

327407



Case AHP-2816

327407

P A T E N T E
D E
I N T R O D U C C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE 1,3-DIHIDRO-5-ARIL-3-CARBOXIACILOXI-2H-1,4-BENZODIAZEPIN-2-ONA", a favor de la firma estadounidense AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, residente en 685, Third Avenue, NEW YORK 17, (USA).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que tienen propiedades psicoterapéuticas. Más específicamente, estos compuestos son las sales de derivados carboxiaciloxi formados por esterificación de 5-aril-3-hidroxi-2H-1,4-

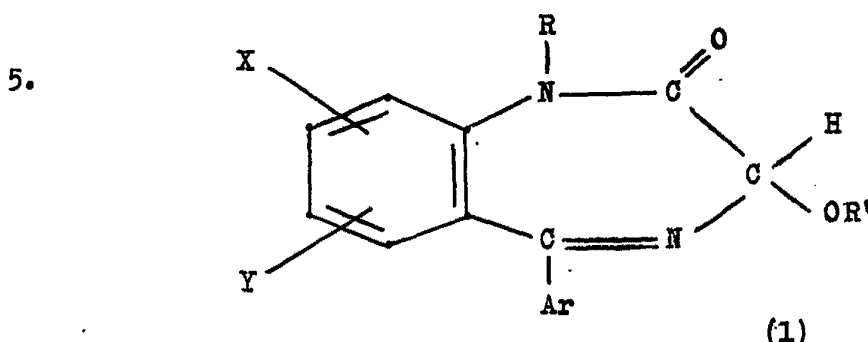
5. -benzodiazepin-2-onas con un derivado del ácido policarboxílico. Estos compuestos tienen efectos valiosos anticonvulsivos y relajadores de la musculatura. Algunos de ellos exhiben efectos sedantes y algunos son tranquilizantes sin ser sedantes. Algunos de estos productos tienen efectos

10. útiles de desinhibición e incrementan el libido.



327407

Los compuestos de la presente invención son preparados a partir de los compuestos de partida que tienen la fórmula:



10.

en la que X e Y son cada uno miembros del grupo que consta de hidrógeno, cloro, bromo, nitro, trifluorometilo y metilsulfonilo, R es un miembro del grupo que consta de hidrógeno y radicales hidrocarburos que contienen menos de 9 átomos de

15.

carbono, Ar es un radical arílico seleccionado del grupo que consta de fenilo, tienilo y fenilo poseyendo como substituyente un miembro del grupo que consta de cloro, flúor, metoxi, metilo, y trifluorometilo, y R' es un miembro del grupo que consta de

20.

ácidos monocarboxílicos tales como el acetilo, propionilo, caproilo, benzoilo, toluilo, fenilacetilo, beta-fenil-propionilo, cinamoilo, radicales aminoacídicos tales como el aminoacetilo, aminobenzoilo y morfolinoacetilo, y los radicales haloacídicos tales como el cloroacetilo, el clorobenzoilo y el bromo-

25.

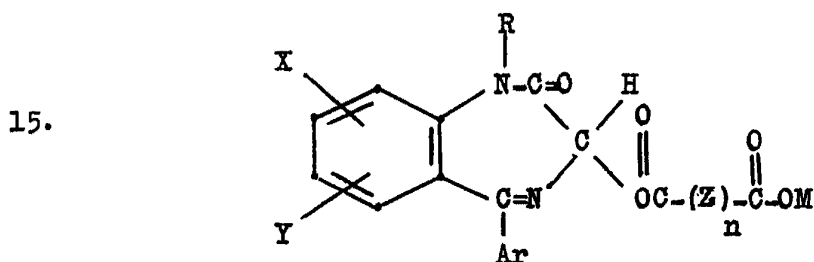
benzoilo.

Las sales de los compuestos carboxiaciloxi de la



fórmula I anterior, donde R' es hidrógeno, retienen la actividad farmacológica poseída por los compuestos definidos por la citada fórmula, y son suficientemente solubles en disolventes vehículo adecuados para la inyección intravenosa para permitir su administración en formas de dosificación inyectable. Además, los compuestos de esta invención son estables y por consiguiente pueden ser almacenados sin temor de deterioración. Los compuestos de esta invención forman asimismo soluciones acuosas estables que pueden ser liofilizadas.

10. Los compuestos 1,3-dihidro-5-aryl-3-carboxiaciloxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona de esta invención tienen la fórmula general:



20. en la que R, Ar, X e Y tienen el mismo significado que antes; M es hidrógeno, sodio, potasio, rubidio, cesio o amonio, alquilamonio o piridinio; Z es un radical alquilénico o arilénico que posee de 0 a 4 grupos COOM; y n es un número entero desde 0 a 8.

