

RAN 4008/134

367956



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. & C
CLASE C 07
SUBCLASE D

PATENTE
DE
INVENCION

por "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).

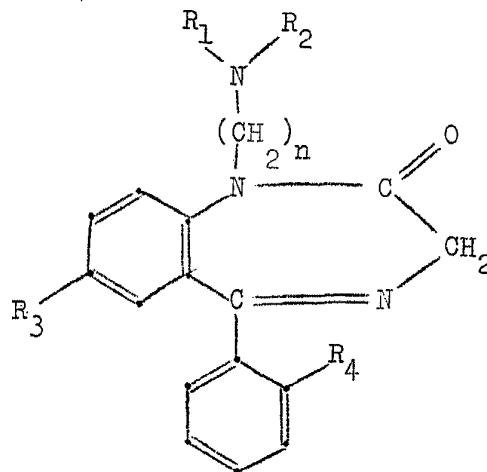
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para
la preparaci3n de derivados de benzodiacetina de la f3r-
mula general

5.

10.

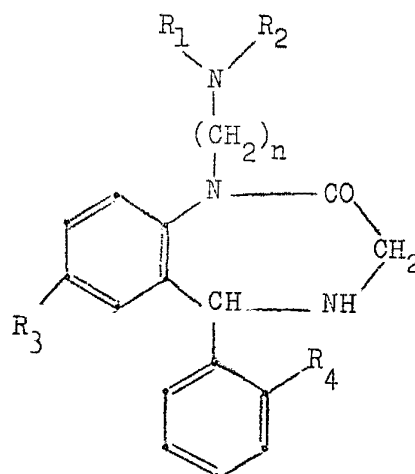


BAD ORIGINAL



en la que R_1 y R_2 representan alquilo inferior; R_3 y R_4 representan cada uno hidrógeno, halógeno o trifluorometilo; y n es un número entero por valor de 2 a 5.

5. En una modalidad preferida de este invento, se preparan los compuestos de la fórmula I en que R_3 y R_4 son halógeno. Un aspecto de este invento de la máxima preferencia se refiere a la preparación de compuestos en los que R_3 es cloro y R_4 es flúor. Además de esta modalidad preferida, el alquilo inferior de R_1 y R_2 es etilo y el valor de n es 2. Así, el compuesto producido en una modalidad de este invento de la máxima preferencia es la 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 10.
15. El procedimiento de este invento comprende introducir un enlace doble 4,5- en un compuesto de la fórmula general



II

20.

25.



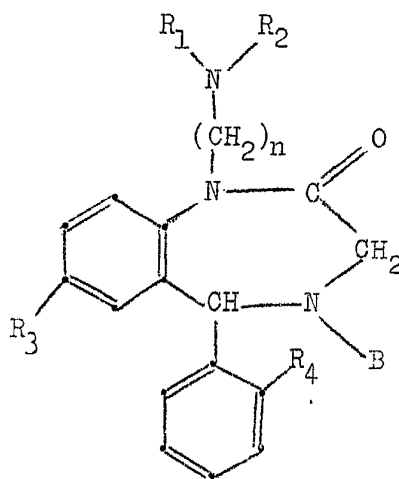
en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n tienen el mismo significado que antes,

El enlace doble puede introducirse, por ejemplo, mediante oxidación de un compuesto de la fórmula II. La

5. oxidación puede efectuarse con agentes oxidantes como las quinonas, por ejemplo 2,3-dicloro-5,6-dicianoquinona, clorano, dicarboxilato de dietilo o hipohalito de metal alcalino, como el hipoyodito de metal alcalino (por ejemplo, hipoyodito sódico).

10. Alternativamente, los compuestos de la fórmula II pueden tratarse al principio con un reactivo que tenga un grupo partiente, grupo que substituye el protón del átomo de nitrógeno en la posición 4 del anillo benzodiacépinico, formando un compuesto de la fórmula general

15.



III

20.

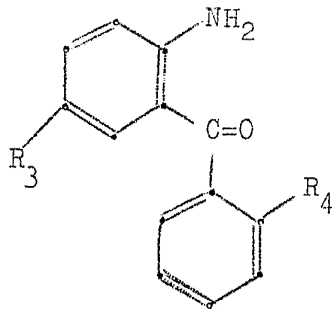


en la que B es un grupo partiente, como tosilo, mesilo, p-bromobencilsulfonilo, acetilo, benzoilo, propionilo, etc., mientras que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n tienen el mismo significado que antes.

