

26 NOV. 1975

442994

P.- 61.797

13940/ks  
BENZODIAZE-PIN-2-  
-ONE"

Int. Cl.º: C07D/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de AKTIESELSKABET GRINDSTEDVÆRKET

entidad danesa

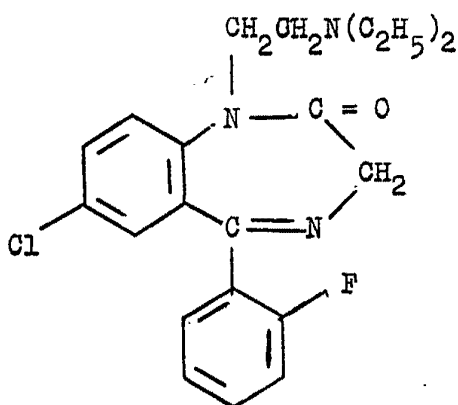
establecida en 53, Jens Baggesens Vej, Århus, Dinamarca.

**CONCEDIDA**

**-5 ENE. 1977**

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 7-CLORO-  
-1- $\int$ - (DIETILAMINO)-ETIL $\int$ -5-(O-FLUOROFENIL)-  
-1,3-DIHIDRO-2H-1,4-BENZODIAZEPIN-2-ONA"

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la producción de 7-cloro-1-[2-(diethylamino)-etil]-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona de la fórmula



que es un compuesto conocido útil en aplicaciones terapéuticas como medicamento hipnótico.

15

Se conoce la producción de benzodiazepinas similares sometiendo un benzodiazepinon-4-óxido a una reacción de Grignard, pero cuando se aplicó el procedimiento conocido a la producción del compuesto de fórmula I, se obtuvo un rendimiento menor del

20

5%, probablemente debido a que la realización de una reacción de Grignard con orto-bromo-halobencenos del modo normal da como resultado la formación de gran cantidad de bencina que es muy reactiva y origina

25

reacciones secundarias que reducen el rendimiento del

compuesto deseado.

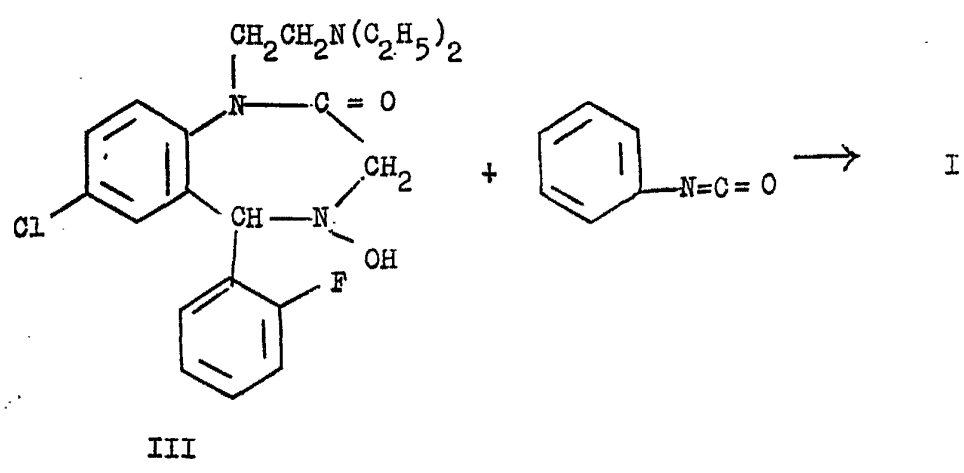
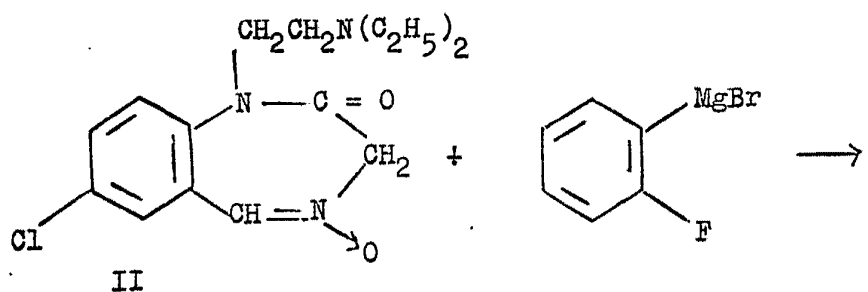
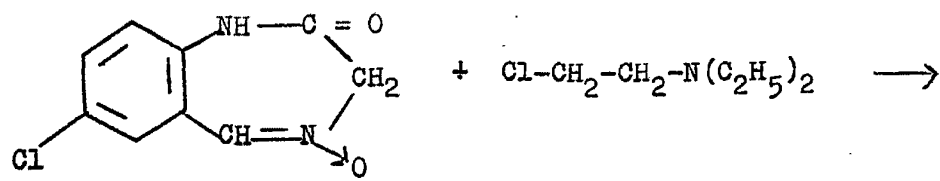
Ahora se ha encontrado que el compuesto de fórmula I puede producirse, con rendimientos elevados y con un mínimo de reacciones secundarias, llevando a cabo la reacción de Grignard de un modo especial.

