clo
5 ro-7-metil-3-tetrahydro-2,3,4,5[1 H]-benzodiazepina-
-1,5-tiona-2 con 10 g (1/16,6 mol) de metoxi-4-benzoil
hidrazida. La duración de la operación es de 90 minu-
tos, durante la cual se produce un fuerte desprendimien
to de H₂S. Se dispersa el residuo en una capa de éter,
10 y se filtra con succión, se lava con sosa diluida, y
luego varias veces con agua caliente y a continuación
con hexano. Se obtienen 10 g de producto de punto de
fusión 199-201°C (reblandecimiento a 160°C), rendimien
to de 58,8 % (rendimiento teórico 17 g). Después de
15 recristalización en isopropanol el punto de fusión es
203-204°C.

Análisis ponderal.

20	C %	H %	Cl %	N %
Calculado	63,43	5,03	10,41	16,44
Encontrado	63,26	5,09	10,43	16,38

Farmacología

25 Dosis letal 50 D.L₅₀ (ratón) = 2320 mg/kg (P.O.)

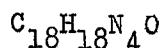


424067

- Actividad analgésica (ensayo con ácido acético)
Dosis activa 50 D.A.₅₀ = 5,8 mg/kg
Actividad anti-inflamatoria
(carragenina : D.A.₃₀ = 90 mg/kg)
5 (U.V. : D.M.A. (dosis mínima activa) = 75 mg/kg)

EJEMPLO 33

- 10 Dihidro-5,6- $\overline{[4 H]}$ -(p-metoxifenil)-1-metil-4-(s)-triazolo-
- $\overline{[4,3-a]}$ -benzodiazepina-1,5 (Fórmula XXXVI).



PM = 306,35

- 15 Según las condiciones del ejemplo 32, a partir de
6,4 g (1/30 mol) de metil-3-tetrahidro-2,3,4,5 $\overline{[1 H]}$ -
-benzodiazepina-1,5-tiona-2 y 6,7 g de metoxi-4-benzoil
hidrazida, el residuo tratado con agua hirviendo produ
ce 6 g de sólido beige, P.F. = 209-211°C (reblandeci-
20 miento a 190°C). Después de recristalización en iso-
propanol, se obtienen 3,8 g de producto beige P.F. =
231-233°C, el rendimiento (en producto puro) es de 37 %
(rendimiento teórico 10,2 g). Después de una nueva re
cristalización en isopropanol el punto de fusión es de
25 232-234°C.

424067



Análisis ponderal

	C %	H %	N %
Calculado	70,57	5,92	18,29
5 Encontrado	70,66	5,84	18,31

Farmacología

- DL₅₀ (ratón) = 650 mg/kg
- 10 Analgesia DA₅₀ = 2,8 mg/kg
- Anti-inflamatorio { carragenina: DA₃₀ = 90 mg/kg
 { U.V.(D.N.A.) = 75 mg/kg

15 EJEMPLO Nº 34

Cloro-8-(p-clorofenil)-1-dihidro-5,6- $\overline{[4 H]}$ -metil-4-(s)-
-triazolo $\overline{[4,3-a]}$ -benzodiazepina-1,5 (Fórmula XXXVII)

20 C₁₇H₁₄Cl₂N₄ PM = 345,22

Según el ejemplo 32, a partir de 7,6 g (1/30 mol) de cloro-7-metil-3-tetrahydro-2,3,4,5- $\overline{[1 H]}$ -benzodiazepina-1,5-tiona-2 y 6,8 g (1/25 mol) de p-clorobenzoi-
25 hidrazida, se obtienen 8 g de producto de P.F. = 236-

424067



-238°C, con un rendimiento de 69,5 % (rendimiento teórico = 11,5 g). Después de recristalización en alcohol etílico en presencia de negro de humo decolorante, se obtiene un sólido blanco. P.F. = 240-242°C.

