



# 285855

- $R_3$  representa hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o trifluorometilo,
- $R_4$  y  $R_5$  representan individualmente alquilo y, tomados junto con el átomo de nitrógeno, un anillo monoheterocíclico que contiene a lo sumo otro heteroátomo más de oxígeno o nitrógeno, y
- $R_6$  y  $R_7$  representan individualmente hidrógeno y, tomados juntos, un enlace C-N adicional,

5.

asi como a sus sales.

10.

La expresión "alquilo" se refiere a grupos de alquilo inferior tanto de cadena recta como de cadena ramificada, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, etc. El anillo monoheterocíclico que puede estar presente en la posición 7 de la molécula se deriva de anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros, que pueden contener uno o dos átomos de nitrógeno o bien un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno. Ejemplos de tales anillos monoheterocíclicos son los anillos piperidínicos, morfolínicos y análogos. La expresión "halógeno" incluye todos los cuatro halógenos; se prefieren en especial el flúor y el cloro.

15.

20.

25.

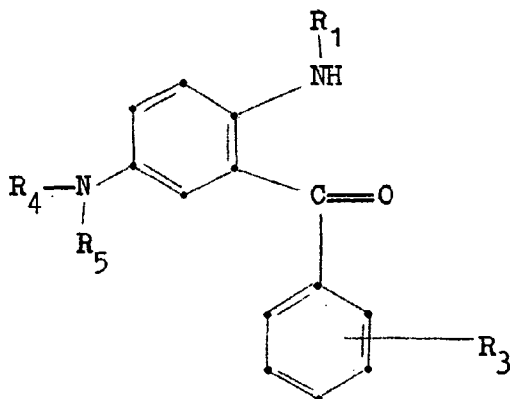
El procedimiento de este invento comprende:

a) hacer reaccionar una benzofenona de la fórmula general



285855

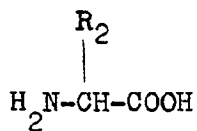
5.



10.

con un aminoácido de la fórmula general

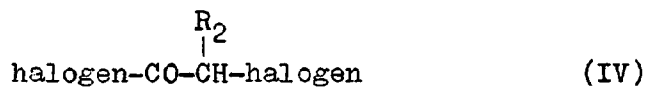
15.



20.

- o uno de sus ésteres, o bien  
b) hacer reaccionar dicha benzofenona con un haluro de haloacilemida de la fórmula general

25.



y tratar la 2-(alfa-halo-alcanoil-amido)-benzofenona formada con amoníaco, o bien



CASE 4008/34 A

285 855

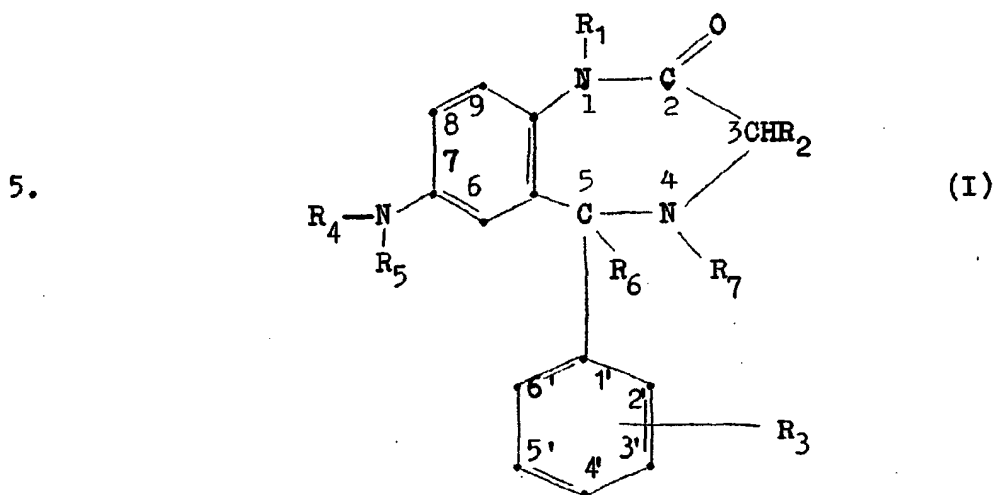
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS BENZODIAZEPINICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas 5-fenil-3H-  
-1,4-benzodiazepin-2(1H)-onas que pueden representarse  
por la fórmula general siguiente:

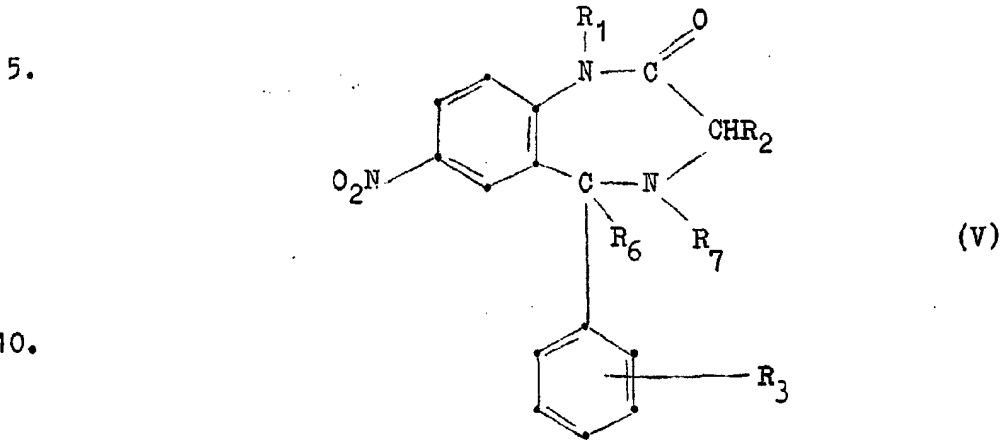


10. donde  $R_1$  y  $R_2$  representan hidrógeno o alquilo,



235855

c) alquilar por via reductiva un compuesto de la fórmula general



15. donde el significado de los símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  es el mismo que se ha expuesto antes,

reducir, si se desea, los compuestos 4,5-insaturados obtenidos, alquilar los compuestos 1-insubstituidos y/o transformar en una sal el producto obtenido.

20. La reacción de la benzofenona con un alfa-aminoácido se efectúa de preferencia con un éster de alfa-aminoácido, tal como un éster alquílico inferior. La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, tal como la piridina, la dimetilformamida, etc. También es preferible utilizar uno de los materiales, 25. o una de sus fracciones, presente en forma de la sal de un ácido fuerte orgánico o inorgánico, tal como el clorhidrato

8 MAR.



- 5 -

200355

de glicina, el clorhidrato del éster etílico de glicina, el clorhidrato de piridina, etc.

5. La alquilación por vía reductiva se lleva a cabo de preferencia empleando hidrógeno como agente reductor, en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como el níquel Raney. En una modalidad preferida de la reacción para obtener compuestos de la fórmula I anterior en los que  $R_4$  y  $R_5$  son metilo, se usa como agente de alquilación el formaldehído. Esta alquilación por vía reductiva
10. puede efectuarse a temperatura ambiente o temperatura elevada, y de preferencia se realiza en presencia de un disolvente orgánico inerte convencional, tal como el metanol, el etanol, etc.

15. Los derivados 4,5-dihidro pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes con un enlace doble en la posición 4,5, por reducción. Por ejemplo, el último compuesto puede reducirse con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como el óxido de platino, para obtener el primer compuesto.

20. La alquilación en la posición 1 puede efectuarse haciendo reaccionar el compuesto 1-insustituído, en forma de una sal alcalinometálica, con sulfato dialquílico inferior, haluro alquílico inferior o agentes alquilantes similares. La reacción puede llevarse a cabo en un medio
25. disolvente orgánico inerte, tal como el éter, el benceno, el alcohol, la dimetilformamida, el dioxano o análogos,



135855

de preferencia a temperatura ambiente o inferior a esta.

Los compuestos de la fórmula I anterior forman sales. Forman sales de adición de ácido con ácidos orgánicos e inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido camfosulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido toluensulfónico, el ácido ascórbico, el ácido salicílico, el ácido maléico, el ácido succínico, el ácido mandélico, el ácido fórmico, el ácido acético, etc. Asimismo, dado que el átomo de nitrógeno en posición 7 es un átomo de nitrógeno amínico terciario, los compuestos de la fórmula I anterior forman sales amónicas cuaternarias con los agentes cuaternizantes convencionales, tales como los haluros de alquilo inferior, los sulfatos de alquilo inferior, los haluros de alquilo y los sulfatos de aralquilo.