5. Los reactivos propios para este fin incluyen los haluros o los anhídridos de ácidos carboxílicos o sulfónicos aromáticos alcanoicos inferiores, como, por ejemplo, haluro de acilo (por ejemplo, cloruro de acetilo), anhídrido acético, haluro de propionilo, haluro de benzoilo (por ejemplo, cloruro de benzoilo), haluro de p-toluensulfonilo (por ejemplo, cloruro de p-tolunesulfonilo), cloruro de mesilo o cloruro de p-bromobencilsulfonilo.

10. El grupo partiente B se aparta fácilmente por tratamiento con una base, como, por ejemplo, metóxido sódico, hidruro sódico, tributóxido sódico terciario, etc.
15. Concomitante con el apartamiento del grupo partiente B es la formación del enlace doble en la posición 4,5 del anillo benzodiacéptico, para formar el compuesto deseado de la fórmula I.

20. Los compuestos de la fórmula II pueden prepararse a partir de 2-aminobenzofenonas de la fórmula general



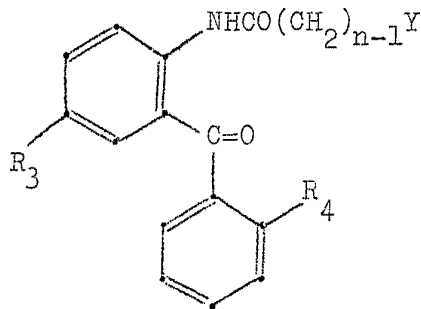
IV

5.

en la que R_3 y R_4 tienen el mismo significado que antes.

En una primera etapa, los compuestos de la fórmula IV se tratan con un haluro de halo-alcanoilo, representado por $YCO(CH_2)_{n-1}Y$, (donde Y es halógeno), por ejemplo bromuro de bromoacetilo, para producir un compuesto de la fórmula general

15.



V

20.

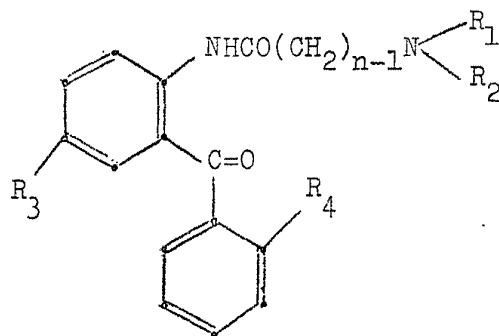


en la que Y es halógeno, mientras que R_3 , R_4 y n tienen el mismo significado que antes.

La etapa siguiente implica la reacción del haluro de la cadena lateral del compuesto de la fórmula V con una dialquilamina inferior representada por HNR_1R_2 (donde R_1 y R_2 son alquilo inferior), para formar un compuesto de la fórmula general

5.

10.



VI

15.

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n tienen el mismo significado que antes.

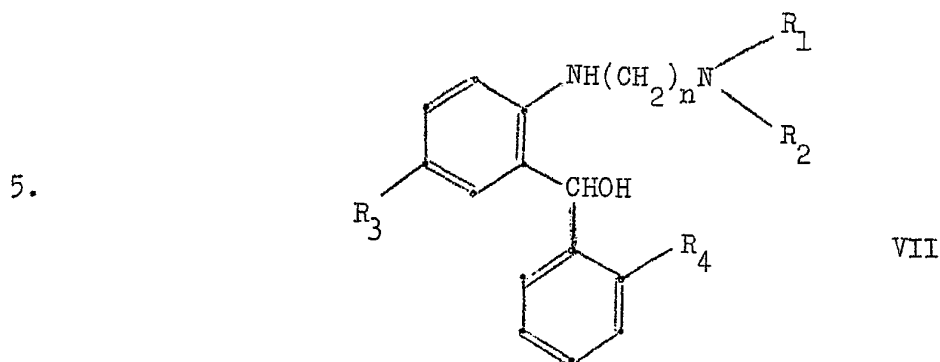
Las dialquilaminas inferiores apropiadas incluyen la dietilamina, la dimetilamina, etc. Generalmente es deseable utilizar dialquilaminas inferiores que tengan dos sustituyentes alquílicos idénticos, aunque pueden emplearse también dialquilaminas inferiores asimétricas.

20.

