

RAN 4008/32 A cip 2 III



309170

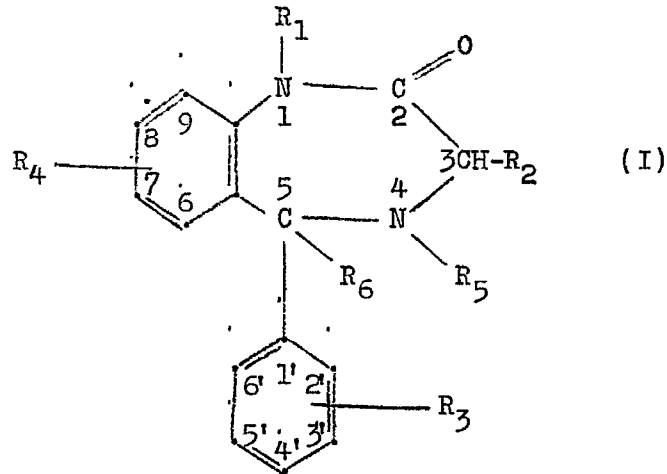
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS BENZODIAZEPINICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas 5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-onas, que pueden representarse por la fórmula general siguiente:



5.

10.

15.

20.

25.

donde R_1 representa hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo o uno de los grupos $-C_nH_{2n}$ -halógeno y $-C_nH_{2n}N \begin{matrix} R_7 \\ \diagup \\ H \end{matrix}$; R_2 representa hidrógeno, alquilo, hidroxilo o alcanciloxi; R_3 representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro o alquilo; R_4 representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, alquilo o alquiltio; R_5 representa hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo o uno de los grupos $-C_nH_{2n}$ -halógeno y $-C_nH_{2n}N \begin{matrix} R_7 \\ \diagup \\ H \end{matrix}$, siendo uno por lo menos de los símbolos R_1 y R_5 un grupo $-C_nH_{2n}$ -halógeno o $-C_nH_{2n}N \begin{matrix} R_7 \\ \diagup \\ H \end{matrix}$; R_6 representa hidrógeno o, junto con R_5 , una ligadura C-N adicional, en cuyo caso el átomo de nitrógeno en la posición 4 puede llevar un átomo de oxígeno; R_7 representa alquilo; y n es un número entero por valor de 2 a 7,

y a sus sales.



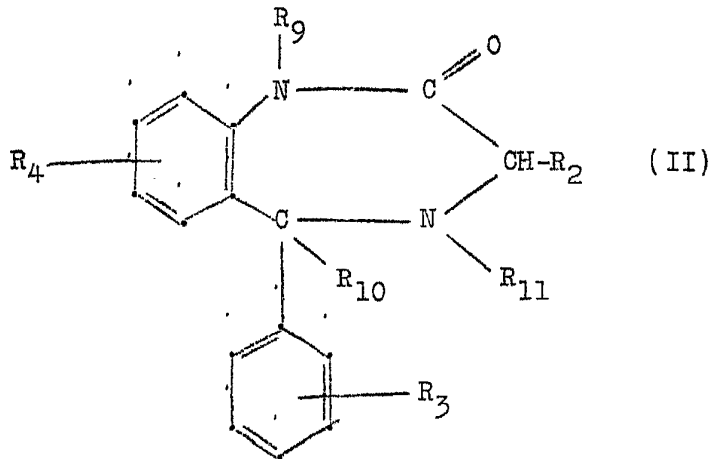
3 0 9 1 7 0

5. Las expresiones "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo", tal como se usan en esta exposición, se refieren a grupos de alquilo inferior, alquenilo inferior y alquinilo inferior, respectivamente, lo mismo de cadena recta que de cadena ramificada, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, alilo, propargilo, etc., con 7 átomos de carbono a lo sumo. La agrupación $-C_nH_{2n}-$ representa grupos de alquileno inferior, de cadena recta o ramificada, que contienen 2 a 7 átomos de carbono entre los átomos de nitrógeno o los átomos de nitrógeno y halógeno unidos por ellos, tales como etileno, propileno, butileno y análogos. La expresión "halógeno" incluye todos los cuatro halógenos.

