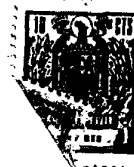


RAN 4008/67 k

317893



317893

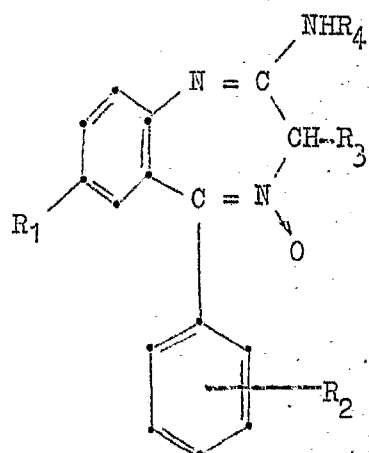
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I Ó N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE  
BENZODIAZEPINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA  
ROCHE & C. S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza).

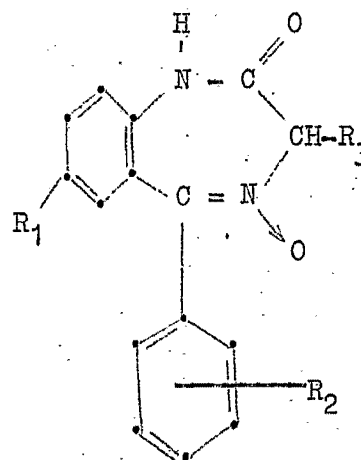
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento  
para la preparación de derivados benzodiazepínicos de las  
fórmulas generales

**POOR  
QUALITY**



(Ia)



(Ib)

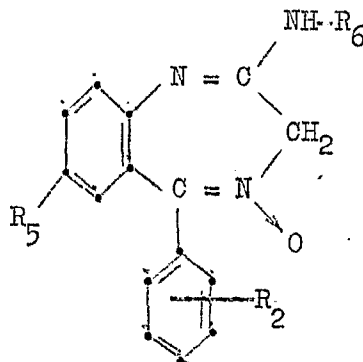
5.

10. donde  $R_1$  representa hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, trifluorometilo, ciano o alkiltio,  $R_2$  representa hidrógeno o halógeno,  $R_3$  representa hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono y  $R_4$  representa hidrógeno, alquilo o alkenilo.

15.

En una modalidad especial, el invento se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general

20.



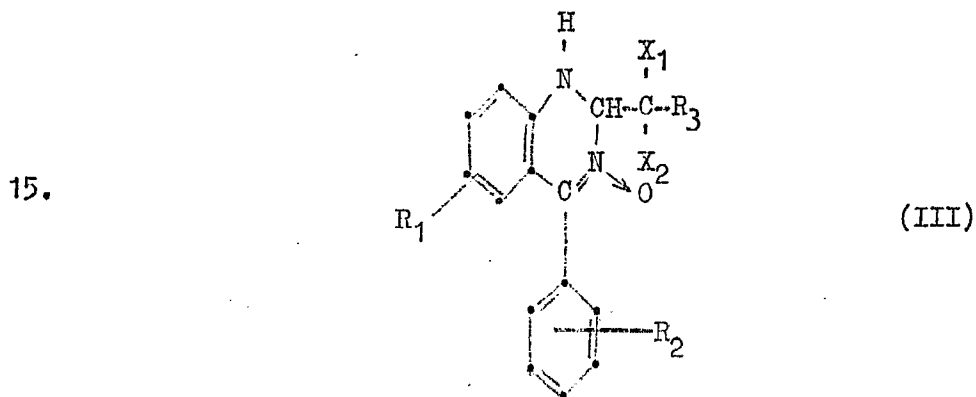
(II)



donde  $R_2$  representa hidrógeno o halógeno,  $R_5$  representa hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo o alquiltio y  $R_6$  representa hidrógeno o alquilo.

5. Un objeto de este invento es establecer un procedimiento para preparar con facilidad los compuestos de las fórmulas Ia y Ib anteriores a partir de materiales iniciales de coste bajo y fácil aseguibilidad y por medio de reactivos no irritantes y no corrosivos, preparados expeditamente.

