



Int. Cl.: C07D

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

400851

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: CRC COMPAGNIA DI RICERCA CHIMICA, S.A.

RESIDENCIA: Via Motta 18 - 6830 CHIASSO (SUIZA)

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION
DE COMPUESTOS OPTICAMENTE ACTIVOS"

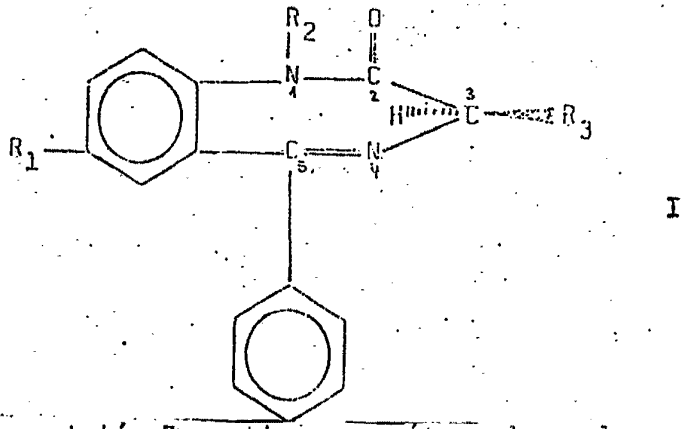
FB. Prioridad: Patente suiza n.º 3868/71 del 17.3.71



1

El invento se refiere a la obtención de compuestos opticamente activos de la fórmula general

5

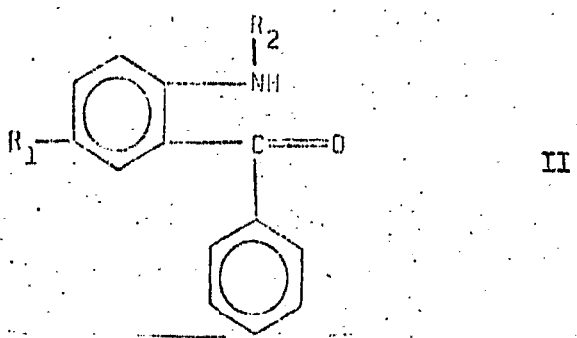


10

que en la posición 3 contienen un átomo de carbono asimétrico, y en los que R₁ significa un hidrógeno, halógeno o un grupo nitro, R₂ hidrógeno o un radical alcohilo inferior, y R₃ un radical alcohilo inferior, fenilo o un radical fenilo sustituido. Compuestos de la fórmula general I pueden ser obtenidos por nuestro procedimiento, en el caso de tener lugar una reacción de un compuesto de la fórmula general

15

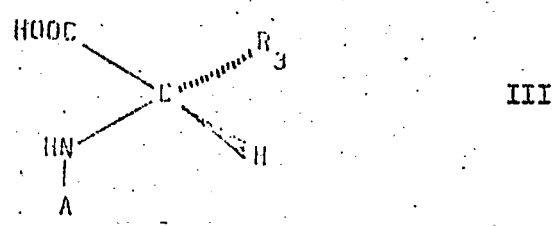
20



25

en la que las designaciones R₁ y R₂ tienen el mismo significado que ha sido definido en la fórmula I, con el compuesto de la fórmula general

30

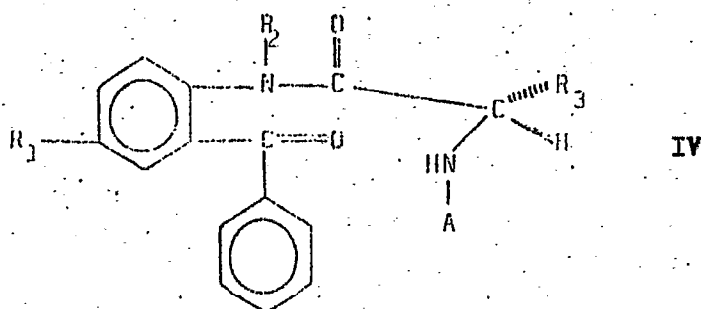


400851



1 en la que R_3 tiene el mismo significado que ha sido definido
do en el compuesto de la fórmula I, y A representa los grupos
siguientes: H·HCl, butoxicarbonilo terciario, ftalimida
u otro grupo protector.

5 En el curso de esta reacción se produce intermediaria-
mente un compuesto de la fórmula general



10

en la que a las designaciones R_1 , R_2 , R_3 y A les corresponde
el mismo significado definido anteriormente.

