

352.962



RAN 4008/115-02

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

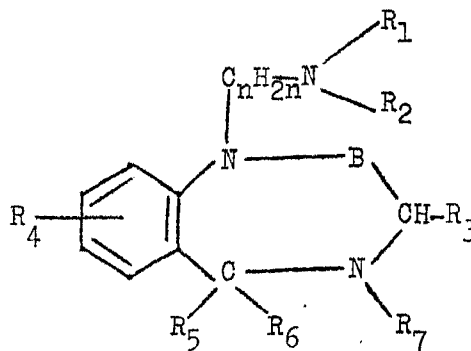
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
BENZODIACEPINA" a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-
LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento
para la preparación de derivados de benzodiazepina de la
fórmula general

5.



10.

**POOR
QUALITY**



- donde B representa un grupo carbonílico o metilénico; n es un número entero por valor de 2 a 7; R_1 representa alquilo inferior; R_2 representa hidrógeno, ciano o carbamilo; R_3 representa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo o alcanciloxilo inferior; R_4 representa halógeno, hidrógeno, alquilo inferior, nitro, ciano o trifluorometilo; R_5 representa fenilo, fenilo substituido por alquilo inferior, fenilo substituido por halógeno, fenilo substituido por nitro, o piridilo; R_6 y R_7 representan hidrógeno o, tomados juntos, un enlace CN adicional, en cuyo caso el átomo de nitrógeno en posición 4 puede llevar un átomo de oxígeno,
5. y de sus sales de adición de ácido.
10. La expresión "alquilo inferior" incluye los grupos alquílicos con 1 a 7 átomos de carbono, lo mismo de cadena lineal que de cadena ramificada, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, etc. La expresión "alcanciloxilo inferior" se refiere a las fracciones moleculares de ácido carboxílico alifático, lo mismo de cadena lineal que de cadena ramificada, como acetoxilo, propioniloxilo, butiriloxilo, etc. La expresión "halógeno" incluye el bromo, el cloro, el flúor y el yodo. En un aspecto preferido de este invento, R_4 se halla en la posición 7 y es de preferencia un substituyente de halógeno, de trifluorometilo o de nitro, Cuando R_4 es un
- 15.
- 20.
- 25.



halógeno en la posición 7, los halógenos preferidos son el cloro y el bromo.

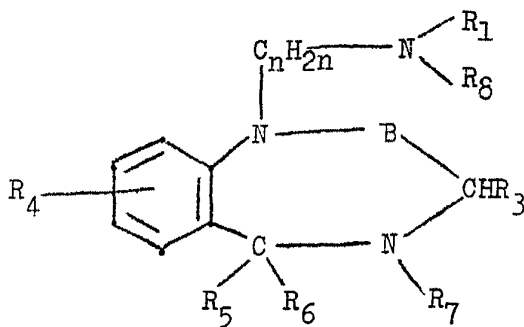
Cuando R_5 es un radical fenílico, el radical preferido es fenilo, orto-fluorofenilo u orto-clorofenilo.

5. Cuando R_5 es un radical piridílico, el radical preferido es el 2-piridilo.

10. Cuando R_3 es un radical alquílico inferior, se prefieren el metilo o el etilo; cuando R_3 es un radical alcoiloalílico inferior, se prefiere el acetoxilo. La agrupación simbólica $-C_n H_{2n}-$ representa grupos alquílicos de cadena lineal o ramificada, que contienen 2 o más átomos de carbono entre los átomos de nitrógeno unidos por ellos, como etileno, propileno, isopropileno, butileno, etc. En un aspecto preferido de este invento, n es 2 o 3.

15. El procedimiento de este invento comprende tratar un derivados de benzodiazepina de la fórmula general

20.



II

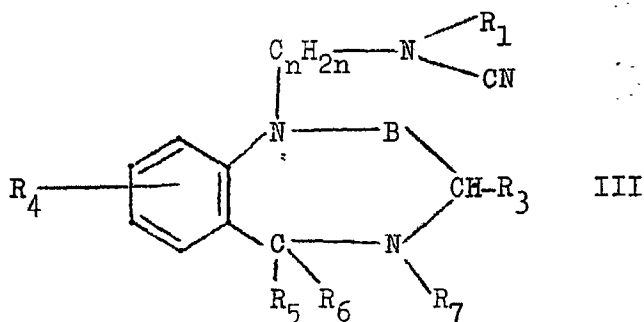


donde B, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y n tienen el mismo significado que se ha expuesto antes, mientras que R₈ representa alquilo inferior,

5. con un haluro de tricianógeno, hidrolizar, si se desea, el compuesto obtenido o tratar, si se desea, dicho compuesto con un ácido fuerte y transformar, si se desea, un producto obtenido en una sal de adición de ácido.

La reacción de un compuesto de la fórmula II con un haluro de tricianógeno da un compuesto de la fórmula general

10. ral



15.

donde R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y n tienen el mismo significado que se ha expuesto antes.

