



RAN 4008/119

357029

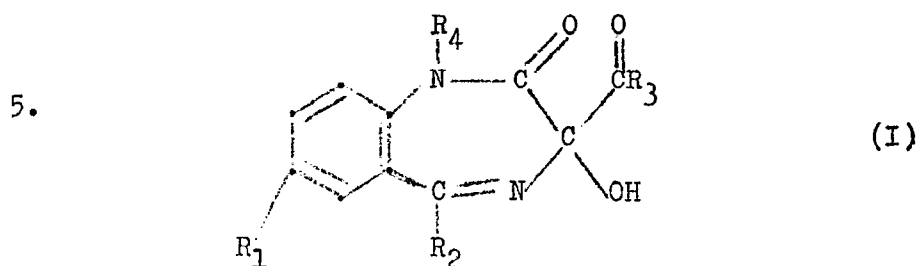
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

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

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de  
benzodíacepina 3-substituidos de la fórmula general



10. en la que R<sub>1</sub> representa hidrógeno, halógeno,  
trifluorometilo, nitro o amino; R<sub>2</sub> es alquilo,



- alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, piridilo, fenilo o fenilo substituido por halógeno;  $R_3$  es alcoxilo, benciloxilo, feniloxilo, amino, dialquilamino o alquiltio; y  $R_4$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, alquenilo, alquinilo, monoalquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo,

10. y a las sales de adición de ácido de los miembros de los compuestos anteriores que tienen caracter básico, a las sales alcalinas, alcalinotérreas, amónicas, alquilamónicas, dialquilamónicas y trialquilamónicas de ácido 3-carboxílico y a los compuestos descarboxilados.

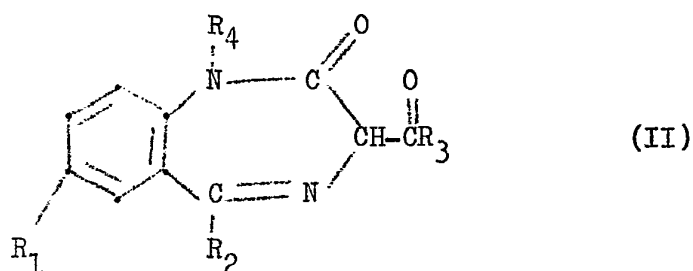
15. La expresión "alquilo" (sola o en combinaciones tales como "alcoxilo") se refiere, en la forma en que se usa en esta descripción, a grupos hidrocarburos saturados de cadena lineal o de cadena ramificada, con 1 a 7, y preferentemente 1 a 4, átomos de carbono. Ejemplos de grupos de "alquilo" son metilo, etilo, isopropilo, etc. Las expresiones "alquenilo" y "alquinilo" se refieren, de manera semejante, a grupos hidrocarburos insaturados de cadena lineal o de cadena ramificada, con 1 a 7, y preferentemente 1 a 4, átomos de carbono. Ejemplos apropiados son alilo, metalilo, propargilo, etc. La expresión "halógeno" incluye todos los cuatro halógenos, o sea flúor, cloro, bromo y yodo. La expresión "cicloalquilo" denota grupos tales como ciclopropilo,



ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El procedimiento de este invento comprende tratar un compuesto de la fórmula

5.



10.

donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen el mismo significado que antes,

15. con aire u oxígeno, en presencia de una base, y, si se desea, someter el compuesto obtenido a una o más de las etapas de reacción elegidas entre: a) alquilar, alquenilar o alquini- lar un compuesto l-insustituido; b) nitrar un compuesto que está insustituido en la posición 7; c) saponificar un éster o una amida de un ácido 3-carboxílico para formar la respectiva sal de ácido carboxílico; d) descarboxilar un ácido 3-carboxílico o una sal respectiva; y e) transformar un compuesto básico en una sal de adición de ácido.
- 20.

- Una modalidad preferida de este procedimiento implica la preparación de compuestos de la fórmula I en los que  $R_1$  es halógeno,  $R_2$  es fenilo, fenilo sustituido por
- 25.



halógeno o piridina,  $R_3$  es alcoxilo y  $R_4$  es hidrógeno o alquilo. Cuando  $R_2$  es fenilo substituido por halógeno, el substituyente se halla situado de preferencia en la posición orto del anillo fenílico.

5.

