

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(RAN: 4008/294)

20 OCT. 1978

PATENTE DE INVENCION

19 ES	21	NUMERO 468501	10 A 1
22	FECHA DE PRESENTACION		

A1 468.501 781116 C07D 48/704

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 784.187	32 FECHA 4 Abril 1.977	33 PAIS U.S.A.
---	---------------------------	-------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D / A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE IMIDAZODIACE-PINA"

71 SOLICITANTE (S)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA (Suiza)

72 INVENTOR (ES)

Armin Walser

73 TITULAR (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

74 REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

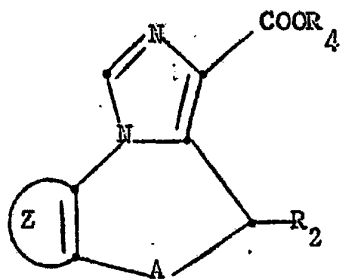
POOR
QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

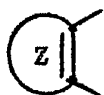
El presente invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de derivados de imidazodiazepina de la fórmula general

5

10

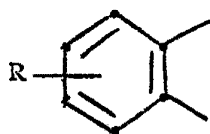


en donde

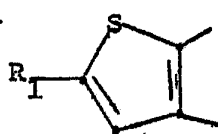


representa el grupo

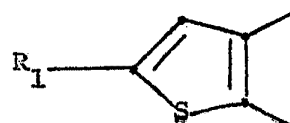
15



(a)

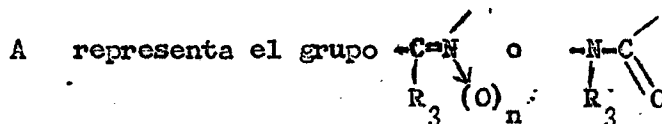


(b)



(c)

20



25

R representa hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo inferior o alcánoilo inferior,

R₁ representa hidrógeno, cloro, bromo o yodo,

R₂ representa hidrógeno o alquilo inferior,

R₃ representa fenilo, fenilo mono-substituido, fenilo di-substituido, piridilo o piridilo mono-substituido,

30

R₄ representa alquilo inferior y

n representa el número entero 0 o 1.

Tal como aquí se utiliza, el término "alquilo inferior" comprende grupos hidrocarbónicos de cadena lineal y ramificada con 1 a 7 átomos de carbono de preferencia 1 a 4, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y similares.

5

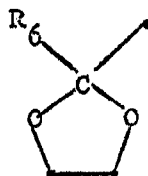
Con el término "alcanoilo inferior", tal como aquí se utiliza, se entiende una fracción de acilo o un ácido alcanoico con 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia 1 a 4, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo y similares, o sea,

10

fracciones de la fórmula $R_6-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$ en donde R_6 representa hidrógeno

o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono. Asimismo, tal como aquí se utiliza, el término "alcanoilo inferior" comprende una cetona protegida tal como un grupo acetálico o cetálico con 2 a 7 átomos de carbono, por ejemplo un grupo de la fórmula

15



20

en donde R_6 tiene el significado antes indicado. El grupo protector cetálico o aldehído se utiliza para impedir la conversión de la cetona o aldehído contenidos en reacciones de oxidación, reducción y condensación.

25

El término "halógeno" comprende las cuatro formas cloro, bromo, flúor y yodo.

La fracción fenólica R_3 puede ser mono- o di-substituida siempre que esta di-substitución se produzca en la posición 2,3; 2,5; o mas preferentemente en la posición 2,6 de la fracción fenólica.


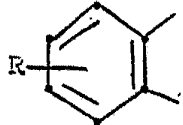
30

Los mono-sustituyentes apropiados incluyen halógeno y nitro y, de preferencia, están substituidos en la posición 2 de la fracción fenilica.

5 Los di-sustituyentes apropiados son 2,6 o 2,5 di-halógeno y 2,6 o 2,5 halogen-nitro. En el caso de piridilo no-substituido, los substituyentes apropiados incluyen halógeno y nitro, de preferencia en la posición 2.

En un aspecto preferido del presente invento se preparan compuestos de la fórmula I anterior en don-


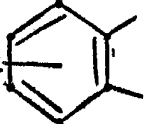
10

de  representa el grupo  y a representa el grupo $\begin{matrix} \text{C}=\text{N} \\ | \\ \text{R}_3 \end{matrix}$ y $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$ y R_4 tienen el significado

15

antes indicado. En un aspecto mas preferido se preparan compuestos de la fórmula I anterior en donde


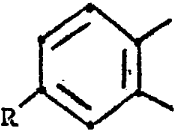
20

 representa el grupo  en donde R representa halógeno, A representa el grupo $\begin{matrix} \text{C}=\text{N} \\ | \\ \text{R}_3 \end{matrix}$ en donde R_3 representa halo-fenilo, R_2 representa hidrógeno y R_4 tiene el significado antes indicado.