5

Análisis ponderal

	C %	H %	Cl %	N %
Calculado	59,14	4,09	20,54	16,23
10 Encontrado	59,10	4,12	20,58	16,24

Farmacología

DL₅₀ = 3200 mg/kg

15 Analgesia D.A.₅₀ = 49 mg/kg

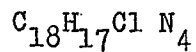
Anti-inflamatoria : inactiva

EJEMPLO 35

20

Cloro-8-dihidro-5,6- $\sqrt{4}$ H $\sqrt{7}$ -metil-4-(p-tolil)-1-(s)-
-triazolo- $\sqrt{4}$,3- α benzodiazepina-1,5 (Fórmula XXXVIII)

25



PM = 324,79

424067



Según el ejemplo 32, a partir de 7,6 g (1/30 mol) de cloro-7-metil-3-tetrahydro-2,3,4,5-[1 H]-benzodiazepina-1,5-tiona-2 y 6 g (1/25 mol) de p-tolil-hidrazida, se obtienen 8,3 g de producto de P.F. = 239-241°C, con un rendimiento de 67,5 % (rendimiento teórico = 10,8 g); después de recristalización en alcohol etílico en presencia de negro de humo decolorante P.F. = 244-246 °C.

10 Análisis ponderal

	C %	H %	Cl %	N %
Calculado	66,56	5,28	10,92	17,25
Encontrado	66,80	5,06	10,86	17,26

15

Farmacología

DL₅₀ (ratón) = > 3200 mg/kg (P.O.)

