



RAN 4008/31 C

283029

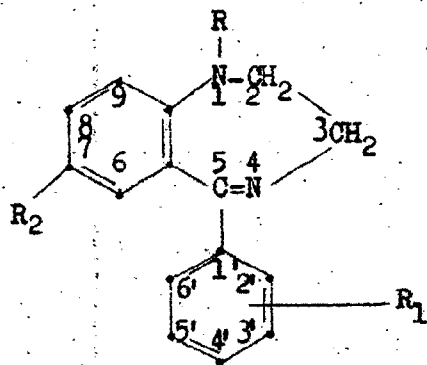
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS BENZO-DIAZEPÍNICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIA. SOCIETE ANONYME, residente en BASILEA (SUIZA).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la fabricación de derivados benzodiazepínicos de la fórmula general

5.



(I)

10.

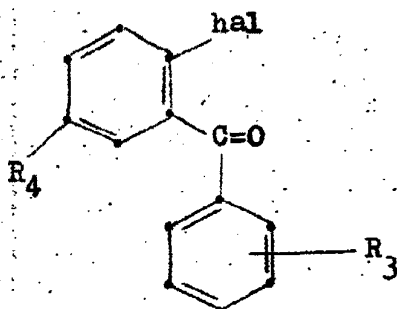


283029

5. en la que R representa hidrógeno o metilo, R₁ representa hidrógeno, halógeno o trifluorometilo y R₂ representa halógeno o trifluorometilo, y sus sales, preferentemente de compuestos I en que el núcleo fenílico en la posición 5 de la molécula está insustituido o bien orto-substituido.

El procedimiento de este invento comprende el hacer reaccionar una benzofenona de la fórmula

10.



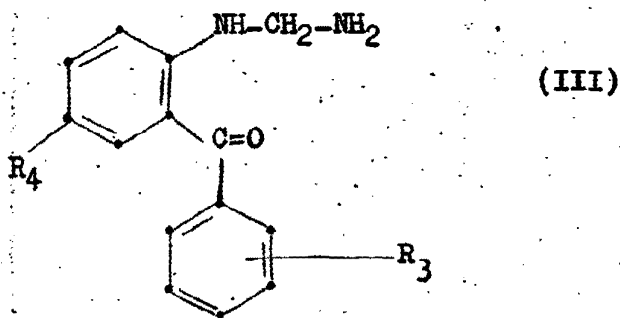
15. en la que hal representa un átomo de halógeno y R₃ y R₄ representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o nitro, con etilendiamina, el nitrar, si es preciso, el producto obtenido y/o el convertir el compuesto nitro en el correspondiente compuesto halogenado, el introducir, si se desea, en cualquier fase del procedimiento un grupo metilo en la posición 1 y el convertir, si se desea, el producto obtenido en una sal.
- 20.



283029

La reacción con la etilendiamina da a veces intermediarios de la fórmula

5.

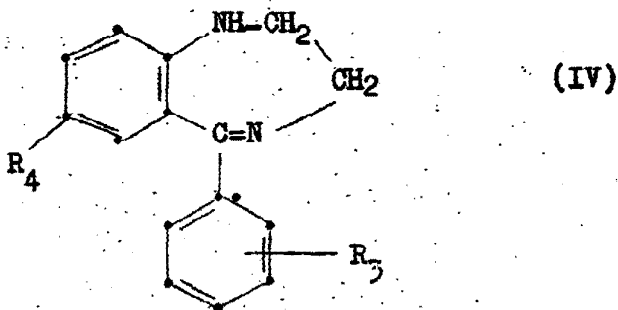


en la que R_3 y R_4 tienen el significado ya expuesto,

10.

que después de reposo prolongado o mediante la aplicación de calor se ciclizan, formando compuestos de la fórmula

15.



20.

en la que R_3 y R_4 tienen el significado ya expuesto.

3 DIC 1957



283029

A veces los compuestos IV se obtienen directamente, sin que sea posible aislar los intermediarios III.

