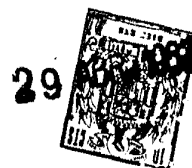


PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: Case 6034/I. 37/KU/MK.

328 147



Memoria Descriptiva

sobre

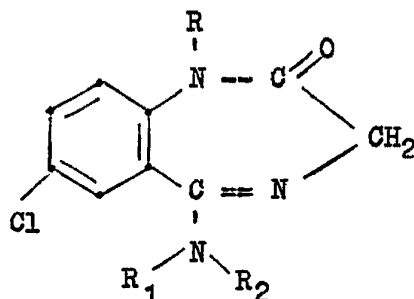
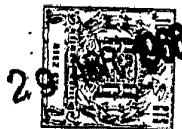
"Procedimiento para la obtención de derivados
de la benzodiacepin-2-ona".

=====

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

=====

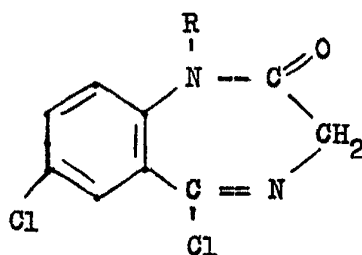
La presente invención se refiere a un proce-
dimiento para la obtención de compuestos de fórmula
general I



I.

5. en la cual R significa un radical alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, o un radical fenilo o bencilo, R₁ significa hidrógeno o un radical alquilo con 1 - 4 átomos de carbono y R₂ un radical γ -dialquilamino-propilo, significando alquilo un radical alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, el radical γ -morfolino-propilo o fenilo, ó R₁ y R₂ juntos representan una cadena di- ó trimetilénica o juntos con el átomo de nitrógeno forman un radical 1-alquil-piperacínil-4, significando alquilo un radical alquilo con 1 - 4 átomos de carbono.
- 10.

De acuerdo con la presente invención se obtienen los compuestos de fórmula general I, si los compuestos de fórmula III



III.



en la cual R tiene el significado arriba indicado, preferentemente en forma de una de sus sales, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula general II



5. en la cual R₁ y R₂ tienen el significado de arriba, en un disolvente orgánico inerte bajo las condiciones de reacción.

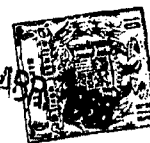
10. Una forma de ejecución preferente del procedimiento según la presente invención para la obtención de compuestos de fórmula general I, consiste en disolver los clorohidratos de los compuestos de fórmula general III en un disolvente orgánico inerte, por ej. diclorometano, enfriar las soluciones a una temperatura entre -10 y +5° y agregar gota a gota soluciones enfriadas de compuestos de fórmula general II en un disolvente orgánico inerte, por ej. diclorometano.

15. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de aceptores de ácido, por ej. de un exceso de un compuesto de fórmula general II.

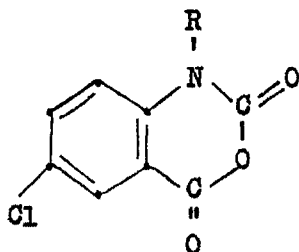
20. Los compuestos que aquí se forman, de fórmula general I, se aíslan de la mezcla de reacción en forma en si conocida, por ej. mediante cromatografía.

Los compuestos de partida de fórmula general III son nuevos y se puedan obtener por ejemplo según el procedimiento siguiente:

- 4 326147²⁹

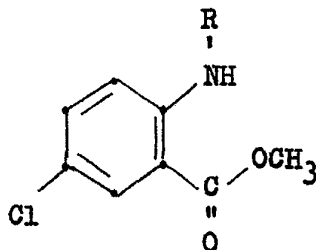


Un compuesto de fórmula IV



IV

5. en la cual R tiene el significado de arriba, se calienta al reflujo con un exceso de metanol y en presencia de hidróxido sódico como catalizador, y el compuesto resultante de fórmula general V

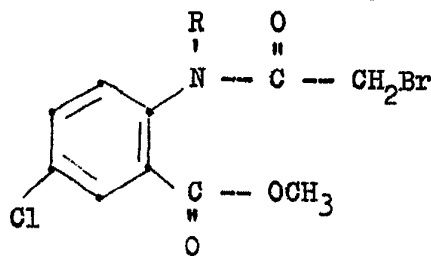


V.

