

RAN 4008/120



356713

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

por "PROCEDIMIENTO PARA OBTENER DERIVADOS DE LA BENZODIAZEPINA", a favor de la entidad española CENTRO NACIONAL QUIMICA ORGANICA, PATRONATO DE INVESTIGACION CIENTIFICA Y TECNICA "JUAN DE LA CIERVA", residente en MADRID (España).-  
C/. de la Cierva, 1.

= . =

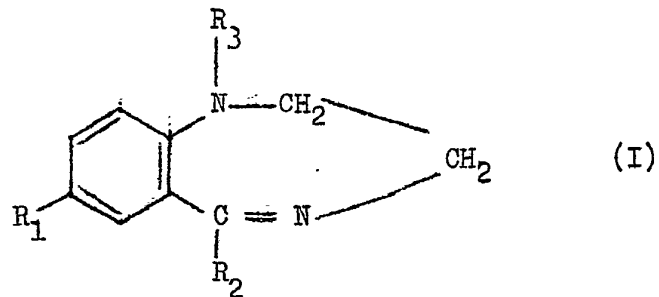
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de benzodiazepina que tienen la siguiente fórmula general



= 2 =

5.



10.

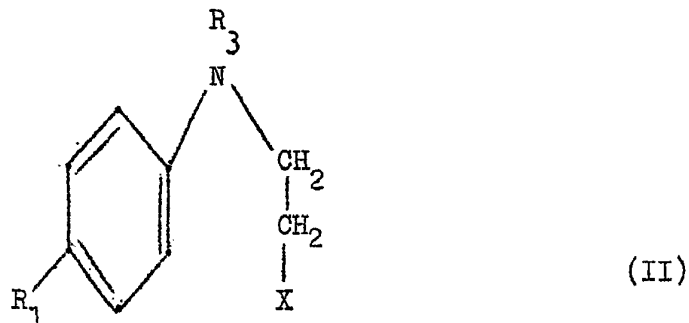
en la que  $R_1$  representa hidrógeno, halógeno o trifluorometilo,  $R_2$  cicloalquilo, cicloalquenilo, fenilo o fenilo sustituido por halógeno y  $R_3$  alquilo inferior, preferentemente metilo,

y las sales ácidas de adición de estos compuestos.

15.

El procedimiento que corresponde a la invención se caracteriza porque un compuesto que tiene la fórmula general

20.

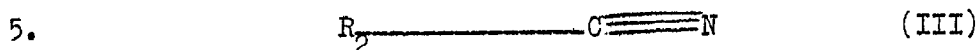


25.

en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen el mismo significado de antes y X es un grupo que separa, preferentemente



halógeno,  
se hace reaccionar con un nitrilo de fórmula general



en la que  $R_2$  tiene el significado antes indicado, en presencia de un ácido de Lewis y, si así se desea, se  
10. convierte un compuesto obtenido en una sal ácido de adición.

Una forma especial de ejecución del procedimiento de la presente invención se refiere a la obtención de compuestos de la fórmula general I, en la que  $R_3$  significa metilo,  $R_1$  cloro y  $R_2$  fenilo, es decir 7-cloro-2,3-dihidro-  
15. -1- metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina. Si  $R_2$  es un grupo fenilo sustituido, el sustituyente se encuentra preferentemente en posición orto del anillo de fenilo.

El término "alquilo" empleado en esta descripción, incluye radicales de hidrocarburos de cadena recta y rami-  
20. ficada con 1-7 átomos de carbono, de preferencia 1-4. El término "halógeno" comprende los cuatro miembros de esta familia, a saber cloro, bromo, yodo y flúor.

La reacción de un compuesto de la fórmula general II con un nitrilo de la fórmula general III en presencia de  
25. un ácido de Lewis puede hacerse en un disolvente orgánico inerte como nitrobenzono o por fusión. La reacción se realiza más favorablemente a temperaturas de 50-200°, de

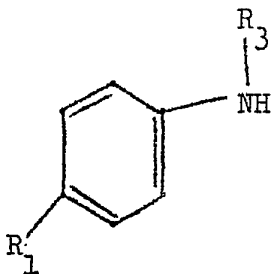


preferencia a 100-150° C. La presión no constituye un aspecto crítico; puede, pues, trabajarse empleando, por ejemplo, un disolvente orgánico de punto de ebullición bajo también a presión alta.