Los materiales benzofenónicos de partida de la fórmula II anterior pueden prepararse a partir de las correspondientes 5-halo-2-amino-benzofenonas con un perácido, tratando la 5-halo-2-nitro-benzofenona obtenida con la amina secundaria apropiada y reduciendo la amino-2-nitro-benzofenona 5-substituida obtenida.

La primera fase, o sea el tratamiento con el perácido, puede llevarse a cabo en cualquier disolvente orgánico inerte convencional, tal como el cloruro de metileno, el cloroformo, el benceno, etc. Puede realizarse a



285855

- temperatura ambiente o a temperatura elevada, por ejemplo al punto de ebullición del disolvente que se utiliza. En una modalidad de realización preferida, el perácido utilizado es un perácido orgánico, por ejemplo un perácido carboxílico. Perácidos carboxílicos particularmente preferidos son los ácidos trihaloperacéticos, tales como el ácido trifluoroperacético, y el ácido permaléico. Sin embargo, cabe emplear también otros perácidos orgánicos, tales como el ácido peracético.
- 5.
10. La segunda fase, o sea el tratamiento con la amina secundaria, puede efectuarse asimismo en disolventes orgánicos inertes convencionales, como el etanol, el dioxano, etc. Además, la amina que ha de hacerse reaccionar, tal como la dimetilamina, la piperidina, la morfolina, etc., puede servir ella misma de medio reaccional. El tratamiento se lleva a cabo de preferencia a temperatura elevada.
- 15.
20. La tercera fase, o sea la reducción, puede realizarse convenientemente por hidrogenación en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como el níquel Raney, y en presencia de un disolvente orgánico inerte convencional, tal como el etanol o análogos.
25. Los compuestos de la fórmula II anterior en que  $R_1$  es alquilo pueden prepararse a partir de las amino-2-amino-benzofenonas 5-substituídas por métodos conocidos por los expertos de la especialidad.
- Los compuestos de la fórmula I anterior y sus sales aceptables en farmacia son útiles como sedantes,



- 8 -

285855

- relajadores de la musculatura y anticonvulsivos. Pueden usarse como medicamentos en forma de preparaciones farmacéuticas que contengan los compuestos, sus sales o sus compuestos amónicos cuaternarios en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica, por ejemplo oral, o parentérica. Para componer las preparaciones pueden emplearse sustancias que no reaccionen con los compuestos, tales como agua, gelatina, lactosa, almidones, esterato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Las preparaciones farmacéuticas pueden tener forma sólida, por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas, o forma líquida, por ejemplo de soluciones, emulsiones o suspensiones. Si se desea, pueden estar esterilizadas y/o contener sustancias auxiliares, tales como agentes de conservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o amulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores.
5. Pueden contener también, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.
  - 10.
  - 15.
  - 20.

Los ejemplos que siguen ilustran este invento, pero sin limitarlo. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.



285855

E J E M P L O 1.

Se hirvió durante 17 horas en 100 cc de piridina una mezcla de 5 g de monoclorhidrato de 2-amino-5-piperidinobenzofenona y 35 g de clorhidrato del éster etílico de glicina. Se eliminó la piridina en vacío y se agitó el residuo con agua. La materia sólida fue recogida en un filtro y recristalizada del etanol. Se obtuvieron prismas amarillos de 5-fenil-7-piperidina-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, que fundieron a 250-252°.

El material de partida puede obtenerse así:

10. Se enfria con un baño de hielo una suspensión de 10,8 cc de peróxido de hidrógeno al 90% en 250 cc de cloruro de metileno, contenida en un matraz de 1 litro, provisto de agitador, condensador de reflujo y embudo de goteo. Se añade anhídrido trifluoroacético (67,6 cc, 100 g) durante 45 minutos.
15. Después se agita durante 5 minutos más, se aparta el baño de hielo y se añade, en el curso de 45 minutos, una solución de 23,2 g de 2-amino-5-clorobenzofenona en 100 cc de cloruro de metileno. La solución resultante, oscura y caliente, se agita y se hierve en reflujo (baño de vapor) durante 1 hora. Después de enfriarla con un baño de agua fría, se lava la mezcla reaccional, sucesivamente, con dos porciones de 200 cc de agua helada, dos porciones de 200 cc de carbonato sódico al 10%, frío, y por último con 200 cc de solución de cloruro sódico al 10%. Se deshacen las emulsiones filtrando con una capa delgada de tierra de diatomeas.
- 25.



