

RAN 4008/90



334296

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 BENZOFENONIMI-
NAS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIE.
S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

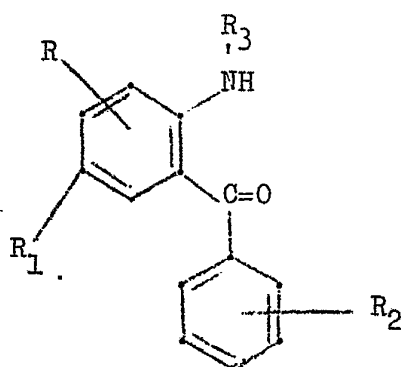
Este invento se refiere a un nuevo procedimiento
químico para preparar derivados de benzofenona, y más parti-
cularmente iminas de 2-aminobenzofenona, que pueden convertirse
con facilidad en 1,4-benzodiazepinas de utilidad terapéutica.

5. El nuevo procedimiento de este invento implica tratar
un compuesto de la fórmula

POOR
QUALITY



5.



I

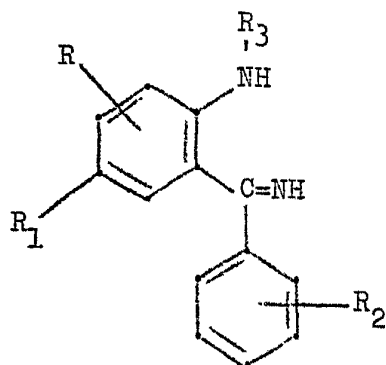
10.

en la que R y R₁ r presentan hidrógeno, halógeno, ni-
tro, trifluorometilo o alquilo inferior; R₂ represen-
ta hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo de C₃-
C₆ o cicloalquilo de C₃-C₆/alquilo inferior,
con amoníaco, para preparar asi las 2-aminobenzofenoniminas

15.

antes mencionadas, de la fórmula

20.



II



donde R , R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que antes.

Se obtienen resultados particularmente ventajosos cuando la reacción anterior se efectúa bajo presión.

5. La expresión "halógeno", tal como se usa en toda esta descripción, se entiende que denota todas sus cuatro fórmulas; a saber, flúor, bromo, yodo y cloro, a menos que se indique otra cosa. La expresión "alquilo inferior", tal como aquí se usa, representa un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada, como metilo, etilo, isopropilo, butilo y análogos, con 7 átomos de carbono a lo sumo. La expresión "cicloalquilo de C_3-C_6 " designa un grupo tal como ciclopentilo, ciclohexilo (de preferencia, ciclopropilo) y análogos. La frase "cicloalquilo alquilo de C_3-C_6 -alquilo inferior" abarca un grupo tal como ciclopentilmetilo, ciclopropil-etilo y, con ventaja, ciclopropil-metilo, etc.
- 10.
- 15.

En una modalidad preferida, R_1 , en las fórmulas I y II anteriores, es halógeno (con ventaja, cloro), o nitro. En una modalidad todavía más preferida, R_1 en las fórmulas I y II anteriores es halógeno (con ventaja, cloro) mientras que R y R_2 son ambos hidrógeno. Se da la máxima preferencia a los compuestos conformes a la última configuración estructural en los que R_3 es alquilo inferior.

20.

El tratamiento de un compuesto de la fórmula I anterior con amoníaco se efectúa preferentemente en presencia de cualquier disolvente orgánico inerte apropiado, tal como

25.



son los alcoholes inferiores, por ejemplo metanol, etanol, etc.

No obstante dicho tratamiento puede efectuarse también sin empleo de medio disolvente.

5. En un aspecto de procedimiento particularmente útil del invento que aquí se expone, se utiliza un alcohol inferior (de preferencia, metanol) como medio en que se realiza la conversión de los compuestos de la fórmula I en compuestos de la fórmula II.
10. Se ha descubierto que los máximos rendimientos de compuestos de la fórmula II anterior se obtienen si se halla presente un catalizador durante la condensación de los compuestos de la fórmula I anterior con amoniaco. Catalizadores preferidos son los que se han definido como ácidos Lewis apróticos. Los ácidos Lewis apróticos son moléculas que carecen de protones y que son capaces de admitir pares de electrones (moléculas deficientes en electrones). Los ácidos Lewis apróticos se designan a veces en la especialidad como subs tancias aptas para utilizar como catalizadores en la reacción de Friedel-Crafts. Representantes de los ácidos Lewis apróticos utilizables para los fines de este invento son el trifluoruro bórico, el tetracloruro de titanio, el cloruro de aluminio, el cloruro férrico, el cloruro de zinc, el tricloruro de antimonio, el tetracloruro de estaño y análogos. Para los fines de este invento se prefiere especialmente el cloruro de zinc. La cantidad de ácido Lewis utilizada no es crítica. Sin

