

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C07 A61
SUBCLASE D K

P - 42.287

369 325

Pos. 18859
Sumitomo

Memoria descriptiva



para solicitar **PATENTE DE INVENCION** por 20 años

a nombre de **SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LTD.**

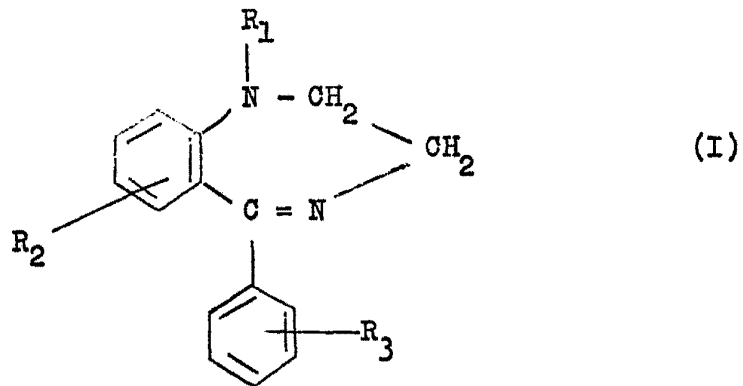
entidad / ~~denacionalidad~~ japonesa

con domicilio en 15, Kitahama-5-chome, Higashi-ku, Osaka,
Japón

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE
2,3-DIHIDRO-1H-1,4-BENZODIAZEPINA"
(Clase Internacional C07d)



Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para producir derivados de 2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina. Más particularmente, la invención hace referencia a un nuevo procedimiento para preparar derivados de 2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina, y sales de los mismos, representados por la fórmula



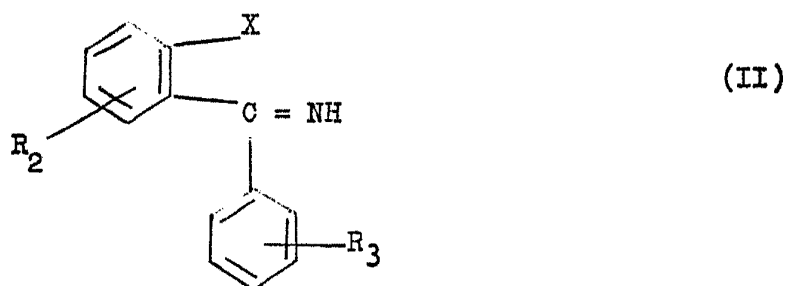
donde R_1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo inferior que tiene hasta 4 átomos de carbono o un grupo cicloalcoholmetilo que tiene hasta 4-7 átomos de carbono; R_2 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alcoxi inferior que tiene hasta 4 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo; y R_3 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo inferior que tiene hasta 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi inferior que tiene hasta 4 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo.

En los compuestos representados por la fórmula antes citada (I), el átomo de halógeno incluye átomos de cloro, bromo, yodo y flúor; el grupo alcoholo incluye grupos alcoholo de cadena recta o de cadena ramificada, por ejemplo, grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y butilo terciario; y el grupo alcoxi inferior incluye, por ejemplo, grupos metoxi, etoxi, n-pro

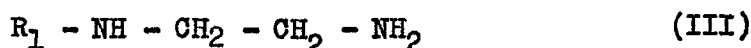


poxi, isopropoxi, n-butoxi y butoxi terciario.

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir derivados de 2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina, y sales de los mismos, representados por la fórmula (I) antes indicada, tratando un derivado de difenilmetilamina representado por la fórmula,



donde R_2 y R_3 son como se ha definido arriba en la fórmula (I), y X significa un átomo de halógeno, con un derivado de etilendiamina representado por la fórmula,



donde R_1 es como se ha definido arriba.

Los derivados de 2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina representados por la fórmula (I) tienen efectos prominentes como tranquilizantes, relajantes musculares, antiespasmódicos e hipnóticos, y tienen gran importancia como medicamentos.

Hasta ahora se ha descrito un pequeño número de procedimientos para producir estos derivados de benzodiazepina. Por ejemplo, se conoce la obtención de los derivados de 2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina por tratamiento de un derivado correspondiente de benzodiazepina-2-ona, no sustituido en la posición 1, con hidruro de aluminio y li



5 tio y, ulteriormente, si se desea, alcoholación del compuesto resultante, o conversión de un derivado de o-amino-benzofenona en un derivado de benzamidoetilamina o de ftalimidoetilamina, seguida por hidrólisis para separar el grupo acilo protector. (L. H. Sternbach y otros: J. Org. Chem. 28, 2456 (1963)).

10 En contraposición con dichos procedimientos, se ha encontrado, inesperadamente, que los derivados de 2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina de la fórmula (I) pueden prepararse de manera cómoda y económica con buen rendimiento y alta pureza, por tratamiento de un derivado de difenilmetilenimina de la fórmula (II) con un derivado de etilendiamina de la fórmula (III). Este nuevo y útil procedimiento difiere de los métodos conocidos y representa una mejora sobre los mismos.

