

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 79 18153

⑭

Procédé d'obtention de benzodiazépines-1,4.

⑮

Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 243/14.

⑯

Date de dépôt..... 12 juillet 1979.

⑰ ⑱ ⑲

Priorité revendiquée :

⑳

Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 5 du 30-1-1981.

㉑

Déposant : Société anonyme dite : C M INDUSTRIES, résidant en France.

㉒

Invention de : Henri Demarne et André Hallot.

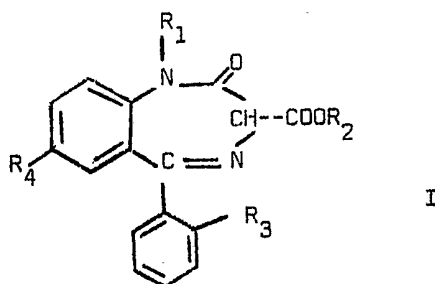
㉓

Titulaire : *Idem* ㉑

㉔

Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

La présente invention concerne un procédé de préparation de benzo-diazépines -1,4 substituées en -3 par un radical carboxylate d'alkyle. Les benzodiazépines que l'on peut préparer selon l'invention sont les produits de formule:



dans laquelle :

R_1 est un radical alkyle inférieur ou un atome d'hydrogène,

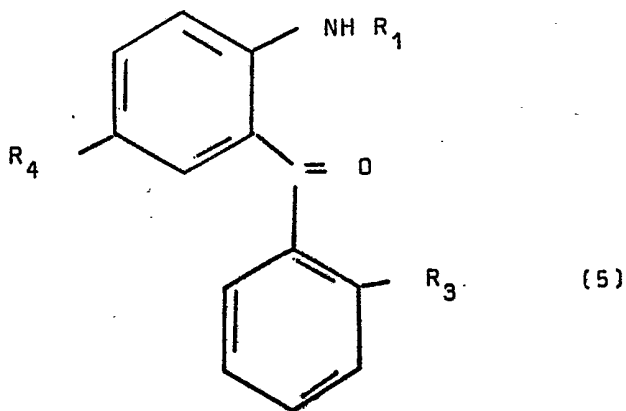
R_2 est un radical alkyle inférieur droit ou ramifié comportant de 1 à 6 atomes de carbone,

R_3 est un atome d'hydrogène, ou un radical halogéné (chlore ou Fluor par ex.) ou trifluorométhyle

R_4 est un atome d'hydrogène, un radical halogéné ou un radical nitro.

Le procédé de préparation des benzodiazépines de formule 1 est caractérisé en ce que l'on fait réagir une benzophénone substituée sur un dérivé de l'aminomalonate d'alkyle dans lequel le groupement aminé a été convenablement bloqué.

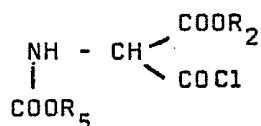
La benzophénone substituée utilisable comme réactif dans le procédé selon l'invention est un produit de formule :



dans laquelle R_1 , R_3 et R_4 ont la signification ci-dessus.

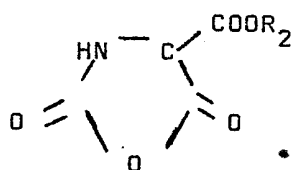
Le dérivé de l'aminomalonate d'alkyle, dans lequel le groupement aminé a été convenablement bloqué, utilisable selon l'invention est choisi parmi :

- 5 - le monochlorure monoester d'un aminomalonate dans lequel le groupement aminé a été bloqué sous forme de carbamate; un tel réactif a pour formule :

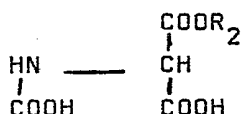


dans laquelle R_2 a la signification mentionnée ci-dessus et R_5 est un alkyle linéaire ou ramifié pouvant comporter de 1 à 5 atomes de carbone

- l'oxazolidine dione de formule



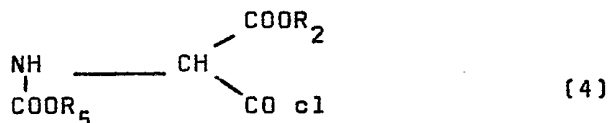
qui est en fait l'anhydride interne de l'acide



dans lequel le radical carboxylique porté par l'atome d'azote joue le rôle d'élément bloqueur du groupement aminé de l'acide malonique.

