



RAN 4008/127

363295

P A T E N T E

D E

I N V E N C I O N

| |
|------------------------|
| SECCION TECNICA |
| CLASIFICACION I. P. C. |
| CLASE <u>A-61-</u> |
| SUBCLASE <u>K</u> |

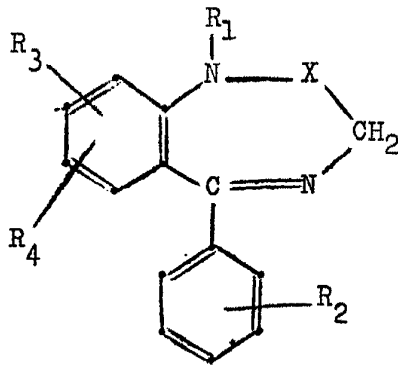
por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZODIA-
CEPINA" a favor de D. Yoshio BAN, de nacionalidad japonesa,
residente en 12, Nishi-21-chome, Minami-11-jo, Sapporo,
(Japón).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para
producir derivados de 5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina que son
valiosos terapéuticamente como anticonvulsivantes, relajado-
res de la musculatura y sedantes y que tienen la fórmula

5. general



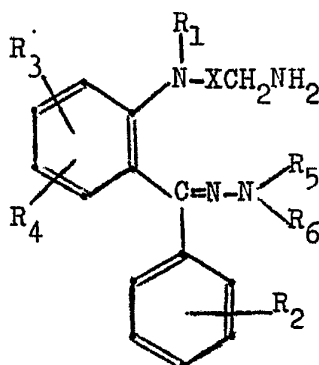
I

10.



- en la que X representa un grupo carbonilo o de metileno, R_1 representa hidrógeno o alquilo inferior; R_2 representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior o trifluorometilo; y R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, alcoxilo inferior, trifluorometilo, nitro, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior o alquilsulfonilo inferior.
- 5.
10. Una modalidad preferida de este invento atañe a la producción de los compuestos de la fórmula I en los que R_1 es hidrógeno o metilo, R_2 es hidrógeno o halógeno (en especial, flúor) en la posición 2', R_3 es hidrógeno y R_4 es hidrógeno o nitro, cloro o bromo en la posición 7. El procedimiento de este invento para producir derivados de
15. 5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina de la fórmula I comprende ciclizar un compuesto de la fórmula general

20.



II

25.



en la que X, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el mismo significado que se ha expuesto antes, mientras que R₅ y R₆ representan hidrógeno, alquilo inferior, acilo o ar-alquilo(inferior),

5. o una sal de ácido halohídrico respectiva, en condiciones ácidas. Hasta ahora se había creído que la ciclización de los compuestos de la fórmula II podía llevarse a cabo en condiciones alcalinas. Sin embargo, puede demostrarse ahora que tal no es el caso y que en condiciones alcalinas la
10. ciclización se desarrolla con bastante lentitud, si llega a producirse.

- Se ha descubierto ahora que dicha reacción de ciclización puede efectuarse fácilmente en condiciones ácidas, que los ácidos débiles, como el ácido acético, son particularmente favorables entre los diversos reactivos que proporcionan las necesarias condiciones de acidez y, además, que si se usa como material de partida una sal halohídrica de un compuesto de la fórmula II, la reacción se produce sorprendentemente por la simple disolución del material de
15. partida en agua. Los ejemplos de alquilo inferior incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo. Halógeno denota flúor, cloro, bromo o yodo; y alcoxilo inferior incluye metoxilo, etoxilo y propoxilo. Ejemplos de alquilitio inferior son metiltio, etiltio y propiltio; ejemplos de alquil-
20. sulfinilo inferior son metilsulfinilo, etilsulfinilo y
- 25.



- propilsulfinilo; y ejemplos de alquilsulfonilo inferior son metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo. Los ejemplos de acilo incluyen alcanilo inferior (por ejemplo, formilo o acetilo) y aroilo (por ejemplo, benzoilo). Los
5. ejemplos de arilo incluyen fenilo, naftilo y los derivados substituidos de éstos, como tolilo. Un ejemplo de ar-alquilo(inferior) es bencilo. Los símbolos R_5 y R_6 pueden ser iguales o diferentes o pueden formar un sistema cíclico junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, por
10. ejemplo un grupo ftalimídico.

