

401632

P.- 50.424

Hoe 71/F 092

Int. Cl.:	C07D



**Memoria descriptiva**

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

401632

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de FARBERWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS  
MEISTER LUCIUS & BRÜNING

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

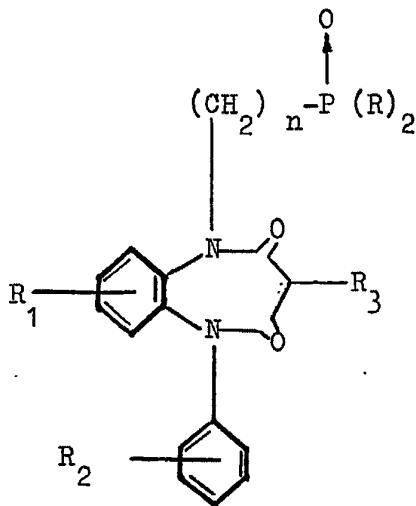
con domicilio en Frankfurt/Main, República Federal Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1,5-BENZODIA  
ZEPINAS"  
(Clase Internacional C07d)

401632



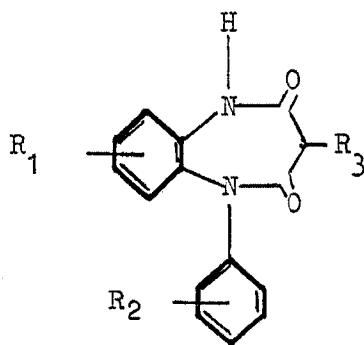
El invento concierne a nuevos derivados de benzo  
diazepina de la fórmula general I



15 en que R significa un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de  
carbono; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, sig-  
nifican hidrógeno, un átomo de halógeno, el grupo trifluoro  
metilo o nitro o un grupo alcoxi con 1 a 2 átomos de carbo  
no; R<sub>3</sub> significa hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 3  
átomos de carbono; y n significa los números 1 a 3.

20 Objeto del invento es además un procedimiento pa  
ra la preparación de estos compuestos, el cual está carac-  
terizado porque

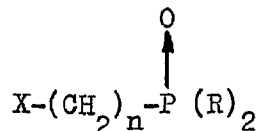
a) se hacen reaccionar derivados de 1,5-benzodia  
zepina de la fórmula general II,





en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  poseen los significados anteriores, con compuestos de dialcoholfosfinilalcoholo de la fórmula general III,

5

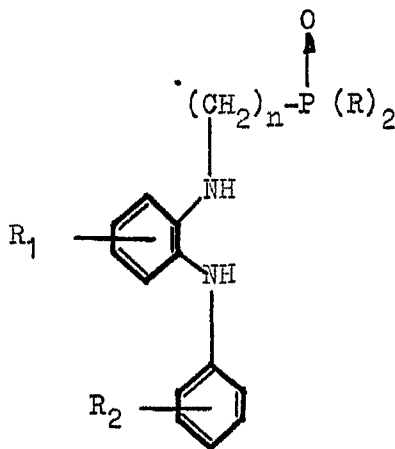


10

en la que  $R$  y  $n$  poseen los significados anteriores y  $X$  significa un átomo de halógeno o un radical de ácido alcansulfónico o arilsulfónico, en presencia de agentes de metalización; o

b) se hace reaccionar un derivado de 2-amino-difenilamina de la fórmula general IV,

15



20

25

en la que  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $n$  poseen los significados anteriores, con un dihalogenuro de ácido malónico o de ácido alcoholmalónico, eventualmente con utilización de agentes fijadores de ácido.

30

En calidad de benzodiazepinas de la fórmula general II, que pueden ser utilizadas como sustancias de parti

401632

10 ABA



da para el modo de procedimiento según a) de acuerdo con el invento y que son preparadas según procedimientos conocidos (véase DOS 1.668.634 y DOS 1.670.190) se pueden citar a modo de ejemplo:

5                   5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona; 5-(4'-metoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona; 6-cloro-5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona; 7-flúor-5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona; 7-cloro-5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona; 7-cloro-5-(2'-fluorofenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona; 7-cloro-5-(2'-clorofenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona; 7-bromo-5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona; 5-fenil-7-trifluorometil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona; 7-nitro-5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona; 7-metoxi-5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona; 7-metoxi-5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona; 8-metoxi-5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona; 7-cloro-3-metil-5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona; y 7-cloro-5-(2'-clorofenil)-3-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona.

