

24 OCT. 1963

P - 25.191

A 72.204

Case 285.500 IJ (AMS)



291045

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

C E R T I F I C A D O D E A D I C I O N

formulada el 24 de Agosto de 1.963, con el nº 291.045

e n

E S P A Ñ A

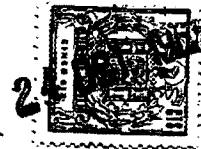
a nombre de AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, entidad norteamericana, establecida en 685 Third Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 280.170", expedida el 22 de Octubre de 1962, por: "Un procedimiento de preparar compuestos de benzodiazepina".

---

La presente es una solicitud de adición a la Patente nº 280.170, en la que se expone y reivindica un procedimiento para preparar compuestos de benzodiazepina.

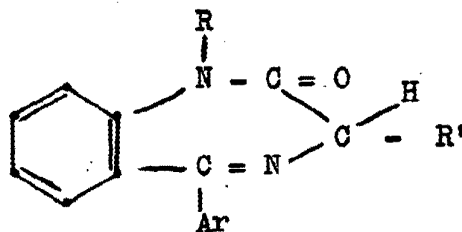
Se ha descubierto ahora que pueden emplearse acetato de isopropenilo y ceteno como agentes acilantes, en lugar de los agentes acilantes empleados en el proce-



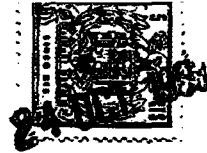
dimiento de la Patente N° 280.170 para preparar los com-  
puestos de benzodiazepina.

La presente invención se refiere a 2H-1,4-benzo  
diazepin-2-onas oxigenadas en posición 3, que tienen va-  
5 liosa actividad sobre el sistema nervioso central. Los  
compuestos de la presente invención tienen valiosos efec-  
tos anticonvulsivos y de relajación muscular. Algunos de  
ellos presentan efectos sedantes, y algunos son tranquili-  
zantes sin ser sedantes. Algunos de ellos tienen efectos  
10 desinhibidores útiles, y aumentan la libido. La presente  
invención se refiere también a sustancias intermedias  
útiles para la preparación de estos compuestos farmacoló-  
gicamente activos.

Los compuestos de la presente invención pueden  
15 representarse mediante la fórmula:

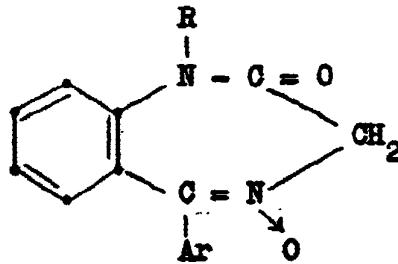


donde R es hidrógeno o un radical hidrocarbonado tal como  
alcoholo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, o propilo),  
25 alqueno inferior (por ejemplo, alilo o metililo), o  
aralcoholo inferior (por ejemplo, bencil o feniletilo),  
Ar es un radical arilo tal como fenilo, tienilo, o fenilo  
sustituido por cloro, fluor, metoxi, metilo, o trifluoro-  
metilo, R' representa un radical acetoxi o hidroxilo, o  
30 un átomo de halógeno, y el anillo bencénico está sin sus-



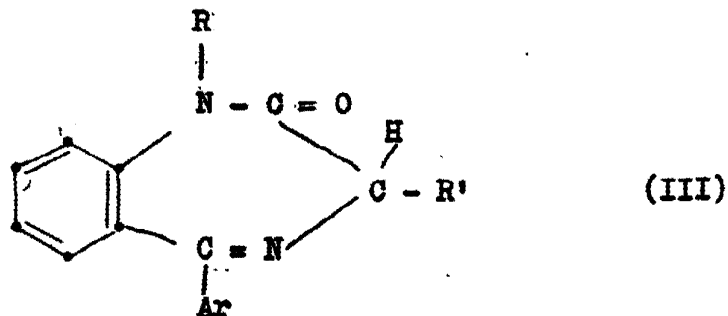
tituir, o mono- o disustituido por cloro, bromo, nitro, trifluorometilo, o metilsulfonilo.