En una modalidad más preferida de este procedimiento, se obtienen los compuestos de la fórmula I en los que  $R_1$  es cloro,  $R_2$  es fenilo,  $R_3$  es alcoxilo y  $R_4$  es hidrógeno o alquilo. Una modalidad de las más preferidas

10.

implica la preparación de compuestos de la fórmula I en los que  $R_1$  es cloro,  $R_2$  es fenilo,  $R_3$  es etoxilo y  $R_4$  es hidrógeno o metilo.

15.

El procedimiento de oxidación que se ha descrito antes se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico inerte, tal como éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano), alcoholes (por ejemplo, alcanoles inferiores como el etanol) o mezclas respectivas. Aunque la temperatura y la presión no son condiciones de reacción críticas, lo más conveniente es realizar el procedimiento aquí descri-

20.

to a temperatura en el intervalo entre más o menos  $-20^{\circ}$  C y la temperatura ambiente y con presión atmosférica o elevada. Las bases que pueden usarse en la práctica de este procedimiento de oxidación son, por ejemplo, alcóxidos alcalinos como el metóxido sódico, hidruros alcalinos, amidas alcalinas e hidróxidos alcalinos, como el hidróxido sódico. Debe

25.

señalarse, sin embargo, que el uso de un hidróxido alcalino



en el procedimiento de oxidación puede dar por resultado la saponificación y la formación simultánea de una sal de ácido 3-carboxílico.

5. Los compuestos de la fórmula I en los que  $R_4$  es un grupo de alquilo, mono- o di-alquilaminoalquilo, alqueni-  
lo o alquinilo pueden prepararse también convenientemente a partir de los respectivos compuestos de la fórmula I en los que  $R_4$  es hidrógeno, si se trata dicho compuesto de  
10. la fórmula I con un agente alquilante, alquenilante o alquinilante según sea el caso. La alquilación, alquenilación o alquinilación deseada puede llevarse a cabo fácilmente tratando el compuesto de la fórmula I de  $R_4 =$  hidrógeno y en el que el grupo 3-hidroxílico está protegido, ya sea  
15. con una amida alcalina (por ejemplo, amida lítica), ya sea con un hidruro alcalino (por ejemplo, hidruro sódico), ya sea con un alcoholato alcalino (por ejemplo, metóxido sódico), en presencia de un disolvente orgánico inerte (como tolueno, dimetilformamida, etc.), y procediendo a conti-  
20. nuación a tratar el derivado alcalino con el agente alquilante, alquenilante o alquinilante apropiado. Grupos protectores idóneos son, por ejemplo, los grupos de alcancilo, aroilo o aralcancilo.

25. Los agentes de alquilación apropiados incluyen, por ejemplo, los sulfatos de dialquilo tales como el sulfa-



- to de dimetilo, los haluros de alquilo tales como el yoduro de metilo, los derivados de arilsulfonilo tales como los ésteres tosílicos, los derivados de alquilsulfonilo tales como los ésteres mesílicos o los diazoalcanos tales como el
5. diazometano; los agentes de alquenilación apropiados incluyen por ejemplo, los haluros de alquenilo tales como el bromuro de alilo y similares. Los agentes de alquinilación apropiados incluyen, por ejemplo, los haluros de alquinilo tales como el bromuro de propargilo.
10. Los compuestos de la fórmula I en los que  $R_1$  es nitro pueden también prepararse convenientemente por nitración de respectivos compuestos de la fórmula I en los que  $R_1$  es hidrógeno, utilizando métodos bien conocidos en la práctica (por ejemplo, con ácido nítrico/ácido sulfúrico o con
15. ácido sulfúrico y nitrato potásico).
- Los ésteres de ácido 3-carboxílico y las amidas de ácido 3-carboxílico de la fórmula I pueden saponificarse para convertirlos en las respectivas sales de ácido 3-carboxí
20. lico según métodos conocidos; por ejemplo, por tratamiento con hidróxidos alcalinos (como el hidróxido sódico), hidróxidos alcalinotérreos o bases orgánicas terciarias. Las respectivas sales amónicas, monoalquilamónicas o dialquilamónicas pueden prepararse por cambio de sales. La preparación de
25. estas sales se efectúa convenientemente en un disolvente



en el que la sal resultante sea insoluble y se precipite. Las sales preferidas de este invento incluyen las sales alcalinas.