Analgesia D.A.₅₀ = 66 mg/kg

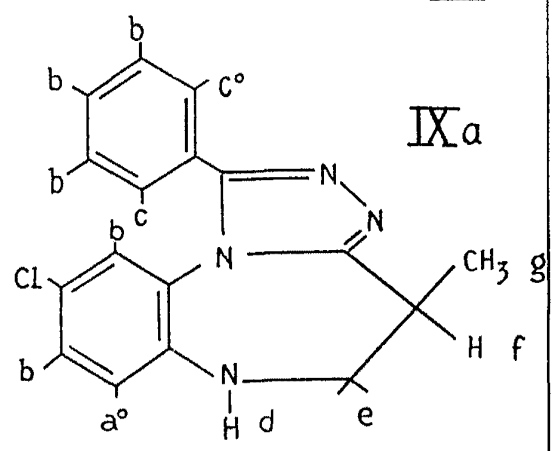
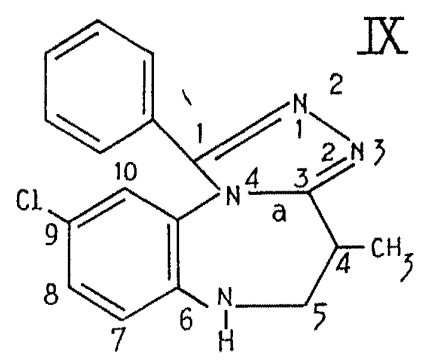
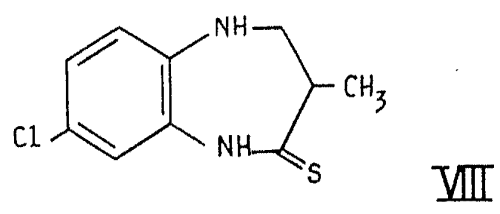
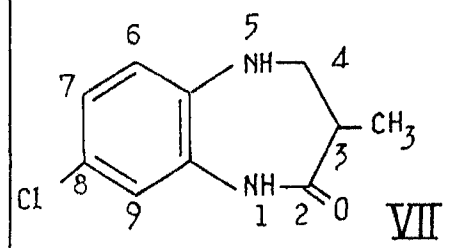
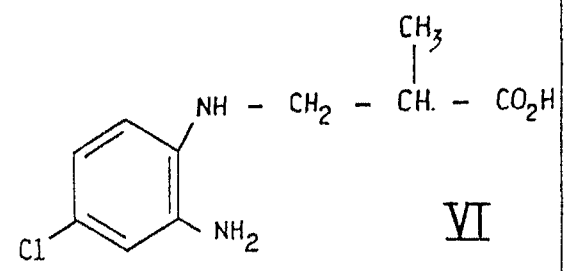
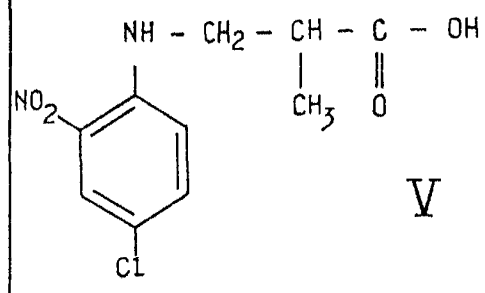
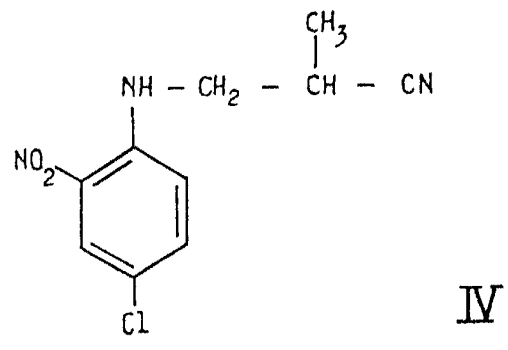
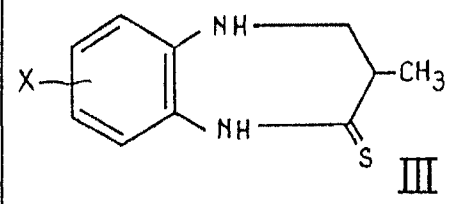
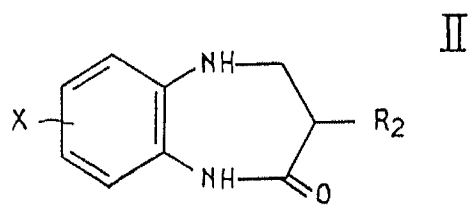
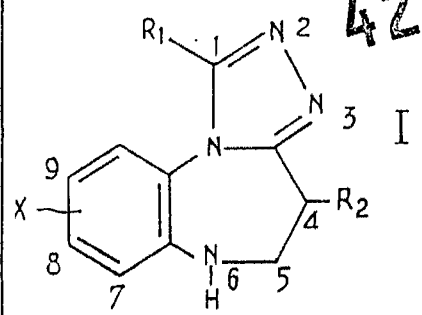
20 Anti-inflamatoria : inactiva