25

En un aspecto todavía mas preferido se preparan compuestos

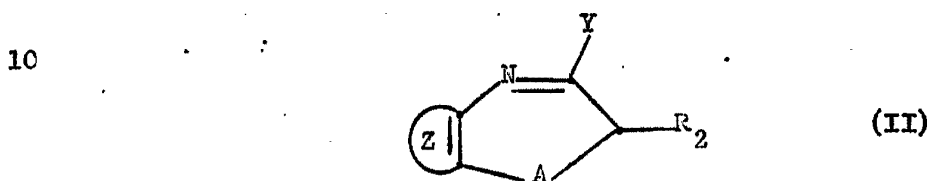
30


de la fórmula I anterior en donde , representa el grupo  en donde R representa halógeno, A representa el grupo $\begin{matrix} \text{C}=\text{N} \\ | \\ \text{R}_3 \end{matrix}$ en donde R_3 representa 2-halofe-

nilo, R_2 representa hidrógeno y R_4 representa etilo. Mas preferida es la preparación de los compuestos siguientes: éster etílico de ácido 8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico,

5 éster etílico de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico.

El procedimiento del presente invento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



en donde  A y R_2 tienen el significado antes indicado e

15

Y representa un grupo partiente apropiado, - con un isocianoacetato, de la fórmula general

20



en donde

R_4 tiene el significado antes indicado, en presencia de una base suficientemente fuerte para generar el anión del isocianoacetato.

25

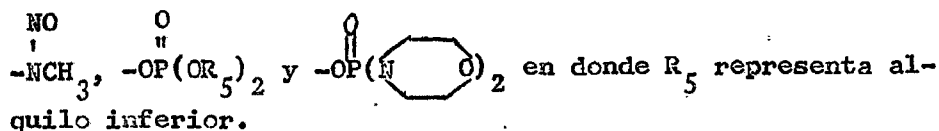
Los compuestos de la fórmula I anterior se producen haciendo reaccionar los compuestos correspondientes de la fórmula II anterior en presencia de una base lo suficiente fuerte para generar el anión del isocianoacetato en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, triamida hexametil-fosfórica, sulfóxido de dimetilo, tetrahydrofurano o cualquier otro disolvente orgánico apropiado.

30

5 Todo cuanto se requiere del disolvente orgánico en la etapa anterior es que los materiales de partida sean solubles en éste y que el disolvente no interfiriera con la reacción subsiguiente. La temperatura de reacción puede estar comprendida entre alrededor de -40°C y alrededor de la temperatura del ambiente, de preferencia entre alrededor de 0°C y alrededor de la temperatura del ambiente.

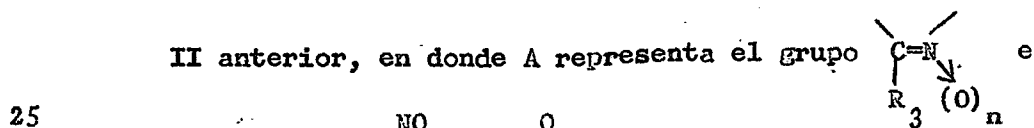
10 Las bases suficientemente fuertes para formar el anión del isocianoacetato incluyen alcóxidos de metal alcalino, tal como butóxido potásico terciario o metóxido sódico, e hidruros de metal alcalino, tal como hidruro sódico, y amidas de metal alcalino, tal como amida lítica o diisopropilamida de litio.

15 Los grupos partientes apropiados para la presente finalidad incluyen los de la fórmula



20 Los materiales de partida de la fórmula II anterior son conocidos o los métodos para su preparación se proporcionan aquí.