- Las sales de ácido 3-carboxílico anteriores pueden,
5. en otro aspecto más de este invento, descarboxilarse. La descarboxilación se produce despacio con el reposo, más rápidamente si se calienta y espontáneamente, en parte, si se acidifica.
10. Estos compuestos descarboxilados pueden obtenerse también directamente, es decir, sin aislar de los compuestos respectivos de la fórmula general II el éster de ácido 3-carboxílico o la amida de ácido 3-carboxílico de la fórmula I.
15. Los compuestos básicos de la fórmula I forman sales de adición de ácido con ácidos orgánicos e inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido maleico, etc., utilizando procedimientos que en la actualidad están bien establecidos en la práctica.
20. Los compuestos de la fórmula I, sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sus sales alcalinas, alcalinotérreas, amónicas, alquilamónicas, dialquilamónicas y trialquilamónicas de ácido 3-carboxílico
- 25.



tienen actividad farmacológica y son útiles anticonvulsivos, relajadores de la musculatura, tranquilizantes y sedantes.

La actividad anticonvulsiva se muestra en los ratones utilizando la prueba del pentametilentetrazol. Por

5. ejemplo, la sal sódica del ácido 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-3-hidroxi-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico tiene una  $DL_{50}$  5,000 (p.o.), mientras que, cuando se le administra a los ratones en dosis orales, este compuesto tiene una  $DE_{50}$  de 3 mg/kg en dicha prueba. En contraste
10. con ello, el fenobarbital, un anticonvulsivo y sedante reconocido, manifiesta una  $DE_{50}$  de 70 mg/kg.

La actividad relajadora de la musculatura puede demostrarse en la prueba de la varilla giratoria. Por ejemplo, dicha sal sódica de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-

15. -3-hidroxi-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, administrado a los ratones en dosis orales en la mencionada prueba, despliega una  $DH_{50}$  de 8 mg/kg.

- Los compuestos de la fórmula I, sus sales de adición
20. de ácido farmacéuticamente aceptables y las sales alcalinas, alcalinotérreas, amónicas, alquilamónicas, dialquilamónicas y trialquilamónicas de ácido 3-carboxílico pueden usarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que contengan dichos compuestos o sus sales en
25. mezcla con un material de vehículo farmacéutico inerte,



- orgánico o inorgánico, apto para aplicación enteral o parenteral, como por ejemplo agua, gelatina, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, etc. Los preparados farmacéuticos
5. pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Pueden estar esterilizados y pueden contener aditivos, tales como agentes preservadores, estabilizadores, humectantes o emulgentes
  10. y/o sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener otras sustancias de valor terapéutico.

- Los regímenes apropiados de dosificación oral de los compuestos de la fórmula I, una cantidad equivalente de una sal respectiva farmacéuticamente aceptable o un compuesto de la fórmula Ia comprenden, en los mamíferos de sangre caliente, de 0,1 mg/kg aproximadamente por día a 10,0 mg/kg aproximadamente por día. Sin embargo, para cualquier sujeto particular, el régimen específico de dosificación debe ajustarse según las necesidades individuales y el juicio profesional de quien administre o fiscalice la administración de tales compuestos. Debe entenderse que las dosis expuestas aquí son ejemplos solamente y que no pretenden en absoluto limitar el alcance o la práctica de este invento.
- 15.
  - 20.

25. Los ejemplos no limitativos que siguen ilustran el



invento con más detalle. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados, a menos que se advierta otra cosa.

5. EJEMPLO 1

10. Se añadió una solución de 9 g de éster etílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto a una solución de 0,5 g de sodio en 50 cc de alcohol absoluto. Por la mezcla reaccional, de color amarillo, se hizo pasar durante 4 horas una corriente de aire seco, exento de CO<sub>2</sub>, mientras se agitaba enérgicamente. La solución, que se volvió más clara, se trató con 15 cc de ácido acético 2-n y se concentró por medio de un evaporador giratorio. El 15. residuo se recogió en agua y cloruro de metileno, y la fase de cloruro de metileno se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. Del residuo cristalizó éster etílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-3-hidroxi-1-metil-2-oxo-5-20. -fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, de punto de fusión 170-172°. Después de recristalización en alcohol/éter, se obtuvo un producto con punto de fusión de 174-176°.

EJEMPLO 2

25. Se mezcló una solución de 6,85 g de éster etílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazep-



- pin-3-carboxílico en 75 cc de tetrahidrofurano absoluto con una solución de 1 g de sodio en 50 cc de alcohol absoluto. Por la solución, intensamente agitada, se hizo pasar durante 12 horas una corriente de aire seco, exento de CO<sub>2</sub>. Después de añadir 40 cc de ácido acético 2-n, se concentró la mezcla por medio de un evaporador giratorio y se recogió el residuo en agua y cloruro de metileno. Después de lavar con agua y solución de bicarbonato la fase de cloruro de metileno se la secó sobre sulfato sódico y se la evaporó en vacío. Del residuo, recogido en éter, se separó material cristalino. Después de cromatografiar éste en 200 g de gel de sílice, utilizando como sistema disolvente una mezcla de cloruro de metileno y acetato de etilo (2:1), se obtuvo éster etílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, con punto de fusión de 190-193°.

