



RAN 4008/141

371872

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>H</u>

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

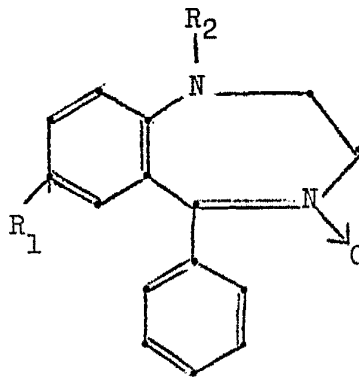
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
BENZODIACEPINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-
LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para
la preparaci3n de derivados de benzodiacetina de la f3rmula
general

5.



POOR
QUALITY

371872



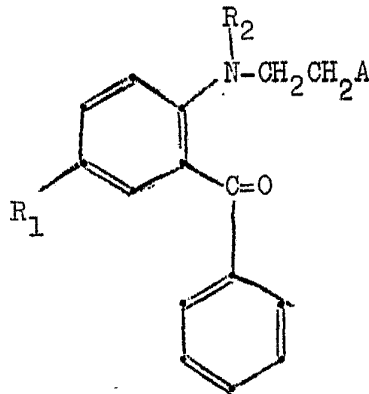
en la que R_1 representa hidrógeno, halógeno o nitro y R_2 representa hidrógeno o metilo, y de sus derivados 4-deoxi.

5. En una modalidad preferida de este invento, se preparan compuestos de la fórmula I en los que R_1 representa halógeno (de preferencia, cloro) y R_2 representa metilo. En una modalidad de la máxima preferencia, se prepara 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina.

10. En la forma como se usa en esta exposición, la expresión "halógeno" abarca todos los cuatro halógenos, o sea flúor, cloro, bromo y yodo.

El procedimiento de este invento comprende: a) tratar un compuesto de la fórmula general

15.



II

20.

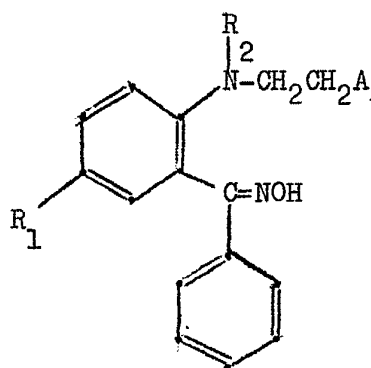
donde R_1 y R_2 y A tienen el mismo significado que antes, mientras que A es un grupo partiente,



371872

con hidroxilamina o una sal respectiva de ácido o b) ciclizar un compuesto de la fórmula general

5.



10.

donde R_1 , R_2 y A tienen el mismo significado que antes,

en presencia de una base y, si se desea, desoxigenar un compuesto así obtenido.

15.

El grupo partiente definido como "A" abarca, por ejemplo, los grupos partientes empleados normalmente en la práctica química, como un halógeno (por ejemplo, sustituyentes de cloro, bromo o yodo), el grupo mesiloxílico, el grupo tosiloilico, etc. En una modalidad preferida, el grupo partiente "A" se elige preferentemente entre los

20.

halógenos reseñados antes y predominantemente es cloro.

El procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula I a partir de los respectivos compuestos de

371872



la fórmula II anterior mediante una reacción con hidroxilamina o una sal de ésta (por ejemplo, el clorhidrato de hidroxilamina) puede llevarse^a cabo de diversas maneras.

En una modalidad preferida, la reacción entre los compues-

5. tos de la fórmula II y la hidroxilamina se efectúa en un disolvente apropiado (como alcohol inferior acuoso), en presencia de una base (como un carbonato, por ejemplo carbonato potásico o sódico) o un hidróxido alcalino o alcalino térreo, etc.).

10. La reacción puede efectuarse también en exceso de hidroxilamina, que sirve a la vez de disolvente y de base en la reacción. Como alternativa, puede mezclarse la hidroxilamina con una base orgánica (por ejemplo, piridina o trietilamina), la cual sirve de disolvente y también de
15. base añadida. Una modalidad preferida de este invento utiliza como mezcla reaccional clorhidrato de hidroxilamina en etanol al que se ha añadido carbonato potásico en agua.

