

339508



MEMORIA DESCRIPTIVA
=====

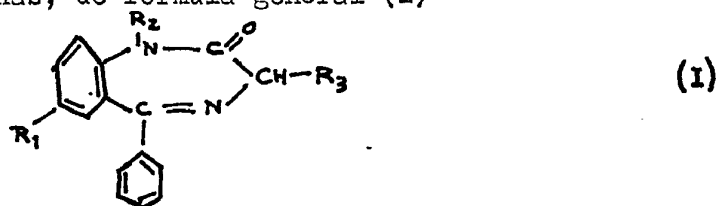
Correspondiente a una Patente de Invencion por 20 años, para todo el territorio español y protectorados, por:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZODIAZEPINA".

A nombre de: DON MIROSLAW ZIOLNISKI KRASNOSLAWSKI, de nacionalidad Boliviana, residente en LA PAZ (Bolivia), calle Colon, nº 282.

=====:

El presente invento trata de un nuevo procedimiento de preparacion del 5-fenil-1,4 - benzodiazepinonas, de formula general (I)



donde R₁ representa un atomo de hidrogeno, un halogeno o un grupo nitro, R₂ representa un atomo de hi-

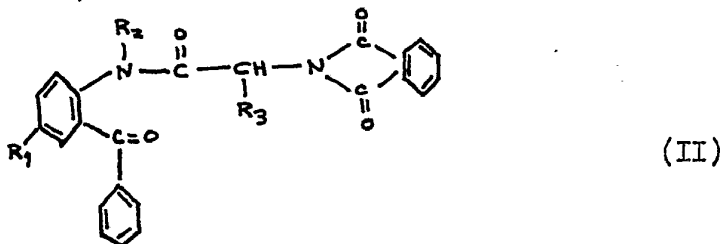
339508



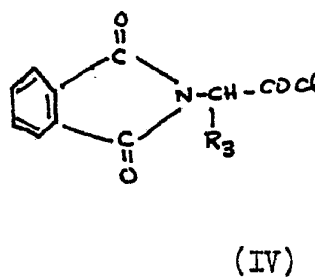
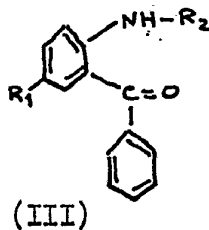
drogeno o un grupo alquino inferior y R₃ representa un átomo de hidrogeno, o un grupo de alquilo o arilo, un grupo hidroxilo o alcoxilo.

10 Se excluyen de ésta peticion los derivados an los que el grupo R₁ representa un atomo de halógeno y simultaneamente, R₃ representa un átomo de hidrogeno, un grupo alquilo o arilo.

15 El procedimiento de preparacion a que nos referimos consiste en hacer reaccionar 2-ftalimido-acilamido-benzofenonas de formula general (II) con hidrato de hidrazina, en un medio de reaccion constituido por un disolvente o mezcla de disolventes organicos inertes, particularmente los alcoholes inferiores, como es etanol o metanol.



20 Los derivados de ftalimidas, correspondientes a la formula general (II) en que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados anteriormente señalados, se obtiene facilmente y con excelente rendimiento por condensacion de 2-aminobenzofenonas de formula general
25 (III) con compuestos de ftalimida de formula general (IV), en un disolvente organico inerte como el cloroformo, la piridina y otros, segun el metodo descrito por C. PODESVA y E. CULLEN (Canad. Pat. N^o 737954 5 de Julio de 1.966)