Los materiales de partida, 5-aril-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona-4-óxidos que ya son conocidos, pueden representarse por la fórmula:

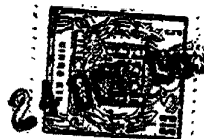


15 donde R y Ar tienen los mismos significados anteriormente citados, y el anillo bencénico está sin sustituir, o mono- o disustituido por cloro, bromo, nitro, trifluorometilo, o metilsulfonilo.

20 Los solicitantes han encontrado, con sorpresa, que calentando suavemente un 5-aril-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona-4-óxido de la fórmula (II) con ceton o acetato de isopropenilo, se forma, con rendimiento muy elevado, un producto que tiene la fórmula (III),



30 donde R y Ar tienen los mismos significados anteriormente citados, R' representa en este caso un radical acetoxi,

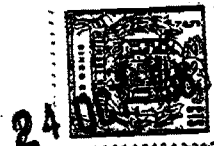


y el anillo bencénico está sin sustituir, o mono- o di  
sustituido por cloro, bromo, nitro, trifluorometilo o  
metilsulfonilo.

5 Los productos de la fórmula (III), puesto que  
son ésteres, pueden saponificarse por tratamiento con un  
álcali, tal como hidróxido sódico, produciendo compuestos  
de fórmula (I) en los que R' es hidroxil.

10 Si así se desea, los compuestos de fórmula (I)  
en los que R es hidrógeno pueden alcoholarse para produ-  
cir compuestos de fórmula (I) en los que R es un sustituye-  
nte hidrocarbonado, por tratamiento con un álcali, tal  
como hidróxido sódico o hidróxido potásico, y un agente  
alcoholante tal como sulfato de dimetilo, sulfato de die-  
tilo, yoduro de metilo, bromuro de alilo o cloruro de ben-  
15 celo.

En la saponificación, como se ha expuesto ante-  
riormente, de los compuestos de fórmula (III), y en la  
alcoholación de los compuestos de fórmula (I) en los que  
R es hidrógeno, es preferible evitar el empleo de excesos  
20 importantes de álcali o temperaturas muy superiores a la  
temperatura ambiente, puesto que las 5-aril-1,3-dihidro-  
2H-1,4-benzodiazepín-2-onas de la presente invención tien-  
den a sufrir redistribuciones y reacciones de descomposi-  
ción, bajo condiciones alcalinas. Tales reacciones secun-  
25 darias pueden evitarse en gran parte si no se emplea más  
de un exceso de aproximadamente 100% de álcali en la sa-  
ponificación a temperatura ambiente de compuestos 3-aceto-  
xil, y si se emplean cantidades equimolares de álcali y  
haluro de alcoholo o sulfato de alcoholo para efectuar  
30 una alcoholación en la posición 1.



Los compuestos de fórmula (I) en los que R' es hidroxilo pueden convertirse en 3-cloro-1,3-dihidro-5-aril-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas por reacción con cloruro de tionilo.

Estos compuestos pueden emplearse para la preparación de los compuestos 3-alcoxi y 3-hidroxilo correspondientes (fórmula I en la que R' es alcoxi o hidroxilo) porque reaccionan con rapidez con reactivos hidroxílicos tales como alcoholes o agua, reemplazando el radical halógeno por radicales alcoxi o hidroxilo.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse parenteral- u oralmente, y pueden combinarse con diluyentes, disolventes, agentes de suspensión, vehículos, cargas, excipientes, adhesivos, materiales colorantes y soporíferos, etc., aceptables farmacéuticamente, de la forma deseada para preparar formas convenientes de dosificación.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención.

