

369391



RAN 4008/139

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C 07</u>
SUBCLASE <u>D</u>

P A T E N T E

DE

I N V E N C I O N

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

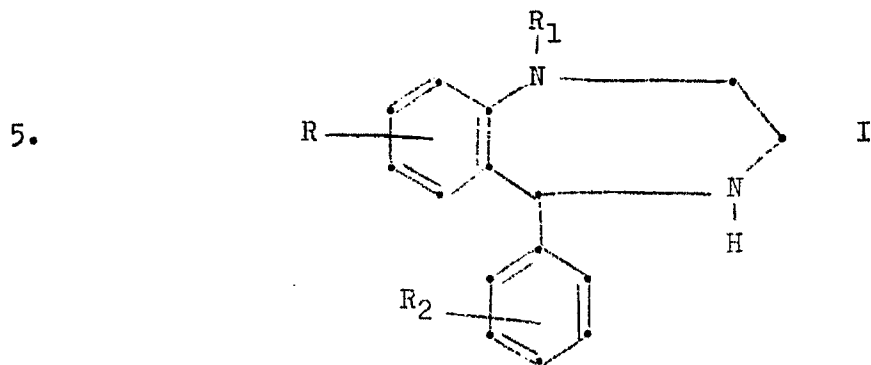
= . . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

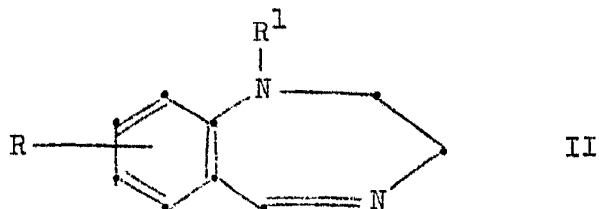
=====



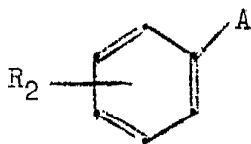
Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general



10. en la que R es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior y alcoxilo inferior; R<sub>1</sub> es alquilo inferior y R<sub>2</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxilo inferior, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula
15. general



20. donde R y R<sub>1</sub> tienen el mismo significado que antes, con un compuesto de fenilo organometálico, de la fórmula general



III

5. donde  $R_2$  tiene el mismo significado que antes y A es litio, MgBr, MgCl o MgI.

- La reacción anterior se efectúa en condiciones de Grignard convencionales. Los disolventes apropiados para usar en la reacción de Grignard son bien conocidos en la práctica e incluyen éteres como el éter etílico, el tetrahidrofurano y el dioxano o hidrocarburos, de preferencia hidrocarburos aromáticos, como el benceno y las respectivas mezclas. Las condiciones de temperatura y presión no son críticas para la reacción, aunque generalmente es deseable realizarla a temperatura del orden de 0 a 200° aproximadamente, y de preferencia del orden de unos 25° a 100°C. La elección de las condiciones específicas se guiará por la identidad del disolvente utilizado y su punto de congelación o de ebullición. En una modalidad preferida de este invento, el compuesto de fenilo organometálico de la fórmula III es el bromuro de fenil-magnesio.
- 10.
- 15.
- 20.

En una modalidad preferida de este invento, se preparan compuestos de la fórmula I en que R es un grupo de halógeno y está substituido en la posición 7 del anillo benzodiacéptico. Complementariamente,  $R_1$ , en la modalidad



más preferida, es un grupo metílico. Por último,  $R_2$  es lo más preferentemente, un átomo de hidrógeno. En la variante más preferida, R es cloro substituido en la posición 7,  $R_1$  es metilo y  $R_2$  es hidrógeno.

5. Los compuestos de la fórmula I anterior se convierten con facilidad en 5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepinas de valor medicinal por tratamiento de los primeros compuestos con un agente oxidante selectivo, para introducir un enlace doble en la posición 4,5. Agentes oxidantes apropiados para este fin son el dióxido de manganeso, el tetróxido de rutenio, el azodicarboxilato de dietilo, una quinona como la 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzo quinona, cloranilo o un hipohalito de metal alcalino, tal como un hipoyodito de metal alcalino (por ejemplo, hipoyodito sódico). La reacción puede efectuarse convenientemente en un disolvente orgánico. Por ejemplo, cuando se usa como agente oxidante el dióxido de manganeso, el azodicarboxilato de dietilo o una quinona como el cloranilo, el disolvente puede ser un hidrocarburo aromático como el benceno, el tolueno, el xileno, etc. Cuando se utiliza un hipohalito de metal alcalino, se prefiere usar como disolvente un alcohol inferior. Las oxidaciones con tetróxido de rutenio se llevan a cabo preferentemente en hidrocarburos clorados (como cloroformo, cloruro de metileno o tetracloruro de carbono).
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- En general, no existe punto crítico en la selección de las condiciones de temperatura y presión para la reacción. Cuando se emplea dióxido de manganeso, azodicarboxi-



