

31674

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 6034/II.



# Memoria Descriptiva

sobre

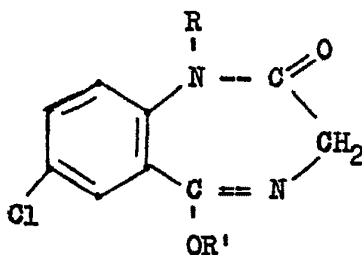
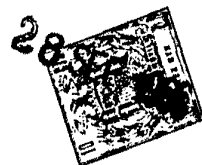
"Procedimiento para la obtención de derivados  
de la benzodiazepín-2-ona"

=====

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

=====

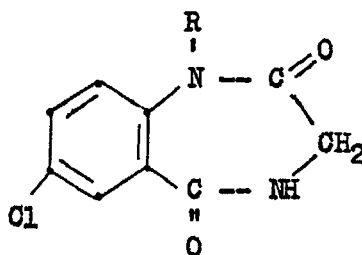
La presente invención se refiere a procedimien-  
tos para la obtención de compuestos de fórmula gene-  
ral I



I.

en la que R significa un radical alquilo con 1-4 átomos de carbono fenilo o bencilo y R' significa un radical alquilo con 1-4 átomos de carbono inclusive.

5. De acuerdo con la presente invención se obtienen los compuestos de fórmula general I, reaccionando compuestos de fórmula general II



II.

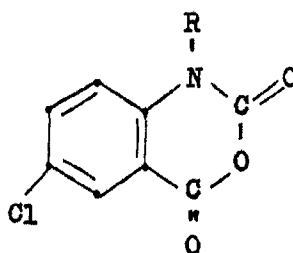
en la cual R tiene el significado arriba indicado, en forma en si conocida con un trialcoxi fluorborato con 1-4 átomos de carbono.

10. Para la obtención de compuestos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido, se hacen reaccionar ventajosamente compuestos de fórmula general II con trialcoxi fluorborato en un disolvente orgánico



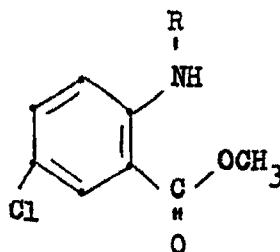
5. inerte bajo las condiciones de reacción, por ej. cloroformo. Aquí se reúnen las soluciones de los participantes de reacción a aprox. 0°, después se calienta la mezcla de reacción a temperatura ambiente y a esta temperatura se deja reposar durante la noche. Los compuestos que así se forman de fórmula I se aíslan, en forma conocida, de la mezcla de reacción.

10. Los compuestos de partida de fórmula general II son nuevos y se puede obtener por ejemplo según el procedimiento siguiente compuestos de fórmula III



III.

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 IV

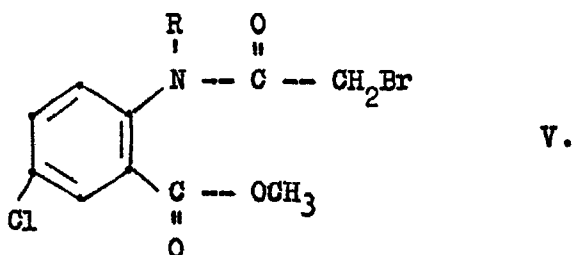


IV.

15. en la cual R tiene el significado arriba indicado, se



hacen reaccionar en una solución de hidrocarburo clorado, por ej. en diclorometano, a  $-10^{\circ}$  hasta  $0^{\circ}$  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  $+5^{\circ}$ . Los compuestos así obtenidos de fórmula general V



en la cual R tiene el significado de arriba, se tratan a continuación en solución metanólica con amoníaco gaseoso, con lo cual se forman los compuestos de fórmula general II, que se aíslan en forma en sí conocida, y se emplean para la reacción arriba indicada.

Los compuestos 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

28 SEP



bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico y fosfórico.

Los compuestos I, 7-cloro-5-etoxi-1-metil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona, actúa como sedante sobre el sistema nervioso central y se debe emplear por lo tanto como sedante y/o hipnótico.

5.

La 7-cloro-5-etoxi-1-metil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona desarrolla además un efecto antiinflamatorio.

10.

La 7-cloro-1-fenil-5-etoxi-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona se destaca por un efecto estimulante, mientras que la 7-cloro-1-metil-5-metoxi-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona y la 7-cloro-1-etil-5-etoxi-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona se caracterizan por un efecto amortiguador sobre el sistema nervioso central. La 7-cloro-1-fenil-5-etoxi-

15.