#### Ejemplo 1

A una solución caliente de 15 ml de acetato de isopropenilo que contenía 0,1 g de ácido p-toluensulfónico, se añadieron 2,0 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona-4-óxido, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 minutos. La solución clara resultante se dejó enfriar, y se recogió la 3-acetoxi-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona precipitada; punto de fusión, 241-243°C.

24 OCT 1951

Ejemplo 2

5 A 1,0 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona-4-óxido en 100 ml. de dioxano, se añadieron 10 equivalentes de ceteno, y la mezcla de reacción se trató a reflujo durante 3 horas. Se obtiene 3-acetoxi-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona, punto de fusión, 241-243° C.

Ejemplo 3

10 A una suspensión ligeramente caliente de 3,0 g de 3-acetoxi-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona, preparada como en el Ejemplo 1 ó 2, en 15 150 ml de etanol, se añadieron 4 ml de solución de hidróxido sódico 4N, con agitación. Se disolvió todo el sólido, y pronto precipitó de la solución un sólido blanco espeso. El sólido se filtró, se lavó bien con agua, y se recrystalizó con etanol, dando 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona, punto de fusión, 203°C.

Análisis calculado para

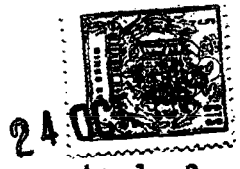
$C_{15}H_{11}ClN_2O_2$  : C, 62,81; H, 3,84; N, 9,27; Cl, 12,37.

Hallado : C, 62,57; H, 3,93; N, 9,59; Cl, 12,30.

Ejemplo 4

25 Se trató a reflujo 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona, durante pocos minutos, con un exceso de 5 a 10 veces mayor de cloruro de tionilo, y a continuación se evaporó a sequedad. El residuo es un hidrocioruro parcial de 3,7-dicloro-1,3-

221045



dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, punto de fusión, 151-153°C. Como base libre, funde a 179°C. (dec).

Análisis calculado para

$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O$ : C, 59,03; H, 3,30; Cl, 23,24; N, 9,18.

5

Hallado: C, 59,57; H, 3,22; Cl, 22,05; N, 9,51.

Ejemplo 5

10

Una mezcla de 3,4 g de 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, preparada tal como en el Ejemplo 3, 4 ml de hidróxido sódico 4N, y 1,4 ml de sulfato de dimetilo en 200 ml de alcohol al 50%, se agitó durante 2 horas y se evaporó a sequedad en vacío. Se añadieron agua y éter, y se separó la capa de éter. Se eliminó el disolvente, y el residuo se recristalizó con ciclohexano, dando 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, punto de fusión, 119-121°C.

15

Ejemplo 6

20

Se preparó 3-acetoxi-7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, punto de fusión, 262-264°C, a partir de 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona-4-óxido, según el método del Ejemplo 1.

25

Análisis calculado para

$C_{17}H_{12}Cl_2N_2O_3$ : C, 56,21; H, 3,33; N, 7,71

Hallado : C, 56,21; H, 3,54; N, 7,40

30

Se preparó 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, a partir de 3-acetoxi-7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

291045



24 00  
 cepin-2ona, según los métodos del Ejemplo 3, y se aisló como solvato con 1 mol de etanol. Cuando se calienta pierde el etanol de solvatación, y funde a 166-168°C.

Análisis calculado para

5

$C_{17}H_{16}Cl_2N_2O_3$  : C, 55,60; H, 4,39; N, 7,63

Hallado : C, 55,68; H, 4,20; N, 7,93

Ejemplo 7

10

Se preparó 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-3-hidroxi-1-metil-2H-1,4-benzodiacopin-2-ona, a partir de 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiacopin-2-ona, según el método del Ejemplo 5, punto de fusión, 192-194°C.