10. El procedimiento de este invento consiste en hacer reaccionar un derivado quinazolinico de la fórmula general



20. donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado expuesto antes y  $X_1$  y  $X_2$  representan halógeno,

con amoníaco, una alquilamina o alkenilamina o un hidróxido acuoso de metal alcalino.



- Tal como aquí se usa, la expresión "alkilo", ya sea sola o en combinaciones, como alcoxi y alkiltio, lo mismo que la expresión "alkenilo", comprenden grupos, tanto de cadena recta como de cadena ramificada, que están saturados e insaturados, respectivamente, y tienen a lo sumo 7 átomos de carbono, como metilo, etilo, isopropilo, alilo y análogos. La expresión "halógeno" comprende todos los cuatro halógenos, o sea el bromo, el cloro, el fluor y el yodo. Cuando existen más de un átomo de halógeno, los halógenos pueden ser iguales o diferentes. Respecto a  $X_1$  y  $X_2$  y al símbolo  $R_1$  en la significación de halógeno, se prefieren el bromo o el cloro. Cuando la porción  $R_2$  comprende un átomo de halógeno, se prefiere en cambio el cloro o el flúor.
- 5.
  - 10.

- En una modalidad particular de este invento, los derivados de benzodiazepina de la fórmula general Ia anterior pueden prepararse tratando el derivado quinazolinico de la fórmula III anterior con amoníaco o una alquilamina o alkenilamina. Esta conversión puede efectuarse empleando como disolvente uno de los reactivos, es decir, amoníaco líquido o amina líquida. En tal caso, la reacción se lleva a cabo por simple mezcla de los reactivos. La reacción empieza inmediatamente que se mezclan los reactivos y de ordinario se termina en unas 3 a 4 horas. Alternativamente, la reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico inerte, como alcoholes alquílicos inferiores, por ejemplo metanol, etanol y análogos, éteres, dioxano, tetrahidrofurano, hidrocarburos, por ejemplo benceno,
- 15.
  - 20.
  - 25.



- tolueno, etc. Cuando se usa disolvente, la reacción puede efectuarse formando primeramente una suspensión de los compuestos de quinazolina en el disolvente y tratándola con amoníaco gaseoso o una amina. La suspensión del compuesto de quinazolina se forma por simple agitación de una mezcla del compuesto de quinazolina y el disolvente. En alternativa, el amoníaco o una amina apropiada pueden disolverse en un disolvente apropiado y añadirse a esta solución el compuesto de quinazolina. Los reactivos pueden usarse en cualquier proporción molar; pero se ha comprobado que es preferible usar unos 3 moles, por lo menos, del amoníaco o la amina por mol del compuesto de quinazolina. La reacción del compuesto de quinazolina con amoníaco o amina puede efectuarse a la temperatura de ebullición del amoníaco o la amina, a la temperatura ambiente o a temperatura superior o inferior a la ambiente. Una gama preferida de temperatura es la de unos -7°C a 80°C. Una modalidad particularmente preferida del procedimiento que acaba de describirse comprende la preparación del 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- En otra modalidad de este invento, el derivado quinazolínico de la fórmula III anterior puede tratarse con una base, lo que hace que el compuesto quinazolínico experimente dilatación del anillo, para formar los correspondientes 4-óxidos de benzodiazepin-2-ona de la fórmula Ib anterior. Esta dilatación del anillo se efectúa de preferencia con una
- 25.



