



333

RAN 4008/19 B cip b

286 241

286241

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

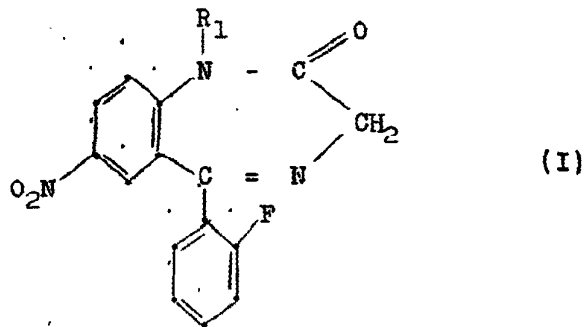
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS BENZO-DIAZEPINICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a derivados benzodiazepinicos que pueden representarse por la fórmula general siguiente

5.

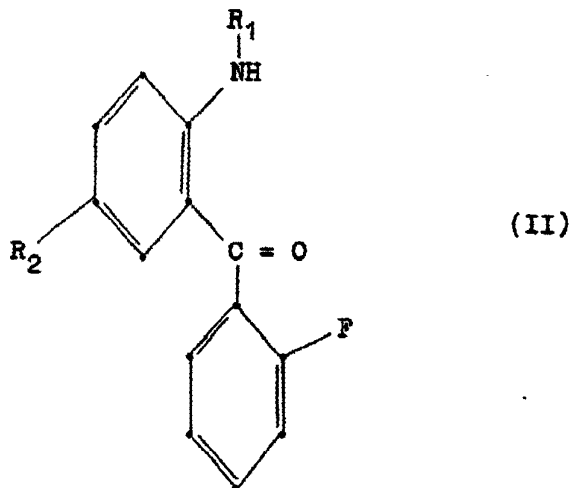




donde R_1 representa hidrógeno o metilo,
y a sus sales de adición de ácido.

El invento se refiere también a un procedimiento para la fabricación de esos compuestos, procedimiento que comprende:

- a) hacer reaccionar una benzofenona de la fórmula general



donde R_2 representa hidrógeno o nitro y
 R_1 tiene el significado expuesto antes,
con glicina o con un éster de glicina, o bien

- b) hacer reaccionar dicha benzofenona con un haluro de haloacetilo y tratar la 2-haloacetamido-benzofenona obtenida con amoníaco,



286241

después de lo cual el compuesto producido según una u otra de las anteriores secuencias de reacción se nitra, si es preciso, y/o se metila y, si se desea, se transforma en una sal de adición de ácido.

5. Esteres de glicina apropiados son, por ejemplo, los ésteres glicínicos de alquilo inferior, como el éster etílico de glicina. La reacción de la 2-aminobenzofenona y la glicina o un éster suyo se efectúa de preferencia en un disolvente tal como la piridina, la dimetilformamida o análogos. También es preferible que uno de los materiales presentes se utilice en forma de una sal de un ácido fuerte orgánico o inorgánico, por ejemplo clorhidrato de glicina, clorhidrato de éster etílico de glicina, clorhidrato de piridina, etc.
- 10.
15. Haluros de haloacetilo apropiados son, por ejemplo, el bromuro de bromoacetilo o el cloruro de cloroacetilo. El tratamiento con amoníaco puede efectuarse con amoníaco líquido o con soluciones amoniacales. Lo más conveniente desde el punto de vista del trabajo económico y de la facilidad de manipulación es emplear amoníaco alcohólico; sin embargo, cabe utilizar otras soluciones de amoníaco, como resulta fácilmente manifiesto para los expertos del ramo.
- 20.



241

5. Los compuestos obtenidos con un material de partida benzofenónico de la fórmula II anterior en que R_2 es hidrógeno han de nitrarse para producir compuestos correspondientes a la fórmula I anterior. Esta nitración puede efectuarse con ácido nítrico.

10. Los compuestos insustituídos en la posición 1, o sea los compuestos de la fórmula I anterior en que R_1 es hidrógeno, pueden metilarse, por ejemplo formando el derivado sódico con un alcoholato de sodio, tal como metóxido sódico en tolueno, y haciendo reaccionar luego el derivado sódico con sulfato de dimetilo o un haluro de metilo en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o dimetilformamida.

15. Los compuestos básicos de la fórmula I anterior forman sales de adición de ácido tanto con los ácidos orgánicos como con los inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido nítrico, el ácido bromhídrico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido cítrico, el ácido maleico, el ácido succínico, el ácido mandélico, el ácido acético, el 20. ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido tartárico y análogos.