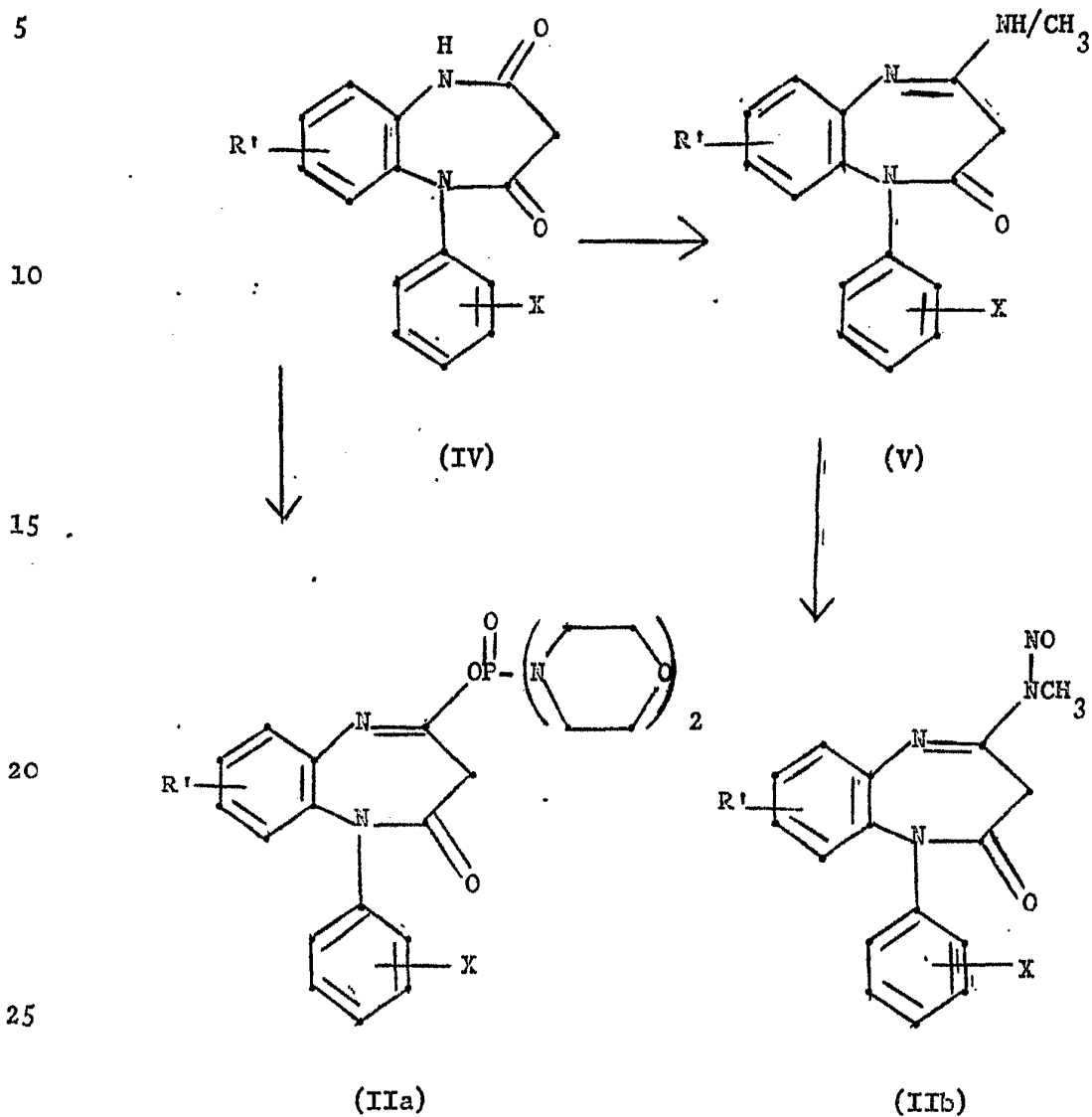
Así pues, los compuestos de la fórmula



Y representa $\begin{array}{c} \text{NO} \\ | \\ -\text{NCH}_3 \end{array}$ o $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{OP}(\text{N} \text{---} \text{O})_2 \end{array}$ así como los métodos para su preparación son conocidos, por ejemplo por la patente, belga nº 833.248 expedida el 10 de marzo de 1976.

30 Los compuestos de la fórmula II anterior en donde A representa el grupo $\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{N}-\text{C} \\ | \quad || \\ \text{R}_3 \quad \text{O} \end{array}$ e Y representa

NO
 -NCH_3 o $\text{-OP}(\text{N} \text{ (ciclohexano) } \text{O})_2$ pueden prepararse siguiendo métodos de por sí conocidos. El esquema I siguiente ilustra la preparación de estos compuestos.