25

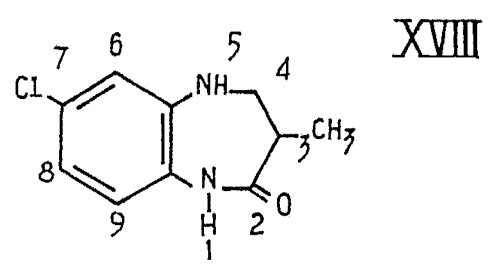
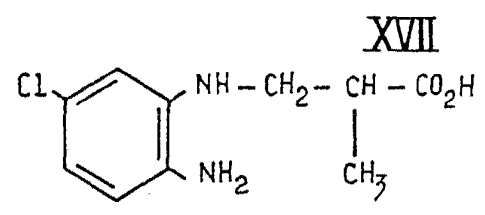
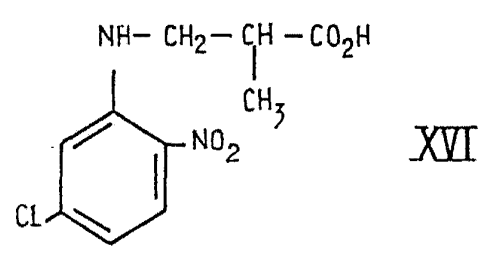
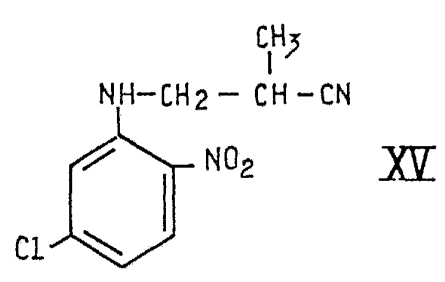
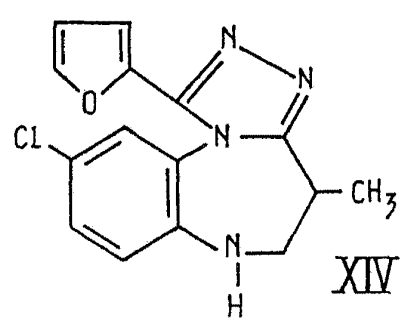
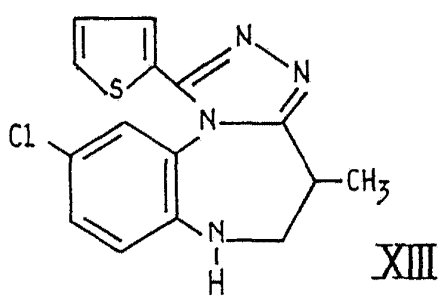
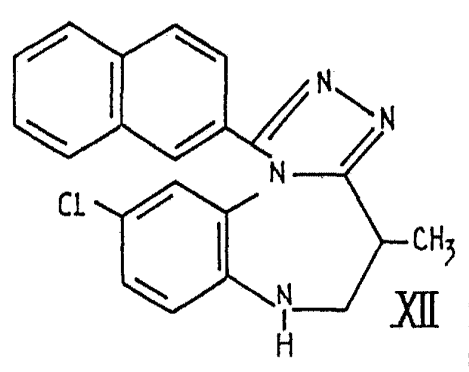
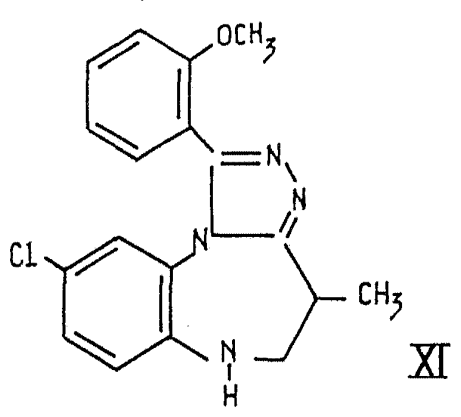
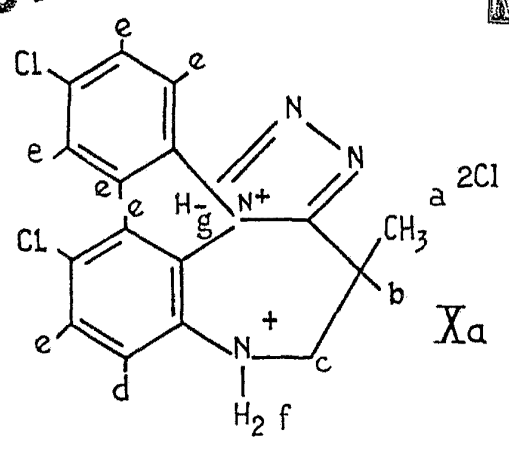
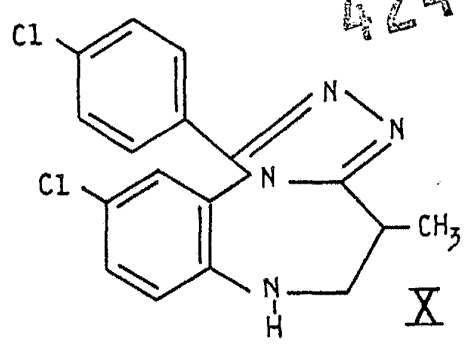