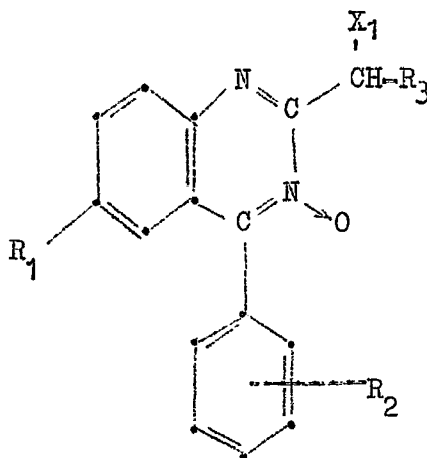
solución acuosa de una base fuerte, como un hidróxido de metal alcalino tal, por ejemplo, el hidróxido sódico o potásico. La reacción se lleva a cabo de preferencia en un disolvente orgánico inerte, como un alcohol, por ejemplo etanol o metanol. La reacción puede desarrollarse a la temperatura ambiente o a temperatura superior o inferior a la ambiente, aunque se prefiere usar una temperatura elevada. Una temperatura apropiada es la que va desde más o menos la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

5.

10.

En otra modalidad particular de este invento, el derivado quinazolínico de la fórmula III anterior puede primeramente convertirse en el correspondiente compuesto quinazolínico de la fórmula general

15.



(IV)

donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $X_1$  tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

20.

= 7 = 317893



- por tratamiento con una base fuerte, más especialmente una base fuerte débilmente nucleofila, como por ejemplo un alcoholato terciario de metal alcalino, de preferencia un alcoholato de alquilo inferior, como el butóxido terciario sódico o
5. potásico, el amilato terciario sódico o potásico, etc.; un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro sódico, etc.; un metiuro trifenílico de metal alcalino, por ejemplo trifenilmetiuro sódico, etc.; o una amida secundaria de metal alcalino, por ejemplo dietilamida sódica, etc. La reacción
10. que conduce a la formación de los compuestos de la fórmula IV anterior se lleva a cabo de preferencia con un mol, aproximadamente, de la base fuerte por mol del derivado quinazolínico, aunque, si se desea, el compuesto quinazolínico puede usarse en exceso. La reacción puede efectuarse en cualquier disolvente orgánico inerte, como por ejemplo éteres, dioxano, tetrahidrofurano, hidrocarburos como el benceno, el tolueno, etc. La reacción puede desarrollarse a la temperatura ambiente o a temperatura superior o inferior a la ambiente. Sin embargo, se prefiere efectuar la reacción a temperatura entre unos
15.  $-30^{\circ}\text{C}$  y  $+30^{\circ}\text{C}$ . Los compuestos de la fórmula IV anterior son lábiles a las bases y pueden ser convertidos en compuestos de la fórmula Ib anterior por empleo de un gran exceso molar de una base fuerte.

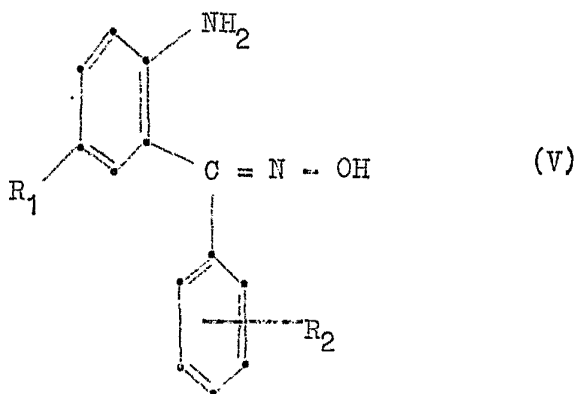
25. Los compuestos de la fórmula IV anterior pueden ser convertidos, de manera conocida, en compuestos de la fórmula



Ia por tratamiento con amoniaco o con una alquilamina o alkenilamina, y a compuestos de la fórmula Ib por tratamiento con un hidróxido acuoso de metal alcalino.

5. El derivado quinazolínico de la fórmula II puede prepararse haciendo reaccionar una alfa-oxima o una beta-oxima de la fórmula

10.



15.

donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado expuesto antes,

con un aldehído de la fórmula





donde  $R_3$ ,  $X_1$  y  $X_2$  tienen el significado expuesto antes.