### EJEMPLO 3

- Se agitaron 9,3 g de éster etílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-3-hidroxi-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico en una mezcla de 90 cc de dioxano, 75 cc de agua y 13,75 cc de sosa cáustica 2-n, a 25° y durante 24 horas. Se amortiguó la solución hasta pH 7-8 por adición de ácido acético 2-n y se la extrajo por tres veces con 200 cc de éter, para separar el dioxano y el material no saponificado. La fase acuosa, filtrada, se con-



- centró hasta 30 g, a 20-30°, por medio de un evaporador giratorio, y el concentrado se trató con acetona hasta cristalización incipiente. Después de enfriar hasta -5°, se separaron los cristales filtrando por succión, se lavaron con
5. una pequeña cantidad de mezcla fría de acetona/agua y de acetona y se secaron a 25° (12 mm de Hg). Después de recristalizar en agua/acetona y de secar por 2 horas a 25° (0,02 mm de Hg), se obtuvo la sal sódica del ácido 7-cloro-2,3-dihidro-
10. -1-metil-3-hidroxi-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, con punto de fusión de 220-225° (descomposición).

EJEMPLO 4

15. Se agitaron 10,8 g de éster etílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico en una mezcla de 150 cc de dioxano, 100 cc de agua y 16,5 cc de sosa cáustica 2-n, a 25° y por 120 horas. Se amortiguó la mezcla reaccional hasta pH 7-8
20. por adición de ácido acético 2-n y se la extrajo por dos veces con 200 cc de éter cada vez y por tres veces con 100 cc de cloruro de metileno cada vez. La fase acuosa, filtrada, se concentró en vacío a temperatura de 25 a 30°, con lo cual empezó a cristalizar la sal sódica del ácido 7-cloro-
25. -2,3-dihidro-3-hidroxi-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico. Después de enfriar hasta 0°, se separó la



sal filtrando por succión, se la lavó con una pequeña cantidad de mezcla fría de agua y metanol, se la secó en vacío (12 mm de Hg), se la recrystalizó en agua y se la volvió a secar en vacío (0,02 mm de Hg) a 25° y por doce horas.

5.

EJEMPLO 5

Se suspendieron 1,8 g de éster etílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico en 50 cc de alcohol y se trató la suspensión con 4 cc de potasa cáustica el 50%. El material suspendido entró entonces en disolución. Al cabo de 48 horas, se separó, filtrando por succión, la sal dipotásica de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico que había cristalizado y se la lavó con alcohol. Se disolvió esta sal dipotásica en 30 cc de agua y se tituló la solución con 4 cc de ácido clorhídrico 2-n. A pH 7-8, se precipitó la sal monopotásica y, prosiguiendo la acidificación, se obtuvo una mezcla de ácido libre y 7-cloro-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina. Para la descarboxilación completa fue necesario agitar la suspensión a 25° por 6 horas más. Se separó el material cristalino filtrando por succión y se le recrystalizó en alcohol. Se obtuvo así 7-cloro-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 205-210°.



EJEMPLO 6

5. Se mezclaron 25 mg de 3-carboxilato sódico de 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-3-hidroxi-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina con 158 mg de lactosa y 37 mg de almidón de maíz, en mezcla. Se pasó la mezcla por una desmenuzadora y se devolvió a la mezcladora el polvo mezclado, donde se combinaron con él 5 mg de talco. Luego se envasó la composición en cápsulas de gelatina dura.

10.

EJEMPLO 7

15. Se agitó con calentamiento, hasta homogeneización, una mezcla que contenía 1,80 g de 3-carboxilato sódico de 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-3-hidroxi-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, 81,7 g de monoestearato de propilenglicol, 1,5 g de cera de abejas, 8,00 g de vaselina, 2,0 g de "Tween 80" y 5,0 g de estearato de polietilenglicol. Se enfrió hasta 45-50° la mezcla resultante y se la virtió en moldes para supositorio. Cada supositorio contenía 25 mg de la sustancia activa.

20.