Así, de acuerdo con el invento, se produce dicho compuesto (I) sometiendo el 7-cloro-1- $\beta$ -(diethylamino)-ethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one-4-oxide (II) a una reacción de Grignard con bromuro de *o*-fluorofenil-magnesio in situ en presencia de 1,2-dibromoetano y sometiendo a una deshidratación la 7-cloro-1- $\beta$ -(diethylamino)-ethyl-5-(*o*-fluorofenil)-1,3,4,5-tetrahydro-4-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (III) resultante.

El esquema siguiente de las reacciones ilustra el procedimiento presente:

20

25



En una realización preferida del procedimiento presente, la síntesis se lleva a cabo sin aislar ningún producto intermedio.

La reacción de Grignard se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura entre 40 y 60°C, y más preferiblemente a alrededor de 40-42°C, dado que esto ha demostrado que da como resultado un mínimo de impurezas en el producto final.

En la producción del agente de Grignard a partir de 1-bromo-2-fluorobenceno, debería emplearse un exceso de éste que asciende a entre 25 y 50% preferiblemente 30-46%, para asegurar un rendimiento máximo sin aumentar indebidamente las impurezas en el producto intermedio resultante (III).

Empleando un exceso de magnesio se asegura una reacción uniforme desde el principio hasta el final en la reacción de Grignard.

El material de partida (II) es un compuesto desconocido hasta ahora, que se prepara a partir del 7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona-4-óxido y la 2-cloroetil-dietilamina conocidos.

La deshidratación del compuesto (III) se lleva a cabo preferiblemente por medio de feniliscianato.

Otros agentes de deshidratación, que pueden emplearse en el procedimiento presente, son metóxido de sodio disuelto en metanol y 1,4-dimetilpiperazina.

De los ejemplos siguientes se harán evidentes detalles adicionales del procedimiento presente:

Ejemplo 1

7-cloro-1-(2-(dietilamino)etil)-1,3-dihidro-2H-1,4-

-benzodiazepin-2-ona-4-óxido (II)

Se añadió 7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona-4-óxido (80,0 g, 0,380 moles) a una solución de metóxido de sodio (a partir de 9,66 g de sodio (0,420 moles) y 200 ml de metanol, seguido por evaporación de 150 ml de metanol) en metanol (50 ml) y N,N-dimetilformamida (800 ml). La solución transparente, que se enturbió a los 30 segundos, se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Una solución de 2-clorotrietilamina (preparada a partir del clorhidrato (72,3 g, 0,420 moles)) en tolueno anhidro (440 ml) a 5°C se añadió en una porción a la suspensión ligeramente amarilla resultante. La mezcla se calentó con agitación durante 1 hora en un baño de agua (100°C). La suspensión ligeramente naranja resultante se evaporó hasta sequedad a presión reducida en un baño de agua (70°C). Se añadió cloruro de metileno (300 ml) al residuo y la suspensión se vertió en una mezcla de hielo (1.000 g), agua (1.000 ml) y ácido clorhídrico 3N (133 ml, 0,400 moles). Se separó la fase acuosa, se lavó con cloruro de metileno (200 + 200 ml), y se ajustó a pH 9-10 a 0°C con hidróxido de sodio 3N (133 ml, 0,400 moles). El aceite, que se separó, se extrajo con cloruro de metileno (200 + 200 + 200 ml). Los extractos de cloruro de me-

5 tileno reunidos se secaron con Drierita (Sikkon Flu-  
ka). La separación del cloruro de metileno por desti-  
lación en un baño de agua (40°C), al final bajo una  
presión de 15 mm, dió 99,3 g (84%) de II en forma de  
un aceite de color de té.

