



RAN-4008/100

3-3-4

343394

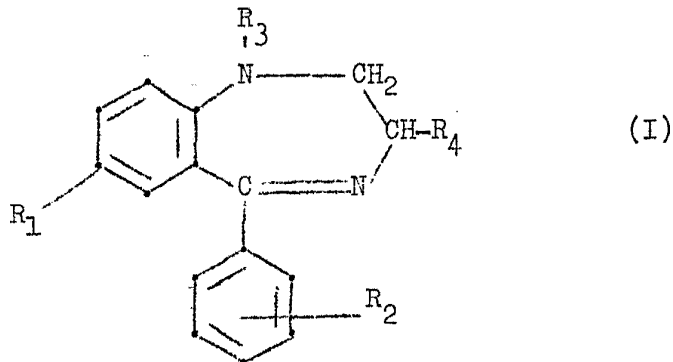
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1,4-BENZODIACE-
PINAS", 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 procedi-
miento para la preparación de compuestos de la fórmula
general





343394

en la que

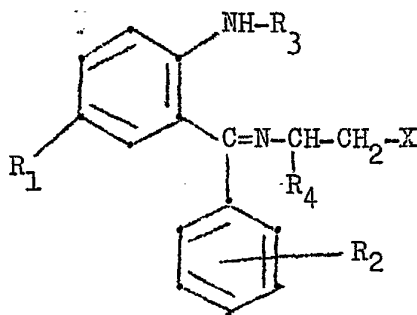
R_1 representa hidrógeno, halógeno (de preferencia, cloro o bromo), nitro o trifluorometilo,

R_2 representan hidrógeno o halógeno y

5. R_3 y R_4 representan cada uno hidrógeno o alquilo inferior (de preferencia, metilo),

y de las sales de adición de ácido de estos compuestos, procedimiento que comprende ciclizar un compuesto de la fórmula general

10.



(II)

15.

en la que

R_1, R_2, R_3 y R_4 tienen el significado que se ha expuesto antes

mientras que



= 3 =

343394

X es cualquier grupo partiente apropiado, y, si se desea, transformar el producto obtenido en una sal de adición de ácido.

Una clase de compuestos especialmente valiosa

5. dentro del campo abarcado por la fórmula I anterior es la de los compuestos en los que R_2 y R_4 son hidrógeno. Más preferidos son los compuestos de la fórmula I anterior en los que R_2 y R_4 son ambos hidrógeno, mientras que R_1 es cloro o bromo. Pero los más preferidos son los compuestos
10. de la fórmula I en los que R_2 y R_4 son hidrógeno, R_1 es cloro y R_3 es metilo o hidrógeno.

Con la expresión "halógeno" se entienden todas sus cuatro formas, o sea bromo, cloro, fluor y yodo, a menos que se indique otra cosa. Con la expresión "alquilo inferior"

15. se alude a los grupos hidrocarburos de cadena lineal o ramificada, con 1 a 7 átomos de carbono de la cadena, tales como metilo, etilo, etc.

- Para efectuar el cierre del anillo del compuesto de la fórmula II anterior que lo convierte en el respectivo
20. compuesto de la fórmula I anterior, de preferencia se calienta el primero en la gama de temperatura de unos 50°C a unos 250°C: En un aspecto, se halla presente un aceptor de ácido

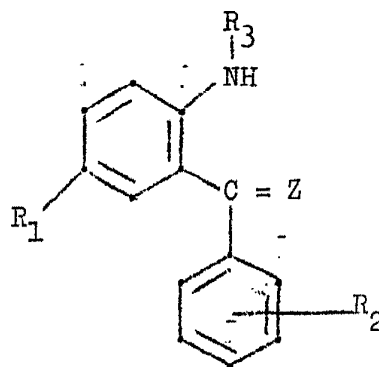


343394

uno de los estereoisómeros así obtenidos puede cerrarse en el anillo para formar los compuestos de la fórmula I descritos antes. Alternativamente, sin resolución, el crudo que contiene ambos estereoisómeros puede ser cerrado en el anillo, del modo que se ha descrito antes, para formar los compuestos de la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula II anterior son nuevos, resultan útiles en la preparación de los compuestos de la fórmula I anterior, farmacéuticamente valiosos, y de ahí que formen parte de este invento. Se los puede preparar tratando en una primera etapa un compuesto de la fórmula general

15.



(III)

20.