10. en la cual R tiene el significado de arriba, se hace reaccionar en una solución de hidrocarburo clorado, por ej. en diclorometano, a -10° hasta 0° , en presencia de un aceptor de ácido, por ej. piridina o hidróxido sódico, con bromuro bromoacetílico y la mezcla de reacción se deja reposar durante 30 minutos a -10 hasta $+5^{\circ}$. El compuesto así obtenido de fórmula general VI

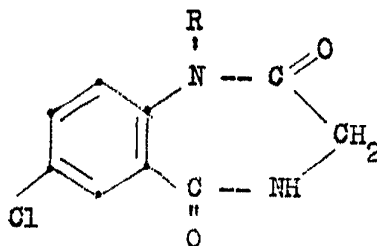


326147



VI.

en la cual R tiene el significado de arriba, se trata a continuación en solución metanólica con amoníaco gaseoso, con lo cual se forman los compuestos de fórmula general VII



VII

5. en la cual R tiene el significado de arriba, que se pueden aislar en forma conocida y después, mediante reacción con pentacloruro fosfórico en solución orgánica, por ej. en cloroformo/tetraclorocarbono, se transforman en clorohidratos del compuesto de fórmula general III.
10. Estas sales del compuesto III se pueden emplear como tales o, en forma en si conocida, transformar en las bases libres que, a su vez, se pueden transformar a opción en sus sales de adición de ácido.

Los compuestos de fórmula I son a temperatura

- ambiente compuestos amorfos o cristalinos que con ayuda de ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados se pueden transformar en sus sales de adición de ácido de buena cristalización. Como ácidos orgánicos adecuados para ello entran en consideración el ácido oxálico, fumárico, tartárico, cítrico, salicílico, benzoico, acético, fórmico, metanosulfónico, bencenosulfónico, bencenosulfamínico, toluenosulfónico, y como ácidos inorgánicos el ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico y fosfórico.
- 5.
- 10.

- Los compuestos de fórmula I se destacan por su eficacia sobre el sistema nervioso central. La 7-cloro-1-metil-1,2-dihidro-5-(3-dimetilaminopropilamino)-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona, la 7-cloro-1-metil-1,2-dihidro-5-(N-metil-anilino)-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona y la 7-cloro-1-metil-1,2-dihidro-5-(1'-metil-piperacínil-4')-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona actúan como estimulantes sobre el sistema nervioso central y se deben emplear como analgésicos y antidepresivos. La 7-cloro-5-(1'-morfolinopropilamino)-1-metil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona, actúan como sedantes sobre el sistema nervioso central, pueden emplearse por lo tanto como sedantes y/o hipnóticos, el compuesto mencionado en último lugar también como antiespasmótico.
- 15.
- 20.
- 25.

- La 7-cloro-1-metil-5-(3-dimetilaminopropilamino)-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona, desarrolla además un efecto antiinflamatorio y la 7-cloro-1-metil-5-(1'-metil-piperacínil-4')-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona un efecto reductor de la presión sanguí
- 30.



nea.

Los compuestos de fórmula general I se pueden administrar en dosis de 15-30 mg/día.

5. Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, solos o en formas medicamentosas correspondientes para administración oral o parenteral. Para la obtención de formas medicamentosas adecuadas se elaboran estos con materiales auxiliares orgánicos o inorgánicos, farmacológicamente indiferentes. Como materiales auxiliares se emplean por ej.

10. Para tabletas y grageas: lactosa, fécula, talco, ácido estearínico, etc.

para jarabes : soluciones de azúcar de caña, de invertosa, de glucosa y otros,

15.

para inyectables : agua, alcoholes, glicerina, aceites vegetales y similares.