10.

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

15.



309170



19 FEB. 1965

donde R_9 y R_{11} representan hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo o el grupo $-C_nH_{2n}N \begin{matrix} /R_7 \\ \backslash H \end{matrix}$;

5. R_{10} representa hidrógeno o, tomado junto con R_{11} , una ligadura C-N adicional, en cuyo caso el átomo de nitrógeno en la posición 4 puede llevar un átomo de oxígeno, siendo uno por lo menos de los símbolos R_9 y R_{11} hidrógeno; y R_2 , R_3 , R_4 y R_7 tienen el significado expuesto antes,

con un compuesto de la fórmula general

10.



15. donde X representa halógeno; Z representa halógeno o los grupos $-N \begin{matrix} /R_7 \\ \backslash H \end{matrix}$; y n y R_7 tienen el significado expuesto antes,

en hacer reaccionar el compuesto así obtenido, si se desea y en el caso de que se use un reactivo III en que Z sea halógeno, con una amina de la fórmula general

20.



donde R_7 tiene el significado expuesto antes,

= 5 =
3 0 9 1 7 0



y en transformar el producto obtenido, si se desca, en una sal.

Ejemplos de halógenos dentro de los compuestos de la fórmula III son cloro, bromo e yodo. En una modalidad preferida, X representa bromo y Z representa cloro.

5. En caso de que se desee substitución en la posición 1, se prefiere convertir la correspondiente 5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona cuyo átomo de nitrógeno en posición 1 está insubstituido, es decir, lleva un átomo de hidrógeno unido a él, en su derivado 1-sodio, por medio, por ejemplo, de metóxido sódico, hidruro sódico, etc., antes de la reacción con un compuesto de la fórmula $X-C_nH_{2n}-Z$, pues el substituyente sodio en la posición 1 favorece la substitución en esa posición.
- 10.

- La reacción del material de partida de la fórmula II con un compuesto de la fórmula $X-C_nH_{2n}-Z$, puede realizarse en un medio disolvente orgánico inerte, utilizando uno o más disolventes orgánicos inertes, como el metanol, el etanol, la dimetilformamida, el benceno, el tolueno, la N-metil-pirrolidona, etc. La temperatura y la presión no son críticas, y la reacción puede efectuarse a la temperatura ambiente y con presión atmosférica o a temperaturas elevadas y/o con presiones elevadas.
- 15.
- 20.

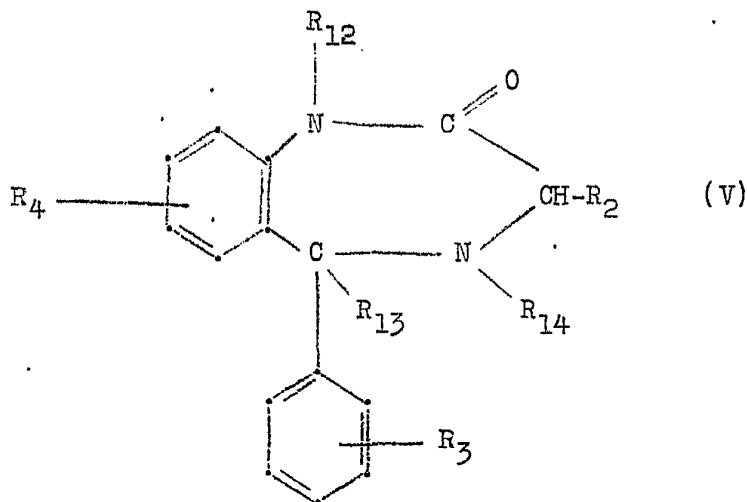
Dihaluros apropiados de la fórmula III anterior son, por ejemplo, el 1-bromo-3-cloropropano, el cloruro de 2-bromooctilo y el 1-bromo-4-clorobutano.

