



RAN 4008/92

334.298

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

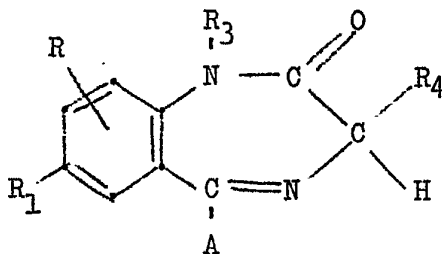
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZODIACEPINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE, S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento químico para la preparación de derivados de benzodiazepina. Más particularmente, el invento se refiere a un procedimiento para preparar 1,4-benzodiazepin-2-onas de la fórmula general

5.

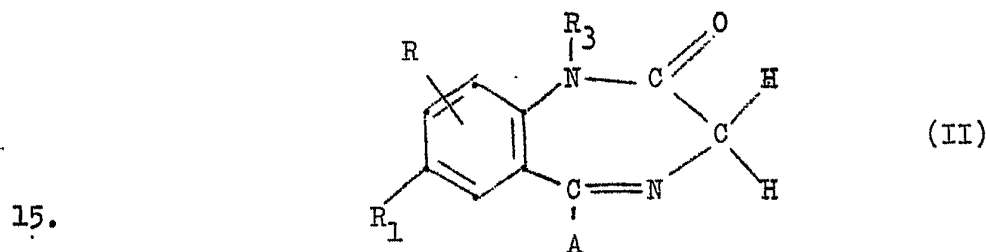


POOR  
QUALITY



5. en la que A representa fenilo, monohalofenilo o piridilo; R y R<sub>1</sub> representan hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo o alquilo inferior; R<sub>2</sub> representa hidrógeno o halógeno; R<sub>3</sub> representa hidrógeno o alquilo inferior; y R<sub>4</sub> representa halógeno (de preferencia, bromo, cloro o yodo), alcoxilo inferior, aciloxilo, amino o hidroxilo.

10. Según este invento, dichos compuestos de la fórmula I anterior se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



20. donde A, R, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado expuesto antes, con un agente halogenante que contiene un grupo  $\overset{|}{\text{N}}\text{-X}$ , en el que X representa halógeno, tratando el compuesto obtenido, si se desea, con amoníaco o con un compuesto de la fórmula general

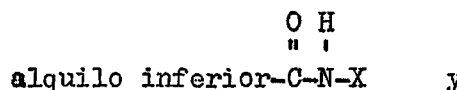
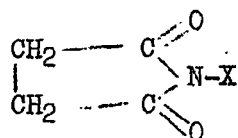


donde M representa hidrógeno, un metal alcalino o un metal alcalino térreo y R<sub>5</sub> representa alquilo inferior o acilo inferior,

5. y convirtiendo un grupo de éster o amino presente en la posición 3, si se desea, en un grupo hidroxilo.

Entre los muchos agentes halogenantes que contienen un grupo -N-X y que por tanto son utilizables en el procedimiento del invento que aquí se expone, se prefieren los de las

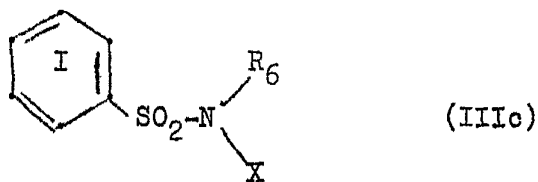
10. fórmulas



(IIIa)

(IIIb)

- 15.



- 20.

donde X es halógeno, I denota insustitución o sustitución y R<sub>6</sub> representa hidrógeno o alquilo



inferior.

Cuando I denota substitución, se prefiere un grupo alquílico inferior.

Ilustraciones de los compuestos dentro del ámbito

5. abarcado por las fórmulas IIIa, IIIb y IIIc anteriores son la N-clorosuccinimida, la N-bromosuccinimida, las amidas N-halo-alcánólicas inferiores, por ejemplo las N-cloroacetamidas, las N-clorosulfonamidas como la N-cloro-bencensulfonamida, la N-cloro-p-toluensulfonamida, etc.
10. Se incluye en el alcance de este invento cualquier catalizador de radicales libres apropiados que se capaz de efectuar la halogenación de los compuestos de la fórmula II anterior. Ejemplos de catalizadores apropiados son los nitrilos de azo-bis-alquilo inferior, tales como el azo-bis-isobutironitrilo,
15. los peróxidos de dialquilo inferior, como los peróxidos de dibutilo terciario, los peróxidos de diacilo tales como los peróxidos de dialcanoilo inferior (por ejemplo, peróxido de acetilo), perésteres tales como el perbenzoato de butilo terciario y el perftalato de butilo terciario, los hidroperóxidos
20. como el hidroperóxido de butilo terciario y el hidroperóxido de cumeno, etc. Entre los muchos catalizadores de radicales libres se prefiere el azo-diisobutironitrilo.
25. En un aspecto ventajoso de este invento, la halogenación se efectua utilizando como medio para la reacción un disolvente orgánico inerte. Representantes de disolventes