- Ejemplos de compuestos de la fórmula II son
- la 2-glicilamidobenzofenon-hidrazona, la 5-cloro-2-
- glicilamidobenzofenon-hidrazona, la 2',5-dicloro-
- 2-glicilamidobenzofenon-hidrazona, la 4',5-dicloro-2-gli-
15. cilamidobenzofenon-hidrazona, la 2-glicilamido-5-trifluoro-
- metilbenzofenon-hidrazona, la 2-glicilamido-5-metoxibenzofe-
- non-hidrazona, la 6-cloro-2-glicilamidobenzofenon-hidrazona,
- la 5-fluoro-2-glicilamidobenzofenon-hidrazona, la 5-cloro-
- 2-glicilamido-2'-fluorobenzofenon-hidrazona, la 5-cloro-2-
20. -glicilamido-2'-metilbenzofenon-hidrazona, la 4-metoxi-5-
- bromo-2-glicilamidobenzofenon-hidrazona, la 4-nitro-2-
- glicilamidobenzofenon-hidrazona, la 5-etilmercapto-2-glicil-
- amidobenzofenon-hidrazona, la 5-metilsulfonil-2-glicilamido-
- benzofenon-hidrazona, la 2-(aminoacetil-N-metilamido)-5-
25. -clorobenzofenon-hidrazona, la 2-(aminoacetil-N-metilamido)-



- 2',5-diclorobenzofenon-hidrazona, la 2-(aminoacetil-N-metilamido)-5-cloro-2'-metil-benzofenon-hidrazona, la 2-(2-aminoetil-N-metil-amino)-5-clorobenzofenon-hidrazonona, la 2-(2-aminoetil-amino)-5-clorbenzofenon-hidrazona y
5. las sales de ácido halohídrico respectivas, tales como los bromhidratos.

- En lugar de las hidrazonas que acaban de mencionarse, pueden usarse como compuesto de partida de la fórmula II las hidrazonas substituidas siguientes: metil-hidrazona,
10. dimetil-hidrazona, dietil-hidrazona, isopropil-hidrazona, fenil-hidrazona, difenil-hidrazona, metil-fenil-hidrazona, toлил-hidrazona, naftil-hidrazona, bencil-hidrazona, metil-bencil-hidrazona, formil-hidrazona, acetil-hidrazona, benzoil-hidrazona, ftaloil-hidrazona, carbobenzoxi-hidrazona,
15. metil-carbobenzoxi-hidrazona y metil-acetil-hidrazona.

- Como se ha dicho antes, el procedimiento de este invento se efectua en condiciones ácidas. Para la reacción se usa por lo general un disolvente, y como tal puede emplearse cualquier disolvente apropiado. El reactivo utilizado
20. para establecer las condiciones ácidas puede en muchos casos servir también de disolvente para la reacción, en cuyo caso no hay necesidad de usar otro disolvente. El ajuste del medio de reacción a las condiciones ácidas puede efectuarse también simplemente por disolución de una sal halohídrica de un compuesto de la fórmula II en un disolvente. Como
- 25.



la reacción de ciclización se ve favorecida por la presencia de agua, es ventajoso usar solución acuosa.

5. Dado que la reacción de ciclización de este invento se desarrolla incluso a la temperatura ambiente, no hay necesidad de calentamiento ni refrigeración, aunque generalmente se facilita reacción mediante calentamiento.

10. En el procedimiento de este invento, el estado de producción del compuesto en cuestión puede determinarse de modo preciso midiendo el cambio del espectro de absorción ultravioleta de la mezcla reaccional en el curso de la reacción, particularmente midiendo la intensidad de absorción en las 243 milimicras y las 284 milimicras, y por consiguiente también es posible averiguar el tiempo de reacción necesario. El compuesto en cuestión resultante puede aislarse con facilidad empleando procedimientos de aislamiento bien conocidos.