424067

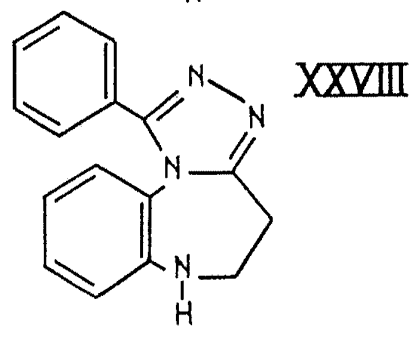
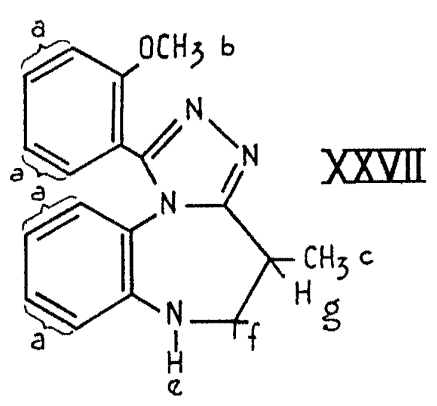
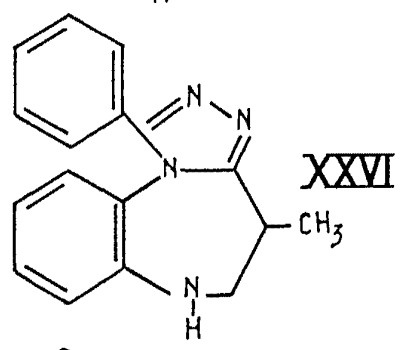
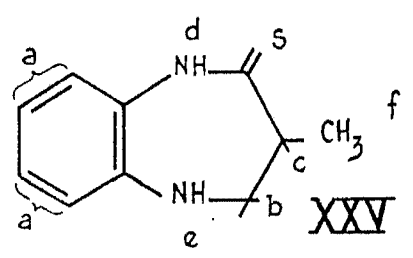
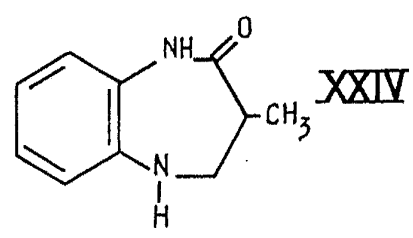
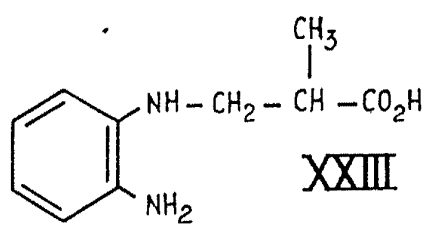
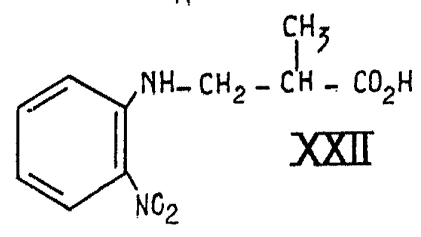
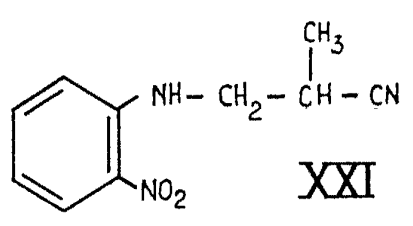
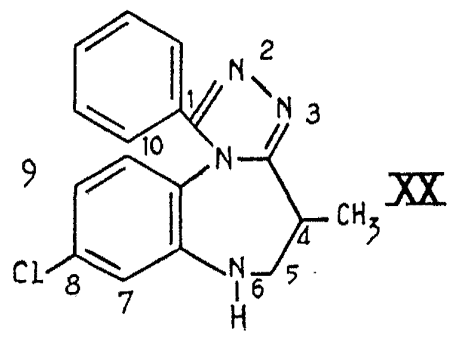
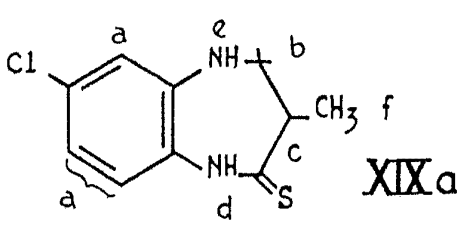
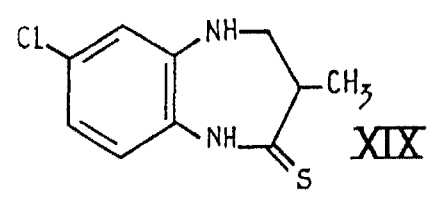
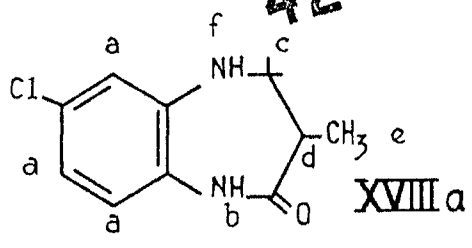
8



