

RAN 4008/71-01

320299

-2016



320299

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

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

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

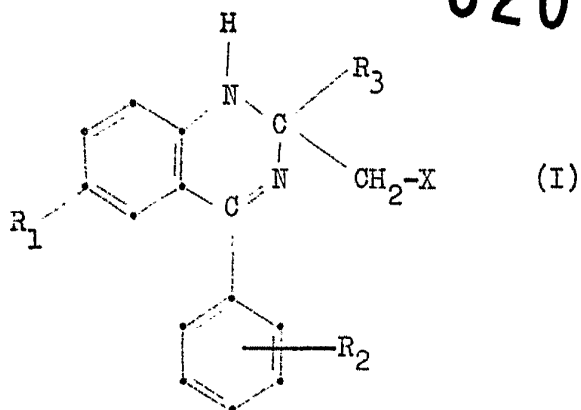
Este invento se refiere a un nuevo procedimiento
para la preparación de derivados de benzodiazepina y a nuevos
derivados de benzodiazepina asequibles por dicho procedimien-
to.

5. El procedimiento de este invento consiste en tratar
un derivado de quinazolina de la fórmula general

**POOR
QUALITY**

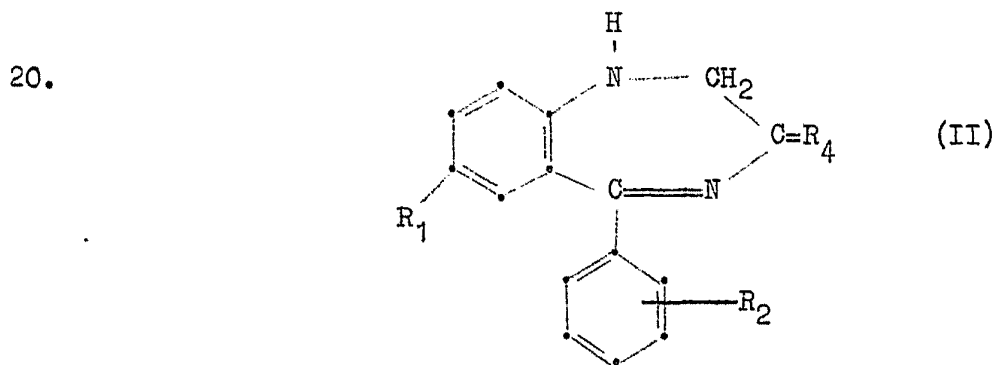


320299



10. donde R_1 representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, trifluorometilo, ciano o alquiltio inferior, R_2 representa hidrógeno o halógeno, R_3 representa alquilo inferior y X representa halógeno,

15. o un 3-óxido del mismo, en condiciones anhidras, con más de un mol de una base fuerte por mol del derivado de quinazolina y, si se desca, en tratar un compuesto obtenido, de la fórmula general





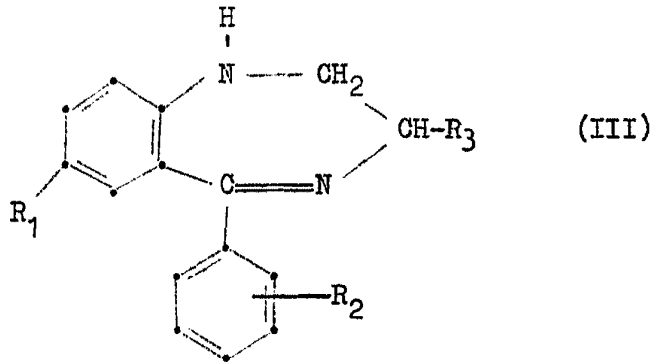
320299

donde R_1 y R_2 tienen el significado expuesto antes y R_4 representa un radical alquilidónico inferior,

o un 4-óxido del mismo, con un agente reductor, formando un

5. compuesto de la fórmula general

10.



15.

donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado expuesto antes,

y, si se desea, en transformar cualquier producto de la reacción en una sal de adición de ácido.

20.