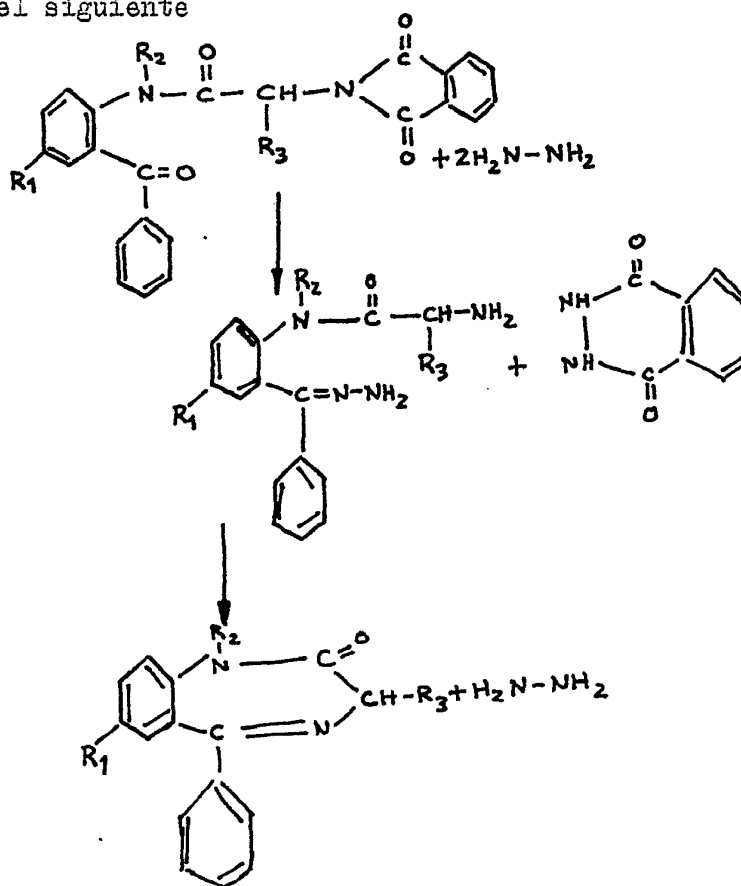
339508¹⁹



30 Las reacciones que son objeto del presente in-
vento se efectuan en caliente, en general mantenien
do el medio en reflujo, y utilizando un exceso de
por lo menos 100% de la cantidad de hidrato de hi-
drazina teoricamente necesaria (cf.H.R. ING. y R.
35 H.F. MANSKE : I. Chem. SOC. 2348,1926).

Los productos se obtienen por enfriamiento de
la solucion o por extraccion con un segundo disol-
vente y posterior evaporacion de éste, siendo nor-
malmente purificados por lavado con una solucion
40 acuosa alcalina y recristalizacion en disolventes
adecuados.

El esquema de la reaccion es, probablemente,
el siguiente



Los ejemplos que siguen ilustran la aplicacion

45

del presente metodo.

339508



Ejemplo I

50

Una solución de 2-ftalimida-acetamida-benzofenona (38 gr.) en etanol (300 ml.) conteniendo hidrato de hidrazina (110 g.) fue calentada a reflujo durante dos horas.

55

Por enfriamiento precipitó una sustancia cristalina que se filtró y suspendió en 200 ml. de una solución de sosa caustica al 10% agitando durante 30 minutos. Se filtró seguidamente, obteniéndose un producto blanco que se lavó con agua y recristalizó con acetona.

60

Al final se obtuvieron 18,6 g. de 5-fenil-1,4-benzodiazepina-2-ona, de punto de fusión 182-3°C. Rendimiento 80% del teorico.

Análisis = Ver tabla anexa.

Ejemplo II

65

Una solución de 2-ftalimida-acetamida-5-nitrobenzofenona (21,5 g.) en 200 ml. de etanol conteniendo hidrato de hidrazina (6,0 g) fue calentada en reflujo durante 90 minutos.

70

Por enfriamiento precipitó una sustancia amarillenta que se filtró y trató según el proceso descrito en el ejemplo anterior, recristalizándose en cloruro de metilo se obtuvieron 10,0g. de 7-nitro-5-fenil-1,4 benzodiazepina-2-ona, punto de fusión 224-6°C. Rendimiento 80% del teorico.

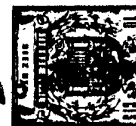
Analisis : Ver tabla anexa.

Ejemplo III

75

Una solución de 2-(N-metilftalimida-acetamida)-5-nitrobenzofenona (4,4 g) en etanol (50 ml) conteniendo hidrato de hidrazina (1,2 g) fue calentada

339508



80 a reflujo durante dos horas, por enfriamiento, la
solucion quedó turbia: despues de la filtracion se
acidificó el filtrado con acido clorhidrico, se ca-
lentó a 60°C y enfrio inmediatamente. Se filtro -
nuevamente la solucion, se alcalinizó con N_2OH ,
2N y se extrajo repetidas veces con cbruro de me-
tilo.