20.

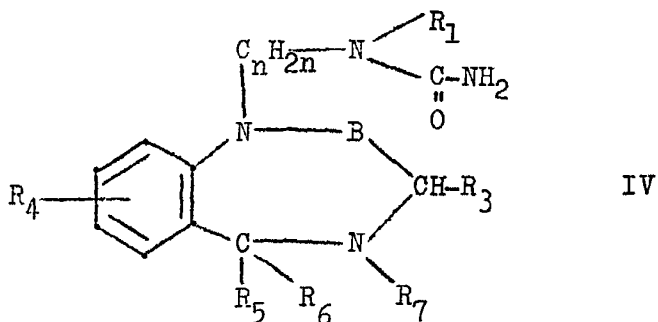
Haluros de tricianógeno apropiados son, por ejemplo, el bromuro de tricianógeno y el cloruro de tricianógeno. Por lo general, esta reacción se efectúa en presencia de un disolvente orgánico inerte. Puede utilizarse cualquiera disolvente orgánico inerte convencional. Entre los disolventes aptos para



- la finalidad de este invento se incluyen los hidrocarburos (como el benceno, el tolueno, el xileno, etc.), los hidrocarburos clorados (como el cloruro de etileno, el clorobenceno, etc.), los éteres (como el tetrahidrofurano, el éter dietílico, el dioxano, etc.) o cualquier otro disolvente adecuado. Los disolventes preferidos son el cloroformo y el benceno. Además, se prefiere por lo general efectuar esta reacción a la temperatura de reflujo del disolvente. Sin embargo, para efectuar esta reacción la temperatura y la presión no son críticas, y la reacción puede efectuarse a la temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula III, como se ha dicho antes, pueden hidrolizarse para formar compuestos de la fórmula

15.



20.

donde $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ y n tienen el mismo significado que se ha expuesto antes.



- La hidrólisis puede efectuarse con un agente hidrolizante tal como un peróxido (por ejemplo, un peróxido de hidrógeno diluido, que es una solución acuosa que contiene el 1% aproximadamente a 10% aproximadamente, en peso, de peróxido de hidrógeno) o un ácido inorgánico fuerte (como el ácido sulfúrico concentrado) o un ácido polifósforico. Si se utiliza como agente hidrolizante un peróxido, esta reacción se lleva a cabo preferentemente en medios alcalinos, a temperaturas de 15 a 45°C. Por lo general, se prefiere realizar esta hidrólisis por medios de un peróxido, a temperaturas de 20 a 40°C y en presencia de una base fuerte. Para establecer el medio alcalino de acuerdo con este invento, puede utilizarse cualquier base fuerte convencional, como un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo.
5. Entre los álcalis típicos que pueden utilizarse en esta reacción se incluyen el hidróxido sódico, el hidróxido potásico, el hidróxido cálcico y el hidróxido lítico. Además, se prefiere por lo general efectuar la hidrólisis mediante un peróxido, en presencia de un disolvente orgánico inerte. Puede utilizarse cualquiera de los disolventes inorgánicos que se han mencionado antes.
10. 15. 20.

- Los compuestos de la fórmula III anterior pueden ser también convertidos en compuestos de la fórmula IV anterior con la utilización de un ácido fuerte. Esta reacción se efectúa tratando el compuesto de la fórmula III anterior con un ácido inorgánico, de preferencia ácido sulfúrico concentra-
- 25.

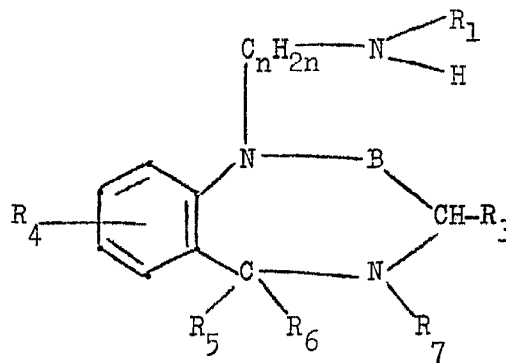


- do que tenga una concentración de ácido sulfúrico desde un 80% hasta un 95% en peso. Por lo general, esta reacción puede efectuarse desde más o menos la temperatura ambiente hasta unos 120°C. Al efectuar esta reacción con un ácido concentrado fuerte, lo mejor es que la temperatura no exceda de 120°C.
5. El motivo de ello es que el compuesto de la fórmula IV no será el producto principal que se forme a temperaturas muy elevadas. Por lo general, al utilizar ácidos inorgánicos concentrados se prefiere emplear una temperatura en la gama de unos 80 a 100°C.
- 10.

Los compuestos de las fórmulas III y IV son nuevos y se hallan dentro del ámbito de este invento.

- En otro aspecto de este invento, los compuestos de la fórmula III anterior pueden convertirse en los compuestos de la fórmula
- 15.