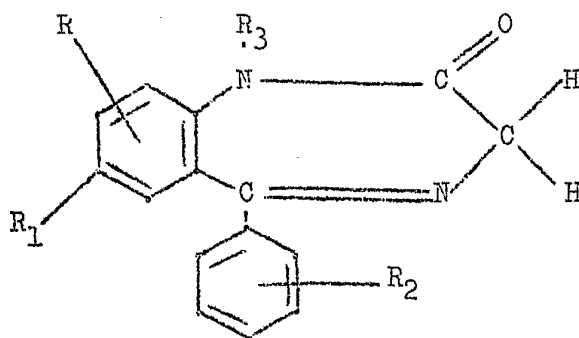


embargo, debe hallarse presente en cantidades suficientes para realizar la preparación de la imina de la fórmula II anterior con buenos rendimientos.

Como resulta evidente de lo que precede, la presión:

5. no es una característica crítica del procedimiento aquí descrito; pero es preferible efectuar el proceso bajo presión para lograr la utilización eficaz del amoníaco gaseoso. Cualquier presión apropiada que realice la deseada conversión de la acetona de la fórmula I anterior en la correspondiente imina de la fórmula II anterior queda incluida dentro del ámbito de este invento. Además, aunque el logro del procedimiento que aquí se revela no exige conducir la condensación dentro de una gama específica de temperatura, se prefiere efectuar la preparación de la imina de la fórmula II anterior a temperaturas elevadas.
- 10.
- 15.

Los compuestos de la fórmula II anterior son útiles en vista de la inesperada aptitud de convertirlos fácilmente en 1,4-benzodiazepin-2-onas, compuestos de utilidad terapéutica conocida. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula

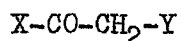


III

5.

donde R, R₁ y R₂ tienen el significado ya expuestos, mientras que R₂ es alquilo inferior y cicloalquilo,

10. pueden prepararse a partir del correspondiente compuesto de la fórmula II anterior por reacción de este último con un compuesto de la fórmula



IV

15. donde X o Y se eligen cada uno en el grupo constituido por el cloro, el bromo y el yodo, en presencia de una base tal como un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido sódico). X e Y, en la fórmula IV anterior, pueden representar cada uno átomos de halógeno iguales o diferentes. Así pues, dentro del ámbito de la

20. fórmula IV anterior se abarcan compuestos tales como el bromuro de cloroacetilo, el bromuro de bromoacetilo y análogos.



Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones del invento. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1

5. Se depositó una mezcla de 100 g de 2-amino-5-clorobenzofenona, 200 cc de metanol, 200 cc de amoníaco y 2 g de cloruro de zinc en una autoclave, que luego se cargó con una sobrepresión de 15 atmósferas de nitrógeno. Se calentó la mezcla reaccional a 150° durante 15 horas y se evaporó en vacío para eliminar el disolvente. El residuo que quedó se disolvió en diclorometano, se lavó con amoníaco diluido, se secó y se evaporó. Se disolvió el residuo en una pequeña cantidad de benceno y se cromatografió sobre 800 g de gel de sílice. Se utilizó benceno como eluyente hasta que las fracciones de 500 cc dieron menos de 1 g de material en la evaporación. Se cambió el eluyente por una mezcla de benceno y éter al 5% y, cuando se hubieron recogido 4 litros, se volvió a cambiar a éter al 100%. El eluyente etéreo dio, después de la evaporación, 2-amino-5-clorobenzofenonimina en forma de prismas de color amarillo pálido, fundentes a 73-74°.



EJEMPLO 2

Se depositó una mezcla de 100 g de 2-amino-5-nitrobenzofenona, 200 cc de metanol, 200 cc de amoníaco y 2 g de cloruro de zinc en una autoclave, que luego se cargó con una sobrepresión de 15 atmósferas de nitrógeno. Se calentó la mezcla reaccional a 160° durante 12 horas y luego se la enfrió y se la filtró, lo que dejó cristales amarillos. Los cristales amarillos así obtenidos se suspendieron en 650 cc de ácido clorhídrico 1-n y se añadieron 300 g de hielo. Se filtró la mezcla resultante, se hizo básico el filtrado con hidróxido amónico, a 5°, y luego se la extrajo con 3 x 100 cc de diclorometano. Se combinaron los extractos, se lavaron éstos, se socaron y se concentraron. La recrystalización a partir de una mezcla de benceno y éter de petróleo (de 30 a 60°) dio 2-amino-5-nitrobenzofenonimina en forma de prismas amarillos, fundentes a 152-154°.