10 El aceite (99,3 g) se disolvió en éter ca-  
liente (200 ml), se enfrió y se dejó durante 48 ho-  
ras a -30°C. La torta resultante de cristales se ais-  
ló por decantación de las aguas madres etéreas sobre-  
nadantes, se lavó con éter frío (15 + 15 ml), y se  
disolvió en metanol caliente (30 ml). Se añadió éter  
(300 ml) y la solución se dejó toda una noche a  
-20°C. El precipitado cristalino resultante se aisló  
por filtración, se lavó con éter frío (25 + 25 ml)  
15 y se secó (20°C, 0,5 mm Hg) para dar 48,0 g de II  
(41%) en forma de cristales blancos con un P. de F.  
87-89°C. Las aguas madres y las aguas de lavado se  
evaporaron hasta sequedad en un baño de agua (45°C)  
a presión reducida y el residuo se cristalizó en éter  
20 (100 ml) a -20°C y se aisló como se ha dicho antes  
para dar otros 23,4 g de II (20%) en forma de crista-  
les ligeramente amarillos con un P. de F. de 86-88°C.  
El rendimiento total de II fue por tanto 71,4 g (61%).  
Se analizó una muestra que fundía a 88-90°C.

25 Calculado para:  $C_{15}H_{20}ClN_3O_2$  (309,8) :

C 58,1, H 6,5, N 13,6, Cl 11,4

Encontrado: C 58,3, H 6,7, N 13,5, Cl 11,5

5 7-cloro-1- $\beta$ -(diethylamino)-ethyl-5-(o-fluorophenyl)-  
-1,3,4,5-tetrahydro-4-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-  
-2-one (III)

10 Se calentó una suspensión agitada de vi-  
rutas de magnesio (1,32 g, 0,055 moles) en una mez-  
cla de 1,2-dibromoetano (1,0 g, 0,005 moles) y te-  
trahidrofurano (10 ml) en un matraz seco a aproxi-  
madamente 60°C para iniciar la evolución del etile-  
no. Se añadió luego gota a gota con agitación una  
solución de (II) (4,7 g, 0,015 moles) en una mezcla  
de 1,2-dibromoetano (4,6 g, 0,025 moles), 1-bromo-2-  
15 -fluorobenceno (3,5 g, 0,02 moles) y tetrahidrofu-  
rano (30 ml) a 56-58°C durante un período de 35 mi-  
nutos. La solución pardo rojiza oscura resultante  
se agitó y enfrió a 30°C durante un período de 1  
hora. La mezcla viscosa resultante se añadió en una  
20 porción y con agitación a ácido clorhídrico 0,5 N  
(300 ml, 0,15 moles) a 5°C. La solución pardo roji-  
za casi transparente resultante se ajustó a pH 10  
con hidróxido de sodio al 40% (15 ml). La emulsión  
resultante se extrajo con éter (100 + 100 + 100 ml)  
25 y los extractos etéreos reunidos se secaron sobre

sulfato de magnesio anhidro. El filtrado pardo se evaporó hasta sequedad para dar un material aceitoso (5,4 g). Este aceite se disolvió en cloroformo-metanol (9:1) dando una solución que contenía 0,10 g por ml. Se aplicaron 4 ml de esta solución a cuatro placas de cromatografía de capa fina preparativa (20 x 20 cm, capa de 2 mm de gel de sílice Merck F. 254). El desarrollo se realizó con éter-trietilamina (19:1) durante aproximadamente 3 horas. Se separó la banda apropiada y se extrajo con cloroformo-metanol (9:1) (100 + 100 + 100 ml). El filtrado se evaporó hasta sequedad dando un aceite parduzco semicristalino (0,33 g).

Calculado para  $C_{21}H_{25}ClFN_3O_2$  (405,9):

C 62,1, H 6,2, Cl 8,7, N 10,4

Encontrado: C 62,0, H 6,5, Cl 8,7, N 10,2

Clorhidrato de 7-cloro-1- $\beta$ -(dietilamino)-etil-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (I).

Se disolvió III (0,240 g, 0,590 milimoles) en piridina anhidra (2,0 ml) a 20°C. Se añadió en una porción con agitación el éter fenílico del ácido isocianúrico recientemente destilado (0,13 ml, 1,2 milimoles). La solución transparente se calentó bajo re-

flujo, hasta que cesó el desprendimiento del dióxido de carbono (aproximadamente 40 minutos). La solución de color de té ligero transparente se evaporó hasta sequedad a presión reducida en un baño de agua (60°C).