orgánicos inertes que pueden emplearse con eficacia en este aspecto de procedimiento del invento son los hidrocarburos aromáticos como el benceno, el xileno, el tolueno y análogos; y los hidrocarburos clorados como el clorobenceno, el tetra-

5. cloruro de carbono y análogos. La temperatura y la presión no son rasgos críticos de la reacción anterior y, por lo tanto, esta etapa puede efectuarse a la temperatura ambiente y con presión atmosférica o por encima de la temperatura ambiente. Es de fácil evidencia para los expertos en la materia

10. que la temperatura con que se efectua la halogenación de los compuestos de la fórmula II está determinada, en parte, por el catalizador de radicales libres que se emplea. Es bien sabido que alguna formación radicálica, causada por la disociación de enlaces, se produce a la temperatura ambiente. Asi pues, con un

15. catalizador que se disocie a la temperatura ambiente, la reacción puede llevarse a cabo a dicha temperatura. Sin embargo, la mayoría de los catalizadores de radicales libres se disocian por encima de la temperatura ambiente. Por lo tanto, se prefiere llevar a cabo dicha primera etapa a temperaturas elevadas,

20. con ventaja alrededor de la temperatura de reflujo del medio reaccional.

Como se ha indicado antes, el invento proporciona también un método para convertir las 3-halo-1,4-benzodiacepinas de la fórmula I anterior, en las que  $R_4$  es halógeno, en

25. compuestos correspondientes de la fórmula I anterior, en los



que  $R_4$  es distinto de halógeno.

Los compuestos de la fórmula I anterior, en los que  $R_4$  es alcoxilo inferior, pueden obtenerse haciendo reaccionar primeramente un compuesto de la fórmula II

5. anterior con un compuesto de la fórmula IIIa anterior, de la fórmula IIIb o de la fórmula IIIc anterior, en presencia de un catalizador de radicales libres, tal como se ha descrito con más detalle precedentemente, para así obtener el correspondiente de la fórmula I anterior en que  $R_4$  es halógeno y tratando luego este último, de preferencia sin aislarlo del medio reaccional en que se ha preparado, con un compuesto de la fórmula IV anterior donde M es hidrógeno y  $R_5$  es alquilo inferior, por ejemplo un alcohol inferior como el etanol, el propanol
- 10.

- Los compuestos correspondientes a la fórmula I anterior en los que  $R_4$  es aciloxilo inferior pueden prepararse también en secuencia tratando primeramente un compuesto de la fórmula II anterior con un compuesto de la fórmula IIIa anterior, de la fórmula IIIb anterior o de la fórmula IIIc anterior, en presencia de un catalizador de radicales libres, para así obtener el correspondiente compuesto de la fórmula I anterior en que  $R_4$  es halógeno, y tratando el producto así obtenido, de preferencia sin aislarlo, con un compuesto de la fórmula VI anterior donde M tiene el mismo significado que antes y  $R_5$  es acilo inferior. En una modalidad preferida, M es un metal alcalino (por ejemplo, sodio) y  $R_5$  es un grupo alcanoílico
- 15.
- 20.
- 25.



inferior (por ejemplo, acetilo). El compuesto así preparado puede hidrolizarse empleando cualquier técnica conveniente de hidrolización, tal como el tratamiento con una base en un disolvente, por ejemplo una solución metanólica de hidróxido

5. sódico, para así formar un compuesto correspondiente a la fórmula I anterior en que  $R_4$  es hidroxilo.

Los compuestos de la fórmula I anterior, en lo que  $R_4$  es amino, pueden prepararse tratando un compuesto de la fórmula I anterior, en que  $R_4$  es halógeno, con amoníaco, en

10. presencia de un disolvente orgánico inerte, como el diclorometano. Los compuestos 3-amínicos así obtenidos, los mismo que los compuestos 3-acílicos, pueden convertirse, si se desea, en el compuesto 3-hidroxílico mencionado antes, por técnicas que se describen en la literatura.