15 Los derivados de difenilmetilenimina de la fórmula (II) que se emplean como materiales de partida en la presente invención, se preparan fácilmente, por ejemplo, tratando O-halógeno-benzonitrilo con un reactivo de Grignard, a saber, un derivado de bromuro de fenilmagnesio, y tratando el aducto de Grignard resultante con metanol anhidro y una solución acuosa saturada de cloruro amónico.

20 Para preparar los derivados de 2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina de la fórmula (I), los derivados de difenilmetilenimina de la fórmula (II) se tratan con un derivado de etilendiamina en presencia de un agente de fijación de ácido tal como un hidróxido de un metal alcalino, un carbonato de un metal alcalino o una amina terciaria, por ejemplo, carbonato potásico anhidro, acetato sódico anhidro, piridina, N-etilmorfolina, etcétera. Opcionalmente,



la reacción puede acelerarse añadiendo además un catalizador tal como cobre en polvo, sales de cobre (p.ej., acetato de cobre), etc. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente adecuado. El disolvente adecuado incluye nitrobenceno, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, piridina, picolina y quinolina. La reacción se efectúa generalmente a una temperatura comprendida dentro del intervalo que va desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente empleado.

Los derivados de 2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina obtenidos de acuerdo con el procedimiento arriba mencionado pueden aislarse también en forma de sales de adición de ácido por tratamiento con un ácido, p.ej., un ácido mineral tal como los ácidos clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o un ácido orgánico tal como los ácidos maleico, fumárico, succínico o acético.

De acuerdo con el procedimiento de la presente invención, se producen derivados de 2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina y sales de adición de ácido de los mismos, tales como los que se indican a continuación.

5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina

5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina

5-fenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina

5-fenil-7-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina

5-fenil-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina

5-(o-clorofenil)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina

5-(o-fluorofenil)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina



- 5-(p-clorofenil)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodia
zepina
- 5-(p-tolil)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepi-
na
- 5 5-(p-tolil)-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepi-
na
- 5-(p-metoxifenil)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodia
zepina
- 5-(o-trifluorometil)-7-trifluorometil-2,3-dihidro-
10 1H-1,4-benzodiazepina
- 1-metil-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodia-
zepina
- 1-metil-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina
- 1-metil-5-fenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodia-
15 zepina
- 1-metil-5-fenil-7-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-
1,4-benzodiazepina
- 1-metil-5-(o-fluorofenil)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-
1,4-benzodiazepina
- 20 1-metil-5-(o-tolil)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-ben-
zodiazepina
- 1-etil-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodia-
zepina
- 1-ciclopropilmetil-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-
25 1,4-benzodiazepina
- 1-ciclopropilmetil-5-fenil-7-trifluorometil-2,3-di-
hidro-1H-1,4-benzodiazepina
- 1-ciclobutilmetil-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-
1,4-benzodiazepina
- 30 1-ciclopentilmetil-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-
1,4-benzodiazepina



Esta invención se describe ulteriormente en los Ejemplos que siguen de realizaciones preferidas de la misma, los cuales se presentan para propósitos de ilustración y no tienen por objeto limitar en absoluto el alcance de la invención.

Ejemplo 1

A una solución de 3,1 g de 1-fenil-1-(2'-clorofenil)metilenimina en 30 ml de nitrobenceno se añaden 4,5 g de etilendiamina, 0,5 g de acetato de cobre anhidro y 4 g de carbonato potásico anhidro, y se calienta la mezcla a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluye con 50 ml de agua y el nitrobenceno se separa por destilación con vapor de agua. El residuo se extrae con ácido clorhídrico acuoso 1N, se alcaliniza con solución acuosa de hidróxido sódico, y se extrae con éter. La solución etérea se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta obtener un residuo siruposo que se solidifica lentamente. La recristalización en etanol de 5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina en forma de agujas, p.f. 143°-145°C.

Análogamente, utilizando el procedimiento del Ejemplo 1, pero reemplazando la 1-fenil-1-(2'-clorofenil)metilenimina por 1-fenil-1-(2',5'-diclorofenil)metilenimina, se obtiene 5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina en forma de agujas amarillas, p.f. 172°-174°C.

Análogamente, utilizando el procedimiento del Ejemplo 1, pero reemplazando la 1-fenil-1-(2'-clorofenil)metilenimina por 1-fenil-1-(2'-cloro-5'-nitrofenil)metilenimina, se obtiene 5-fenil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina en forma de agujas amarillas, p.f. 211°-212°C.



Análogamente, utilizando el procedimiento del Ejemplo 1, pero reemplazando la 1-fenil-1-(2'-clorofenil)metilenimina por 1-fenil-1-(2'-cloro-5'-trifluorometilfenil)metilenimina, se obtiene 5-fenil-7-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina en forma de agujas amarillas, p.f. 116^o-118^oC.

