



- 9 NO:

4 07816

P.-52.361

F.C. 19-II-75

Case N° F-1962B
Takeda case
N° 59593

Int. Cl.²: <u>CO7D, A61K</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad japonesa

establecida en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku,
Osaka, Japón

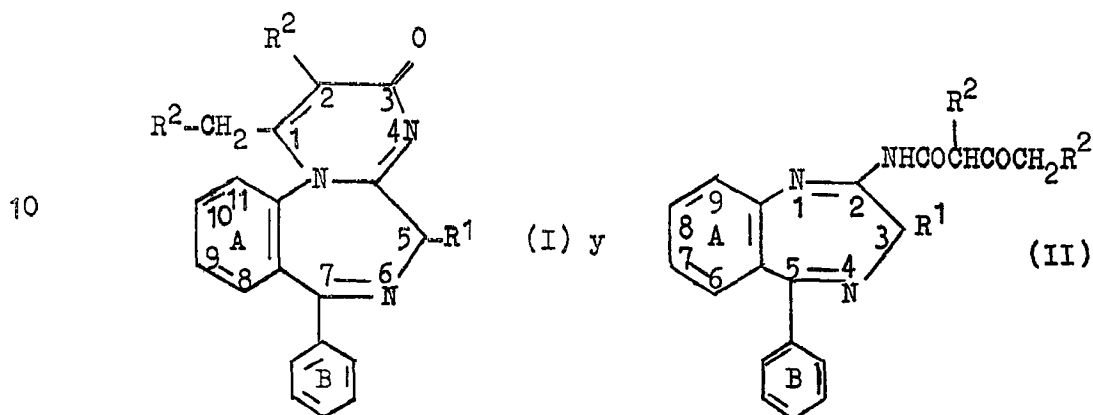
por: "METODO PARA PRODUCIR DERIVADOS DE BENZODIAZEPINA"
(Clase Internacional CO7d, A61k)

47816



-9 Nov. 1972

Esta invención se refiere a nuevos y útiles derivados de benzodiazepina. Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de pirimidobenzodiazepina de fórmula (I) y a derivados de 2-(N-acetoacetyl)aminobenzodiazepina de fórmula (II);



15 en las que R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo inferior o un grupo arilo, y los anillos A y/o B están sin sustituir o sustituidos por uno o más halógenos, nitro, trifluorometilo, alcoholo inferior

20 o alcoxi inferior; incluyendo el caso en que el átomo de nitrógeno en la posición 6 del compuesto (I) o en la posición 4 del compuesto (II) puede estar en forma de N-óxido, y a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto (I), y, además, a la producción de estos

25 compuestos.



Los nuevos compuestos (I) y (II) son útiles como relajadores musculares, anticonvulsivos, sedantes, tranquilizantes, etc.

5 Haciendo referencia a las fórmulas (I) y (II), en lo que concierne al grupo alcohol inferior representado por R^1 y R^2 , se mencionan en general aquellos que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, que incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo o isopropilo. El grupo arilo representado por R^2 se ejemplifica por fenilo o toliilo.

10 Los anillos A y/o B están sin sustituir o sustituidos en su posición o posiciones opcionales por uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes unos de otros, seleccionados entre átomos de halógeno (es decir, flúor, cloro, yodo y bromo), nitro, trifluorometilo, un
15 grupo alcohol inferior (por ejemplo metilo, etilo, propilo o isopropilo) o un grupo alcoxi inferior (por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi).

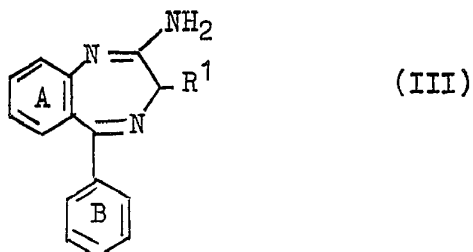
Los compuestos (I) pueden producirse sometiendo un compuesto (II) a una reacción de cierre de anillo en
20 presencia de un agente deshidratante; y, cuando el producto está en forma de N-óxido en la posición 6, el producto puede someterse a desoxigenación, y cuando el producto no está en forma de N-óxido en la posición 6, el producto puede someterse a oxidación.

