

404626



RAN 4008/195K

Int. Cl.²: C07 D 11 A 61 K

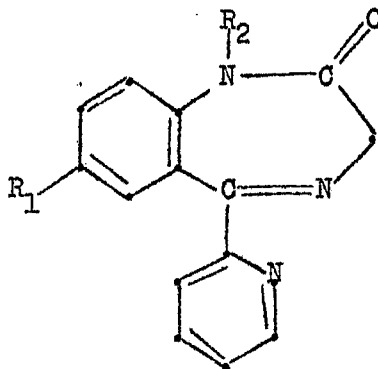
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZO-
DIACEPINA" 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 preparación de derivados de benzodiazepina, de
la fórmula general



I

10. en la que

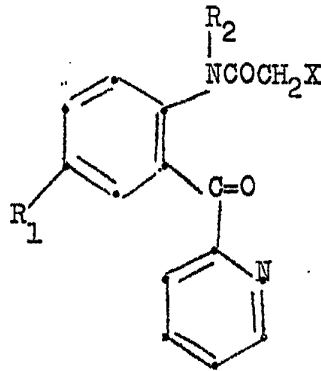
R_1 representa hidrógeno o halógeno y



R₂ representa hidrógeno o alquilo inferior.

El procedimiento de este invento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

5.



II

10. en la que

R₁ y R₂ tienen el mismo significado que antes, mientras que

X representa cloro, bromo o yodo,

con hexametilentetramina.

15.

Sobre una modalidad particular de este procedimiento, la reacción de un compuesto de la fórmula II con hexametilentetramina se realiza en condiciones débilmente ácidas, en presencia de un disolvente hidroxílico que contenga agua, con lo cual puede lograrse un notable

20.

incremento en el rendimiento de las benzodiazepin-2-onas deseadas.

Mediante la expresión "alquilo inferior", en la forma como aquí se la utiliza, se significan grupos de hidrocarburo alifático lineal o ramificado, como metilo,

25.

etilo, propilo, butilo, etc. Cuando R₂ es alquilo inferior, es preferentemente metilo. Mediante la expresión "haló-

404626



5. geno", en la forma como aquí se la utiliza, se alude a sus cuatro formas, cloro, bromo, flúor y yodo. Cuando R₁ es halógeno, los halógenos preferidos son cloro y bromo, y se da especial preferencia al bromo. En el aspecto más preferido de este procedimiento, se prepara 7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10. Al proceder del compuesto de la fórmula II al compuesto respectivo de la fórmula I utilizando hexametilentetramina, la reacción se efectúa convenientemente en presencia de un disolvente orgánico inerte. Entre los muchos disolventes orgánicos inertes aptos para los fines de este invento cabe incluir los alcoholes, como el metanol, el etanol, etc.; los éteres, como el tetrahidrofurano, etc.; el sulfóxido de dimetilo, la dimetilformamida y
15. disolventes orgánicos inertes semejantes. Todo lo que se requiere del disolvente es que los materiales de partida sean solubles en su presencia y que no estorben la reacción que se origina. Aunque la presión y la temperatura no son críticas para la buena realización del procedimiento que aquí se expone, se prefiere efectuar la reacción
20. a temperatura entre más o menos la del ambiente y más o menos la de reflujo del medio de reacción. Lo más preferido es utilizar temperaturas elevadas, y lo más conveniente una temperatura alrededor de la de reflujo del medio
25. de reacción.

La conversión de un compuesto de la fórmula II en el compuesto respectivo de la fórmula I se realiza preferentemente utilizando un compuesto de la fórmula II en forma de su sal con cualquier ácido no oxidante de los



404626

asequibles tradicionalmente; por ejemplo, con un ácido mineral no oxidante como un ácido halohídrico (HBr, HCl, HI) o un ácido orgánico no oxidante, como un ácido alcanoico inferior de C₁-C₄ (ácido acético, propiónico, butírico, etc.), el ácido toluensulfónico, etc.

5.