15 Al separarse del compuesto IV el grupo protector A, se
produce un grupo amino que entonces reacciona con el grupo
carbonilo, produciéndose compuestos de la fórmula general I.
De acuerdo con nuestro procedimiento, la reacción de los
compuestos II y III tiene lugar en un disolvente inerte, y
20 la separación del grupo protector en los compuestos de la
fórmula general IV, mediante hidrólisis en un medio alcali-
no o ácido.

Ahora bien, los compuestos de la fórmula general I han
sido descritos ya anteriormente en la J. Org. Chem. 27,
25 (1963) 3781 y 3788, en forma de racematos. Asimismo es sa-
bido que los compuestos de la fórmula general I, en forma de
racematos, actúan de manera sedante y tranquilizante. Ahora
bien, nuestros compuestos de la fórmula I, que son óptica-
mente activos y que se encuentran todos ellos en la confi-
guración 3'S, presentan una actividad farmacológica sustan-
30

400851¹⁶ M



1 cialmente más alta que los compuestos de la fórmula general
I ópticamente inactivos, que se encuentran en la forma ra-
cémica.

5 Este hecho es absolutamente comprensible, puesto que en
el organismo humano (y en el caso de tratarse de compuestos
ópticamente activos) siempre es activa solamente una forma,
mientras que la otra es inactiva. Prácticamente actúa cada
medicamento sobre un sistema enzimático, que sustancialmente
10 es responsable del efecto (debido a su disposición espacial
específica, estos sistemas fijan tan solo compuestos de una
configuración determinada). En los compuestos racémicos de
la fórmula general I se puede suponer que únicamente una
forma actúa biológicamente, mientras que la otra podría ser
un fuerte antagonista. La separación de la forma antagonista
15 origina una elevación múltiple de la actividad, y no tan so-
lo en el 50 %, puesto que con la forma biológicamente acti-
va (en el enlace en el receptor dentro de la CNS) no concu-
rre siempre el isómero de acción antagonista. Es por ello
por lo que nuestros compuestos muestran una actividad inclu-
20 so 3 hasta 4 veces más alta que otros compuestos que se en-
cuentran en forma de racematos.

25 Nuestro invento no solamente representa un gran progre-
so en la terapéutica de las enfermedades psico-neuróticas,
sino que abre el camino a consideraciones puramente teóri-
cas sobre la acción de compuestos de la fórmula general I,
es decir, de las 1,4-benzodiazepinas.

30 Los compuestos obtenidos son absolutamente nuevos y no
han sido descritos hasta ahora; por consiguiente han sido
sintetizadas por primera vez por el presente invento 1,4-
benzodiazepinas ópticamente activas.

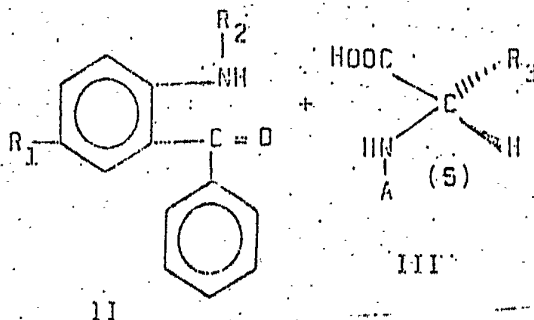
400851

16 MAR 1977

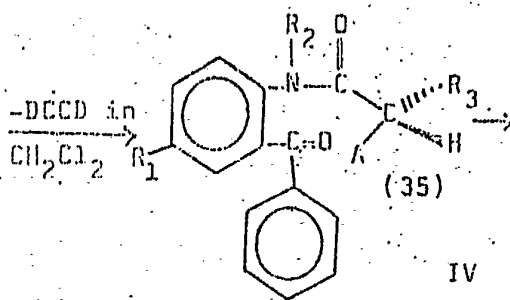


1 Para hacer nuestro invento más facilmente comprensible damos a continuación un esquema de reacción y una designación de los compuestos que se describen en los ejemplos.