15

Análisis calculado para

$C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_2$  : C, 57,33; H, 3,61; N, 8,36; Cl, 21,15

Hallado: C, 57,42; H, 3,44; N, 8,69; Cl, 21,2

Ejemplo 8

20

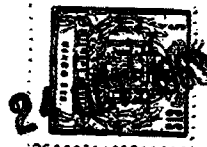
Se prepara 7-nitro-5-(2-tienil)-3-acetoxi-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiacopin-2-ona, a partir de ceteno y 7-nitro-5-(2-tienil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2H-1,4benzodiacopin-2-ona-4-óxido, como en el Ejemplo 2.

25

Ejemplo 9

30

Se prepara 3-acetoxi-7-trifluorometil-5-(p-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiacopin-2-ona, a partir de acetato de isopropenilo y 3-hidroxi-7-trifluorometil-



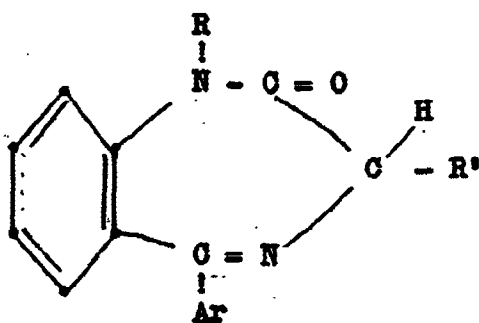
5-(p-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona-4-óxido, como en el Ejemplo 1.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 4 de Junio de 1.963, bajo el nº 285.500, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

N O T A

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Certificado de Adición en España, son los siguientes:

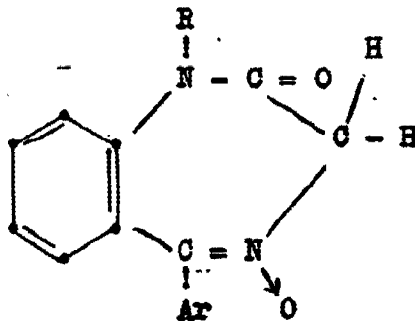
1º. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 280.170, o sea en un procedimiento de preparar compuestos de benzodiazepina que tienen la fórmula



en donde R es hidrógeno o un radical de hidrocarburo, Ar es un radical arilo, R' es un radical hidroxil, halógeno o acetoxil, y el anillo bencénico es no sustituido o mono

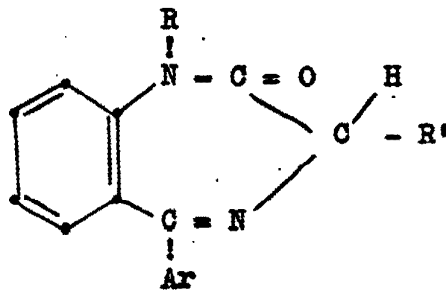


o disustituido por cloro, bromo, nitro, trifluorometilo  
o metilsulfonilo, caracterizado por las operaciones de  
tratar un compuesto que tiene la fórmula



en donde R y Ar tienen los significados arriba citados y  
el anillo bencénico es no sustituido o mono o disustitui-  
do por cloro, bromo, nitro, trifluorometilo o metilsulfo-  
nilo, con ceteno o acetato de isopropenilo y recuperar  
por lo menos un producto que tiene la fórmula

15

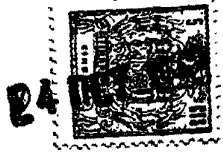


en donde Ar y R tienen los significados arriba citados,  
R' representa acetoxi y el anillo bencénico es no sus-  
tituido o mono o disustituido con cloro, bromo, nitro,  
trifluorometilo, o metilsulfonilo, con la condición de  
que cuando R' es acetoxi, el producto puede ser sometido  
a hidrólisis alcalina para producir un compuesto en que R'  
es hidroxilo, cuyo compuesto puede luego hacerse reaccio-

25

30

291045



nar con un haluro de tionilo para producir un compuesto en que R' es halógeno.

2ª. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 280.170.

5

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 24 OCT. 1963

P. A.

Alfonso de Lizasoain  
Por Fidei

291045

AC.