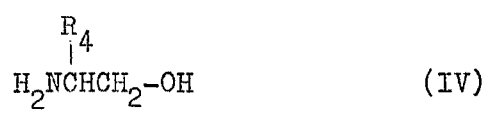
Donde R₁, R₂ y R₃ tienen el mismo significado que se ha expuesto antes, mientras que Z representa O, NN y N-alquilo inferior,



= 6 =

343394

con un compuesto de la fórmula

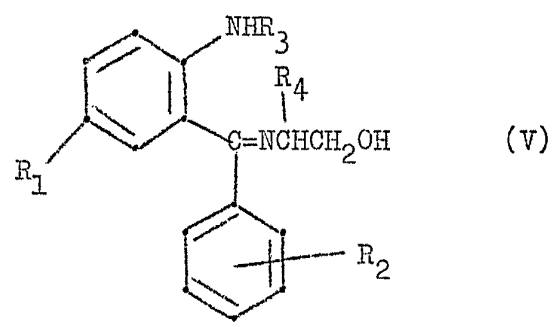


donde R_4 tiene el mismo significado que se ha expuesto antes,

5.

para preparar así un compuesto de la fórmula

10.



15.

donde R_1, R_2, R_3 y R_4 tienen el mismo significado que se ha expuesto antes.

Se prefieren los compuestos de la fórmula III anterior en los que Z representa O y NE.

La primera etapa de esta vía sintética para la pre-



= 7 =

343394

paración de los compuestos de la fórmula II se desarrolla con cualquier temperatura y presión apropiada, y por lo tanto las condiciones de reacción no son críticas para el buen resultado de esta etapa del procedimiento. Sin embargo,

5. en un aspecto preferido se emplean temperaturas elevadas, por ejemplo alrededor de la temperatura de reflujo de la masa de reacción. Así, en un aspecto del procedimiento, se calienta un compuesto de la fórmula III anterior con un compuesto de la fórmula IV anterior. El compuesto de la fórmula IV anterior puede introducirse en cantidades excesivas, para que sirva de medio disolvente. Sin embargo, en un aspecto menos preferido del procedimiento, la primera etapa se efectúa en presencia de un medio disolvente, como el xileno, los alcoholes superiores (por ejemplo, hexanol), etc. Es obvio que la
10. temperatura empleada en cualquier aspecto del procedimiento no debe ser tan alta que ocasione la pérdida de medio disolvente y/o la descomposición de los reactivos o del producto resultante.
- 15.

20. La segunda etapa de la vía sintética expuesta antes implica hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V anterior con cualquier agente capaz de efectuar la sustitución del grupo OH terminal del compuesto de la fórmula V anterior por un grupo partiente apropiado. Cuando se utilizan tales agentes, se produce un compuesto de la fórmula II anterior.

25. Todo grupo partiente que actúe eficazmente para los fines de este invento queda incluido dentro del ámbito del



343394

- mismo. En el aspecto más ventajoso, bromo o cloro está presente como grupo X y por lo tanto X representa ventajosamente cloro o bromo. La substitución del grupo terminal del compuesto de la fórmula V anterior, para preparar un
5. compuesto correspondiente de la fórmula II anterior en el que X representa bromo o cloro, se efectua ventajosamente por tratamiento de un compuesto de la fórmula^V anterior con agentes proveedores de grupos partientes, tales como el cloruro de tionilo, el tribromo de fósforo, etc. Dicho tratamiento se efectua, preferentemente en presencia de un disolvente orgánico inerte (como el cloruro de metileno) y a temperaturas elevadas (por ejemplo, alrededor de la temperatura de reflujo de la masa de reacción).
10. Sin embargo, resulta de fácil evidencia para los expertos en la materia que puede utilizarse en calidad de X cualquier grupo partiente apropiado, como otros miembros de la familia de los halógenos, un grupo de aril-sulfonilo (por ejemplo, tosilo), un grupo de alquil-sulfonilo (por ejemplo, mesilo), etc. Todo lo que se necesita del grupo partiente
15. X es que sea apto para los fines de este invento, es decir, que permita la formación de un compuesto de la fórmula I por el cierre del anillo de un compuesto respectivo de la fórmula II anterior. Pueden utilizarse convenientemente para efectuar la conversión de un compuesto de la fórmula V anterior
20. al respectivo compuesto de la fórmula II anterior agentes pro-
- 25.