25 Los compuestos (II) pueden producirse haciendo

407816



reaccionar el compuesto de fórmula



5

en la que R¹ y los anillos A y/o B tienen los mismos significados antes definidos; incluyendo el caso en que el átomo de nitrógeno en la posición 4 puede estar en forma de N-óxido, con un derivado diceténico de fórmula

10



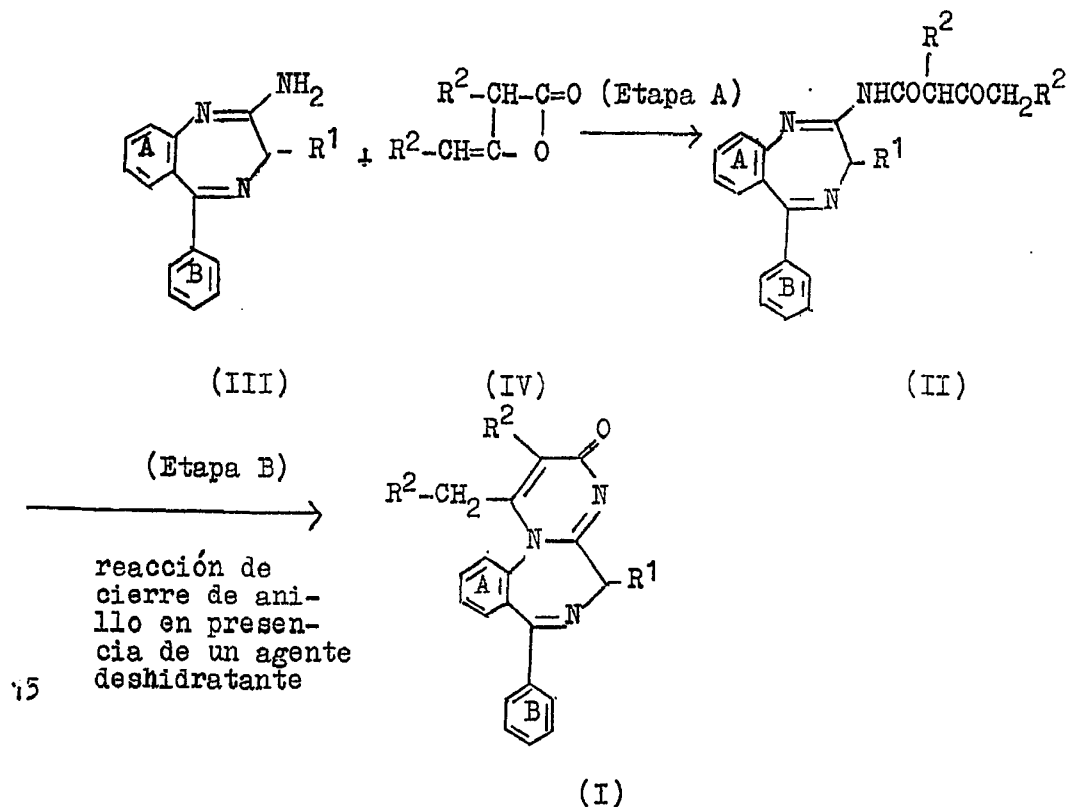
en la que R² tiene el mismo significado antes definido.

15

Las reacciones de la producción de los compuestos (I) y (II) se indican en el esquema siguiente

20

25



La reacción de la Etapa (A) se lleva a cabo ha-
 ciendo reaccionar un compuesto (III) con un derivado dice-
 20 ténico (IV). La cantidad de derivado diceténico (IV) es ge-
 neralmente de 1 a 20 moles, más preferiblemente de 1 a 5
 moles por mol del compuesto (III). Esta reacción puede
 llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente.
 El disolvente puede ser, por ejemplo, inerte tal como un
 25 hidrocarburo aromático (por ejemplo benceno, tolueno o xi-

407816

-9



leno), un hidrocarburo alifático halogenado (por ejemplo cloroformo, tetracloruro de carbono o cloruro de metileno), un éter (por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, o éter etílico) y un éster (por ejemplo acetato de etilo).
5 En lugar de ésto, el compuesto (IV) puede emplearse en un gran exceso, de modo que actúe tanto como reactivo como disolvente. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -20°C y 80°C , más preferiblemente a temperatura ambiente, es decir, entre 15°C y 25°C , y, si
10 es necesario, puede llevarse a cabo a una temperatura más alta o más baja que el intervalo antes mencionado.