Los compuestos antes descritos conformes a la fórmula I son útiles como relajadores de la musculatura y anticonvulsivos. Se los puede usar para aliviar la tensión



= 5 =

- y también en los estados de depresión asociados con tensión. Pueden administrarse en forma de preparaciones farmacéuticas que contengan los compuestos, o sus sales, 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, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialkilenglicoles, 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 bien 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 emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. También pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

El ejemplo que sigue ilustra este invento, pero sin limitarlo. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.



3241

E J E M P L O

Se trató con 20 cc de una solución al 20% (volumen/volumen) de bromuro de bromoacetilo en éter una solución de 21,5 g de 2-amino-2'-fluorobenzofenona en 500 cc de éter.

5. Se sacudió la mezcla, se la dejó en reposo durante 5 minutos y luego se la lavó con agua (20 cc). Esta operación se repitió cinco veces. La solución final se lavó a fondo con agua (5 x 500 cc) y se concentró hasta 100 cc. Se filtraron los cristales y se recrystalizaron en metanol, lo que dio

10. la 2-bromoacetamido-2'-fluorobenzofenona en forma de agujas blancas, fundentes a 117-118,5°.

Una solución de 23,7 g de la 2-bromoacetamido-2'-fluorobenzofenona en tetrahidrofurano (100 cc) se añadió a amoníaco líquido (500 cc aproximadamente) y se dejó evaporar durante la noche. El residuo se trató con agua (un

15. litro) y los cristales se separaron por filtración y se hirvieron en reflujo en tolueno (100 cc) durante 30 minutos. Se trató la mezcla con carbón decolorante (Norite) y se la filtró sobre "Hyflo". Se concentró la solución

20. hasta volumen reducido (25 cc), se la enfrió, se la diluyó con 200 cc de éter y se la dejó reposar. El producto fue recrystalizado de acetona/hexano, con lo que se obtuvo 5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en forma de agujas blancas, que fundieron a 180-181°.



= 7 =

28261

- 23,8 g de la 5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona se disolvieron en 50 cc de ácido sulfúrico concentrado, a 0°. A la mezcla resultante se añadió luego a gotas y agitando una solución de 7,1 g de nitrato potásico en 20 cc de ácido sulfúrico concentrado. Se agitó la mezcla durante 2½ horas a 0° y luego se la diluyó en 300 g de hielo. La solución resultante se alcalinizó con solución concentrada de hidróxido amónico, manteniendo la temperatura a 0°. La suspensión formada se extrajo a fondo con cloruro de metileno (6 x 100 cc). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con solución saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La eliminación del disolvente dio una goma de color pardo, que fue recogida en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y filtrada en una almohadilla de alúmina de grado I. Se eluyó la alúmina con cloruro de metileno, se eliminó el disolvente y se cristalizó el residuo en acetona/hexano, para obtener la 7-nitro-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en forma de agujas blancas, que fundieron a 210-211°.

- 20,2 g de la 7-nitro-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona se disolvieron en 60 cc de N,N-dimetilformamida y a ello se añadieron luego 3,49 g de una suspensión al 50% de hidruro sódico en aceite mineral pesado. Se dejó la mezcla en agitación durante 15 minutos, en frío, se añadieron 11,2 g de yoduro de metileno y



= 8 =

283241

- se agitó la solución durante 20 minutos más. Eliminando el disolvente bajo presión reducida se obtuvo un aceite que fue repartido entre agua y cloruro de metileno (1 litro/300 ml). Se extrajo la capa acuosa con cloruro de metileno
5. (5 x 200 cc), se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua (2 x 100 cc), con ácido clorhídrico 3-n (1 x 50 cc) y con agua (3 x 100 cc), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La eliminación del disolvente dio un aceite que fue recogido en éter y filtrado en una almohadilla de alúmina Soelm de grado I. Se concentró el eluente
10. y se cristalizó el residuo en cloruro de metileno/hexano, lo que dio 1-metil-7-nitro-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en forma de agujas de color amarillo pálido, fundentes a 166-167°.
15. El material de partida puede prepararse así:
- Se agita y se calienta a 180° una mezcla de 176 g de cloruro de orto-fluorobenzoylo y 64 g de para-cloroanilina y a dicha temperatura se introducen 87 g de cloruro de zinc. La temperatura sube hasta 200-205° y se mantiene a este
20. nivel durante 40 minutos. Por adición cuidadosa de 500 cc de ácido clorhídrico 3-n se templó la fusión de color dorado y se hierve en reflujo, durante 5 minutos, la mezcla resultante. Luego se decanta la solución de ácido y se repite tres veces la operación para eliminar todo el ácido orto-fluorobenzoico. El residuo granular, gris, se disuelve
- 25.