La etilendiamina puede usarse en exceso y servir como medio para la reacción. Como alternativa, en concep-

5. to de medio reaccional puede utilizarse un disolvente orgánico inerte convencional, por ejemplo alcohol o una base terciaria, tal como la piridina, la picolina, la quinolina y similares. En una modalidad preferida, la reacción se efectúa a temperatura elevada, por ejemplo
10. por encima de unos 75°C. La temperatura máxima es, desde luego, el punto de ebullición del medio reaccional. El halógeno puede reaccionar a causa de la influencia activante del sustituyente de carbonilo adyacente a él y, además, de cualquiera de los sustituyentes mencionados
15. antes que se halle en posición para respecto a él. Sustituyentes activantes preferidos son el trifluorometilo y el nitro.

20. Los compuestos correspondientes a la fórmula IV anterior en que R_4 representa un átomo de hidrógeno pueden nitrarse, de preferencia por tratamiento con ácido nítrico. El compuesto obtenido, así como los compuestos de la fórmula IV anterior en que uno de los símbolos R_3 y R_4 , o ambos, representan grupos nitro, pueden convertirse en los compuestos correspondientes en que los grupos nitro están substituidos por átomos de halógeno, por
- 25.



283029

ejemplo reduciendo los grupos nitro a grupos amino (verbigracia, por vía catalítica en presencia de níquel Raney), diazocando y tratando con un ácido halohídrico la sal diazónica formada.

5. Los compuestos de la fórmula IV anterior pueden convertirse en los compuestos correspondientes en que el átomo de hidrógeno en la posición 1 está substituido por metilo. Esta metilación puede lograrse por tratamiento con un éster metílico de un ácido inorgánico, por ejemplo los haluros de metilo o el sulfato de dimetilo. También es posible usar el diazometano. La reacción se efectúa de preferencia en un medio tal como el éter, el benceno, el alcohol, el dicxano o la dimetilformamida. Es ventajosa, además, la presencia de un agente ligador de ácido, tal como el alcoholato sódico, al efectuarse la reacción, salvo en el caso de que se use diazometano como reactivo. Esta reacción puede realizarse también en dos etapas, formando primeramente un derivado sódico por reacción con un alcoholato sódico y haciendo reaccionar luego la sal sódica con el éster metílico de un ácido inorgánico. Es preferible efectuar la reacción a temperatura ambiente o hasta el punto de ebullición de la mezcla reaccional.
- 10.
- 15.
- 20.

Los compuestos de la fórmula I anterior forman sales de adición de ácido tanto con los ácidos inorgá-



283029

5. nicos como con los ácidos orgánicos, tales como el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido fosfórico, el ácido acético, el ácido cítrico, el ácido succínico, el ácido benzóico, el ácido fórmico, el ácido p-toluensulfónico y análogos.

10. Los compuestos de la fórmula I anterior y las sales de adición de ácido, medicinalmente aceptables, de estos compuestos son valiosos agentes terapéuticos, útiles como relajadores de la musculatura, sedantes y anticonvulsivos. Estos compuestos pueden administrarse por vía interna, por ejemplo parentérica u oral, y pueden combinarse en formas convencionales de dosificación farmacéutica, tales como comprimidos, cápsulas, trociscos, supositorios, suspensiones, soluciones y análogos, con cantidades ajustadas a los requerimientos individuales.

15. Los ejemplos que siguen ilustran este invento, Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados y todos los puntos de fusión están corregidos.



283029

EJEMPLO 1

5. Se disolvieron 82,1 g de 2-cloro-5-trifluorometilbenzofenona en 300 cc de piridina anhidra y se trató la solución con 100 cc (89,9 g) de etilendiamina. La mezcla se agitó e hirvió en reflujo durante 5 horas, en condiciones de sequedad, y luego se dejó enfriar durante la noche. Se evaporó la solución en vacío y el residuo se disolvió en 500 cc de ácido clorhídrico 0,6-n y se extrajo con éter. La capa acuosa se enfrió en un baño de hielo
10. y se hizo básica con solución 3-n de hidróxido sódico. La suspensión resultante se extrajo con éter, y el extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporó, para obtener el producto en forma de una goma de color amarillo pálido, que cristalizó rápidamente.
15. Se recrystalizó este material a partir del hexano y se obtuvieron agujas amarillas de 5-fenil-7-trifluorometil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina. Dos recrystalizaciones más a partir del hexano dieron agujas de color amarillo pálido, fundentes a 110-111°.
20. 29,4 g de la 5-fenil-7-trifluorometil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina se disolvieron en 56 cc de metanol y se trató esta solución con 56 cc de ácido clorhídrico 2-n en metanol, enfriando la mezcla agitada en un baño de hielo durante la adición de la solución