En esta Etapa (A) de reacción, reacciona un derivado diceténico (IV) con el grupo 2-amino del compuesto (III) proporcionando el derivado de 2-(N-acetoacetil)aminobenzodiazepina (II). Una vez completada la reacción, el
15 compuesto (II) no se purifica necesariamente, y el residuo obtenido al eliminar el disolvente puede emplearse en la reacción subsiguiente. Si se desea, el compuesto (II) puede aislarse y purificarse mediante métodos convencionales per se y, después, someterse a la siguiente Etapa (B).
20

La Etapa (B) de reacción se lleva a cabo sometiendo el compuesto (II) obtenido en la Etapa (A) a una reacción de cierre de anillo en presencia de un agente deshidratante, y, cuando el producto está en forma de N-óxido
25 en la posición 6, el producto puede someterse a desoxige-

407816



nación, y cuando el producto no está en forma de N-óxido en la posición 6, el producto puede someterse a oxidación.

En lo que respecta a los agentes deshidratantes, éstos pueden ejemplificarse por un ácido tal como un ácido inorgánico (por ejemplo cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o ácido polifosfórico), un ácido orgánico carboxílico (por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, o ácido trifluoroacético), un ácido orgánico sulfónico (por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido toluenosulfónico), o un cloruro tal como el cloruro de tionilo o el oxiclорuro de fósforo. La cantidad del agente deshidratante es, en general, de 1 a 20 moles, más preferiblemente de 2 a 10 moles, por mol del compuesto (II).

La reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente. El disolvente se ejemplifica mediante alcoholes (por ejemplo metanol, etanol o propanol), hidrocarburos alifáticos halogenados (por ejemplo cloroformo o cloruro de metileno), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo benceno, tolueno o xileno), éteres (por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, o éter etílico) y ésteres (por ejemplo acetato de etilo).

La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -20°C y 120°C , más preferiblemente en-

407816

-9 NOV. 1972



tre -10°C y 50°C .

5 Cuando se usa un ácido como agente deshidratante en la Etapa (B) el compuesto (I) se obtiene como la sal de adición del ácido. El aducto de ácido puede convertirse con facilidad en su base libre mediante métodos convencio-
nales per se, por ejemplo utilizando amoníaco, hidróxido alcalino, carbonato alcalino o bicarbonato alcalino.

10 En el caso de que el compuesto (I) esté en forma de base libre, si se desea, puede convertirse en la sal de adición de ácido correspondiente tratándole después con un ácido adecuado por medios convencionales per se. En lo que respecta a los ácidos, éstos pueden ser, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico).

15 Cuando el átomo de nitrógeno en la posición 6 del compuesto (I) soporta un átomo de oxígeno, el N-óxido puede ser deshidrogenado, si es necesario, al compuesto (I) correspondiente en donde el átomo de nitrógeno en la posición 6 no soporta átomo de oxígeno, La desoxigenación
20 puede efectuarse por medios convencionales, por ejemplo tratando el compuesto con un agente de desoxigenación adecuado (por ejemplo, tricloruro de fósforo; un fosfito trisustituido tal como fosfito de trimetilo, o fosfito de trietilo; o fosfinas trisustituidas tales como trietil fos-
25 fina, o trifenil fosfina) a 0°C - 150°C en un disolvente



inerte adecuado tal como un hidrocarburo o un hidrocarburo halogenado, o por reducción catalítica utilizando níquel Raney a 0°C-100°C en un disolvente inerte adecuado tal como un alcohol, un hidrocarburo o un hidrocarburo halogenado.

