



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

35935

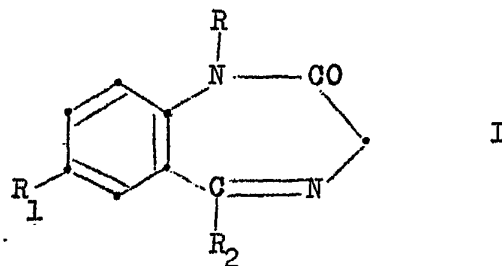
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZODIACEPINA" a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE, S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina de la fórmula general

5.



10.

en la que

R significa hidrógeno o alquilo,

21 MAR 1975

R_1 significa hidrógeno, halógeno o trifluorometilo, y

R_2 significa fenilo, halofenilo o piridilo, y sus 4-óxidos.

5. El término "alquilo" se refiere a radicales hidrocarbúricos de cadena lineal o ramificada con 7 átomos de carbono a lo sumo. La expresión "halógeno" incluye los cuatro halógenos, fluor, cloro, bromo y yodo.

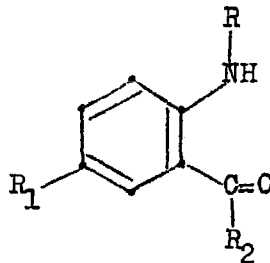
10. En una modalidad preferida del procedimiento de conformidad con el invento, R_1 significa halógeno, de preferencia cloro, y R_2 significa fenilo. Cuando R_2 significa halofenilo, el substituyente se encuentra presente, de preferencia, en la posición 2 del anillo

15. fenílico y es, de preferencia, cloro o fluor. Cuando R_2 significa piridilo, se prefiere entonces alfa-piridilo, y R_1 representa, de preferencia, bromo. Cuando R_2 significa alquilo, entonces se prefiere el metilo. Se prefiere, en especial, la preparación de 7-cloro-1,3-dihidro-1-

20. -metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

El procedimiento del presente invento consiste en hacer reaccionar una benzofenona de la fórmula general

25.



II

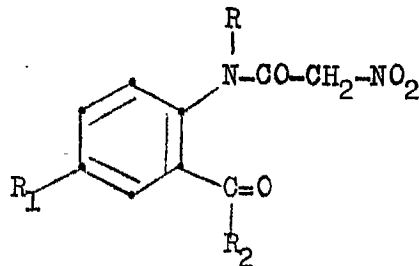
24



en la que

R, R₁ y R₂ tienen el significado antes indicado, con un haluro de ácido nitroacético, reducir el compuesto de nitroacetilo obtenido de la fórmula general

5.



III

10.

en la que

R, R₁ y R₂ tienen el significado antes indicado,

al derivado hidroxilamínico o amínico correspondiente y ciclizar el compuesto así obtenido.

15.

La reacción de un compuesto de la fórmula general II con el haluro de ácido se lleva a cabo, de preferencia, en un disolvente orgánico inerte (tal como hidrocarburos, como benceno, tolueno y similares, hidrocarburos clorados como cloroformo, cloruro de metileno y similares, éteres como dioxano y similares) y a temperaturas comprendidas entre -5° y 50°C.

20.

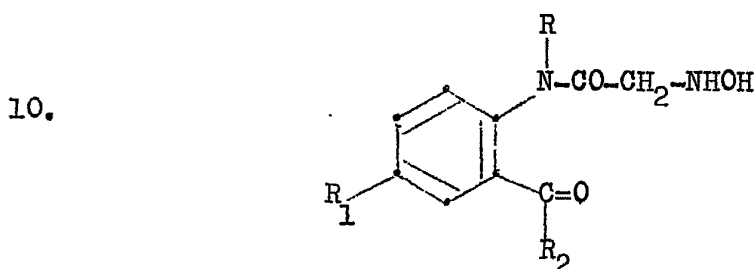
En calidad de haluro de ácido nitroacético es conveniente utilizar cloruro de nitroacetilo. El cloruro de nitroacetilo puede obtenerse, convenientemente, haciendo reaccionar ácido nitroacético con pentacloruro de fósforo, con lo que la mezcla de cloruro de nitroacetilo y oxiclорuro de fósforo puede utilizarse directamente para la acilación.

25.



