



351720

RAN 4008/112

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

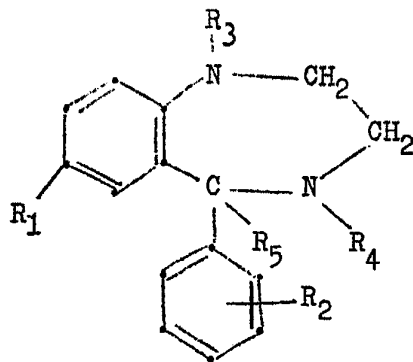
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZODIACEPINA", a favor de la firma F. HOFFMANN-LA ROCHE, S.A., residente en BASILEA (Suiza).

=.*

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados benzodiazepínicos de la fórmula general I

5.



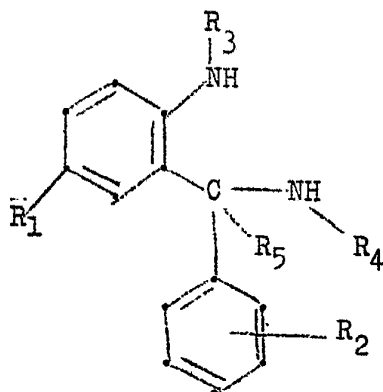
I



donde R_1 y R_2 representan hidrógeno o halógeno; R_3 representa hidrógeno o alquilo inferior; y R_4 y R_5 representan hidrógeno o, tomados juntos, un enlace CN adicional,

5. y de las sales de adición de ácido de tales compuestos, procedimiento que se caracteriza por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general II

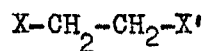
10.



15.

donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen el mismo significado que en la fórmula I anterior

20. con un compuesto de la fórmula general III





donde X y X' son grupos partientes,
y aislarse de la mezcla reaccional el compuesto de la
fórmula I anteriores deseado.

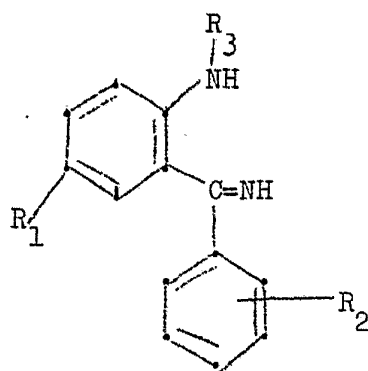
- Los compuestos de la fórmula I se han sintetizado hasta aquí por una amplia variedad de vías de reacción. El invento aquí expuesto resulta del descubrimiento inesperado de que los compuestos de la fórmula III reaccionan con los compuestos de la fórmula II y que de la mezcla reaccional resultante pueden aislarse compuestos de la fórmula I. Así, por el procedimiento de una sola etapa que aquí se revela y que utiliza materiales de partida económicos, puede proporcionarse una nueva y fácil vía hacia las conocidas 1,4-benzodiazepinas de la fórmula I.
- 5.
- 10.
15. Con la expresión "halógeno" se entienden todas sus cuatro formas, o sea bromo, cloro, flúor y yodo, a menos que se indique otra cosa. Con la expresión "alquilo inferior" se abarcan grupos hidrocarburos de cadena lineal o ramificada con 1 a 7 átomos de carbono en la
20. cadena, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, etc.

En un aspecto ventajoso del procedimiento,



las 1,4-benzodiazepinas de la fórmula I anterior en que R_4 y R_5 , tomados juntos, representan un enlace CN adicional se preparan por la reacción de una imina de la fórmula

5.

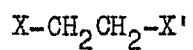


IV

10.

donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que antes,
con un compuesto de la fórmula III

15.



III



= 5 =

- donde X y X' son cualquier grupo partiente apropiado capaz de actuar eficazmente para los fines de este invento. De preferencia, X y X' representan halógeno, aril-sulfonilo (por ejemplo, un fenil-sulfonilo como bencen-sulfonilo y tosilo); y un grupo de alquil-sulfonilo (como mesilo).

