

RAN 4008/91



334.297.

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

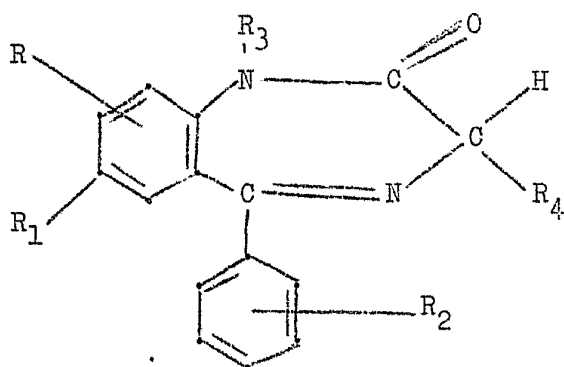
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZODIACEPINA"  
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.  
residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento  
químico para la preparación de derivados de 1,4-benzodiazepina,  
de valor medicinal, que pueden representarse por la fórmula  
general

POOR  
QUALITY



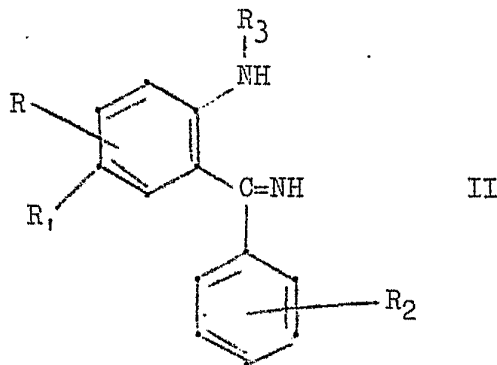
5.

en la que R y R<sub>1</sub> representan hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo o alquilo inferior; R<sub>2</sub> representa hidrógeno o halógeno; R<sub>3</sub> representa alquilo inferior, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>/alquilo inferior; y R<sub>4</sub> representa hidrógeno o alquilo inferior.

10.

El nuevo procedimiento de este invento implica hacer reaccionar una 2-aminobenzofenonimina de la fórmula

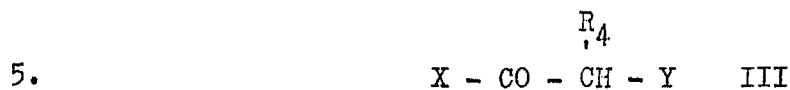
15.



20.



en la que R, R<sub>1</sub>, y R<sub>3</sub> tienen el significado expuesto antes, con un compuesto de la fórmula



en la que X e Y representan halógeno, de preferencia cloro, bromo o yodo, mientras que R<sub>4</sub> tiene el significado expuesto antes.

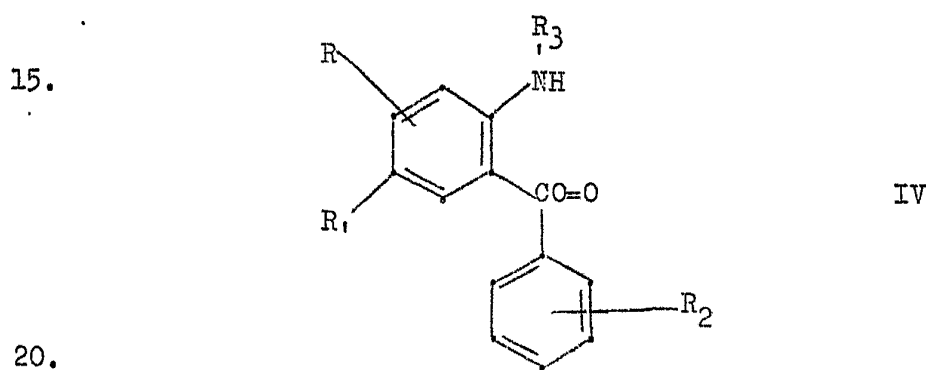
10. En la fórmula III anterior, X e Y pueden denotar átomos de halógeno iguales o diferentes. Así pues, dentro de la clase abarcada por la fórmula III anterior se contemplan compuestos tales como el bromuro de bromoacetilo, el bromuro de cloroacetilo, el yoduro de cloroacetilo y análogos.