15. Los compuestos de la fórmula II utilizados como materiales de partida en el procedimiento de este invento pueden todos derivarse de la respectiva benzofenona apropiadamente substituida por radicales R_1 , R_2 , R_3 y R_4 . Es importante señalar que la fracción molecular hidrazónica tiene que ser introducida en la molécula antes de efectuar la substitución con la fracción molecular $-X-CH_2-NH_2$. Además, debe insistirse en que la hidrazona que ha de formarse en esta etapa no puede contener átomos de hidrógeno reempla-



- bles, los cuales reaccionarian en la etapa preparatoria consecutiva para introducir la cadena lateral en la posición
2. Dicha cadena lateral se introduce en la molécula por reacción, por ejemplo, con un haluro de la fórmula general halógeno-X-CH₂-NH₂ (donde X tiene el mismo significado que se ha indicado antes). El grupo amínico respectivo puede protegerse, por ejemplo mediante un grupo ftalílico, un grupo carboxílico o un grupo bencilidénico. Antes de efectuar la ciclización según el procedimiento de este invento,
5. se disocian, de manera ya conocida en la práctica, tales grupos protectores del amino. Esto obliga a que los grupos protectores sean eliminables sin afectar a otros grupos de la molecula, por ejemplo un enlace amídico (en el caso de que el símbolo X represente un grupo carbonílico) o el
10. enlace doble hidrazónico.
- 15.

- A veces puede ser también aconsejable eliminar, antes de la etapa de ciclización, los grupos protectores unidos a la fracción molecular hidrazónica, pero teniendo en cuenta de nuevo que la eliminación no debe afectar a otros
20. grupos reactivos de la molécula. Los grupos acílicos son aptos como tales grupos protectores. Un grupo carbobrnzoxílico puede disociarse, por ejemplo, mediante hidrogenólisis convencional.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento.



EJEMPLO 1

- Se disuelven 100 mg de 2-(aminoacetil-N-metil-amidó)-5-clorobenzofenon-hidrazona en 3 cc de ácido acético glacial, que se calienta por una hora en reflujo. El color de la solución vira de incoloro a amarillo. Terminada la reacción, se vierte la mezcla resultante en agua, se ajusta a pH alcalino (pH 8) con solución de hidróxido sódico al 10% y se extrae por completo con cloruro de metileno. Se lava el extracto con solución saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente, quedan 98 mg de una sustancia oleosa amarilla. Se cromatografía esta sustancia utilizando 4 g de gel de sílice y revelando con cloroformo/éter (1:1), lo que da 79 mg (87,8%) de 7-cloro-1-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con punto de fusión de 129-130°C.

El material de partida puede producirse así:

- Se calienta en reflujo por 90 minutos una solución de 73,5 g de 2-metilamino-5-clorobenzofenona y 75 g de clorhidrato de N-carbobenzoxihidracina en 500 cc de ácido acético glacial. Después de eliminar el disolvente por destilación en vacío, se extrae el residuo con cloruro de metileno. La solución extractada se lava con solución de bicarbonato sódico y luego se elimina el disolvente por destilación. La cromatografía de 130 g del residuo así



- obtenido, utilizando 2 kg de gel de sílice y usando como eluente una mezcla de cloruro de metileno y benceno (1:1) de 15,8 g de una sustancia prismática, de color amarillo pálido y punto de fusión 150-152°C. El compuesto así obtenido ha resultado ser 2-metilamino-5-cloro-benzofenon-N-carbobenzoxihidrazona según el análisis elemental y la espectrometría de resonancia magnética nuclear.
- 5.
- A una solución de 8,1 g de cloruro de ftaloilglicilo en 60 cc de cloruro de metileno se añade una solución de 10,8 g de la N-carbobenzoxihidrazona anterior en 60 cc de cloruro de metileno.
- 10.
- Después de añadir 15 cc de piridina, se agita la mezcla reaccional por 4 horas a la temperatura ambiente y a continuación se la lava con solución de bicarbonato sódico al 10% y con agua, se la seca ^{sobre} sulfato sódico y se la concentra hasta la mitad aproximadamente. Añadiendo éter al concentrado, cristalizan de una vez 14 g de 2-(N-metil-ftalimidoacetamido)-5-clorobenzofenon-N-carbobenzoxihidrazona. El compuesto puede obtenerse en forma de cristales en placa, incoloros, mediante recrystalización. Rendimiento: 12,5 g; punto de fusión: 153-156°C. Los resultados del análisis elemental y de la espectrometría de resonancia magnética nuclear demuestran que el producto tiene la estructura indicada antes.
- 15.
- 20.
25. A continuación se disuelven 5,81 g de la N-carbo-



