

PATENTE DE INVENCION  
=====

Ref: Case 6057/I. 37/KU/MK.



*Memoria Descriptiva* 327846  
*sobre*

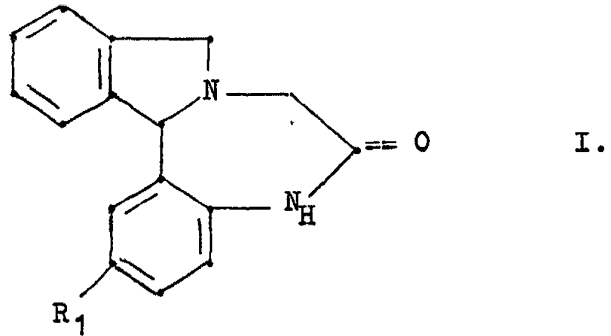
"Procedimiento para la preparación de derivados de la isoindolo-benzodiazepin-6-ona".

=====

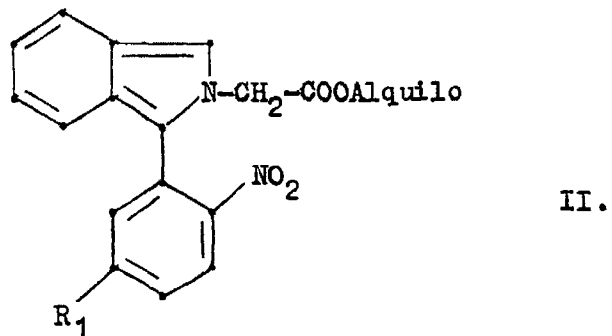
*Solicitante:* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

La presente invención proporciona compuestos de fórmula general I y además un procedimiento para su producción



en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, fluor, cloro o bromo, y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se somete un compuesto de fórmula general II,



5. en la que  $R_1$  tiene el significado arriba indicado, y Alquilo significa un radical alquilo inferior, a una reducción y a un cierre de anillo intramolecular, y luego se convierte opcionalmente el compuesto de fórmula general I resultante en sus sales de adición de ácido.
- 10.



La expresión "alquilo inferior" tal como se usa aquí significa radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono inclusive.

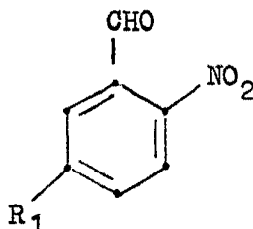
5. El cierre de anillo de un compuesto de fórmula general II se efectúa mediante reducción, preferentemente con hidrógeno nascente. Un método preferido para efectuar este procedimiento consiste en disolver un compuesto de fórmula general II en ácido acético y añadir polvo de cinc a la solución.
10. Los compuestos de fórmula general I producidos de acuerdo con el procedimiento arriba descrito pueden seguidamente aislarse por ejemplo mediante cristalización de un disolvente orgánico adecuado o precipitación de la base como clorhidrato de su solución en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, con cloruro de hidrógeno gaseoso, y pueden purificarse mediante recristalización. Las bases libres de fórmula general I también pueden obtenerse de sus sales por ejemplo alcalinizando las soluciones acuosas.
15. Los compuestos I tienen un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto se presentan como racematos y también en una forma ópticamente activa. Los racematos obtenidos de acuerdo con el procedimiento del invento pueden ser disociados en sus componentes individuales ópticamente activos. Sin embargo, los compuestos de fórmula general I ópticamente activos también pueden obtenerse produciendo éstos de sus materiales iniciales o compuestos intermedios ópticamente activos de acuerdo con el procedimiento arriba indicado. Los compuestos
- 20.
- 25.
- 30.



de fórmula general I ópticamente activos resultantes pueden luego ser convertidos ópcionalmente en sus sales de adición de ácido.

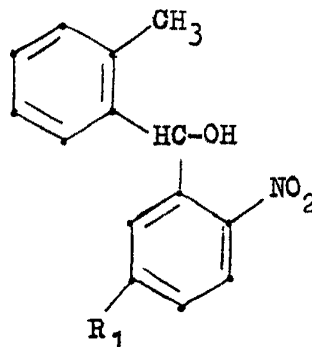
5. Los compuestos de fórmula general II usados como materiales iniciales para la producción de compuestos de fórmula general I son nuevos y también forman parte de la presente invención.

10. Los compuestos de fórmula general II pueden, por ejemplo, obtenerse haciendo reaccionar yoduro o-tolil-magnésico con un compuesto de fórmula general III,



III.

