



1963

RAN 4008/34 B

285 950

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

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

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un método para purificar un útil compuesto orgánico heterocíclico. Más particularmente, este invento se refiere a un método para purificar la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-5. -2(1H)-ona, compuesto útil como sedante, relajador de la musculatura y anticonvulsivo. Es bien sabido que los compuestos destinados a estos usos deben fabricarse con un grado de pureza elevado. A causa de las impurezas presentes en la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-



- 2 -

285950

5. -2(1H)-ona bruta, la fabricación industrial de este compuesto en grandes cantidades ha requerido procedimientos de purificación engorrosos. En consecuencia, una finalidad de este invento es proporcionar un procedimiento sencillo para purificar la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona.

10. El procedimiento de este invento comprende el tratar 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona bruta con ácido clorhídrico diluido, el eliminar el material insoluble obtenido, el tratar el licor remanente con ácido nítrico o ácido sulfúrico, el aislar la sal de adición de ácido, insoluble, de la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona, el calentarla con una base y en presencia de un alcohol inferior hasta 15. temperatura suficiente para originar la conversión completa de la sal de adición de ácido en la base libre, el dejar que se enfríe la solución formada y el aislar la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona pura.

20. La 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona bruta obtenida eliminando los disolventes de la mezcla reaccional por cualquier recurso convencional apropiado, tal como la evaporación, contiene impurezas que existían ya en los materiales de partida, así como

25.



285950

impurezas que se forman durante el proceso de la reacción.

- Con propósito ilustrativo, pese a que no forme parte del invento aquí expuesto, debe señalarse que un procedimiento de reacción para preparar 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona consiste en
5. condensar 5-cloro-2-amino-benzofenona con clorhidrato de éster etílico de glicina, en presencia de piridina, para obtener la 7-cloro-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona, que a su vez se metila para formar la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona.
- 10.

- En la primera etapa del procedimiento de purificación de este invento, la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona bruta se hace reaccionar con ácido clorhídrico diluido para formar la sal soluble, clorhidrato de 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona. Se ha descubierto que algunas de las impurezas existentes en la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona bruta no forman sales solubles. En consecuencia, separando de las aguas madres el material insoluble pueden eliminarse estas impurezas.
- 15.
20. El tratamiento con ácido clorhídrico diluido, para mayor ventaja alrededor de 3-n, se efectúa de preferencia a temperatura ambiente. La separación del material insoluble resultante de las aguas madres que contienen el
25. clorhidrato soluble de 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-



- 4 -

285000

benzodiazepin-2(1H)-ona se efectua por cualquier medio conveniente, por ejemplo mediante filtración.

5. En otra etapa del procedimiento de purificación de este invento, las aguas madres que contienen el clorhidrato soluble de 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona y algunas impurezas retenidas se trata con ácido nítrico o ácido sulfúrico. Por motivos que se explicarán mejor más adelante, el uso del ácido nítrico constituye una modalidad preferida de este invento.
10. El tratamiento con un ácido mineral da por resultado la formación de sales insolubles de adición de ácido del derivado benzodiazepínico, por ejemplo del nitrato de 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona o del sulfato de 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona. El tratamiento se realiza convenientemente a temperatura ambiente. Se ha comprobado que algunas de las impurezas retenidas no forman porciones insolubles con los ácidos minerales que se han mencionado. En consecuencia, aislando simplemente de las aguas madres el material insoluble resultante del citado tratamiento con ácido mineral se consigue la ulterior purificación. Este aislamiento puede realizarse por cualquier método convencional adecuado, tal como la filtración.
- 20.
- 25.



- 5 -

285950

El nitrato de 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona o el sulfato de 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona sólidos así

5. obtenidos se mezclan luego, en presencia de alcohol inferior, con una base y la mezcla resultante se calienta a temperatura suficiente para originar la conversión completa. La base reacciona con el nitrato o el sulfato para formar una sal correspondiente y la base libre, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona.
10. Por ejemplo, si se usa amoníaco como base, se forma nitrato amónico o sulfato amónico.