15. La expresión "halógeno", tal como se emplea en toda esta descripción, se entiende que denota todas sus cuatro formas, o sea flúor, bromo, yodo y cloro, a menos que se indique otra cosa. La expresión "alquilo inferior", tal como aquí se la utiliza, 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<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" designa un grupo tal como ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilo (de preferencia) y análogos. En una



- modalidad preferida,  $R_1$ , en las fórmulas I y II anteriores, es en ambos casos halógeno (con ventaja, cloro) o nitro. En una modalidad más preferida,  $R_1$ , en las fórmulas I y II anteriores, es halógeno (con ventaja, cloro),  $R_3$  es, de preferencia, metilo y  $R$  es hidrógeno. En la modalidad más preferida,  $R_1$ , en la fórmula I anterior, es halógeno y lo más ventajosamente cloro,  $R$ ,  $R_2$  y  $R_4$  son todos hidrógeno y  $R_3$  es metilo. Cuando  $R_2$  es distinto de hidrógeno, de preferencia está unido al anillo 5-fenílico en la posición 2 de éste.
- 10.

El material de partida de la fórmula II anterior puede prepararse a partir de una 2-aminobenzofenona de la fórmula



en la que  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado expuesto antes,



por tratamiento del compuesto de la fórmula IV anterior últimamente mencionado con amoníaco, de preferencia bajo presión. La reacción que acaba de citarse se realiza con ventaja empleando un catalizador tal como un ácido de Lewis aprótico,

5. por ejemplo cloruro de zinc, y a temperaturas elevadas.

La reacción de un compuesto de la fórmula II anterior con un compuesto de la fórmula III anterior, para así preparar un compuesto de la fórmula I anterior, se realiza en presencia de una base. Entre las muchas bases aptas para los fines de este invento cabe incluir los hidróxidos de metal alcalino tales como el hidróxido sódico, los hidróxidos de metal alcalinotérreo y análogos. En un aspecto particularmente ventajoso del procedimiento de este invento, se emplean soluciones acuosas de hidróxidos de metal alcalino.

15. La temperatura y la presión no son críticas en la preparación de los compuestos de la fórmula I anterior a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula II anterior. Así, la conversión de los compuestos de la fórmula II anterior en los compuestos de la fórmula I anterior se desarrolla a la temperatura ambiente y a presión atmosférica o a temperatura superior o inferior a la ambiente y/o bajo presión. De preferencia, la reacción se lleva a cabo a temperatura inferior a la ambiente. En un aspecto particularmente preferido del procedimiento de este invento, la reacción últimamente citada se efectúa a temperatura de unos 0°C a unos 20°C, y más convenientemente a temperatura del orden de unos



- 5°C a unos 15°C. En la conversión de los compuestos de la fórmula II anterior en el correspondiente compuesto de la fórmula I anterior se utiliza preferentemente un disolvente orgánico inerte como medio para la reacción. Representantes de
5. los disolventes orgánicos inertes incluidos dentro del ámbito de este invento son los hidrocarburos aromáticos, tales como el benceno, el tolueno, el xileno y análogos, los hidrocarburos aromáticos clorados tales como el clorobenceno y análogos o cualquiera otro disolvente adecuado.
10. El ejemplo que sigue constituye una ilustración del procedimiento de este invento. Todas las temperaturas están señaladas en grados centígrados.

EJEMPLO

- En una autoclave, que luego se cargó con una sobre-
15. presión de 15 atmósferas de nitrógeno y se calentó durante 24 horas a 145°, 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. Luego se evaporó la solución resultante, se recogió el residuo en 300 cc de diclorometano
20. y el medio obtenido se lavó, se seco y se evaporó. La recristalización del residuo en metanol dio imina de 2-metilamino-5-clorobenzofenona, en forma de prismas amarillos, fundentes a 95-97°.



- Se enfrió en un baño de hielo una solución de 5 g (20,7 milimoles) de imina de 5-cloro-2-metilaminobenzofenona en 50 cc de benceno y se la trató primeramente con 50 cc de hidróxido sódico 0,5-n y después con una solución de 4,6 g (22,7 milimoles) de bromuro de bromoaceto 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 por dos horas más, se separaron las capas formadas y la capa orgánica se lavó, se secó, se concentró y luego se cromatografió sobre 100 g de sílice. Utilizando benceno, se recuperó 2-amino-5-clorobenzofenona, que se desechó. Cuando ya no se aisló más cetona, utilizando todavía benceno como eluyente, se cambió el eluyente por éter, el cual dio, al evaporarse, 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en forma de prismas blancos. La recristalización en éter dio el producto con punto de fusión de 128 a 130°.