20. Los preparados pueden contener además medios adecuados de conservación, de estabilización, humectadores, facilitadores de la solución, edulcorantes y colorantes, aromatizantes, etc.

25. Cada uno de los compuestos farmacológicamente activos arriba mencionados se puede combinar por ej. para su administración oral en forma de tableta con la composición siguiente:

1 - 3 % de aglutinante (por ej. tragacanta),

3 - 10 % de fécula,

2 - 10 % de talco,

0,25 - 1 % de estearato de magnesio,

30.

cantidad correspondiente de material activo y



ad 100 % de substancia de relleno o carga, por ej. lactosa.

En los ejemplos siguientes, que explican la ejecución del procedimiento pero de ninguna forma limitan la invención, se indican todas las temperaturas en grados Centígrados y están corregidos.

5.

Ejemplo 1

Dihidrocloruro de la 7-cloro-1-metil-5-(3-dimetilaminopropilamino)-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10.

a) 5-cloro-N-bromoacetil-N-metil-antranilato metílico.

Una solución de 0,02 moles de 5-cloro-N-metil-antranilato metílico en 100 cc de diclorometano se enfría a 0° y a continuación se añade a una mezcla de 0,025 moles/^{de} bromuro bromoacetílico y 40 cc de diclorometano. La mezcla obtenida se añade gota a gota, a una temperatura entre -10° y +5°, en 30 cc de solución de hidróxido sódico. A continuación se agita durante ½ hora a -10 hasta +5° y después se agita con

15.

solución 2N de ácido clorhídrico, a continuación con agua y bicarbonato sódico. La fase orgánica se seca y el disolvente se evapora. El 5-cloro-N-bromoacetil-N-metil-antranilato metílico así obtenido es un aceite incoloro, que, en estado bruto, se puede seguir empleando, pero que también se puede destilar (P.e. 151-153° a 0,05 mm). El compuesto se puede recrystalizar además en éter dietílico. P.f. 58-59°.

20.

25.

b) 7-cloro-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-diona.

30.

4,4 g de 5-cloro-N-bromoacetil-N-metil-antrani



- lato metílico se disuelven en 100 cc de metanol y la solución así obtenida se satura, agitando y enfriando a 10°, durante 2 horas con amoníaco gaseoso. A continuación se evapora el disolvente y el residuo se disuelve en una pequeña cantidad de cloroformo. La solución clorofórmica se lava con solución 2N de ácido clorhídrico, agua y solución acuosa de bicarbonato sódico y a continuación se seca. Después de evaporar el disolvente se recrystaliza el residuo en metanol o en acetato etílico o en acetona. La 7-cloro-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-diona así obtenida funde a 178-179°.
5. o) Hidrocloreuro de la 5,7-dicloro-1-metil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
10. Una mezcla, compuesta de 1,14 g (0,005 moles) de pentacloruro fosfórico y 50 cc de tetracloreuro de carbono se calienta al reflujo y a continuación se mezcla con una solución de 1,125 g (0,005 moles) de 7-cloro-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-diona en 5 cc de cloroformo y 20 cc de tetracloreuro de carbono. Se precipita así el hidrocloreuro de la 5,7-dicloro-1-metil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Para completar la reacción se calienta aún durante 15 minutos con el refrigerador de reflujo y a continuación se filtra la substancia obtenida. El residuo sólido se lava con tetracloreuro de carbono y después se seca durante 2 horas a 40°. El hidrocloreuro de la 5,7-dicloro-1-metil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona obtenido funde a 130°.
15. d) Dihidrocloreuro de la 7-cloro-1-metil-5-(3-dimetil-
- 20.
- 25.
- 30.



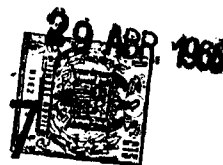
amino-propilamino)-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiacepin-
-2-ona.