15. La expresión "alquilo inferior", tal como se la utiliza en toda esta descripción y en las reivindicaciones, abarca los grupos hidrocarburos tanto lineales como de cadena ramificada, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo y análogos, con 7 átomos de carbono a lo sumo. La

20. expresión "halógeno", tal como aquí se emplea, se entiende que denota todas sus cuatro formas, o sea yodo, bromo, cloro y flúor, a menos que se indique otra cosa. La expresión "acilo inferior" se refiere a la fracción molecular acílica de un ácido carboxílico, tal como benzoilo, o a la fracción molecular

25. alcanoílica inferior lineal o de cadena ramificada, por ejemplo



acetilo, propionilo, etc. Representantes de los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos son el sodio, el potasio, el calcio, el magnesio y análogos.

- En los compuestos de la fórmula I anterior, A es
5. con ventaja fenilo o alfa-piridilo; R, es, de preferencia, hidrógeno; y R<sub>1</sub> es, de preferencia, halógeno y, más ventajosamente, cloro.

- Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones de este invento. Todas las temperaturas están indicadas en
10. grados centígrados.

#### EJEMPLO 1

- Se sometió a reflujo durante 1 hora una solución de 5,4 g (0,02 moles) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 3 g (0,022 moles) de N-cloro-succinimida,
15. 0,1 g de azodiisobutironitrilo y 200 cc de benceno. La suspensión resultante se concentró hasta sequedad, y el residuo, que contenía 3,7-dicloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se calentó en baño de vapor, durante 10 minutos, con 100 cc de ácido acético glacial y 2,5 g de acetato sódico.
20. Se eliminó en vacío el ácido acético y se distribuyó el residuo entre cloroformo y agua. Se lavó el cloroformo (3 x 200 cc de agua), se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta sequedad. La adición de éter y la refrigeración dieron



cristales de color castaño pálido de 3-acetoxi-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 227-231° (35%). La recrystalización en etanol/agua dio el producto en forma de cristales blancos, de punto de fusión 237-240°.

#### EJEMPLO 2

Se sometió a reflujo durante 1 hora una solución de 5,4 g (0,02 moles) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 3 g (0,022 moles) de N-cloro-succinimida, 0,1 g de azo-diisobutironitrilo y 200 cc de benceno. Se concentró hasta sequedad la suspensión resultante y el residuo, que contenía 3,7-dicloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se suspendió en 50 cc de diclorometano. La suspensión resultante se añadió, con agitación, a 100 cc de diclorometano saturado con amoníaco. Se agitó la mezcla durante 1 hora en un baño de hielo y durante 3 horas a la temperatura ambiente y, eliminando en vacío el diclorometano, quedó un residuo oleoso. Se cubrió este residuo oleoso con 35 cc de acetonitrilo y se calentó en reflujo. Después de filtración, el filtrado de acetonitrilo así obtenido se concentró hasta sequedad. La recrystalización fraccionada del residuo a partir de etanol dió 3-amino-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, en forma de un



sólido de color pardo-rojizo y punto de fusión 187-192° (descomposición). La recristalización en acetonitrilo dió el producto en forma de cristales de color pardo pálido y punto de fusión 218-220° (descomposición).

5. EJEMPLO 3

Se sometió a reflujo durante 1 1/2 horas una solución de 4 g (0,01 mol) de 7,9-dibromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona, 1,5 g (0,011 moles) de N-clorosuccinimida y 0,1 g de azodisobutironitrilo en 200 cc de benceno. Se eliminó en vacío el benceno y el residuo, que contenía 3-cloro-7,9-dibromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona, se calentó en baño de vapor durante 20 minutos, con 60 cc de ácido acético y 2 g de acetato sódico. Se eliminó el ácido acético a presión reducida y se distribuyó el residuo entre cloroformo y agua. El extracto clorofórmico se lavó, se secó y se concentró hasta sequedad. Recristalizando el residuo varias veces en benceno, se obtuvo 3-acetoxi-7,9-dibromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona, en forma de agujas blancas, de punto de fusión 215-218° (descomposición).