La reacción de un compuesto de la fórmula III puede llevarse a cabo, por ejemplo, con zinc, convenientemente en medio ácido o neutro y a temperaturas comprendidas entre -20° y 100°C . Según sean las condiciones

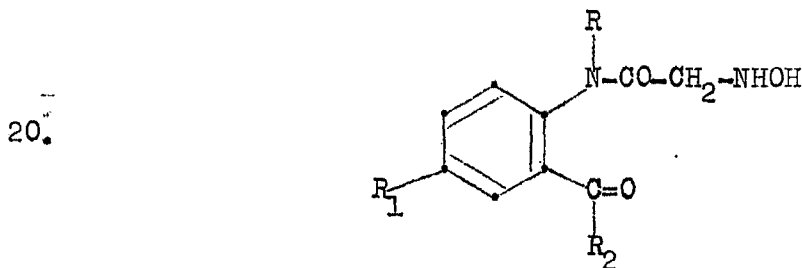
5. de la reacción, o sea el tiempo de reacción o la cantidad de ácido y zinc utilizado, se obtiene un derivado de hidroxilamina de la fórmula general



IV

en la que

15. R, R_1 y R_2 tienen el significado antes indicado, o una amina de la fórmula general



V

en la que

R, R_1 y R_2 tienen el significado antes indicado.

25. Las aminas de la fórmula V pueden obtenerse también a partir de los derivados nitro correspondientes de la fórmula III mediante reducción catalítica, por ejemplo con paladio, platino y similares.



5. La reducción de un compuesto de la fórmula III para formar un derivado de hidroxilamina o amina se efectúa convenientemente en un disolvente tal como hidrocarburos, por ejemplo, benceno, tolueno, hidrocarburos clorados, como cloruro de metileno, alcoholes como el metanol, etanol, éteres, ácido acético glacial, ácido acético acuoso (ya sea solo o en mezcla con otros disolventes, por ejemplo los disolventes que acaban de citarse).
10. La ciclización de un derivado de hidroxilamina o amina puede efectuarse en medio ácido o alcalino en forma conocida.
- Los compuestos de la fórmula IV y V pueden ciclizarse sin su aislamiento de la mezcla reaccional.
15. Las benzodiazepinas de la fórmula I y sus 4-óxidos son compuestos conocidos que se sabe son útiles como sedantes, anticonvulsivos y relajadores de la musculatura.
- Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento de conformidad con el invento. Todas las temperaturas se expresan en °C.
20. EJEMPLO 1
25. Se suspenden 10,5 g (0,1 mol) de ácido nitroacético en 50 cc de cloroformo seco y se adicionan 23 g (0,11 mol) de pentacloruro de fósforo a -20°. Se agita la mezcla reaccional durante 30 minutos a una temperatura comprendida entre -20° y -10°. Se instila la solución límpida así obtenida, junto con 200 cc de una solución de carbonato sódico al 15%, a 2-5°, a una solución



2'

5. vigorosamente agitada de 11,6 g (0,05 mol) de 2-amino-5-clorobenzofenona en 100 cc de cloroformo. Por medio de una rápida adición de la mezcla de cloruro de ácido se logra que en ningún momento la mezcla reaccional reaccione alcalina. Después de llevar a cabo la adición se agita la mezcla a 5-10° durante 15 minutos más. Luego se separa la fase clorofórmica, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a fondo (< 30°). Se suspende el residuo cristalino en éter y se separa por filtración bajo succión, lo que da 2'-benzoil-4'-cloro-2-nitroacetanilida de punto de fusión 163-166° (descomposición y conversión en el 6-cloro-3-nitro-4-fenilcarbostirilo).

15. Se introducen 4 g de polvo de zinc, de una vez, en una solución de 3,2 g (0,01 mol) de 2'-benzoil-4'-cloro-2-nitro-acetanilida en 100 cc de cloruro de metileno y 4 cc de ácido acético glacial, con agitación y bajo nitrógeno. El aumento de la temperatura produce un vigoroso reflujo del disolvente. Después que cesa la reacción exotérmica se agita la mezcla durante 10 minutos más y se alcaliniza con amoníaco diluido. Se seca la fase de cloruro de metileno sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora en vacío. Se recoge el residuo en éter y cristaliza la 2'-benzoil-4'-cloro-2-hidroxilaminoacetanilida que, después de 25. recristalización en alcohol, funde a 125-128°. Este producto puede convertirse, por ejemplo mediante tratamiento con ácido clorhídrico alcohólico, en 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona de punto de



24

fusión 231-233°.