Ejemplo 2

A una solución de 3,1 g de 1-fenil-1-(2'-clorofenil)metilenimina en 30 ml de nitrobenzenceno se añaden 1,2 g de N-metiletetilendiamina, 0,5 g de acetato de cobre anhidro y 4 g de carbonato potásico anhidro. Se calienta la mezcla a reflujo durante una noche. Después de enfriar, se diluye la mezcla de reacción con 50 ml de agua, y el nitrobenzenceno se separa por destilación con vapor de agua. El residuo se extrae con ácido clorhídrico acuoso 2N, se lava con éter, se alcaliniza con hidróxido sódico acuoso y se extrae con éter. La capa etérea se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro, eliminándose el disolvente bajo presión reducida. El residuo se cristaliza en hexano para dar 1-metil-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina, p.f. 111^o-113^oC.

Análogamente, utilizando el procedimiento del Ejemplo 2, pero reemplazando la 1-fenil-1-(2'-clorofenil)metilenimina por 1-fenil-1-(2'-cloro-5'-trifluorometilfenil)metilenimina, se obtiene 1-metil-5-fenil-7-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina, que se recristaliza en benceno-hexano y después en hexano para dar prismas amarillos, p.f. 151^o-152^oC.

Análogamente, utilizando el procedimiento del Ejemplo 2, pero reemplazando la 1-fenil-1-(2'-clorofenil)me-



tilenimina por 1-fenil-1-(2',5'-diclorofenil)metilenimina, se obtiene el clorhidrato de 1-metil-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina, que se recristaliza en alcohol isopropílico, p.f. 251^o-253^oC (descomp.).

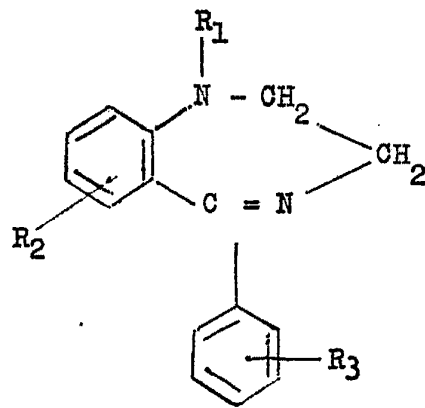
5 De manera semejante, utilizando el procedimiento del Ejemplo 2, pero reemplazando la 1-fenil-1-(2'-clorofenil)metilenimina y la N-metiletilediamina por 1-fenil-1-(2'-cloro-5'-trifluorometil-fenil)metilenimina y N-ciclopropilmetilendiamina respectivamente, se obtiene clorhidrato de
10 1-ciclopropilmetil-5-fenil-7-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina, p.f. 243^o-245^oC (descomp.).

Análogamente, utilizando el procedimiento del Ejemplo 2, pero reemplazando la 1-fenil-1-(2'-clorofenil)metilenimina y la N-metiletilediamina por 1-fenil-1-(2',5'-
15 -diclorofenil)metilenimina y N-ciclopropilmetiletilediamina respectivamente, se obtiene el clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-5-fenil-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina, p.f. 221^o-223^oC (descomp.)

REIVINDICACIONES

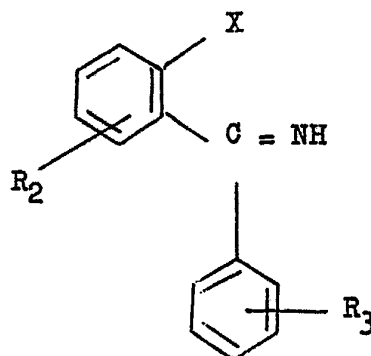
20 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para preparar derivados de 2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina, y sales de los mismos,
25 representados por la fórmula



(I)

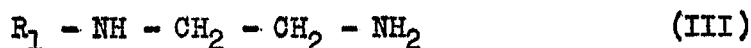
5 en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo
alcohilo inferior que tiene hasta 4 átomos de carbono, o
un grupo cicloalcohilmetilo que tiene de 4 a 7 átomos de
10 carbono; R_2 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de
halógeno, un grupo nitro, un grupo alcoxi inferior que tie
ne hasta 4 átomos de carbono, o un grupo trifluorometilo;
y R_3 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de haloge
no, un grupo alcohilo inferior que tiene hasta 4 átomos
10 de carbono, un grupo alcoxi inferior que tiene hasta 4 áto
mos de carbono o un grupo trifluorometilo, cuyo procedimien
to comprende tratar un derivado de difenilmetilenimina, re
presentado por la fórmula



(II)



en la que R_2 y R_3 tienen los significados anteriores y X significa un átomo de halógeno, con un derivado de etilen diamina, representado por la fórmula



5 en la que R_1 tiene el significado anterior.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de fijación de ácido.

10 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador, tal como polvo de cobre o una sal de cobre.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de fijación de ácido y un catalizador tal como polvo de cobre o una sal de cobre.

15 5.- Un procedimiento según las reivindicaciones 2 ó 4, en el cual el agente de fijación de ácido es un hidróxido de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino o una amina terciaria.

20 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente.

25 7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en la cual la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

8.- Un procedimiento según las reivindicaciones 6 ó 7, en el cual el disolvente es nitrobenceno, dimetilforma



22 AG

mida, sulfóxido de dimetilo, piridina, picolina o quinolina.

9.- Un procedimiento para preparar derivados de 2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines especificados.

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

Madrid, 27 AGO. 1969

P. A.


Alberto de Zuburu