



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

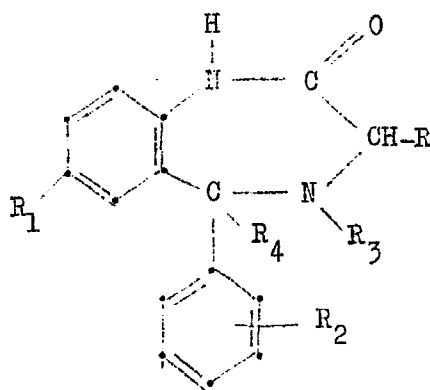
Por " UN PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE DERIVADOS DE  
BENZODIAZEPINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-  
ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento  
para la síntesis de derivados de benzodiazepina, de la  
fórmula general I

5.



I

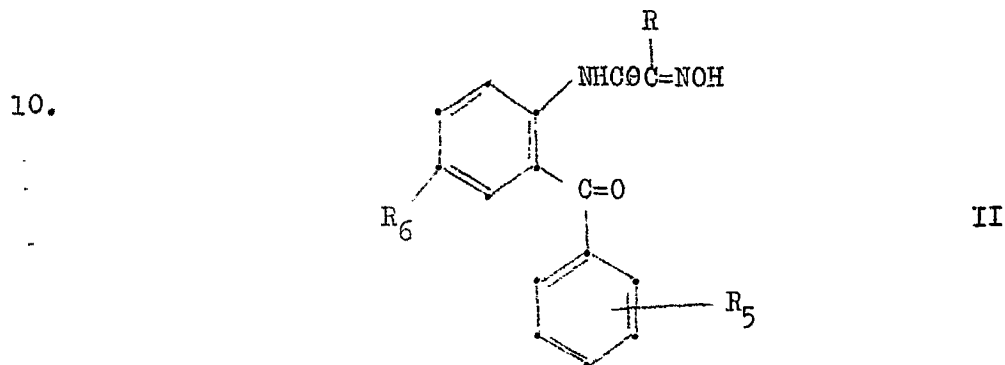
10.



322715

5. en la que R representa hidrógeno o alquilo inferior, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan hidrógeno, halógeno, amino, trifluorometilo o alquilo inferior y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan hidrógeno o, tomados juntos, un enlace C-N adicional.

El procedimiento de este invento consiste en hidrogenar catalíticamente un compuesto de la fórmula general II



15. en la que R tiene el significado indicado en la fórmula I anterior y R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo o alquilo inferior.

20. La expresión "halógeno", tal como se usa en toda esta descripción, se entiende que designa todas sus cuatro formas, o sea fluor, bromo, yodo y cloro. Se prefieren en especial, entre los halógenos, el cloro y el bromo. La expre-

322715



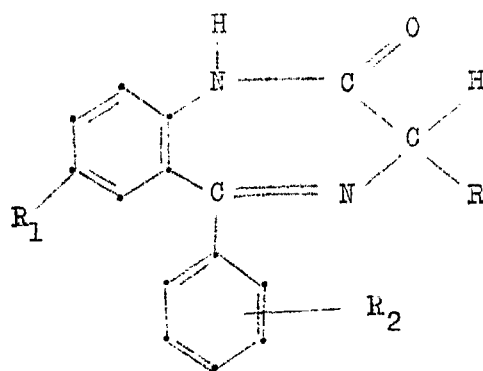
FEB. 7

5. sión "alquilo inferior", tal como aquí se usa, representa un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada, con 7 átomos de carbono a lo sumo, como metilo, etilo, isopropilo, propilo y análogos. En una modalidad preferida, R, en las fórmulas I y II anteriores, es hidrógeno. En una modalidad todavía más preferida, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, en la fórmula I, y R y R<sub>5</sub>, en la fórmula II anterior, son ambos hidrógeno.

10. El procedimiento aquí descrito implica efectuar, en presencia de cualquier sistema reductor idóneo, la hidrogenación catalítica de los compuestos de la fórmula II anterior para formar los compuestos de la fórmula I anterior, Los sistemas reductores idóneos incluyen el óxido de platino, el carbón paladiado y similares. El reductor particular que se emplee no es crítico. Todo lo que se requiere de él es que actúe eficazmente en este procedimiento y que pueda eliminarse con facilidad por las técnicas convencionales.

15. La hidrogenación catalítica de los compuestos de la fórmula II anterior puede ser interrumpida, para así obtener una mezcla que contenga compuestos de la fórmula III

20.