Según aquí se usa, alquilo inferior y alquilidónico inferior comprenden los grupos hidrocarburos saturados, tanto de cadena recta como de cadena ramificada, con 1 a 7 átomos de carbono, como metilo, etilo, isopropilo y análogos. La expresión "halógeno" comprende todos los cuatro halógenos, o sea

25.

bromo, cloro, flúor e yodo. Cuando la porción R_1 comprende

320299²



halógeno, se prefieren el bromo o el cloro. Lo mismo cabe decir del símbolo X. Cuando la porción R_2 comprende un átomo de halógeno, se prefieren el cloro o el flúor.

- Como se ha dicho antes, el tratamiento del derivado
5. quinazolínico de la fórmula I con la base fuerte se efectúa con más de un mol de esta última, es decir, con un exceso de dicha base. Si se usa menos de un mol, resulta un compuesto tricíclico, el cual, espontáneamente o por aplicación de calor, se isomeriza formando un 4-óxido de 7- R_1 -5-(R_2 -fenil)-3-alquil-
10. -5H-1,4-benzodiazepina.

- Se prefiere utilizar por lo menos dos moles de la base fuerte, tal como, por ejemplo, un alcoholato terciario de metal alcalino; por ejemplo, alcoholatos de alquilo inferior, como butóxido terciario sódico o potásico y anilato
15. terciario sódico o potásico; un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro sódico, etc; un metiuro trifenílico de metal alcalino, por ejemplo metiuro de trifenil-sodio, etc.; o una amida secundaria de metal alcalino, por ejemplo dietilamida sódica, etc. La reacción se lleva a cabo apropiadamente
20. en un disolvente inerte, como el éter, el tetrahidrofurano, el dioxano y análogos.

- Los compuestos de la fórmula II anterior pueden ser convertidos en compuestos de la fórmula III anterior por métodos conocidos de reducción; por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica con níquel de Raney.
- 25.

320299



Los compuestos de las fórmulas II y III forman sales de adición ácidas con los ácidos orgánicos o con los ácidos inorgánicos, como el ácido acético, el ácido succínico, el ácido metansulfónico, el ácido para-toluensulfónico, el ácido maléico, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico o análogos.

Los compuestos de la fórmula II se caracterizan por la presencia de un enlace doble exocíclico. Son compuestos nuevos, que, junto con sus sales aceptables farmacológicamente, resultan útiles como anticonvulsivos y, por lo tanto, forman parte de este invento. Se los puede usar como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos 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 los preparados pueden usarse sustancias que no reaccionen con los compuestos, tales como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, poli-alquilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, gregalas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, emulsiones o suspensiones). Si se desea, pueden estar esterilizados y/o contener sustancias coadyuvantes, como agentes de preservación, agentes esta-

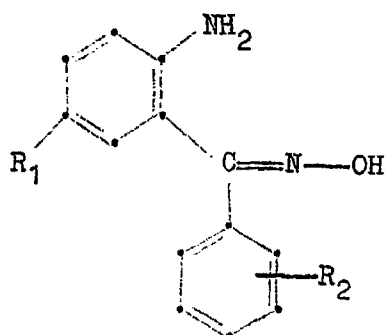
320299



bilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.

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

10.

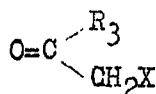


(IV)

15.

donde R_1 y R_2 tienen el significado expuesto antes,

20. con una cetona de la fórmula general



(V)

320299



donde R_3 tiene el significado expuesto
antes.

- Esta reacción puede efectuarse utilizando la cetona de la fórmula V como medio de reacción. Sin embargo, también puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico inerte, de preferencia uno en el que la oxima sea prácticamente 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 o análogos. La reacción puede efectuarse a temperatura ambiente, con temperaturas elevadas o con temperaturas por debajo de la ambiente. Cuando se hace reaccionar una alfa-oxima de la fórmula IV, es conveniente añadir al medio reaccional una sal de metal pesado. La parte aniónica de la sal de metal pesado no es crítica y puede derivarse de un ácido orgánico o inorgánico, a ser posible de este último. Se ha comprobado que es muy conveniente utilizar una sal cúprica, por ejemplo sulfato cúprico, es decir, efectuar la reacción en presencia de una sal cúprica, por ejemplo sulfato cúprico. La cantidad de sulfato cúprico utilizada no parece ser crítica; pero se ha comprobado que las sales cúpricas como el sulfato cúprico ejercen influencia favorable en la reacción de la alfa-oxima de la fórmula IV con una cetona de la fórmula V. La reacción de un compuesto de la fórmula V con una beta-oxima de la fórmula IV se efectúa conveniente-