- Esta reacción puede efectuarse utilizando como medio reaccional el aldehído de la fórmula VI. Sin embargo, puede efectuarse también en un disolvente orgánico inerte, de preferencia uno en el que la oxima sea fundamentalmente soluble, por ejemplo un alcohol inferior, como el metanol, el etanol o análogos, éter, dioxano, tetrahidrofurano, éter omega, omega-dimetoxi-dietílico, un hidrocarburo como el benceno, el tolueno, etc. La reacción puede desarrollarse a la temperatura ambiente, a temperaturas elevadas o por debajo de la temperatura ambiente. Cuando se hace reaccionar una alfa-oxima de la fórmula V, es conveniente agregar al medio reaccional una sal de metal pesado. La parte aniónica de la sal de metal pesado no es crítica y puede derivarse tanto de un ácido orgánico como de un ácido inorgánico, pero de preferencia de estos últimos. Se ha comprobado que es muy conveniente utilizar una sal cúprica, por ejemplo sulfato cúprico, o sea efectuar la reacción en presencia de una sal cúprica, por ejemplo sulfato cúprico. La cantidad de sulfato cúprico utilizada no resulta crítica, pero se ha comprobado que las sales cúpricas, como el sulfato cúprico, ejercen una influencia favorable en la reacción de la alfa-oxima de la fórmula V con un aldehído de la fórmula VI. La reacción de un compuesto de la fórmula VI con una beta-oxima de la fórmu-
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.



- La V se efectúa convenientemente en presencia de una sal de metal pesado, tal como se ha descrito antes para la alfa-oxima, o en presencia de un catalizador básico o ácido. La cantidad de catalizador presente no es crítica. Además, el catalizador puede ser inorgánico u orgánico; por ejemplo, un catalizador básico apropiado es la piridina o análogos, y catalizadores ácidos apropiados son los ácidos halohídricos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido acético o análogos. Un reactivo preferido es el dihaloacetaldehído.
5. Aunque puede usarse cualquier dihaloacetaldehído, es conveniente emplear dicloroacetaldehído. El dicloroacetaldehído puede utilizarse tanto en forma destilada como en forma polimérica. La reacción puede efectuarse utilizando el dihaloacetaldehído como medio reaccional. La gama de temperatura preferida es de unos 0°C a unos 30°C.
- 10.
- 15.

- En alternativa, los compuestos de la fórmula III pueden prepararse a partir de las alfa-oximas de la fórmula V tratando la alfa-oxima con acetona, en presencia de una sal de metal pesado como se ha descrito antes, con lo cual se forma un 3-óxido de 2,2-dimetil-1,2-dihidroquinazolina, y en un paso siguiente, substituyendo los dos grupos metílicos por hidrógeno y dihaloalquilo, mediante calentamiento del compuesto dimetílico con un dihaloacetaldehído, y eliminando simultáneamente, por destilación la acetona formada, con lo que se forma un compuesto de la fórmula III.
- 20.
- 25.



Los ejemplos que siguen ilustran más plenamente la nueva preparación de este invento. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados y todos los puntos de fusión están corregidos.

5. EJEMPLO 1.

10. Dajo un condensador de hielo seco, se agitó durante  $2\frac{1}{2}$  horas una solución de 3,4 g (10 milimoles) de 3-óxido de 6-cloro-2-diclorometil-1,2-dihidro-4-fenilquinazolina en 100 cc de metilamina líquida y luego se dejó evaporar despacio la metilamina durante la noche. Se disolvió el residuo en 200 cc de cloruro de metileno, se lavó la solución con una mezcla de 50 cc de solución de carbonato sódico al 10% y 50 cc de hielo y se secó sobre sulfato sódico la fase de cloruro de metileno. Se eliminó el disolvente en vacío para formar un aceite amarillo, del que, por adición de éter, se obtuvo 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 220-230° (se derrite a 190°). La recristalización en unos 15 cc de etanol dio el producto puro, de punto de fusión 236-241°. El material de partida puede prepararse como sigue:

20. A). Se despolimerizó polímero de dicloroacetaldehído calentando 200 g del polímero comercial en un baño de aceite a 160° y recogiendo el destilado. La fracción hirviente entre 90 y 120°, que ascendía a 171,5 g (1,52 moles), se combinó con 492,5 g (2 moles) de beta-oxima de 2-amino-25. 5-cloro-benzofenona en 1,3 litros de etanol. Se calentó



esta mezcla en baño de vapor por unos 5 minutos y en este tiempo empezó a cristalizar el producto. Luego se enfrió la mezcla en el refrigerador, se recogió el 3-óxido de 6-cloro-2-dicloro-metil-1,2-dihidro-4-fenil-quinazolina, de color amarillo brillante, y se le lavó sucesivamente con pequeñas porciones de etanol, éter y éter de petróleo; punto de fusión 200-201°. Por recristalización en tetrahidrofurano/agua se obtuvo, en forma de agujas amarillas, una muestra analítica del producto, de punto de fusión 203-206°.

10. B). Se calentó en reflujo durante 20 minutos una solución de 10 g (40,5 milimoles) de beta-oxima de 2-amino-5-clorobenzofenona en 100 cc de acetona que contenían 2 gotas de ácido acético glacial. Se enfrió la mezcla reaccional hasta 0° y se recogió el producto, 3-óxido de 6-cloro-1,2-dihidro-2,2-dimetil-4-fenilquinazolina, en forma de un sólido amarillo. Por cristalización en cloruro de metileno/acetona, se obtuvo una muestra analítica en forma de varillas amarillas, de punto de fusión 221-222°.

20. Se calentó durante 30 minutos una mezcla de 14,3 g (50 milimoles) de 3-óxido de 6-cloro-1,2-dihidro-2,2-dimetil-4-fenilquinazolina, 150 cc de etanol y 6,78 g de dicloroacetaldehído polímero (que contenían 60 milimoles de dicloroacetaldehído monómero) y en dicho tiempo se destilaron 70 cc de disolvente. Se enfrió la mezcla residual, se separó por filtración el pro-



ducto cristalino amarillo, 3-óxido de 6-cloro-2-diclorometil-1,2-dihidro-4-fenilquinazolina, y se le lavó con éter y éter de petróleo; punto de fusión 205-207°.

EJEMPLO 2.

5.

En una suspensión de 10 g (29 milimoles) de 3-óxido de 6-cloro-2-diclorometil-1,2-dihidro-4-fenilquinazolina en 250 cc de metanol se hizo burbujear metilamina gaseosa durante 5 horas. El calor de la reacción puso el metanol en reflujo. Se formó una solución límpida, que se dejó reposar a la temperatura ambiente durante 11 horas y luego se concentró en vacío. Se distribuyó el residuo entre 250 cc de cloruro de metileno y 250 cc de solución de carbonato sódico al 10%. Se secó la fase de cloruro de metileno sobre sulfato sódico y se la concentró en vacío para obtener 11,9 g de un sólido de color anaranjado. Se trató éste con éter y se obtuvo 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina. La re-cristalización en etanol dio el producto puro, de punto de fusión 236-236,5°.

10.

15.

20.

EJEMPLO 3.

A una solución de 13,6 g (40 milimoles) de 3-óxido de 6-cloro-2-diclorometil-1,2-dihidro-4-fenilquinazolina en 500 cc de tetrafurano seco, enfriada en un baño de hielo seco/acetona, se añadieron 4,48 g (40 milimoles) de butóxido



- potásico terciario. Se apartó la mezcla del baño refrigerador y se la dejó reposar durante la noche a la temperatura ambiente. Luego se la filtró en Kieselgur y se concentró el filtrado en vacío, para obtener un aceite amarillo, que fue
5. disuelto en cloruro de metileno y lavado por tres veces con agua y luego con salmuera. Se secó sobre sulfato sódico la solución de cloruro de metileno y se la filtró en alúmina. Se concentró el efluente en vacío y se cristalizó el residuo en éter y luego en ciclohexano, para obtener 3-óxido de
10. 6-cloro-2-clorometil-4-fenilquinazolina, de punto de fusión 109-112°.

