



RAN 4008/121

357,030

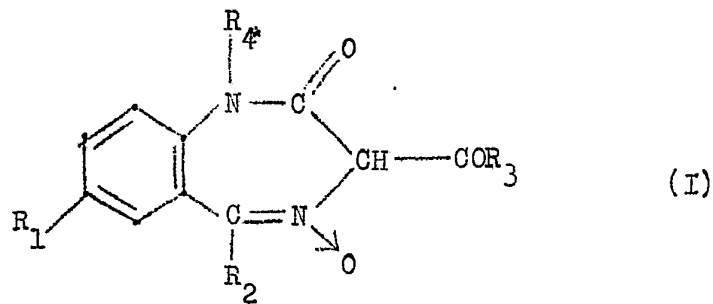
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

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

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados benzo-
diacepínicos de la fórmula general



10. en la que R₁ es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro o amino; R₂ es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, piridilo, fenilo o fenilo sustituido por halógeno; R₃ es alcoxilo, benciloxilo, feniloxilo, amino, dialquilamino o alquiltio; y R₄ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, ciclo-alquilo, cicloalquilo-alquilo, monoalquilaminoalquilo o dialquilamino-alquilo,

15. 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 carboxílico, a los compuestos desoxigenados que llevan un grupo alcanoiloxílico, aroiloxílico o aralcanoiloxílico en la posición 3

20. y a un procedimiento para la preparación de estos compuestos, de los compuestos desoxigenados que llevan un grupo hidroxílico en la posición 3 y de los respectivos compues-

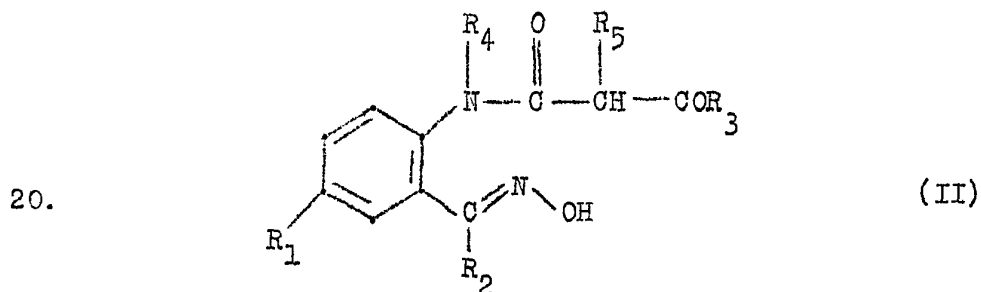


tos descarboxilados.

- La expresión "alquilo" (sola o en combinaciones tales como "alcoxilo") se refiere, en la forma como se usa en esta descripción, a grupos hidrocarburos saturados de cadena lineal y de cadena ramificada que tienen 1 a 7 y preferentemente 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos son metilo, etilo, isopropilo, etc. Las expresiones "alquenilo" y "alquinilo" se refieren, de manera semejante, a grupos de hidrocarburo insaturado de cadena lineal y de cadena ramificada que tienen de 1 a 7, y preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, tales como 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.
- 5.
- 10.
- 15.

El procedimiento de este invento comprende:

- 1) ciclizar una beta-oxima de la fórmula

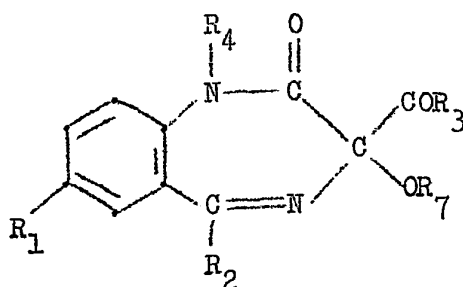


donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el mismo significado



- que se ha expuesto antes, mientras que R_5 es un grupo partiente,
- en presencia de un agente básico o ácido, y si se desea, someter el compuesto obtenido a una o más de las etapas, de reacción elegidas entre:
5. a) alquilar, alquenilar, alquinilar un compuesto que está insustituido en la posición 1,
b) nitrar un compuesto que está insustituido en la posición 7.
10. c) convertir los grupos amínicos en grupos de halógeno,
d) saponificar un éster o una amida de ácido 3-carboxílico para formar una sal de ácido 3-carboxílico,
e) descarboxilar una sal de ácido 3-carboxílico o el
15. respectivo ácido liberado de ella,
f) desoxigenar una nitrona obtenida, para formar el respectivo compuesto 4-desoxílico,
g) convertir una nitrona de la fórmula I en un compuesto de la fórmula

20.