5 El residuo semicristalino ligeramente pardo claro se agitó durante 5 minutos con cloruro de metileno (3 ml). La suspensión se filtró y los cristales se lavaron con cloruro de metileno (0,3 + 0,3 ml) y se secaron (80°C) dando 0,110 g de carbanilida (88%), P. de

10 F. 243°C. El filtrado y las aguas de lavado se sometieron a cromatografía de capa fina preparativa en una capa de 1,50 mm de gel de sílice Merck PF 254 sobre una placa de vidrio (altura: 200 mm, anchura: 450 mm), que había sido activada por calentamiento

15 durante 30 minutos a 120°C. El desarrollo se realizó con éter-trietilamina (95:5), con lo cual se separaron al menos cuatro compuestos. La banda incolora de 30 mm de ancho en la mitad del cromatograma (posición identificada en UV) se separó de la placa y se extra-

20 jo durante 3 horas con éter en un aparato de tipo Soxhlet. El extracto etéreo se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad a presión reducida en un baño de agua (45°C). El aceite resultante (0,214 g) se secó durante toda una noche

25 a 50°C a 0,4 mm de Hg dando 0,208 g de I (91%) en for-

ma de un aceite ligeramente amarillo. El espectro I.R. de esta muestra (5% en  $\text{CHCl}_3$ ) era idéntico al de una muestra auténtica.

5 Se disolvieron 100 mg (0,258 milimoles) del aceite en una solución de cloruro de hidrógeno metanólico 0,99 N (0,58 ml, 0,57 milimoles). La adición de éter anhidro (5 ml) y la agitación durante 90 minutos dió una suspensión blanca. Los cristales se aislaron por filtración, se lavaron con éter anhidro (1 + 1 ml) y se secaron (50°C, 0,5 mm Hg, 2 10 horas) dando 102 mg de I (86%). El punto de fusión y el punto de fusión mixto con una muestra auténtica fue 196-206°C (descomposición), (valor de la bibliografía P. de F. 190-220°C (descomposición)). El 15 espectro I.R. (en Kbr) era idéntico al de la muestra auténtica.

Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFN}_3\text{O}, 2\text{HCl}$  (460,8):

ionog. 15,4 C 54,7, H 5,5, N 9,1, Cl total 23,1, Cl  
Encontrado : C 54,5, H 5,6, N 8,9, Cl total 22,6, Cl  
20 ionog. 14,9.

### Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra la producción del clorhidrato del compuesto de fórmula I sin aislar los 25 compuestos intermedios.

Una suspensión agitada de virutas de magnesio (1,18 g, 0,049 moles) en una mezcla de 1,2-dibromoetano (1,5 g, 0,008 moles) y tetrahydrofurano (20 ml, absolutamente exento de agua y peróxido) se calentó bajo nitrógeno en un matraz seco a aproximadamente 60°C para iniciar el desprendimiento del etileno. A continuación se añadió gota a gota con agitación a 40-42°C y durante un período de 45 minutos una solución de 7-cloro-1-(2-(diethylamino)ethyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one-4-oxide (1,49 g, 0,0048 moles) en una mezcla de 1,2-dibromoetano (2,5 g, 0,013 moles), 1-bromo-2-fluorobenceno (1,22 g, 0,007 moles) y tetrahydrofurano (20 ml, absolutamente exento de agua y peróxido). La solución par-

do rojiza, oscura resultante se calentó a 50°C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. La mezcla viscosa resultante se añadió en una porción a ácido clorhídrico 0,14 N helado (150 ml, 0,021 moles). La solución turbia amarilla rojiza resultante se

filtró para separar el magnesio sin reaccionar (0,4 g recuperado). El pH de la solución se ajustó a aproximadamente 5 con NaOH3N (2 ml) y luego se extrajo continuamente con cloruro de metileno durante 6 horas.

El extracto de cloruro de metileno se lavó

con  $\text{KHCO}_3$  al 20% (50 ml + 50 ml) y se secó sobre sulfato de calcio anhidro. El filtrado ligeramente pardo se evaporó a aproximadamente 150 ml. Se añadió metanol (50 ml). Se añadió negro de humo (0,2 g) y la suspensión se agitó bajo reflujo suave durante 40 minutos. El filtrado se agitó con gel de sílice (3 g, tipo Merck G) durante 10 minutos. El filtrado se evaporó hasta sequedad (70°C, 10 mm Hg).