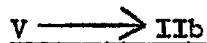
en donde

30 R' representa hidrógeno, halógeno o trifluorometilo y
 X representa hidrógeno o halógeno.

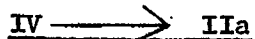
Esquema I:



Los compuestos de la fórmula IV, o sea -
 las benzodiazepin-2,4-dionas son compuestos conocidos, véa-
 se, por ejemplo, la patente Sud-Africana 68/00.803 del 22
 5 de julio de 1968 o Chemical Abstracts, 70, 106579, 1969.
 Las dionas se convierten en las metilamidinas mediante -
 reacción con metilamina y tetracloruro de titanio.
 Esta reacción es conocida en el arte, habiéndose expuesto
 10 previamente en la patente belga nº 774873, 3 de noviembre
 de 1971 de Boehringer Ingelheim GmbH.



La nitración de los compuestos de la fór-
 mula V se obtiene con la utilización de ácido nitroso o clo-
 15 ruro de nitrosilo en piridina para formar compuestos de la
 fórmula IIb. La reacción puede efectuarse en disolventes
 tal como hidrocarburos alifáticos o aromáticos, por ejemplo
 éteres, benceno, tolueno, etc., o especialmente hidrocarburo
 ros clorados tal como cloruro de metileno.
 20 La temperatura con que puede llevarse a cabo la reacción
 está comprendida entre -30°C y la temperatura del ambien-
 te, estando comprendida, de preferencia, la temperatura
 reaccional entre alrededor de la temperatura del ambiente
 cuando se utiliza ácido nitroso y 0°C cuando se utiliza clo-
 25 ruro de nitrosilo.



El compuesto de la fórmula I puede ha-
 cerse reaccionar con haluro dimorfolinofosfínico, por ejem-
 plo, el cloruro, después de tratamiento con una base lo sufi-
 30 cientemente fuerte para generar el anión tal como alcóxidos
 de metal alcalino e hidruros de metal alcalino, por ejemplo

hidruro sódico, metóxido sódico o compuestos de alquil-litio tal como n-butil-litio. La reacción puede efectuarse a temperatura comprendida entre 0°C y 100°C, de preferencia a la temperatura del ambiente. La reacción se lleva a
5 cabo, de preferencia, en un disolvente inerte polar aprótico, tal como éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano y dioxano y amidas terciarias tal como dimetilformamida, Ejemplos de la reacción anterior pueden encontrarse en Ning y col., Journal of Organic Chemistry, 41, 2724 y
10 2720 (1976).

Pueden utilizarse otros grupos partientes además de los tres antes descritos, por ejemplo, cloro puede utilizarse también. Los compuestos de la fórmula II en donde Y es cloro se describen junto con métodos
15 para su preparación, por ejemplo en la Offenlegungsschrift alemana 2404736 publicada el 14 de agosto de 1975.

Los compuestos de la fórmula II, en donde Y es
20 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{OP}(\text{OR}_5)_2 \end{array}$ se producen mediante la reacción de la diazopin-2-ona o diona correspondiente con una base lo suficientemente fuerte para generar el anión de la lactama y posterior reacción con dialquil-clorofosfato en un disolvente
25 inerte tal como dimetilformamida, triamida hexametil-fosfórica, sulfóxido de dimetilo, tetrahidrofurano o cualquier otro disolvente orgánico apropiado.

Todo cuanto se requiere del disolvente orgánico en la etapa anterior (así como en cualquier etapa subsiguiente) es que los materiales de partida sean solubles en éste y
30 que el disolvente no interfiera con la reacción subsiguiente. La temperatura de la reacción puede oscilar entre al-

rededor de -40°C y alrededor de la temperatura del ambiente, prefiriéndose una temperatura de alrededor de 0°C .

El compuesto de la fórmula II, en donde Y representa la

5 $\overset{\text{O}}{\parallel}$
fórmula $-\text{OP}(\text{OR}_5)_2$ donde R_5 es alquilo inferior puede o no aislarse de la reacción anterior para hacerse reaccionar con el isocianoacetato de la fórmula III anterior. El nuevo procedimiento puede llevarse a cabo in situ utilizando los disolventes y la misma base o distinta de
10 la utilizada en la reacción previa.

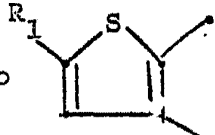

En el caso en donde R_2 en la fórmula I anterior es un substituyente de alquilo inferior, se producirá isomerismo óptico y la preparación de estos antipodas ópticos y racematos queda también dentro del ámbito de este invento.
15

Los productos finales del presente procedimiento, o sea los compuestos de la fórmula I anterior, exhiben utilidad farmacológica como relajadores de la musculatura, sedantes, ansiolíticos y anti-convulsivos y pueden utilizarse también como intermediarios para la
20 preparación de otros derivados de imidazodiacetina que tengan esta actividad.