Dicha reacción para preparar los compuestos de la fórmula I se realiza generalmente en un intervalo de
20. temperatura desde 0° hasta la temperatura de reflujo del medio disolvente. En modalidades preferidas, dicha reacción se efectúa a temperatura en el intervalo desde la temperatura ambiente hasta la de reflujo del medio disolvente. La selección de las condiciones de presión no es crítica
25. para el desarrollo del procedimiento de este invento dentro

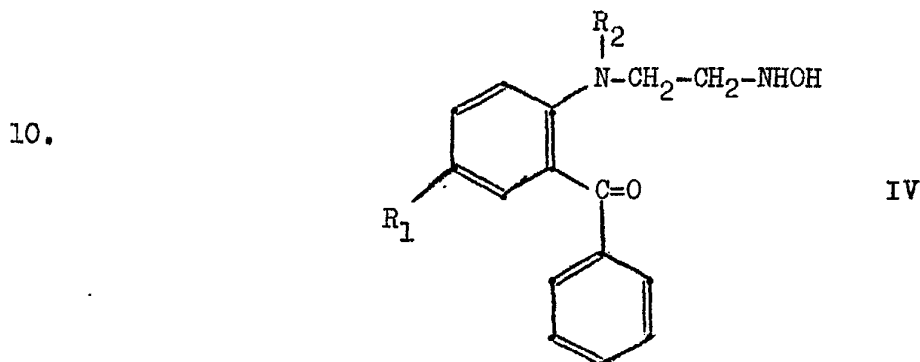
POOR
QUALITY



3754872

de los intervalos de presión normales que se emplean generalmente en el laboratorio.

5. La reacción de un compuesto de la fórmula II con hidroxilamina o una sal respectiva puede desarrollarse pasando por un intermediario de la fórmula III o, alternativamente, pasando por un derivado hidroxilamínico de la fórmula general



15. en la que R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes.

20. La ciclización de un compuesto de la fórmula III puede efectuarse en presencia de una base, como un carbonato (por ejemplo, carbonato potásico o sódico) o un hidróxido alcalino o alcalinotérreo, etc. Un medio disolvente útil para esta reacción consiste en un alcohol inferior acuoso (por ejemplo, etanol acuoso). Complementariamente, el medio de reacción puede contener una base orgánica (como



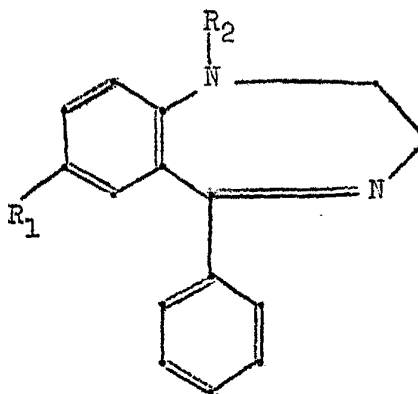
371872

piridina o trietilamina) que sirva a la vez de disolvente y de base añadida. Las condiciones de reacción empleadas serán las mismas que se han descrito antes para la preparación de los compuestos de la fórmula I a partir de los

5. compuestos de la fórmula II.

La desoxigenación de los compuestos de la fórmula I, que da los compuestos de la fórmula general

10.



V

15.

donde R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes,

puede efectuarse por una etapa de reducción en virtud de la cual se elimina reductivamente el átomo de oxígeno en el nitrógeno 4.

20.

Dicha reacción de reducción puede efectuarse por



371872

via catalítica, en presencia de hidrógeno y utilizando para este fin catalizadores de hidrogenación convencionales (como el níquel de Raney). En una modalidad más preferida, especialmente cuando R_1 es un grupo nitro, se emplea un agente

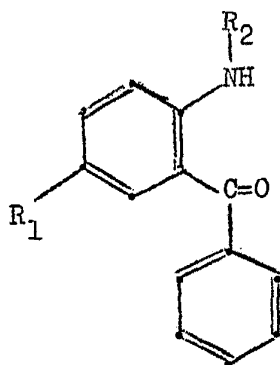
5. reductor químico (como el tricloruro de fósforo). En esta última modalidad, se utiliza una temperatura del orden desde alrededor de 0°C hasta la temperatura de reflujo del medio de reacción. Para esta etapa de reducción pueden emplearse

10. los disolventes inertes convencionales. Los disolventes apropiados incluyen, por ejemplo, los hidrocarburos halogenados (como el cloruro de metileno, el cloroformo, etc.) o los hidrocarburos aromáticos (como, por ejemplo, el benceno, el tolueno, el xileno, etc.).