- La reacción puede efectuarse utilizando un compuesto de la fórmula III anterior en cantidades excesivas, con lo cual sirve para el doble propósito de ser un participante en la reacción consecutiva y al mismo tiempo el medio en que la reacción se efectua. Asi pues, por la etapa conveniente de introducir un compuesto de la fórmula III anterior en cantidades excesivas, se proporcionan el medio disolvente y un componente de la reacción. En alternativa, la conversión del compuesto de la fórmula IV anterior en un compuesto respectivo de la fórmula I en el que R₄ y R₅ representan juntos un enlace CN adicional puede realizarse en presencia de cualquier disolvente orgánico inerte apropiado, como un hidrocarburo aromático (por ejemplo, tolueno o benceno), un hidrocarburo halogenado (como un clorobenceno), un éter (como el éter etílico y el éter dibutílico), un alcanol inferior (como el metanol y el 2-etoxi-etanol), etc. Si se desea, la reacción puede efectuarse en presencia de un aceptor de ácido, como la piridina, la trietilamina, la tributilamina, etc., con lo cual

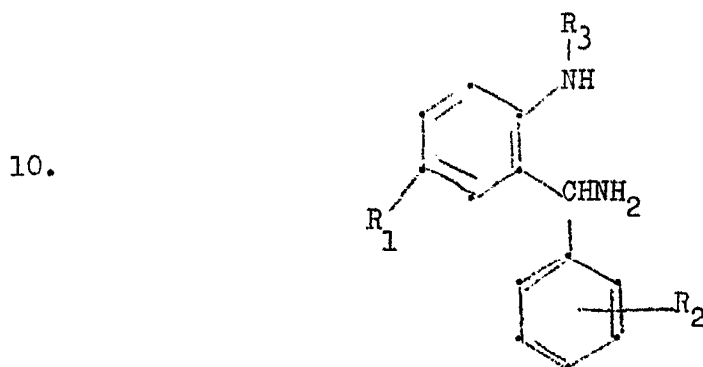


- el aceptor de ácido sirve para captar cualquier haluro de hidrógeno que se forma. Sin embargo, el aceptor de ácido no es esencial para el buen resultado de la reacción consecutiva, por cuanto todo haluro de hidrógeno que se forme se unirá a un compuesto de la fórmula I anterior, dando éste en forma de sal. Aunque la temperatura y la presión no son aspectos críticos de la modalidad de procedimiento que conduce de un compuesto de la fórmula IV al respectivo compuesto de la fórmula I anterior en el que R_4 y R_5 representan juntos un enlace CN adicional, se prefiere realizar la reacción a temperaturas elevadas, de preferencia desde unos 50° hasta más o menos la temperatura de reflujo de los componentes de la reacción, a ser posible en condiciones de reflujo. Luego se aísla de la mezcla reaccional el compuesto deseado.
5. En un aspecto particularmente preferido del procedimiento, se utilizan materiales de partida de la fórmula IV anterior en los que R_1 es halógeno (lo más ventajosamente, cloro), y R_2 es hidrógeno. En un aspecto más ventajoso de esta modalidad de procedimiento, se utilizan compuestos de la fórmula IV anterior en los que R_1 es cloro, R_2 es hidrógeno y R_3 es metilo, para obtener así el respectivo compuesto de la fórmula I anterior en el que R_1 es cloro, R_2 es hidrógeno, R_3 es metilo y R_4 y R_5 representan juntos un enlace CN adicional. Los compuestos de la fórmula I, y en particular los compuestos de la fórmula I en los que R_1 es cloro, R_2 es hidrógeno y R_3 es metilo, son útiles para fines farmaco-



lógicos; por ejemplo, como relajadores de la musculatura, sedantes y anticonvulsivantes.

5. En otro aspecto del procedimiento de este invento, los compuestos de la fórmula I anterior en los que R_4 y R_5 representan hidrógeno pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



15. donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes, con un compuesto de la fórmula III anterior.

20. Las condiciones de reacción que se han descrito antes al tratar de la preparación de un compuesto de la fórmula I en el que R_4 y R_5 representan juntos un enlace CN adicional, a partir del respectivo compuestos de la fórmula IV anterior, son igualmente aplicables en este aspecto del procedimiento que implica la reacción de un compuesto de la



fórmula V anterior con un compuesto de la fórmula III anterior para preparar así el compuesto respectivo de la fórmula I anterior en el que R_4 y R_5 representan hidrógeno. El compuesto deseado se aísla luego de la mezcla reaccional.