Los compuestos de la fórmula I anterior

25 en donde A representa el grupo $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}-\text{C} \\ | \quad \diagdown \\ \text{R}_3 \quad \text{O} \end{array}$ son nuevos

Una parte de estos nuevos compuestos forman parte también del presente invento, o sea aquellos compuestos en donde

30 a) Z representa el grupo  o 

o el grupo R  en donde R representa nitro, ciano,

alquilo inferior o alcanilo inferior, y/o

b) R_2 representa alquilo inferior, y/o

5 c) R_3 representa fenilo mono-substituido, siendo el substituyente distinto de halógeno, fenilo di-substituido, piridilo o piridilo mono-substituido.

10 Los ejemplos que siguen son ilustrativos del alcance del presente invento. Las temperaturas se expresan en grados centígrados a menos que se indique de otro modo.

EJEMPLO 1

Ester etílico de ácido 8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo-
-[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-carboxílico

15 Se agita a la temperatura del ambiente, durante 10 minutos, una mezcla de 1,41 g (0,0125 mol) de isocianoacetato de etilo, 1,4 g (0,0125 mol) de t-butoxido potásico y 125 cc de tetrahidrofurano. Después de la -
20 adición de 5,23 g (0,01 mol) de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-
-2-[bis-(morfolino)-fosfiniloxi]-3H-1,4-benzodiazepina se prosiguió la agitación durante media hora.

Se acidificó la mezcla reaccional con ácido acético glacial, se diluyó con 250 cc de agua y se extrajo con tres
25 porciones de 100 cc de cloruro de metileno. Se lavaron
los extractos de cloruro de metileno con solución saturada de bicarbonato sódico, se secaron y se evaporaron.

El residuo cristalino se recogió y lavó con éter, lo que
30 dió producto con punto de fusión 215-220°. El material
para el análisis se recristalizó en cloruro de metileno/acetato de etilo, punto de fusión 225-228°C.

Análisis. Calc. para $C_{20}H_{15}Cl_2N_3O_2$: C, 60,02; H, 3, 78; N

10,50

Hallado

C, 50,97; H, 3,77; N, 10,31

EJEMPLO 2

5 Ester etílico de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico

Se adicionó t-butoxido potásico, 1,4 g (0,0125 mol) a una solución de 1,4 g (0,0125 mol) de isocianoacetato de etilo en 125 cc de tetrahidrofurano seco. Después de agitarse bajo argón, durante 10 minutos, se
10 adicionaron 5,07 g (0,01 mol) de 7-cloro-2-[bis-(morfolino)-fosfiniloxi]-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepina y se prosiguió la agitación durante 30 minutos a la temperatura del ambiente. Luego se acidificó la mezcla reaccional con ácido acético glacial, se diluyó con agua y
15 se extrajo con cloruro de metileno. Se lavaron los extractos con solución saturada de bicarbonato sódico, se secó y se evaporó. La cristalización del residuo en éter dió cristales que se recrystalizaron en cloruro de metileno/éter/hexano para el análisis, punto de fusión 195-196º.

20 Anal. Calc. para $C_{20}H_{15}ClFN_3O_2$: C, 62,59; H, 3,94; N, 10,95

Hallado

C, 62,59; H, 3,73; N, 11,01.

EJEMPLO 3.

25 Ester etílico de ácido 6-(2-clorofenil)-8-nitro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico

Se adicionó 5-(2-clorofenil)-2-[bis-(morfolino)-fosfiniloxi]-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepina, 21,2 g (0,04 mol) a una mezcla de 5,6 g (0,05 mol) de t-butoxido potásico, 5,6 g (0,05 mol) de isocianoacetato de etilo y 500 cc de tetrahidrofurano seco. Después de agitarse durante
30 30 minutos bajo argón a la temperatura del ambiente se acidificó la mezcla reaccional con ácido acético, se diluyó

con agua y se extrajo con cloruro de metileno.

Los extractos se lavaron con solución saturada de bicarbonato sódico, se secaron y se evaporaron. La cristalización del residuo en acetato de etilo dió producto amarillo que se recrystalizó en cloruro de metileno/etanol, lo que

5

dió cristales desteñidos con punto de fusión de 250-252°. Anal. Calc. para $C_{20}H_{15}ClN_4O_4$: C, 58,47; H, 3,68; N, 13,63
Hallado C, 58,69; H, 3,56; N, 13,72.