Los compuestos de la fórmula II pueden prepararse

15. a partir de compuestos de la fórmula

20.



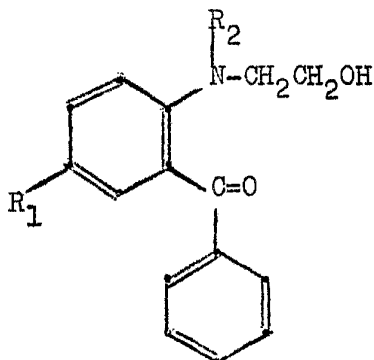
VI



371872

donde R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes, pasando por un compuesto intermediario de la fórmula

5.



VII

donde R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes.

10.

Los compuestos de la fórmula VI pueden ser convertidos en compuestos de la fórmula VII de la manera más conveniente por reacción de los primeros con óxido de etileno en presencia de un ácido de Lewis aprótico, como un catalizador de Friedel-Craft (por ejemplo, trifluoruro de boro, cloruro

15.

estánnico, tetracloruro de titanio o cloruro de aluminio), El material catalítico más preferido para los fines de esta reacción es el cloruro de aluminio. Pueden emplearse los disolventes convencionales útiles en las reacciones del

20.

tipo de Friedel-Craft. La clase más preferida de disolventes incluye los hidrocarburos aromáticos, como por ejemplo



= 9 =
371872

el benceno, el xileno, el tolueno, etc. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura del orden de 0° a 45°C aproximadamente, y más preferentemente del orden de 30 a 40°C aproximadamente. Sin embargo, puede utilizarse temperaturas todavía más altas con tal de que el sistema se coloque bajo presión, para impedir la pérdida del óxido de etileno volátil.

- La transformación de los compuestos de la fórmula VII en los respectivos compuestos de la fórmula II se desarrolla, naturalmente, en forma alternativa según la naturaleza del grupo partiente "A". En el caso de que el grupo partiente "A" sea uno de los tres halógenos que se han reseñado, puede utilizarse en esta reacción un agente halogenante. Los agentes halogenantes apropiados incluyen, para el caso del cloro, el cloruro de tionilo, el tricloruro de fósforo, el pentacloruro de fósforo, etc. En la modalidad del bromo, son reactivos apropiados el bromuro de hidrógeno o el tribromuro fosforoso; y para la modalidad del yodo el reactivo de preferencia es el yoduro de hidrógeno.
- Los haluros de tosilo o mesilo forman un grupo preferido de reactivos útiles para insertar los grupos tosiloalílicos o mesiloalílicos como miembros del grupo partiente "A". En la reacción de los compuestos de la fórmula VII con los respectivos reactivos de grupo partiente, puede utilizarse cualquier disolvente inerte para los reactivos. Ejemplos de



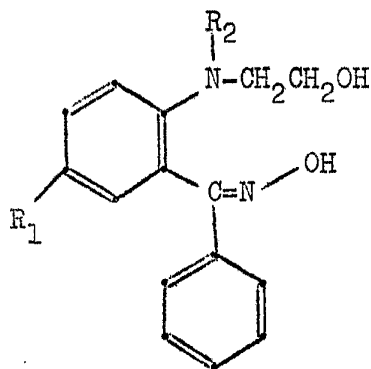
371872

tales disolventes son, entre otros, los hidrocarburos halogenados (como el cloruro de metileno, el cloroformo, etc.) y los hidrocarburos aromáticos (como el benceno, el tolueno, el xileno, etc.). Se usa una temperatura en el intervalo

5. de 0°C a 200°C, y preferentemente de 0°C al punto de ebullición del medio reaccional. También es posible utilizar como medio disolvente el reactivo de grupo partiente en exceso, En tales casos puede emplearse una temperatura en el intervalo de 0° a 150°C aproximadamente.

10. Los compuestos de la fórmula III pueden prepararse convenientemente haciendo reaccionar en primer término hidroxilamina, o una sal de ácido respectiva (por ejemplo, clorhidrato de hidroxilamina), con un compuesto de la fórmula VI, para producir una oxima de la fórmula

15.



