



264004

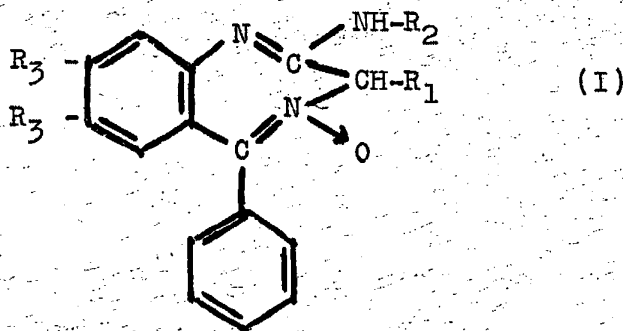
PATENTE
DE
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE COMPUESTOS BENZO-
DIAZEPINICOS QUE CONTIENEN FLUOR", a favor de la firma
suiza F. HÖFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en
BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a derivados benzodiaze-
pínicos que contienen fluor y que pueden ilustrarse por
la fórmula general





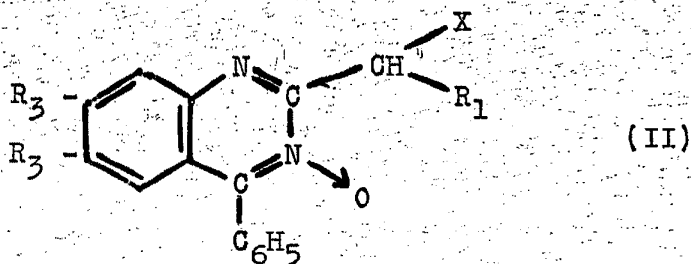
264004

en que R_1 y R_2 representan hidrógeno o alquilo, y uno de los substituyentes designados por R_3 es un grupo trifluorometilo mientras el otro es hidrógeno.

5. Los grupos alquilo referidos son de preferencia radicales de alquilo bajos que incluyen grupos de cadena recta o cadena ramificada, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario amilo o hexilo.

10. Los compuestos representados por la fórmula I forman sales con ácidos tales como los ácidos minerales, por ejemplo los ácidos halohídricos, verbigracia el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico o el ácido fosfórico. Estas sales se hallan también dentro de la esfera del invento.

15. El invento se refiere también a un procedimiento para la fabricación de los compuestos antes definidos, procedimiento que comprende el hacer reaccionar un haluro de la fórmula general,



20. en que R_1 y R_3 tienen el significado indicado antes, mientras X representa halógeno, con amoníaco o con una amina primaria, a consecuencia de lo cual se produce reordenación y el anillo pirimidínico



264004

se amplía hasta la estructura 1,4-diazepínica. El producto reaccional así obtenido puede transformarse en una sal por medio de un ácido.

El procedimiento se lleva a cabo de preferencia

5. a temperatura ambiente, en agua o en un disolvente orgánico tal como los alcoholes alifáticos bajos, el dioxano o el tetrahidrofurano. La amina primaria empleada es de preferencia una alquilamina baja, tal como la metilamina, la etilamina, la propilamina o la isopropilamina.

10. Los compuestos correspondientes a la fórmula II anterior son compuestos nuevos. Los métodos para su preparación resultan evidentes de los ejemplos de elaboración, que revelan su síntesis en detalle.

15. Los compuestos definidos por la fórmula I anterior son útiles como sedantes y pueden emplearse como tranquilizadores y relajadores musculares. Son también útiles como anticonvulsionantes. Las bases y las sales pueden administrarse por vía oral, y las sales solubles pueden administrarse por vía parenteral incorporando dosis terapéuticas de la base o la sal libres en formas de dosificación convencional, tales como inyectables, elixires, suspensiones, cápsulas, polvos o pastillas, según la práctica farmacéutica admitida.