EJEMPLO 4

10

Ester etílico de ácido 8-cloro-6-fenil-4H-imidazo [1,5-a]-[1,4] benzodiacepin-5-óxido-3-carboxílico

Se adicionó t-butóxido potásico, 1,40 g (0,0125 mol) a una solución agitada de 1,41 g (0,0125 mol) de isocianoacetato de etilo en 125 cc de tetrahidrofurano bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitarse durante 10 minutos se adicionaron 3,28 g (0,01 mol) de 4-óxido de 7-cloro-2-(N-nitrosometilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiacepina y se prosiguió la agitación durante media hora. Se acidificó la mezcla con ácido acético glacial y se diluyó con 300 cc de agua. Se recogieron los cristales y se lavaron con agua. La recrystalización en cloruro de metileno/acetato de etilo dió prismas incoloros, con punto de fusión 292-294°.

15

20

EJEMPLO 5

Ester etílico de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo [1,5-a] [1,4] benzodiacepin-3-carboxílico

25

Se adicionó t-butóxido potásico, 1,29 g (0,0115 mol) a una solución agitada de 2,88 g (0,01 mol) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona en 50 cc de tetrahidrofurano, que se había enfriado en un baño de hielo y se cubrió con una atmósfera de nitrógeno. Después de agitarse durante 5 minutos se adicionaron

30

2,59 g (0,015 mol) de clorofosfato de dietilo. Después de agitarse durante 5 minutos se adicionó una mezcla de 2,26 g (0,02 mol) de isocianoacetato de etilo en 50 cc de tetrahidrofurano que se había tratado con 2,24 g (0,02 mol) de t-butoxido potásico justo antes de la adición. Al cabo de 5 minutos se separó el baño de hielo y se prosiguió la agitación durante 15 minutos.

Se acidificó la mezcla con 2 cc de ácido acético glacial, se diluyó con 200 cc de solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo dos veces con porciones de 125 cc de tolueno. Se secaron los extractos y se evaporaron y el residuo se cristalizó en éter, lo que dió el producto con punto de fusión 195-197°. Para el análisis se recristalizó el material en cloruro de metileno/éter/hexano, lo que dió cristales incoloros con punto de fusión 195-196°.

Anal. Calc. para $C_{20}H_{15}ClFN_3O_2$: C, 62,59; H, 3,94; N, 10,95
Hallado C, 62,59; H, 3,73; N, 11,01.

EJEMPLO 6

Ester etílico de ácido 8-bromo-6-(2-piridil)-4H-imidazo [1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-carboxílico

Se enfrió a 10°, con agitación bajo argón, una solución de 15,8 g (0,05 mol) de 7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 300 cc de tetrahidrofurano seco. Se adicionó tercibutoxido potásico, 6,3 g (0,056 mol) y se prosiguió la agitación durante 10 minutos. Después de la adición de 14 cc de clorofosfato de dietilo se agitó la mezcla durante 20 minutos más. Luego se vertió en la mezcla reaccional una mezcla previamente preparada de 11,3 g de isocianoacetato de etilo, 11,3 g de tercibutoxido potásico y luego se vertió en la mezcla reaccional 300 cc de tetrahidrofurano.

Se extrajo el baño de hielo y se prosiguió la agitación durante 20 minutos a la temperatura del ambiente. Después de acidificación con ácido acético se diluyó la mezcla con 300 cc de solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con 500 cc de tolueno.

Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. La cristalización del residuo en éter dió el producto final que se recrystalizó en cloruro de metileno/etanol y de nuevo en etanol para el análisis, punto de fusión 224-225°.

Anal. Calc. para $C_{19}H_{15}BrN_4O_2$: C, 55,49; H, 3,68; N, 13,62

Hallado: C, 55,38; H, 3,72; N, 13,63.

EJEMPLO 7

Ester etílico de ácido 8-yodo-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazol-
[1,5-a]/[1,4]benzodiazepin-3-carboxílico

Se enfrió en un baño de hielo, bajo atmósfera de nitrógeno, una solución agitada de 3,8 g (0,01 mol) de 7-yodo-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 50 cc de dimetilformamida.