= 6 = 3 091 70



El tratamiento de una benzodiazepina de la fórmula general II con un dihaluro de la fórmula general III da un compuesto de la fórmula general

5.



10.

15.

donde R_{12} y R_{14} representan hidrógeno, alquilo, alquonilo, alquinilo o uno de los grupos $-C_nH_{2n}$ -halógeno y $C_nH_{2n}N \begin{matrix} \diagup R_7 \\ \diagdown H \end{matrix}$, siendo uno por lo menos de los símbolos R_{12} y R_{14} un grupo $-C_nH_{2n}$ -halógeno; R_{13} representa hidrógeno o, junto con R_{14} , una ligadura C-N adicional, en cuyo caso el átomo de nitrógeno en la posición 4 puede llevar un átomo de oxígeno; y R_2 , R_3 , R_4 y R_7 tienen el significado expuesto antes.

20.

El tratamiento de un compuesto de la fórmula general V con una amina de la fórmula general IV puede efectuarse en un



- medio disolvente orgánico inerte, utilizando uno o más disolventes orgánicos inertes, como la acetona, la metiletilcetona, el metanol, el etanol, la dimetilformamida, el benceno, el nitrometano y la N-metilpirrolidona o análogos. Tampoco aquí son
5. críticas la temperatura y la presión, y la reacción puede efectuarse a temperatura ambiente y con presión atmosférica o a temperaturas elevadas y/o con presiones elevadas. La reacción se desarrolla preferentemente en presencia de un haluro alcalino, como el yoduro sódico.
10. En el caso de obtenerse un compuesto que lleve un átomo de oxígeno en la posición 4, puede dissociarse este átomo de oxígeno, por ejemplo mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado, como el níquel Raney, o mediante tratamiento con un agente reductor, por ejemplo un
15. trihaluro de fósforo como el tricloruro fosfórico.
- Los compuestos con una ligadura doble en la posición 4,5 pero sin átomo de oxígeno en la posición 4, pueden, en cualquier fase del procedimiento de este invento, ser reducidos con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación,
20. como el óxido de platino, para formar el correspondiente compuesto 4,5-dihidro.
- Los compuestos obtenidos que estén insustituídos en la posición 1 o 4 pueden convertirse en los correspondientes com-

3 0 9 1 7 0

= 8 =



10 FEB 19

puestos substituidos con un radical alquilo, alqueno o alqui-
nilo en dicha posición por reacción con un haluro de alquilo,
alqueno o alquinilo. Aquí también, en el caso de que la subs-
titución deba efectuarse en la posición 1, se prefiere proceder
5. primeramente a la conversión en el correspondiente derivado
1-sodio.

El material de partida de la fórmula II puede llevar ya
una cadena lateral básica $-C_nH_{2n}N \begin{matrix} \nearrow R_7 \\ \searrow H \end{matrix}$. Los compuestos de esta
índole pueden prepararse por reacción del compuesto insubstitui-
do apropiado con un haluro de la fórmula halo- $C_nH_{2n}N \begin{matrix} \nearrow R_7 \\ \searrow H \end{matrix}$,
10. en analogía con la reacción principal del procedimiento de
este invento.

Los compuestos de la fórmula I anterior en que R_4 es
nitro pueden reducirse por las técnicas convencionales, por
15. ejemplo hidrogenación en presencia de níquel Raney, para formar
el correspondiente compuesto en que R_4 es amino. El compuesto
resultante, en que R_4 es amino, puede, si se desea, convertirse
en el correspondiente compuesto en que R_4 es halógeno por trata-
miento con ácido nitroso en presencia de un ácido mineral, por
20. ejemplo ácido clorhídrico, seguido por tratamiento de la substan-
cia resultante con un ácido halohídrico fuerte, por ejemplo
ácido clorhídrico en presencia de un catalizador de cobre, por
ejemplo cloruro cuproso.