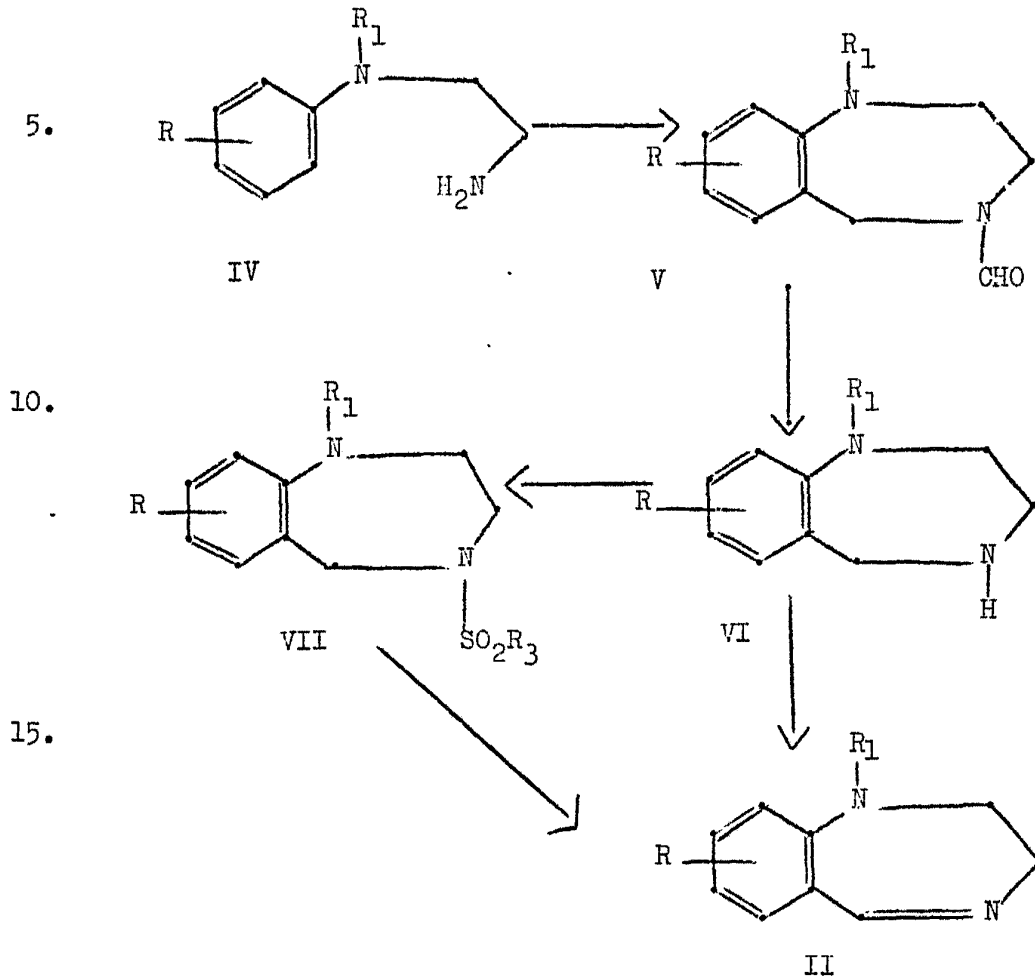
lato de dietilo o una quinona como el cloranilo, se adopta generalmente la temperatura de reflujo del medio de reacción o una temperatura alrededor de ella. Cuando se usa un hipohalito de metal alcalino o el tetróxido de rutenio, generalmente se prefiere actuar a la temperatura ambiente o alrededor de ella.