85 Por evaporacion de éste disolvente se obtuvo
un residuo cristalino amarillento que se recrista-
lizó en etanol obteniendose 2,1 g. de 7-nitro 1 me-
til 5-fenil 1,4 benzodiazapina 2-ona, punto de fu-
sion 156,8°C.

Rendimiento 70%.

90 Analisis : Ver tabla anexa

Ejemplo IV

95 Una solucion de 4,4 g. de 2-ftalimido-hidroxi-
acetamilo 5-nitrobenzofenona en etanol (50 ml.) con
teniendo hidrato de hidrazina (1,2 g.) fué calenta-
do a reflujo durante 90 minutos. Por enfriamiento se
obtuvo solamente un ligero precipitado, por lo que
se siguió un proceso de aislamiento analogo al indi-
cado en el ejemplo anterior, pero teniendo el cui-
dado de no exceder de un pH 8-9 en la fase de alca-
linización.
100

El producto final fue recristalizado en tetra-
hidrofurano, obteniendose 1,5 g (50%) de 7-nitro 5-
fenil 3-hidroxi 1,4-benzodiazapina 2-ona- punto de
fusión 220° (dec.)

105 Analisis : Ver tabla anexa

Ejemplo V

Sigueindo el procedimiento descrito en el ejem-
plo anterior se preparará tambien el 7-nitro 1-metil

339508



110 5-fenil 3-hidroxi 1,4-benzodiazepina 2-ona, punto de fusion 203-205°C.

Analisis : Ver tabla anexa.

Ejemplo VI

115 Una solucion de 2-ftalimido-hidroxiacetamido 5-clorobenzofenona (21,7 g) en etanol (200 ml) conteniendo hidrato de hidrazina (6,0 g) fue mantenido en reflujo durante 2 horas.

120 El termino de este tiempo se destiló aproximadamente la mitad del volumen de alcohol y se enfrió la solucion obteniendose un producto cristalino que se filtró. El filtrado se acidificó con acido clorhídrico, se calentó a 60°C y enfrio nuevamente; la solución se enturbió, siendo filtrado y diluido con agua ligeramente alcalinizada. Se obtuvo un precipitado que se adicionó al primero, suspendiendose todo el producto en aproximadamente de 500 ml. de agua - (pH 8,5) manteniendose con fuerte agitacion durante 125 2 horas. Se filtró entonces el residuo de éste tratamiento y cristalizó en etanol, obteniendose 8,5 g de 7-cloro 5-fenil 3-hidroxi 1,4-benzodiazapina 2-ona, polvo blanco con punto de fusion 203. 4°C.

Analisis: Ver tabla anexa

130 Todos los productos obtenidos poseen propiedades tranquilizantes, en particular los descritos en los ejemplos II y VI.

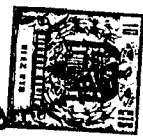
135

N O T A
= = = =

Descrito suficientemente el procedimiento de ésta patente, se declaran de novedad las siguientes:

R E I V I N D I C A C I O N E S
= = = = =

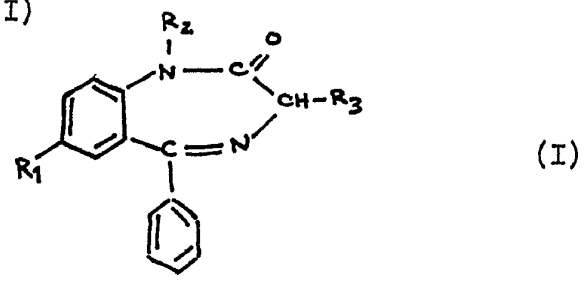
1ª.- Procedimiento de preparacion de derivados de



339508

140

benzodiazepina, caracterizado por la preparacion de 5-fenil 1,4 benzodiazepina 2-ona, de formula general (I)