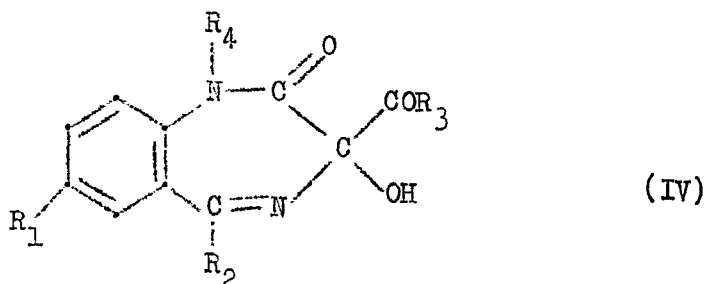


(III)



donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el mismo significado que se ha expuesto antes, mientras que R_7 es alcancilo, arcoilo o aralcancilo,

- h) hidrolizar un compuesto obtenido, de la fórmula general III, para formar un compuesto de la fórmula general
- 5.



10. donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

i) transformar un compuesto básico en una sal de adición de ácido o

2) oxidar un respectivo compuesto 4-deoxílico.

15. Una modalidad preferida de este invento atañe a la preparación de los compuestos de la fórmula I en los que R_1 es halógeno o nitro, R_2 es fenilo, fenilo sustituido por halógeno o piridina, R_3 es alcoxilo y R_4 es hidrógeno, alquilo o dialquilaminoalquilo. Cuando R_2 es un grupo fenílico
20. sustituido, el sustituyente del anillo fenílico está situado de preferencia en la posición orto.



Una modalidad particularmente preferida implica la preparación de compuestos en los que R_1 es cloro o nitro, R_2 es fenilo, R_3 es etoxilo y R_4 es hidrógeno o metilo, y de los respectivos compuestos 3-descarboxilados.

5. El grupo partiente denotado por R_5 en la fórmula II anterior puede ser halógeno, un grupo arilsulfonílico (como el grupo tosiloxílico), un grupo alquilsulfonílico (como el grupo mesiloxílico) o un compuesto de nitrógeno cuaternario (como un grupo trialquilamónico).
10. La ciclización de una beta-oxima de la fórmula II para formar una nitrona de la fórmula I puede efectuarse convenientemente en presencia de una base orgánica o inorgánica o de una resina básica cambiadora de iones. Las bases orgánicas apropiadas incluyen, por ejemplo, los alcoholatos alcalinos (como el metilato sódico o el fenolato sódico), la piridina, las aminas (como la trietilamina), etc. Las bases inorgánicas apropiadas incluyen, por ejemplo, el amoníaco, los bicarbonatos (como el bicarbonato sódico), los carbonatos (como el carbonato sódico o el carbonato potásico), etc. Sin embargo, la ciclización puede efectuarse también en presencia de un ácido orgánico (como, por ejemplo, ácido acético) o de un ácido mineral (como, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico etc). La reacción ciclizante se efectúa de conveniencia en un
20. disolvente orgánico inerte, como un alcohol (por ejemplo,
- 25.



- metanol o etanol), un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado, homogéneamente o en dos fases (por ejemplo, en cloruro de metileno y una fase acuosa). Es deseable realizar la ciclización a temperatura en el intervalo entre 0 y 100°C, y de preferencia a más o menos la temperatura ambiente y con presión atmosférica, aunque pueden emplearse presiones superiores a la atmosférica si se desea.
- 5.