- Como se ha expuesto antes, el uso del ácido nítrico constituye una modalidad preferida de este invento por la solubilidad del nitrato amónico en el alcohol inferior, que facilita la separación rápida de la base insoluble, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona, de la sal, por ejemplo del nitrato amónico, formada en los medios de reacción de alcohol inferior.
- 15.

- Quando se emplea ácido sulfúrico en el tratamiento con ácido mineral y se utiliza amoníaco como base, la sal formada es el sulfato amónico, que resulta insoluble en el alcohol inferior. Dado que esta última sal es también insoluble en el alcohol inferior caliente, se ha hallado conveniente tratar la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona y el sulfato amónico coocrista-
- 20.
- 25.



- 7 -

255950

El tratamiento con una base, antes descrito, y el calentamiento subsiguiente para efectuar la conversión completa dan una solución que, después de enfriada, proporciona la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona, en forma cristalina, la cual puede filtrarse con facilidad y lavarse fácil y rápidamente. El enfriamiento puede efectuarse dejando la solución en reposo a temperatura ambiente, o se lo puede acelerar por cualquier medio conveniente de enfriamiento, por ejemplo por refrigeración en baño de hielo. La 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona base cristalina así obtenida está exenta prácticamente de todas las impurezas que se presentan en la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona bruta. Para asegurar la supresión prácticamente completa de la sal, por ejemplo el nitrato amónico, que se ha formado en la última etapa de este procedimiento de purificación, la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona cristalizada puede lavarse con agua. En efecto, la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona así obtenida está en una forma cristalina que se ha comprobado es particularmente apta para lavarla, por cuanto existe relativamente poca aglomeración o formación de pasta, de modo que el líquido de lavado puede hacerse pasar con facilidad y rápidamente por la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona cristalina.



- 7 -

255950

El tratamiento con una base, antes descrito, y el calentamiento subsiguiente para efectuar la conversi3n completa dan una soluci3n que, despu3s de enfriada, proporciona la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona, en forma cristalina, la cual puede filtrarse con facilidad y lavarse facil y r3pidamente. El enfriamiento puede efectuarse dejando la soluci3n en reposo a temperatura ambiente, o se lo puede acelerar por cualquier medio conveniente de enfriamiento, por ejemplo por refrigeraci3n en ba3o de hielo. La 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona base cristalina asi obtenida est3 exenta pr3cticamente de todas las impurezas que se presentan en la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona bruta. Para asegurar la supresi3n pr3cticamente completa de la sal, por ejemplo el nitrato am3nico, que se ha formado en la 3ltima etapa de este procedimiento de purificaci3n, la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona cristalizada puede lavarse con agua. En efecto, la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona asi obtenida est3 en una forma cristalina que se ha comprobado es particularmente apta para lavarla, por cuanto existe relativamente poca aglomeraci3n o formaci3n de pasta, de modo que el l3quido de lavado puede hacerse pasar con facilidad y rapidamente por la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona cristalina.



285950

Por el procedimiento anterior, la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona se obtiene en estado depurado. Como apreciarán los expertos de la especialidad, los procedimientos de tratamiento que acaban de describirse

5. son pasibles de variaciones de manipulación, por ejemplo cabe lavar de nuevo los materiales insolubles con disolventes de las aguas madres, para asegurar la separación completa de los solutos. Tales variaciones y procedimientos de manipulación resultan evidentes para los expertos de la especialidad y quedan dentro de la esfera de este invento.
10. El ejemplo que sigue ilustra el invento aquí expuesto, pero sin limitarlo. Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados.