mente en presencia de una sal de metal pesado, tal como se ha descrito antes para la alfa-oxina, o bien en presencia de un catalizador básico o ácido. La cantidad de catalizador presente no es crítica. Además, el catalizador puede ser inorgánico

5. 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.

Los ejemplos que siguen ilustran más plenamente

10. el invento. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados, y todos los puntos de fusión están corregidos.

E J E M P L O 1.

15.

A una suspensión de 3,2 g (10 milinoles) de 3-óxido de 6-cloro-2-clorometil-1,2-dihidro-2-metil-4-fenilquinazolina en 250 cc de éter se añadieron 3,0 g (27 milinoles) de butóxido potásico terciario. Se agitó la mezcla durante 1/2

20. hora y se le añadieron 100 cc de solución de bicarbonato sódico al 10%, 100 cc de agua y 100 cc de cloruro de metileno. Después de haber equilibrado la mezcla, se separó por filtración un sólido anaranjado y se apartó la fase orgánica. Se secó ésta sobre sulfato sódico y se la concentró
25. en vacío. El residuo, combinado con el sólido anaranjado



anterior y recristalizado en etanol, dio el producto 4-óxido de 7-cloro-1,2-dihidro-3-metilen-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 153-162° (descomposición). La recristalización en acetato de etilo dio agujas anaranjadas, de punto de fusión 157-163° (descomposición).

5. Se redujo con hidrógeno, a la temperatura ambiente y con presión atmosférica, utilizando 3 g de níquel Raney húmedo como catalizador, una solución de 2,0 g (6,23 milimoles) de 4-óxido de 7-cloro-1,2-dihidro-3-metilen-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 75 cc de etanol. El volumen de hidrógeno consumido fue de 367 cc (alrededor de 15 milimoles). Se neutralizó la mezcla reaccional con amoníaco, se separó el catalizador por filtración y se concentró el filtrado en vacío, con lo que quedó un alquitrán amarillo. Se disolvió éste en 100 cc de cloruro de metileno, se lavó la solución con 100 cc de solución de bicarbonato sódico al 10% y se la secó sobre sulfato sódico. El residuo que quedó después de la evaporación del disolvente fue disuelto en éter y filtrado en 50 g de alúmina. Se recogieron los primeros 200 cc, se concentraron en vacío y se cristalizó el residuo en hexano, lo que dio 7-cloro-2,3-dihidro-3-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 110-117°.

El material de partida puede prepararse como sigue:

25. Se calentaron en reflujo durante 2 horas la alfa-



- oxina de 2-amino-5-clorobenzofenona (10 g), acetona (100 cc) y pentahidrato de sulfato cúprico (0,5 g), molido finamente, Empieza a cristalizar pronto un producto amarillo. Se enfría la mezcla reaccional hasta temperatura ambiente y se separa por filtración dicho producto. Se vuelve a suspender éste en agua (75 cc), se filtra y se lava con agua para eliminar el sulfato de cobre, con lo que se obtiene 3-óxido de 6-cloro-1,2-dihidro-2,2-dimetil-4-fenilquinazolina en forma de prismas amarillos, de punto de fusión 200-220°.
- Se añadieron 3-óxido de 6-cloro-1,2-dihidro-2,2-dimetil-4-fenilquinazolina (200 g) y cloro-2-propanona (200 cc) a etanol (2 litros), benceno (0,5 litros) y ácido clorhídrico concentrado (2 cc). Luego se destiló el disolvente de la mezcla en una columna Vigreux. En el curso de 80 minutos, se recogieron 1,5 litros. Se enfrió entonces la mezcla reaccional, se la neutralizó con hidróxido amónico 2-n y se precipitó el producto con agua helada (1 litro). Se recogió el precipitado y se le lavó con etanol y luego con éter, lo que dio 3-óxido de 6-cloro-2-clorometil-1,2-dihidro-2-metil-4-fenilquinazolina en forma de un sólido amarillo, de punto de fusión 150-158° (con descomposición).