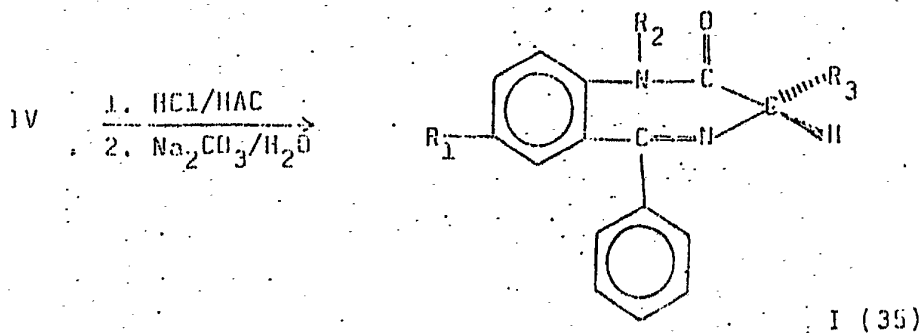
5



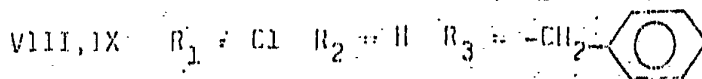
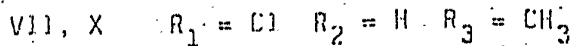
10



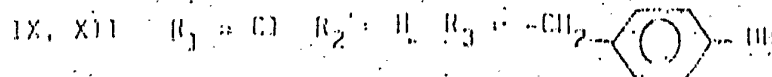
15



25



30





400851

1 • Ejemplo 1

2,32 g (10 milimoles) de 2-amino-clorobenzofenona y
1,89 g (10 milimoles) de BOC-L-alanina se disuelven en 50 ml
de CH_2Cl_2 , y a la solución enfriada por hielo se le agregan,
5 agitando, 2,26 g (11 milimoles) de DCCD (díciclocarbodiimi-
da). Al cabo de 30 minutos se retira la refrigeración, y se
mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente. La solución
conserva permanentemente un color amarillo, procedente de
la amina que no ha reaccionado en parte. La díciclohexilurea
10 precipitada se succiona, y el filtrado se concentra a apro-
ximadamente 3 - 4 ml mediante evaporación. La solución con-
centrada fué cromatografiada en una columna (220 g de gel
silícico; CHCl_3 /etilacetato: 93 : 5), y en 16 - 20 fraccio-
nes (50 ml cada fracción) se obtuvieron 69 % del producto
15 bruto VII, con un punto de fusión de 148-153°. Después de
recristalizaciones repetidas desde ciclohexanona, el punto
de fusión asciende a 153-155° C. Bandas fuertes de IR (en
KBr) en 3310, 1710 (hombro), 1678, 1648, 1575, 1520, 1490,
1285, 1250, 1160, 955 cm^{-1} .

20 Análisis: Para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$

Calculado: 62,61 % de C 5,75 % de H 6,95 % de N

Hallado: 62,48 % de C 5,11 % de H 6,72 % de N.

885 mg del compuesto VII se disuelven, agitando, en 4 ml de
ácido acético glacial. A la solución se le agregan, mezclan-
25 do vigorosamente, 5 ml de HCl concentrado, y se sigue agitan-
do durante 10 minutos, para extraer las burbujas de la solu-
ción. La mezcla de la reacción se agrega gota a gota a una,
solución acuosa de Na_2CO_3 al 10 %, y se calienta durante me-
dia hora a 35 - 40° C. Los extractos secados (CaCl_2 , Na_2SO_e)

30



1 se evaporan, restando 90 % de la (+)-7-cloro-1,3-dihidro-3-
 metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepun-2-ona(35) bruta, que fué.
 purificada mediante res cristalización desde éter. Punto de
 fusión: 163-165° C; KMR (en CDCl₃) /α/578 = 171,5°, /α/546 =
 5 201°, /α/436 = +332,5°, /α/405 = +444°, /α/365 = +338°
 (C = 1,56 en CHCl₃).

Ejemplo 2

10 El compuesto VIII se obtuvo de la manera descrita para
 VII, empleándose 2,65 g (10 milimoles) de BOC-L-fenilalani-
 na. El aislamiento del producto bruto, después de extraída
 la dicitclohexilurea se llevó a cabo mediante evaporación del
 disolvente "in vacuo" y cristalización sucesiva del resto a
 partir de una solución de éter de 50 ml.

15 Se recogieron por ejemplo 2,8 g (58,5%) del VIII bruto, con un
 punto de fusión de 135-139° C. Mediante recristalización
 desde dioxano/éter de petróleo, asciende el punto de fusión a
 141° C.

20 1,5 g de VIII fueron ciclizados al XI, de manera análo-
 ga a la descrita para X. Con ello se obtuvieron 0,6 g de la
 (+)-7-cloro-1,3-dihidro-3-bencil-5-fenil-1,4-benzodiazepin-
 2-ona(35) bruta.