309170

= 9 =



Los compuestos de la fórmula I anterior forman sales de adición ácidas con uno o más moles (según el número de átomos de nitrógeno básicos presentes) de un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico, el ácido tartárico, el ácido salicílico, el ácido toluensulfónico, el ácido ascórbico, el ácido maléico, el ácido succínico, el ácido fórmico, el ácido acético, etc.

Los compuestos de la fórmula I anterior con una cadena lateral básica, así como sus sales de adición ácidas aceptables en farmacia, son útiles como anticonvulsivos, analgésicos, sedantes, relajadores musculares, hipotensores y antidepresivos; además, los compuestos de la fórmula I que tienen un sustituyente haloalquilo en la posición 1 y están insaturados en la posición 4,5 son útiles como anticonvulsivos; y otros compuestos dentro del ámbito de la fórmula I anterior son útiles como intermediarios en el procedimiento aquí expuesto. Los compuestos farmacéuticamente activos pueden usarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos, o sus sales, en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para

= 10 = 3 0 9 1 7 0



administración entérica (por ejemplo, oral) o parentérica. Para componer los preparados pueden emplearse sustancias que no reaccionen con los compuestos, como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites

5. vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, emulsiones o suspensiones). Si se desea, pueden

10. estar esterilizados y/o contener materias auxiliares, como agentes de conservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.

15. Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, del invento. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados, y todos los puntos de fusión están corregidos.

309170

= 11 =



EJEMPLO 1

- A 0°, se añadió en porciones 1-bromo-3-cloropropano (7,11 g, 45,2 milimoles) a una solución agitada del derivado sodio de la 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona (34 milimoles) en 50 cc de N,N-dimetilformamida. Se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente, se la agitó durante 1 hora y se la virtió en 1 litro de agua. Se extrajo el producto con cloruro de metileno (3 x 100 cc) y las capas orgánicas, combinadas, se lavaron, se secaron y se filtraron en 50 g de alúmina. Se eliminó el disolvente y se cristalizó el producto en una mezcla de éter y éter de petróleo (de punto de ebullición 30-60°), para obtener la 7-cloro-1-(3-cloro-propil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 86-89°.
15. Se depositó en una autoclave una solución de 10 g de 7-cloro-1-(3-cloropropil)-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 35 cc de N,N-dimetilformamida, junto con 85 cc de metilamina, y se la calentó a 60° y con presión de 7 atmósferas durante 20 horas. Se virtió la mezcla
20. resultante en 150 cc de agua y se la extrajo con diclorometano (2 x 75 cc). Las capas orgánicas, combinadas, se lavaron con agua (2 x 100 cc) y luego se extrajeron con ácido clorhídrico 3-n (3 x 50 cc). Las capas ácidas se combinaron, se lavaron con diclorometano (2 x 35 cc) y se hicieron básicas con una

3 091 70



10 FEB

= 12 =

solución al 20% (en peso) de carbonato sódico. Se extrajo el producto con diclorometano (3 x 50 cc) y después de lavar y secar las capas orgánicas y de eliminar el disolvente, se obtuvo

5. 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-(3-metilamino-propil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en forma de un aceite incoloro.

Se disolvió este aceite en metanol, para formar una solución al 10% del aceite en metanol, y se saturó con cloruro de hidrógeno la solución resultante. Se añadió cantidad de éter suficiente para causar turbidez y se dejó en reposo la

10. mezcla resultante durante varias horas. Con el reposo se precipitó diclorhidrato de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-(3-metilaminopropil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que fue separado por filtración. Recristalizado en una mezcla de metanol/éter, este producto se presentó en forma de varillas

15. blancas, de punto de fusión 193-196°, con descomposición.