# 285855

Se seca sobre sulfato magnésico la solución de cloruro de metileno y se la evapora en vacío (50°), con lo que queda un residuo oleoso espeso, que cristaliza pronto, dando exotérmicamente la 2-nitro-5-clorobenzofenona, la cual, después de recristalizada en 30 cc de metanol, funde a 87-89°.

Se hierve en reflujo durante 72 horas una solución de 3 g de 5-cloro-2-nitrobenzofenona en 50 cc de piperidina. Se elimina en vacío el exceso de piperidina y luego se disuelve el residuo en una mezcla de agua y éter. Se seca la fase etérea y, por evaporación, esta da agujas anaranjadas de 2-nitro-5-piperidinobenzofenona, que, después de recristalizar en una mezcla de benceno y hexano, funden a 109-111°.

A temperatura de 25° y presión normal se sacude bajo una atmósfera de hidrógeno una mezcla de 6,2 g de la 2-nitro-5-piperidinobenzofenona, 1500 cc de etanol y 0,5 g aproximadamente de níquel Raney. La absorción de hidrógeno es de 1450 cc (alrededor de 0,06 moles). Después de separar el catalizador filtrando la solución, se concentra esta en vacío hasta un volumen de 100 cc y se añaden 15 cc de una solución 4-n de cloruro de hidrógeno en etanol. La adición lenta de éter a esta solución precipita cristales de monoclóhidrato de 2-amino-5-piperidinobenzofenona, que, después de recristalizados en una mezcla de etanol y éter, dan agujas amarillas, fundentes a 227-240° (descomposición).



285855

EJEMPLO 2.

A una solución de 56 g de 7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 800 cc de metanol se añadieron 80 cc de una solución acuosa al 37% de formaldehído y 8 g aproximadamente de níquel Raney. Se sacudió esta mezcla durante 22 horas a una presión de hidrógeno de unas 20 atmósferas. Se separó el catalizador por filtración de la solución y se concentró esta, con lo que se obtuvieron agujas amarillas de 7-dimetilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, que, después de recrystalizadas en acetato de etilo, dieron cristales fundentes a 245-247°.

Se hidrogenó con 0,3 g de óxido de platino, a 25° y 1 atmósfera, una solución de 5 g de la 7-dimetilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 100 cc de ácido acético. La absorción de hidrógeno cesó al cabo de 2 horas y entonces se separó el catalizador filtrando la solución. Por neutralización con amoníaco acuoso se precipitó un sólido blanco, que fue recogido en un filtro. La disolución en etanol caliente y el enfriamiento dieron cristales de 4,5-dihidro-7-dimetilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, que, después de recrystalizados en el mismo disolvente, dieron plaquitas blancas que fundieron a 174-176°.



- 12 -

235855

EJEMPLO 3.

5. A una solución de 25 g de 1-metil-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 600 cc de metanol se añadieron 50 cc de una solución al 37% de formaldehído acuoso y alrededor de 8 g de níquel Raney. Se sacudió esta mezcla con una presión inicial de 8 atmósferas de hidrógeno, Al cabo de 2 a 3 horas se había absorbido la cantidad teórica (5 moles de hidrógeno por mol de sustancia) y la presión permanecía constante. Se separó el catalizador filtrando la solución y se eliminó en vacío la mayor parte del metanol. Se separaron prismas amarillos de 7-dimetilamino-1-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, que, después de recristalizados en una mezcla de etanol, éter y hexano, fundieron a 141-143°.
- 10.
15. Se mantuvo a temperatura ambiente, durante 24 horas, una solución que contenía 5,6 g de la 7-dimetilamino-1-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona y 10 g de bromuro de metilo en 60 cc de acetona. Al cabo de dicho tiempo se habían separado cristales de color pardo, que se recogieron en un filtro. La recristalización en metanol/éter dio prismas incoloros de bromuro de (1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-7-il)-trimetil-amonio, fundentes a 190° (descomposición).
- 20.
25. Se hidrogenó con 0,3 g de óxido de platino, a 25° y 1 atmósfera, una solución de 8,8 g de 7-dimetilamino-1-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 150 cc de



433355

- ácido acético. Al cabo de 1 hora la absorción de hidrógeno cesó y entonces se separó el catalizador filtrando la solución. Por neutralización con hidróxido sódico se separaron copos blancos, que fueron extraídos con diclorometano. Se lavó con agua la fase orgánica y se secó esta sobre sulfato sódico. Después de evaporar el diclorometano, se recristalizó el residuo por dos veces en etanol, con lo que se obtuvo 4,5-dihidro-7-dimetilamino-1-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en forma de prismas blancos, que fundieron a 152-154°.
- 5.
- 10.