343394

veedores de grupos partientes tales como el cloruro de tionilo, el bromuro de tionilo, el oxiclорuro de fósforo, el pentacloruro de fósforo, el tribromuro de fósforo, el cloruro p-toluensulfonilo y el cloruro de metansulfonilo.

5. Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones de este invento. Todas las temperaturas que en ellos se indican están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1

10. Se sumergió en un baño de aceite a 150° un tubo de ensayo abierto que contenía cloruro de 2-(2-amino-5-cloro-
-alfa-fenilbencilidenamino) etilo (0,25 g) y se le calentó durante 20 minutos con agitación. El material se fundió y luego se volvió a solidificar, dando clorhidrato bruto de
15. 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina en forma de un sólido anaranjado. Este fue convertido en la base libre por tratamiento con solución diluida de hidróxido sódico y extracción con cloruro de metileno, lo que dio 7-cloro-2,3-
-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina en forma de una goma amarilla. La trituración con acetona suministró prismas
20. amarillos del producto, de punto de fusión 172-173°.

El material de partida puede prepararse así:

25. Se somete a reflujo y agitación durante 4 horas 2-amino-5-cloro-benzofenona (60,0 g, 0,258 moles) en etanolamina (400 cc, 400 g, 6,66 moles). Luego se enfría la



343394

- solución, se la vierte en agua (800 cc) y se recupera por filtración el precipitado resultante. Se disuelve en cloruro de metileno el producto bruto, se lava la solución con agua, se la seca (Na_2SO_4) y se la evapora, lo que da 2-(2-amino-5-
5. -cloro-alfa-fenilbencilidenamino)etanol en forma de una mezcla de goma de color pardo y cristales. Se extrae esta mezcla varias veces con hexano caliente y luego se recristaliza en etanol acuoso el residuo insoluble, con lo que se obtiene el producto en forma de cristales de color canela y
10. punto de fusión 118-120°.

- Se agita en un baño de hielo y se trata a gotas con solución de tionilo (1,8 cc, 3,0 g, 25 milimoles) en cloruro de metileno (10cc), durante una hora y al resguardo de la humedad atmosférica, 2-(2-amino-5-cloro-alfa-fenil-
15. bencilidenamino)etanol (2,75 g, 10 milimoles) en cloruro de metileno (20 cc) y piridina (1 gota). Luego se somete la mezcla a reflujo y agitación durante 2 horas y se la evapora en vacío. El residuo cristalino y amarillo resultante (3,79 g) se añade con cuidado a una mezcla de solución en exceso
20. de hidróxido N- sódico, enfriada con hielo, y cloruro de metileno. Se lava con agua la capa orgánica, se la seca (Na_2SO_4) y se la evapora, lo que da un residuo parcialmente cristalino, de color castaño pálido. La recristalización en hexano y en éter/pentamo da cloruro de 2-(2-amino-5-cloro-alfa-
25. -fenilbencilidenamino)etilo, en forma de prismas amarillos,



343394

de punto de fusión 71-73°.

EJEMPLO 2

- En un gran tubo de ensayo sumergido en un baño de aceite a 150-155°, se calentó con agitación cloruro de
5. 2-(2-metilamino-5-cloro-alfa-fenilbencilidenamino)etilo hasta que la fusión se solidificó ampliamente (al cabo de 10 minutos), dando clorhidrato bruto de 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina en forma de un sólido anaranjado. Se convirtió éste en la base libre
10. por tratamiento con hidróxido sódico acuoso diluido y extracción con cloruro de metileno, lo que dió 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina bruta en forma de una goma de color pardo claro. El producto así obtenido se purificó por filtración de una solución bencénica en alúmi-
15. na Woelm neutra, de actividad III (10 g). La evaporación de los eluatos dio una goma anaranjada. Recristalizando en hexano, se obtuvo el producto purificado en forma de prismas de color amarillo pálido y punto de fusión 96-98°.
20. El material de partida puede prepararse así:

Se somete a reflujo y agitación durante 4 horas



2-metilamino-5-clorobenzofenona (20,0 g, 0,0813 moles) en etanolamina (200 cc, 200 g, 3,33 moles), se enfría la solución y se la vierte en 2 litros de agua. El precipitado oleoso resultante se lava con agua varias veces, por decantación, y luego se disuelve en cloruro de metileno. Se lava la solución con agua, se la seca (Na_2SO_4) y se la evapora, lo que da 2-(2-metilamino-5-cloro-alfa-fenilbencilidenamino)etanol en forma de un aceite amarillo y muy viscoso.