3 DIC

283029

5. ácida. Luego se evaporó la mezcla a 25° y se secó el residuo por destilación azeotrópica con benceno anhidro. A continuación se trituro el residuo con benceno y el producto cristalino fué separado por filtración, lavado con éter y secado en vacio a 60°, con lo que se obtuvo el clorhidrato bruto de 5-fenil-7-trifluorometil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina en forma de cristales amarillos. La recristalización a partir de metanol/éter dio prismas de color amarillo brillante, que fundieron a 283-285°.
- 10.

E J E M P L O 2

15. Se hirvió en reflujo durante 5 horas una solución de 208 g de 2-cloro-5-nitrobenzofenona en una mezcla de 500 cc de piridina y 200 cc de etilendiamina. Se separó por destilación a presión atmosférica un poco del disolvente y luego se concentró la mezcla reaccional en vacio hasta sequedad. Se añadió metanol al residuo y se separó por filtración el producto bruto de la reacción. El filtrado se concentro hasta sequedad y el residuo se disolvió en una mezcla de cloruro de metileno y agua. Se separó la capa orgánica, se la secó y se la concentró hasta volumen reducido, con lo que se obtuvo la segunda partida mencionada antes. El producto de la reacción fue
- 20.



283029

recristalizado a partir de la acetona y formó agujas amarillas de 5-fenil-7-nitro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina, que fundieron a 211-212°.

5. A una solución de 160 g de 5-fenil-7-nitro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina en 1,6 litros de dimetilformamida se añadieron 35,6 g de metóxido sódico y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se añadieron 62,5 cc de sulfato de dimetilo y se prosiguió la agitación durante 2 horas más. A continuación se añadió agua a la mezcla reaccional y se separó por filtración el producto bruto. Después de recristalizar a partir de una mezcla de cloruro de metileno y éter, se obtuvo la 1-metil-5-fenil-7-nitro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina en forma de prismas amarillos, que fundieron a 187-188°.
- 10.
- 15.

- Una suspensión de 126,5 g de 1-metil-5-fenil-7-nitro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina en 2,2 litros de metanol se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica en presencia de 5 cucharadas de níquel Raney. Después de la absorción de 1,35 moles de hidrógeno (3 horas) se separó por filtración el níquel Raney, se acidificó el filtrado con un exceso de cloruro de hidrógeno metanólico y se concentró la solución en vacío, con agitación, hasta volumen reducido. Se añadió éter y se separaron por filtración los cristales precipitados, que dieron prismas ana-
- 20.
- 25.

3 DIC



283029

ranjados de diclorhidrato de 1-metil-5-fenil-7-amino-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina, los cuales, después de recristalizados de una mezcla de metanol y éter, fundieron a 267-268°.

5. Una solución, enfriada con hielo, de 20 g de diclorhidrato de 1-metil-5-fenil-7-amino-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina en agua se alcalinizó con hidróxido potásico al 50% y se extrajo con cloruro de metileno. Se separó la capa orgánica, se la secó, se la concentró hasta volumen reducido y se la trató con éter de petróleo. La base cristalina, 1-metil-5-fenil-7-amino-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina, fue separada por filtración y recristalización del éter, para formar prismas amarillos, que fundieron a 158-159°.
10. A una solución, agitada y enfriada (0° a +5°), de 12,4 g de diclorhidrato de 1-metil-5-fenil-7-amino-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina en 40 cc de ácido clorhídrico 1-n se añadieron, en el curso de 10 minutos, 40 cc de nitrito sódico acuoso 1-n. La solución de cloruro de diazonio formada se agregó, en el curso de 10 minutos, a una solución, caliente (80-90°) y agitada, de 3,8 g de cloruro de cobre en 70 cc de ácido clorhídrico concentrado, que se había diluido con 35 cc de agua. Se mantuvo la mezcla a 80-90° durante 10 minutos más y luego se la enfrió. Se añadieron hielo, agua y un exceso de
- 15.
- 20.
- 25.