424067

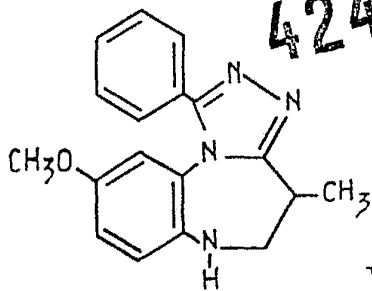


424067

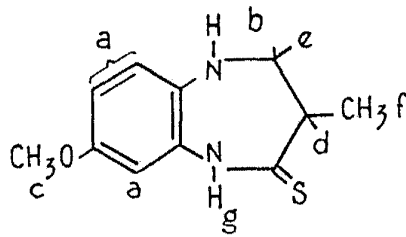




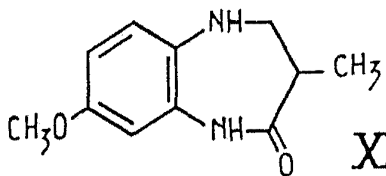
424067



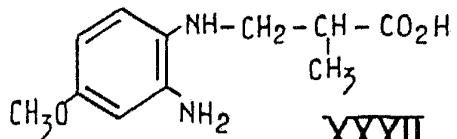
XXXIX



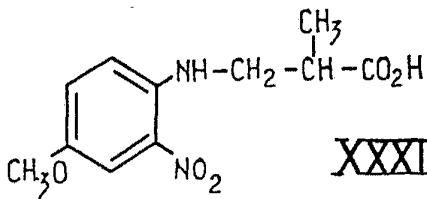
XXX



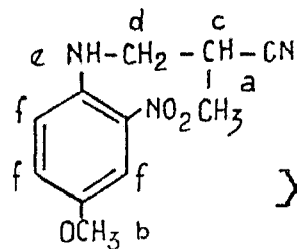
XXXI



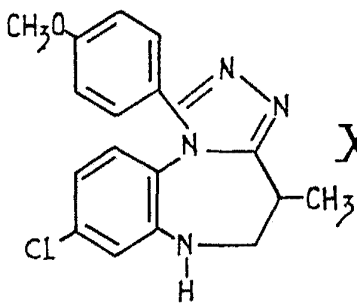
XXXII



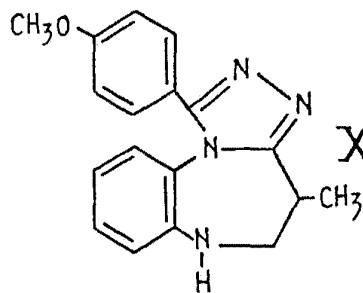
XXXIII



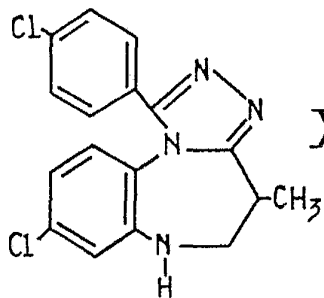
XXXIV



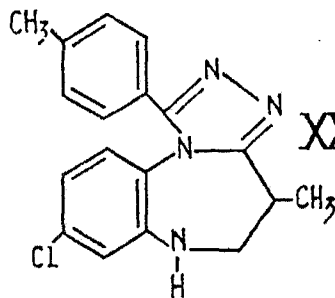
XXXV



XXXVI



XXXVII



XXXVIII

424067

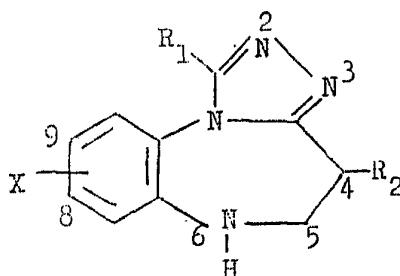


La presente solicitud que corresponde a las presentadas en Francia el 9 de Marzo de 1973, con el número E.N. 73 Co.510, 4 de Octubre de 1973, nº E.N. 73 035.522, y el 22 de Noviembre de 1973, nº E.N. 73 41.503, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto, sobre Propiedad Industrial.

- 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:

1.ª.- Procedimiento de preparación de dihidro-5,6-[4 H]-(s)-triazolo-[4,3-a]-benzodiazepinas-1,5 de fórmula



en la cual X es un componente del grupo constituido por hidrógeno, halógeno en posición 8 ó 9, un radical alcoxil inferior; R₁ es un componente del grupo constituido por los radicales fenilo, fenilo sustituido por un haló

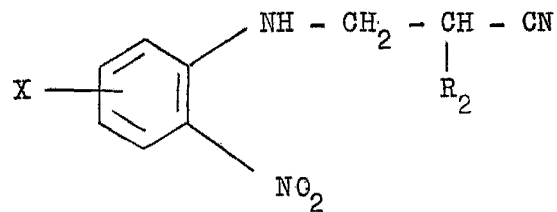


424067



5 geno en posición para, un radical alcohilo inferior en posición para y alcoxi inferior en posición para u orto, naftilo, furilo-2 y tienilo-2; R_2 es un componente del grupo constituido por hidrógeno y un radical alcohilo inferior, caracterizado por la secuencia de reacciones siguientes: a) preparación de una nitro-2-N-(ciano-2-etil)-anilina sustituida de fórmula

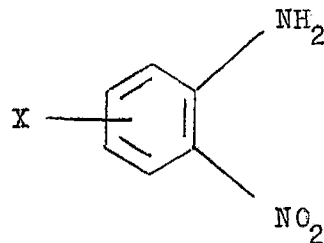
10



15

en la cual X es hidrógeno o un halógeno y R_2 un radical alcohilo inferior, por reacción de una nitro-2-anilina de fórmula