320299

EJEMPLO 2.

Se agitó durante 3 horas, con 5,5 g (50 milimoles) de butóxido potásico terciario, una solución de 15,25 g (50 milimoles) de 6-cloro-2-clorometil-1,2-dihidro-2-metil-4-fenilquinazolina en 300 cc de tetrahidrofurano seco. Luego se filtró la mezcla, de color pardo, en Celite y se la concentró en vacío hasta obtener un aceite anaranjado. De éste se obtuvo 7-cloro-1,2-dihidro-3-metilen-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 105-114° (descomposición). Una muestra recristalizada tres veces en metanol acuoso dio agujas amarillas, de punto de fusión 108-114° (descomposición).

Se redujo con hidrógeno, a temperatura ambiente y presión atmosférica, utilizando como catalizador 9 g de níquel Raney húmedo, una solución de 4,5 g (17,2 milimoles) de 7-cloro-1,2-dihidro-3-metilen-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 80 cc de etanol. El volumen de hidrógeno consumido fue de 477 cc (alrededor de 20 milimoles). Se separó el catalizador por filtración y se concentró el filtrado en vacío hasta obtener 4,9 g de un aceite rojo, que fue disuelto en 100 cc de cloruro de metileno y lavado con 100 cc de solución de carbonato sódico al 10%. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico y se la concentró en vacío. Se disolvió el residuo en éter y se filtró la solución en

320299



50 g de alúmina. Se concentraron en vacío los primeros 150 cc y se cristalizó el residuo en éter/hexano. La filtración de una solución etérea de este material en 50 g de alúmina y la cristalización del residuo en hexano dieron el

5. producto puro, 7-cloro-2,3-dihidro-3-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 121-124º.

E J E M P L O 3.

10. A una suspensión de 32,1 g (0,112 moles) de 3-óxido de 2-clorometil-1,2-dihidro-2-metil-4-fenilquinazolina en 1 litro de éter anhidro se añadieron 20 g (0,178 moles) de butóxido potásico terciario y se agitó la mezcla durante 1/2 hora a la temperatura ambiente. Luego se añadieron
15. 750 cc de solución de bicarbonato sódico al 10% y se separó la capa etérea. Se extrajo la capa acuosa con 200 cc de cloruro de metileno y las capas orgánicas, combinadas, se secaron sobre sulfato sódico. Se eliminaron los disolventes en vacío y se filtró el residuo en alúmina empleando
20. como eluyente cloruro de metileno. La purificación por recristalización en acetato de etilo/hexano dio el producto, 4-óxido de 1,2-dihidro-3-metilo-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, en forma de agujas anaranjadas, de punto de fusión 136-140º.
25. El material de partida puede prepararse como sigue:

320299



Se calienta en reflujo durante la noche oxima de 2-aminobenzofenona, de configuración no especificada (454 g), acetona (6 litros) y pentahidrato de sulfato cúprico (30 g, polvo fino). Se enfria la mezcla hasta la temperatura ambiente y se separa por filtración el material insoluble. Se concentra el filtrado en vacío hasta volumen reducido, se recoge el sólido de color amarillo pálido y, después de recrystalización en acetona, se obtiene 3-óxido de 1,2-dihidro-2,2-dimetil-4-fenilquinazolina, en forma de prismas de color amarillo pálido y punto de fusión 206-208°.

Se mezclaron 3-óxido de 1,2-dihidro-2,2-dimetil-4-fenilquinazolina (5,0 g), etanol (50 cc), cloroacetona (5 cc de grado técnico) y ácido clorhídrico concentrado (0,05 cc) y se destiló el disolvente durante 45 minutos, en cuyo período de tiempo se recogieron alrededor de 20 cc. Se enfrió la solución, se la neutralizó con hidróxido sódico 1-n y se la diluyó con agua hasta un volumen total de 60 cc aproximadamente. Se recogió el precipitado de color amarillo pálido, se lo lavó con agua y se lo recrystalizó por tres veces en acetato de etilo, lo que dio 3-óxido de 2-clorometil-1,2-dihidro-2-metil-4-fenilquinazolina, en forma de baquetas de color amarillo pálido y punto de fusión 158-161° (con descomposición).