Se transforma una solución de cloruro de tionilo (6,65 cc, 11,0 g, 93 milimoles) en cloruro de metileno (25 cc) 2-(2-metilamino-5-cloro-alfa-fenilbencilidenamino)etanol en forma de un aceite amarillo (10,77 g, 37,3 milimoles), en cloruro de metileno (100 cc) y piridina (1 gota) y, procediendo de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 para efectuar el aislamiento del cloruro de 2-(2-amino-5-cloro-alfa-fenilbencilidenamino)etilo, se aísla cloruro de 2-(2-metilamino-5-cloro-alfa-fenilbencilidenamino)etilo. El producto bruto se obtiene en forma de un aceite de color oscuro, se le disuelve en benceno y se le filtra en una columna de alúmina Woelm, neutra, de actividad I (200 g). La evaporación de los eluatos da cloruro de 2-(2-metilamino-5-cloro-alfa-fenilbencilidenamino)etilo, que, después de recristalización en hexano y en éter/pentano, aparece en forma de prismas amarillos y punto de fusión 75-76°.



= 13 =

343394

EJEMPLO 3

- Se calentó en un baño de aceite a 120°, durante 17 horas, y luego a 150°, durante 20 minutos, cloruro de 2-(2-metilamino-5-cloro-alfa-fenilbencilidenamino)etilo (1 g, 3,26 milimoles) en N,N-dimetilformamida (10 cc). Luego se enfrió la mezcla resultante, se la virtió en solución diluida de carbonato sódico y se la extrajo con cloruro de metileno. Se evaporó el extracto y se extrajo el residuo con una mezcla de ácido clorhídrico diluido y éter, que se dejó reposar durante la noche a la temperatura ambiente para hidrolizar cualquier material de partida no reaccionado. Se hizo básica con solución diluida de hidróxido sódico la capa acuosa y, por extracción con éter, se recuperó el producto, que se obtuvo en forma de una goma de color pardo oscuro. Se disolvió esta goma en benceno y se filtró la solución en una columna de alúmina neutra Woelm, de actividad III (3 g). La evaporación de los eluatos dio 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina bruta, en forma de una goma anaranjada. La trituración con hexano dio cristales anaranjados de 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 94-98°.

El material de partida pueda prepararse así:

Se somete a reflujo y agitación durante 2 horas 2-metilamino-5-clorobenzofenonimina (3,45 g, 14,1 milimoles)



343394

- en atanolamina (20 cc, 20 g, 328 milimoles). Luego se enfría la mezcla y se la vierte en agua. El precipitado pegajoso resultante se lava con agua por decantación, se disuelve en cloruro de metileno, se vuelve a lavar con agua, se seca ($MgSO_4$) y se evapora el disolvente, con lo que se obtiene 2-(2-metilamino-5-cloro-alfa-fenilbencilidenamino)etanol en forma de un aceite amarillo y viscoso. Tratando la base con cloruro de hidrógeno metanólico según las técnicas convencionales, se obtiene el clorhidrato, en forma de prismas anaranjados, de punto de fusión $212-214^{\circ}$.
- 5.
10. La conversión del 2-(2-metilamino-5-cloro-alfa-fenilbencilidenamino)etanol a cloruro de 2-(2-metilamino-5-cloro-alfa-fenilbencilidenamino)-etilo puede efectuarse tal como se ha descrito en los ejemplos anteriores.

EJEMPLO 4

15. Se sometió a reflujo y agitación durante $18, \frac{1}{2}$ horas cloruro de 2-(2-amino-5-cloro-alfa-fenilbencilidenamino)-etilo (0,29 g, 1 milimol) en xileno (5 cc) y luego se evaporó el disolvente en vacío. El residuo se extrajo con una mezcla de ácido clorhídrico diluido y éter y la capa acuosa se hizo
20. básica con hidróxido diluido y se extrajo con cloruro de metileno. La evaporación de este extracto dio 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina bruta, en forma de una goma amarilla, que cristalizó al triturarla con acetona, dando prismas amarillos del producto purificado, de punto de fusión
25. $169-171^{\circ}$.