Según se ha indicado antes, en una modalidad particular del procedimiento de este invento la reacción de un compuesto de la fórmula II con hexametilentotramina se efectúa en condiciones débilmente ácidas, en presencia de un disolvente hidroxílico que contenga agua. Las condiciones débilmente ácidas pueden establecerse efectuando

10.

la reacción en presencia de un ácido orgánico (como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido píválico, el ácido cloroacético o el ácido trifluoroacético) o, de preferencia,

15.

en presencia de un ácido inorgánico fuerte (en especial, el ácido clorhídrico). El disolvente hidroxílico que contiene agua es de preferencia un alcohol acuoso (en especial, un alcohol acuoso inferior, como metanol, etanol, n-propanol, n-butanol acuosos o alcohol amílico acuoso). Un disolvente

20.

que se prefiere especialmente es el metanol o etanol acuoso. La proporción de agua en el disolvente es de preferencia tal que asegure una mezcla reaccional homogénea en las

25.

condiciones de reflujo. La reacción se lleva a cabo diligentemente a temperatura elevada, de preferencia a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. Cuando la reacción se efectúa a la temperatura de reflujo, el tiempo de reacción puede variar entre unas 2 horas y unas 20 horas, según el disolvente que se emplee. La reacción se lleva a cabo de preferencia en un período de unas 7 a

404626



unas 16 horas, en reflujo, cuando se usa como disolvente metanol acuoso o etanol acuoso.

5. La reacción puede efectuarse también utilizando parte de la hexametilentetramina en forma de una sal suya de adición de ácido (de preferencia, el clorhidrato). Así, por ejemplo, la reacción puede efectuarse utilizando, por mol de un compuesto de la fórmula II de 1 a 1,5 moles de hexametilentetramina y de 0,5 a 1,0 mol de clorhidrato de hexametilentetramina, con la mezcla reaccional a pH de 4,5 a 6,0 aproximadamente en las condiciones de reacción que se han descrito antes.

10. Según otra modalidad de este procedimiento, la hexametilentetramina puede formarse in situ a partir de formaldehído y amoníaco. Así, por ejemplo, puede prepararse primeramente una mezcla de un compuesto de la fórmula II y un disolvente hidroxílico, introducirse en ella la cantidad calculada de formaldehído y amoníaco y adicionarse luego ácido clorhídrico.

15. La benzodiacépin-2-ona deseada de la fórmula I anterior puede aislarse de la mezcla reaccional en forma cristalina, con alto grado de pureza y de manera sencilla, por simple enfriamiento de la mezcla reaccional.

20. Los materiales de partida de la fórmula II anterior pueden prepararse con facilidad haciendo reaccionar una 2-(2-amino-benzoil)-piridina, apropiadamente substituída, con el haluro de haloacetilo apropiado (como cloruro de cloroacetilo o bromuro de bromoacetilo). Los compuestos de la fórmula II que se prefieren son aquellos en los que X representa un átomo de cloro. Ejemplos de

25.



compuestos de la fórmula II son la 2-(2-cloroacetamido-5-bromobenzoil)-piridina y el respectivo compuesto 2-bromo.

5. Las benzodiazepin-2-onas de la fórmula I anterior son conocidas y tienen valiosas propiedades sedantes, relajadoras de la musculatura y anticonvulsivantes. La benzodiazepin-2-ona de la fórmula I que se prefiere es la 7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10. Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, del invento. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1

15. Se hacen reaccionar 69,3 g de 2-(2-amino-5-bromobenzoil)-piridina en 200 cc de tolueno con 23,3 cc de bromuro de bromoacetilo. Se separa del disolvente de la reacción el bromhidrato de 2-(2-bromoacetamido-5-bromobenzoil)-piridina que se ha formado y, sin secar, se añade a 1,8 litros de etanol que contienen 78 g de hexametilentetramina. Se calienta la mezcla reaccional en reflujo por 10 horas y luego se elimina el disolvente por destilación bajo presión reducida, en un baño de vapor. El residuo obtenido se tritura con 250 cc de agua, mientras se agrega amoníaco acuoso suficiente para ajustar el pH a 7-8. La suspensión cristalina obtenida se filtra y el producto se lava con agua y se seca, lo que da 7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 225 a 235° (sin corregir), con descomposición. La cristalización en dimetilformamida/etanol proporciona el producto con punto de fusión de 243 a 245°