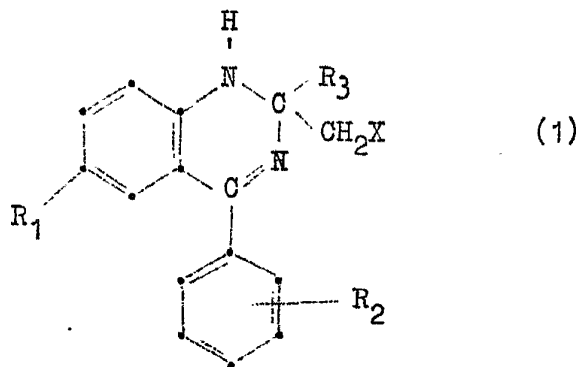
220
320299

N O T A

Hecha la descripción del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense núm. 415.793, depositada el 3 de Diciembre de 1.964.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina, caracterizado porque consiste en tratar un derivado de quinazolina de la fórmula general

10.



15.

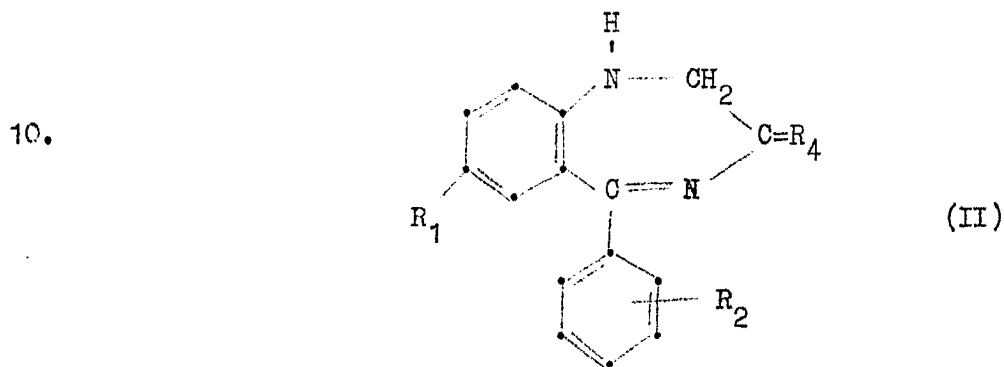
donde R₁ representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, trifluorometilo, ciano o alquiltio inferior, R₂ representa hidrógeno

320299



o halógeno, R_3 representa alquilo inferior y
X representa halógeno,

- o un 3-óxido del mismo, en condiciones anhidras, con más de un mol de una base fuerte por mol del derivado quinazolínico,
5. y, si se desea, en tratar un compuesto obtenido, de la fórmula general



15.

donde R_1 y R_2 tienen el mismo significado expuesto antes y R_4 representa un radical alquiledónico inferior,

20. o un 4-óxido del mismo, con un agente reductor y, si se desea, en transformar cualquier producto de la reacción en una sal de adición de ácido.

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse, en calidad de base fuerte, por
25. lo menos dos moles de un alcoholato terciario de metal alcalino,



de un hidruro de metal alcalino, de un necturo trifonílico de metal alcalino o de una amina secundaria de metal alcalino.

3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado por usarse, en calidad de base fuerte, hidruro sódico, butóxido sódico, terciario o butóxido potásico terciario.
5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse, en calidad de agente reductor, hidrógeno en presencia de níquel Raney.
10. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, caracterizado por usarse, en calidad de material de partida, 3-óxido de 6-cloro-2-clorometil-1,2-dihidro-2-metil-4-fenil-quinazolina.
15. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, caracterizado por usarse, en calidad de material de partida, 6-cloro-2-clorometil-1,2-dihidro-2-metil-4-fenil-quinazolina.
- 20.



320299

7. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 17 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 2 DIC. 1965

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

P. C.

JAIME ISERN

P. P.