5. Para la ejecución del procedimiento de esta invención, son ácidos Lewis apropiados, por ejemplo, el tetracloruro de estaño, cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio, cloruro de hierro (III), trifluoruro de boro, aunque especialmente preferibles tricloruro de aluminio y tetracloruro de estaño.
- 10.

Las sustancias de partida para el procedimiento de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula general II son, en parte, nuevas. Pueden obtenerse por reacción de una anilina de fórmula general

15.



(IV)

20.

en la que  $R_1$  y  $R_3$  tienen el significado antes mencionado, con un compuesto de fórmula general



5. en las que tanto X como Y representan un grupo que se separa, preferentemente halógeno.

Otra posibilidad para la obtención de compuestos de la fórmula general II, especialmente aquellos en los que X significa hidroxilo, consiste en la reacción de compuestos de la fórmula IV con óxido de etileno. Se obtienen compuestos de la fórmula II, en los que X significa hidroxilo, que, en caso necesario, pueden convertirse en compuestos de la fórmula II en los que X significa un grupo que se separa distinto del grupo hidroxilo.

15. Como grupos que se separan, resultan adecuados, por ejemplo, halógeno, un grupo arilsulfonilo o un grupo alkilsulfonilo. El grupo que se separa indicado por X puede también ser un grupo hidroxilo. Resulta especialmente conveniente una forma de ejecución en que se emplean bromo y cloro como grupo que se separa.

20. Los productos que se obtienen con este procedimiento tienen acción relajante muscular y anticonvulsiva y también, en parte, sedante y son adecuados para ser usados como medicamentos.



- Los productos obtenidos con este procedimiento pueden emplearse en forma de preparados farmacéuticos que contengan dichos productos o sus sales en mezcla con vehículos farmacéuticos apropiados para la administración enteral, percutánea o parenteral, orgánicos o inorgánicos, inertes, como por ejemplo agua, gelatina, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicol, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden presentarse en forma sólida, como por ejemplo comprimidos, grageas, supositorios o cápsulas; en forma semisólida como pomadas; o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso necesario, se esterilizan y/o llevan sustancias auxiliares como conservadores, estabilizadores, humectantes o emulgentes, sales para modificar la presión osmótica o amortiguadores. Pueden también contener otras sustancias de valor terapéutico.
- 5.
- 10.
- 15.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento de la invención, Todas las temperaturas se indican en °C.

20.

#### Ejemplo 1

Se hierve a reflujo una mezcla de 141 g de p-cloro-N-metil-anilina, 140 g de 1-bromo-2-cloro-etano y 200 ml de tolueno, durante 24 horas. La mezcla de reacción, una

25.



- vez enfriada, se lava con solución de sosa al 10% y agua, se seca sobre sulfato de sodio y se libera del disolvente al vacío. El fraccionamiento del aceite obtenido al alto vacío en una columna de Vigreux da N-metil-N(2-cloro-etil)-p-cloro-anilina de punto de ebullición 93-100° a 0,07-0,1 Torr.  $n_D^{26^\circ}$  1,587.

El preparado de análisis, para ulterior depuración, se cromatografía en gel de sílice y se destila en el tubo de bolas.  $n_D^{26^\circ}$  1,5866.

10. La reacción antes descrita puede también efectuarse sin necesidad de tolueno.

#### Ejemplo 2

15. En una mezcla de 6,8 g de N-metil-N(2-cloroetil) anilina y 4,12 g de benzonitrilo se echan a gotas 4,6 ml de tetracloruro de estaño. La mezcla de reacción, que en parte se solidifica, se calienta durante dos horas a 110-120°. La sustancia que se origina, de color rojo, se hidroliza con 50 ml de éter y 100 ml de lejía de sosa 2n. Se separa la fase etérea, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se cromatografía en 150 g de gel de sílice, con acetato de etilo. Después de recristalización de una mezcla de éter/éter de petróleo, se obtiene 2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina de punto de fusión 113-115°.

= 8 =



### Ejemplo 3

- En 65 g de o-cloro-benzonitrilo y 62 g de N-metil-N(2-cloretíl)-p-cloranilina se vierten a gotas, agitando, 55 ml de tetracloruro de estaño. Esta mezcla se calienta durante 16 horas a 110-120°. Después de enfriar, la masa solidificada se hidroliza con lejía de sosa al 30% y éter hasta homogenización. La fase etérea se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra. El aceite que se ha obtenido se cromatografía en 1 kg. de gel de sílice con la mezcla de disolventes benceno/acetato de etilo (4:1). Después de recristalización de éter/hexano, se obtiene 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-(o-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina de punto de fusión 93-95°.