20.



V



donde R_1 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 y n tienen el mismo significado que se ha expuesto antes, por medio de un ácido fuerte.

- Esta reacción se lleva a cabo tratando los compuestos de la fórmula III anterior con un ácido inorgánico concentrado, a temperaturas desde unos 150°C hasta unos 210°C. Al efectuar esta reacción, se prefiere utilizar temperaturas en el intervalo de 180°C a unos 200°C. Además, al efectuar esta reacción puede utilizarse cualquier ácido concentrado, como el ácido sulfúrico o el ácido polifosfórico; se da la preferencia al ácido sulfúrico.
- 5.
- 10.

- Los compuestos de la fórmula I anterior forman sales de adición de ácido con los ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido fosfórico, el ácido bromhídrico, el ácido cítrico, el ácido sulfúrico, el ácido acético, el ácido fórmico, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido metansulfónico, el ácido p-toluensulfónico, etc. Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos de las fórmulas III y IV se incluyen también dentro del ámbito de este invento.
- 15.
- 20.

- Los compuestos de las fórmulas III y IV anteriores demuestran un grado muy alto de actividad como sedantes, relajadores musculares y anticonvulsivantes. Este alto grado de relajamiento muscular y actividad psicosedante está claramente demostrado cuando se someten a la prueba normal de
- 25.



- tamiz inclinado o a la prueba normal de choque en la rata, ratones a los que se han administrado los compuestos de las fórmulas III y IV anteriores. El alto grado de actividad sedante se demuestra claramente cuando se examinan por medio
5. de la prueba normal del gato sin anestésiar, gatos a los que se han administrado los compuestos de las fórmulas III y IV anteriores. Además, el alto grado de actividad anticonvulsivante se demuestra claramente cuando se examinan por medio de la prueba normal de electrochoque máximo ratones a
10. los que se han administrado los compuestos de las fórmulas III y IV anteriores.

- Los compuestos de las fórmulas III y IV anteriores son útiles como hipnóticos, psicosedantes, anticonvulsivos, sedantes y relajadores musculares. Los compuestos de las
15. fórmulas III y IV anteriores, lo mismo que sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, se usan en forma de preparados farmacéuticos convencionales que contienen dichos compuestos en combinación con materiales farmacéuticos convencionales, orgánicos o inorgánicos, aptos para
20. administración interna. Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de las fórmulas III y IV anteriores, lo mismo que sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse por vía parenteral u oral. Las dosificaciones pueden ajustarse a los requerimientos indi-
25. viduales; por ejemplo, estos compuestos pueden administrarse



- en dosis de 0,1 mg/kg aproximadamente a 5,0 mg/kg aproximadamente, por día. Estas dosis pueden administrarse en una forma de dosificación única o en forma de dosificación dividida. Las composiciones farmacéuticas pueden contener materiales de vehículos inertes convencionales, orgánicos e inorgánicos, como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden hallarse en formas de dosificación sólidas convencionales, como pastillas, grageas, supositorios o cápsulas; o en formas de dosificación líquidas convencionales, como soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a los expedientes farmacéuticos convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener aditivos farmacéuticos convencionales, como agentes preservadores, agentes estabilizadores, agentes humectantes, agentes emulgentes, sales para ajustar la presión osmótica, amortiguadores, etc. Asimismo pueden contener otros materiales de utilidad terapéutica.
- 5.
- 10.
- 15.
20. Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones del invento. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados, El éter utilizado en estos ejemplos fue el éter dietílico.



EJEMPLO 1

- A 4,0 g (0,0393 moles) de bromuro de cianógeno disueltos en 60 cc de cloroformo se añadió a gotas una solución de 10 g (0,0258 moles) de 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-
5. -(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona disueltos en 90 cc de cloroformo. Se sometió la mezcla reaccional a reflujo durante 4 horas utilizando un condensador de aire y luego se la enfrió hasta la temperatura ambiente. Se extrajo con 50 cc de ácido clorhídrico 2-n la solución
10. resultante, se lavó la capa clorofórmica con 50 cc de hidróxido amónico diluido y con 50 cc de solución de salmuera saturada, se la secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se la evaporó hasta sequedad. Recristalizando el residuo dos veces en metanol, se obtuvo 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-
15. -dihidro-1-(2-[N-ciano-N-etilamino]etil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en forma de varillas blancas.

EJEMPLO 2

- Se disolvió en ácido sulfúrico concentrado una solución de 2,0 g (0,0052 moles) de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-
20. -1,3-dihidro-1-(2-[N-ciano-N-etilamino]etil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y se calentó la solución a 175° durante 2 horas. Luego se enfrió la solución hasta unos 10°, se la neutralizó



- con hidróxido amónico y se la reacidificó otra vez (pH 6) con ácido sulfúrico diluido. Se recuperó por filtración el precipitado y se extrajeron los filtrados con cloroformo (2 x 50 cc). Se basificó la fase acuosa con hidróxido amónico y se extrajo
5. la solución de nuevo con cloroformo (2 x 50 cc). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron hasta sequedad.