VIII

20.

donde R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes,



371872

- y transformando luego la oxima anterior en los respectivos compuestos de la fórmula III, de la misma manera que se ha descrito antes para la conversión de los compuestos de la fórmula VII en los compuestos de la fórmula II, como,
5. por ejemplo en una modalidad preferida en la que A es cloro, por el uso de cloruro de tionilo en reflujo en un disolvente halogenado (por ejemplo, cloruro de metileno).

- Los compuestos de la fórmula V se conocen como valiosos agentes terapéuticos y son útiles como relajadores de la musculatura, sedantes y anticonvulsivantes.
- 10.

Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, del invento. Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados, y todos los puntos de fusión están corregidos.

EJEMPLO 1

15. A una solución de 5-cloro-2-(2-cloroetilamino)-benzofenona (2 g, 6,5 milimoles) en etanol (20 cc) se añadió una solución de clorhidrato de hidroxilamina (4,52 g, 65 milimoles) y carbonato potásico (4,14 g, 30 milimoles) en agua (10 cc). Se sometió la mezcla a reflujo y agitación por 24 horas y luego se la concentró en vacío y se la diluyó con agua. Se basificó la mezcla con solución de hidróxido sódico y se recuperó el producto bruto por extracción con cloruro de metileno. La evaporación del extracto
- 20.



371872

dio una espuma amarilla (1,82 g), que se disolvió en benceno y se purificó filtrándola por una columna de alúmina neutra Woelm, de actividad III (18 g). La evaporación de eluato bencénico dio producto casi puro, en forma de una goma ama-

5. rilla, parcialmente cristalina. Este material se volvió totalmente cristalino cuando se le trituroó con éter o éter/hexano, y dio 4-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, en forma de prismas de color amarillo pálido y punto de fusión 165-167°C.
10. Se trató con tricloruro de fósforo (1 cc, 1,57 g 11,5 milimoles) una solución de 4-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina (1 g, 3,48 milimoles) en cloruro de metileno (40 cc) y se la sometió a reflujo por 1/2 hora resguardándola de la humedad atmosférica.
15. Luego se virtió en hielo la mezcla reaccional enfriada y se la basificó con hidróxido sódico. La evaporación de los extractos lavados dio una goma de color pardo claro, que se trató con exceso de cloruro de hidrógeno metanólico y se precipitó con éter. Se obtuvo así el clorhidrato, casi puro,
20. de 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, en forma de prismas anaranjados, de punto de fusión 248-250°C (tubo cerrado).

El material de partida puede prepararse así:

25. A una suspensión agitada de cloruro de aluminio anhidro (79,8 g, 0,6 moles) en benceno seco (200 cc) se

371872



- añadió una solución de 2-metilamino-5-clorobenzofenona (73,7 g, 0,3 moles) en benceno seco (200 cc) en el curso de 1.1/2 horas. La temperatura subió despacio hasta 40°C. Se dejó que la mezcla se enfriara espontáneamente hasta
5. 30-35°C y se le añadió a gotas una solución de óxido de etileno (44,0 g, 1,0 moles) en benceno seco (100 cc) en el curso de 1.1/2 horas y mientras se mantenía la temperatura a 30-35°C con el uso de baño de maria. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa delgada (CCD)
 10. de muestras sobre placas de gel de sílice F254 (Merck), que se revelaron con acetato de etilo y se examinaron con luz ultravioleta de onda corta. Para completar la conversión, se añadieron como antes 2 porciones más de óxido de etileno, con períodos de varias horas entre las adiciones.
 15. Luego se vertió la mezcla reaccional en hielo (1,5 kg), a lo que siguió la adición de ácido clorhídrico concentrado (300 cc). Se separó la capa ácido acuosa y se extrajo todavía la capa orgánica con ácido clorhídrico 3-n (5 x 200 cc). Se enfriaron los extractos acuosos combinados, se basificaron con solución al 40% (peso/volumen) de hidróxido sódico
 20. y se extrajeron con cloruro de metileno. Se lavó el extracto con cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato sódico. La evaporación dio el producto bruto en forma de un aceite rojo, que se disolvió en benceno y se filtró
 25. en una columna de alúmina neutra Woelm de actividad I