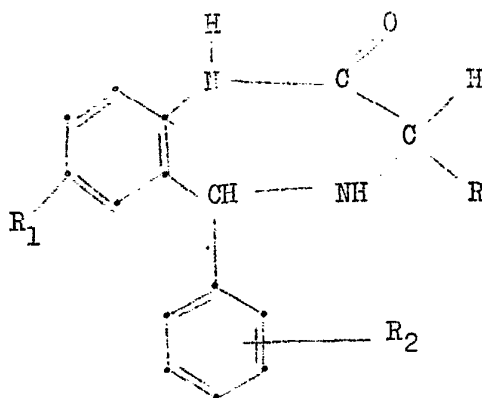
25.

322715



y compuestos de la fórmula

5. . .



IV

10.

donde R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado expuesto en la fórmula I anterior.

15.

La mezcla así formada puede luego resolverse en los compuestos individuales por los procedimientos de aislamiento convencionales. En alternativa, puede dejarse que la reacción prosiga hasta haberse absorbido la cantidad calculada de hidrógeno, con lo cual se obtienen como producto principal compuestos de la fórmula IV anterior.

20.

Al efectuar el cierre del anillo de los compuestos de la fórmula II anterior empleando la técnica expuesta antes, si se utilizan compuestos de la fórmula II anterior en los que R<sub>5</sub> y/o R<sub>6</sub> sea nitro, se obtiene una benzodiazepina de la fórmula I en la que R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> es amino. Si se desea, el compuesto así formado puede ser convertido en los corres-

322715

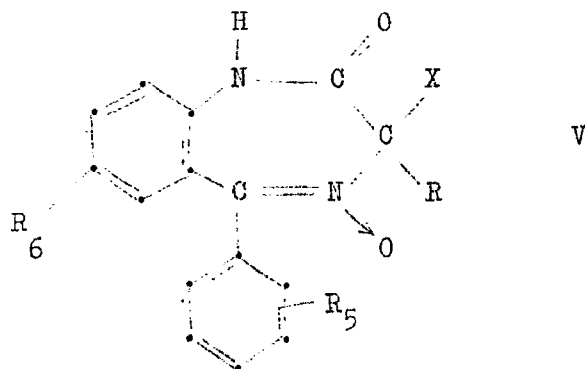


pondientes compuestos en los que  $R_1$  y/o  $R_2$  es halógeno, haciendo reaccionar primeramente dichos compuestos amino con ácido nitroso, en presencia de un ácido mineral fuerte, como un ácido halohídrico y haciendo reaccionar el producto resultante con un haluro cuproso como el bromuro cuproso, según las técnicas convencionales.

- 5.

El material de partida, o sea los compuestos de la fórmula II anterior, se prepara hidrolizando un compuesto de la fórmula V

10.



15.

En la que  $R$ ,  $R_5$  y  $R_6$  tienen el significado expuesto en la fórmula II anterior, mientras que  $X$  representa un átomo de halógeno.

20.

La hidrólisis de los compuestos de la fórmula V anterior para formar los compuestos correspondientes de la fórmula II anterior puede efectuarse en medio neutro o ácido que contenga agua. En un aspecto preferido, la hidrólisis

322715



- se lleva a cabo en cualquier medio ácido apropiado que contenga agua, como por ejemplo, lo más preferible, una solución acuosa de un agente de ácido mineral inorgánico que se ionice con facilidad, por ejemplo un ácido halohídrico como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico y similares, o una solución acuosa de un agente de ácido orgánico como el ácido acético, el ácido toluensulfónico y similares. Sin embargo, cualquier medio ácido que contenga agua, incluido uno que contenga un ácido apropiado que efectue la hidrólisis de los compuestos de la fórmula V anterior, se engloba dentro del ámbito de este invento. Para asegurar la disolución suficiente del material de partida para lograr el resultado deseado, un disolvente orgánico inerte adicional, como por ejemplo el 1,2-dimetoxietano, el tetrahidrofurano, un éter como el dioxano o un alcohol como el etanol, puede formar parte del medio que contiene agua, a fin de reforzar la solubilidad del material de partida y/o del producto final.

- Aunque el tiempo no es una característica crítica de esta etapa de hidrólisis para asegurar buenos rendimientos de los compuestos de la fórmula II anterior, se prefiere dejar en reposo durante varias horas el medio reaccional en que se efectúa la hidrólisis.

- Los compuestos de la fórmula V anterior pueden hidrolizarse aislándolos o no del medio reaccional en que

322715



se los ha preparado. Así pues, pueden ser hidrolizados estando todavía presentes en el medio reaccional en que han sido preparados. En alternativa, el compuesto de partida de la fórmula V anterior puede aislarse primeramente y luego

5. hidrolizarse según los procedimientos expuestos aquí.

Los compuestos de la fórmula II anterior son nuevos y resultan útiles como intermediarios en la preparación de benzodiazepinas de valor terapéutico. Así pues, forman parte de este invento.