E J E M P L O 4.

- A una solución de 10 g de 5-(2-clorofenil)-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 275 cc de metanol se añadieron 20 cc de una solución acuosa al 37% de formaldehído y alrededor de 5 g de níquel Raney. Se sacudió la mezcla durante la noche bajo una presión inicial de 5 a 6 atmósferas de hidrógeno. Se separó el catalizador filtrando la solución y se evaporó esta en vacío. El residuo fue recristalizado en acetato de etilo, con lo que se obtuvieron agujas amarillas de 5-(2-clorofenil)-7-dimetilamino-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, fundentes a 245-248°.
- 15.
- 20.

- A una solución de 6 g de la 5-(2-clorofenil)-7-dimetilamino-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 100 cc de dimetilformamida se añadieron, agitando, 1,25 g de metóxido sódico sólido. Se enfrió la mezcla hasta 0° y se le añadió
- 25.



435853

a gotas una solución de 4 g de yoduro de metilo en 50 cc de dimetilformamida. Se mantuvo la temperatura entre 0º y 10º, se eliminó en vacío y sin calentar el exceso de yoduro de metilo y se virtió la solución en agua helada.

5. Se extrajo con éter la fase acuosa, se lavó el éter con agua, se secó y se evaporó. El residuo cristalizó por adición de hexano y fue recristalizado de una mezcla de éter y hexano. Se obtuvieron prismas amarillos de 5-(2-clorofenil)-7-dimetilamino-1-metil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, fundentes a 110-115º.
- 10.

EJEMPLO 5.

A una solución de 35 g de 7-nitro-5-(2-trifluorometil-fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 800 cc de metanol se añadieron 50 cc de una solución acuosa de formaldehído al 37% y alrededor de 8 g de níquel Raney. Se sacudió esta mezcla durante la noche con una presión inicial de unas 20 atmósferas de hidrógeno. Se separó el catalizador filtrando la solución y se evaporó esta en vacío, El residuo fue recristalizado en metanol, con lo que se obtuvieron agujas amarillas de 7-dimetilamino-5-(2-trifluorometil-fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, fundentes a 254-256º.

- 15.
- 20.
- 25.
- A una solución de 4 g de la 7-dimetilamino-5-(2-trifluorometil-fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 50 cc de dimetilformamida se añadieron 0,6 g de una sus-



235855

- pensión al 50% de hidruro sódico en aceite mineral. Se agitó la mezcla y se la calentó en baño de vapor hasta terminar la reacción. Después de enfriar hasta 0°, se añadió a gotas una solución de 4,2 g de yoduro de metilo en 25 cc de dimetilformamida de manera que la temperatura no subiera a más de 10°. Al cabo de 30 minutos se eliminó en vacío el exceso de yoduro de metilo, sin calentar, y se virtió la solución en agua helada. Se extrajo con éter la solución acuosa, se lavó el éter en agua, se secó y se evaporó. El residuo cristalizó por adición de hexano y fue recristalizado en una mezcla de éter y ciclohexano. Se obtuvieron prismas amarillos de 7-dimetilamino-1-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, fundentes a 110-115°.

15.

E J E M P L O 6.

- A una solución de 7,3 g de 1-metil-7-nitro-5-(2-trifluorometil-fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 275 cc de metanol se añadieron 25 cc de una solución acuosa de formaldehído al 37% y alrededor de 4 g de níquel Raney. Se sacudió esta mezcla durante 4 horas con una presión inicial de 14 atmósferas de hidrógeno. Se separó el catalizador filtrando la solución resultante y luego se evaporó en vacío el metanol. El residuo fue disuelto en éter y secado con sulfato sódico. Por adición de ciclohexano, se obtuvieron cristales de 7-dimetilamino-1-metil-5-(2-

20.

25.



- 16 -

55355

-trifluorometil-fenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, que,  
después de recristalizados en una mezcla de éter y ciclohe-  
xano, fundieron a 110-115°.