- En otra modalidad de este invento, los compuestos de la fórmula I en los que R_4 es alquilo, mono- o di-alquilaaminoalquilo, alquenoilo o alquinoilo pueden prepararse también por tratamiento de un compuesto de la fórmula I en el que R_4 es hidrógeno con un agente alquilante, alquenoilante o alquinoilante apropiado. La alquilación o alquenoilación pueden realizarse convenientemente tratando en primer término el compuesto de la fórmula I en el que R_4 es hidrógeno con una amida alcalina (por ejemplo, amida lítica), con un hidruro alcalino (por ejemplo, hidruro sódico) o con un alcoholato alcalino (por ejemplo, metóxido sódico), en presencia de un disolvente orgánico inerte (como tolueno, dimetilformamida, etc.) y tratando a continuación con un agente alquilante, alquenoilante o alquinoilante el derivado alcalino así obtenido. Agentes alquilantes apropiados son, por ejemplo, los sulfatos de dialquilo (como el sulfato de dimetilo), los haluros de alquilo (como el yoduro de metilo), los derivados de arilsulfonilo (como los ésteres tosílicos), los derivados de alquil-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



sulfonilo (como los ésteres mesílicos) o los diazoalcanos (como el diazometano); agentes de alquenilación apropiados son, por ejemplo, los haluros de alqueno (como el bromuro de alilo), etc. Agentes de alquiniación apropiados son, por ejemplo, los haluros de alquino (como el bromuro de propargilo).

10. En otro aspecto de este invento, los compuestos de la fórmula I en los que R_1 es nitro pueden prepararse también nitrando un compuesto respectivo de la fórmula I en el que R_1 es hidrógeno con empleo de métodos bien conocidos en la práctica (por ejemplo, con ácido nítrico-ácido sulfúrico o con ácido sulfúrico y nitrato potásico).

15. Los compuestos de la fórmula I que contienen un grupo amínico, es decir, en los que R_1 es amino, pueden, si se desea, convertirse selectivamente en los respectivos compuestos de halógeno por tratamiento con una sal de ácido nitroso, en presencia de un ácido mineral (por ejemplo, ácido clorhídrico) y tratamiento consecutivo con un ácido halohídrico (por ejemplo, ácido clorhídrico) del

20. compuesto diazónico así obtenido, en presencia de un catalizador de cobre (por ejemplo, cloruro cuproso).

Otra modalidad de esta invento implica la reacción de los compuestos de la fórmula I con anhídridos, sulfuros o haluros de ácidos carboxílicos alifáticos, aromáti-



cos o aralifáticos, para formar así los compuestos de la fórmula III anterior.

Esta reacción escinde el átomo de oxígeno de la posición 4, con aciloxilación simultánea del átomo de carbono de la posición 3. La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico inerte usual, como dimetilformamida, piridina, etc. Cuando se usa como agente acilante un anhídrido de ácido o un sulfuro de diacilo, estos anhídridos de ácido o sulfuros de diacilo pueden también servir directamente de medio para la reacción. Las temperaturas empleadas en esta reacción se hallan en el intervalo entre 0° aproximadamente y 150°C, y de preferencia entre unos 60 y 120°C.

Los compuestos de la fórmula III pueden hidrolizarse a compuestos de la fórmula IV según métodos conocidos.

Los compuestos de la fórmula I pueden saponificarse a las respectivas sales de ácido 3-carboxílico según métodos conocidos; por ejemplo, mediante tratamiento con hidróxidos alcalinos (como el hidróxido sódico y el hidróxido potásico), hidróxidos alcalinotérreos o bases orgánicas terciarias (como la trietilamina). Las respectivas sales amónicas, monoalquilamónicas o dialquilamónicas pueden prepararse por cambio de sales. La preparación de estas



sales se efectua de conveniencia en un disolvente en el que la sal resultante sea insoluble y se precipite.

5. Los compuestos de la fórmula I en los que R_4 significa hidrógeno disales que, por ejemplo, pueden ser convertidas en las respectivas monosales por tratamiento con 1 mol de ácido acético.

10. En otra modalidad de este invento, pueden descarboxilarse las sales de ácido 3-carboxílico. La descarboxilación se desarrolla despacio con el reposo, más rápidamente con calentamiento y espontáneamente por acidificación.