404626



(sin corregir), con descomposición,

De manera semejante a la descrita antes pueden prepararse:

5. 1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 230-231° (descomposición), a partir de 2-(2-bromoacetamido-benzoil)-piridina;
- 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2 ona, de punto de fusión 224-225° (descomposición), a partir de
10. 2-(2-bromoacetamido-5-clorobenzoil)-piridina;
- 7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, a partir de 2-(2-cloroacetamido-5-bromobenzoil)-piridina o a partir de
15. 2-(2-yodoacetamido-5-bromobenzoil)-piridina; y 7-bromo-1,3-dihidro-1-metil-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 135,5-137° (descomposición), a partir de 2-(2-cloro-N-metilacetamido-5-bromobenzoil)-piridina.

20. EJEMPLO 2

Se convierten 69,3 g de 2-(2-amino-5-bromo-benzoil)-piridina en el bromhidrato de 2-(2-bromoacetamido-5-bromobenzoil)-piridina de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1. Se separa del disolvente de la reacción el bromhidrato y, sin secarlo, se le añade a 1,8 litros de metanol que contienen 101,1 g de hexametilentetramina. Se agita la mezcla reaccional en reflujo por 6 horas y luego se elimina el disolvente por destilación en baño de vapor, bajo presión reducida. El residuo cristalino

404626



- así obtenido se suspende en 250 cc de agua, se filtra, se lava y se seca, lo que da 7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 225-235° (sin corregir), con descomposición. La cristalización en dimetilformamida/etanol da material puro, fundente a 243-245° (sin corregir), con descomposición.
- 5.

EJEMPLO 3

- Se calienta en reflujo por 10 horas una mezcla de 99,5 g de 2-(2-bromoacetamido-5-bromobenzoil)-piridina y 78 g de hexametilentetramina en 1,2 litros de etanol. Se elimina el disolvente por destilación bajo presión reducida, en baño de vapor, y el residuo del alambique se suspende, agitando, en 500 cc de agua, se aísla por filtración y se seca, lo que proporciona 7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 225 a 235°, con descomposición. Después de cristalización en dimetilformamida/etanol, el producto funde a 243-245° (sin corregir), con descomposición.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 4

- Se calienta en reflujo en una mezcla de metanol y agua (70/30 v/v %), durante 10 horas, una mezcla de 99,5 g de 2-(2-bromoacetamido-5-bromobenzoil)-piridina y 78 g de hexametilentetramina. Se enfría la mezcla reaccional para cristalizarla, se aísla el producto por filtración, se le lava y se le seca. El producto bruto, 7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, funde en el intervalo de 220° a 235° (sin corregir), con descomposición. La cristalización en dimetilformamida/etanol da el producto fundente a 243-245° (sin
- 20.
- 25.

= 9 404626



corregir), con descomposición.

EJEMPLO 5

5. Se calienta en reflujo por 7 horas una mezcla de 10,0 g de 2-(2-cloroacetamido-5-bromobenzoil)-piridina, 8,1 g de hexametilentetramina, 12,75 cc de ácido clorhídrico acuoso 2 N, 55 cc de metanol y 5,2 cc de agua. Luego se enfría la mezcla a 0° y se la agita durante una hora. Los cristales resultantes se separan por filtración y se lavan con 20 cc de metanol acuoso. Después de secar en vacío a 60°, se obtiene 7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona cristalina, pura, con punto de fusión de 249-251°. El análisis de las aguas madres por cromatografía de capa fina indica la presencia de otra cantidad más del producto deseado.

15.