Además, cuando el átomo de nitrógeno en la posición 6 del compuesto (I) no soporta átomo de oxígeno, el átomo de nitrógeno puede oxidarse a N-óxido si es necesario. La oxidación puede efectuarse por medios convencionales, por ejemplo, tratando el compuesto con un agente oxidante adecuado (tal como ácido perbenzóico, ácido orto-, meta- y para-cloroperbenzoico, ácido 3,5-dicloroperbenzoico o ácido 4-metilperbenzoico), a una temperatura comprendida entre -20°C y 200°C en un disolvente inerte adecuado tal como un hidrocarburo, un hidrocarburo halogenado y un alcohol.

El compuesto (I), su sal de adición de ácido y el compuesto (II) todos los cuales son compuestos nuevos, son farmacológicamente activos sobre el sistema nervioso central. Son útiles como relajadores musculares, anticonvulsivos, tranquilizantes, sedantes, hipnóticos, etc. y pueden administrarse como tales o si es necesario, en mezcla con un excipiente inerte que sea farmacológicamente aceptable, tanto por vía oral como por vía parenteral en diversas formas de administración tales como polvos,

407816

-9 NOV.



gránulos, tabletas, cápsulas, líquidos e inyecciones. Si bien la dosis varía con la clase de compuesto, los síntomas, y otros factores, generalmente está comprendida entre 1 y 30 mg aproximadamente, para el hombre adulto, por día, para administración oral.

Para una explicación detallada adicional de la invención, se proporcionan los ejemplos siguientes, en los que el término "parte(s)" significa "parte(s) en peso" a menos que se indique de otra forma y la relación entre "parte(s)" y "parte(s) en volumen" corresponde a la existente entre "gramo(s)" y "mililitro(s)".

Ejemplo 1

A una suspensión agitada de 0,27 partes de 2-amino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 5 partes en volumen de cloroformo, se añaden 0,15 partes en volumen de dicetena a 25°C y la mezcla se agita durante 1,5 horas. A esta solución se añaden 10 partes en volumen de cloroformo y 20 partes en volumen de agua, y después de agitar fuertemente, se separa la capa clorofórmica, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente a presión reducida se trata el residuo con n-hexano-éter, con lo que se obtiene 2-acetoacetamido-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en forma de cristales. La recristalización en cloruro de metileno-n-hexano proporciona cristales pulverulentos de color amarillo pálido.



Punto de fusión 148° - 148,5°C.

5 A una suspensión de 3 partes de 2-acetoacetamido-
-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 35 partes en vo-
lumen de metanol, se añaden gota a gota 5 partes en volumen
de metanol saturado con cloruro de hidrógeno, agitando y
enfriando con hielo y sal. Después de agitar 1 hora, la mez-
cla se vierte en una mezcla enfriada de 20 partes en volu-
men de amoniaco acuoso concentrado y 100 partes en volumen
de agua, y se extrae después con cloroformo. La capa clo-
10 rofórmica se lava con agua y seca sobre sulfato sódico. La
evaporación del disolvente y el tratamiento posterior del
residuo con n-hexano-éter proporciona cristales, que se re-
cogen por filtración, se lavan con éter y se secan. Este
procedimiento proporciona 9-cloro-3,5-dihidro-1-metil-7-
15 -fenilpirimido(1,2-a)(1,4) benzodiazepín-3-ona en forma
de cristales. La recristalización en cloruro de metileno-
éter isopropílico proporciona finas agujas incoloras que
funden a 232°C-234°C (descompone).