15. EJEMPLO.

- Se disolvieron por agitación a temperatura ambiente, en 300 cc de ácido clorhídrico acuoso a 3-n aproximadamente, 100 g de 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona bruta, que había dado una pureza
20. de 90% aproximadamente en los ensayos y fundía a 115-120° (sin corregir). Luego se filtró la solución resultante y se lavó sobre el filtro el material insoluble restante con 50 cc más de ácido clorhídrico 3-n aproximadamente. Se combinaron el filtrado, intensamente teñido, y las lavazas
25. y se añadieron despacio y agitando 50 cc de ácido nítrico



- 9 -

285950

al 70%, después de lo cual cristalizó rápidamente, en cristales bien definidos, el nitrato de 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona.

También se preparó por el método anterior,

5. empleando ácido sulfúrico, el sulfato de 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona.

El nitrato de 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona obtenido antes se suspendió en 300 cc de etanol y a ello se añadieron, agitando, 20 cc de amoníaco acuoso al 26%. Calentando a 65-70° se obtuvo la disolución completa, que dió una solución de color ligeramente amarilla a ambarina; esta se trató con 2 g de carbón decolorante, en dos partes iguales, y luego se filtró en tierra de diatomáceas (Hyflo). Se dejó enfriar

10. el filtrado resultante y cristalizó la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona en forma de cristales bien definidos. Entonces se agitó la lechada a temperatura ambiente durante 1 hora, se la filtró y se la lavó con 50 cc de etanol en dos partes iguales. Para eliminar cualquier
15. nitrato amónico co-cristalizado, se lavó a continuación el producto cristalino con 200 cc de agua caliente (60°). Después de recristalizado directamente del etanol, el producto formó prismas que fundieron a 129-130,5° (sin corregir) y que, en el examen por cromatografía de capa delgada, mostraron únicamente una mancha, correspondiente al compuesto
- 20.
- 25.

11 MAR.



- 10 -

285950

- deseado 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona. Se procedió a purificar todavía más disolviendo 50 g de la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona así obtenida en 150 cc de etanol, con agitación y calentamiento. La solución resultante se trató con 1,0 g de carbón decolorante en 2 partes iguales y luego se filtró con tierra de diatomáceas (Hyflo). Se agitó el filtrado durante 1 hora, después que hubo alcanzado la temperatura ambiente, y la lechada de cristales así obtenida se filtró por succión y se lavó con 20 cc de etanol a temperatura ambiente, en dos partes iguales, lo que dio la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona en forma de prismas que fundieron a 130-131° (sin corregir). Una determinación aparte por el método de la Farmacopea de los Estados Unidos dio un punto de fusión de 131,5-134,5°.
- Como se ha visto antes, el calentamiento de la base, del alcohol inferior y de la sal de ácido mineral de la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona se efectúa hasta el punto de la conversión completa. En el caso del nitrato, en el que se forma el nitrato amónico, soluble, el calentamiento se produciría hasta obtener la disolución completa de los ingredientes. En el caso del sulfato, en el que se forma el sulfato amónico, insoluble, la conversión completa se demuestra por la presencia de amoníaco en exceso.
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.



- 11 -

285950

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 179.189 del 12 de marzo de 1.962.

5. 1. Un procedimiento para la purificación de un derivado benzodiazepínico, que comprende el tratar 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona bruta con ácido clorhídrico diluido, el eliminar el material insoluble obtenido, el tratar las aguas madres remanentes con ácido nítrico o ácido sulfúrico, el aislar la sal de adición de ácido, insoluble, de la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona, el calentar esta con una base y en presencia de un alcohol inferior, a temperatura suficiente para efectuar la conversión completa de la sal de adición de ácido en la base libre, el dejar enfriar la solución formada y el aislar la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona pura.
- 10.
- 15.

2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se usa



- 12 -

285950

ácido clorhídrico alrededor de 3-n.

3. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se usa ácido nítrico al 70% aproximadamente.

5. 4. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el alcohol inferior usado es el etanol.

10. 5. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la base empleada es el amoníaco.

6. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la base empleada es solución acuosa de amoníaco saturada.

15. 7. Un procedimiento para la purificación de un derivado benzodiazepínico.

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

Madrid, a 11 de marzo de 1963.

20. p. a.

JANIE ISEBN MIRALLES