La etapa siguiente implica reducir un compuesto



de la fórmula VI a un benzohidrol de la fórmula general

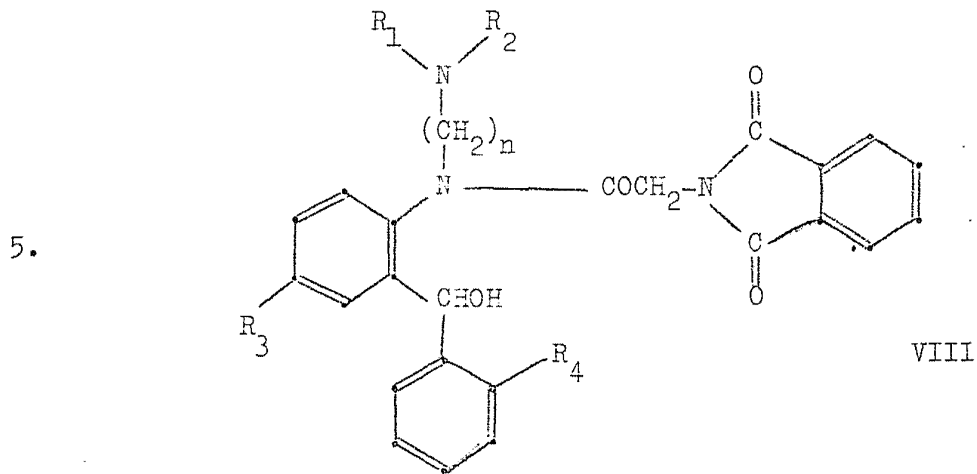


10. en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n tienen el mismo significado que antes.

La reducción de ambas funciones de oxígeno en los compuestos de la fórmula VI se efectúa por tratamiento de dichos compuestos con un agente químico reductor.

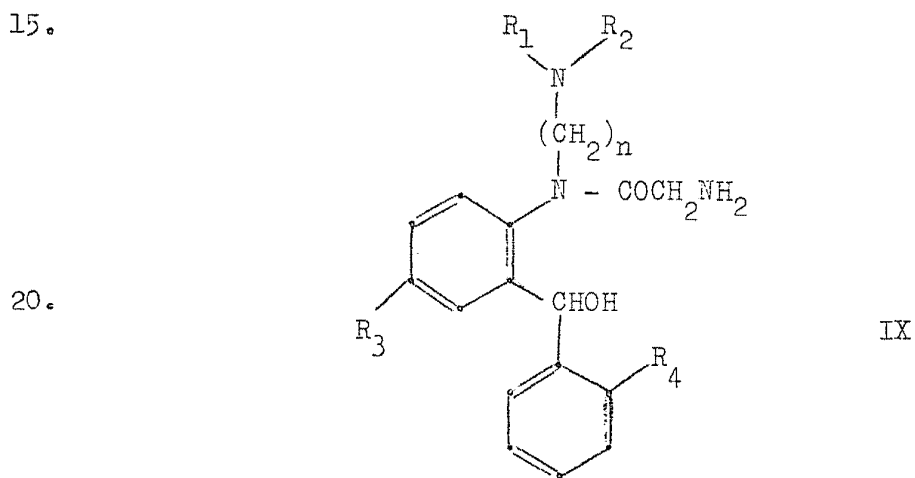
15. Un agente químico reductor apropiado para este fin es el hidruro de litio-aluminio.

El benzohidrol obtenido se hace reaccionar luego con cloruro de ftalimidoacetilo, para formar un compuesto de la fórmula general



10. en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n tienen el mismo significado que antes.

El grupo ftaloílico se elimina por tratamiento con hidracina, lo que da un compuesto de la fórmula general