25. Los compuestos de esta invención pueden prepararse por diversos métodos de esterificación seguidos por tratamiento del ácido libre con las cantidades estequiométricas requeridas

327407



- de la base. Un método preferido consiste en hacer reaccionar simplemente, en piridina, un compuesto de la fórmula I anterior, en la que R' es H, con el anhídrido o el haluro de ácido de un ácido policarboxílico utilizando solamente suficiente 5-aril-
5. -3-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona para reaccionar con uno de los grupos de ácido carboxílico. Alternativamente, el ácido policarboxílico de por sí puede ser utilizado en lugar del anhídrido si se emplea un agente de deshidratación tal como el H_2SO_4 . De manera similar, los compuestos de la fórmula I
10. anterior, en la que R' es H, pueden reaccionar con cloruro de tionilo para formar el derivado 3-cloro correspondiente, que puede hacerse reaccionar con una sal del ácido policarboxílico escogido para formar los compuestos deseados. Asimismo, los compuestos expuestos pueden prepararse mediante una reacción
15. de transesterificación entre un compuesto de la fórmula I anterior, donde R' es formilo o acetilo, y un ácido policarboxílico.
- Las 5-aril-3-carboxiaciloxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas de esta invención pueden también ser preparadas por la reacción de un 4-óxido de 5-aril-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
20. con un haluro de ácido policarboxílico.
- Entre los ácidos policarboxílicos apropiados que pueden utilizarse como reactivos para proporcionar los compuestos expuestos están: el ácido oxálico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido butan-1,2,4-tricarboxílico, el
25. ácido aconítico, el ácido itacónico, y el ácido pentan-tetracarboxílico, asimismo el ácido ftálico, el ácido glutárico,

327407



el ácido adípico y sus anhídridos y haluros de ácido.

Los ejemplos que siguen ilustran el mejor modo de llevar a cabo la invención.

5. EJEMPLO 1

10. A 75 cc de piridina se añade, con agitación, una mezcla de 37 g de 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona y 37 g de anhídrido succínico. En pocos minutos la mezcla reaccional solidifica. Después de calentamiento en baño de vapor, el sólido funde y se calienta en baño de vapor durante un total de 1.1/4 horas. La mezcla reaccional se enfría a unos 35°C y luego se diluye con 50 cc de etanol.

15. La adición de agua precipita la 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona, sal hemisuccinato del éster piridínico, 58 g, de punto de fusión 139-141°.

20. A 57 g del compuesto anterior suspendido en 1 litro de etanol se adiciona, a gotas, con agitación, un equivalente de una solución al 10% de hidróxido sódico en una mezcla de agua-alcohol al 50%. Durante este tiempo el compuesto de partida se disuelve y luego precipita la sal sódica. La sal sódica se recoge y recristaliza en alcohol-agua y se obtiene, hidratada con agua, la 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona, hemisuccinato de éster, (sal sódica), 40,5 g.

25.

327407



Análisis:

5. Calculado para $C_{19}H_{14}ClN_2O_5Na$ (base seca):

C,	55,82;
H,	3,45;
N,	6,85;
Cl,	8,67;
Na,	5,63.

10. Hallado:

C,	55,58;
H,	3,41;
N,	6,84;
Cl,	9,00;
Na,	5,71.

15. La sal sódica, después de acidificación, se convierte en el ácido libre anterior y se obtiene como el dihidrato, de punto de fusión 110-112°C.

Análisis:

20. Calculado para $C_{19}H_{13}ClN_2O_5 \cdot 2H_2O$:

C,	53,97;	H,	4,53;
N,	6,66;	Cl,	8,38.

Hallado:

C,	54,06;	H,	4,66;
N,	6,59;	Cl,	8,37.

25. El ácido libre, después de tratamiento con álcali, se reconvierte en la sal sódica y se aísla por separación del disolvente, como por liofilización.



327407

EJEMPLO 2

5. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, 37 g de 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se hacen reaccionar con 55 g de anhídrido ftálico y se trata el producto con hidróxido potásico para dar la 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, hemiftalato de éster, sal potásica.

EJEMPLO 3

10. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se hacen reaccionar 37 g de 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona con 48 g de anhídrido adípico para dar la 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, hemiadipato de éster que luego es tratado con dietilamina para dar la sal dietilamónica.
- 15.

EJEMPLO 4

20. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se hacen reaccionar 25 g de 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona con 25 g de anhídrido succínico y se trata el producto con hidróxido sódico para dar la 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, hemisuccinato de éster, sal sódica.
- 25.



327407

E J E M P L O 5

5. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se hacen reaccionar 30 g de 7-cloro-5-o-clorofenil-1,3-dihidro-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona con 25 g de anhídrido succínico en piridina para dar la 7-cloro-5-o-clorofenil-1,3-dihidro-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, hemisuccinato de éster, sal piridínica, 48 g, de punto de fusión 141-143°, que luego se trata con hidróxido sódico para dar la sal sódica.
10. La neutralización de esta sal en presencia de etanol da 33 g de hemihidrato de etanolato del ácido libre, de punto de fusión 123-125°C.