20. Los ejemplos que siguen ilustran el invento. En ellos, todas las temperaturas corresponden a la escala centígrada.

25. EJEMPLO 1.

30. Se tratan con 10 cc de una solución saturada de amoníaco en metanol 0,5 g de 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-6-trifluorometil-quinazolina. Se deja la mezcla



264004

reaccional durante 5 horas a temperatura ambiente y luego se la diluye con éter y se la lava por tres veces con agua. Se separa la solución etérea y se la seca sobre sulfato sódico. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se cristaliza en benceno/hexano. Se obtiene el 4-óxido de 7-trifluoro-metil-2-amino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, en forma de agujas blancas con punto de fusión de 229-231°.

5.

El material de partida pueden obtenerse de la manera siguiente:

10.

A 460 cc de ácido sulfúrico concentrado se añaden lentamente, con agitación, 80 g de nitrito sódico. Después de calentar hasta 70°, se obtiene una solución límpida. Esta solución se enfría y se le añaden lentamente, a temperatura entre 10 y 20°, 200 g de 2-cloro-5-trifluoro-

15.

metilanilina. Se agita la mezcla reaccional durante una hora, a 20°, y luego se la vierte en una mezcla de 200 g de cloruro sódico y 1,6 kg de hielo. El exceso de cloruro sódico se elimina por filtración. Al filtrado se añade una solución de 280 g de cloruro de zinc en 300 cc. de

20.

agua, con lo que se precipita una sal doble de cloruro de zinc del correspondiente compuesto diazónico. Después de reposar hasta el día siguiente a 0°, la sal doble se separa por filtración y se lava con una solución saturada de sal, fría.

25.

A una solución de 120 g de cianuro sódico y 72 g de cianuro cuproso en 300 cc de agua se añaden con agitación y enfriamiento por hielo 291 g de la sal doble de cloruro de zinc, húmeda. Después de la adición de 24 g de carbonato sódico, se agita la mezcla, primeramente durante

30.

una hora a 20° y luego a 70° durante 1/2 hora más. Se enfría



264004

la mezcla reaccional y se la extrae con éter para obtener 2-cloro-5-trifluorometilbenzonitrilo bruto. El producto se purifica por destilación en vapor y cristalización de la parte orgánica del destilado en hexano, para obtener el compuesto puro, con punto de fusión 39-40°.

5.

A una solución de bromuro fenílico de magnesio, preparada a base de 9,5 g de magnesio, 58,5 g de bromobenceno y 500 cc de éter anhidro, se añade con agitación una solución de 39 g de 2-cloro-5-trifluorometilbenzonitrilo en

10.

200 cc de benceno. Se separan por destilación 400 cc de disolvente y luego se refluje la mezcla reaccional durante 16 horas. El complejo Grignard se descompone con 40 g de cloruro amónico y 200 g de hielo. Luego se extrae con benceno la mezcla. De la solución bencénica se precipita clorhidrato de 2-cloro-5-trifluorometilbenzofenon-imina mediante la adición de 40 cc de ácido clorhídrico concentrado. El producto se separa por filtración, se lava con benceno y se seca en vacío; punto de fusión, 248-251°.

15.

20.

60 g de clorhidrato de 2-cloro-5-trifluorometilbenzofenon-imina se refluje hasta el día siguiente con una mezcla de 300 cc de tolueno y 300 cc de ácido sulfúrico al 25%, con agitación. Se separa la capa toluénica, se la lava con agua, se la seca, se la concentra en vacío y se cristaliza el residuo en hexano para obtener 2-cloro-5-trifluorometilbenzofenona pura, de punto de fusión 39-40°.

25.

50 g de 2-cloro-5-trifluorometilbenzofenona y 500 cc de amoníaco acuoso concentrado se hacen reaccionar en un recipiente cerrado durante 10 horas, a 140°, en presencia de 10 g de catalizador de cloruro cuproso. El producto de la reacción se extrae con éter. El extracto etéreo

30.



264004

se concentra en vacío y el residuo se disuelve en hexano y se purifica por cromatografía empleando una cantidad diez veces mayor de alúmina neutra (Brockmann, estado de actividad II).

5. La elución con una mezcla de hexano/éter (1 : 1) y la evaporación del disolvente dan 2-amino-5-trifluorometilbenzofenona, que se cristaliza en hexano para obtener cristales amarillos, de punto de fusión 81-82°.