Los correspondientes compuestos de dialcoholfosfinilalcoholo de la fórmula general III, tales como por ejemplo clorometil-dimetilfosfinóxido, bromometil-dimetilfosfinóxido, 2-cloroetil-dimetilfosfinóxido, 3-cloropropil-dimetilfosfinóxido, yodometil-dimetilfosfinóxido, éster dimetilfosfinilmetílico de ácido metansulfónico, éster dimetilfosfinilmetílico de ácido para-toluensulfónico, etc.



también se obtienen según procedimientos conocidos, así como también los compuestos antes citados, en los cuales la palabra "dimetilo" es reemplazada por "dietilo", "dipropilo" o "diisopropilo".

5                   La reacción de acuerdo con a) según el invento se lleva a cabo en general transformando en primer lugar una benzodiazepina de la fórmula general II, con ayuda de un agente de metalización, en el correspondiente compuesto metálico, y haciendo reaccionar éste, preferiblemente en el mismo recipiente de reacción, con un compuesto de dialco  
10                   hilfosfinilalcoholo de la fórmula general III. Eventualmente, se muestra como ventajoso invertir este orden de sucesión y añadir gradualmente en pequeñas porciones el compuesto de metal alcalino a una mezcla de la benzodiazepina con el compuesto de dialcoholfosfinilalcoholo. Finalmente, las  
15                   benzodiazepinas de la fórmula general II preparadas de acuerdo con la DOS 1.670.190 por ciclización alcalina de las correspondientes N-(2-aminofenil)-N-fenil-éster alcohílico-amidas de ácido malónico, pueden ser hechas reaccionar también sin previo aislamiento con un derivado de dial  
20                   coholfosfinilalcoholo de la fórmula general III.

Los agentes de metalización utilizados para la reacción consisten en los hidruros metálicos usuales, preferiblemente los hidruros de metal alcalino o de metal al  
25                   calino-térreo, por ejemplo hidruro de sodio, hidruro de calcio, las amidas de metal alcalino usuales tales como amida de litio o amida de sodio así como los alcoholatos de metal alcalino usuales tales como metilato y etilato de sodio o ter-butylato de potasio.

30                   En calidad de disolventes entran en considera-

401632

10



5 ción especialmente disolventes inertes, por ejemplo hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, éteres tales como tetrahidrofurano o dioxano, amidas terciarias tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, además acetoniitrilo así como, en el caso de la utilización de alcoholatos de metal alcalino, también los correspondientes alcoholes.

10 La reacción de acuerdo con el invento se efectúa, dependiendo de la reactividad del componente de fósforo, a temperaturas entre 0 y 200°C, preferiblemente de 20 a 160°C. Los tiempos de reacción pueden ser hechos variar dentro de amplios límites, dependiendo de la temperatura seleccionada y de la capacidad de reacción de los componentes.

15 Las sustancias de partida de la fórmula general IV necesarias para el modo de procedimiento según b) de acuerdo con el invento se pueden obtener, por ejemplo, por alcoholación en el átomo de nitrógeno de 1-fenil-bencimidazolones adecuadamente sustituidos con compuestos de dialcohol fosfinilalcohilo de la fórmula general III y subsiguiente apertura del anillo con un álcali.

20 La reacción según b) de acuerdo con el invento se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente inerte apropiado, tal como benceno, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida a temperaturas desde 20°C hasta 25 la temperatura de ebullición del disolvente utilizado en cada caso. En general es especialmente ventajosa la adición de un agente fijador de ácidos, por ejemplo de una base orgánica terciaria tal como trietilamina o piridina.