Se adicionó t-butóxido potásico, 1,29 g (0,0115 mol), y después de agitarse durante 5 minutos, se adicionó 2,59 g (0,015 mol) de clorofosfato de dietilo y se prosiguió la agitación durante 5 minutos. Luego se adicionó una mezcla de 2,26 g (0,02 mol) de isocianoacetato de etilo en 50 cc de dimetilformamida, que se había tratado con 2,24 g (0,02 mol) de t-butóxido potásico justo antes de la adición. Al cabo de 5 minutos se separó el baño de hielo y se prosiguió la agitación durante 3 horas.

La mezcla se acidificó con 2 cc de ácido acético glacial, se diluyó con 200 cc de solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con dos porciones de 125 cc de tolueno -

que se secaron y evaporaron. El residuo se cristalizó en acetato de etilo. Para el análisis el producto bruto se cromatografió sobre gel de sílice utilizando cloruro de metileno/acetato de etilo 1:1 (v/v) y luego se cristalizó en acetato de etilo/hexano, lo que dió producto puro con punto de fusión 200-202°.

Anal. Calc. para $C_{20}H_{15}FNH_3O_2$: C, 50,54; H, 3,18; N, 8,84

Hallado: C, 50,73; H, 3,19; N, 8,62.

EJEMPLO 8

10 Ester etílico de ácido 8-nitro-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico

Se enfrió en un baño de hielo bajo atmósfera de nitrógeno una solución agitada de 2,99 g (0,01 mol) de 7-nitro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 50 cc de tetrahidrofurano.

15 Se adicionó t-butoxido potásico, 1,29 g (0,0115 mol), y después de agitarse durante 5 minutos se adicionaron 2,59 g (0,015 mol) de clorofosfato de dietilo y se prosiguió la agitación durante 5 minutos mas. Luego se adicionó una solución de 2,26 g (0,02 mol) de isocianoacetato de etilo en 20 50 cc de tetrahidrofurano que se había tratado con 2,24 g (0,02 mol) de t-butoxido potásico, justo antes de la adición. Al cabo de 5 minutos se separó el baño de hielo y se prosiguió la agitación durante 1 hora.

25 Se acidificó la mezcla con 2 cc de ácido acético glacial, se diluyó con 200 cc solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con dos porciones de 125 cc de tolueno que se secaron y evaporaron. La cristalización en acetato de etilo dió el producto final con punto de fusión de 228-231°. Para el análisis el material se cromatografió sobre una columna de 60 g de gel de sílice utili-

30

zando acetato de etilo/cloruro de metileno 1:1 (v/v) y se
recristalizó en acetato de etilo/éter, lo que dió crista-
les incoloros, con punto de fusión 229-232°.

Anal. Calc. para $C_{20}H_{15}N_4O_4$: C, 60,91; H, 3,83; N, 14,21
Hallado: C, 61,14; H, 3,85; N, 14,30.

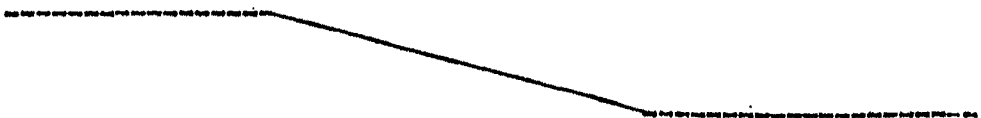
EJEMPLO 9

Ester etílico de ácido 8-cloro-4,6-dihidro-6-fenil-5H-
imidazo[1,5-a]/[1,4]benzodiazepin-5-ona-3-carboxílico

Se adicionó t-butóxido potásico, 0,14 g
(1,25 mmol) a una solución agitada de 0,14 g (1,25 mmol)
de isocianoacetato de etilo en 25 cc de tetrahidrofurano.
Se agitó la mezcla durante 5 minutos bajo atmósfera de ni-
trógeno y luego se adicionó 0,328 g (1 mmol) de 7-cloro-3,5-
-dihidro-2-(N-nitrosometilamino)-5-fenil-4H-1,5-benzodia-
cepin-4-ona. Se agitó la mezcla durante 1 hora a la tempe-
ratura del ambiente y luego se acidificó con ácido acéti-
co glacial, se diluyó con 25 cc de solución saturada de -
bicarbonato sódico y se extrajo dos veces con 100 cc de -
cloruro de metileno, cuyo extracto se secó y se evaporó.
El residuo cristalizado en acetato de etilo/éter dió un -
producto final con punto de fusión 252-255°. La recrista-
lización para el análisis en cloruro de metileno/acetato de
etilo dió cristales incoloros, con punto de fusión 256-258°.