-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona y la 7-cloro-1-etil-5-etoxi-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona se pueden utilizar por lo tanto como antidepresivos, la 7-cloro-1-etil-5-etoxi-1,2-dihidro-3H-benzodiazepin-2-ona y la 7-cloro-1-metil-5-metoxi-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona como ligero tranquilizante y la 7-cloro-1-metil-5-metoxi-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona como sedante y/o hipnótico.

20.

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

25.

Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, sólo 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 inor-

30.



gánicos, farmacológicamente indiferentes. Como materiales auxiliares se emplean por ej.

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

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

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

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

15. 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,

20. 2 -10 % de talco,

0,25 - 1 % de estearato de magnesio,

cantidad correspondiente de material activo y

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

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

Ejemplo 1

30. 7-cloro-5-etoxi-1-metil-1,2-dihidro-3H-1,4-ben-



zodacepin-2-ona.

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

5. Una solución de 0,02 Mol de 5-cloro-N-metil-antranilato metílico en 100 cc de diclorometano se enfría a 0° y a continuación se mezcla con una mezcla de 0,025 Mol de bromuro bromoacético y 40 cc de diclorometano. La mezcla obtenida se mezcla gota a gota, a una temperatura entre -10° y +5°, con 30 cc de solución de hidróxido sódico. A continuación se agita durante 1 hora a -10 hasta +5° y después se agita con 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 en bruto, se puede seguir empleando, pero que también se puede destilar (P.e. 151-153° a 0,05 mm). El compuesto se puede recristalizar además en éter dietílico. P.f. 58-59°.

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

20. 4,4 g de 5-cloro-N-bromoacetil-N-metil-antranilato metílico se disuelven en 100 cc de metanol y la solución así obtenida se satura, agitando y enfriando a 10°, durante 2 horas con gas de amoníaco. 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 recristaliza el residuo en metanol o en acetato

25.

30.



to 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. c) 7-cloro-5-etoxi-1-metil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

El trietiloxoniofluorborato, obtenido mediante reacción de 5 g de borotri fluoruro-dietileterato (47%) y 2,5 g de epiclorohidrina, se disuelve en 250 cc de cloroformo. La solución así obtenida se enfría a 0° y a continuación se mezcla con una solución de 5,57 g de 7-cloro-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-diona en 100 cc de cloroformo. La mezcla obtenida se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se agregan 10 cc de solución al 50 % de carbonato potásico y se separa la fase orgánica. La fase orgánica se seca a continuación sobre carbonato potásico. Después de evaporar el disolvente se obtiene el compuesto mencionado en el enunciado en forma de cristales blancos del p.f. 123,5 - 124,5°.

20. Ejemplo 2

7-cloro-5-metoxi-1-metil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

El trimetiloxonio-fluorborato, obtenido por reacción de 5 g de borotri fluoruro-dimetileterato (47 %) y 2,5 g de epiclorohidrina, se hace reaccionar de modo análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 con 5,57 g de 7-cloro-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-diona y se elabora. La 7-cloro-5-metoxi-1-metil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona así obtenida funde a 114-115°.



Ejemplo 3

7-cloro-5-etoxi-1-fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5. Análogo al ejemplo 1 se obtiene, por reacción de trietiloxoni fluorborato y 7,08 g de 7-cloro-1-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-diona, la 7-cloro-5-etoxi-1-fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona del p.f. 150,5 - 151,7°.

Ejemplo 4

10. 7-cloro-5-etoxi-1-etil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15. Análogo al ejemplo 1 se obtiene, por reacción de trietiloxoni fluorborato y 6,75 g de 7-cloro-1-etil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-diona la 7-cloro-5-etoxi-1-etil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona del p.f. 91 - 93°.

Ejemplo 5 Descripción de una composición de tabletas.

7-cloro-5-etoxi-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.

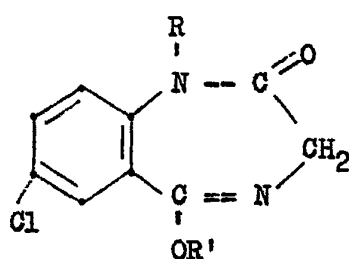


NOTA

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

5.  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
10.

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



en la cual R significa un radical alquilo con 1-4 átomos de carbono inclusive, o un radical bencilo o fenilo y R' significa un radical alquilo con 1-4 átomos de carbono inclusive, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II

15.