Lorsqu'on utilise le monochlorure monoester d'un aminomalonate à groupement aminé bloqué sous forme de carbamate, les réactions peuvent être représentées comme suit :

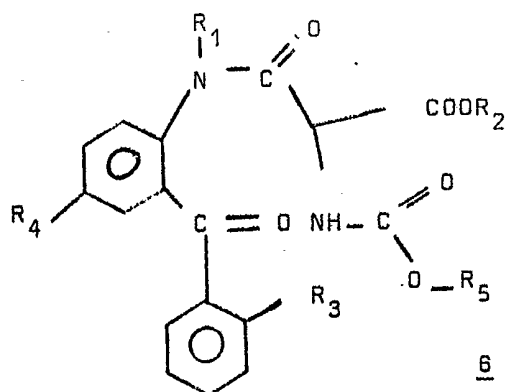
on fait réagir ledit monochlorure de formule



sur l'aminobenzophénone (5) dans un mélange pyridine-eau entre -5°C et 0°C pour isoler le composé (6) répondant à la formule suivante :

3'

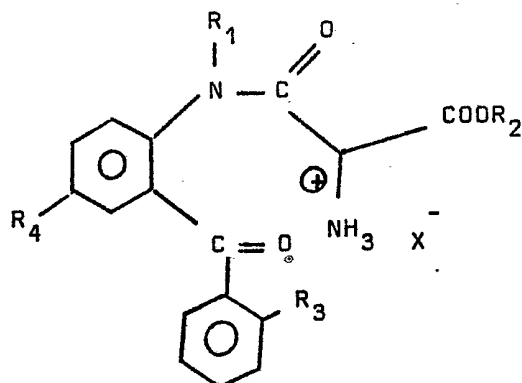
5

6

10

Dans le composé 6 le groupe alcoxy carbonyle est éliminé par un hydra-
cide dans un solvant approprié par exemple l'acétate d'éthyle à ébul-
lition. On isole le composé 7 répondant à la formule suivante :

15



20

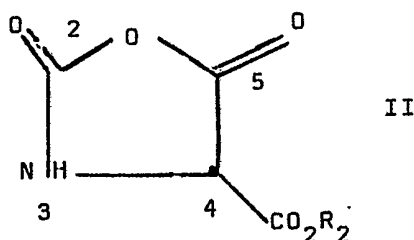
7

Le composé 7 est cyclisé en composé I par un mélange d'acide acéti-
que/Acétate de sodium à l'ébullition.

25

Lorsqu'on utilise l'oxazolidine dione de formule :

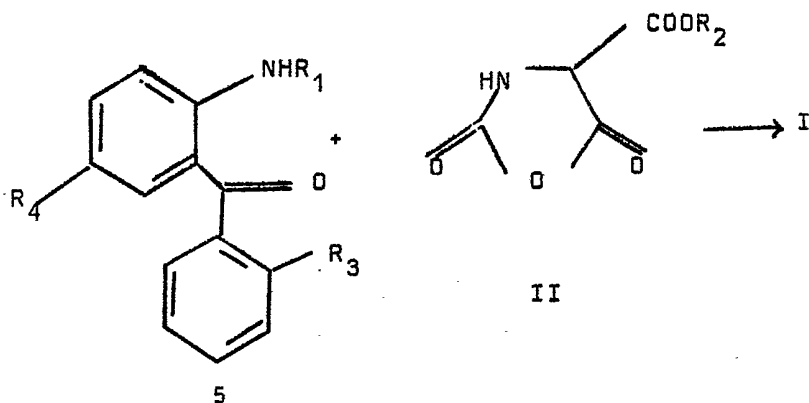
30



II

35

On fait réagir ledit produit sur une benzophénone (5) selon la réaction:

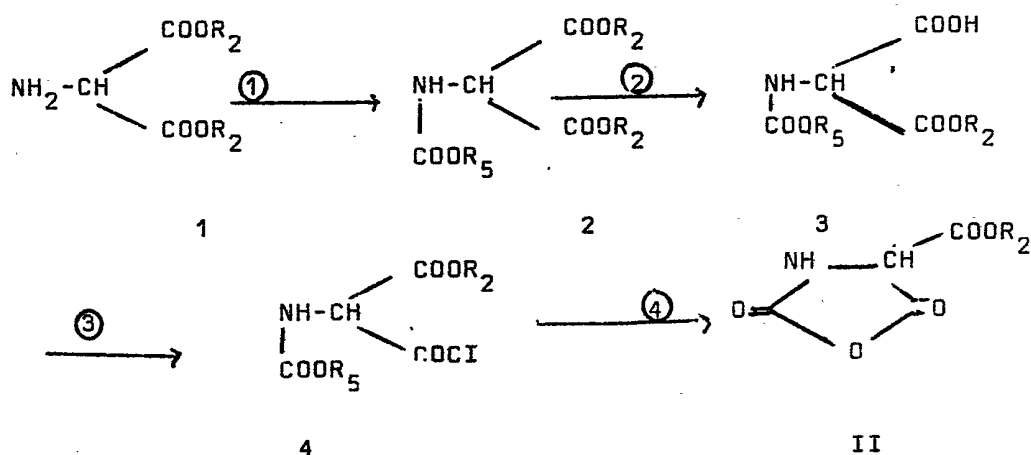


Dans cette réaction, on fait réagir le composé II sur la benzophénone 5, dans un solvant anhydre (halogéné par exemple), en présence d'acide chlorhydrique gazeux, à température ambiante durant quelques heures.