15. Los compuestos de la fórmula I pueden ser reducidos para eliminar el átomo de oxígeno en la posición 4 antes o después de dicha descarboxilación. Tal reducción puede lograrse de manera ya de sí conocida, por ejemplo mediante hidrogenación del 4-óxido en presencia de níquel de Raney o mediante tratamiento con un agente reductor químico (por ejemplo, un trihaluro de fósforo como el tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo, trifenilfosfina, hidracina y níquel de Raney).

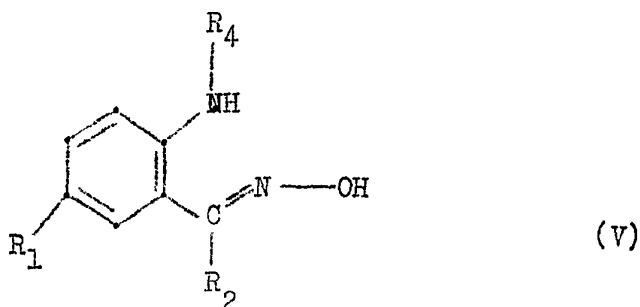
20.

Las nitronas de la fórmula I pueden prepararse también por oxidación de los respectivos compuestos 4-desoxilicos. Agentes oxidantes apropiados son, por ejemplo, los perácidos orgánicos (como el ácido peracético el peróxido

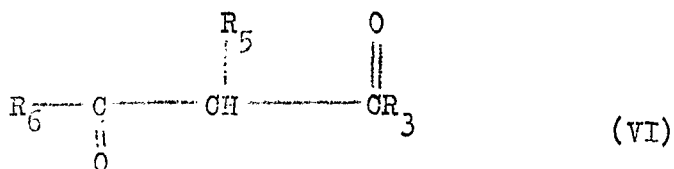


do de hidrógeno) en presencia de un ácido o de un disolvente orgánico inerte. En esta reacción pueden producirse oxaciranos como intermediarios aislables.

- Los materiales de partida para este procedimiento, o sea los compuestos de la fórmula II, pueden prepararse por reacción de una oxima de la fórmula



10. donde R_1 , R_2 y R_4 tienen el mismo significado que antes, con un compuesto de la fórmula general



15. donde R_3 y R_5 tienen el mismo significado que antes, mientras que R_6 es un grupo partiente, de preferencia halógeno.

Una modalidad preferida de este procedimiento implica la reacción de oximas de la fórmula V, en las que R_1 es



halógeno o nitro R_2 es fenilo, fenilo monosustituido por halógeno o piridina y R_4 es hidrógeno, alquilo o dialquilaminoalquilo, con un compuesto de la fórmula VI en el que R_5 y R_6 son halógeno mientras que R_3 es alcoxilo. Se

5. prefiere particularmente la preparación de una oxima de la fórmula II en la que R_1 es cloro o nitro R_2 es fenilo R_3 es etoxilo y R_4 es hidrógeno o metilo.

10. El grupo partiente denotado por R_6 en la fórmula VI puede ser un átomo de halógeno, un grupo de arilsulfonilo (como tosiloxilo), un grupo de alquilsulfonilo (como mesiloxilo) o un grupo de alcanoiloxilo (anhídrido).

15. La reacción entre una oxima de la fórmula V y un compuesto de la fórmula VI se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico inerte, de preferencia en hidrocarburos clorados, como el cloruro de metileno, con agentes aceptores de ácido o sin ellos. Actuando de este modo, la mezcla reaccional puede hallarse en dos fases o ser homogéneas. Es conveniente actuar a temperaturas entre 0 y 100°, y preferentemente a 0-20°.

20. La oxima de la fórmula II puede emplearse como la oxima beta o como la mezcla de isómeros. Si se emplea una oxima alfa, debe establecerse antes de la ciclización o durante ella el equilibrio entre la oxima alfa y la oxima beta. Este equilibrio puede establecerse, por ejemplo,



mediante catálisis ácida. La oxima de la fórmula II puede aislarse, si se desea, o emplearse directamente para la ciclización sin aislamiento previo.