- El 3-óxido de 6-cloro-2-clorometil-4-fenilquinazolina obtenido puede tratarse, de manera conocida, ya sea con metilamina, para obtener 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-
15. -fenil-3H-1,4-benzodiazepina, ya sea con hidróxido sódico acuoso, para obtener 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

EJEMPLO 4.

- Se trató con 60 cc de hidróxido sódico acuoso 1-n
20. una suspensión de 10 g (29,2 milimoles) de 3-óxido de 6-cloro-2-diclorometil-1,2-dihidro-4-fenilquinazolina en 300 cc de etanol en reflujo. Se calentó esta mezcla en reflujo durante 35 minutos, se la enfrió en hielo y se la concentró en vacío. El residuo se distribuyó entre 200 cc de cloruro de



metileno y 200 cc de agua. Después de acidificar la mezcla con ácido acético, se separó la fase de cloruro de metileno y se lavó la fase acuosa con 50 cc de cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno, combinados, se lavaron con 200 cc de agua y se secaron sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente en vacío dio el producto, 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 225-230° (descomposición).

5.

10.

EJEMPLO 5.

Se agitó durante una noche, a temperatura ambiente, una mezcla de 40 g (0,114 moles) de 3-óxido de 2-diclorometil-1,2-dihidro-6-nitro-4-fenilquinazolina, 112 cc de hidróxido sódico acuoso 3-n y 1,2 litros de etanol. Se diluyó esta mezcla con 1,2 litros de agua y se la acidificó con 38 cc de ácido clorhídrico 3-n. Se recogió el precipitado y se le secó. Luego se calentó este material en reflujo durante 4 horas, con 250 cc de etanol, se enfrió la mezcla y se recogió el producto, 4-óxido de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 208-218° (descomposición).

15.

20.

El material de partida puede prepararse de la manera siguiente:



- A) A una solución, filtrada, de 10 g de dicloroacetaldehído polimérico en 50 cc de etanol se agregaron 3,7 g (15,6 milimoles) de beta-oxima de 2-amino-5-nitrobenzofenona. Se calentó la mezcla hasta ebullición y luego se la dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se recogió el precipitado y se obtuvo 3-óxido de 2-diclorometil-1,2-dihidro-6-nitro-4-fenilquinazolina, en forma de un producto amarillo, de punto de fusión 215-230° (descomposición).
- 5.
- B) Se destiló el disolvente de una mezcla de 75 cc (0,66 moles) de dicloroacetaldehído destilado, 100 g (0,337 moles) de 3-óxido de 1,2-dihidro-2,2-dimetil-6-nitro-4-fenilquinazolina, 0,8 cc de ácido clorhídrico concentrado y 1 litro de etanol. Durante 25 minutos se recogieron 360 cc de destilado. Se enfrió el residuo en hielo y se recogió el producto sólido y amarillo, lo que dio 3-óxido de 2-diclorometil-1,2-dihidro-6-nitro-4-fenilquinazolina, de punto de fusión 239-241° (oscurecimiento a 220-230°).
- 10.
- 15.



= 17 =

317893

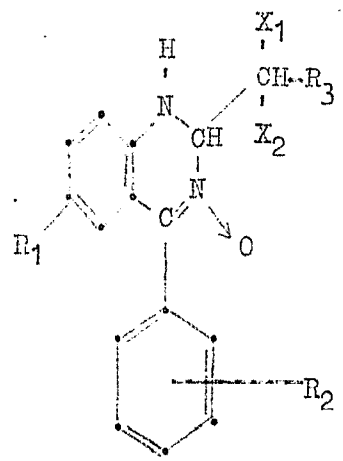
N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades estadounidenses nº 400 193 del 29 de septiembre de 1964 y nº 415 793 del 3 de diciembre de 1964, existiendo en

5. ambas unidad de invención.