10. Lo que antecede es una descripción de nuevos y novedosos procedimientos para la síntesis de 1,4-benzodiazepinas de valor medicinal y de nuevos intermediarios útiles para tal síntesis. Es de fácil evidencia para un experto en la materia que caben variaciones en este procedimiento.

15. Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, del procedimiento de preparación de dichas 1,4-benzodiazepinas. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

322715



E J E M P L O 1

5. Se hidrógeno a 40° y 3,4 atmósferas de presión inicial de hidrógeno una solución de 5,0 g (16,5 milimoles) de 2'-benzoil-4'-cloro-2-hidroxiiminoacetanilida en 150 cc de ácido acético que contenían 750 mg de óxido de platino. Cuando se hubieron absorbido unos 50 milimoles de hidrógeno, se detuvo la reacción. Después de filtrar para separar el catalizador, se destiló el disolvente en vacío, se disolvió el residuo en cloruro de metileno, se le lavó con bicarbonato sódico y se le secó sobre sulfato sódico. Se destiló en vacío el cloruro de metileno y se cristalizó el residuo en etanol, con lo que se obtuvo 7-cloro-1,3,4,5-tetrahydro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 179-182°.

15. El material de partida puede ser preparado como sigue:

20. Se enfrió hasta +5°, en un baño de hielo, una solución de 150 cc de hidróxido sódico 2-n en 1 litro de 1,2-dimetoxietano y, agitando, se le añadieron 50 g (0,147 moles) de 3-óxido de 6-cloro-2-diclorometil-4-fenilquinazolina. Al cabo de 30 a 40 minutos, a +5°, se acidificó ligeramente la mezcla por adición de 125 cc de ácido clorhídrico 2-n. Se retiró una alícuota de 10 cc y se la diluyó con un volumen igual de agua. Se separó por filtración el producto cristalino, que, después de secado en vacío, fundió a 25. 193-195°. El espectro infrarrojo resultó idéntico al de

322715



una muestra auténtica de 4-óxido de 3,7-dicloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. El resto de la mezcla reaccional primitiva se agitó durante la noche a la temperatura ambiente. Luego se separó el dimetoxietano por destilación en vacío, mientras se le reemplazaba con agua. El aceite bruto que se separó cristalizó al ser agitado con agua. Después de filtración y secado en vacío, se obtuvo 2'-benzoil-4'-cloro-2-hidroxiiminoacetanilida bruta (de punto de fusión 152-160°). La recrystalización en benceno dio el producto con punto de fusión de 163-166°.

Se disolvieron en un l litro de 1,2-dimetoxietano 50 gramos de 4-óxido de 3,7-dicloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Se acidifico la solución resultante con 25 cc de ácido clorhídrico 0,1-n y se la agitó a la temperatura ambiente durante la noche. Luego se separó el disolvente por destilación en vacío mientras se le reemplazaba con agua. El aceite bruto que se separó cristalizó al ser agitado con agua. Después de filtración y secado en vacío se obtuvo 2'-benzoil-4'-cloro-2-hidroxiiminoacetanilida bruta (de punto de fusión 152-160°). La recrystalización en benceno dio el producto con punto de fusión de 163-166°. La ulterior cristalización en benceno dio racimos de agujas de color amarillo claro, fundentes a 165-166°.

322715



E J E M P L O 2

5. Se mantuvo a la temperatura ambiente por un período de 20 horas una solución de 4,9 g de 4-óxido de 3-cloro-1,3--dihidro-5-fenil-7-trifluorometil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en una mezcla de 150 cc de tetrahidrofurano y 50 cc de ácido clorhídrico l-n. Luego se añadió agua y se destiló el tetrahidrofurano a presión reducida. Se separó un aceite incoloro, que cristalizó con el reposo, dando
10. 2'-benzoil-2-hidroxiimino-4'-trifluorometil-acetanilida, fundente a 146-148°C. La recristalización del producto en una mezcla de benceno y hexano dio prismas incoloros de producto puro, fundente a 183-184,5°C.

15. La 2'-benzoil-2-hidroxiimino-4'-trifluorometil--acetanilida así formada puede convertirse en 1,3,4,5--tetrahidro-7-trifluorometil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona por las técnicas que se han descrito en el Ejemplo 1.