EJEMPLO 2

5. Se prepara el cloruro de ácido nitroacético a partir de 10,5 g de ácido nitroacético y 23 g de pentacloruro de fósforo de conformidad con el procedimiento descrito en el ejemplo 1. Se instila este cloruro de ácido a 5-10°, junto con 200 cc de una solución de sosa al 15%, a una solución vigorosamente agitada de 12,3 g (0,05 mol) de 5-cloro-2-metilaminobenzofenona en 10. 50 cc de cloroformo. Al término de la adición se agita la mezcla durante 20 minutos más a 5-10°. Se separa la fase clorofórmica, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a 30°. Se recrystaliza el residuo en éter. Después de la recrystalización en 15. cloruro de metileno/hexano, se obtiene la 2'-benzoil-4'-cloro-N-metil-2-nitro-acetanilida de punto de fusión 120-123° (descomposición y conversión en 6-cloro-1-metil-3-nitro-4-fenilcarbostirilo de punto de fusión 212-214°).
20. Se adiciona 1 cc de ácido acético glacial y 2 g de polvo de zinc a una solución de 1 g de 2'-benzoil-4'-cloro-N-metil-2-nitroacetanilida en 15 cc de cloruro de metileno. Después de la reacción exotérmica se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 15 minutos más. Después de la adición de 5 cc de amoníaco concentrado se reparte la mezcla reaccional entre agua y éter. 25. Se extrae la fase otérea 3 veces con ácido clorhídrico 2-n. Se lavan los extractos con éter y se alcalinizan con la adición de amoníaco. Las bases liberadas se extraen con cloruro de metileno. Se secan los extractos sobre



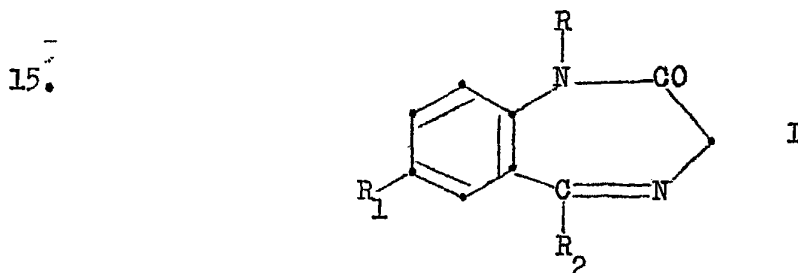
5. sulfato sódico y se evaporan, lo que dá un producto
bruto. Mediante cromatografía en 15 g de gel de sílice
con acetato etílico al 10% en cloruro de metileno y crista-
lización en éter/hexano, se obtiene 7-cloro-1,3-dihidro-
-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto
de fusión 130-132°.

- . -

N O T A

10. Descrito el objeto del presente invento, se declara-
ran nuevas y de propia invención las siguientes reivindi-
caciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza
nº 4149/74 del 25 de Marzo de 1974.

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



20. en la que

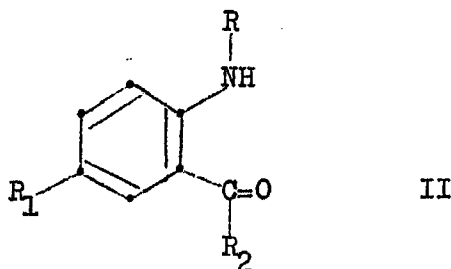
R significa hidrógeno o alquilo,

R₁ significa hidrógeno, halógeno o trifluorometilo y

R₂ significa fenilo, halofenilo o piridilo,

y sus 4-óxidos, caracterizado por hacer reaccionar una

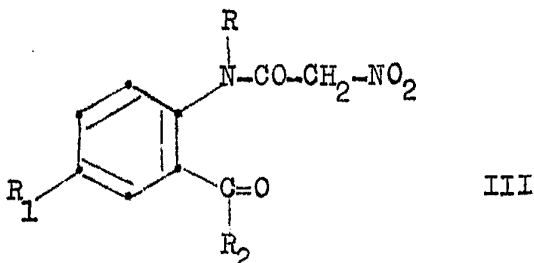
25. benzofenona de la fórmula general



en la que

R, R₁ y R₂ tienen el significado antes indicado, con un haluro de ácido nitroacético, reducir el compuesto de nitroacetilo obtenido de la fórmula general

10.



15.

en la que

R, R₁ y R₂ tienen el significado antes indicado, al derivado correspondiente de hidroxilamina o amina y ciclizar el producto así obtenido.

20.

2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización se utiliza cloruro de ácido nitroacético.

3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la reducción se efectúa con zinc.

25.

4. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque



selectivamente R_1 significa halógeno.

5. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque particularmente R_1 significa cloro.

5. 6. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque especialmente R_2 significa fenilo.

10. 7. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque también especialmente R_2 significa o-fluorofenilo u o-clorofenilo.

8. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque así mismo especialmente R_2 significa alfa-piridilo.

15. 9. Un procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 4 y 8, caracterizado porque R_1 significa bromo.

20. 10. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque preferentemente R significa metilo.

11. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque en una forma preferente de su realización se obtiene la 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25. 12. Un procedimiento para la preparación de

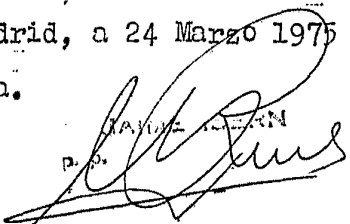


derivados de benzodiazepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 24 Marzo 1975

p.a.


Firmado: JOSE L. MORA