Anal. Calc. para $C_{20}H_{16}ClN_3O_3$: C, 62,92; H, 4,22; N, 11,01
Hallado: C, 62,72; H, 4,02; N, 10,92.

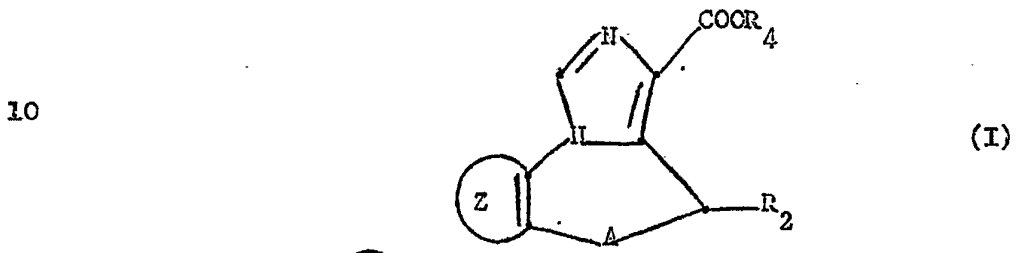
= . =



REIVINDICACIONES

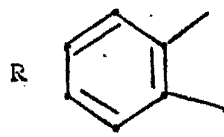
Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

5 1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de indazodiacetina, de la fórmula general

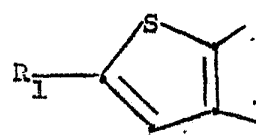


en donde  representa el grupo

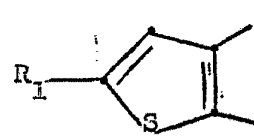
15



(a)

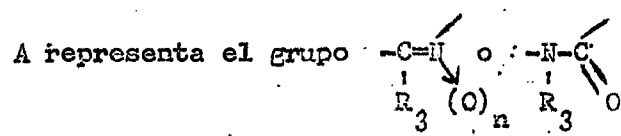


(b)



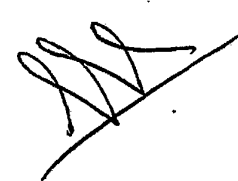
(c)

20



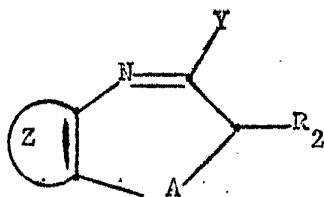
25

R representa hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo; alquilo inferior o alcanilo inferior,
R₁ representa hidrógeno, cloro, bromo o yodo,
R₂ representa hidrógeno o alquilo inferior,
R₃ representa fenilo, fenilo mono-substituido, fenilo disubstituido, piridilo o piridilo mono-substituido,
30 R₄ representa alquilo inferior y

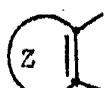


n representa el número entero 0 o 1,
caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compues-
to de la fórmula general

5



10

en donde , A y R₂ tienen el significado antes in-
dicado e Y representa un grupo partiente
apropiado,

con un isocianoacetato de la fórmula general

15




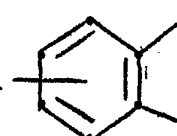
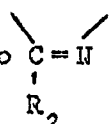
en donde

20

R₄ tiene el significado antes indicado, en presen-
cia de una base suficientemente fuerte para generar el -
anión del isocianoacetato.

2.- Un procedimiento, de conformidad con
la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan com-

25

puestos en donde  representa el grupo R 
A representa el grupo  y R, R₂, R₃ y R₄ tienen el sig-

nificado indicado en la reivindicación 1.

30

3.- Un procedimiento, de conformidad
con la reivindicación 2, caracterizado porque R representa
halógeno, R₃ representa halofenilo, R₂ representa hidrógeno.

y R₄ tiene el significado expuesto en la reivindicación 1.

4.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque R se dispone en la posición 8, R₃ representa 2-halofenilo y R₄ representa etilo.

5.

5.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 4, en donde se prepara el éster etílico de ácido 8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4] benzodiazepin-3-carboxílico.

10.

6.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque se prepara éster etílico de ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-4H-imidazó[1,5-a][1,4] benzodiazepin-3-carboxílico.

15.

7.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque la base es un alcóxido de metal alcalino, un hidruro de metal alcalino o una amida de metal alcalino.

8.- Un procedimiento para la preparación de derivados de imidazodiazepina.

20.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 20 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 3 de Abril de 1.978

p.a.

JAIMÉ ISERN
p.p.

Firmado: JOSE F. NIETO

mc.