EJEMPLO 8

25. Se mezclaron 20 mg de 3-carboxilato sódico de 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-3-hidroxi-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina con 133 mg de almidón de maíz y 300 mg



de lactosa. Se humedeció la mezcla con 12 mg de gelatina (solución al 10%) y se fragmentó el sólido en partículas groseras de 6 mm. Se secaron estos gránulos a 43°, se desmenuzaron hasta finura apropiada (1 mm) y luego se mezclaron con

5. 10 mg de talco, 15 mg de almidón de maiz y 10 mg de estearato magnésico. El producto resultante se comprimó en pastillas de 50 mg. Cada pastilla contenía 2 mg de substancia activa.

EJEMPLO 9

10. Se envasaron en ampollas dobles, de las que una contiene 21 compuesto activo y la otra el agua necesaria para hacer la solución, 25 mg de la sal sódica del ácido 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-3-hidroxi-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico y 5 cc de agua para inyección.
15. Luego se cerraron las ampollas y se esterilizaron a 124° durante 2 horas.

- - - - -



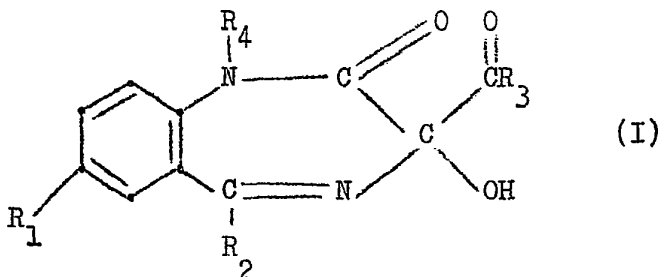
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 11.227/67 del 9 de Agosto de 1967.

5.

1. Procedimiento para la preparación de compuestos benzodiacépinicos de la fórmula

10.

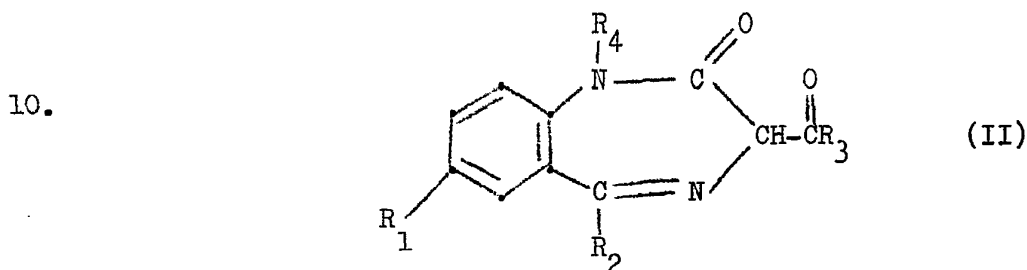


15.

en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro o amino; R<sub>2</sub> es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, piridilo, fenilo o fenilo substituido por halógeno; R<sub>3</sub> es alcoxilo, benciloxilo, feniloxilo, amino, dialquilamino o



- alquiltio; y  $R_4$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, alquenilo, alquinilo, monoalquil-aminoalquilo o dialquilamino-alquilo, las sales de adición de ácido de los compuestos básicos, las sales alcalinas, alcalinotérreas, amónicas, alquilamónicas, dialquilamónicas y trialquilamónicas de ácido 3-carboxílico y los compuestos descarboxilados, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula
- 5.



15. donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,
20. con aire u oxígeno, en presencia de una base, y, si se desea, someterse el compuesto obtenido a una o más de las etapas de reacción tomadas de: a) alquilar, alquenilar o alquinilar un compuesto 1-insustituido; b) nitrar un compuesto que está insustituido en la posición 7; c) saponificar un éster o una amida de un ácido 3-carboxílico, para formar la respectiva sal de ácido carboxílico; d) descarboxilar un ácido 3-carbo-



xílico o una sal respectiva; y e) transformar un compuesto básico en una sal de adición de ácido.

5. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por utilizarse en concepto de material de partida el éster etílico de ácido 7-cloro-1,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico.

10. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por usarse en concepto de material de partida el éster etílico del ácido 7-cloro-1-metil-1,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por usarse en concepto de material de partida el éster etílico del ácido 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-1,3-dihidro-2-oxo-2H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico.

15. 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por usarse en concepto de material de partida el éster etílico del ácido 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2-oxo-2H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico.

20. 6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por introducirse un grupo metílico o dietilaminoétilico en el éster etílico de ácido 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico.



7. Procedimiento para la preparación de compuestos benzodiazepínicos.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 19 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 8 de Agosto de 1968

p.a.

JAIMÉ ISERN

E. F.

Ministro JOSÉ RODRÍGUEZ