- Los compuestos de la fórmula I que tienen carácter
5. básico forman sales de adición de ácido con los ácidos orgánicos y los ácidos inorgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido maléico, etc.
10. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, así como las sales alcalinas, alcalinotérreas, amónicas, alquilamónicas, dialquilamónicas y trialquilamónicas de ácido carboxílico, tienen actividad farmacológica y son útiles como
15. tranquilizantes, relajadores de la musculatura, anticonvulsivantes y sedantes. Los ésteres de ácido 3-carboxílico de la fórmula I se distinguen particularmente por su acción prolongada.
- La actividad anticonvulsivante se demostró cuando
20. ratones a los que se habían administrado compuestos de la fórmula I, o las sales de adición de ácido o sales de ácido 3-carboxílico mencionadas antes, se sometieron a los efectos del pentametilentetrazol. Por ejemplo, la sal dipotásica del 4-óxido del ácido 7-cloro-2,3-dihidro-
25. -2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, que



tiene una DL_{50} de 1200-2500 mg/kg (per os), presenta una DE_{50} de 4 mg/kg en dicha prueba. En cambio, el fenobarbital, un anticonvulsivo y sedante reconocido, tiene una DE_{50} de 70 mg/kg.

5. La actividad relajadora de la musculatura puede demostrarse por la prueba de la varilla giratoria. Por ejemplo, la sal dipotásica antes mencionada del 4-óxido de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, en dosis oral a los ratones, muestra una DH_{50} de 20 mg/kg.

- Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos; por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos, o sus sales, en mezcla con un material de vehículo farmacéutico inerte, orgánico o inorgánico, que sea apto para aplicación enteral o parenteral (como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, vaselina, etc.). Los preparados farmacéuticos pueden hallarse en forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o en forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Pueden estar esterilizados y/o contener aditivos tales como agentes preservadores, estabilizadores, humectantes o emulgentes, y/o sales para variar la presión os-
- 15.
- 20.
- 25.



mótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener otras sustancias de utilidad terapéutica.

5. Los regímenes apropiados de dosificación oral en los mamíferos de sangre caliente para un compuesto de la fórmula I o una cantidad equivalente de una sal respectiva farmacéuticamente aceptable, comprenden desde alrededor de 0,1 mg/kg por día hasta alrededor de 10 mg/kg por día. Sin embargo, para cualquier sujeto particular, el régimen específico de dosificación debe ajustarse según las necesidades individuales y el criterio profesional de la persona que administre o fiscalice la administración de un compuesto de la fórmula I.
- 10.

15. Los ejemplos no limitativos que siguen ilustran el invento con más detalle: Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados, a menos que se advierta otra cosa.

EJEMPLO 1

20. Se añadieron a gotas, a 0° y con agitación vigorosa, 30 g de cloruro de alfa-bromo-alfa-carboetoxi-acetilo en 100 cc de cloruro de metileno a una suspensión de 24,6 g (0,1 mol) de beta-oxima de 2-amino-5-clorobenzofenona (punto de fusión, 127-129°) en 250 cc de cloruro de metileno recubierta con 200 cc de solución acuosa saturada de



- bicarbonato sódico. Terminada la adición, se agitó todavía la mezcla durante una hora, sin refrigeración. Luego se separó la fase de cloruro de metileno, se la lavó con agua, se la secó sobre sulfato sódico y se la evaporó en vacío. El residuo oleoso de oxima bruta de 2-/alfa-bromo-(alfa-carboetoxi)-acetilamino/-5-cloro-benzofenona puede usar se directamente para las etapas posteriores sin más purificación.

