



RAN 4008/105

348.275

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 F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

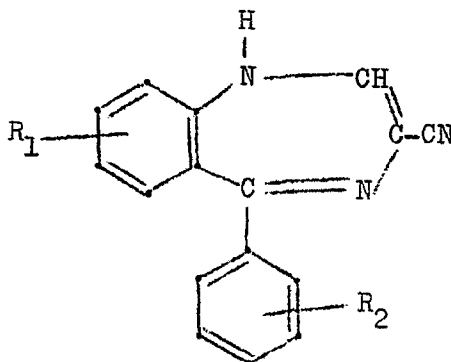
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina y a nuevos intermediarios utilizables en ellos. Más particularmente, este invento se refiere a una nueva vía sintética en la preparación del valioso producto farmacéutico clorodiazepóxido.

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

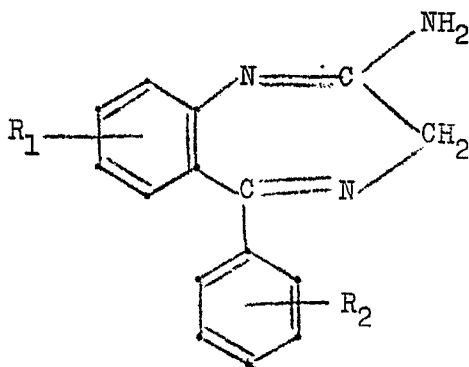


5.



en la que R_1 y R_2 representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano o nitro, con álcali, formando un compuesto de la fórmula general

10.

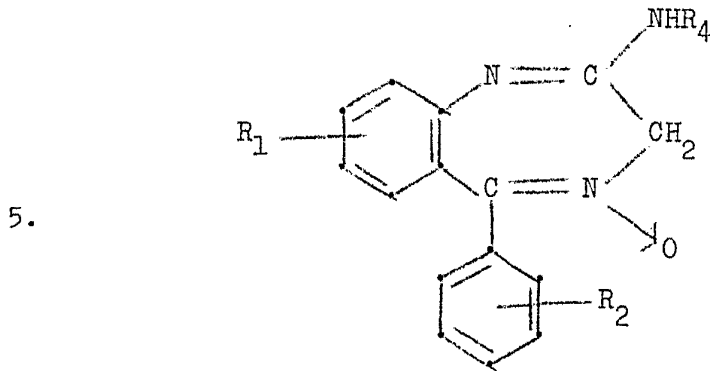


15.

en la que R_1 y R_2 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes, y, si se desea, en transformar este último en un compuesto