= . =

REIVINDICACIONES

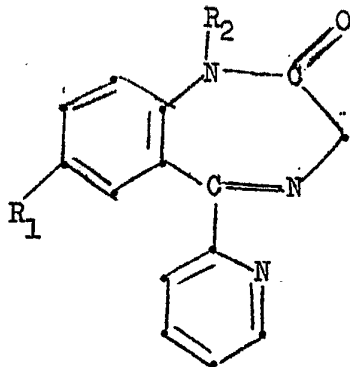
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes inglesa núm.

20. 32.107 del 8 de Julio de 1971 y estadounidense serial núm. 187.500 del 7 de Octubre de 1971.

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



5.



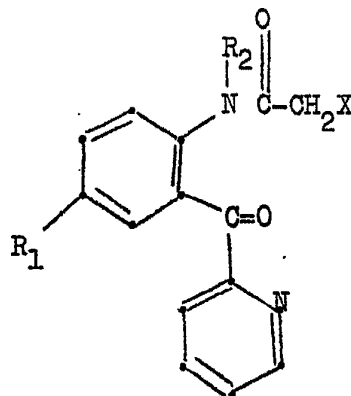
I

en la que

10.

R_1 representa hidrógeno o halógeno y
 R_2 representa hidrógeno o alquilo inferior,
 caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la
 fórmula general

15.



II

20.

en la que

R_1 y R_2 tienen el mismo significado que se les ha
 atribuido antes,

mientras que

X representa cloro, bromo o yodo,

25.

con hexametilentetramina.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1,
 caracterizado por utilizarse en forma de una sal suya con



un ácido mineral no oxidante el compuesto de la fórmula II.

5. 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse en condiciones débilmente ácidas, en presencia de un disolvente hidroxílico que contiene agua, la reacción de un compuesto de la fórmula II con hexametilentetramina.

10. 4. Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que R_1 representa hidrógeno, cloro, bromo o yodo, R_2 representa hidrógeno o metilo y X representa cloro o bromo.

5. Un procedimiento según las reivindicaciones 3 ó 4, caracterizado en que las condiciones débilmente ácidas se establecen efectuando la reacción en presencia de un ácido orgánico o de un ácido inorgánico fuerte,

15. 6. Un procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por usarse un ácido inorgánico fuerte.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado en que dicho ácido inorgánico fuerte es el ácido clorhídrico.

20. 8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, caracterizado en que el disolvente hidroxílico que contiene agua es un alcohol acuoso.

9. Un procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por usarse un alcohol acuoso inferior.

25. 10. Un procedimiento según la reivindicación 9,

MM

404626



caracterizado en que dicho alcohol acuoso inferior es metanol acuoso o etanol acuoso.

5. 11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado en que la proporción de agua en el disolvente es tal que asegure una mezcla reaccional homogénea en condiciones de reflujo.

12. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, caracterizado por efectuarse la reacción a temperatura elevada.

10. 13. Un procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por efectuarse la reacción a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

15. 14. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 13, caracterizado en que parte de la hexametilentetramina se usa en forma de una sal suya de adición de ácido.

15. 15. Un procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado en que dicha sal de adición de ácido es el clorhidrato.

20. 16. Un procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado por usarse, por mol de un compuesto de la fórmula II de 1 a 1,5 moles de hexametilentetramina y de 0,5 a 1,0 mol de clorhidrato de hexametilentetramina.

25. 17. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 16, caracterizado en que la hexameten-

= 13 =
404626



tetramina se forma in situ a partir de formaldehído y amoníaco.

5. 18. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado en que R_1 es bromo y R_2 es hidrógeno.

19. Un procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado por usarse como material de partida la 2-(2-cloroacetamido)-5-bromobenzoil)-piridina.

10. 20. Un procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado por usarse como material de partida la 2-(2-bromoacetamido)-5-bromobenzoil)-piridina.

21. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiacopina.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 7 de Julio de 1972

p. a. JAIME ISERN

p. p.


Firmado: JOSÉ F. NIETO