30 Como productos finales, tal como se obtienen de acuerdo con el procedimiento según el invento, se pueden

401632



citar por ejemplo los siguientes compuestos:

1-(dimetilfosfinilmetil)-5-fenil-1,2,4,5-tetrahi  
 dro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona; 1-(dimetilfosfinilme  
 til)-5-(4-metoxifenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodia  
 zepin-2,4-diona; 6-cloro-1-(dimetilfosfinilmetil)-5-fenil-  
 5 1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona; 1-(dime  
 tilfosfinilmetil)-7-flúor-5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-  
 1,5-benzodiazepin-2,4-diona; 7-cloro-1-(dimetilfosfinilme  
 til)-5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-  
 10 diona; 7-cloro-1-(dimetilfosfinilpropil)-5-fenil-1,2,4,5-  
 tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona; 7-cloro-1-(die  
 tilfosfinilmetil)-5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzo  
 diazepin-2,4-diona; 7-cloro-1-(di-n-propilfosfinilmetil)-  
 5-(2'-fluorofenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-  
 15 2,4-diona; 7-cloro-1-(dimetilfosfinilmetil)-5-(2'-clorofe  
 nil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona;  
 7-bromo-1-(dimetilfosfinilmetil)-5-fenil-1,2,4,5-tetrahi  
 dro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona; 1-(dimetilfosfinilme  
 til)-5-fenil-7-trifluorometil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-  
 20 benzodiazepin-2,4-diona; 1-(dimetilfosfinilmetil)-7-nitro-  
 5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona;  
 1-(dimetilfosfinilmetil)-7-metoxi-5-fenil-1,2,4,5-tetrahi  
 dro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona; 1-(dimetilfosfinilme  
 til)-8-metoxi-5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiaze  
 pin-2,4-diona; 7-cloro-1-(dimetilfosfinilmetil)-3-metil-5-  
 25 fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona;  
 7-cloro-5-(2'-clorofenil)-1-(dimetilfosfinilmetil)-3-metil-  
 1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I po  
 30 seen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente



efectos depresivos del sistema central, tranquilizantes, relajantes, prolongadores de la narcosis y anticonvulsivos, junto con una toxicidad muy pequeña. En comparación con benzodiazepinas estructuradas de modo correspondiente, que no tienen el grupo dialcohilfosfinilalcohilo, los compuestos de acuerdo con el invento poseen además la ventaja de una mejor solubilidad en agua, que los hace especialmente apropiados también para la administración por vía parenteral.

Los compuestos de acuerdo con el invento son apropiados para utilizarse como agentes curativos para el tratamiento de enfermedades psíquicas, por ejemplo depresiones, psiconeurosis, malos humores, estados de angustia y de tensión de origen neurótico y psicótico.

Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser administrados en forma de tabletas, grageas, cápsulas, supositorios o en forma líquida como solución, suspensión o emulsión. Las formas de preparados farmacéuticos, cuya preparación se efectúa de acuerdo con los métodos galénicos usuales, pueden contener, además de la sustancia activa, las sustancias auxiliares y de excipiente usuales y/o otras sustancias terapéuticamente valiosas, que no reaccionan con la presente sustancia activa. Pueden ser esterilizados y/o mezclados con estabilizadores.

Los siguientes ejemplos explican el invento.

Ejemplo 1

1-(dimetilfosfinilmetil)-5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona.

12,6 g (0,05 moles) de 5-fenil-1,2,4,5-tetrahi-

401632

10 A



dro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona son disueltos en 350 ml de dimetilformamida y son mezclados a 10-20°C, en porciones, bajo agitación, con 2,5 g de hidruro de sodio (aproximadamente al 50% en aceite de parafina), precipitando el compuesto sódico en forma de papilla cristalina espesa. A continuación se añaden a esto 6,5 g de clorometil-dimetilfosfinóxido y 0,2 g de yoduro de sodio y se calienta la mezcla de reacción durante 3 horas a 120-130°C. Después del enfriamiento se filtra el contenido del matraz y el producto filtrado se concentra por evaporación en vacío. La 1-(dimetilfosfinilmetil)-5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona bruta, que queda como residuo, se puede purificar por recristalización en cloroformo/éter de petróleo (p. de eb. 60-95°C) o en tolueno/metanol con utilización de carbón; se obtienen 13,0 g (76% de la teoría) de cristales incoloros de p. de f. 253-255°C.