Una solución de 5,0 g del diclorhidrato de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-(3-metilaminopropil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 100 cc de ácido acético acuoso al 50% se

20. hidrógeno en presencia de 0,5 g de óxido de platino a temperatura ambiente y presión atmosférica, hasta que se hubo absorbido un equivalente molar de hidrógeno. Se eliminó el catalizador por filtración en tierra diatomáceas y se hizo básica la mezcla reaccional con solución de carbonato sódico (al 20% en peso). Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 50 cc) y las capas

309170



= 13 =

orgánicas, combinadas, lavadas, secadas y evaporadas, dieron la 7-cloro-5-(2-fluorofenil)ol,3,4,5-tetrahidro-1-(3-metilaminopropil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, en forma de un aceite.

5. El diclorhidrato de la 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3,4,5-tetrahidro-1-(3-metilaminopropil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se preparó de la manera que se ha descrito antes. Este producto se recristalizó en presencia de una pizca de agua en una mezcla de metanol/éter y dió agujas blancas, de punto de fusión 230-235°, con descomposición (tubo cerrado).

3 0 9 1 7 0

= 14 =

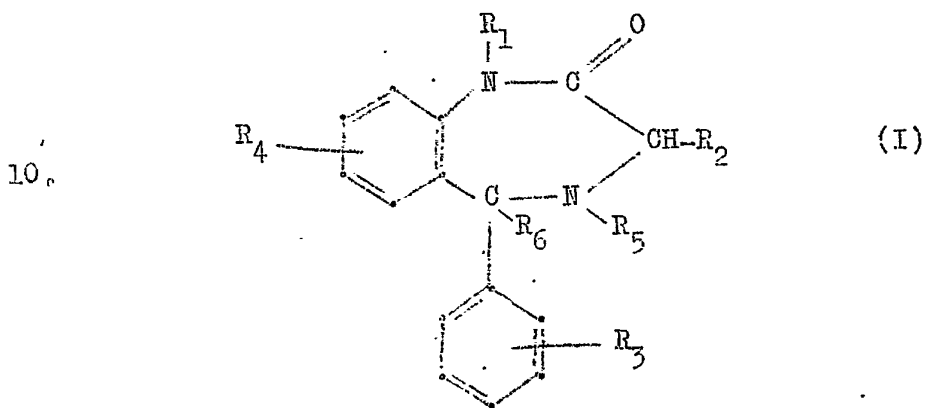
10 FEB



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 343.941 del 11 de Febrero de 1964.

5. 1. Un procedimiento para preparar derivados benzodiazepínicos de la fórmula general

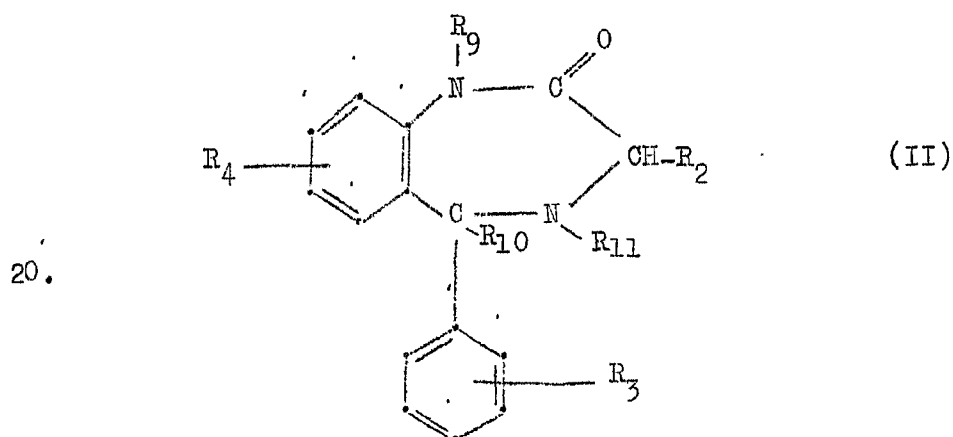


15. donde R_1 representa hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo o uno de los grupos $-C_nH_{2n}$ -halógeno y



