

RAN 4008/99

341.311

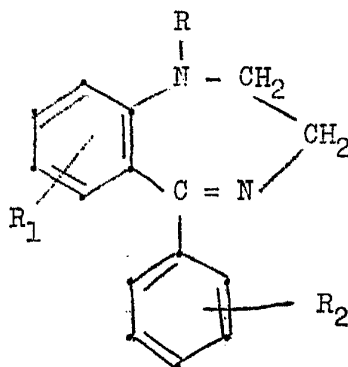
341311

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
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
para la preparación de compuestos de la fórmula general

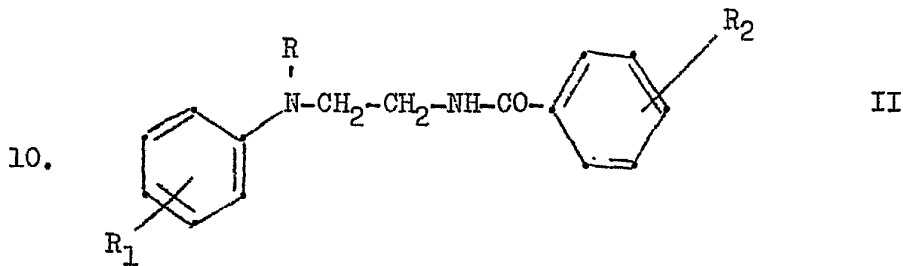


POOR
QUALITY

341311



- donde R representa alquilo inferior, R₁ representa hidrógeno, cloro, bromo, nitro o trifluorometilo y R₂ representa hidrógeno o halógeno, y de las sales de adición de ácido de dichos compuestos, procedimiento que comprende ciclizar un compuesto de la fórmula general
- 5.



15. donde R, R₁ y R₂ tienen el mismo significado que se ha expuesto en la fórmula I anterior, en presencia de un sistema deshidratante y, si se desea, transformar el producto obtenido en una sal de adición de ácido.

20. Se conocían ya anteriormente técnicas preparatorias para obtener los compuestos de la fórmula I anterior. El procedimiento de este invento constituye una mejora sobre dichas técnicas preparatorias conocidas, a causa de que utiliza materiales fáciles y económicos de obtener y es de realización sencilla.



341311

Una clase de compuestos especialmente valiosa dentro de la gama abarcada por la fórmula I anterior es la de los compuestos en que R_2 es hidrógeno y R_1 es halógeno. Se prefiere en especial un compuesto de la fórmula I anterior en que R es metilo, R_1 es cloro y está unido a la posición 7 y R_2 es hidrógeno, o sea la 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina.

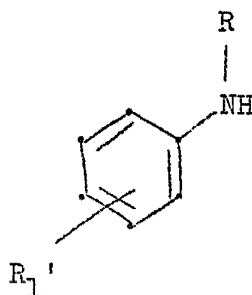
En el procedimiento aquí expuesto, se deshidratan los compuestos de la fórmula II anterior, con lo que se produce la ciclización a los compuestos de la fórmula I anterior. La ciclización se desarrolla con cualquier agente deshidratante capaz de lograr este fin. Entre los muchos agentes deshidratantes aptos para los fines de este invento cabe incluir el pentóxido de fósforo, el oxiclورو de fósforo, el ácido fosfórico condensado, etc., y sus mezclas. En una variante particularmente ventajosa del procedimiento de este invento, se emplea un sistema deshidratante que comprende en esencia oxiclورو de fósforo y pentóxido de fósforo y que, preferentemente, contiene el primero en cantidad molar mayor del 50% de la cantidad molar total de estos dos ingredientes. La deshidratación del compuesto de la fórmula II anterior para convertirlo en el correspondiente compuesto de la fórmula I anterior, se desarrolla preferentemente a temperaturas elevadas, por ejemplo en una gama de temperatura de unos 50 a unos 120°C.



341311

Los compuestos de la fórmula II anterior en que R_1 es distinto de hidrógeno son nuevos y resultan útiles en la preparación de los compuestos farmacóticamente valiosos de la fórmula I anterior; por lo tanto, forman parte de este invento. Se los puede preparar tratando, en una primera etapa, anilina N-alquilo inferior-substituida, de la fórmula

10.

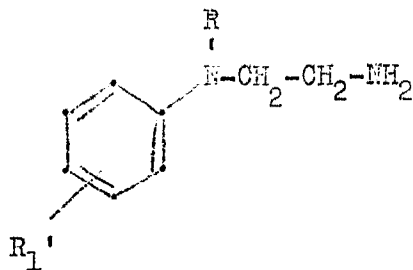


III

15.