5. 11 g de N,N-dimetil-1,3-diaminopropano se disuelven en 75 cc de diclorometano y la solución así obtenida se enfría a -10° hasta $+5^{\circ}$. A esta solución así enfriada se agrega agitando, manteniéndose la temperatura a -10° hasta $+5^{\circ}$, una solución de 10 g de hidrocloreto de la 5,7-dicloro-1-metil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiacepin-2-ona en 250 cc de diclorometano.
10. Se deja que la solución adquiera la temperatura ambiente (20°) y a esta temperatura se deja reposar durante otras 17 horas. A continuación se retira el disolvente. El residuo se disuelve en cloroformo y la solución clorofórmica se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico. La solución orgánica lavada se se ca sobre sulfato sódico, el disolvente se evapora y como residuo se obtiene la 7-cloro-1-metil-5-(3-dimetilamino-propilamino)-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiacepin-2-ona. Este residuo se lava repetidas veces con éter de petróleo. Al residuo así lavado se le agrega un ligero exceso de solución etanólica de hidrógeno clorado y se obtiene así el dihidrocloreto del compuesto mencionado. Después de recrystalizar en metanol funde este compuesto a 268° (descomposición).

25. Ejemplo 2

Hidrocloreto de la 7-cloro-5-(γ -morfolino-
-propil-amino)-1-metil-1,2-dihidro-3H-1,4-ben-
zodiacepin-2-ona.

30. Una solución de 2,4 g de pentacloruro fosfórico en 100 cc de diclorometano se agrega a una solución de



- 2,24 g de 7-cloro-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-diona en 50 cc de diclorometano y la mezcla así obtenida se mantiene durante 2 horas a 20°. El disolvente y el oxiclورو fosfórico, que se ha formado durante la reacción, se retiran a continuación en vacío a una temperatura entre 30 y 40°. El cloruro imídico seco que queda se disuelve en 20 cc de diclorometano y la solución así obtenida se agrega gota a gota a una solución de 2 g de γ -aminopropil-morfolino en 50 cc de diclorometano, bajo enfriamiento en un baño de hielo seco/acetona. La mezcla obtenida se mantiene durante 17 horas a temperatura ambiente y a continuación se vierte en 100 cc de agua de hielo que contiene 5 g de bicarbonato sódico. Las capas que así se forman se separan. La base en bruto, que se encuentra en la capa orgánica, se cromatografía en una columna de gel de sílice, empleándose cloroformo como disolvente. La base libre así obtenida del hidroc্লورو mencionado en el enunciado se disuelve en isopropanol y la solución se neutraliza con una solución de hidrógeno clorado en isopropanol. Enfriando se obtiene el hidroc্লورو mencionado en el enunciado. Después de recristalizar en etanol/éter dietílico funde el hidroc্লورو de la 7-cloro-5-(γ -morfolino-propilamino)-1-metil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona a 275° bajo descomposición.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Ejemplo 3

Hidroc্লورو de la 7-cloro-1-metil-5-(N-metil-anilino)-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

30.



- 26 g de N-metil-anilina se disuelven en 150 cc de diclorometano y la solución formada se enfría a 0°. A la solución enfriada ahora se agrega agitando, y a una temperatura entre 0 y 5°, una solución de 10 g de
5. hidrocioruro de 5,7-dicloro-1-metil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 250 cc de diclorometano. Se deja que la solución adquiera la temperatura ambiente y a esta temperatura se deja reposar durante la noche. A continuación se retira el disolvente, el residuo se
10. disuelve en cloroformo y la solución clorofórmica se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico. La solución clorofórmica así lavada se seca sobre sulfato sódico, después se libera del disolvente por evaporación, con lo que se obtiene la 7-cloro-1-metil-5-(N-me-
15. tilanilino)-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona. El compuesto se lava a continuación varias veces con éter de petróleo y después se agrega a un pequeño exceso de hidrógeno clorado en etanol, con lo que se obtiene el monohidrocioruro. Después de recristalizar en metanol
20. funde el compuesto mencionado en el enunciado entre 273 y 275°.