Ejemplo 3

25 Trabajando de la misma manera que ha sido descrita en
 los ejemplos 1 y 2, si bien empleando 1,5 g de BOC-tirosina,
 se obtienen los compuestos IX y XII.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes:

- REIVINDICACIONES -

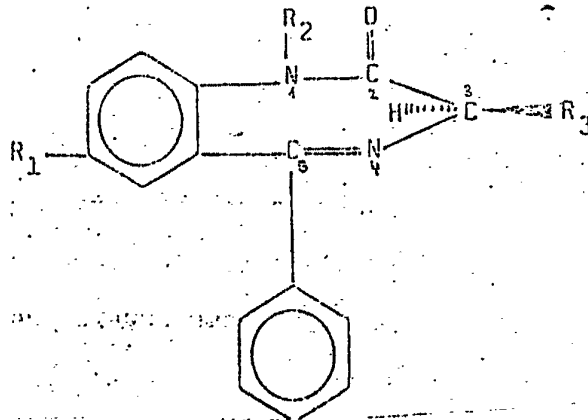
1. Un procedimiento para la obtención de compuestos
 ópticamente activos de la fórmula general

MG

400851



1



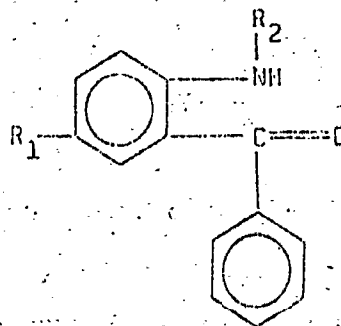
I

5

10

que en la posición 3 contienen un átomo de carbono asimétrico, y en los que R₁ significa hidrógeno, halógeno o un grupo nitro, R₂ hidrógeno o un radical alcohilo inferior, y R₃ un radical alcohilo inferior, fenilo o un radical fenilo sustituido, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general

15

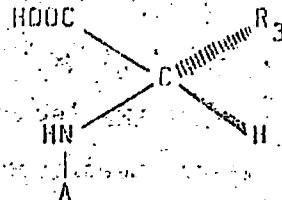


II

20

en la que R₁ y R₂ tienen el mismo significado que ha sido definido en la fórmula I, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general

25



III

30

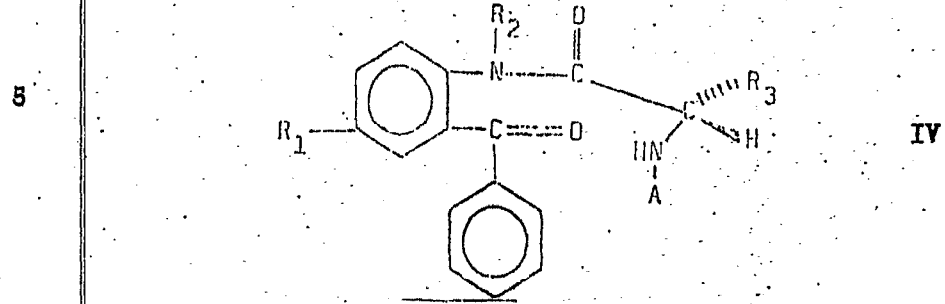
McE

en la que R₃ tiene el mismo significado que ha sido definido para compuestos de la fórmula general I, y A representa los grupos siguientes: - H·HCl, butoxicarbonilo terciario, ftalimida u otro grupo protector.



400851

1 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque como compuestos intermedios se obtienen compuestos de la fórmula general



10 en la que las designaciones R₁, R₂, R₃ y A significan lo mismo que ha sido definido anteriormente, compuestos que mediante la separación del grupo protector A se ciclizan formando compuestos de la fórmula general I.

15 3. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque, mediante la separación del grupo protector A, se produce el grupo amino libre.

20 5. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque se obtienen los compuestos siguientes:

- (+)-7-cloro-1,3-dihidro-3-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (3 5);
 - (+)-5-cloro-2-(amino-BOC-L-alanil)-benzofenona (5);
 - 25 - (+)-7-cloro-1,3-dihidro-3-bencil-5-fenil-1,4-benzodiazepin-2-ona (3 5);
 - (+)-5-cloro-2-(amino-BOC-L-fenilalanil)-benzofenona (5);
 - (+)-5-cloro-2-(amino-BOC-L-tirocinil)-benzofenona (5)
 - (+)-7-cloro-1,3-dihidro-3-p-hidroxifenil-1,4-benzodiazepin-2-ona (3 5).
- 30

16



400851

1

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS OPTICAMENTE ACTIVOS.

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de diez páginas mecanografiadas.

Madrid, 16 de Marzo 1972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30