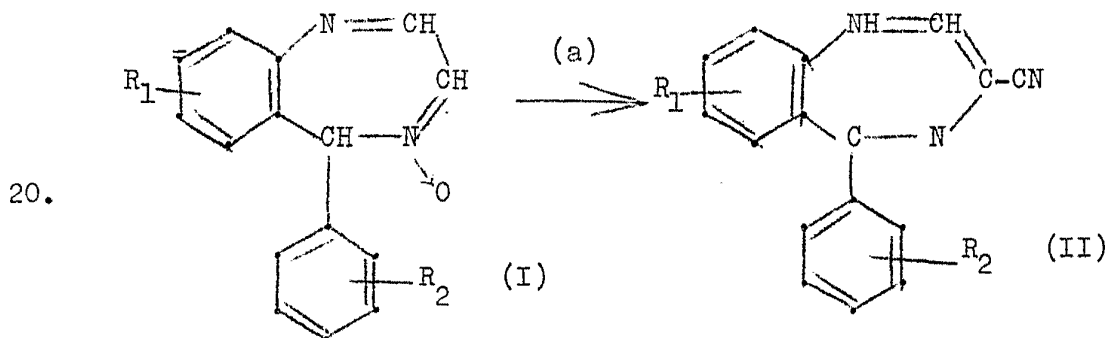


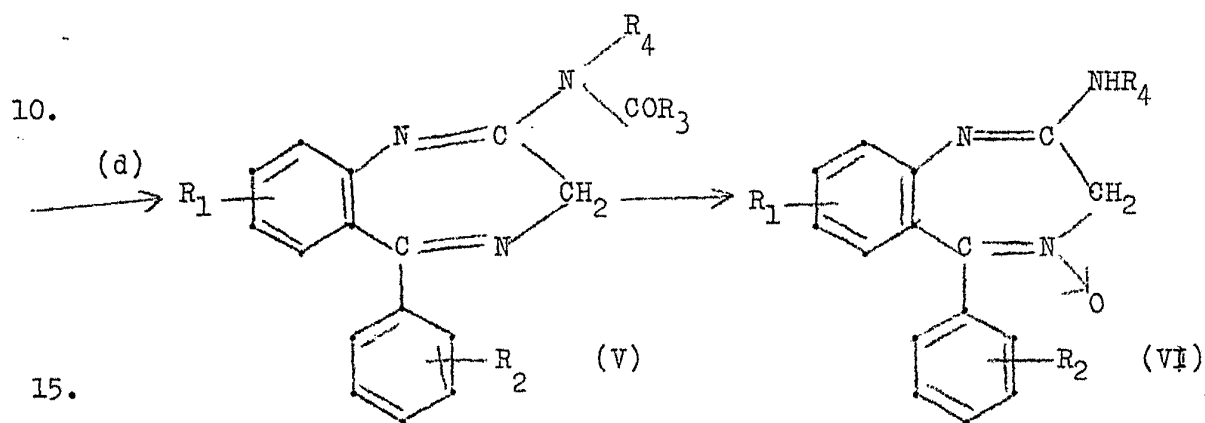
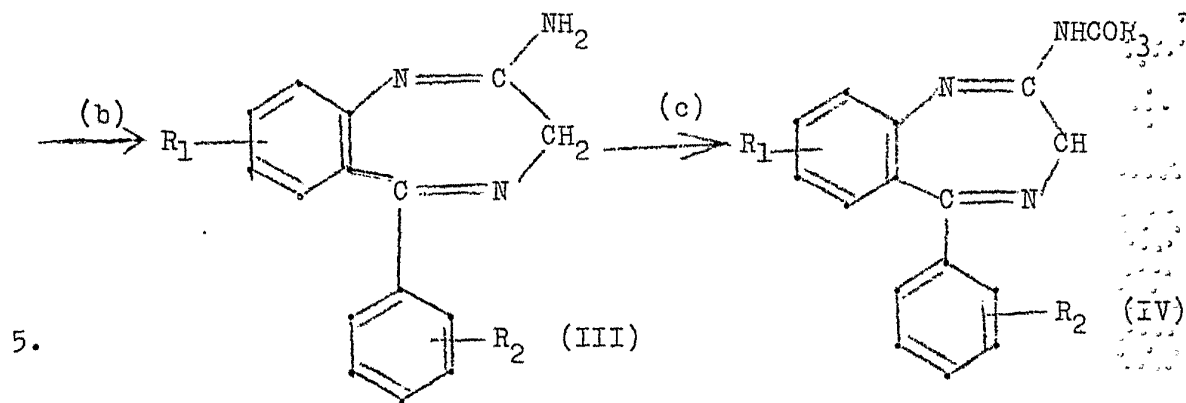
de la fórmula general



10. en la que R_1 y R_2 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes, mientras que R_4 representa alquilo inferior.

Con mayor detalle, el nuevo procedimiento de este invento puede seguirse con facilidad atendiendo al diagrama esquemático que sigue:





20. donde R, R₂ y R₄ tienen el significado que se ha expuesto antes y R₃ representa alquilo inferior,



fenilo o bencilo; cuando R_1 es distinto de hidrógeno, está de preferencia unido al núcleo benzodiazepínico en la posición 7.

En su aspecto particular de procedimiento, este

5. invento se refiere a la reordenación de los nuevos intermedios de la fórmula II para convertirlos en la 2-amino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina de la fórmula III, designada como etapa (b) en el diagrama esquemático anterior. Los 5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carbonitrilos de la fórmula II son,
10. como se ha indicado antes, compuestos nuevos que constituyen también parte de este invento y pueden prepararse a partir de los materiales de partida de 4-óxido de 5-fenil-5H-1,4-benzodiazepina de la fórmula por la etapa (a) del diagrama esquemático anterior. Los compuestos de la fórmula I son com-
15. puestos conocidos o análogos de compuestos conocidos, que pueden prepararse por analogía con la preparación de materiales de partida conocidos. La conversión de los 4-óxidos de 5-fenil-5H-1,4-benzodiazepina de la fórmula I en los nuevos intermediarios de carbonitrilo de la fórmula II se efectúa con facilidad tratando el mate-
20. rial de partida con un cianuro de metal alcalino, como el cianuro sódico, el cianuro potásico, etc. El producto de carbonitrilo de la fórmula II se aísla la



mezcla reaccional por tratamiento con cualquier ácido apropiado, para neutralizar la base en exceso, y separación del producto por cualquiera de las técnicas usuales (por ejemplo, filtración, evaporación, etc.). La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, de preferencia un disolvente que disuelve el reactivo de cianuro, como los alcoholes inferiores (por ejemplo, metanol, etanol, etc.).