20 MAR.



= 9 =

283241

5. en 300 cc de ácido sulfúrico al 75% (vol./vol.) y se hierve en reflujo durante 40 minutos hasta hidrólisis completa. Se vierte la solución caliente sobre 1 kg de hielo y se la diluye con agua hasta 2 litros. Se extrae el material orgánico con cuatro porciones de 300 cc de cloruro de metileno y a continuación se lavan los extractos combinados con dos porciones de 500 cc de ácido clorhídrico 3-n para eliminar las huellas de para-cloroanilina, con tres porciones de 500 cc de solución 5-n de hidróxido sódico para eliminar el ácido orto-fluorobenzoico y por último con dos porciones de 10. 200 cc de solución de salmuera saturada. Los extractos combinados de cloruro de metileno se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina para obtener la 2-amino-5-cloro-2'-fluorobenzofenona bruta, que, después de 15. recristalizada del metanol, forma agujas amarillas, fundentes a 94-95°.

20. 50,0 g de la 2-amino-5-cloro-2'-fluorobenzofenona en 300 cc de tetrahidrofurano se hidrogenan a presión atmosférica en presencia de 10 g de carbón (Norite), 30,0 g de acetato potásico y 2,5 cc de una solución al 20% de cloruro paladioso (20% en peso de paladio). Después de un período de iniciación variable entre 10 minutos y 1 hora, la absorción de hidrógeno se vuelve rápida y cesa por completo una vez absorbida la cantidad teórica. La 25. filtración del catalizador sobre una almohadilla de "Hyflo" y la

20 MAR



= 10 =

286241

- eliminación del disolvente dejan un residuo cristalino de color amarillo. La mezcla bruta de cetona y acetato potásico se distribuye entre cloruro de metileno (300 cc) y agua (1 litro). Se separan las capas y se lava la capa
5. acuosa con cloruro de metileno (3 x 50 cc). Se combinan las capas orgánicas, se lavan con solución 3-n de hidróxido sódico (2 x 50 cc) y con agua (3 x 100 cc), se secan sobre sulfato sódico anhidro y se filtran. Se elimina el disolvente y se recristaliza el producto en etanol, lo que da la
10. 2-amino-2'-fluorobenzofenona en forma de prismas amarillos, que funden a 126-128°.



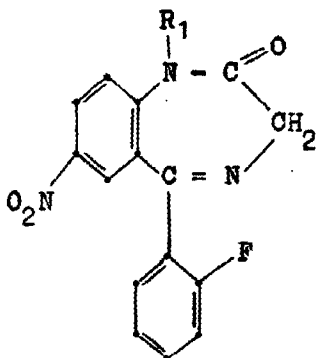
NOTA

283241

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense Nº 181.440 del 21 de marzo de 1.962.

- 5. 1. Un procedimiento para la fabricación de derivados benzodiazepínicos de la fórmula general

10.



15.

donde R_1 representa hidrógeno o metilo,

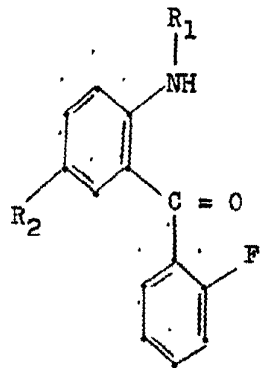
20. y sus sales de adición de ácido, procedimiento que comprende:

- a) el hacer reaccionar una benzofenona de la fórmula general



= 12 =

5.



285241

10.

donde R₂ representa hidrógeno o nitro
 y R₁ tiene el significado expuesto antes,
 con glicina o con un éster de glicina, o bien

15.

b) el hacer reaccionar dicha benzofenona con haluro de
 haloacetilo y el tratar la 2-haloacetamido-benzofenona
 obtenida con amoníaco,

20.

después de lo cual el compuesto producido según una cual-
 quiera de las secuencias anteriores de reacción se nitra,
 si es preciso, y/o se metila, y si se desea, se transforma
 en una sal de adición de ácido.

25.

2. Un procedimiento para la fabricación de derivados
 benzodiazepínicos.

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 20 de marzo de 1963.

p. a.

JANNE ISERN MRRALLES