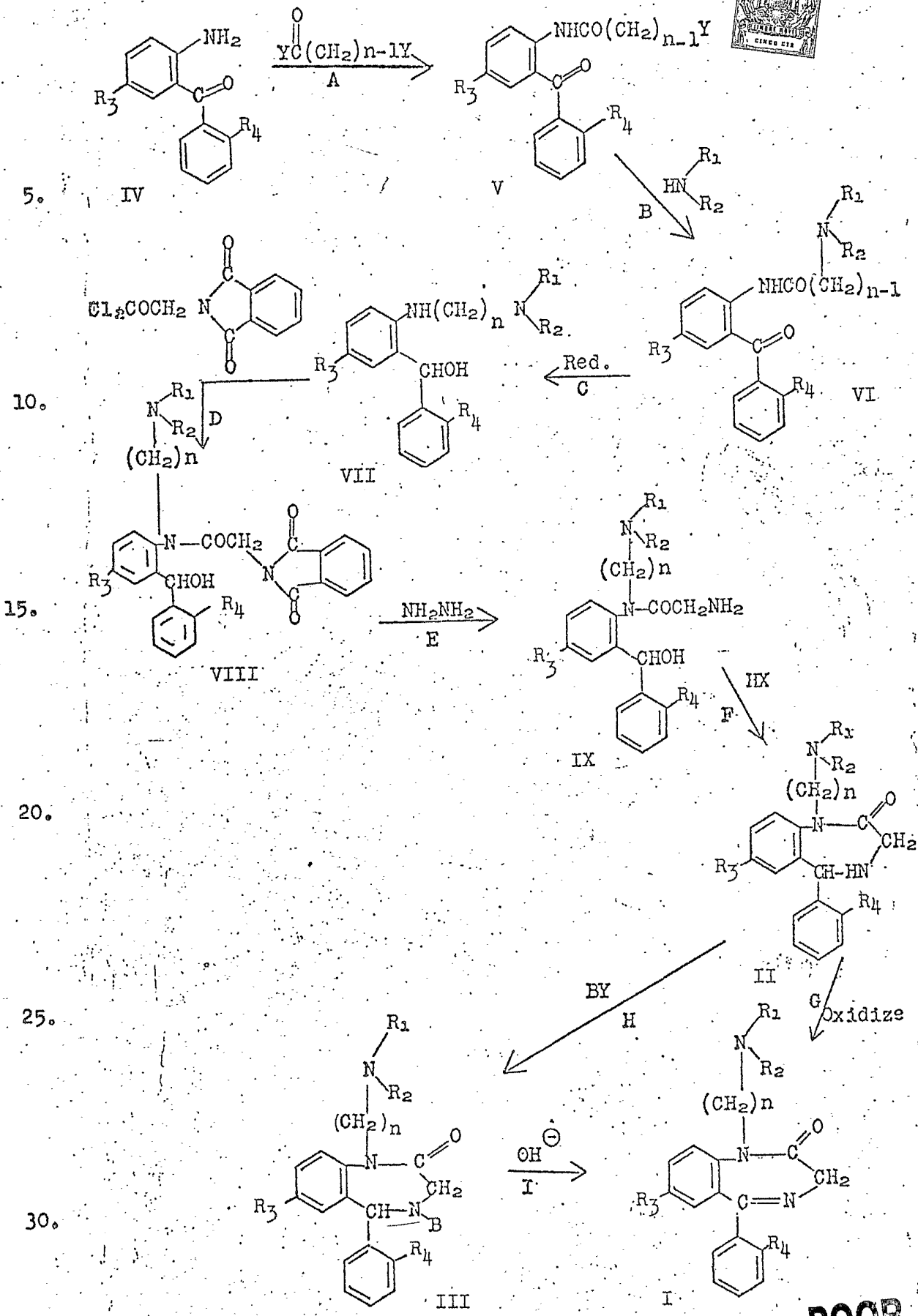




en la que en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n tienen el mismo significado que antes.

- La estructura benzodiazepínica de la fórmula II se forma al ser ciclizado el compuesto de la fórmula IX por acción sobre él de un ácido halohídrico. Un posible mecanismo para esta reacción implica la conversión inicial del benzohidrol en el haluro de benzohidrilo, compuesto que experimenta una deshidrohalogenación intramolecular en las condiciones de reacción empleadas y proporciona el sistema cíclico benzodiazepínico 4,5-insaturado que se deseaba. Los reactivos apropiados para el procedimiento de conversión y ciclización incluyen las soluciones saturadas de ácidos halohídricos (de preferencia, bromuro de hidrógeno o cloruro de hidrógeno) en ácido acético glacial. Particularmente preferida para este fin es una solución saturada de bromuro de hidrógeno con ácido acético glacial.
- 5.
- 10.
- 15.

- Las etapas del procedimiento pueden comprenderse con mayor claridad haciendo referencia al esquema que sigue, en el que se resumen todas las etapas de reacción respectivas. Cada etapa sucesiva se ha identificado por una letra mayúscula que está situada debajo de la respectiva flecha de reacción. En este esquema, el significado de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , B, Y y n es el mismo que antes en todas partes.
- 20.



POOR QUALITY



Las condiciones de reacción y la elección de los disolventes para cada una de las reacciones respectivas identificadas en el esquema de reacción anterior por una letra mayúscula bajo la flecha correspondiente, se

5. resumen en la Tabla I que sigue. Las condiciones de reacción incluyen tanto los valores operativos como las gamas preferidas. Para los disolventes útiles en cada una de las reacciones enumeradas se dan para los operativos y los preferidos designaciones semejantes. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

10.