### Ejemplo 4

15. Se calientan a 110-120°, durante 3 horas, 4,2 g. de benzonitrilo, 8,2 g. de N-metil-N(2-cloretíl)-p-cloranilina y 4,6 ml. de tetracloruro de estaño. Una vez enfriada la masa, de color marrón rojizo, y solidificada, se hidroliza con 40 ml. de lejía de sosa al 30% y 50 ml de éter. La fase etérea se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra. El aceite obtenido se cromatografía en gel de sílice con la mezcla de disolventes benceno-



-acetato de etilo (2:1), dando 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina de punto de fusión 95-97°C.

Ejemplo 5

5.

Se agita una mezcla de 20,4 g de N-(2-cloretil)-N-metil-p-cloranilina, 16 g de 1-cianociclohex-1-eno y 20 g de cloruro de aluminio, en atmósfera de nitrógeno, y se calienta durante 3 horas a 120-130°. El producto de reacción

10.

se vierte, en caliente y agitando, sobre una mezcla de 200 ml de bencol y 100 ml de lejía de sosa al 30%. La fase benzólica se separa y se extraen las bases con ácido clorhídrico 2N. Los extractos de ácido clorhídrico se alcalinizan con lejías de sosa y las bases se agitan con éter. El

15.

aceite que queda después de evaporar los extractos etéreos (20 g) se cromatografía en 400 g de gel de sílice con acetato de etilo. Las fracciones unitarias dan, después de cristalización de metanol-agua, 7-cloro-5-(1-ciclohexen-1-il)-2,3-dihidro-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión

20.

84-86°.

25.

El material de partida puede prepararse del siguiente modo: en una mezcla de 142 g (1 mol) de N-metil-p-cloranilina, 100 ml de cloruro de metileno y 14 g. de cloruro de aluminio se introduce durante 7 horas y a 10°-30° una corriente de óxido de etileno. Enfriando con agua helada, se controla la reacción exotérmica. La reacción se sigue en



= 10 =

cromatografía de capa fina.

Después de diluir con cloruro de metileno, se lava la mezcla de reacción con lejía de sosa 2N y agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se disuelve, en ca-  
5. liente, en éter y después de agregar hexano se cristaliza. Se obtiene N-(2-hidroxietil)-N-metil-p-cloranilina en forma de agujas que funden a 70-72°.

A una solución de 93 g (0,5 mol) de N-(2-hidroxietil)-N-metil-p-cloranilina en 400 ml de cloruro de metileno se  
10. agregan lentamente 103 g (0,5 mol) de pentacloruro de fósforo. Al mismo tiempo la mezcla se calienta al reflujo. Luego de concluir dicha operación, se sigue agitando durante 1 hora, después se vierte en agua helada y, agregando hielo, se alcaliniza con lejía de sosa concentrada. Se separa la fase de clo-  
15. ruro de metileno, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y luego sobre óxido de aluminio y se concentra. El aceite que queda, de color violeta, se destila a alto vacío. Se obtiene N-(2-cloretil)-N-metil-p-cloranilina en forma de un aceite amarillo de punto de ebullición 92-100°/0, 1 Torr.  
20.  $n_D^{24}$  1,581.

#### Ejemplo 6

A una mezcla, calentada a 100°, de 15,1 g de N-(2-  
25. -hidroxietil)-2-metil-anilina (obtenida por analogía con la



- prescripción indicada en el ejemplo 5, sección 2) y 15 g de benzonitrilo, se agregan, en porciones, 26 g de cloruro de aluminio, agitando. A continuación, se calienta en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas a 150-160°. El producto de reacción bruto se hidroliza con lejía de sosa, según se describe en el ejemplo 5, sección 1, y se cromatografía en 400 g de gel de sílice con la mezcla de disolventes benceno: acetato de etilo 2:1. La cristalización de éter-hexano produce 2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina. Fp.: 113°-115°.
- 5.
- 10.

#### Ejemplo 7

- 20,4 g de N(2-cloretil)-N-metil-p-cloro-anilina, 19, 2 g de o-fluorobenzonitrilo y 20 g de cloruro de aluminio se agitan en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas a 120-130°. La mezcla de reacción se vierte en agua, se alcaliniza con lejía de sosa concentrada y se extrae con benceno. El residuo que se obtiene después de concentrar la fase bencénica se cromatografía sobre 400 g de gel de sílice con acetato de etilo.
- 15.
- 20.