343394

EJEMPLO 5

Se sometió a agitación y calentamiento a 150° en un baño de aceite durante 1½ horas cloruro de 2-(2-amino-5-cloro-alfa-fenilbencilidenamino)etilo (0,29 g, 1 milimol) en quinolina (5 cc) y luego se virtió la mezcla reaccional en agua (50 cc). El producto bruto se recuperó por extracción con cloruro de metileno y se obtuvo en forma de un aceite de color pardo, que se purificó ulteriormente a la manera que se ha descrito en el Ejemplo 4 anterior, lo que dió 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 170-172°.

EJEMPLO 6

Se trató con carbonato sódico (0,2 g, 1,9 milimoles) cloruro de 2-(2-amino-5-cloro-alfa-fenilbencilidenamino)etilo (0,29 g 1 milimol) en etanol (10 cc) y se sometió la mezcla a reflujo y agitación durante 18 horas. Aislado el producto de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 4 anterior, se le obtuvo en forma de una goma amarilla. La trituración con acetona dio 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 169-172°.



343394

EJEMPLO 7

- Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 utilizando sulfóxido de dimetilo (10 cc) en lugar de dimetilformamida. El aislamiento y la purificación del producto del mismo modo que se ha descrito en el Ejemplo 3. dieron
5. 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina en forma de una goma de color pardo anaranjado. La trituración con hexano que contenía un poco de éter dio cristales del producto de color canela anaranjado y punto de fusión
10. 95-98°.

EJEMPLO 8

- A una solución de cloruro de 2-(2-metilamino-5-cloro-alfa-fenilbencilidenamino)etilo (2 g, 6,5 milimoles) en éter bis(2-metoxietílico) (20 cc) se añadió carbonato
15. sódico (0,69 g, 6,5 milimoles) y se sometió la mezcla a reflujo y agitación durante 42 horas. El aislamiento y la purificación del producto tal como se ha descrito en el Ejemplo 3 anterior dieron 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-
20. -fenil-1H-1,4-benzodiazepina en forma de un aceite de color rojo oscuro. La recristalización en hexano dio prismas amarillos del producto, de punto de fusión 96-98°.



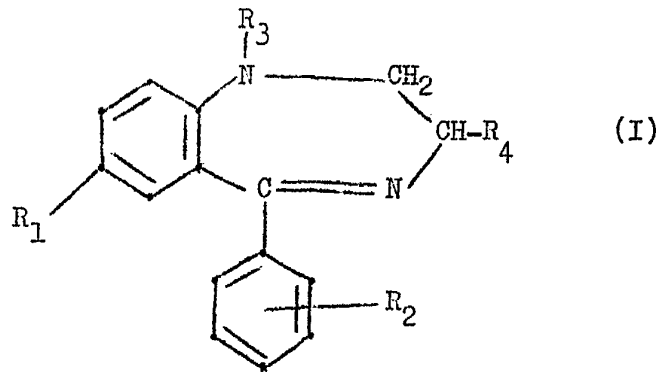
343394

REIVINDICACIONES

Descrito en 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 567.827 del 26 de Julio de 1966.

1. Un procedimiento para la preparación de 1,4-benzodiazepinas de la fórmula general

10.



15.

en la que

R_1 representa hidrógeno, halógeno (de preferencia, cloro o bromo), nitro o trifluorometilo,

R_2 representa hidrógeno o halógeno y

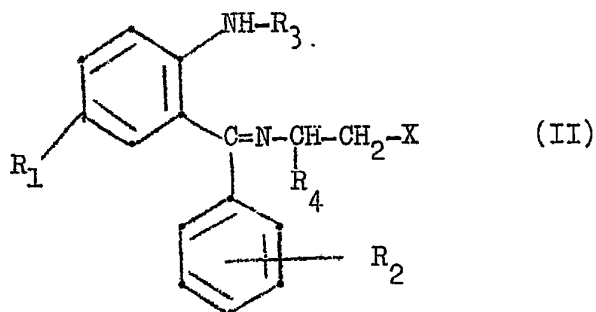
20.



343394

5. R_3 y R_4 representan cada uno hidrógeno o alquilo inferior (de preferencia, metilo),
y de las sales de adición de ácido de estos compuestos,
caracterizado por ciclicarse un compuesto de la fórmula
general

10.



15. en la que
 R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado que se
ha expuesto antes,
mientras que
 X es cualquier grupo partiente apropiado,
20. y, si se desea, transformarse el producto obtenido en una
sal de adición de ácido.