371872



- (350 g). Se desechó el eluato bencénico y se obtuvo el producto purificado por elución de la columna con cloruro de metileno y evaporación del eluato, ^{de} lo que resultó 5-cloro-2-(2-hidroxi-etilmetilamino)-benzofenona en forma
5. de un aceite amarillo, que apareció idéntico a una muestra auténtica por comparación de los datos del cromatograma de capa delgada y el espectro infrarrojo.
- Se agitó una solución de 5-cloro-2-(2-hidroxi-etilmetilamino)-benzofenona (23,3 g, 80,3 milimoles) y
10. piridina (2 gotas) en cloruro de metileno (200 cc) y se la trató a gotas con una solución de cloruro de tionilo (14,4 cc, 23,8 g, 200 milimoles) en cloruro de metileno (80 cc), en el curso de 1.1/2 horas, a lo que siguió reflujo por 2 horas al resguardo de la humedad atmosférica. Se evaporó la
15. mezcla en vacío y se separó el exceso de cloruro de tionilo por codestilación con cloruro de metileno. Se añadieron agua helada (200 cc) y solución 3-n de hidróxido sódico (100 cc) y se recuperó el producto bruto por extracción con cloruro de metileno. Se lavó el extracto con cloruro sódico
20. acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó en vacío, lo que dió producto en forma de un aceite rojo oscuro. Se disolvió éste en benceno y se la purificó por filtración en una columna de alúmina neutra Woelm de actividad I (230 g). La evaporación del eluato bencénico dió 5-cloro-
25. -2-(2-cloroetilmetilamino)-benzofenona pura, en forma de un



371872

aceite amarillo, idéntico a una muestra auténtica por comparación de los datos del cromatograma de capa delgada y el espectro infrarrojo.

EJEMPLO 2

5. Se sometió una solución de oxima de 2-(2-benzoil-4-cloro-N-metilanilino)-etanol (25 g, 180,3 milimoles) y piridina (2 gotas) en cloruro de metileno (200 cc) a agitación y tratamiento a gotas con una solución de cloruro de tionilo (14,4 cc, 23,8 g, 200 milimoles) en cloruro de metileno, durante 1.1/2 horas, a lo que siguió reflujo durante 2 horas al resguardo de la humedad atmosférica. Se evaporó la humedad en vacío y se eliminó el exceso de cloruro de tionilo por codestilación con cloruro de metileno. Se agregaron agua helada (200 cc) y solución 3-n
10. de hidróxido sódico (100 cc) y se recuperó el producto bruto, oxima de cloruro de 2-(2-benzoil-4-cloro-N-metilanilino)-etilo, por extracción con cloruro de metileno. Se lavó el extracto con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó en vacío. Luego se disolvió el residuo en benceno y se le purificó por filtración en una columna de alúmina neutra Woelm, de actividad I (230 g). La evaporación del benceno dio la cloro-oxima pura.
- 15.
- 20.

371872



- A una solución de oxima de cloruro de 2-(2-benzoil-4-cloro-N-metilanilino)-etilo (2,14 g, 6,5 milimoles) en etanol (20 cc) se añadió una solución de carbonato potásico (4,14 g, 30 milimoles) en agua (10 cc). Se sometió
5. la mezcla a reflujo y agitación por 24 horas y luego se la concentró en vacío y se la diluyó con agua. Se hizo básica la mezcla con solución de hidróxido sódico y se recuperó el producto bruto por extracción con cloruro de metileno. El residuo que se obtuvo después de la evaporación del disolvente se disolvió en benceno y se purificó filtrando en
10. alúmina neutra Woelm, de actividad III (18 g). La evaporación del eluato bencénico dio un producto casi puro, en forma de una goma cristalina amarilla. Este material se volvió completamente cristalino al triturarlo con éter o
15. éter/hexano, dando 4-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, en forma de prismas de color amarillo pálido y punto de fusión 165-167°C.

El material de partida puede prepararse así:

- Se sometió a reflujo, resguardándola de la humedad,
20. una solución de 5,9 g (20,4 milimoles) de 5-cloro-2-(2-hidroxietilmetilamino)-benzofenona, 2,8 g (41 milimoles) de clorhidrato de hidroxilamina y 45 cc de piridina, por 22 horas. Después del enfriamiento, se eliminó en vacío la mayor parte de la piridina, se vertió el residuo en agua
25. y se le extrajo con cloruro de metileno. Se lavaron con



= 17 37 1872

- agua los extractos de cloruro de metileno, se secaron (MgSO_4), se concentraron y se dejaron reposar a 0° , para inducir la cristalización. La oxima bruta de 2-[2-benzoil-4-cloro-N-metilanilino]-etanol, recristalizada en benceno/pentano, dio 3,3 g (53%) de cristales blancos de color canela y punto de fusión $109,5-111,5^\circ\text{C}$. La muestra analítica se preparó por recristalización en el mismo disolvente; punto de fusión, $113-114^\circ\text{C}$.
- 5.