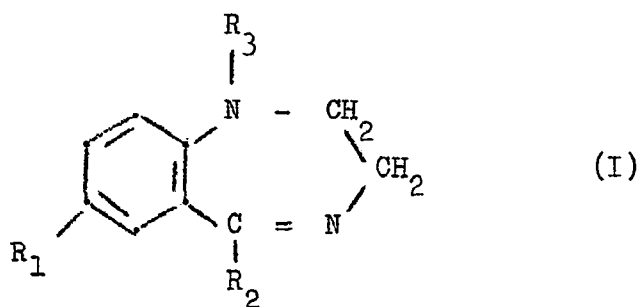
La cristalización de las fracciones reunidas proporciona 12 g de 7-cloro-2,3-dihidro-5-(o-fluorefenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina. Fp: 87°-89°.



### REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la demanda de patente suiza nº 11228/67 del 9 de agosto de 1967.

5. 1.- Procedimiento para obtener derivados de la benzodiazepina con la fórmula general



10.

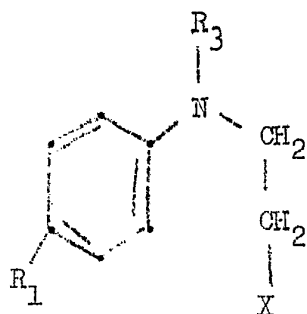
en la que  $R_1$  representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo,  $R_2$  fenilo, fenilo sustituido por halógeno, cicloalquilo o cicloalquenilo y  $R_3$  alquilo inferior, y sales ácidas de adición de estos compuestos, y que se caracteriza porque

15.

un compuesto de la fórmula general



5.



(II)

en la que  $R_1$  y  $R_3$  tienen el mismo significado que antes y  $X$  representa un grupo que se separa, de preferencia halógeno reacciona con un nitrilo de fórmula general

10.

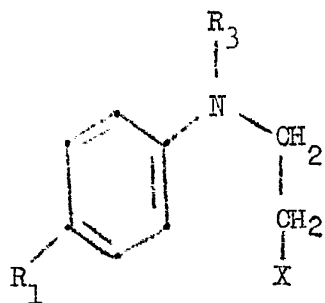


en la que  $R_2$  tiene el mismo significado anterior, en presencia de un ácido de Lewis y, si se desea, un producto obtenido se convierte en una sal ácida de adición.

15.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, que se caracteriza porque un compuesto de fórmula general

20.

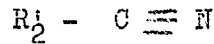


25.

en la que  $R_1$ ,  $R_3$  y  $X$  tienen el mismo significado que en la



reivindicación 1, reacciona con un nitrilo de fórmula general



5. en la que  $R_2$  representa cicloalquilo o cicloalquenoilo en presencia de un ácido de Lewis.

10. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, que se caracteriza por emplear como ácido de Lewis tetracloruro de estaño o cloruro de aluminio.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, que se caracteriza por emplear como material de partida N-metil-N(2-cloretíl) anilina.

15. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, que se caracteriza por emplear como material de partida N-metil-N(2-cloretíl)-p-cloranilina.

20. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, que se caracteriza por emplear como material de partida N-metil-N-(2-hidroxietíl)-p-cloranilina.

7.- Procedimiento según la reivindicación 4, que se caracteriza por hacer reaccionar N-metil-N-(2-cloretíl) anilina con benzonitrilo.

25. 8. Procedimiento según las reivindicaciones 5 ó 6,



que se caracteriza por hacer reaccionar N-metil-N-(2-  
-cloretil)-p-cloranilina o N-metil-N-(2-hidroxietyl)-  
-p-cloranilina con o-clorobenzonitrilo.

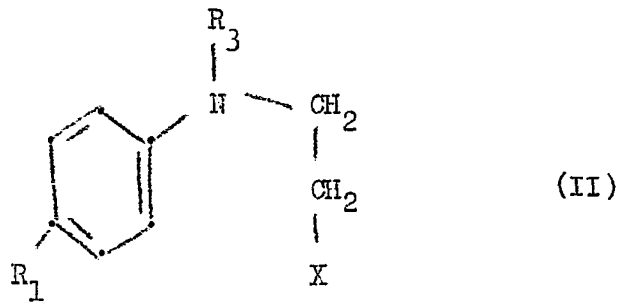
5. 9.- Procedimiento según las reivindicaciones  
5 ó 6, que se caracteriza por hacer reaccionar N-metil-N-  
-(2-cloretil)-p-cloranilina o N-metil-N-(2-hidroxietyl)-  
-p-cloranilina con o-fluorobenzonitrilo.