TABLA I

Reac- cion	Condiciones de reacción		Disolventes	
	Operativas	Preferidas	Operativas	Preferidas
A	Desde inferior a la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente	50-80°	Cualquier disolvente orgánico inerte	Benceno
B	Desde inferior a la a la temperatura ambiente, con presión atmosférica, hasta 160° en auto clave.	20-30°	Cualquier disolvente orgánico inerte	Diclorometano
C	Desde la temperatura ambiente hasta la de reflujo del disolvente	35-80°	Cualquier éter, como éter etílico, éter butílico o tetrahydrofurano	Tetrahydrofurano
D	Desde inferior a la temperatura ambiente hasta las temperatura de reflujo del disolvente	50-80°	Cualquier disolvente orgánico inerte	Tetrahydrofurano
E	-10 - 100°	A la temperatura ambiente o alrededor de ella (23°)	Cualquier disolvente orgánico inerte	Cloroformo etanol



TABLA I (Continuación)

Reac- ción	Condiciones de reacción		Disolventes	
	Operativas	Preferidas	Operativas	Preferidas
F	10 - 100°	A la temperatu- ra ambiente o alrededor de ella (23°)	En la primera etapa el reac- tivo sirve de disolvente (HBr en HOAc). En la se- gunda etapa (ciclización) cualquier disolvente iner- te, de preferencia EtOAc	
G	Desde la tempera- tura ambiente has- ta la temperatura de reflujo del disolvente	60-100°	Cualquier disolvente orgánico inerte	Benceno, tolueno
H	Desde la tempera- tura ambiente has- ta la temperatura de reflujo del di- solvente	60-100°	Cualquier base orgánica terciaria	Piridina
I	Desde la tempera- tura ambiente has- ta la temperatura de reflujo del disolvente	A la temperatura ambiente o alre- dedor de ella	Cualquier disolvente orgánico inerte	Benceno, N,N-dimetil- formamida



Los compuestos correspondientes a la fórmula I anterior despliegan interesante actividad farmacológica. Se ha comprobado que estos compuestos son útiles en la práctica como agentes tranquilizantes, relajadores de la musculatura, anticonvulsivantes e hipnóticos.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento del invento.

EJEMPLO 1

Se trató con 0,7 g (0,00308 moles) de

10. 2,3-dicloro-5,6-dicianoquinona una solución de 0,5 g (0,00128 moles) de 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-4,5-dihidro-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 50 cc de benceno seco y se calentó la solución en reflujo por 6 horas. Se separó el precipitado por filtración

15. y se le disolvió en 100 cc de diclorometano. Luego se lavó la solución con hidróxido amónico diluido (75 cc) y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 100 cc de éter, se extrajo en 75 cc de ácido clorhídrico 1-n, se basificó la capa ácida con hidróxido amónico y se extrajo

20. con 100 cc de diclorometano. Luego se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad.

Se disolvió el aceite en éter, se trató la solu-



- ción con carbón y se le filtró. Cristalizando el producto por adición de éter de petróleo, se obtuvo 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, en forma de varillas blancas,
5. fundentes a 76-80°.
- El material de partida se preparó así.
- Se trato con 17,7 g (0,242 moles) de dietilamina una solución de 75 g (0,202 moles) de 2-bromo-4'-cloro-2'-(2-fluorobenzoil)-acetanilida. Después de una noche de
10. reposo a la temperatura ambiente, se agregaron otros 17 g de dietilamina y se dejó reposar la mezcla por 2½ horas más. Luego se lavó la solución con 500 cc de agua y con 200 cc de solución de salmuera saturada, se la agitó con carbón y con sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó
15. hasta sequedad.
- El aceite residual (64 g) se disolvió en 150 cc de benceno y se filtró en 400 g de Fluorisil. Se eluyó el producto con benceno y a continuación con éter. Se concentró la fracción etérea y, recristalizando el producto en
20. éter y luego en una mezcla de éter y éter de petróleo, se obtuvo 4'-cloro-2-dietilamino-2'-(2-fluorobenzoil)-acetanilida, en forma de prismas blancos, de punto de fusión 48-59°. La fracción bencénica se evaporó para obtener producto adicional, en forma de un aceite, que no se purificó más, sino que se
25. utilizó directamente en las etapas sucesivas.