En otro aspecto importante, este invento se refiere también a los compuestos de la fórmula II anterior que son útiles como intermediarios en la preparación de compuestos de la fórmula I anterior. Los compuestos de la fórmula II son nuevos y deben considerarse parte de este invento. Los compuestos de la fórmula II pueden obtenerse también en forma de sus sales de adición de ácido, las cuales pueden prepararse a partir de la base libre por procedimientos bien conocidos en la práctica. Acidos apropiados para la preparación de sales de adición son tanto los inorgánicos como los orgánicos; por ejemplo, los ácidos halohídricos (como el clorhídrico y el bromhídrico), el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido fórmico, el ácido para-toluensulfónico, etc.

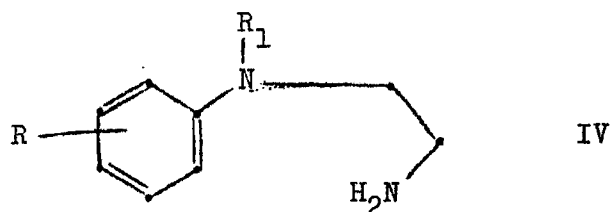
Los nuevos compuestos de la fórmula II se preparan tal como se ilustra en el esquema reaccional que sigue, en el cual R y R<sub>1</sub> tienen la misma definición que se ha expuesto antes y R<sub>2</sub> es alquilo inferior o arilo con 6 a 12 átomos de carbono.



Esquema de reacción

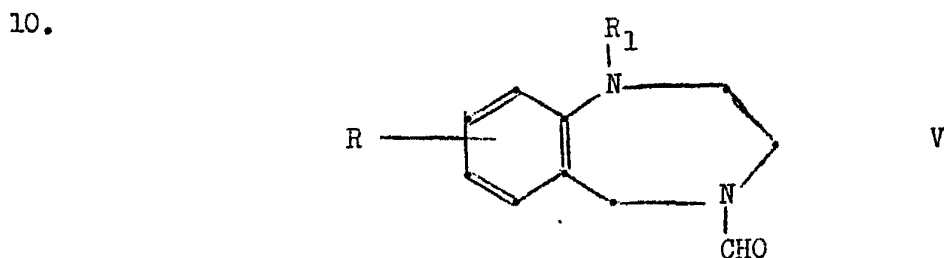


20. Los nuevos compuestos de la fórmula II anterior se preparan con facilidad a partir de un compuesto de la fórmula



5. en la que R y R<sub>1</sub> tienen el mismo significado que antes.

Los compuestos de la fórmula IV anterior se convierten primeramente en un compuesto de la fórmula V:



15. donde R y R<sub>1</sub> tienen el mismo significado que antes,

por tratamiento del compuesto de la fórmula IV con formaldehído en ácido fórmico, a temperaturas elevadas. La reacción se efectúa convenientemente añadiendo en primer

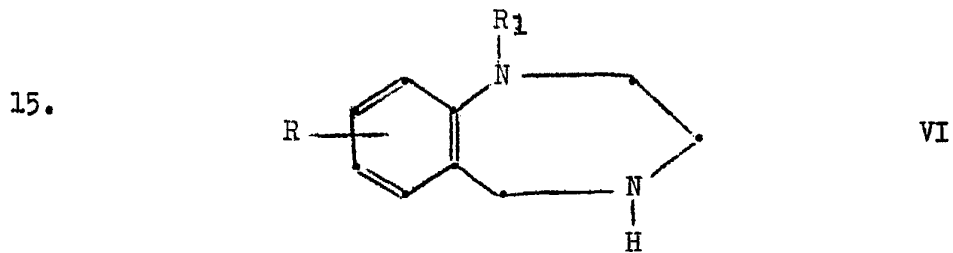
20. lugar la base amínica del compuesto de la fórmula IV a la solución de ácido fórmico, añadiendo luego formaldehído



acuoso y calentando la mezcla reaccional a temperatura del orden de unos 25 a 250°C, y lo más preferentemente del orden de unos 50 a 100°C.

- En un aspecto particularmente preferido de este invento que se refiere a los compuestos de la fórmula V, R es halógeno y está substituido en la posición 7 del anillo benzodiacépinico. En la modalidad más preferida, R es cloro situado en la posición 7 y R<sub>1</sub> es metilo, lo que configura el compuesto 4-carboxialdehído de 7-cloro-1,2,3,5-tetrahidro-1-metil-4H-1,4-benzodiacépinina.

Los compuestos de la fórmula V anterior se convierten luego por hidrólisis en compuestos de la fórmula: general



20. en la que R y R<sub>1</sub> tienen el mismo significado que antes.