5. $-C H N \begin{matrix} R_7 \\ \diagdown \\ H \end{matrix}$; R_2 representa hidrógeno, alquilo, hidroxilo o alcanciloxi; R_3 representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro o alquilo; R_4 representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, alquilo o alquiltio; R_5 representa hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo o uno de los grupos $-C_n H_{2n}$ -halógeno y $-C_n H_{2n} N \begin{matrix} R_7 \\ \diagdown \\ H \end{matrix}$, siendo uno por lo menos de los símbolos R_1 y R_5 un grupo $-C_n H_{2n}$ -halógeno o $-C_n H_{2n} N \begin{matrix} R_7 \\ \diagdown \\ H \end{matrix}$; R_6 representa hidrógeno o, junto con R_5 , una ligadura C-N adicional, en cuyo caso el átomo de nitrógeno en la posición 4 puede llevar un átomo de oxígeno; R_7 representa alquilo; y n es un número entero por valor de 2 a 7,
- 10.

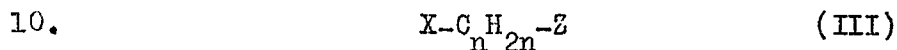
15. y de sus sales, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general





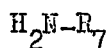
- donde R_9 y R_{11} representan hidrógeno, alquilo, alquencilo, alquinilo o el grupo $-C_nH_{2n}N \begin{matrix} / R_7 \\ \backslash H \end{matrix}$; R_{10} representa hidrógeno o, tomado junto con R_{11} , una ligadura C-N adicional, en cuyo caso el átomo de nitrógeno en la posición 4 puede llevar un átomo de oxígeno, siendo uno por lo menos de los símbolos R_9 y R_{11} hidrógeno; R_2 , R_3 , R_4 y R_7 tienen el significado expuesto antes,
- 5.

con un compuesto de la fórmula general



donde X representa halógeno; Z representa halógeno o el grupo $-N \begin{matrix} / R_7 \\ \backslash H \end{matrix}$; y n y R_7 tienen el significado expuesto antes,

15. en hacer reaccionar el compuesto así obtenido, si se desca y en el caso de usar un reactivo III en el que Z sea halógeno, con una amina de la fórmula general

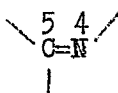




donde R₇ tienen el significado expuesto antes,

en disociar, si es preciso, el átomo de oxígeno en la posición 4 y en transformar el producto obtenido, si se desea en una sal.

- 5. 2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, que consiste en reducir, en cualquier fase del procedimiento, un compuesto que tiene la configuración



- 10. 3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, que consiste en alquilar, alquenilar o alquinilar un compuesto obtenido que esté insustituido en la posición 1 o la posición 4 y/o en introducir un sustituyente en la estructura del anillo heterocíclico.

- 15. 4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1 o la 3, en el que la substitución en la posición 1 se efectúa formando primeramente el derivado 1-sodio y haciendo reaccionar este último con el agente que introduce en la posición 1 el radical deseado.

- 5. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones



ciones 1 o 4, que consiste en hacer reaccionar una 7-halo-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con un haluro de haloalquilo y en tratar la 7-halo-1-haloalquil-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con una monoalquilamina o en tratar dicha 7-halo-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con un haluro de monoalquilamino-alquilo.

6. Un procedimiento como se define en la reivindicación 5, que consiste en hacer reaccionar 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con un haluro de halopropilo y en tratar la 7-cloro-1-halo-propil-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con metilamina o en tratar dicha 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona con un haluro de metilamino-propilo.

7. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, que consiste en reducir con hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación, los productos obtenidos según las reivindicaciones 5 y 6.

8. Un procedimiento como se define en la reivindicación 3, en el que se usa como agente alquilante 1,3-dicloropropano o 1-cloro-3-bromopropano.

= 19 =

3 0 9 1 7 0



9. Un procedimiento para preparar derivados benzodiazepínicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 19 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 10 Febrero 1965

p.a.

JAIME ISERN

P. P.