10. 10.- Procedimiento según las reivindicaciones  
5 ó 6, que se caracteriza por hacer reaccionar N-metil-N-  
-(2-cloretil)-p-cloranilina o N-metil-N-(2-hidroxietyl)-p-  
-cloranilina con 1-cian-ciclohex-1-eno.

15. 11.- Procedimiento según la reivindicación 5,  
que se caracteriza por hacer reaccionar N-metil-N-(2-  
-cloretil)-p-cloranilina con benzonitrilo.

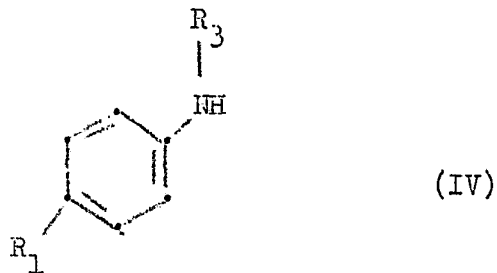
12.- Procedimiento según la reivindicación 6, que se  
caracteriza por hacer reaccionar N-metil-N-(2-hidroxietyl)-  
-p-cloranilina con benzonitrilo.

20. 13.- Procedimiento según las reivindicaciones pre-  
cedentes para la obtención de compuestos de la fórmula ge-  
neral



en la que  $R_1$ ,  $R_3$  y X tienen el significado que se indica en la reivindicación 1, que sirven de material de partida en el procedimiento de la reivindicación 1, y que se caracteriza por hacer reaccionar un derivado de anilina de fórmula general

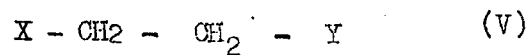
10.



15.

en la que  $R_1$  y  $R_3$  tienen el significado que se indica en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula general

20.

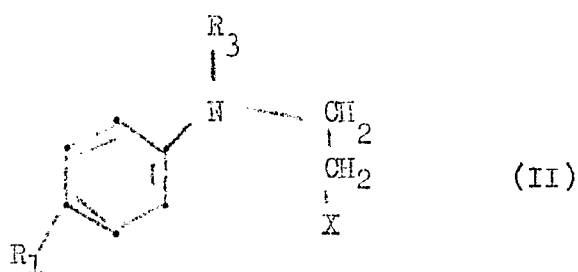


en la que tanto X como Y representan un grupo adecuado que se separa, preferentemente halógeno.



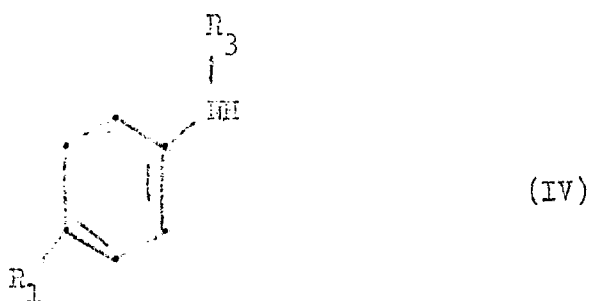
14.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes para la obtención de compuestos de la fórmula general

5.



10. en la que  $R_1$ ,  $R_3$  y X tienen el significado que se indica en la reivindicación 1, que sirven de material de partida en el procedimiento de la reivindicación 1, y que se caracteriza por hacer reaccionar un derivado de anilina de fórmula general

15.

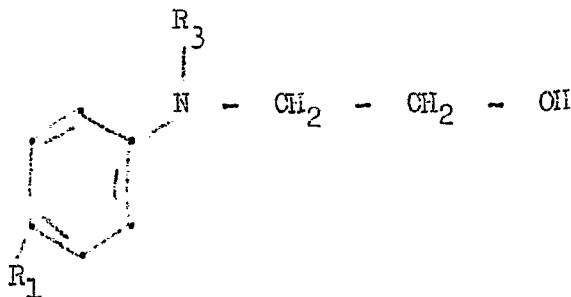


20.

en la que  $R_1$  y  $R_3$  tienen el significado que se indica en la reivindicación 1, con óxido de etileno, y en un compuesto

25.

obtenido de fórmula general



en la que  $R_1$  y  $R_3$  tienen el significado que se indica en la reivindicación 1, se convierte el grupo hidroxilo, si así se desea, por un modo conocido, en un grupo que se separa, preferentemente halógeno.

5. 15. Procedimiento para obtener derivados de la benzodiazepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de 18 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a

29 JUL. 1968

p.a.

JOSÉ RODRÍGUEZ

Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ

10.