E J E M P L O 3

20. A una solución de 2,9 g de 4-óxido de 5-cloro-1,3--dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 100 cc de tetrahidrofurano se añadieron 10 cc de ácido clorhídrico l-n. El medio reaccional resultante se dejó reposar por un período de 50 horas a la temperatura ambiente. Luego se agregó agua y se destiló el tetrahidrofurano bajo presión

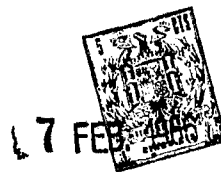
322715



5. reducida. Se separó por filtración un sólido que se había formado y que resultó ser 2'-benzoil-2-hidroxiimino-4'-nitro-acetanilida, fundente a 192-194°C. La recristalización en benceno dio agujas amarillas del producto, fundentes a 190-192°C.

Las 2'-benzoil-2-hidroxiimino-4'-nitro-acetanilida así formada puede ser convertida en 7-amino-1,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona por las técnicas de preparación que se han descrito en el Ejemplo 1.

322715

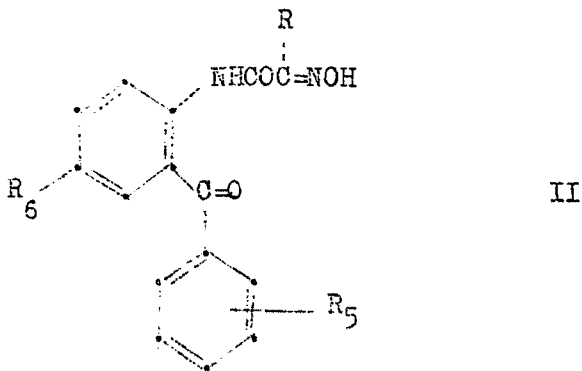


REIVINDICACIONES

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 431.174 del 3 de Febrero de 1965.

1. Un procedimiento para la síntesis de derivados de benzodiazepina, caracterizado porque consiste en hidrogenar catalíticamente un compuesto de la fórmula general II

10.



15.

en la que R representa hidrógeno o alquilo inferior, mientras R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo o alquilo inferior.

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, para la preparación de 7-cloro-5-fenil-1,4-benzodiazepin-

20.



322715

-2-ona, caracterizado porque consiste en hidrogenar catalíticamente 2'-benzoil-4'-cloro-2-hidroxiiminoacetanilida.

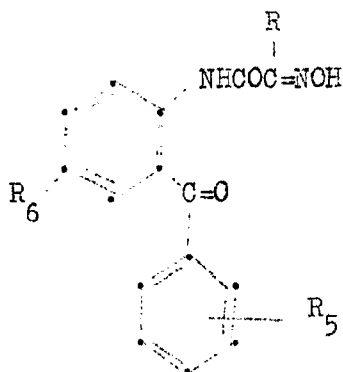
3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, para la preparación de 7-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-2E-1,4-benzodiazepin-2-ona caracterizado porque consiste en hidrogenar catalíticamente 2'-benzoil-4'-cloro-2-hidroxiiminoacetanilida.

4. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el catalizador usado es un catalizador de metal noble.

5. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que se usa platino como catalizador.

6. Un procedimiento, según las reivindicaciones precedentes para la síntesis de los compuestos de la fórmula general II

20.

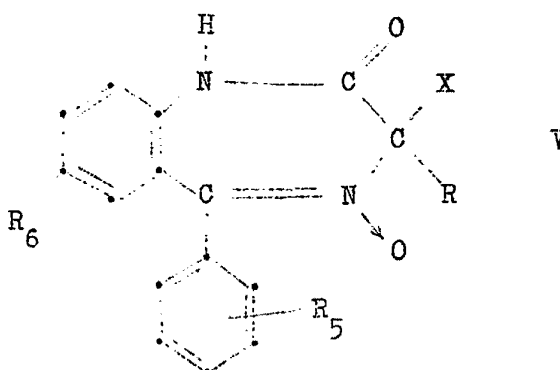




322715

en la que R representa hidrógeno o alquilo inferior, mientras  $R_5$  y  $R_6$  representan hidrógeno, halógeno,

rior.  
5. caracterizado porque consiste en hidrolizar un compuesto de la fórmula general V



en la que R,  $R_5$  y  $R_6$  tienen el significado expuesto antes, mientras X representa un átomo de halógeno,

en presencia de un medio que contenga agua,

7. Un procedimiento como se define en la reivindicación 6, en el que la hidrólisis de los compuestos de la fórmula V anterior se efectúa en un medio ácido que contiene agua.

8. Un procedimiento como se define en la reivindicación 6, en el que la hidrólisis de los compuestos de la fórmula V

322715



anterior se efectua en un medio neutro que contiene agua.

9. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 6, 7 o 8, que consiste en hidrolizar 4-óxido de 3,7-dicloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5. 10. Un procedimiento para la síntesis de derivados de benzodiazepina.

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

Madrid, a 7 FEB 1966

p.s.

JAIME ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