#### Ejemplo 2

7-cloro-1-(dimetilfosfinilmetil)-5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona.

a) Una suspensión de 28,7 g (0,1 moles) de 7-cloro-5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona en 300 ml de dimetilformamida es mezclada en porciones, bajo agitación y enfriamiento con hielo, con 5 g de hidruro de sodio (aproximadamente al 50% en aceite de parafina) y se continúa agitando durante 30 minutos. Después de añadirse 13,0 g de clorometildimetilfosfinóxido y 0,2 g de yoduro de sodio, se calienta la mezcla de reacción durante 2 horas a 125°C, se filtra y a continuación se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo es extraído



varias veces con cloroformo; las soluciones en cloroformo reunidas son clarificadas con carbón, son concentradas y, después de añadirse éter de petróleo, son sometidas a la cristalización. La 7-cloro-1-(dimetilfosfinilmetil)-5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona obtenida de este modo (p. de f. 255-257°C) puede ser purificada por nueva recristalización en tolueno/metanol o en cloroformo/éter de petróleo.

Rendimiento: 26,9 g (71% de la teoría) de cristales incoloros, punto de fusión 257-258°C.

b) 14,4 g (0,05 moles) de 7-cloro-5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona en 200 ml de dimetilformamida son transformados, tal como se describe en a), con 2,5 g de hidruro de sodio (al 50% en aceite) en la sal sódica, y ésta es mezclada con 9,5 g de éster dimetilfosfinilmetílico de ácido metansulfónico. Después de calentar durante 3 horas a aproximadamente 100°C el disolvente es eliminado en vacío y el residuo es tratado tal como se describe en a). Rendimiento: 12,4 g (66% de la teoría) de 7-cloro-1-(dimetilfosfinilmetil)-5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-2,4-diona, p. de f. 257-258°C.

c) En una solución de etilato de sodio, obtenida a partir de 160 ml de etanol absoluto y 1,2 g de sodio, se incorporan en porciones, bajo agitación, a la temperatura ambiente, 13,3 g de N-(2-amino-5-clorofenil)-N-fenil-éster etílico-amida de ácido malónico. Después de agitar durante 3 horas a 20-25°C, la mezcla de reacción es mezclada con 6,6 g de clorometil-dimetilfosfinóxido y se calienta durante 6 horas a reflujo. A continuación, el contenido del matraz es vertido en abundante cantidad de agua y la solución

401632

10



acuosa, después de la clarificación con carbón animal, es extraída varias veces con cloruro de metileno. La 7-cloro-1-(dimetilfosfinilmetil)-5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona, que queda como residuo después de evaporar el cloruro de metileno, es purificada tal como se describe en a). P. de f. 257-258°C:

Ejemplo 3

7-cloro-1-(dimetilfosfinilmetil)-5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona.

a) 23 g de 6-cloro-1-fenil-bencimidazol en 100 ml de xileno son puestos en ebullición a reflujo bajo agitación durante 5 horas con 15 g de clorometildimetilfosfínico. Se evapora en vacío una parte del disolvente y se aísla el precipitado cristalino por medio de filtración con succión. El cloruro de 6-cloro-3-(dimetilfosfinilmetil)-1-fenil-bencimidazol así obtenido (28 g, p.de f. 283-284°C) es puesto en ebullición a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas con 16 g de hidróxido de potasio en 125 ml de etanol. Después de eliminar el disolvente bajo presión reducida se recoge el residuo en cloruro de metileno, se lava con agua y se concentra la fase orgánica nuevamente por evaporación en vacío. De este modo se obtienen 21 g de 5-cloro-2-(dimetilfosfinilmetil)-amino-difenilamina en forma de cristales parduzcos, los cuales después de recristalización en acetato de etilo funden a 166-168°C.

b) 15,5 g (0,05 moles) del derivado de difenilamina preparado de acuerdo con a) son disueltos en 500 ml de tetrahidrofurano absoluto y son mezclados bajo enfriamiento, gota a gota, con 7 g de dicloruro de ácido malónico en

401632



25 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se sigue agitando du-  
rante 30 minutos más a la temperatura ambiente, se concen-  
tra en vacío la mezcla de reacción, se recoge en cloruro  
de metileno y se lava con solución de bicarbonato de so-  
5 dio y un poco de agua. El residuo que queda después de  
evaporar el disolvente orgánico proporciona, al efectuar  
la cristalización en tolueno, 10,5 g (56% de la teoría)  
de 7-cloro-1-(dimetilfosfinilmetil)-5-fenil-1,2,4,5-tetra-  
hidro-3H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona en forma de crista-  
10 les incoloros de punto de fusión 257-258°C, que no propor-  
cionan ninguna depresión del punto de fusión con el com-  
puesto preparado según el Ejemplo 2.