- benzoxihidrazona anterior en 500 cc de etanol y se hidrogena en presencia de 2 g de carbón paladiado al 5%, como catalizador. La hidrogenación se termina en 6 horas, absorbiendo 320 cc de hidrógeno. Durante la hidrogenación cristaliza
5. en etanol 2-(N-metil-ftalimidoacetamido)-5-clorobenzofenon-hidrazona, que se disuelve por adición de benceno, y luego se separa el catalizador por filtración en caliente. Se concentra el filtrado en vacío para separar los cristales, que se recrystalizan en benceno. Rendimiento: 2,7 g (60%
10. aproximadamente); punto de fusión, 213-215°C. Los hallazgos del análisis elemental del producto confirmaron que su estructura era la de 2-(N-metil-ftalimidoacetamido)-5-clorobenzofenon-hidrazona.

- A una solución de 0,5 g de la hidrazona disueltos
15. en 25 cc de etanol al 95% se añaden 0,174 g de hidrato de hidracina y se calienta la mezcla en reflujo y con agitación por 2 horas. Después de dejar enfriar la mezcla reaccional, se separa la ftalilhidracida, que se aparta por filtración. La ftalilhidracida así separada se lava con una pequeña
20. cantidad de etanol y las lavazas se combinan con el filtrado. Eliminando de la solución combinada el disolvente, por destilación, se obtiene una sustancia acaramelada incolora, que cristaliza en éter al rasparla con una varilla de vidrio. Rendimiento: 272 mg (78%); punto de fusión: 145-147°C.

25. Los cristales así obtenidos mostraron únicamente



una marcha como resultado de la cromatografía de capa fina efectuada con ellos y por consiguiente no demostraron contener impurezas, pero se los recrystalizó en una mezcla de cloroformo/éter (1:1) para obtener un producto puro, de punto de fusión 148-149,5°C. La espectrometría de resonancia magnética nuclear, el análisis elemental y la espectrometría de absorción infrarroja confirmaron que el producto era

5. 2-(aminoacetil-N-metilamino)-5-clorobenzofenon-hidrazona.
10. De la misma manera cabe obtener los compuestos siguientes:
- 5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
7-fluoro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
15. 7-trifluorometil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
7-metoxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
7-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
7,9-dimetil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
7,9-dicloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
20. 7-cloro-5-(4-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
7-bromo-5-(p-tolil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
7,8-dimetil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
8-trifluorometil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
7-metilmercapto-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
25. clorhidrato de 7-etilmercapto-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,



- clorhidrato de 7-butilmercapto-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-
-2(1H)-ona,
7-metilsulfonil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
7-cloro-9-metilmercapto-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-
5. ona,
5-(p-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
1-metil-7-cloro-5-(2-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-
-ona,
10. 1-metil-7-cloro-5-(o-tolil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
1-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
1-metil-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
7-cloro-1-etil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
7-cloro-5-(2-metoxifenil)-1-metil-3H-1,4-benzodiazepin-
15. -2(1H)-ona,
7-cloro-1-metil-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-
-2(1H)-ona,
7-bromo-1-metil-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-
-2(1H)-ona,
20. 8-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
5-(4-trifluorometilfenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
5-(3-trifluorometilfenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
9-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
7-cloro-5-(2-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
25. 7-cloro-5-(o-tolil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,



- 7,8 -dimetil-5-(2-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
8-metoxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
7-metoxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
7-cloro-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
5. 7-cloro-5-(3-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
7-bromo-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
8-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
7-metilsulfonil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
7-bromo-8-metoxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
10. 7-cloro-5-(2-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
7-cloro-5-(3-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
7-cloro-5-(4-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
9-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona,
7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina y
15. 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina.