15. en la que R<sub>1</sub> tiene el significado arriba indicado, para efectuar las reacciones de Grignard, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo tolueno seco, benceno, tetrahidrofurano o éter dietílico, y oxidando el compuesto resultante de fórmula general IV,

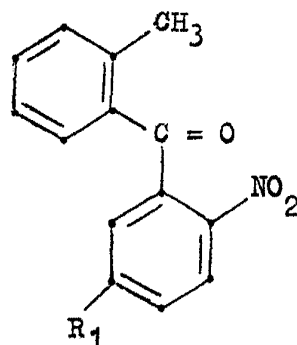


IV.



en la que  $R_1$  tiene el significado arriba indicado, por ejemplo con trióxido de cromo en ácido acético glacial mientras se calienta hasta ebullición en un condensador al reflujo, para dar un compuesto de fórmula general V,

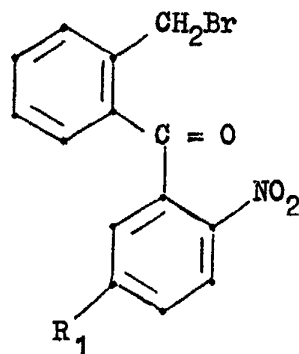
5.



V.

en la que  $R_1$  tiene el significado arriba indicado, y bromando seguidamente este compuesto por ejemplo con N-bromo-succinimida en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo tetracloruro de carbono, mientras se calienta hasta ebullición en un condensador al reflujo, y reaccionando el compuesto resultante de fórmula general VI,

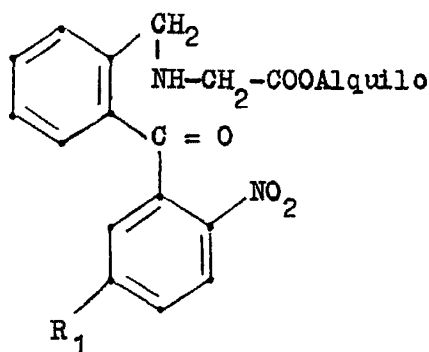
10.



VI.



5. en la que R<sub>1</sub> tiene el significado arriba indicado, con un éster alquílico inferior de ácido aminoacético en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo cloroformo y etanol, o una mezcla de estos dos disolventes, a aproximadamente 0-5° y en una atmósfera de nitrógeno, para dar un compuesto de fórmula general II, a través del compuesto de fórmula general VII,



VII.

10. en la que R<sub>1</sub> y Alquilo tienen los significados arriba indicados, el que se forma como producto intermedio.

15. La producción de los compuestos ópticamente activos de fórmula general I y sus sales se efectúa preferentemente sometiendo los compuestos racémicos de fórmula general I producidos de acuerdo con el invento o los compuestos intermedios o materiales iniciales básicos racémicos del procedimiento del invento a la formación de sales con ácidos ópticamente activos, por ejemplo ácido tartárico ópticamente activo, separando los pares de sales diaestereoisoméricas resultantes y liberando los componentes ópticamente activos de las

20.



5. -5,7,9,13b-tetrahidro-isoindolo[2,1-d][1,4]benzodiazepin-6-ona no tiene efecto en la prueba retardada de DOPA y además inhibe el efecto de la amfetamina. Los compuestos I y sus sales pueden usarse como sedantes o como sedantes/hipnóticos, como tranquilizadores y como antiespasmódicos.

Una dosificación diaria adecuada del compuesto I es de 30 a 200 mg aplicados en forma oral o parentérica.

10. Los compuestos I pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo en forma oral o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;

20. para jarabes : soluciones de azúcar de caña, azúcar invertido y glucosa;

para soluciones inyectables : agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.

25. Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, substancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

30. Como uno de los compuestos farmacológicamente activos arriba mencionados puede ser usado, por ejemplo,



para aplicación oral en la forma de una tableta con la composición siguiente:

- 1 - 2 % de aglutinante (por ejemplo tragacanto),  
3 - 10 % de almidón, 2 - 10 % de talco, 0,25 - 1 % de estearato magnésico, la cantidad correspondiente de material activo y material de relleno, por ejemplo lactosa, hasta completar el 100 %.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir.

EJEMPLO 1: 5-cloro-2'-metil-2-nitro-benzohidrol.

- Se añade a  $-65^{\circ}$  una solución de 26 g de yoduro o-tolilmagnésico en 300 cc de éter dietílico a una solución de 5-cloro-2-nitro-benzaldehido en 200 cc de tolueno seco. Seguidamente se agita la solución a esta temperatura durante 3 horas, se calienta luego hasta  $-10^{\circ}$  y se añaden lentamente a la misma 20 cc de una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido y se separa la fase orgánica, Seguidamente se sacude la fase acuosa 2 veces con benceno. Se combinan las fases orgánicas, se lava con agua y luego se seca sobre sulfato sódico. Después de evaporar el disolvente orgánico en un vacío, se recristaliza el residuo en éter dietílico. El 5-cloro-2'-metil-2-nitro-benzohidrol resultante tiene un P.F. de  $130-132^{\circ}$ .

EJEMPLO 2: 5-cloro-2'-metil-2-nitro-benzofenona.