- El aceite residual (1,1 g) contenía alrededor de 15% del material de partida (cromatografía de capa delgada, estimación visual). Se disolvió el aceite en un poco de etanol y se añadió un exceso de cloruro de hidrógeno etanólico. Luego se enfrió la solución de la sal y se añadió éter hasta que la sal se precipitó. Se obtuvo el precipitado por filtración y se recristalizó en una mezcla de metanol y éter, lo que dio
15. diclorhidrato de 7-cloro-1,3-dihidro-1-(2-etilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en forma de vari-llas de color amarillo pálido.

EJEMPLO 3

Método A

20. A una solución de 0,2 g (0,00052 moles) de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-(2-[N-ciano-N-etilamino/etil]-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 15 cc de etanol se añadió 1 cc de hidróxido sódico 1-n, seguido por 50 cc de una solución al



- 3% de peróxido de hidrógeno. Se agitó la mezcla resultante durante 4 horas y luego se la extrajo con diclorometano (2 x 50 cc). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con 40 cc de solución de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron hasta sequedad. Recristalizando el residuo en una mezcla de diclorometano/éter, se obtuvo 1-etil-1-{2[7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2-oxo-1,4-benzodiazepin-1-il]etil}urea en forma de varillas blancas.

Método B

10. Se calentó a 95° durante 5 horas solución de 0,1 g (0,00026 moles) de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-(2-[N-ciano-N-etilamino/etil]-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 4 cc de ácido sulfúrico concentrado, se la enfrió y se la virtió en hielo. Se basificó la solución con hidróxido amónico y se la extrajo con 2 x 40 cc de diclorometano.
15. Los extractos orgánicos, combinados, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron hasta sequedad. La recristalización del residuo en una mezcla de diclorometano y éter dio 1-etil-1-{2[7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2-oxo-1,4-benzodiazepin-1-il]etil}urea.
- 20.

EJEMPLO 4

- Se añadió a gotas (1 horas) una solución de 2,1 g (0,0047 moles) de clorhidrato de 3-acetoxi-7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 25 cc de cloroformo seco a una solución de 0,6 g (0,0056 moles) de bromuro de cianógeno en
- 25.



- cloroformo seco (20 cc), enfriada en un baño de hielo. Se dejó reposar la mezcla reaccional a la temperatura ambiente por 16 horas y luego se añadió despacio ácido clorhídrico 2-n (30 cc) y se barrió el recipiente de la reacción con
5. nitrógeno gaseoso en una caperuza. La mezcla resultante se sacudió en un embudo separador. Se separó la capa clorofórmica, se la lavó con agua (2 x 50 cc) y con solución de salmuera saturada, se la secó sobre sulfato sódico anhidro y se la evaporó hasta sequedad. Cristalizando el aceite ambarino residual
10. en una mezcla de metanol y éter, se obtuvo 3-acetoxi-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-(2-[N-ciano-N-etilamino]etil)2H-1,4-benzodiacépin-2-ona, en forma de prismas blancos, fundentes a 91-98°. La recrystalización del producto en la misma mezcla de disolventes dio 3-acetoxi-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-
15. -1-(2-[N-ciano-N-etilamino/etil)-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona analíticamente pura, en forma de prismas blancos, fundentes a 94-101°.

- El clorhidrato de 3-acetoxi-7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona empleado como material de partida puede prepararse así:
- 20.

- Se preparó una solución de ácido peracético enfriando hasta 10°C 25 cc de diclorometano y añadiendo 7,5 cc de peróxido de hidrógeno al 90% (0,275 moles) y una gota de ácido sulfúrico concentrado, a lo que siguió la adición a gotas de 33,6 g de anhídrido acético (0,33 moles). Luego se agitó la mezcla reaccional 10°, por 15 minutos, y a la temperatura ambiente, por 30 minutos.
- 25.



= 15 =

A continuación se añadió a gotas (en 25 minutos) la solución de ácido peracético a una solución de 72,2 g (0,25 moles) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 1,35 litros de diclorometano, a 10°.

5. Luego se dejó la mezcla reaccional en reposo a la temperatura ambiente por 4 días.

Se dividió la mezcla reaccional en tres porciones de 460 cc y se elaboró cada una de la manera siguiente: se lavó la parte alícuota con agua (3 x 400 cc), con hidróxido amónico al 10% (1 x 100 cc), con agua (2 x 300 cc), con ácido clorhídrico 2-n (1 x 250 cc), con agua (2 x 300 cc) y con una solución de salmuera saturada. Luego se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se investigó la presencia de peróxido con una solución de tiocianato potásico, heptahidrato de sulfato ferroso y ácido sulfúrico diluido, reducida con zinc. Cuando la prueba resultó negativa, se evaporó la solución hasta casi sequedad y se añadió éter. Se separó por filtración el precipitado cristalino y los productos, combinados, se recrystalizaron en una mezcla de acetona, metanol y petróleo (30-60°), lo que dio 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en forma de prismas blancos.