Se prefiere actuar con temperatura reducida, de preferencia a temperatura desde alrededor de 0°C hasta la temperatura ambiente, aunque pueden emplearse, si se desea, temperaturas hasta unos 50°C o más.

Los nuevos intermediarios de carbonitrilo de la fórmula II se convierten con facilidad en las 2-aminobenzodiacetinas de la fórmula III por tratamiento con álcali. Esta reacción puede efectuarse con cualquiera de las bases usuales, aunque se prefiere una base fuerte, como el hidróxido sódico, el hidróxido potásico, etc. La reacción se realiza convenientemente en presencia de un disolvente orgánico miscible con el agua, como un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, etc.), y se realiza de preferencia a temperatura elevada, a ser posible a temperatura entre más o menos la del ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

La 2-aminobenzodiacetina de la fórmula III pueden acilarse con facilidad por cualquiera de



las técnicas usuales, tales como tratamiento con un anhídrido de ácido alcanóico (por ejemplo, anhídrido acético), para obtener los derivados de N-acilamino de la fórmula IV, los cuales, después de alquilación por las técnicas usuales para alquilar (por ejemplo, tratamiento con un haluro de alquilo), dan las conocidas benzodiazepinas de la fórmula V, que a su vez pueden ser convertidas en los N-óxidos de benzodiazepina de la fórmula VI, farmacéuticamente útiles, por oxidación e hidrólisis según procedimientos conocidos.

10. Los derivados de benzodiazepina de las formulas III, IV y V son también compuestos de valor farmacéutico. Se conocen como sedantes, relajadores de la musculatura o anticonvulsivantes.

Este invento se comprenderá más plenamente a base del ejemplo detallado que sigue.

EJEMPLO

Se enfrió en un baño de hielo una mezcla de 13,5 g (50 milimoles) de 4-óxido de 7-cloro-5-fenil-5H-1,4-benzodiazepina y 100 cc de metanol. A la mezcla enfriada se añadieron 2,5 g (51 milimoles) de cianuro sódico. Después de agitar la mezcla durante 10 minutos, se le agregaron 3 cc de ácido acético. Se agitó la mezcla por 30 minutos todavía, se recogió la materia sólida y se la lavó con metanol, lo que dio 7-cloro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carbonitrilo, de punto de fusión 205-208°. La recristalización en metanol dio prismas de color rojo oscuro y punto de fusión de 211-213°.



A una mezcla en reflujo de 2,8 g (10 milimoles) de 7-cloro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carbonitrilo en 50 cc de metanol, se añadieron 3 cc de hidróxido sódico 3-n. Al cabo de 25 minutos, se añadieron 6 cc más de hidróxido sódico 3-n y se prosiguió el calentamiento por 35 minutos. Se guardó la mezcla reaccional en el refrigerador durante la noche y luego se recogió el producto, que tenía un punto de fusión de 238-247° (descomposición). La recrystalización en metanol acuoso y en acetona dio 2-amino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 236-240°, sin depresión cuando se añade material auténtico.

A una suspensión de 1,7 g (6,3 milimoles) de 2-amino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 10 cc de piridina, se añadieron 10 cc de anhídrido acético. Se agitó esta mezcla brevemente para efectuar la disolución, se la dejó reposar durante 18 horas a la temperatura ambiente y luego se la concentró en vacío. Se recogió el residuo cristalino y se le lavó con éter, lo que dió 2-acetamido-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 193-197° (descomposición). La recrystalización en acetato de etilo dio aguas incoloras, de punto de fusión 200-204° (descomposición).

Una solución de 1,5 g (4,8 milimoles) de 2-acetamido-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en 50 cc de dimetilformamida, que se había secado destilando de ella 20 cc de benceno, se trató en 365 mg (alrededor de 7,6 milimoles) de una dispersión al 50% de hidruro sódico en aceite. Se agitó



- esta mezcla a la temperatura ambiente por 10 minutos y se le añadieron 0,5 cc (alrededor de 8 milimoles de yoduro de metilo. Después de agitar la mezcla por 3 horas, se la diluyó con 200 cc de agua helada y se la extrajo con 3 x 100 cc de cloruro de metileno. Se combinaron los extractos de cloruro de metileno, se lavaron con 2 x 100 cc de agua y se secaron sobre sulfato sódico. El residuo que quedó después de eliminar en vacío el cloruro de metileno se diluyó con 250 cc de agua y se extrajo con 250 cc de ciclohexano.
5. El residuo (2,1 g) que quedó después de eliminar en vacío el ciclohexano se cristalizó en hexano/éter, lo que dió 7-cloro-2-(N-metilacetamido)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 140-150°. Dos recristalizaciones (carbón) elevaron el punto de fusión hasta 155-160°, sin depresión por la mezcla de material auténtico, de punto de fusión 160-164°. El espectro infrarrojo y el comportamiento en la cromatografía de capa delgada resultaron idénticos a los del material auténtico.