.. donde R tiene el mismo significado que se ha expuesto antes, mientras que R_1' representa cloro, bromo, nitro o trifluorometilo, con etilenimina, en presencia de un ácido de Lewis aprótico, como por ejemplo trifluoruro de boro, tetracloruro de titanio, cloruro de aluminio y análogos (con preferencia por el cloruro de aluminio), y un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un hidrocarburo como el benceno, el tolueno, etc., para así preparar un compuesto de la fórmula

341311



IV

donde R y R₁' tienen el mismo significado que antes.

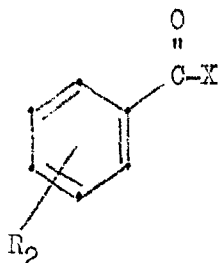
Aunque la temperatura no es un aspecto crítico en esta etapa del procedimiento, se prefieren las temperaturas elevadas cuando se hace reaccionar un compuesto de la fórmula III anterior con etilenimina, por ejemplo, de preferencia, más o menos la temperatura de reflujo del medio de la reacción. Los compuestos de la fórmula IV anterior son compuestos nuevos y resultan útiles en el método que aquí se describe; por lo tanto, forman parte de este invento.

10.

15.

En otra etapa más del procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula II anterior, se hacen reaccionar compuestos de la fórmula IV anterior con un haluro de benzoilo de la fórmula

20.



V

= 6 = -
341311



donde R_2 tiene el mismo significado que en la fórmula I anterior y X representa cualquier grupo partiente apropiado,

5. en presencia de un disolvente orgánico inerte, para preparar así un compuesto de la fórmula II anterior.

Cualquier grupo partiente apropiado que actúe eficazmente para los fines de este invento queda incluido dentro de la esfera de éste. En el aspecto más ventajoso, se utilizan el bromo o el cloro como grupo partiente y, por lo tanto, X representa con ventaja cloro o bromo. Sin embargo, puede utilizarse cualquier grupo partiente activador apropiado, como otros miembros de la familia de los halógenos, acilo, etc. (Tal cuerpo puede engendrarse in situ a partir de un ácido apropiado, es decir, uno en el que X en la fórmula V anterior representa OH, con un agente tal como dialquil-carbodiimidas, haluros de p-toluensulfonilo, etc.). Como resulta evidente de lo que antecede, todo lo que se requiere del grupo partiente es que resulte apto para los fines de este invento, o sea que permita la formación del compuesto de la fórmula II anterior. En uno de los aspectos, está presente un aceptor de ácido cuando se convierte un compuesto de la fórmula IV anterior en un compuesto de la fórmula III anterior. Si se utiliza un aceptor de ácido, puede establecerse un exceso de éste, en cuyo caso sirve también de medio en que efectuar la reacción. Por este

10.

15.

20.

25.



341311

simple expediente, puede disponerse en la zona de reacción una sustancia única que sirve para fin doble, o sea como acceptor de ácido y como medio de reacción. Entra en cuenta cualquier acceptor de ácido apropiado que actúe

5. eficazmente para los fines de este invento. Se prefieren en especial las aminas terciarias, por ejemplo la piridina, etc. Sin embargo, la reacción se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico inerte, sin adición de acceptor de ácido. Representantes de los disolventes orgánicos inertes
10. utilizables en esta variante preferida del procedimiento son los hidrocarburos aromáticos como el benceno, el tolueno, etc.; los hidrocarburos aromáticos halogenados, como el clorobenceno, etc.; y cualquier otro disolvente orgánico inerte apropiado. Aunque la temperatura y la presión no son
15. aspectos críticos en esta etapa del procedimiento, se prefiere realizarla más o menos a la temperatura ambiente.

- La expresión "halógeno", tal como aquí se utiliza, pretende denotar todas sus cuatro formas, o sea el cloro, el bromo, el yodo y el flúor, a menos que se indique otra
20. cosa. La expresión "alquilo inferior", tal como aquí se utiliza, pretende representar un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, etc. Se prefieren las agrupaciones de alquilo inferior que contienen de 1 a 4 átomos de carbono.
 25. Cuando se utiliza aquí la expresión "para" en relación con



341311

los compuestos de las fórmulas II a IV, se entiende la posición para respecto al átomo de nitrógeno unido al anillo fenílico.

Este invento proporciona un procedimiento extraordinariamente apropiado para la aplicación comercial, dado que

5. de su realización los compuestos deseados de la fórmula I anterior resultan con buenos rendimientos y alta calidad. Además, los diversos reactivos empleados al proceder por la sonda reaccional que se ha descrito antes son fáciles y económicos de conseguir en el comercio, lo que aumenta la deseabilidad, desde un punto de vista comercial, del procedimiento incluido dentro de la esfera de este invento.

Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones de este invento. Todas las temperaturas indicadas en ellos se entienden en grados centígrados.

15. EJEMPLO 1

20. Se agitó a 110°, durante 17 horas, N-(p-clorofenil)-N-metil-N'-benzoil-etilendiamina (288 mg, 1 milimol), 1,42 g (10 milimoles) de pentóxido fosforoso $\frac{y}{4}$ cc (43 milimoles) de oxiclورو de fósforo. Se enfrió la mezcla reaccional y se la trató con 25 g de hielo y 25 cc de ácido clorhídrico 4-n. Luego se extrajo la solución con éter y se la hizo básica con hidróxido sódico 10-n. A continuación se extrajo con cloruro de metileno la base orgánica libre y se secó el



341311

extracto. Eliminando el disolvente, se obtuvo 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina en forma de un aceite amarillo, que fue disuelto en 2 cc de metanol. Se añadió metanol (0,7 cc, que contenían 1,05 milimoles de 5. ácido clorhídrico) y se indujo la cristalización por adición de éter, lo que dió clorhidrato de 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 250-252°.

El material de partida puede prepararse así:

10. Se agita a la temperatura ambiente, durante una noche, una mezcla de 63,8 g (0,5 moles) de p-cloroanilina y 114 g (0,6 moles) de cloruro de p-toluensulfónico en 400 cc de piridina. Luego se elimina en vacío la mayor parte de la piridina, se vierte el residuo en 2 litros de agua helada y
15. se extrae con éter el tosilato. Se extrae el éter con hidróxido sódico 1-n, con ácido clorhídrico acuoso y con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. El aceite resultante, cristalizado en éter, da tosilamido-4-clorobenceno, de punto de fusión 119,5-120,5°.
20. Se sometió a reflujo y agitación, durante una hora, una mezcla de 70,4 g (0,25 moles) de tosilamido-4-clorobenceno, 700 cc de tolueno y 0,3 moles de metóxido sódico en 200 cc de metanol. Después de destilar la mayor parte del metanol, se añaden 47,3 cc (0,5 moles) de sulfato de
25. dimetilo. Se prosiguen durante 5 horas más la agitación



341311

y el reflujo, con lo que la sal sódica precipitada se desvaneció lentamente. Se destruye el exceso de sulfato de dimetilo sometiendo la mezcla a reflujo durante $1\frac{1}{2}$ horas más con 400 cc de hidróxido sódico 3-n, se separan las fases

5. y se destila el tolueno, lo que deja un residuo cristalino blanco. La recristalización en etanol da N-metil-tosilamido-4-clorobenceno, de punto de fusión 92-93°.

Se añaden 61,5 g (0,208 moles) de N-metil-tosilamido-4-clorobenceno a 580 cc de ácido sulfúrico

10. (de gravedad específica 1,74) a 105°. Se agita la mezcla, se la calienta hasta 145° y se mantiene esta temperatura durante una hora. Después de enfriar, se alcaliniza fuertemente la solución con hidróxido sódico al 50% y se extrae con éter la base orgánica. El extracto orgánico se seca sobre pellas
15. de hidróxido potásico y se concentra. Destilando el residuo en vacío, se obtiene p-cloro-N-metilanilina, de punto de ebullición 74-75° a 0,7 mm de Hg.

- A 13,3 g de cloruro de aluminio y 20 cc de benceno seco, en un matraz de tres tubuladuras y 50 cc de capacidad,
20. equipado con condensador de reflujo, embudo de goteo y agitador, se añaden 14,1 g (0,1 mol) de p-cloro-N-metilanilina, cuidadosamente y con refrigeración. Terminada la adición, se calienta la mezcla hasta principiar el reflujo y se la mantiene a esta temperatura por breve tiempo. Luego se introduce
25. despacio en el recipiente de reacción etilenimina recién