5. En la fórmula III anterior, X y X' pueden ser radicales iguales o diferentes. Todo lo que se requiere de ellos es que sean aptos para los fines de este invento. De ahí que se contemple el uso de cualquier grupo partiente que pueda emplearse en la secuencia reaccional para lograr el fin deseado. Una clase de compuestos de la fórmula III particularmente preferida para usar en la técnica preparatoria que aquí se ha expuesto la constituyen los compuestos de la fórmula halo- CH_2CH_2 -halo, y representantes de éstos son el dibromuro de etileno, el 1-cloro-2-bromoetano, el dicloruro de etileno el 1-yodo-2-bromoetano y similares. Un compuestos de la fórmula III anterior sumamente ventajoso para los fines de este invento es el dibromuro de etileno.
- 10.
- 15.

20. Compuestos de la fórmula III aptos también para los fines de este invento son el ditosilato de etileno, el dibencensulfonato de etileno y el dimesilato de etileno.

Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones de este invento. Todas las temperaturas están señaladas en grados centígrados.



= 9 =

EJEMPLO 1

- Se sometió a reflujo y agitación durante 17 horas 2-metilamino-5-clorobenzofenon-imina (1 g, 4,08 milimoles) en dibromuro de etileno (10 cc, 21,7 g, 115 milimoles). El color del medio reaccional viró al anaranjado profundo. Se evaporó la mezcla y se repartió el residuo entre ácido clorhídrico diluido y éter. La mezcla resultante se dejó en reposo durante la noche para que se hidrolizara la imina que hubiera quedado inalterada y luego se basificó la capa ácida con
5. hidroxido sódico diluido. Por extracción de la capa acida con éter se recuperó 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, que se obtuvo en forma de una goma de color pardo amarillento. Se purificó el producto todavía por filtración de una solución bencénica en alúmina neutra "Woelm", de actividad III (2g). La evaporación de los eluatos y la cristalización en hexano dieron prismas del producto de color amarillo pálido, con punto de fusión de 97-99°C.
10. 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 sobrepresión de 15 atmósferas de nitrógeno y se calentó a 145° durante 24 horas. Se evaporó la solución resultante, se recogió el residuo en 300 cc de diclorometano, se lavó el medio resultante, se le secó y se le evaporó. La recristalización del residuo en metanol dio 2-metilamino-5-clorobenzofenon-
- 15.
- 20.
- 25.



imina en forma de prismas amarillos, fundentes a 96-97°.

EJEMPLO 2

De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 1, primer párrafo, se hizo reaccionar 2-amino-5-clorobenzofenon-
5. imina con dibromuro de etileno, para obtener 7-cloro-2,3-
-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina.

EJEMPLO 3

Se sometió a reflujo y agitación durante 24 horas
2-metilamino-5-clorobenzohidrilamina (1 g, 4,05 milimoles) en
10. dibromuro de etileno (10 cc, 21,7 g 115 milimoles). Se
evaporó la mezcla y se repartió el residuo entre éter y ácido
clorhídrico diluido. Luego se basificó la capa ácidoacuosa
con hidróxido sódico diluido y se recuperó el producto bruto
por extracción de la capa ácida con cloruro de metileno. La
15. evaporación del extracto dio una goma de color pardo amarillen-
to, que se disolvió en benceno y se purificó por cromatografía
en una columna de alúmina neutra "Woelm", de actividad III
(17 g). La evaporación de los eluatos dio 7-cloro-5-fenil-1-
metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina, que se puri-
20. ficó todavía por destilación en un tubo recto a 130-150°C/0,1
mm. Se convirtió la base en el picrato, o sea picrato de



= 11 =

7-cloro-5-fenil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina por tratamiento de una solución etérea de dicha base con ácido pícrico al 5% en etanol (peso/volumen). La recristalización del picrato en etanol dio prismas de color amarillo brillante y punto de fusión de 201-203°C.

5.