La reacción de hidrólisis se efectúa de la manera más conveniente en ácido o álcali acuosos diluidos. Los ácidos apropiados para este fin incluyen los ácidos halohídricos (lo más preferentemente, el ácido clorhídrico o bromhídrico).

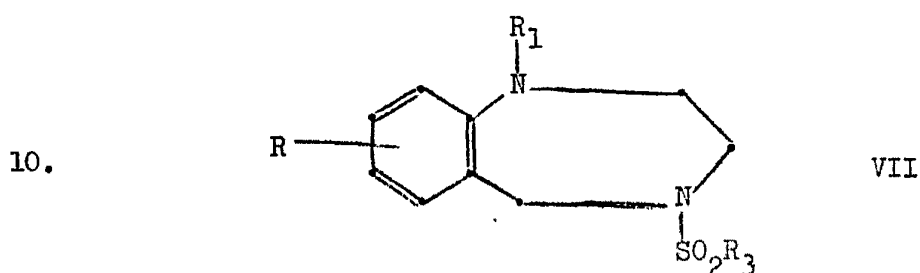


- drico) y el ácido sulfúrico. Los álcalis útiles para esta hidrólisis incluyen el hidróxido sódico y el hidróxido potásico. La reacción se efectúa con la mayor conveniencia a temperaturas elevadas, es decir, a temperatura del orden
5. de unos 25 a 200°C y lo más preferentemente del orden de unos 50 a 150°C. Los compuestos de la fórmula VI anterior se aislan de preferencia en forma de sus sales de adición de ácido. Estas sales se obtienen por tratamiento de la base libre con una solución del ácido deseado. Ejemplos de
10. sales de adición de ácido apropiadas han sido expuestas antes al tratar de los compuestos de la fórmula II. Un tipo de sal de adición de ácido particularmente apta para los fines de este invento son las sales de clorhidrato.
- En una modalidad particularmente preferida, R es
15. halógeno y está situado en la posición 7 del anillo benzodiacéinico. En la modalidad más preferida, R es cloro y R<sub>1</sub> es metilo, o sea que se trata de la 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1-metil-1H-1,4-benzodiacéina.
- Los compuestos de la fórmula VI pueden convertir-
20. se directamente en compuestos de la fórmula II por tratamiento de los primeros compuestos con un agente oxidante. Los agentes oxidantes apropiados incluyen el dióxido de manganeso, el tetróxido de rutenio, el azodicarboxilato de dietilo, las quinonas como la 2,3-dicloro-5,6-diciano-
25. -1,4-benzoquinona, el cloranilo o los hipohalitos de metal alcalino (por ejemplo, el hipoclorito sódico).



Las condiciones de reacción y los disolventes para esta oxidación son tales como se han descrito antes para estos reactivos.

5. En una vía de reacción alternativa, los compuestos de la fórmula VI se convierten primeramente en compuestos de la fórmula general



15. donde R y R<sub>1</sub> tienen el mismo significado que antes, mientras que R<sub>3</sub> es alquilo inferior o arilo con 6 a 12 átomos de carbono.

20. Los compuestos de la fórmula VII se preparan por tratamiento de un compuesto de la fórmula VI con un haluro de sulfonilo deseado, por ejemplo, un haluro de alquilsulfonilo inferior, como el cloruro de metansulfonilo, o un haluro de arilsulfonilo, como el haluro de p-toluensulfonilo (por ejemplo, cloruro de p-toluensulfonilo), en un disolvente como la piridina, La reacción puede efectuarse convenientemente a temperaturas desde la del ambiente hasta la de reflujo del disolvente.

- 25.

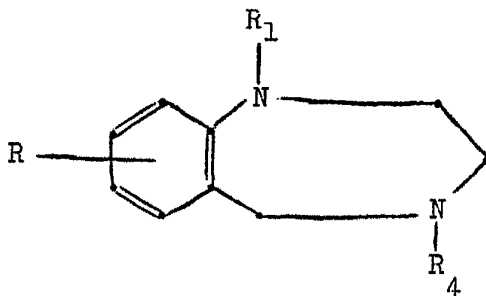


- En un aspecto preferido, R es halógeno y está sustituido en la posición 7. En la modalidad más preferida, R es cloro y R<sub>1</sub> es metilo. Los ejemplos de modalidades preferidas de los compuestos de la fórmula VII incluyen
5. la 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-4-metilsulfonil-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina y la 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-4-p-tolilsulfonil-1H-1,4-benzodiazepina.