Ejemplo 4

7-cloro-1-metil-5-(1'-metil-piperacínil-4')-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25. 11 g de N-metilpiperacina se disuelven en 75 cc de diclorometano y la solución obtenida se enfría a 0°. A la solución enfriada se agrega agitando y a una temperatura entre 0 y 5° una solución de 10 g de hidrocioruro de 5,7-dicloro-1-metil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona, disueltos en 250 cc de diclorometano.
- 30.



A continuación se deja que la solución así obtenida adquiera la temperatura ambiente, y a esta temperatura se deja reposar durante la noche. Después se retira el disolvente mediante evaporación, el residuo se disuelve en cloroformo y la solución clorofórmica se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico. La solución clorofórmica se seca a continuación sobre sulfato sódico y se retira el disolvente. Como residuo se obtiene el compuesto mencionado en el enunciado del p.f. 171^o.

5.

10. Ejemplo 5 Descripción de una composición de tabletas.

Hidrocioruro de la 7-cloro-5- γ -morfolino-propilamino-1-metil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona	15 g
Tragacanta	2 g
Lactosa	74,5 g
Fécula	5 g
Talco	3 g
Estearato de magnesio	0,5 g
Alcohol SD-30	} En cantidades necesarias
Agua destilada	

El peso de las tabletas obtenidas depende de la dosis de material activo a administrar.

NOTA

15.

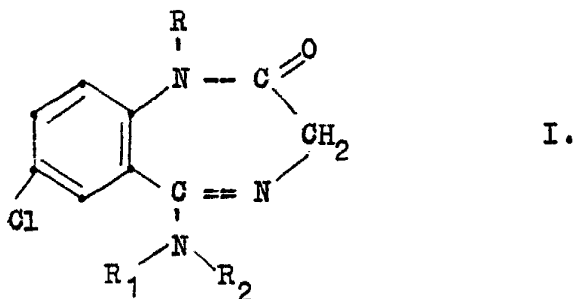
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA

20.

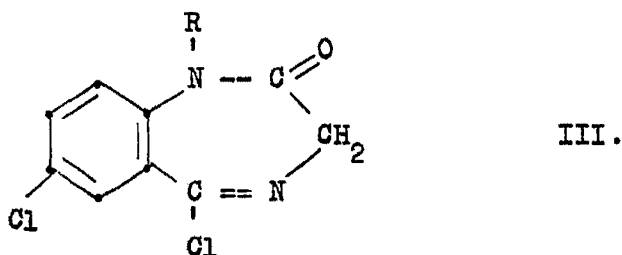


OBTENCION DE DERIVADOS DE LA BENZODIACEPIN-2-ONA";
 caracterizándose por lo siguiente:

1a.- "Procedimiento para la obtención de derivados de la benzodiacepin-2-ona" de fórmula general I



5. en la cual R significa un radical alquilo con 1-4 átomos de carbono, fenilo ó bencilo, y R₁ un átomo de hidrógeno ó un radical alquilo con 1-4 átomos de carbono y R₂ un radical γ -dialquilamino-propilo, significando alquilo un radical alquilo con 1-4 átomos de carbono, el radical γ -morfolino-propilo ó fenilo, ó R₁ y R₂ juntos con el átomo de nitrógeno forman un radical 1-alquil-piperacínil-4, significando alquilo un radical alquilo con 1-4 átomos de carbono, caracterizado porque los compuestos de fórmula
- 10.

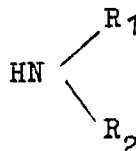


en la que R tiene el significado de arriba preferen-

- 15 - 326147



temente en forma de una de sus sales se hacen reaccionar con compuestos de fórmula general



II.

en la cual R_1 y R_2 tienen el significado de arriba, en un disolvente orgánico, inerte bajo las condiciones de reacción.

5.

2ª.- "Procedimiento para la obtención de derivados de la benzodiazepin-2-ona", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid

29 ABR. 1968

SANDOZ, A.G.

GOMEZ ACEBO Y MODET
D. de Fianza