EJEMPLO 3

Se depositó una mezcla de 97 g de 5-cloro-2-metilaminobenzofenona, 200 cc de amoníaco, 2 g de cloruro de zinc y 200 cc de metanol en una autoclave, que luego se cargó con una sobrepresión de 15 atmósferas de nitrógeno y se calentó durante 24 horas a 145°. Se evaporó la solución



resultante y se recogió el residuo en 300 cc de diclorometano. El medio resultante se lavó, se secó y se evaporó. La recrystalización del residuo en metanol dio 2-metilamino-5-clorobenzofenonimina, en forma de prismas amarillos, fundentes a 95-97°.

5. Una solución de 5 g (20,7 milimoles) de 5-cloro-2-metilaminobenzofenonimina en 50 cc de benceno se enfrió en un baño de hielo y se trató primeramente con 50 cc de hidróxido sódico 0,5-n y luego con una solución de 4,6 g (22,7 milimoles) de bromuro de bromoacetilo en 10 cc de benceno. Después de agitar la mezcla enérgicamente durante 15 minutos, se le añadieron 23 cc de hidróxido sódico 1-n. Se prosiguió la agitación durante 2 horas más, se separaron las capas formadas y la capa orgánica se lavó, se secó, se concentró y luego se cromatografió con benceno sobre 100 g de sílice. Cuando ya no se aisló más octona utilizando todavía benceno como eluyente, se cambió el eluyente por éter, el cual dio, en la evaporación, 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona en forma de prismas blancos. La recrystalización en éter dio el producto, que resultó tener un punto de fusión de 128-130°.

De la misma manera puede prepararse 2,3-dihidro-1-metil-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona a partir de 2-metilamino-5-nitrobenzofenonimina.



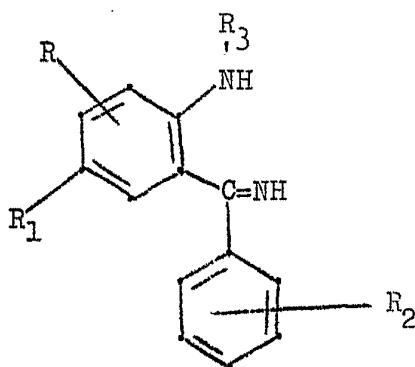
- 10 -

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense, serial nº 512.815 del 9 de Diciembre de 1965.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de benzofenoniminas de la fórmula general

10.



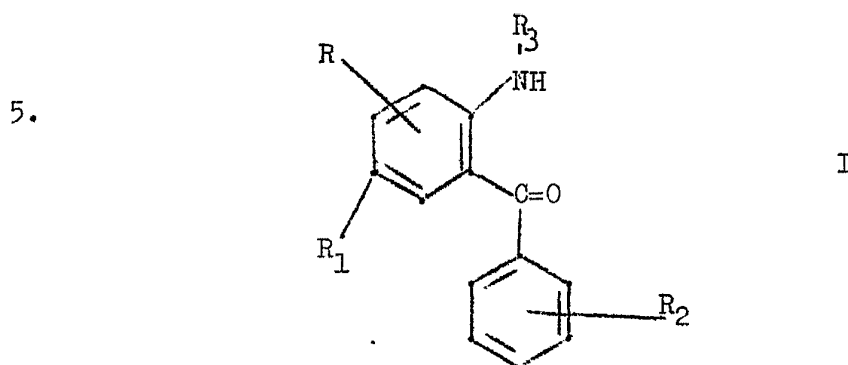
II

15.

en la que R y R₁ representan hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, nitro o trifluorometilo; R₂ representa hidrógeno o halógeno; y R₃ representa hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo de C₃-C₆ o



cicloalquilo de C_3-C_6 /alquilo inferior,
caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la
fórmula



10. en la que R, R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado
expuesto antes,
con amoníaco.

2. Un procedimiento como se define en la reivindi-
cación 1, caracterizado por usarse un material de partida de
15. la fórmula I en el que R_1 es halógeno, mientras R y R_2 son
ambos hidrógeno.

3. Un procedimiento como se define en la reivindi-
cación 2, caracterizado en que R_1 es cloro y R_3 es hidrógeno
o metilo.

20. 4. Un procedimiento como se define en las reivin-
dicaciones 1, 2 o 3, caracterizado por efectuarse la reacción
presencia de un ácido Lewis aprótico.



- 12 -

5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 4, caracterizado en que el ácido Lewis aprótico utilizado es el cloruro de zinc.

5. 6. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por efectuarse la reacción bajo presión.

7. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por efectuarse la reacción en presencia de un disolvente orgánico inerte.

10. 8. Un procedimiento para la preparación de benzofenoniminas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de doce hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 7 de Diciembre de 1966

p.a.

JAIMÉ ISEBA
S. P. A.

Firmado: LUIS REY PADILLA