On chasse les solvants et reprend le résidu solide par mélange (acide acétique, acétate de sodium) à l'ébullition.

L'oxazolidine dione de formule II peut être préparé à partir de l'amino malonate d'alkyle correspondant 1 selon la suite de réactions ci-dessous :

(décrite par ailleurs : JACS 75, 78 (1953) Exp : 8 98 (1952))



Réaction 1 : Action sur 1 du chloroformiate d'alkyle correspondant
 $\text{Cl}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_5$ (R_5 = Alkyle inférieur droit ou ramifié de 1 à 5 carbones).

Réaction 2 : Hémisaponification de l'ester 2 par la soude.

Réaction 3 : Action sur l'hémiester 3 du pentachlorure de phosphore

5 Réaction 4 : Formation du composé II par perte du chlorure d'alkyle
 R_5Cl .

Les exemples non limitatifs ci après illustrent l'invention :

EXEMPLE 1

Préparation du chloro-7 (chloro-2 phényl) -5 étoxy-carbonyl-3
 10 oxo-2dihydro -2,3 1H benzodiazépine -1,4 par utilisation d'oxazoli-
 dine dione ($\text{R}_1 = \text{H}$ $\text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$ $\text{R}_3 = \text{Cl}$ $\text{R}_4 = \text{Cl}$).

Dans une solution refroidie au bain de glace contenant 3 g de dichlo-
 ro-2,5 amino-2 benzophénone dans 20 cm³ de chlorure de méthylène,
 faire barboter pendant 20 minutes un courant de gaz chlorhydrique
 15 sec, ajouter une solution de 5,88 g d'oxazolidine dione -2,5 carbo-
 xylate d'éthyle -3 dans 50 cm³ de chlorure de méthylène et laisser
 48 heures à température ambiante. Verser sur glace/ammoniaque décan-
 ter la phase organique, sécher sur sulfate de sodium, évaporer à sec
 20 et porté à reflux 1 heure. Verser sur glace/Ammoniaque, extraire au
 chlorure de méthylène ; laver à l'eau, sécher, évaporer sous vide
 le solvant.

Reprendre le résidu dans l'éther, laisser cristalliser.

Poids : 2,2 g Fk : 138-140°C

25 EXEMPLE 2

Préparation du chloro-7 (fluoro-2phényl)-5 éthoxycarbonyl-3 oxo-2
 dihydro-2,3 1H benzodiazépine - 1,4 par utilisation d'un monochlo-
 rure monoester d'un aminomalonate à groupement aminé bloqué sous for-
 me de carbamate.

30 a) Ethoxy-carbonyl-3 méthoxycarbonylamino-3 aza-1
 oxo-2 propyl)-1 (fluoro-2benzoyl)-2chloro-4 benzène.

(6) ($\text{R}_1 = \text{H}$ $\text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$ $\text{R}_3 = \text{F}$ $\text{R}_4 = \text{Cl}$ $\text{R}_5 = \text{CH}_3$)

A une solution agitée de 20 g d'acide (carbométhoxy amino)-2 malo-
 35 nate d'éthyle (0,086 mol) dans 100 cm³ de chlorure de méthylène re-
 froidie à - 10°C, ajouter 21,5 g de pentachlorure de phosphore (1,05
 mole) par petites portions en 15 minutes. Laisser 15 minutes à - 10°C
 Ajouter alors goutte à goutte une solution de 21,4 g d'amino-2-chlo -

ro-5 fluoro-2' benzophénone dans 100 cm³ de chlorure de méthylène, laisser 30 minutes à 0°C et ajouter en maintenant la température à 0°C, sous agitation, 200 cm³ d'une solution à 40% dans l'eau de carbonate de potassium. Laisser 1 heure au contact. Décanter la phase organique, laver à l'eau, sécher et évaporer à sec sous vide.