283029

5. hidróxido amónico y luego se extrajo con cloruro de metileno el producto de la reacción. Se secó la capa orgánica, se la concentró en vacío hasta sequedad y se disolvió el residuo en metanol. Se añadió un exceso de cloruro de hidrógeno metanólico y se concentró la solución en vacío hasta sequedad. Se agregó isopropanol al residuo y se separó por filtración el producto bruto de la reacción. Este producto fue cristalizado repetidamente del isopropanol, con lo que se obtuvo el clorhidrato de 1-metil-5-
10. -fenil-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 250-251° (descomposición).

EJEMPLO 3

15. Se hirvió en reflujo durante 17 horas una solución de 4 g de 2,5-diclorobenzofenona en 50 cc de etilendiamina. La mezcla enfriada se vertió en 500 cc de agua helada y se extrajo con éter. Se evaporó el éter y se hirvió el residuo en reflujo durante 5 horas, en una mezcla de 25 cc de etanol y 50 cc de ácido clorhídrico al 20%. Se eliminó en vacío la mayor parte del alcohol y se extrajo
20. con éter la fase acuosa. Se alcalinizó esta fase acuosa con hidróxido sódico y se la extrajo con éter. Después

3 DIC.



283029

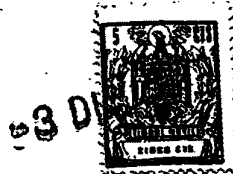
- de lavar con agua y secar con sulfato sódico, se evaporó el éter y el residuo, constituido principalmente por 2-(beta-aminoetilamino)-5-clorobenzofenona, se ciclizó hirviéndolo en reflujo durante 17 horas en 30 cc de piridina que contenían 0,5 g de clorhidrato de piridina. Se eliminó la piridina en vacío y se distribuyó el residuo entre éter e hidróxido sódico 2-n. Se lavó la capa etérea con agua, se la secó con sulfato sódico y se la concentró. Se obtuvieron prismas amarillos de 7-cloro-1,2-dihidro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, que, después de recristalización a partir del éter, fundieron a 170-171°.

EJEMPLO 4

- 200 g de 2-cloro-5-trifluorometilbenzofenona fueron disueltos en 250 cc de piridina anhidra y tratados con 210 g de etilendiamina. Se agitó e hirvió en reflujo la solución durante 5 horas, protegiéndola de la humedad atmosférica. Luego se evaporó en vacío la mezcla, de color oscuro, y se disolvió el residuo oleoso en 1 litro de cloruro de metileno. Se lavó esta solución con 0,5 litros de agua que contenía carbonato sódico suficiente para hacer fuertemente básica la capa acuosa. El extracto de cloruro de metileno se volvió a lavar con agua hasta



- que las lavazas salieron neutras y luego se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó en vacío, con lo que se obtuvo el producto bruto en forma de un aceite de color pardo claro, que fue disuelto en 200 cc de metanol, y la
5. solución resultante se vertió despacio en 4 litros de ácido clorhídrico 1-n, enfriado con hielo y agitado, lo que produjo la precipitación de un clorhidrato amarillo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y luego se separó por filtración el precipitado
10. amarillo y se le lavó con éter. Los filtrados acuoso y etéreo se sacudieron juntos y se separaron, y la capa etérea se lavó con agua hasta neutralidad. Se combinaron con el clorhidrato precipitado la capa ácida acuosa
15. junto con la lavazas de color amarillo y se hizo básica la mezcla, con precaución, por adición gota a gota de solución 5-n de hidróxido sódico, mientras se enfriaba y agitaba la mezcla. El precipitado resultante se extrajo con cloruro de metileno y el extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó, para obtener
20. una goma de color pardo amarillento, constituida principalmente por la base deseada, o sea la 5-fenil-7-trifluorometil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina, y otro compuesto, la 2-(beta-aminoetilamino)-5-trifluorometilbenzofenona. Se disolvió esta mezcla en 600 cc de piridina y