20



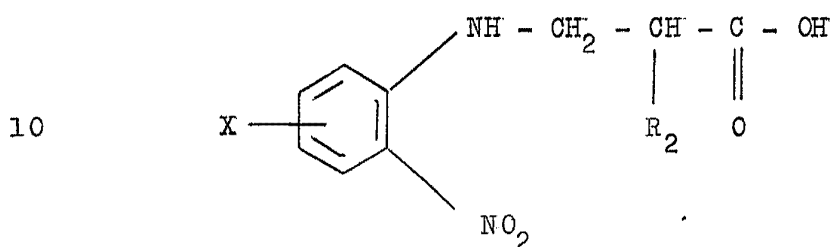
25



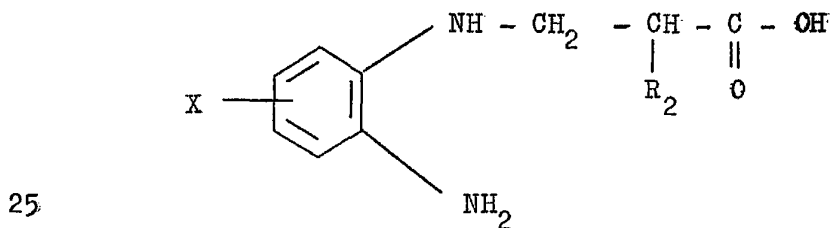
424067



con un acrilonitrilo sustituido de fórmula $\text{CH}_2 = \overset{\text{R}_2}{\text{C}} - \text{CN}$
 en las cuales X y R_2 tienen los mismos significados que
 se ha descrito anteriormente, en el seno de un éter cí-
 clico y en presencia de una base; b) preparación de un
 5 ácido (nitro-2'-anilina)propiónico sustituido de fórmu-
 la



15 en la cual X y R_2 tienen los mismos significados que se
 han descrito anteriormente, por hidrólisis ácida de la
 nitro-2-N-(ciano-2-etil)-anilina sustituida según a ;
 c) preparación de un ácido (amino-2'-anilina)propiónico
 20 sustituido de fórmula

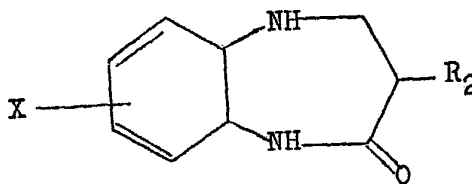


424067



en la cual X y R₂ tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, por hidrogenación del ácido (nitro-2'-anilina)propiónico sustituido obtenido en b; d) preparación de una tetrahidro-2,3,4,5- $\overline{[1 H]}$ -benzodiazepina-1,5-ona-2 sustituida de fórmula

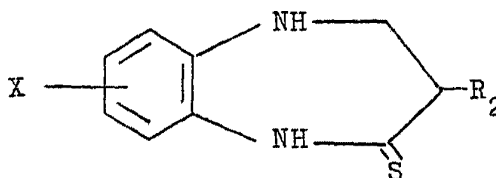
10



15

en la cual X y R₂ tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, por deshidratación del ácido (amino-2'-anilina)propiónico sustituido obtenido en c, en presencia de ácido polifosfórico; e) preparación de una tetrahidro-2,3,4,5- $\overline{[1 H]}$ benzodiazepina-1,5-tiona-2 sustituida de fórmula

20



25



424067



5 en la cual X y R₂ tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, por reacción de la tetrahydro-2,3,4,5- $\overline{[1 H]}$ -benzodiazepina-1,5-ona-2 según d, con pentasulfuro de fósforo en presencia de piridina; f) preparación de triazol-benzodiazepina por reacción de la tetrahydro-2,3,4,5- $\overline{[1 H]}$ -benzodiazepina-1,5-tiona-2 sustituida según e, con un aroilhidrazida sustituida de fórmula R₁ - $\begin{array}{c} \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ - NH - NH₂ en la
10 cual R₁ se elige entre el grupo constituido por los radicales fenilo, fenilo sustituido por al menos un halógeno o un radical alcoxi inferior, naftilo, tienilo-2, furilo-2.

15 2ª.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DIHIDRO-5,6- $\overline{[4 H]}$ -(s)-TRIAZOLO- $\overline{[4,3-a]}$ -BENZODIAZEPINAS-1,5.

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

20 Esta Memoria consta de sesenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara,

Madrid,

8 MAR. 1974

25 *Fernando de Elzaburo*
FCI

18-2-74

- 63 -

MCPB.-

Q