- 10.
- 15.
- 20.
25. Se trató con una solución de metóxido sódico en metanol (adición de 0,15 moles de NaOCH_3) una solución de



38,0 g (0,125 moles) de 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 100 cc de N,N-dimetilformamida y se la agitó a la temperatura ambiente durante una hora.

5. Luego se añadió despacio una solución toluénica de 2-cloro-N,N-dietiletilamina a la solución de derivado sódico del 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Se añadieron 100 cc más de N,N-dimetilformamida y se agitó la mezcla reaccional, turbia, a 30° por 2 horas y luego a 40° por $\frac{1}{2}$ hora. Se filtró la mezcla reaccional y se la evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite residual se distribuyó entre 300 cc de agua y 300 cc de diclorometano. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con 100 cc de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 x 300 cc) y con solución de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron hasta sequedad. Cristalizando el aceite residual en una mezcla de éter etílico y éter de petróleo (30-60°), se obtuvo 4-óxido de 7-cloro-1-[2-(dietilamino)-etil]-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, en forma de prismas blancos.
- 10.
- 15.
- 20.

La solución de 2-cloro-N,N-dietiletilamina se preparó así: se añadieron 171 g (0,25 moles) del clorhidrato a 30 g de hielo triturado. Luego se agregó hidróxido sódico 10-n



= 17 =

5. hasta pH 11 y se extrajo la solución con tres porciones de 35 cc de tolueno. Los extractos toluénicos, combinados, se filtraron en Celite, se lavaron con dos porciones de una solución de salmuera saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro.

10. Se agitó y se calentó en reflujo durante una hora una solución de 41 g (0,1 mol) de 4-óxido de 7-cloro-1-(2-(diethylamino)etil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 330 cc de anhídrido acético. Luego se evaporó la solución hasta casi sequedad y se disolvió el residuo en 200 cc de agua. Se añadió una solución de carbonato potásico al 50% hasta pH 9 y se extrajo la mezcla

15. resultante con 200 de diclorometano. El extracto diclorometánico se lavó con agua (4 x 400 cc) y con solución de salmuera saturada, se secó sobre sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad, lo que dio 49,5 g de un aceite oscuro.

20. Se disolvió el aceite en un poco de benceno y se filtró en 250 g de gel de sílice utilizando hexano como eluente, lo que dió, después de la eliminación de los disolventes, 32 g de un aceite. A continuación se eluyó la sílice con acetato de etilo, con lo que se obtuvieron, después de eliminar el disolvente, 6,1 g de un aceite. Se trituró la primera fracción con dos porciones de 100 cc de hexano hie-



viente, que se decantaron de los alquitranes residuales y se combinaron. Se añadió la solución hexánica a la segunda fracción y, evaporando hasta sequedad, se obtuvo la base de 3-acetoxi-7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, en forma de un aceite.

Se trató con un exceso de cloruro de hidrógeno anhidro una solución de 200mg de la base en éter etílico anhidro. Luego se evaporó hasta sequedad la solución etérea y se cristalizó el aceite residual en una mezcla de acetona y éter, lo que dió clorhidrato puro de 3-acetoxi-7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, en forma de prismas blancos.

EJEMPLO 5

15.

Se añadió una solución de 5,6 g (0,0534 moles) de bromuro de cianógeno en 150 cc de cloroformo a una solución de 25,4 g (0,0634 moles) de 7-bromo-1,3-dihidro-1-(3-dimetilaminopropil)-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 150 cc de cloroformo y se sometió a reflujo durante una hora la mezcla resultante. Se enfrió la mezcla reaccional, se la trató con 125 cc de ácido clorhídrico 2-n y se prepararon las dos capas.

20.



= 19 =

5. Se extrajo la solución clorofórmica con 125 cc de ácido clorhídrico 2-n, se la lavó con 125 cc de hidróxido amónico diluido, con 100 cc de agua y con 100 cc de solución de salmuera saturada y se la secó sobre sulfato sódico anhidro. La eliminación de los disolventes dio un aceite, que cristalizó en éter. La recrystalización del producto en una mezcla de diclorometano, éter y éter de petróleo (30 x 60^o) dio 7-bromo-5-(2-piridil)-1,3-dihidro-1-[3-(N-cianometilamino)propil]-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en forma de prismas blancos.

10.