EJEMPLO 4

Se trató con 6 g (0,044 moles) de N-clorosuccinimida



y 0,2 g de azodiisobutironitrilo una solución de 10,8 g (0,04 moles) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 400 cc de benceno caliente y se la sometió a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, se la filtró. El filtrado bencénico se concentró hasta un aceite pardo, que contenía 3,7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Se añadió este aceite pardo a 80 cc de etanol y la suspensión resultante se calentó en baño de vapor durante 10 minutos. Después de concentrar la mezcla hasta sequedad, se distribuyó el residuo entre 300 cc de éter y 200 cc de agua. Se filtró el sólido suspendido en estas capas, se le lavó con éter y se le recristalizó una vez en acetonitrilo/agua (4:1) y por último en 100 cc de acetonitrilo, lo que dió 7-cloro-1,3-dihidro-3-etoxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 225-227°.

\* . . . . \*

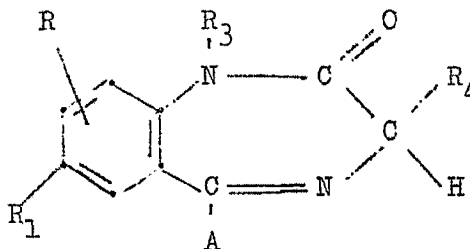


REIVINDICACIONES

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 512.795 del 9 de Diciembre de 1965.

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

10.



(I)

15.

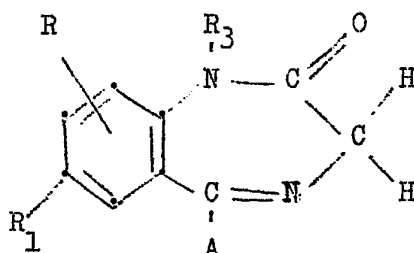
en la que A representa fenilo, monohalofenilo o piridilo; R y R<sub>1</sub> representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro o alquilo inferior; R<sub>2</sub> representa hidrógeno o halógeno; R<sub>3</sub> representa hidrógeno o alquilo inferior; y R<sub>4</sub> representa halógeno ( de preferencia, cloro, bromo o yodo), alcoxilo inferior, aciloxilo inferior, amino o hidroxilo,

20.



caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula  
la

5.



(II)

donde A, R, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado  
expuesto antes,

10. con un agente halogenante que contiene un grupo  $\overset{|}{\text{N}}\text{-X}$ , donde X representa halógeno, tratarse el compuesto obtenido, si se desea, con amoníaco o con un compuesto de la fórmula general



(IV)

15. donde M representa hidrógeno, un metal alcalino o un metal alcalinotérreo y R<sub>5</sub> representa alquilo inferior o acilo inferior,

y, si se desca, convertirse un grupo de éster o amino presente en posición 3 en un grupo hidroxílico.

20. 2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse un compuesto de la fórmula II en el que A es fenilo, R es hidrógeno y R<sub>1</sub> es halógeno.

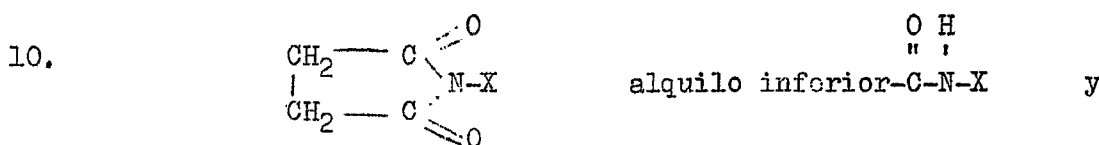
25. 3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse un compuesto de la fórmula II en el que A es fenilo o alfa-piridilo, R y R<sub>3</sub> son ambos hidrógeno y R<sub>1</sub> es halógeno.



4. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado por usarse un compuesto de la fórmula IV en el que M es un metal alcalino y R<sub>5</sub> es acetilo.

5. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado en que R<sub>1</sub> es cloro.

6. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que el agente halógeno que se utiliza es un compuesto de una de las fórmulas



20. en las que X tiene el significado expuesto antes; I denota insustitución o sustitución; y R<sub>6</sub> representa hidrógeno o un metal alcalino, en presencia de un catalizador de radicales libres y de un disolvente orgánico inerte.

25. 7. Un procedimiento como se define en la reivindicación 6, caracterizado en que el catalizador de radicales libres es un nitrilo de azo-bis-alquilo inferior, un peróxido de dialquilo inferior, un peróxido de diacilo, un peréster o un hidrocio-



8. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado en que el agente halogenante es un agente clorante.

9. Un procedimiento para la preparación 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 cara.

Madrid, a 7 Diciembre 1966

p.a.

**JAIMÉ ISERN**

**J. I.**

Firmado: LUIS REY PADILLA