- Se añade en el transcurso de 30 minutos una suspensión de 6,5 g de trióxido de cromo en 40 cc de ácido acético glacial a una solución hirviente de 9,5 g



5. de 5-cloro-2'-metil-2-nitro-benzohidrol en 40 cc de ácido acético glacial en un condensador al reflujo. Seguidamente se sigue hirviendo durante 15 minutos. Después de enfriar, se añaden 500 cc de agua a la mezcla de la reacción resultante, con lo cual precipita la 5-cloro-2'-metil-2-nitro-benzofenona en la forma de prismas amarillos con un P.F. de 115-116°.

EJEMPLO 3: 5-cloro-2'-bromometil-2-nitro-benzofenona.

10. Se calienta en un condensador al reflujo durante tres horas una mezcla de 3,6 g de 5-cloro-2'-metil-2-nitro-benzofenona, 2,5 g de N-bromo-succinimida y 0,1 g de peróxido dibenzóilico en 35 cc de tetracloruro de carbono. Seguidamente se diluye la mezcla con cloruro metilénico, se lava 2 veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y finalmente se evapora el disolvente orgánico en un vacío. Se recristaliza el residuo resultante en cloruro metilénico/éster dietílico. La 5-cloro-2'-bromometil-2-nitro-benzofenona obtenida en forma de prismas amarillos tiene un P.F. de 137-139°.

20. EJEMPLO 4: 1-(5-cloro-2-nitro-fenil)-isoindolo-2-acetato de etilo.

25. Se disuelven 1,8 g de 5-cloro-2'-bromometil-2-nitrobenzofenona y 1 g de éster etílico de glicina en una mezcla de 40 cc de cloroformo y 500 cc de etanol y se agita la solución resultante a una temperatura entre 0 y 5° en una atmósfera de nitrógeno durante 48 horas. Se evaporan los disolventes en un vacío y se sigue usando el producto bruto obtenido como residuo sin mayor purificación.

30. EJEMPLO 5: 2-cloro-5,7,9,13b-tetrahidro-isoindolo



2,1-d/1,4/benzodiazepin-6-ona.

5. Se disuelve el producto bruto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 4 en 100 cc de ácido acético, se añaden 4 g de polvo de cinc a la solución y se agita la mezcla resultante a la temperatura ambiente (20°) durante 3 horas. Seguidamente se separa por filtración el cinc no convertido y se evapora el filtrado en un vacío. Se disuelve el residuo en cloroformo y se lava la solución primero con una solución acuosa de carbonato sódico 2 N y luego con agua. Después de secar sobre sulfato sódico, se evapora la fase orgánica hasta aproximadamente 10 cc, con lo cual cristaliza la 2-cloro-5,7,9,13b-tetrahidroisoindolo-2,1-d/1,4/benzodiazepin-6-ona con un P.F. de 258-260°.

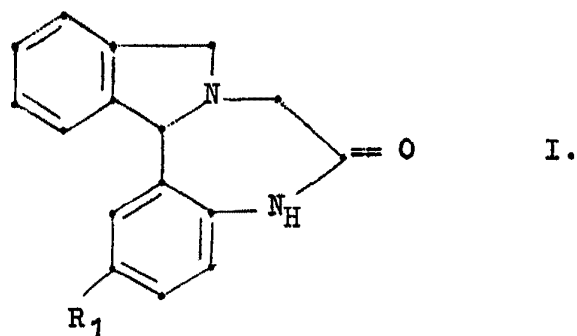
15.

N O T A

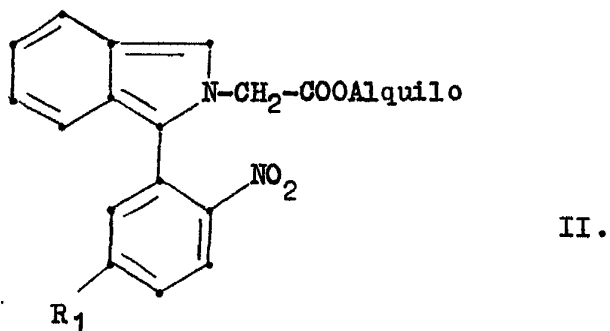
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas Solicitudes de Patentes, presentadas en Norteamérica, con fechas 11 de junio de 1965, nº 463.378 y 3 de enero de 1966, nº 521.239; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA ISOINDOLO-BENZODIAZEPIN-6-ONA"; caracterizándose por lo siguiente:
- 25.
- 30.



1a.- "Procedimiento para la preparación de derivados de la isoindolo-benzodiacepin-6-ona", de fórmula general I,



5. en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, fluor, cloro o bromo, caracterizado porque se somete un compuesto de fórmula general II,



10. en la que  $R_1$  tiene el significado anteriormente indicado y Alquilo significa un radical alquilo inferior, a una reducción y a un cierre de anillo intramolecular.



2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción y el cierre de anillo se efectúan con hidrogeno naciente.

5. 3.- "Procedimiento para la preparación de derivados de la isoindolo-benzodiazepin-6-ona", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

11 JUN 1966

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET

Firmado: F. Hernández Ruiz