El aceite restante se disolvió en piridina anhidra (12 ml) a 20°C. Se añadió fenilisocianato recientemente destilado (1,0 ml, 0,009 moles) a la solución agitada en una porción. La solución parda oscura se calentó lentamente a reflujo (45 minutos) bajo nitrógeno con agitación. El desprendimiento del dióxido de carbono comenzó a aproximadamente 80°C. Se mantuvo el reflujo durante 30 minutos y luego la solución se evaporó hasta sequedad en un baño de agua (70°C, 10 mm Hg) durante 10 minutos. La suspensión se filtró y los cristales se lavaron con cloruro de metileno (3 + 3 ml) y se secaron (100°C, 10 mm Hg) dando 0,64 g de carbanilida ligeramente rojiza, P. de F. 238-241°C. El filtrado se evaporó hasta sequedad en un baño de agua (70°C, 10 mm Hg).

El aceite restante se disolvió en 2-propanol (10 ml) por calentamiento suave. A la solución

pardo oscura agitada se añadió solución de ácido  
clorhídrico 2-propanólico 4,6N (5 ml) en una por-  
ción. Se añadió lentamente éter dietílico (aproxima-  
damente 15 ml) a la solución agitada. Cuando comen-  
zó la precipitación en forma de un alquitrán pardo,  
5 se detuvo la adición de éter, se añadieron algunos  
cristales del compuesto de fórmula I y la mezcla  
se llevó a reflujo durante algunos minutos con agi-  
tación hasta que se hubo disuelto el precipitado. Se  
10 continuó la agitación y después de algunos minutos  
comenzó la precipitación del clorhidrato de I. Se  
añadió lentamente éter (5 ml) y la suspensión se  
agitó durante 1 hora. La filtración y las aguas de  
lavado con 2-propanol-éter frío (1:1) (2 + 2 ml) y  
15 éter (2 + 2 ml) respectivamente, seguido por secado  
(100°C, 10 mm Hg, 4 horas) dió 1,00 g de cristales  
ligeramente coloreados. P. de F. 199-203°C, repre-  
sentando un rendimiento global del 46%.

La presente solicitud que corresponde a  
20 la presentada en Gran Bretaña, el 29 de Noviembre  
de 1.974, bajo el Número 51711/74, se acoge a los  
beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto so-  
bre Propiedad Industrial.

25

10 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15 1ª.- Un procedimiento para la obtención de 7-cloro-1-2-(dietilamino)-etil-7-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que comprende una reacción de Grignard de 7-cloro-1-2-(dietilamino)-etil-7-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona-4-óxido con bromuro de o-fluorofenil-magnesio in situ en presencia de 1,2-dibromoetano, después de lo cual se somete a deshidratación la 7-cloro-1-2-(dietilamino)-etil-7-5-(o-fluorofenil)-1,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

20

25 resultante.

2<sup>a</sup>.- El procedimiento de la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que se lleva a cabo la obtención sin aislar ningún producto intermedio.

5 3<sup>a</sup>.- El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, en el que se lleva a cabo la reacción de Grignard a una temperatura entre 40° y 60°C.

10 4<sup>a</sup>.- El procedimiento de la reivindicación 3<sup>a</sup>, en el que se lleva a cabo la reacción de Grignard a 40-42°C.

5<sup>a</sup>.- El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup>-4<sup>a</sup>, en el que se emplea un exceso de 25-50% de 1-bromo-2-fluorobenceno para producir el reactivo de Grignard.

15 6<sup>a</sup>.- El procedimiento de la reivindicación 5<sup>a</sup>, en el que el exceso de 1-bromo-2-fluorobenceno es 30-40%.

20 7<sup>a</sup>.- El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup>-6<sup>a</sup>, en el que se lleva a cabo la deshidratación del producto obtenido por la reacción de Grignard por medio de fenilisocianato, metóxido de sodio en metanol ó 1,4-dimetilpiperazina.

25 8<sup>a</sup>.- Un procedimiento para la obtención de 7-cloro-1- $\sqrt{2}$ -(diethylamino)-etil $\sqrt{7}$ -5-(o-fluorofe-

nil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

5

Esta Memoria consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

26 NOV. 1975

P.A.

Fernando de Elzaburu  
Por Poder.



22.11.75/RTA.-