- Se enfrió en un baño de hielo, bajo nitrógeno, una solución de 8,7 g (0,229 moles) de hidruro de litio-aluminio en 200 cc de tetrahidrofurano seco y se la trató por adición a gotas de una solución de 55,6 g (0,153 moles)
5. de 4'-cloro-2-dietilamino-2'-(2-fluorobenzoil)-acetanilida en 150 cc de tetrahidrofurano seco. Se agitó la mezcla durante una noche a la temperatura ambiente y luego se la calentó en reflujo por una hora. Se añadieron 5,8 g más (0,153 moles) de hidruro de litio-aluminio, se calentó la
10. mezcla en reflujo por una hora, se la enfrió hasta la temperatura ambiente y se descompuso el exceso de reactivo con 10 cc de agua. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico hasta que la emulsión se coaguló, se separó el precipitado por filtración en Celite y se le lavó
15. con diclorometano. Combinando los filtrados y evaporando hasta sequedad, se obtuvo 5-cloro-2-(2-dietilaminoetilamino)-2'-fluorobenzohidrol, en forma de un aceite. Este material se usó sin más purificación en las reacciones siguientes.
- Se trató con 7 g (0,0313 moles) de cloruro de
20. ftalimidoacetilo una solución de 10 g (0,0285 moles) de 5-cloro-2-(2-dietilaminoetilamino)-2'-fluorobenzohidrol en 100 cc de tetrahidrofurano y se la calentó en reflujo por 5 horas. Luego se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se distribuyó el residuo entre 100 cc de
25. diclorometano y 100 cc de solución al 5% de carbamato



- potásico. Se separó la capa orgánica, se la lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad. Cristalizando en una mezcla de éter y éter de petróleo se obtuvo 4'-cloro-N-(2-dietilamino
5. etil)-2'-(2-fluoro-alfa-hidroxibencil)-2-ftalimido-acetanilida, en forma de prismas blancos, de punto de fusión 102-125°.
- Se trató con 1,1 g (0,0223 moles) de hidrato de hidracina una solución de 4 g (0,00743 moles) de 4'-cloro-
10. -N-(2-dietilaminoetil)-2'-(2-fluoro-alfa-hidroxibencil)-2-ftalimidoacetanilida en 45 cc de cloroformo y 45 cc de etanol y se dejó reposar la mezcla reaccional por 17 horas a la temperatura ambiente. Luego se evaporaron los disolventes bajo presión reducida, se basificó el residuo con
15. hidróxido amónico diluido y se extrajo en 100 cc de éter. Se separó la capa etérea y se la lavó con 75 cc de agua, seguidos por 75 cc de ácido clorhídrico 3-n. Se basificó la capa ácida con hidróxido amónico y se la extrajo con
20. 100 cc de diclorometano. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se la secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad. El aceite residual, cristalizado en una mezcla de éter y éter de petróleo, dio 4'-cloro-
25. N-(2-dietilaminoetil)-2'-(2-fluoro-alfa-hidroxibencil)-2-aminoacetanilida, en forma de prismas blancos, que después de otra recristalización fundieron a 93-100°.



- Se dejó reposar por 3 horas a la temperatura ambiente una solución de 150 mg (0,000368 moles) de 4'-cloro-N-(2-dietilaminoetil)-2'-(2-fluoro-alfa-hidroxiben-
cil)-2-aminoacetanilida en 5 cc de una solución saturada
5. de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial y luego se la destiló hasta sequedad bajo presión reducida. Se añadieron acetato de etilo (10 cc) y trietilamina (3 cc) y, al cabo de 2 horas, se separó por filtración el bromhidrato de trietilamina. Se evaporó el filtrado hasta
10. sequedad y se disolvió el aceite residual en 50 cc de diclorometano. Luego se lavó la solución con 50 cc de agua y 30cc de salmuera saturada, se la secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad.
- Se disolvió en diclorometano el aceite resultante
15. y se aplicó la solución a placas de gel de sílice en capa espesa, que luego se eluyeron con una mezcla disolvente de 90% de acetato de etilo y 10% de metanol (en volumen). Se raspó de las placas la mancha correspondiente a la base y se la separó del gel de sílice por agitación con
20. metanol y acetato de etilo. Luego se filtró la solución y se la evaporó hasta sequedad. Se disolvió en 15 cc de diclorometano el aceite así obtenido, se lavó la solución con 10 cc de salmuera saturada que contenía una gota de hidróxido amónico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y
25. se evaporó hasta sequedad. Cristalizando la sal en cloruro



de hidrógeno etanólico y éter, se obtuvo diclorhidrato de 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, en forma de varillas blancas, de punto de fusión 215-225°.