EJEMPLO 2

- A una solución de 60 mg de diclorhidrato de
2-(aminoacetil-N-metilamido)-5-clorobenzofenon-hidrazona
disueltos en 1,7 cc de ácido acético glacial, se añaden
20. 41,8 mg de acetato sódico y se somete la mezcla a reflujo
por una hora. Al cabo de varios minutos, se precipita
cloruro sódico. Después de dejar enfriar la mezcla reaccio-
nal, se le añade alrededor de 1 cc de agua, se la ajusta,



- enfriando, a pH 8 con solución de hidróxido sódico al 10% y se la extrae con cloruro de metileno. Se seca el extracto sobre sulfato sódico y se elimina el disolvente por destilación. Quedan 51 mg de un residuo glutinoso, amarillo, del
5. que, por cromatografía en columna con 7 g de gel de sílice, se obtiene 7-cloro-1-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con rendimiento de 22 mg.

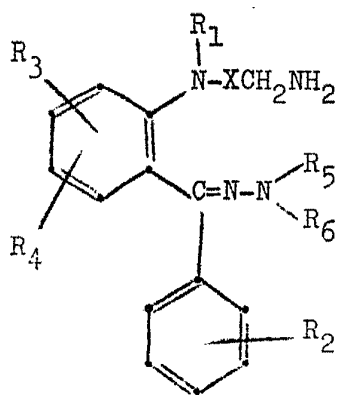


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente japonesa nº 6884/127 del 6 de Febrero de 1968.

5. 1. Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina, caracterizado por ciclizarse un compuesto de la fórmula general

10.

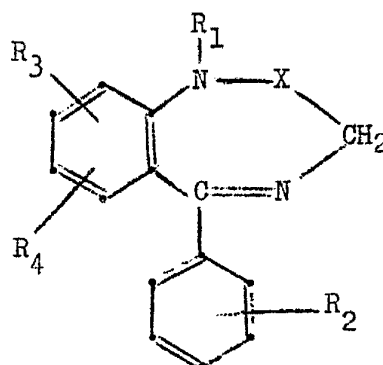


15.

en la que X representa un grupo de carbonilo o de metileno; R₁ representa hidrógeno o alquilo inferior; R₂ representa hidrógeno, halógeno alquilo inferior, alcoxilo inferior o trifluorome-

5. tilo; R_3 y R_4 son iguales o diferentes y representan cada uno hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, alcoxilo inferior, trifluorometilo, nitro, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior o alquilsulfonilo inferior; y R_5 y R_6 representa hidrógeno, alquilo inferior, acilo, arilo o ar-alquilo (inferior).
o una sal halohídrica respectiva, en condiciones ácidas, para producir un derivado de 5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina de la fórmula general

10.



15.

en la que X, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el mismo significado que se ha indicado antes.

2. Un procedimiento como se define en la reivin-



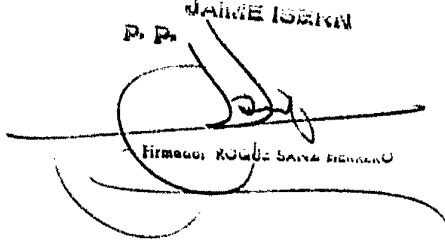
- dicación 1, caracterizado por producirse un compuesto de la fórmula I en el que R_1 es hidrógeno o metilo, R_2 es hidrógeno o halógeno en la posición 2', R_3 es hidrógeno y R_4 es hidrógeno o nitro, cloro o bromo en la posición 7.
5. 3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado en que R_2 es flúor en la posición 2'.
10. 4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado por producirse 7-cloro-1-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona.
5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado por producirse 7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona.
15. 6. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por usarse una hidrazona de la fórmula II en la que R_5 y R_6 son ambos hidrógeno o bien R_5 es hidrógeno y R_6 es carbobenzilo.
7. Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina.



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 5 de Febrero de 1969

p.a.

P. P. JAIME ISERKA

Himeno: RODRIGUEZ SANCHEZ