La 2-metilamino-5-cloro-benzohidrilamina se prepara así:

- Se hidrogena a 50-60°C, en una autoclave oscilante, una mezcla de 90 g (0,346 moles) de oxima de 2-metilamino-5-clorobenzofenona, 1 litro de etanol, 135 cc (0,81 moles) de ácido clorhídrico 6-n y 15 g de catalizador de carbón paladiado al 10%, hasta que se han absorbido 2 moles de hidrógeno. Se concentra el filtrado en vacío, hasta sequedad, y el aceite resultante se disuelve en 700 cc de agua y se extrae con tres porciones de 300 cc de cloruro de metileno. Se alcaliniza la solución acuosa con solución de hidróxido sódico al 40% (peso/volumen) y luego se la extrae otra vez con tres porciones de 300 cc de cloruro de metileno. Se combinan los extractos de cloruro de metileno y se lavan con dos porciones de 200 cc de agua. El medio así lavado se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra en vacío hasta sequedad, para obtener un aceite. Este aceite, mientras está todavía caliente, se disuelve en 150 cc de éter. Aislado los cristales resultantes y lavándolos con éter se obtiene 2-metilamino-5-clorobenzohidrilamina, de punto de fusión 108-111°C. Después
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



de recristalización en éter, producto funde a 113-115°.

EJEMPLO 4

De manera semejante a la descrita antes se preparó 7-cloro-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina por reacción de 2-amino-5-cloro-benzohidrilamina con dibromuro de etileno.

5.

= . . =



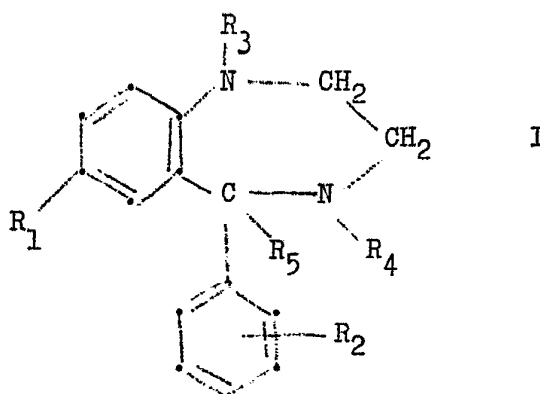
= 13 =

REIVINDICACIONES

Descr to el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial 5. nº 623.834 del 17 de Marzo de 1967.

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina de la fórmula general I

10.



15.

donde R_1 y R_2 representan hidrógeno o halógeno; R_3 representa hidrógeno o alquilo inferior; y R_4 y R_5 representan hidrógeno o, tomados juntos, un enlace CN adicional,

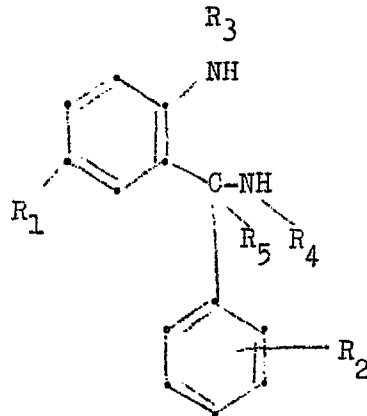
y de las sales de adición de ácido de tales compuestos, pro-

20.

cedimiento que se caracteriza por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general II



5.



II

10.

donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen el significado que se ha expuesto en la fórmula I anterior, con un compuesto de la fórmula general III



15.

donde X y X' son grupos partientes, y aislarse de la mezcla reaccional el compuesto de la fórmula I anterior deseado.

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la reacción en condiciones de reflujo.

20.

3. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado en que el compuesto de la fórmula III que se utiliza tiene la fórmula halo- CH_2-CH_2 -halo.

4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 3, caracterizado en que el compuesto de la fórmula halo-



-CH₂-CH₂-halo que se utiliza es el dibromuro de etileno.

5. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por comprender la utilización de un compuesto de la fórmula III en el que X y X' representan aril-sulfonilo o alquilo inferior-sulfonilo.

10. 6. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, para la preparación de 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, caracterizado por usarse, como material de partida, 2-metilamino-5-clorobenzofenon-imina.

7. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, para la preparación de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, caracterizado por usarse, como material de partida, 2-amino-5-clorobenzofenon-imina.

15. 8. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, para la preparación de 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, caracterizado por usarse, como material de partida, 2-metilamino-5-clorobenzohidril-amina.



= 16 =

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 16 de Marzo de 1968

p.a.

JAIMÉ ISERÀ

B. P. O.

Impreso: JOSE KUBIKOVA