= 18 =

371872

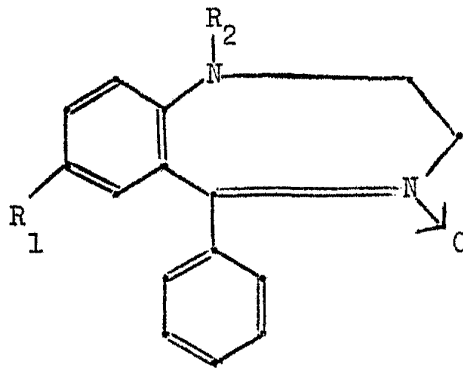
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes estadounidenses seriales núms. 763.004 del 26.9.68 y

5. 819.410 del 25.4.69.

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

10.



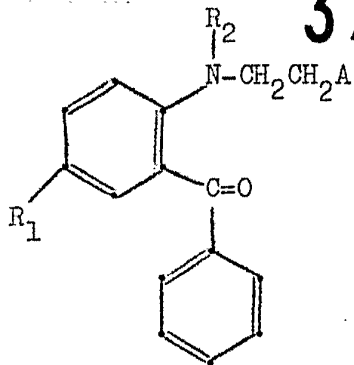
15.

donde R_1 representa hidrógeno, halógeno o nitro y R_2 representa hidrógeno o metilo, y de sus derivados 4-deoxi, caracterizado por a:) hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general



371872

5.

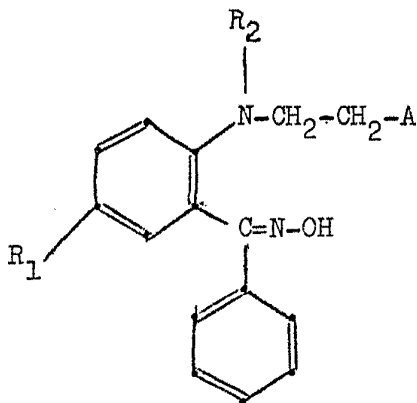


10.

donde R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes, mientras que A es un grupo partiente,

con hidroxilamina o una sal de ácido respectiva;
o bien, b) ciclizarse un compuesto de la fórmula general

15.



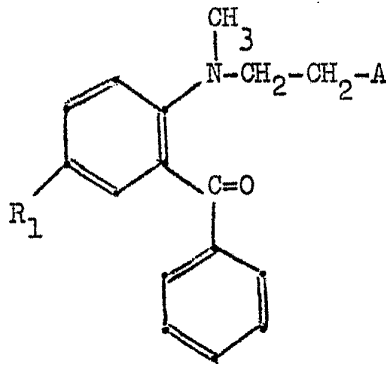
371872



Donde R_1 , R_2 y A tienen el mismo significado que antes,
de
en presencia/ una base y, si se desea, desoxigenarse un compuesto así obtenido.

5. 2. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

10.



15,

donde R_1 y A tienen el mismo significado que antes,

con hidroxilamina o una sal de ácido respectiva y, si se desea, desoxigenarse un compuesto así obtenido.



= 21 =

371872

3. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la ciclización en presencia de una sal de carbonato.
4. Procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por efectuarse la desoxigenación con tricloruro de fósforo.
5. Procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado en que A es cloro, bromo, yodo, un grupo mesiloxílico o un grupo tosiloalílico.
10. 6. Procedimiento como se define en la reivindicación 5, caracterizado en que A es cloro.
7. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en que R_1 representa halógeno y R_2 representa metilo.
15. 8. Procedimiento como se define en la reivindicación 7, caracterizado en que R_1 representa cloro.
9. Procedimiento como se define en cualquiera de la reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por prepararse 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina.
- 20.



371872

10. Procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina.

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

5.

Madrid, a 25 Septiembre de 1969

p.a.

JUAN DE ISERNA

D. P.

Firmado: JOSE RODRIGUEZ