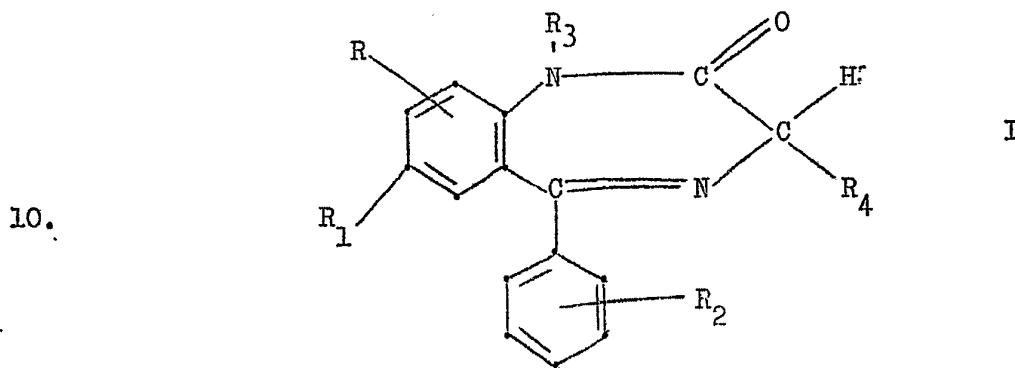
- De la misma manera puede prepararse 2,3-dihidro-1-metil-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona a partir de imina de 2-metilamino-5-nitrobenzofenona,



## 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 512.773 del 9 de Diciembre de 1965.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiacopina de la fórmula general

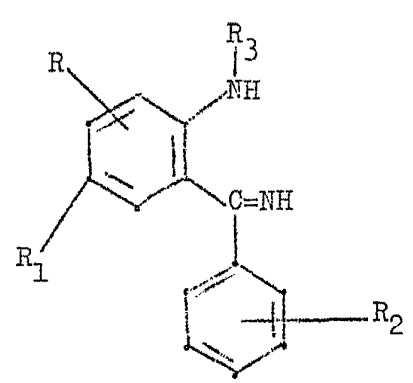


15. en la que R y R<sub>1</sub> representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro o alquilo inferior; R<sub>2</sub> representa hidrógeno o halógeno; R<sub>3</sub> representa alquilo inferior, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>/alquilo inferior; y R<sub>4</sub> representa hidrógeno o alquilo inferior,



caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula

5.



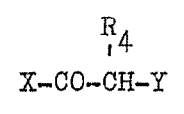
II

10.

en la que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado expuesto antes,

15.

con un compuesto de la fórmula



III



en la que X e Y representan halógeno, de preferencia bromo, cloro o yodo, mientras que  $R_4$  tiene el significado expuesto antes,

en presencia de una base.

5.                   2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse materiales de partida de las fórmulas II y III en los que  $R_1$  es halógeno o nitro;  $R$ ,  $R_2$  y  $R_4$  son todos hidrógeno; y  $R_3$  es hidrógeno o alquilo inferior.
10.                   3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, en el que  $R_1$  es cloro;  $R$ ,  $R_2$  y  $R_4$  son todos hidrógeno; y  $R_3$  es hidrógeno o metilo.
4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado por usarse materiales de partida de las fórmulas II y III en los que  $R_1$  es nitro;  $R$ ,  $R_2$  y  $R_4$  son todos hidrógeno; y  $R_3$  es hidrógeno o metilo.
15.                   5. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado en que la base utilizada es un hidróxido de metal alcalino.
20.                   6. Un procedimiento como se define en la reivindicación 5, caracterizado en que el hidróxido de metal alcalino que se utiliza es el hidróxido sódico.



7. Un procedimiento para la preparación de benzo-  
diazepina.

Según se describe y reivindica en la presente  
memoria descriptiva que consta de 11 hojas foliadas y escri-  
5. tas a máquinas por una sola cara.

Madrid, a 7 de Diciembre de 1966

p.a.

Firmado: LUIS REY PADILLA