- Se preparó ácido peracético por instalación de 3,35 g de anhídrido acético en una suspensión agitada y enfriada (baño de hielo) de 0,75 cc de peróxido de hidrógeno al 90% y una gota de ácido sulfúrico concentrado en 3 cc de cloruro de metileno. Después de agitar a 0° por 15 minutos, se dejó la solución a 25° durante 30 minutos. Luego se añadió la solución, a gotas y agitando, a una solución, enfriada con hielo, de 3,0 g (0,0092 milimoles) de 7-cloro-
- 20.
- 25.



- 2-(N-metilacetamido)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en cloruro de metileno. Se guardó a 25° durante la noche la mezcla así formada y luego se la lavó con agua y con amoníaco acuoso diluido y, después de secarla sobre sulfato sódico,
5. se la concentró. Se obtuvo 4-óxido bruto de 7-cloro-2-(N-metilacetamido)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina. El producto bruto así formado se depositó en una columna que contenía 90 gramos de óxido de aluminio (Woelm, básico, de grado 1). La clución con acetato de etilo dio prismas blancos, fundentes a 233-237°. Después de recristalización en una mezcla
10. de cloruro de metileno y éter, se obtuvo 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, en forma de cristales, fundentes a 235-237°.

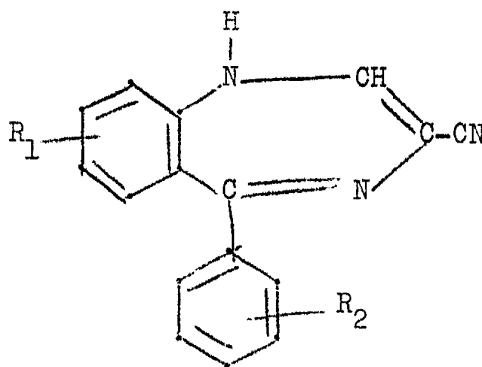


REIVINDICACIONES

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 601.838 del 15.12.66.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina caracterizado por hacerse reaccionar con álcali un compuesto de la fórmula general

10.

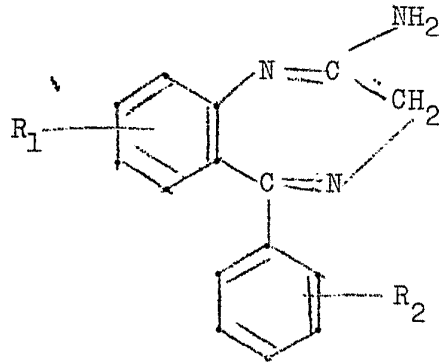


15.

donde R_1 y R_2 representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano o nitro, formando un compuesto de la fórmula general

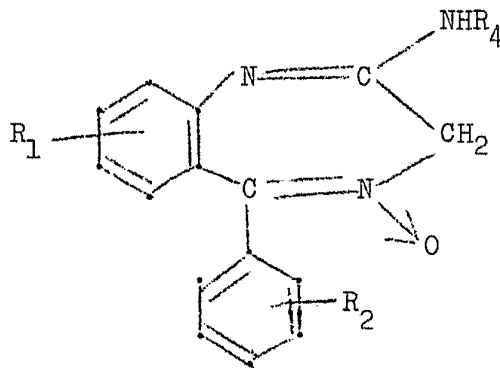


5.



en la que R_1 y R_2 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes, y, si se desea, transformarse este último en un compuesto de la fórmula general

10.



15.

en la que R_1 y R_2 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes, mientras que R_4 representa alquilo inferior.

2. Un procedimiento como se define en la reivindi-



cación 1, caracterizado por hacerse reaccionar 3-carbonitrilo de 7-cloro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina con álcali, formando 2-amino-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, y, si se desea, transformarse este último en 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina.

3. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 14 de Diciembre de 1967

p.a.

JAIMES ISEAN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