Ejemplo 2

20 De modo semejante al del Ejemplo 1 se preparan
los compuestos siguientes.

25

407816



	Compuesto (III)	Compuesto (II)	Compuesto (I)
2 a	2-amino-7-cloro- -5-fenil-3H-1,4- -benzodiazepina 4N-óxido	2-acetoacetami- do-7-cloro-5-fe nil-3H-1,4-ben <u>zo</u> diazepina 4N-óxido. P.F. 255 ^o -257 ^o C (descompone)	9-cloro-3,5-dihí- dro-1-metil-7-fe- nil-pirimido(1,2-a) (1,4)-benzodiaz- epín-3-ona 6N-óxido. P.F. 243 ^o -245 ^o C (descompone)
2 b	2-amino-5-fenil- -7-trifluoro-me- til-3H-1,4-ben <u>zo</u> diazepina 4N-óxido	2-acetoacetami- do-5-fenil-7- -trifluorome- til-3H-1,4-ben- zodiazepina 4N-óxido P.F. 218 ^o -219 ^o C (descompone)	3,5-dihidro-1-me- til-7-fenil-9-tri- fluorometilpirimi- do(1,2-a)-(1,4)ben- zodiazepín-3-ona 6N-óxido. P.F. 250 ^o -251 ^o C (descompone)
2 c	2-amino-7-nitro- -5-fenil-3H-1,4- -benzodiazepina 4N-óxido	2-acetoacetami- do-7-nitro-5-fe nil-3H-1,4-ben <u>zo</u> diazepina 4N-óxido. P.F. 167 ^o -169 ^o C (descompone)	3,5-dihidro-1-me- til-9-nitro-7-fe- nilpirimido(1,2-a) (1,4) benzodiaz- epín-3-ona 6N-óxido. P.F. 240 ^o -242 ^o C (descompone)
2 d	2-amino-5-fenil- -3H-1,4-benzodiaz- epina	2-acetoacetami- do-5-fenil-3H- -1,4-benzodiaz- epina. Producto oleoso	3,5-dihidro-1-me- til-7-fenilpirimi- do-(1,2-a)(1,4)ben- zodiazepín-3-ona. P.F. 192 ^o -193 ^o C (descompone)

407816

-9 NO



e	2 -5- -benzodiazepina	2-amino-7-nitro- fenil-3H-1,4-benzodiazepina. Producto oleoso	3,5-dihidro-1-metil-9-nitro-7-fenilpirimido(1,2-a)(1,4)-benzodiazepin-3-ona. P.F. > 280°C.
f	2 -5- -benzodiazepina	2-amino-7-metil- fenil-3H-1,4-benzodiazepina. Producto oleoso	3,5-dihidro-1,9-dimetil-7-fenilpirimido(1,2-a)(1,4)-benzodiazepin-3-ona. P.F. 205°C-207°C (descompone)
g	2 -5-(4-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepina	2-acetoacetamido-7-cloro-5-(4-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepina. Producto oleoso	9-cloro-3,5-dihidro-7-(4-metoxifenil)-pirimido(1,2-a)(1,4)-benzodiazepin-3-ona. P.F. 249°C-250°C (descompone)
h	2 -5-(2-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepina	2-acetoacetamido-7-cloro-5-(2-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepina. Producto oleoso.	9-cloro-7-(2-clorofenil)-3,5-dihidro-1-metilpirimido(1,2-a)(1,4)-benzodiazepin-3-ona, hemihidrato P.F. 169°C-171°C

20

Ejemplo 3

Se calienta a reflujo durante 10 minutos una mezcla de 0,5 partes de 9-cloro-3,5-dihidro-1-metil-7-fenilpirimido(1,2-a)(1,4)benzodiazepín 3-ona 6N-óxido, 30 partes en volumen de cloroformo y 1 parte de tricloruro de fósforo. Después de evaporar el disolvente a presión redu-

25

407816



cida, el residuo se reparte entre cloroformo y una solu-
ción acuosa de hidróxido sódico. Se separa la capa cloro-
fórmica se lava con agua y se concentra. El residuo se
purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (sis-
5 tema disolvente: cloroformo-metanol-acetato de etilo
(85:10:5) con lo que se obtiene 9-cloro-3,5-dihidro-1-me-
til-7-fenilpirimido(1,2-a)(1,4)benzodiazepín-3-ona en for-
ma de cristales que funden a 232°-234°C (descompone). Este
compuesto es idéntico a la muestra preparada en el Ejemplo
10 1.