- Los compuestos de la fórmula VII se convierten con facilidad en compuestos de la fórmula VI por reacción
10. de los primeros con hidruro sódico. Esta reacción se efectúa de la manera más conveniente en un disolvente orgánico anhidro, como por ejemplo, N,N-dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo. Las condiciones para la reacción
15. incluyen una temperatura del orden de 0 a 200°C aproximadamente, y lo más preferentemente se emplea una temperatura alrededor de la del ambiente.

En resumen, puede afirmarse que la síntesis de los compuestos de la fórmula II se efectúa pasando por nuevos compuestos de la fórmula general VIII:

20.



VIII



en la que R y R<sub>1</sub> tienen el mismo significado que antes, mientras que R<sub>4</sub> representa los grupos -CHO o -SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub> (donde R<sub>3</sub> es alquilo inferior o arilo con 6 a 12 átomos de carbono),

5. como intermediarios que también forman parte de este invento. Estos intermediarios de la fórmula VIII anterior se preparan de manera fácil y barata a partir de materiales disponibles en el comercio, con lo cual aumenta la deseabilidad del procedimiento de este invento desde el punto de vista comercial.

La expresión "halógeno" pretende, en la forma como aquí se usa, incluir todas las cuatro formas de halógeno, o sea cloro, flúor, bromo y yodo. La expresión "alquilo inferior" incluye, de la manera como aquí se usa,

15. los radicales hidrocarburos, tanto de cadena lineal como de cadena ramificada, que contienen de 1 a 7 y, lo más preferentemente, de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos alquílicos inferiores incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, etc. La expresión "alcoxilo inferior" incluye grupos tales como metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc. La expresión "arilo" abarca los hidrocarburos aromáticos con 6 a 12 átomos de carbono, tales como benceno, tolueno, xileno, naftaleno, etc.

25. Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones del invento. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados y todos los puntos de fusión están corregidos.



### EJEMPLO 1

- A una solución de 0,311 g de 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina en 20 cc de tetrahidrofurano anhidro se añadió una solución 2,2 molar de bromuro de fenilmagnesio en 10 cc de éter, a gotas y en el curso de 15 minutos. Se calentó la mezcla a 60° por 8 horas y luego se la enfrió y se la vertió en una mezcla de cloruro de amonio en exceso, hielo y éter. Se recuperó el producto bruto haciendo la mezcla básica con carbonato sódico, seguido por extracción con éter. Se extrajo la solución etérea con ácido clorhídrico acuoso normal y luego se hizo básica con solución de hidróxido sódico esta capa ácida y se la extrajo con éter. Se lavó el extracto con agua, se le secó sobre sulfato magnésico y se le evaporó. La cristalización en pentano dio cristales incoloros de 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 74-75°, idéntica a una muestra auténtica por comparación de los puntos de fusión y los espectros infrarrojos. El tratamiento con cloruro de hidrógeno metanólico en exceso y éter dio el clorhidrato, de punto de fusión 248-249°, idéntico a una muestra auténtica por comparación de los puntos de fusión y los espectros infrarrojos.

El material de partida puede prepararse por diferentes métodos, como se describe en los ejemplos que siguen



### EJEMPLO 2

- Se añadieron despacio y refrigerando en un baño de hielo 100 g de N-(p-clorofenil)-N-metiletildiamina a 100 cc de ácido fórmico, a lo que siguió la adición de
5. 45 cc de formaldehído acuoso al 37% (peso/volumen). Se calentó la mezcla reaccional a 95° por 60 horas y luego se la enfrió y se la virtió en una mezcla de hidróxido sódico acuoso 3-n, en exceso, hielo y éter. Se separó la capa etérea, se la lavó sucesivamente con agua, con ácido
  10. clorhídrico normal, con agua, con solución diluida de bicarbonato sódico y con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. Cristalizando el residuo en isopropanol, se obtuvo 4-carboxialdehído de 7-cloro-1,2,3,5-tetrahidro-1-metil-4H-1,4-benzodiazepina, con punto de fusión de 89-90°.
  15. La muestra para análisis se recristalizó en hexano en forma de placas incoloras, con punto de fusión de 90-91°.