EJEMPLO 6

15. Se trató con 200 cc de peróxido de hidrógeno al 3% y 10 cc de solución 1-n de hidróxido sódico una solución de 8,0 g (0,0194 moles) de 7-bromo-5-(2-piridil)-1,3-dihidro-1-[3-(N-cianometilamino)propil]-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 200 cc de etanol. Al cabo de 2 horas se añadió 1 litro de agua y se extrajo la solución con diclorometano (2 x 200 cc). Las capas orgánicas, combinadas, se lavaron con agua (3 x 250 cc), y con 100 cc de solución de salmuera saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Eliminando los disolventes, se obtuvo un aceite, que se cristalizó en una mezcla de diclorometano, etanol y éter, lo que dio 1-metil-1-[3-(7-bromo-5-(2-piridil)-1,3-dihidro-2-oxo-2H-1,4-benzodiazepin-1-il)propil]-25. -urea, en forma de prismas blancos.



= 20 =

EJEMPLO 7

- Se añadió a gotas una solución de 5,6 g (0,0534 moles) de bromuro de cianógeno en 75 cc de cloroformo a una solución
5. de 13 g (0,0355 moles) de 1-(3-dimetilaminopropil)-7-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 75 cc de cloroformo. Se sometió la mezcla reaccional a reflujo durante 3 horas, se la enfrió y se la trató con 75 cc de ácido clorhídrico 2-n. Se separaron las dos capas y se desechó un aceite
10. que era insoluble en ambas. Luego se extrajo la solución clorofórmica con 75 cc de ácido clorhídrico 2-n, se la lavó con 100 cc de hidróxido amónico diluido, con 100 cc de agua y con 75 cc de solución de salmuera saturada y se la secó
15. sobre sulfato sódico anhidro. Evaporando la solución hasta sequedad, resultaron 9 g de un aceite, que fue disuelto en benceno y filtrado en 200 g de "Florisil". La elución con 250 cc de benceno y luego con 500 cc de éter dio 1,3 g de productos secundarios, que se desecharon. Del acetato de etilo se obtuvieron 6 g de un aceite, que se cristalizó en una
20. mezcla de diclorometano y éter para obtener 7-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-1-[3-(N-cianometilamino)propil]-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, en forma de placas de color amarillo pálido.



= 21 =

EJEMPLO 8

- Se trató con 10 cc de hidróxido sódico 1-n, seguido
5. por 200 cc de peróxido de hidrógeno al 3%, una solución de 2,1 g (0,00557 moles) de 7-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-1-[3-(N-cianometilamino)propil]-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 200 cc de etanol. Luego se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas, se la vertió en 800 cc de agua y
10. se la extrajo con 2 x 150 cc de diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con 3 x 500 cc de agua y con 100 cc de solución de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron hasta sequedad. El aceite se cristalizó primeramente en una mezcla de metanol y
15. éter y por último en una mezcla de diclorometano y éter, con lo que se obtuvo 1-metil-1-[3-(7-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2-oxo-2H-1,4-benzodiazepin-1-il)propil]-urca, en forma de prismas de color amarillo pálido.

20. EJEMPLO 9

- Se añadió una solución de 1,2 g (0,0116 moles) de bromuro de cianógeno en 20 cc de cloroformo a una solución de
25. 2,9 g (0,00774 moles) de 1,3-dihidro-1-(2-dimetilaminoctil)-



- 5-fenil-7-trifluorometil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 30 cc de cloroformo y se calentó la mezcla en reflujo durante 1 1/2 horas. Luego se enfrió la mezcla reaccional y se la trató con 25 cc de ácido clorhídrico 2-n. Se separaron las
5. dos capas y la capa clorofórmica se extrajo con 25 cc de ácido clorhídrico 2-n y se lavó con 50 cc de hidróxido amónico diluido, con 50 cc de agua y con 25 cc de una solución de salmuera saturada. Luego se secó la solución sobre sulfato sódico anhidro y se la evaporó hasta sequedad, lo que dio un aceite,
10. que se disolvió en benceno y se cromatografió en 75 g de gel de sílice. Se desechó la fracción bencénica, mientras que la fracción etérea (300 cc) dio, después de la eliminación del disolvente, el producto, que se cristalizó en éter. La elución con 300 cc de acetato de etilo dio una porción adicional del
15. producto. Recristalizando en una mezcla de éter y éter de petróleo (30-60°) el producto combinado, se obtuvo 1-[2-(N-cianometilamino)etil]-1,3-dihidro-5-fenil-7-trifluorometil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, en forma de varillas blancas.

EJEMPLO 10

20.