Ejemplo 4

A una solución de 1 parte de 9-cloro-3,5-dihidro-
-1-metil-7-fenilpirimido(1,2-a)(1,4)benzodiazepina en 50
partes en volumen de diclorometano, se añade 1 parte de áci-
15 do meta-cloroperbenzoico, con agitación, a 25°C. Se deja
en reposo la mezcla de reacción durante 15 horas a 25°C y
después se trata con solución de bicarbonato sódico. La
capa de diclorometano se separa, se lava con agua y se se-
ca sobre sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente,
20 el residuo oleoso se purifica por medio de cromatografía
sobre gel de sílice (sistema disolvente: cloroformo-me-
tanol-acetato de etilo (85:10:5) obteniéndose 9-cloro-
-3,5-dihidro-1-metil-7-fenilpirimido(1,2-a)(1,4)-benzodia-
cepín-3-ona 6N-óxido en forma de cristales incoloros que
funden a 242-244°C (descomposición). Este compuesto es



idéntico al preparado en el Ejemplo 2-a.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Japón, el 21 de Octubre de 1971, con el número 83476/1971, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

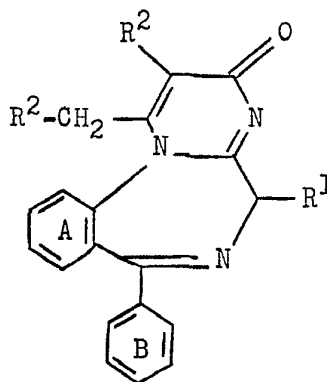
10

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:

15

1.- Método para producir derivados de benzodiazepina de fórmula

20



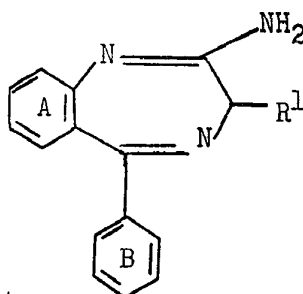
25

m/c

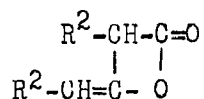
407816



en la que R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo
 alcoholo inferior, R^2 representa un átomo de hidrógeno,
 un grupo alcoholo inferior o un grupo arilo, y los ani-
 llos A y/o B están sin sustituir o sustituidos por uno
 5 o más halógenos, nitro, trifluorometilo, alcoholo infe-
 rior o alcoxi inferior; incluyendo el caso en que el
 átomo de nitrógeno en la posición 6 pueda estar en for-
 ma de N-óxido, y sus sales de adición de ácido farma-
 céuticamente aceptables, que comprende hacer reaccionar
 10 un compuesto de fórmula



en la que R^1 y los anillos A y/o B tienen los mismos
 significados antes definidos; incluyendo el caso en
 que el átomo de nitrógeno en la posición 4 pueda estar
 20 en forma de N-óxido, con un derivado diceténico de fór-
 mula

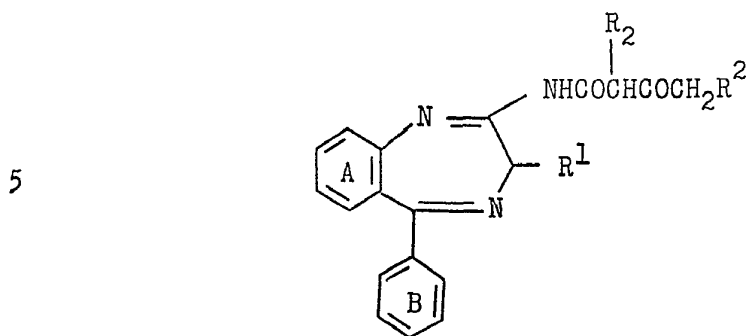


25 en la que R^2 tiene el mismo significado antes definido,

mte

14 ABR 1973

proporcionando un compuesto de fórmula



10 en la que R^1 , R^2 y los anillos A y/o B tienen los mismos significados antes definidos; incluyendo el caso en que el átomo de nitrógeno en la posición 4 pueda estar en forma de N-óxido, y someter entonces el compuesto producido a una reacción de cierre de anillo en presencia de un agente deshidratante; y, cuando el producto está en

15 forma de N-óxido en la posición 6, el producto puede someterse a desoxigenación, y cuando el producto no está en forma de N-óxido en la posición 6, el producto puede someterse a oxidación.

20 2.- Método para producir derivados de benzodiazepina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-

MLC

407 816



cede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid,

P.A.

14 ABR. 1975

Alberto de Lizasoain

Por Poder.

5

mlc