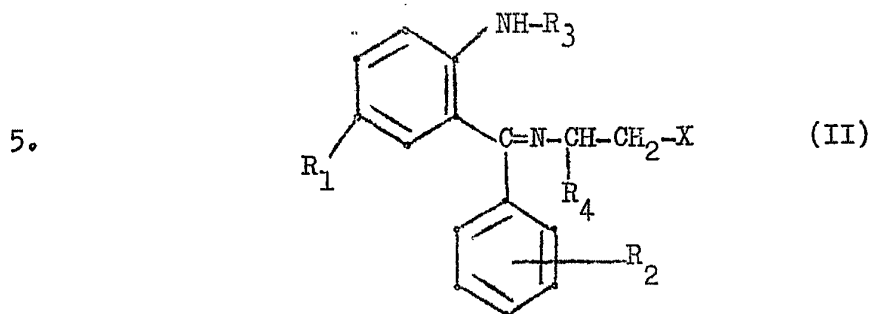
343394

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que la ciclización se efectúa por aplicación de calor.
3. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado en que la ciclización se efectúa por calentamiento de un compuesto de la fórmula II, definida en la reivindicación 1 anterior, a temperatura entre 50° C y 250° C.
4. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado por usarse como material de partida un compuesto de la fórmula II, definida en la reivindicación 1, en el que X representa cloro o bromo.
5. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, para la preparación de 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, caracterizado por usarse como material de partida cloruro de 2-(2-metilamino-5-cloro-alfa-fenil-bencilibenamino)-etilo.
6. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, para la preparación de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, caracterizado por usarse como material de partida cloruro de 2-(2-amino-5-cloro-alfa-fenilbencilidenamino)-etilo.



343394

7. Un procedimiento según las reivindicaciones precedentes para la preparación de los compuestos de la fórmula general



10. en la que

R_1 representa hidrógeno, halógeno (de preferencia, cloro o bromo), nitro o trifluorometilo,

R_2 representa hidrógeno o halógeno,

15. R_3 y R_4 representan cada uno hidrógeno o alquilo inferior (de preferencia, metilo) y

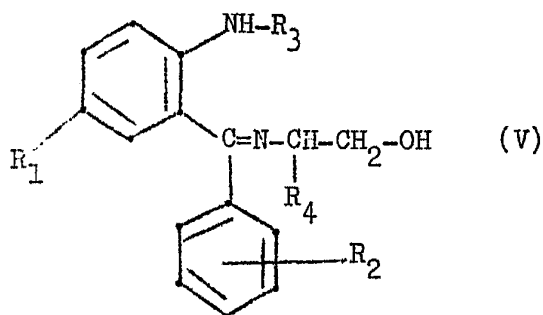
X es cualquier grupo partiente apropiado,

útiles como material de partida en el procedimiento definido en la reivindicación 1, que se caracteriza por substituirse el grupo hidróxilo en un compuesto de la

20. fórmula general



343394



5. en la que
 R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado que se ha expuesto antes,
por tratamiento con un agente proveedor de un grupo partiente apropiado.

10. 8. Un procedimiento como se define en la reivindicación 7, caracterizado por usarse, como agente proveedor de un grupo partiente apropiado, el cloruro de tionilo, el bromuro de tionilo, el oxiclорuro de fósforo, el pentacloruro de fósforo, el tribromo de fósforo, el cloruro de p-toluen-sulfonilo o el cloruro de metansulfonilo.

15. 9. Un procedimiento como se define en la reivindicación 7, caracterizado por substituirse el grupo de hi-



343394

droxilo, en un compuesto de la fórmula general V de la reivindicación 7, por cloro o bromo.

5. 10. Un procedimiento como se define en la reivindicación 7, para la preparación de cloruro de 2-(2-metilamino-5-alfa-fenilbencilidenamino)-etilo, caracterizado por usarse como material de partida 2-(2-metilamino-5-cloro-alfa-fenilbencilidenamino)-etanol.

10. 11. Un procedimiento como se define en la reivindicación 7, para la preparación de cloruro de 2-(2-amino-5-cloro-alfa-fenilbencilidenamino)-etilo, caracterizado por usarse como material de partida 2-(2-amino-5-cloro-alfa-fenilbencilidenamino)-etanol.

12. Un procedimiento para la preparación de 1,4-benzodiazepinas.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 22 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 24 de Julio de 1967

p.a.

JAIMÉ ISERD

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