341311

- destilada (4,3 g, 0,1 mol) procedente de un pequeño matraz
unido al primero por un tubo de admisión de gas, destilándola
por calentamiento del matraz. Una vez terminada la adición,
se agita la mezcla reaccional durante 30 minutos más y luego
5. se la vierte en 200 g de hielo contenidos en un matraz de
un litro provisto de condensador. Se añade al sólido resul-
tante hidróxido potásico sólido (50 g) en pequeñas porciones
y se observa como el material entra en disolución. Se
enfria entonces y se extrae por tres veces con benceno. Los
10. extractos bencénicos, combinados, se secan sobre pallas de
hidróxido potásico y se concentran. Destilando el residuo en
vacío por una columna Vigreux de diez centímetros, se obtiene
N-(p-clorofenil)-N-metil-etilendiamina, de punto de ebulli-
ción 126-127° a 0,05 mm de Hg.
15. Se deja reposar a la temperatura ambiente, durante
una noche, una mezcla de 3,69 g (20 milimoles) de N-(p-cloro-
fenil)-N-metil-etilendiamina y 2,18 cc de cloruro de benzoilo
en 10 cc de piridina seca. Se disuelve en éter la mezcla
reaccional y se la extrae una vez con hidróxido 3-n y luego
20. tres veces con agua. Se seca la fase orgánica con sulfato
sódico, se la concentra y se elimina en vacío la mayor parte
de la piridina. Recristalizando en etanol/agua el residuo
de color castaño rojizo, se obtiene N-(p-clorofenil)-N-metil-
-N'-benzoil-etilendiamina, de punto de fusión 102-103°.
25. Ulteriores pruebas demostraron que este último



341311

- compuesto se preparaba más apropiadamente sometiendo a reflujo cloruro de benzoilo y N-(p-clorofenil)-N-metil-etilendiamina en benceno. La N-(p-clorofenil)-N-metil-N'-benzoil-etilendiamina bruta aislada resultó ser suficientemente pura para utilizarla directamente en la preparación de 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina de manera análoga a la descrita antes o en el Ejemplo 2.

EJEMPLO 2

- Se sometieron a reflujo durante 7 horas 288 mg (1 milimol) de N-(p-clorofenil)-N-metil-N'-benzoil-etilendiamina con 1 cc de oxiclорuro de fósforo. Luego se evaporó la mezcla reaccional en vacío, hasta sequedad, y se disolvió el residuo en ácido clorhídrico 3-n, enfriada con hielo. Se extrajo una vez con éter la solución ácida, se la basificó con hidróxido sódico 5-n y se extrajo el producto tres veces con dicloruro de metileno. Después de secar los extractos y de evaporar para eliminar el disolvente, se disolvió el residuo en 5 cc de metanol. Se añadieron a la solución 0,4 cc de metanol que contenían 0,64 milimoles de ácido clorhídrico y, después de la adición de éter, se precipitó clorhidrato de 7-cloro-2,5-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 250-252°.



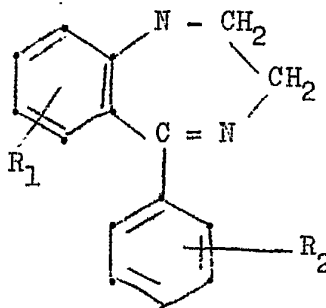
341311

REIVINDICACIONES

5. 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 554.964 del 3 de junio de 1966.

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina que corresponden a la fórmula general

10.



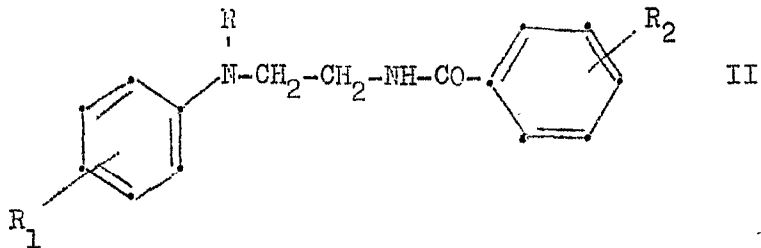
I

15.

donde R representa alquilo inferior, R₁ representa hidrógeno, cloro, bromo, nitro o trifluorometilo y R₂ representa hidrógeno o halógeno, y de las sales de adición de ácido respectivas, procedimiento que comprende ciclizar un compuesto de la fórmula general



341311



5. donde R, R₁ y R₂ tienen el mismo significado que en la fórmula I anterior.

en presencia de un sistema deshidratante y, si se desea, transformar el producto obtenido en una sal de adición de ácido.

10. 2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que el sistema deshidratante utilizado comprende en esencia pentóxido de fósforo y oxiclóruo de fósforo.

15. 3. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, para la preparación de 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, caracterizado por usarse N-(p-clorofenil)-N-metil-N'-benzoiletildiamina como material de partida.

= 15 =

341311

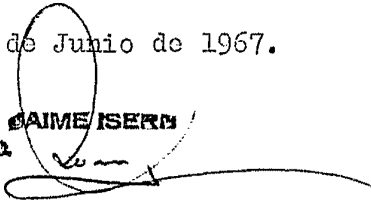


4. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 15 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 2 de Junio de 1967.

p.a.

JAIME ISERN
S. D.

Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