5. EJEMPLO 2

- Se añadió a gotas una solución de 3,2 g (0,168 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo en 25 cc de piridina a una solución de 5,7 g (0,014 moles) de diclorhidrato de 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 25 cc de piridina. Se calentó la mezcla reaccional en reflujo por 2 horas, se la enfrió y se la vertió en 200 cc de agua helada. El precipitado obtenido por filtración se lavó con agua y luego se disolvió en 100 cc de diclorometano.
10. Se lavó la solución con 100 cc de agua y 75 cc de salmuera, se la secó sobre sulfato sódico anhidro y se la evaporó hasta sequedad. El producto, recristalizado en metanol, dio 7-cloro-1-[2-(dietilamino)etil]-5-(2-fluorofenil)-4-(p-tolilsulfonil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, en forma de prismas blancos, de punto de fusión 179-182°.
15. Se trató con 0,43 cc (0,00202 moles) de una solución de metóxido sódico 4,69-n en metanol una solución de 1 g (0,00184 moles) de 7-cloro-1-[2-(dietilamino)etil]-
- 20.



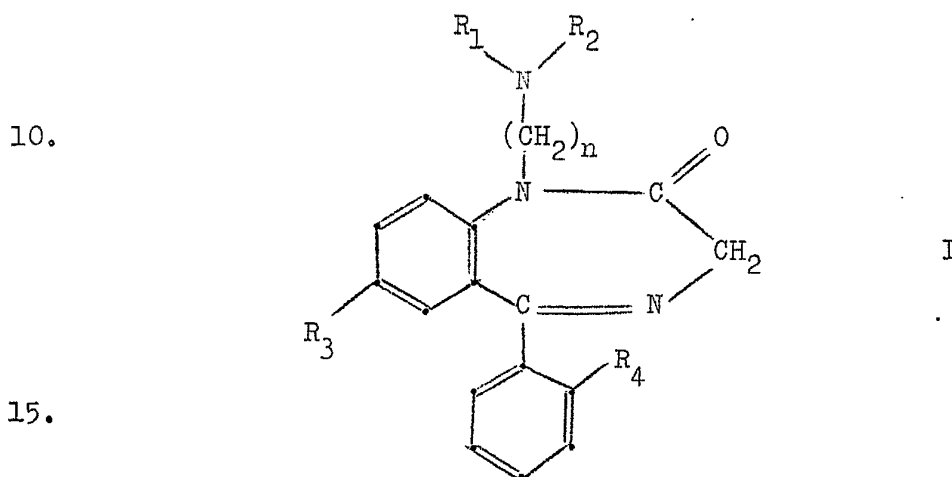
- 5-(2-fluorofenil)-4-(p-tolilsulfonil)-1,3,4,5-tetrahidro-
-2H-1,4-benzodiacopin-2-ona en 25 cc de N,N-dimetilforma-
mida. Se dejó reposar la solución por 17 horas y luego
se la virtió en 100 cc de agua. Se extrajo el producto
5. en 75 cc de éter y luego se extrajo la capa etérea con
75 cc de ácido clorhídrico 1-n. Se basificó la capa ácida
con hidróxido amónico, se extrajo con 100 cc de diclorome-
tano y luego se lavó con 75 cc de salmuera, se secó sobre
sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad. Se
10. cristalizó en éter el aceite residual, para eliminar algo
de material de partida, y los filtrados se evaporaron
primeramente hasta sequedad y luego se disolvieron en 10 cc
de benceno y se cromatografiaron en una columna de gel de
sílice (100 g). Se desecharon las fracciones bencénica y
15. etérea y, cristalizando la fracción de acetato de etilo
en una mezcla de éter y éter de petróleo, se obtuvo el producto,
en forma de prismas blancos, fundentes a 75-100°. Se tritura-
ron con éter los cristales, se filtró y se evaporaron los fil-
trados hasta sequedad. El aceite resultante, cristalizado
20. en una mezcla de éter y éter de petróleo, dio 7-cloro-1-(2-
dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodia-
cepin-2-ona, en forma de varillas blancas, de punto de fusión
77-82°.



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 733.818, del 3 de Junio de 1968.