Esta solicitud que corresponde a la presentada  
en la República Federal Alemana, el día 15 de Abril de  
15 1.971, bajo el Número P 21 18 262.7, se acoge a los bene-  
ficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propie-  
dad Industrial.


20

- REIVINDICACIONES -

25

Los puntos de invención propia y nueva que se

17.2.73

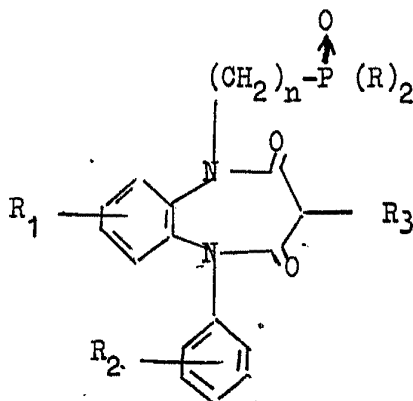


- 12 -



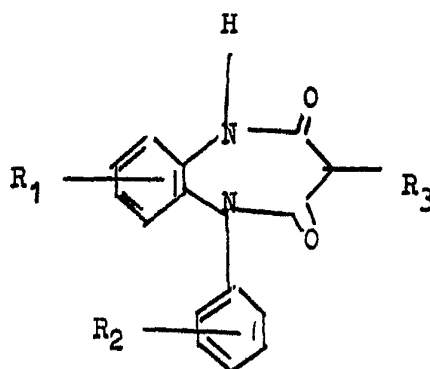
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.ª Procedimiento para la preparación de 1,5-  
5 benzodiazepinas de la fórmula general I

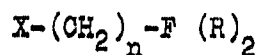


25 en que R significa un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno, un átomo de halógeno, el grupo trifluorometilo o nitro o un grupo alcoxi con 1 a 2 átomos  
20 de carbono; R<sub>3</sub> significa hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono; y n significa los números 1 a 3, caracterizado porque a) se hacen reaccionar derivados de benzodiazepina de la fórmula general II

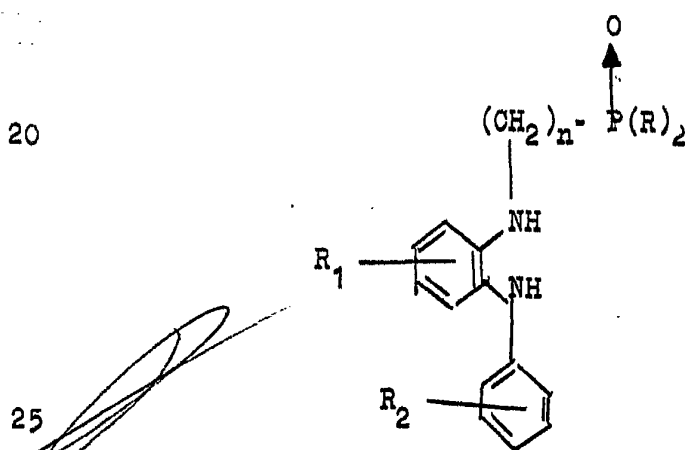
25



en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  poseen los significados anteriores,  
 con compuestos de dialcohilfosfinilalcoholo de la fórmu  
 10 la general III



en la que 'R y n poseen los significados anteriores y X  
 significa un átomo de halógeno o un radical de ácido al-  
 15 cansulfónico o arilsulfónico, en presencia de agentes de  
 metalización; o b) se hace reaccionar un derivado de 2-  
 amino-difenilamina de la fórmula general IV



401632

-8 MAR



en la que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y n poseen los significados anteriores, con un dihalogenuro de ácido malónico o de ácido alcoholmalónico, eventualmente con utilización de agentes fijadores de ácido.

5                    2ª.- Procedimiento para la preparación de 1,5-benzodiazepinas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de quince hojas escritas  
10 a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, -8 MAR. 1973

P.A.

Alberico Elcortu  
Per Fedem

17.2.73/RTA.-