5 Reprendre le résidu dans l'éther isopropylique. Laisser cristalliser.

Poids : 27 g de 6 Fk : 106-108°C

b) Bromhydrate d'(amino-3 éthoxy carbonyl-3 aza-1 oxo-2 propyl)-1 (fluoro-2 benzoyl)-2 chloro-4 benzène.

(7) $R_1 = H$ $R_2 = C_2H_5$ $R_3 = F$ $R_4 = Cl$).

10 Une solution de 10 g de 6 dans l'acétate d'éthyle est portée à reflux. Faire barboter un courant d'acide bromhydrique pendant 1 heure en maintenant le reflux. Laisser refroidir. Filtrer, laver à l'éther.

Poids : 12 g Fk : 208-210°C

c) Chloro-7 (fluoro-2 phényl)-5 éthoxy carbonyl-3 oxo-2 dihydro- 2,3

15 1-H benzodiazépine-1,4

$R_1 = H$ $R_2 = C_2H_5$ $R_3 = F$ $R_4 = Cl$

Porter à reflux 2 heures un mélange de 5 g de 7, 2,5 g d'acétate de sodium, 10 cm³ d'eau, 75 cm³ d'acide acétique. Chasser le maximum d'acide acétique sous vide, reprendre dans l'eau, alcaliniser avec

20 de l'ammoniaque, extraire au chloroforme, sécher, évaporer, reprendre le résidu dans l'éther, laisser cristalliser.

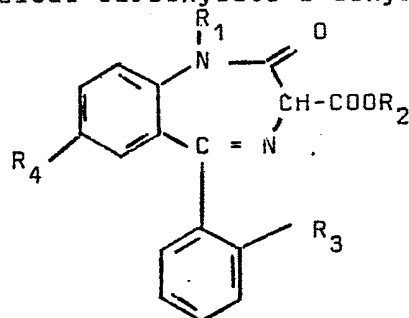
Poids : 2,9 g Fk : 200°C

A titre d'exemple, les composés I suivants ont pu être obtenus par l'une ou l'autre de ces deux voies :

		R_1	R_2	R_3	R_4	FK °C
5	utilisant l'oxazolidine (II)	H	C_2H_5	H	Cl	242
		H	C_2H_5	F	Cl	200
		H	C_2H_5	Cl	Cl	140
10		CH_3	C_2H_5	H	Cl	190
		H	C_2H_5	CF_3	H	183
15	utilisant directement (4)	H	C_2H_5	F	Cl	110

REVENDICATIONS

1- Procédé pour la préparation de benzodiazépines-1,4 substituées en 3 par un radical carboxylate d'alkyle de formule



I

dans laquelle

R₁ est un radical alkyle inférieur ou un atome d'hydrogène,

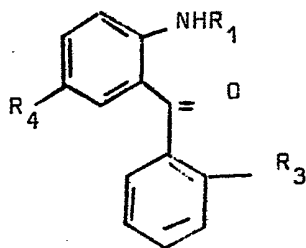
R₂ est un radical alkyle inférieur droit ou ramifié comportant de 1 à

6 atomes de carbone,

R₃ est un atome d'hydrogène, ou radical halogéno (chlore ou Fluor par ex.) ou trifluorométhyle,

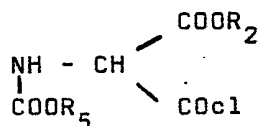
R₄ est un atome d'hydrogène, un radical halogène ou un radical nitro.

caractérisé en ce que l'on effectue la réaction d'une benzophénone substituée de formule



sur un dérivé d'aminomalonate d'alkyle, dans lequel le groupement aminé a été bloqué, choisi parmi

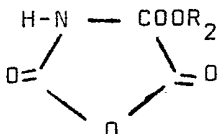
- le monochlorure monoester de l'acide aminomalonique de formule



dans laquelle R_5 est un radical alkyle ayant 1 à 5 atomes de carbone et

- l'oxazolidine dione de formule

5



10 2- Procédé selon la revendication 1 dans lequel la benzophénone est mise en réaction avec un monochlorure monoester de l'acide aminomalonique caractérisé en ce que la réaction entre ladite benzophénone et ledit monochlorure est effectuée entre -5°C et 0°C dans un milieu pyridine-eau, mais que le produit obtenu est traité, en milieu sol-
15 vant, par un hydracide et que le produit obtenu est cyclisé en milieu acétique.

3- Procédé selon la revendication 1 dans lequel la benzophénone est mise en réaction avec l'oxazolidine 1-3 dione caractérisé en ce que la réaction est effectuée dans un solvant anhydre, de préfé-
20 rence un solvant halogène, en présence d'acide chlorhydrique et que le produit obtenu est cyclisé en milieu acétique.