= . =

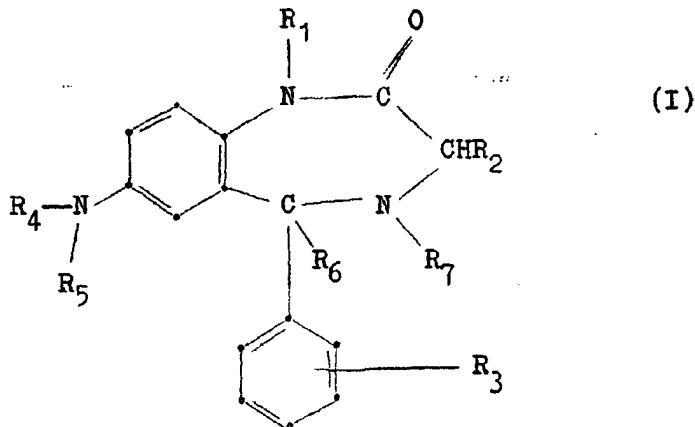


N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense Nº 178.566 del 9 de marzo de 1.962.

1. Procedimiento para la fabricación de derivados benzodiazepínicos de la fórmula general

5.



10.

15.

20.

donde  $R_1$  y  $R_2$  representan hidrógeno o alquilo,  
 $R_3$  representa hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxí o trifluorometilo,  
 $R_4$  y  $R_5$  representan individualmente alquilo, y tomados junto con el átomo de nitrógeno, un anillo monoheterocíclicos que contiene a lo sumo otro heteroátomo más de oxígeno o



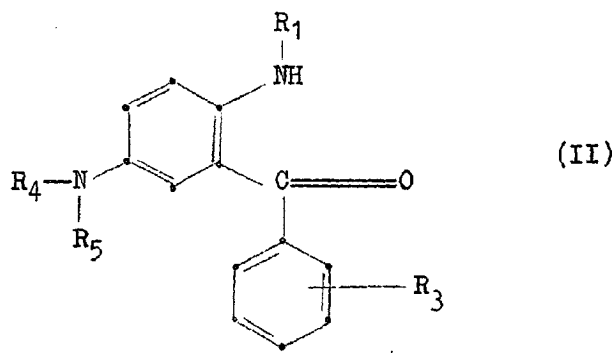
nitrógeno, y

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan individualmente hidrógeno y, tomados juntos, un enlace C-N adicional,

5. así como de sus sales, procedimiento que comprende:

a) hacer reaccionar una benzofenona de la fórmula general

10.



15.

con un aminoácido de la fórmula general

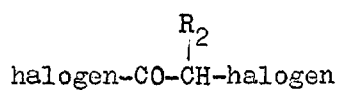
20.



o uno de sus ésteres, o bien

b) hacer reaccionar dicha benzofenona con un haluro de haloacilamida de la fórmula general

25.





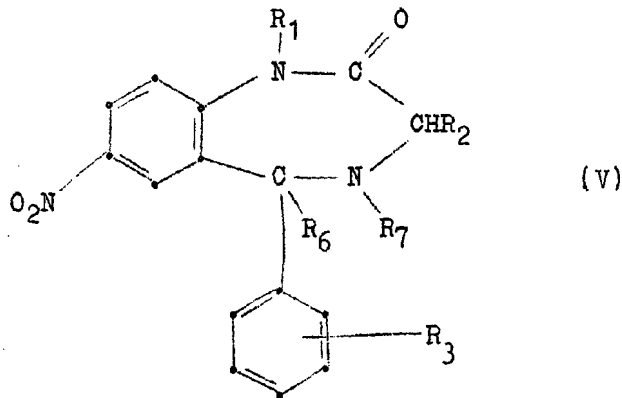
1953

- 19 -

y tratar la 2-(alfa-halo-alcanoil-amido)-benzofenona formada con amoníaco, o bien

C) alquilar por via reductiva un compuesto de la fórmula general

5.



10.

donde el significado de los símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$

15.

$R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  es el mismo que se ha expuesto antes, reducir si se desea, los compuestos 4,5-insaturados obtenidos y/o transformar en una sal el producto obtenido.

20.

2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por producirse la 7-dimetilamino-5-(2-cloro-fenil)-1-metil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona.

3. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por producirse la 7-dimetilamino-5-fenil-1-metil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona.

285857



285855

4. Un procedimiento para la fabricación de derivados benzodiazepínicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 20 páginas foliadas y escritas a máquina por

5. una sola de sus caras.

Madrid, a 8 de marzo de 1963.

p. a.

**JAIÑE ISERN MIRALLES**

**P.P.**

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the typed name and initials.