E J E M P L O 6

15. 4,3 g de la sal sódica preparada en el Ejemplo 1, se disuelven con la ayuda de calentamiento moderado, en agua suficiente para inyección para un rendimiento final de 150 cc. Esta solución se esteriliza mediante filtración y se envasa asépticamente en ampollas de 1,5 cc. Estas ampollas se congelan, liofilizan y se taponan asépticamente. Cada ampolla se
20. utiliza luego para inyección intravenosa mediante reconstitución con 1 cc de agua esterilizada para inyección con el fin de inyectar una dosis de 43 mg de 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, hemisuccinato de éster, sal sódica.
- 25.

- - - - -

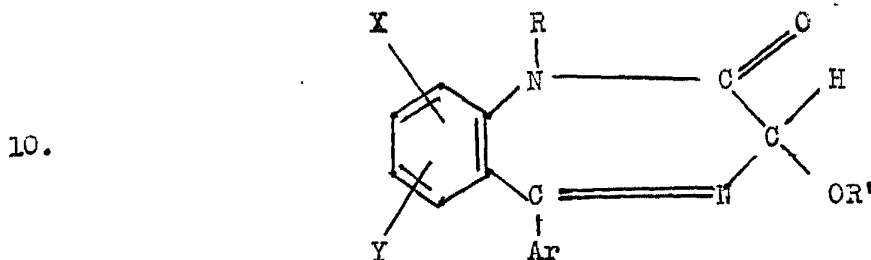


327407

NOTA

Descrito el objeto del presente invento, se declaran como no divulgadas ni practicadas en España, las siguientes reivindicaciones.

1. Un procedimiento para preparar compuestos de 1,3-
5. -dihidro-5-aryl-3-carboxiaciloxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-one, caracterizado porque comprende reaccionar un compuesto de la fórmula



- en la que
- X e Y se acogen del grupo que consta de hidrógeno, cloro,
15. bromo, nitro, trifluorometilo y metilsulfonilo,
- R se escoge del grupo que consta de hidrógeno y radicales de hidrocarburo que contienen de 1 a 8 átomos de carbono,
- Ar se escoge del grupo que consta de fenilo, tionilo y
20. fenilo que posee un substituyente del grupo que consta de cloro, flúor, metoxi, metilo y trifluorometilo, y

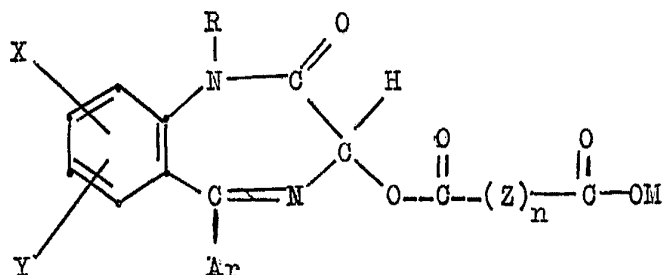
327407



- una 5-aril-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se hace reaccionar, en presencia de piridina, con un compuesto seleccionado del grupo de los haluros de ácido de los ácidos policarboxílicos y los anhídridos de los mismos presentes en una cantidad suficiente solamente para reaccionar con uno de los grupos de ácido carboxílico.
- 5.
3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que una 5-aril-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se hace reaccionar, en presencia de un agente deshidratante, ^{con} / un ácido polioxicarboxílico.
- 10.
4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que el citado agente deshidratante es el ácido sulfúrico.
5. Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 3 y 4, en el que un compuesto de partida, en el que R' se escoge del grupo que consta de hidrógeno, formilo y acetilo, se hace reaccionar con ácido policarboxílico.
- 15.
6. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que un compuesto, en el que OR' representa cloro, se hace reaccionar con una sal de un ácido policarboxílico.
- 20.
7. Un procedimiento, según las reivindicaciones precedentes, para preparar una composición terapéutica, caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula:



327407



5. en la que R se escoge del grupo que consta de hidrógeno y radicales hidrocarburos que contienen menos de 9 átomos de carbono; X e Y se escogen del grupo que consta de hidrógeno, cloro, bromo, nitro, trifluorometilo y metilsulfonilo; Ar es fenilo, 2-tienilo o fenilo que
10. posee como substituyente cloro, fluor, metoxi-metilo o trifluorometilo; M es hidrógeno, litio, sodio, potasio, rubidio, cesio, amonio, alquilamonio o piridina; Z es un radical alquileno o arileno que tiene de 0 a 4 grupos COOM, donde M es como se ha indicado antes; y n es un
15. número entero que va desde 0 a 8.

se lleva a una forma de administración terapéuticamente apropiada para mezclar con vehículo de inyectable farmacéuticamente aceptable.

2. Un procedimiento para preparar compuestos de 1,3--
20. -dihidro-5-aryl-3-carboxiaciloxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,

Según se describe y reivindica en la presente memoria

327407



descriptiva que consta de 13 hojas foliadas y escritas a mé-
quina por una sola cara.

Madrid, a 1 de Junio de 1966

p. a.

JAIMÉ ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