Se trató con 1 cc de solución 1-n de hidróxido sódico, seguida por 20 cc de solución de peróxido de hidrógeno al 3%, una solución de 1,2 g (0,00311 moles) de 1-[2-(N-

25. -cianometilamino)etil]-1,3-dihidro-5-fenil-7-trifluorometil-



- 2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 50 cc de etanol. Se agitó la mezcla reaccional a la temperatura ambiente por 1 $\frac{1}{2}$ horas, se la virtió en 250 cc de agua y se la extrajo con 2 x 75 cc de diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua (3 x 75 cc) y con 75 cc de solución de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron hasta sequedad. El residuo, recristalizado en una mezcla de diclorometano y éter, dio 1-metil-1-[2-(7-trifluorometil-5-fenil-1,3-dihidro-2-oxo-2H-1,4-benzodiazepin-1-il)etil]urea, en forma de prismas blancos.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 11

Se preparó una formulación para pastillas de 225 mg que contenía los ingredientes siguientes:

	<u>Por pastilla</u>
15. 1-etil-1-[2-[7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2-oxo-1,4-benzodiazepin-1-il]etil]urea	5,00 mg
Dihidrato de fosfato dicálcico, sin moler	195,00 mg
Almidón de maíz	24,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
20. Peso total	<hr/> 225,00 mg



El procedimiento empleado para preparar la formulación para pastillas fue el siguiente:

Se mezclaron entre sí el ingrediente activo y el almidón de maíz y se pasó la mezcla por un tamiz con los mazos hacia delante. Esta mezcla previa se combinó luego con el fosfato dicálcico y con la mitad del estearato de magnesio, se pasó por un tamiz con las cuchillas hacia delante y se formaron trociscos. Los trociscos se pasaron por una placa a velocidad lenta y con las cuchillas hacia delante y se agregó el resto del estearato magnésico. Luego se combinó la mezcla y se la comprimió.

Se formuló de la misma manera una pastilla de 225 mg utilizando 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-(2-[N-ciano-N-etilamino]etil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona como ingrediente activo.

EJEMPLO 12

Se preparó una formulación parenteral de 10,000 cc que contenía los ingredientes siguientes:

	<u>Por cc</u>
20. 1-etil-1- { 2-[7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2-oxo-1,4-benzodiazepin-1-il]-etil}-urea	0,5 mg
Propilenglicol	0,4 cc
Alcohol bencílico (sin benzaldehído)	0,015 cc



Etanol al 95%		0,10 cc
Benzoato sódico		48,8 mg
Acido benzoico		1,2 mg
Agua para inyección c.s.	hasta	1,0 cc

5. El procedimiento empleado para preparar la fórmula-
ción parenteral fue el siguiente:

Se disolvieron en 150 cc de alcohol bencílico los
5 g del ingrediente activo y se añadieron 4000 cc de propi-
lenglicol y 1000 cc de etanol. Se disolvieron en la mezcla
10. anterior los 12 g de ácido benzoico y se agregaron los 488 g
de benzoato sódico disueltos en 3000 cc de agua para inyec-
ción. Se ajustó la solución al volumen final de 10,000 cc con
agua para inyección, se la filtró en una candelilla Selas 02,
se la envasó en ampollas de tamaño apropiado, se gasificó con
15. N₂ y se cerraron las ampollas. Luego se mantuvieron éstas en
la autoclave a 10 psi durante 30 minutos.

Se preparó una formulación parenteral de 10,000 cc
de la misma manera utilizando como ingrediente activo 7-cloro-
-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-(2-[N-ciano-N-etilamino]etil)-
20. -2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.



EJEMPLO 14

Se preparó una formulación para supositorios de 1,3 gramos que contenía los ingredientes siguientes:

	<u>Por supositorio de 1,3 g</u>
5. 1-etil-1-{2-[7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2-oxo-1,4-benzodiazepin-1-il]-etil}-urea	0,010 g
Manteca de cacao-derivado de coco con punto de fusión de 35 a 37°	1,245 g
10. Cera de carnauba	0,045 g.

El procedimiento empleado para preparar la formulación para supositorios fue el siguiente:

- Se fundieron la manteca de cacao y la cera de carnauba en un recipiente de tamaño apropiado, forrado de vidrio (puede usarse también el acero inoxidable), se mezcló bien y se enfrió hasta 45°C. Se añadió la 1-etil-1-{2-[7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2-oxo-1,4-benzodiazepin-1-il]-etil}-urea, reducida previamente a un polvo fino y sin grumos, y se agitó hasta dispersión completa y uniforme. Se vertió la mezcla en moldes para supositorios y se formaron supositorios de un peso individual de 1,3 g. Se enfriaron los supositorios y se secaron de los moldes. Luego se envolvieron individualmente en papel de cera para embalaje (puede usarse también hoja de estaño).



Se preparó una formulación para supositorios de 1,3 gramos de la misma manera utilizando como ingrediente activo 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-(2-[N-ciano-N-etilamino]etil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

= . . =

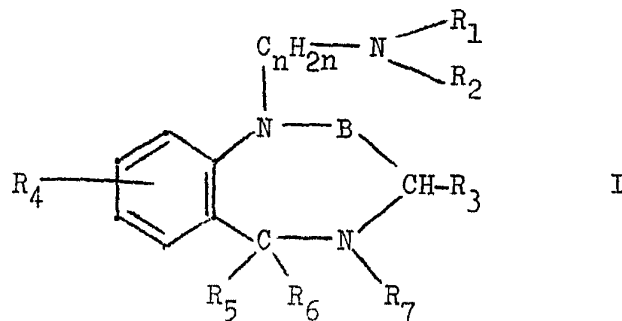


REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes U.S.A., seriales núms. 632.529 del 21.4.67 y 677.092 del 23.10.67, existiendo en ellas unidad de invención.

1. Procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina, de la fórmula general

5.



10.

donde B representa un grupo de carbonilo o de metileno; n es un número entero por valor de 2 a 7; R_1 representa alquilo inferior; R_2 representa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo o alcanoloxilo inferior; R_4 representa halógeno, hidrógeno,

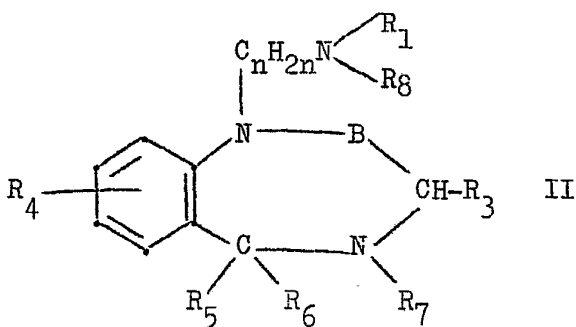
15.

alquilo inferior, nitro, ciano o trifluorometilo; R_5 representa fenilo, fenilo substituido por alquilo inferior, fenilo substituido por halógeno,



- fenilo substituido por nitro, o piridilo; y R_6 y R_7 representan hidrógeno o, tomados juntos, un enlace CN adicional, en cuyo caso el átomo de nitrógeno en posición 4 puede llevar un átomo de oxígeno,
5. y de sus sales de adición de ácido, caracterizado por hacerse reaccionar un derivado de benzodiazepina de la fórmula general

10.



15. donde R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y n tienen el mismo significado que se ha expuesto antes, mientras que R_8 representa alquilo inferior,
20. con un haluro de triclorógeno, hidrolizarse, si se desea, el compuesto obtenido o tratarse, si se desea, dicho compuesto con un ácido fuerte y transformarse, si se desea, un producto obtenido en una sal de adición de ácido.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que la reacción con un haluro de triclorógeno se efectúa en presencia de un disolvente orgánico inerte, a la temperatura de reflujo de dicho disolvente.



- 3.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado en que la hidrolización se efectúa con un peróxido diluido, a temperatura de 15°C a 45°C.
5. 4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado en que la hidrolización se efectúa con un ácido fuerte concentrado, a temperatura de unos 80°C a 100°C.
10. 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado en que el tratamiento con un ácido fuerte se efectúa con un ácido inorgánico concentrado, a temperatura de unos 150° a 210°C.
- 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 ó 5, caracterizado por usarse ácido sulfúrico concentrado.
15. 7.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en que B es un grupo carbonílico.
- 8.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado en que R₄ se halla en posición 7 y representa halógeno, trifluorometilo o nitro.
20. 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado en que R₄ es cloro o bromo.
- 10.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado en que R₃ es fenilo, orto-fluorofenilo, orto-clorofenilo o 2-piridilo.
25. 11.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones



1, 2 y 7 a 10, caracterizado por hacerse reaccionar 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona con bromuro de triclanógeno.

5. 12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 6, caracterizado en que el compuesto obtenido según la reivindicación 11 se trata con ácido sulfúrico concentrado.

10. 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, caracterizado en que el compuesto obtenido según la reivindicación 11 se trata con peróxido de hidrógeno o con ácido sulfúrico concentrado.

15. 14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 7 a 10, caracterizado por tratarse 7-bromo-1,3-dihidro-1-(3-dimetilaminopropil)-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona con bromuro de triclanógeno.

15. 15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado en que el compuesto obtenido según la reivindicación 14, se trata con peróxido de hidrógeno.

20. 16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 7 a 10, caracterizado por tratarse 1,3-dihidro-1-(2-dimetilaminoetil)-5-fenil-7-trifluorometil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona con bromuro de triclanógeno y tratarse con peróxido de hidrógeno el compuesto así obtenido.

25. 17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 7 a 10, caracterizado por tratarse 1-(3-dimetilamino-propil)-7-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzo-



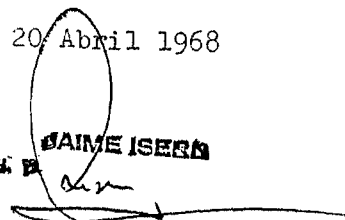
diacepin-2-ona con bromuro de triclanógeno.

18. Procedimiento para la preparación de derivados de benzodiacepina.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 33 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 20 Abril 1968

p.a.


D. JAIME ISERA

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