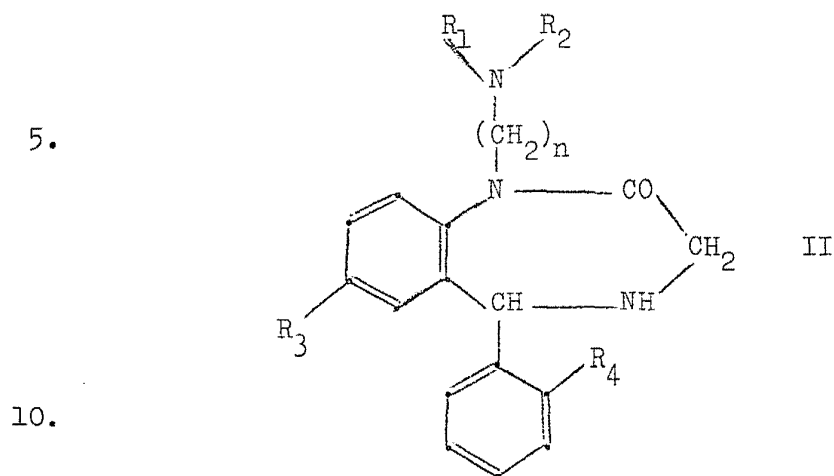
1. Procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina de la fórmula general



20. en la que R_1 y R_2 representan alquilo inferior; R_3 y R_4 representan hidrógeno, halógeno o trifluorometilo; y n es un número entero por valor de 2 a 5,



caracterizado por introducirse un enlace doble 4,5 en un compuesto de la fórmula general

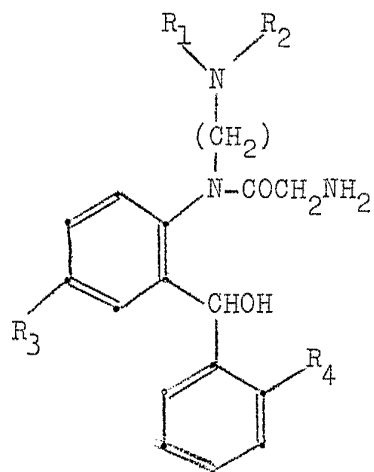


en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n tienen el mismo significado que antes.

15. 2. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por ciclizarse un compuesto de la fórmula general



5.



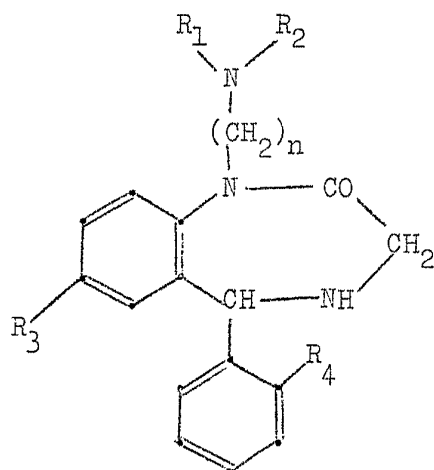
IX

10.

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n tienen el mismo significado que antes,

con un ácido halohídrico e introducirse un enlace doble 4,5 en un compuesto resultante, de la fórmula general

15.



II

20.



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n tienen el mismo significado que antes.

3. Procedimiento/se define en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por introducirse el enlace doble 4,5 como
5. mediante reacción de un compuesto de la fórmula II con un agente oxidante o con un reactivo que tenga un grupo partiente activo, con lo cual el proton del átomo 4 de nitrógeno es substituido por dicho grupo partiente, y por tratarse con una base dicho producto substituido.
10. 4. Procedimiento como se define en la reivindicación 3, caracterizado por usarse como agente oxidante la 2,3-dicloro-5,6-dicianoquinona.
5. Procedimiento como se define en la reivindicación 3, caracterizado en que el grupo partiente es un grupo tosílico.
15. 6. Procedimiento como se define en las reivindicaciones 2 o 3, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula IX con una solución saturada de un ácido halohídrico en ácido acético glacial.
20. 7. Procedimiento como se define en la reivindicación 6, caracterizado por usarse bromuro de hidrógeno como ácido halohídrico.
8. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado en que R_3 y R_4 son halogeno.



9. Procedimiento como se define en la reivindicación 8, caracterizado en que R_3 es cloro y R_4 es flúor.

10. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado en que R_1 y R_2 son etilo y n es 2.

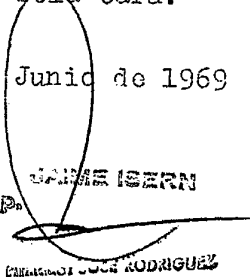
11. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por prepararse 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10. 12. Procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 25 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 2 de Junio de 1969

p.a.


CARME ISERN
p. p.
JOSÉ RODRIGUEZ