283029

- se hirvió la solución en reflujo durante 3 horas para suscitar la ciclización de la aminocetona. La evaporación de la solución piridínica proporcionó una goma de color pardo, que fue purificada disolviéndola en cloruro de metileno, lavando la solución con agua (3 x 250 cc), secando sobre sulfato sódico y filtrando consecutivamente la solución por una columna cromatográfica corta y ancha, que contenía 125 g de alúmina neutra "Woelm", de actividad III. La evaporación de los eluatos y la recrystalización del residuo a partir de una mezcla de 150 cc de benceno y 1 litro de hexano dieron la 5-fenil-7-trifluorometil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina en forma de prismas amarillos, que, después de recrystalización a partir del hexano, formaron prismas de color amarillo pálido, con punto de fusión 116-118°. Este material resultó ser una forma dimórfica cristalina del material descrito en el Ejemplo 1 anterior; los dos compuestos tenían idéntico espectro infrarrojo en solución clorofórmica, idéntico valor R_f en la cromatografía de capa delgada y eran interconvertibles por recrystalización a partir del hexano. Ambos compuestos formaron el mismo monoclóhidrato que se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior.

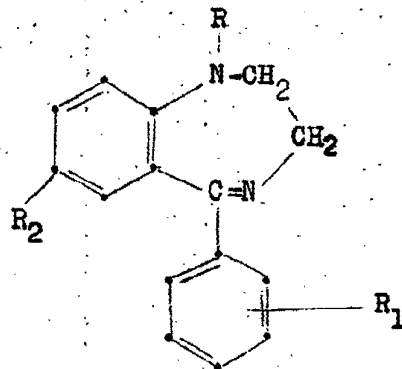


283029

N O T A

Las siguientes reivindicaciones se declaran nuevas y de propia invención, con prioridad de las patentes estadounidenses seriales 156.988 del 4.12.61 y 204.034 del 21.6.62

1. Procedimiento para la fabricación de derivados benzodiazepínicos de la fórmula
- 5.



10.

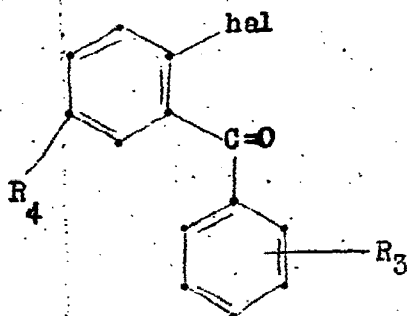
en la que R representa hidrógeno o metilo, R₁ representa hidrógeno, halógeno o trifluorometilo y R₂ representa halógeno o trifluorometilo,

15.

y sus sales, el cual procedimiento comprende el hacer reaccionar una benzofenona de la fórmula



283029



(II)

5.

en la que hal representa un átomo de halógeno y R_3 y R_4 representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o nitro

10.

con etilendiamina, el nitrar, si es preciso, el producto obtenido y/o el convertir el compuesto nitro en el correspondiente compuesto halogenado, el introducir, si se desea, en cualquier fase del procedimiento un grupo metilo en la posición 1 y el convertir, si se desea, el producto obtenido en una sal.

15.

2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se usa una benzofenona de la fórmula II, definida en la reivindicación 1, en la que el sustituyente R_3 se halla en la posición orto.



283029

3. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar con etilendiamina 2-cloro-5-trifluorometil-benzofenona y, si se desea, se convierte en una sal la 5-fenil-7-trifluorometil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina formada.

10. 4. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar con etilendiamina 2-cloro-5-nitro-benzofenona, se metila la 5-fenil-7-nitro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina formada, se reduce la 1-metil-5-fenil-7-nitro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina obtenida, para formar la 1-metil-5-fenil-7-amino-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina, y se convierte esta última en la 1-metil-5-fenil-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina por medio de diazoación y tratamiento con ácido clorhídrico, pudiéndose convertir en una sal el producto obtenido.

20. 5. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar con etilendiamina 2,5-diclorobenzofenona y, si se desea, se convierte en una sal la 5-fenil-7-cloro-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina obtenida.

3 DIC



283029

6. Procedimiento para la fabricación de derivados benzodiazepínicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, a 3 de Diciembre de 1962

F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIE. S.A.

p.a.

JAI ME ISEFN MIRALLES

S. P.