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar un derivado quinazolínico de la fórmula general

10.

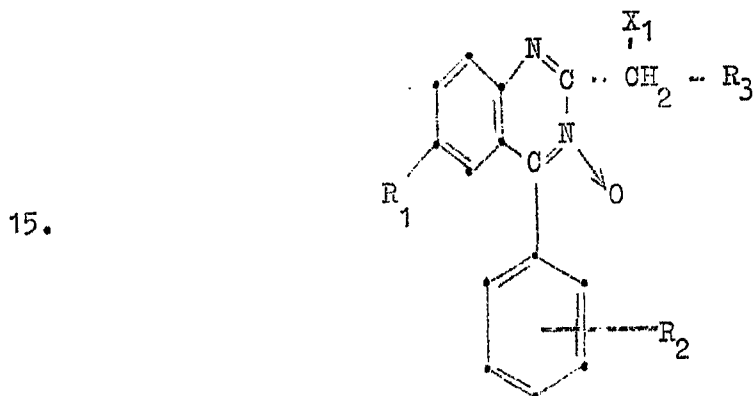




5. donde  $R_1$  representa hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxí, nitro, trifluorometilo, ciano o alkiltio,  $R_2$  representa hidrógeno o halógeno,  $R_3$  representa hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono y  $X_1$  y  $X_2$  representan halógeno,

con amoniaco, una alquilamina o alkenilamina o un hidróxido acuoso de metal alcalino.

10. 2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar primeramente el material de partida con una base fuerte, lo que da un compuesto de la fórmula general

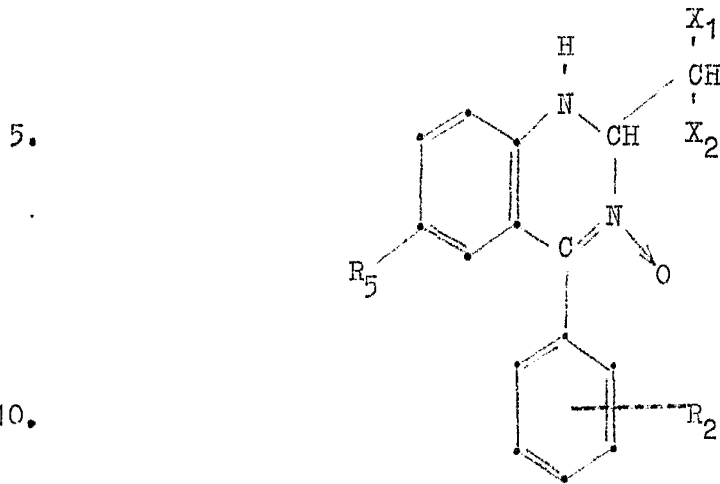


donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $X_1$  tienen el significado expuesto en la reivindicación 1,

20. y en tratar este último con amoniaco, una alquilamina o alkenilamina o un hidróxido acuoso de metal alcalino.



3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque consiste en tratar un compuesto de la fórmula general



15. donde  $R_2$  representa hidrógeno o halógeno,  $R_5$  representa hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano o alquiltio y  $X_1$  y  $X_2$  representan halógeno, con amoníaco o con una alquilamina.

20. 4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque consiste en tratar con metilamina 3-óxido de 6-cloro-2-diclorometil-1,2-dihidro-4-fenil-quinazolina.

317893



5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque consiste en tratar con hidróxido sódico acuoso 3-óxido de 6-cloro- o 6-nitro-2-diclorometil-1,2-dihidro-4-fenilquinazolina.
5. 6. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado porque consiste en tratar 3-óxido de 6-cloro-2-diclorometil-1,2-dihidro-4-fenil-quinazolina con butóxido potásico terciario y en hacer reaccionar el 3-óxido de 7-cloro-2-clorometil-4-fenil-quinazolina resultante con metilamina o con hidróxido sódico acuoso.
10. 7. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 20 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 28 de septiembre de 1965

P.a. JAIME ISERN

R. P.