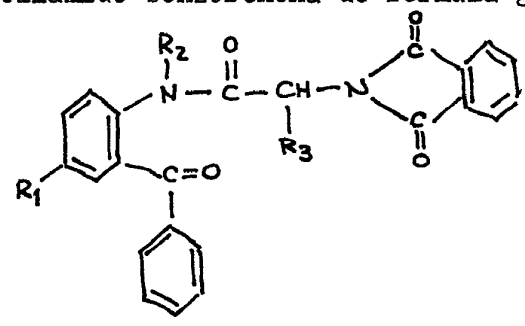


145

donde R₁ representa un atomo de hidrogeno, un halogeno o un grupo nitro, R₂ representa un atomo de hidrogeno o un grupo alquilo inferior y R₃ representa un atomo de un atomo de hidrogeno, un grupo alquilo o arilo, un grupo hidroxilo o alcoxilo, excluyendose los derivados en que R₁ representa un halógeno y R₃ representa hidrogeno, un grupo alquilo o arilo si simultaneamente.

150

El proceso consiste en la reaccion de 2-ftalimido-acilamido benzofenona de formula general (I)



con hidrato de hidrazina R₁ R₂ Y R₃ tiene los signi- ficados anteriormente atribuidos.

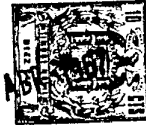
155

2^a.- Procedimiento de preparacion de derivados de benzodiazepina, segun la reivindicacion primera, en el que la reaccion es efectuada en un disolvente inerte o mezcla de disolventes, con un exceso de hi drato de hidrazina igual o superior al 100% de la cantidad teorica necesaria.

160

3^a.- Procedimiento de preparacion de derivados

339508⁹



165

de benzodiazepina, segun las reivindicaciones anteriores, en el que los disolventes utilizados son alcoholes inferiores, particularmente el etanol o el metanol.

170

4ª.- Procedimiento de preparacion de derivados de benzodiazepina, segun las reivindicaciones anteriores caracterizado en el que la reaccion es efectuada a temperatura elevada, igual o inferior a la temperatura de ebullicion del medio reaccional.

175

5ª.- Procedimiento de preparacion de derivados de benzodiazepina, en el que los productos son obtenidos por cristalización, dilucion o extraccion de la mezcla reaccional despues del tratamiento conveniente.

180

6ª.- Procedimiento de preparacion de derivados de benzodiazepina, en el que, segun las anteriores reivindicaciones, la purificacion de los productos es efectuada por lavado con soluciones acuosas alcalinas y recristalizacion, en disolventes adecuados.

185

7ª.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZODIAZEPINA".

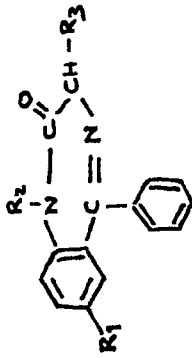
Todo ello, tal como se describe y reivindica en la presenta Memoria, que consta de ocho hojas mecanografiadas por una sola cara, debidamente numeradas.

Madrid, 19 de Abril de 1.967

VICENTE OCHOA
P. P.

L. A. B. I. A.

Benzodiazepinonas obtenidas por los metodos descritos



A N A L I S I S

Nombres	R ₁	R ₂	R ₃	Formula	CALCULADO		HALLADO	
					C%	H%	C%	H%
5-fenil-1,4 benzodiazepina 2-ona	H	H	H	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O	76,3	5,1	76,1	5,0
7 nitro 5-fenil 1,4 benzodiazepina 2-ona	NO ₂	H	H	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃	64,0	3,9	64,0	4,0
7-nitro 1 metil 5-fenil 1,4 benzodiazepina 2-ona	NO ₂	CH ₃	H	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃	66,4	4,4	66,2	4,5
7-nitro 5-fenil 3-hidroxi 1,4 benzodiazepina 2-ona	NO ₂	H	OH	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₄	60,6	3,7	60,4	3,9
7-nitro 1 metil 5-fenil 3-hidroxi 1,4 benzodiazepina 2-ona	NO ₂	CH ₃	OH	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₄	63,0	4,2	62,9	4,2
7-cloro 5-fenil 3-hidroxi 1,4 benzodiazepina 2-ona	Cl	H	OH	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₃ O ₂	62,0	3,8	62,8	3,9

339508



Madrid, 19 de Abril de 1.967

VICENTE OCHOA
F. P. V.