### EJEMPLO 3

- Se calentó a 95° por una hora una mezcla de 4,5 g de 4-carboxialdehído de 7-cloro-1,2,3,5-tetrahidro-
20. -1-metil-1H-1,4-benzodiazepina y 45 cc de ácido clorhídrico acuoso al 18% (peso/volumen) y luego se la enfrió y se la virtió en exceso de solución diluida de hidróxido sódico.



- Se recuperó por extracción con éter el producto precipitado y se le convirtió en el clorhidrato por tratamiento con exceso de cloruro de hidrógeno metanólico. La recristalización en metanol dio clorhidrato de 7-cloro-2,3,4,5-tetra-
5. hidro-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina, con punto de fusión de 258-260°. La muestra para análisis se recristalizó en metanol en forma de prismas incoloros, con punto de fusión de 260-261°.

#### EJEMPLO 4

10. A) Se sometió a reflujo bajo un colector de Dean-Stark una mezcla de 170 g de dióxido de manganeso activado (de la Sterwin Chemical Co) y 1700 cc de benceno, hasta que ya no se recogió más agua en el colector (al cabo de una hora). Se añadió en el curso de 15 minutos una solución de 17 g de
15. clorhidrato de 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina en 200 cc de benceno y se prosiguió el reflujo por 10 horas más. Después de enfriar, se separó por filtración el residuo inorgánico y se le lavó a fondo con benceno. La evaporación de los filtrados dio el producto bru-
20. to, que fue disuelto en éter y extraído con ácido acético acuoso normal. Se hicieron básicos los extractos con hidróxido sódico acuoso y se recuperó el producto por extracción con cloruro de metileno. La purificación ulterior se



- logró por cromatografía de una solución bencénica del producto en una columna de 150 g de alúmina neutra Woelm de actividad III. El eluato bencénico dio por evaporación el producto en forma de la base libre, que fué convertida
5. en clorhidrato de 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina por tratamiento con cloruro de hidrógeno metanólico en exceso y con éter. La muestra para análisis se recristalizó en metanol/éter en forma de prismas amarillos, con punto de fusión de 227-230º.
10. B) Se sometió a reflujo por 6 horas una mezcla de 1,04 g del clorhidrato de 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina en 10 cc de benceno, en presencia de azodicarboxilato de dietilo. Después de refrigeración durante una noche, se separó por filtración el
15. precipitado de hidracinodicarboxilato de dietilo. La evaporación del filtrado dio la base libre, 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina, identificada con el material auténtico por cromatografía de capa delgada.
20. C) Se trató con una solución de 1,4 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en 50 cc de benceno seco una solución de 1 g de clorhidrato de 7-cloro-2,3,4-tetrahidro-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina en 50 cc de benceno seco. Luego se sometió la mezcla a reflujo por una hora, se la enfrió y se la filtró. Se agitó el residuo con una
25. mezcla de hidróxido potásico acuoso normal y cloruro de metileno, se lavó el extracto orgánico con agua, se le secó



- (sulfato de magnesio) y se le evaporó, con lo que se obtuvo el producto bruto, que se purificó por cromatografía sobre placas de 2 mm de espesor de gel de sílice F-254 (E. Merck), revelando con cloroformo/metanol (1:1). Las zonas que contenían
5. producto se identificaron por examen con luz ultravioleta (254 milimicras), se rasparon y se extrajeron con una mezcla de etanol y bicarbonato sódico acuso saturado. La concentración del extracto, seguida por extracción con cloruro de metileno, dio como base libre la 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina, que se convirtió en el clorhidrato de la
10. manera que se ha descrito en el método A. La recristalización en metanol/éter dio prismas amarillos, de punto de fusión 227-230°, idénticos al compuesto auténtico (método A) por comparación de los puntos de fusión que no se deprimieron en una determinación del punto de fusión mixto.
15. EJEMPLO 5
- A una solución agitada de 1,8 g de clorhidrato de 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina en 15 cc de piridina anhidra se añadieron a gotas y en el curso de 15 minutos 1,25 g de cloruro de metansulfonilo.
20. Después de agitar por una noche a la temperatura ambiente, se vertió la mezcla en agua helada y se recuperó por filtración el producto precipitado. La recristalización en cloruro de metileno/hexano dio 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-



-4-metilsulfonil-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina, con punto de fusión de 118-120°. La muestra para análisis se recristalizó en cloruro de metileno/hexano en forma de prismas amarillos, con punto de fusión de 119-120°.