10. 13,3 g de 2-amino-5-trifluorometilbenzofenona en 60 cc de etanol se refluían durante 24 horas con 6 g de clorhidrato de hidroxilamina. Se ajusta la mezcla reaccional a un pH aproximado de 6 por adición de una solución de 12 g de acetato sódico en 100 cc de agua. Luego se extrae con éter la mezcla para obtener un aceite que, después de cristalización repetida en una mezcla de éter y hexano, da oxima de 2-amino-5-trifluorometilbenzofenona, que funde a 175-177°.

15. 2,8 g de la oxima de 2-amino-5-trifluorometilbenzofenona obtenida antes se disuelven en 15 cc de ácido acético y, después de adición de 1,5 cc de cloruro de cloracetilo, se mantienen durante una hora a 20° y luego durante dos horas a 70°. La mezcla se diluye con éter y se lava con agua. La solución etérea se concentra en vacío y da un residuo sólido, que se cristaliza en cloruro de metileno/éter para obtener 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-6-trifluorometilquinazolina puro, amarillo y de punto de fusión 149-150°.

25. EJEMPLO 2.

30. 500 mg de 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-6-trifluorometilquinazolina se hicieron reaccionar durante cinco horas a 25° con 10 cc de una solución al 40% de metilamina en metanol. La mezcla reaccional se diluyó con agua y luego se extrajo con éter. La solución etérea se



264004

concentró en vacío y el residuo, 4-óxido bruto de 7-trifluorometil-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, se purificó por cristalización en éter/hexano, para obtener cristales incoloros que funden a 257-258°.

5. 100 mg de 4-óxido de 7-trifluorometil-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, disueltos en 5 cc de metanol, se trataron con 3 cc de ácido clorhídrico 0,1-n a 25°. La mezcla reaccional se evaporó a 40° en vacío y el residuo se cristalizó en metanol/éter para obtener el clorhidrato puro del 4-óxido de 7-trifluorometil-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en forma de prismas blancos, de punto de fusión 222° (con descomposición).
- 10.

Siguiendo el procedimiento descrito en los

ejemplos 1 y 2, pero empleando como material de partida

15. 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-7-trifluorometil-quinazolina, se obtienen 4-óxido de 8-trifluorometil-2-amino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina y 4-óxido de 8-trifluorometil-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina.

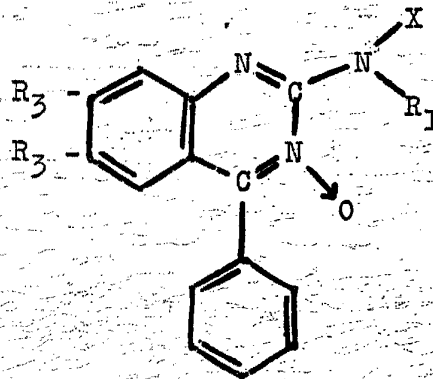


264004

NOTA

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente estadounidense No. 2,605 del 15 de enero de 1.960.

1. Procedimiento para la fabricación de compuestos benzodiazepínicos que contienen fluor, procedimiento que comprende el hacer reaccionar un haluro de la fórmula general



en que R_1 representa hidrógeno o alquilo, uno de los substituyentes designados por R_3 es un grupo trifluorometilo, mientras el otro es hidrógeno, y X representa halógeno,

10.

con amoníaco o una amina primaria y, si se desea, el transformar el producto de la reacción así obtenido en una sal por medio de un ácido.

15.

2. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por ser el compuesto haluro 3-óxido de 2-halometil-4-fenil-6-trifluorometil-quinazolina.

3. Procedimiento en conformidad con lo definido en la

264 - J4



reivindicación 1, caracterizado por ser la amina primaria metilamina.

4. Procedimiento para la fabricación de compuestos benzodiazepínicos que contienen fluor.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de nueve páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 14 de enero de 1.961.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G.

10. p. a.

AL SEÑOR GARCÍA
P.R.

R/pp.
tr:sb.