5. A una solución de 0,3 g de 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-4-metilsulfonil-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina en 30 cc de N,N-dimetilformamida anhidra se añadió hidruro sódico al 53% (peso/volumen) en 0,1 g de aceite mineral y se agitó la mezcla bajo nitrógeno seco por 5 días, después de lo cual se la virtió en agua helada. Por extracción con cloruro de metileno se recuperó como base libre la 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina, que se identificó con una muestra auténtica de la base libre por cromatografía de capa delgada.
- 10.

15. EJEMPLO 6

- A una solución de 4,75 g de clorhidrato de 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina en 20 cc de piridina anhidra se añadió a gotas una solución de 5,75 g de cloruro de p-toluensulfonilo en 20 cc de piridina anhidra. Se sometió la mezcla reaccional a reflujo por 3 horas y luego se la enfrió y se la virtió en agua helada. Se recuperó por filtración el producto precipitado y, recristalizándolo en cloruro de metileno/hexano,
- 20.



se obtuvo 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-4-p-tolilsulfonil-1H-1,4-benzodiazepina, con punto de fusión de 137-138°. La muestra para análisis se recrystalizó en benceno en forma de prismas incoloros, con punto de fusión de 138-139°.

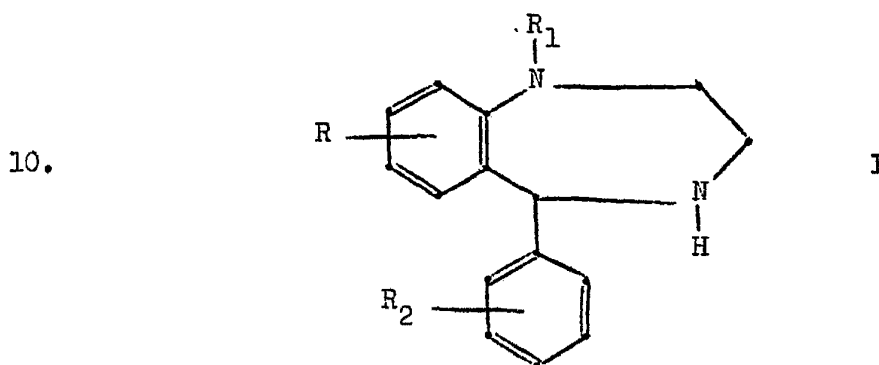
5. El tratamiento de la 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-4-p-tolilsulfonil-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina con hidruro sódico en N,N-dimetilformamida, de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 5, dio 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina como base libre, que se identificó con una muestra auténtica por cromatografía de cada delgada.
- 10.



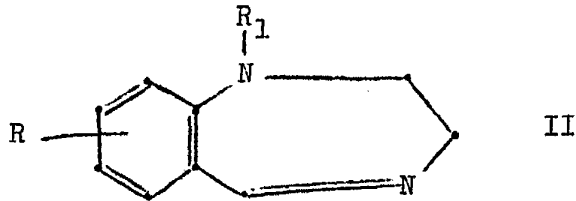
N O T A

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estado-unidense serial nº 744.337 del 12.7.68.

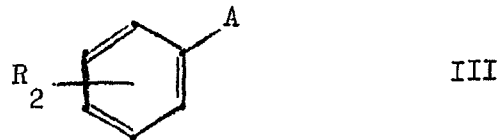
5. 1. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina de la fórmula general



15. en la que R es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior o alcoxilo inferior; R<sub>1</sub> es alquilo inferior; y R<sub>2</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior,
20. caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general



5. en la que R y R<sub>1</sub> tienen el mismo significado que antes,  
con un compuesto de fenilo organometálico, de la fórmula



10. en la que R<sub>2</sub> tiene el mismo significado que antes, mientras que A es litio, MgBr, MgCl y MgI.

15. 2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse como materiales de partida compuestos de las fórmulas II y III, en que R es halógeno y está substituido en la posición 7 del anillo, R<sub>1</sub> es alquilo inferior y R<sub>2</sub> es hidrógeno.

20. 3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado por usarse como material de partida un compuesto de la fórmula II, en que R es cloro y R<sub>1</sub> es metilo.

4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse como material de partida un compuesto de la fórmula III en que A es MgBr.



5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 4, caracterizado por efectuarse la reacción en una mezcla de éter etílico y tetrahidrofurano.

6. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepinas .

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 21 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 11 de Junio de 1969

JAMIE ISENN

P. D.

FIRMADO: JOSE RODRIGUEZ