EJEMPLO 2

10. Se añadieron a gotas en el curso de 10 minutos y a la temperatura ambiente 130 cc de solución 1-n de etóxido sódico a una solución de 53 g de beta-oxima bruta de 2-/N-(alfa-bromo-alfa-carboetoxi)-acetilamino/-5-cloro-benzofenona en 400 cc de alcohol. Al cabo de 30 minutos,
15. se trató la mezcla con 20 cc de ácido acético glacial y se eliminaron los disolventes en vacío. Se recogió el residuo en agua y cloruro de metileno, se lavó la fase de cloruro de metileno con solución acuosa de bicarbonato sódico y con agua, se la secó sobre sulfato sódico, se la filtró y se la evaporó. El residuo, recogido en éter, cristalizó
20. parcialmente con el enfriamiento hasta -10° . Se separaron los cristales filtrando por succión, se recogieron en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se separó el residuo por filtración. El filtrado se trató con ben-



ceno, se concentró sobre el baño de vapor y se sembró para cristalización. Se obtuvieron cristales de 4-óxido de éster etílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, de punto de fusión 159-161^o.

5. EJEMPLO 3

- Se recubrió una solución de 2,6 g (0,01 mol) de beta-oxima de 2-amino-5-nitrobenzofenona en 20 cc de cloruro de metileno con 20 cc de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y, a 0^o y agitando vigorosamente,
10. se la trató con una solución de 3 g de cloruro de (alfa-bromo-alfa-carboetoxi)-acetilo en 10 cc de cloruro de metileno. Se agitó la solución durante una hora sin enfriamiento, se separó la fase orgánica, se la lavó con agua, se la secó sobre sulfato sódico y se la concentró en vacío.
15. El residuo obtenido se disolvió en 50 cc de etanol y a esta solución se añadieron a gotas 11 cc de solución 1-n de etóxido sódico. Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente por 30 minutos, se la trató luego con 1 cc de ácido acético glacial y se eliminó el disolvente en vacío.
20. Se distribuyó el residuo entre agua y cloruro de metileno, se lavó la fase de cloruro de metileno con solución de bicarbonato sódico y con agua, se la secó sobre sulfato sódico y se la evaporó. Después de cromatografía sobre 100 g de gel de sílice utilizando cloruro de meti-



leno-acetato de etilo como sistema disolvente, se obtuvo 4-óxido de éster etílico de ácido 7-nitro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, de punto de fusión 172-176°.

5. EJEMPLO 4

Se añadió a gotas, a la temperatura ambiente, una solución de 2,5 g de hidróxido potásico en 5 cc de agua a una suspensión de 3,6 g de 4-óxido de éster etílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico en 50 cc de alcohol. El éster entró completamente en disolución y cristalizó la sal dipotásica. Al cabo de 10 minutos se separaron los cristales filtrando por succión, se lavaron con etanol y se secaron en vacío a 25° (12 mm de Hg). La sal dipotásica de 4-óxido de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico se obtuvo en forma de dihidrato, de punto de fusión 240-250° (descomposición).

EJEMPLO 5

Se disolvieron en 50 cc de agua helada 6,7 g de la sal dipotásica del 4-óxido de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico y se tituló la solución a 0°, con 7,5 cc de ácido acético 2-n. Después de añadir 50 cc de etanol en frío, se filtró por



- succión para separar la sal incolora, cristalina y fina, que se lavó con alcohol y acetona y se secó a 25° (12 mm de Hg). Se obtuvo una sal monopotásica hidratada de
5. 4-óxido de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico.

EJEMPLO 6

- Se trató con 10 cc de ácido clorhídrico 2-n una solución de 6,7 g de sal dipotásica de 4-óxido de ácido
10. 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico en 50 cc de agua. Con desprendimiento de CO₂, se precipitó 4-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina. La recristalización en etanol dio un producto con punto de fusión 237-239°.

EJEMPLO 7

15. Se recubrió con 50 cc de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico una solución de 5,7 g de beta-oxima de 2-amino-benzofenona en 50 cc de cloruro de metileno. A esta solución, intensamente agitada y mantenida a temperatura de 0 a 5°, se añadió a gotas una solución de 3
20. g de cloruro de 2-bromó-alfa-carboetoxi-acetilo en 20 cc de cloruro de metileno. Después de la adición, se agitó la mezcla a 10° por 15 minutos todavía, se separó la fase orgánica, se la lavó con solución de bicarbonato, se la



- secó sobre sulfato sódico y se la concentró en vacío. Se disolvió el residuo en 100 cc de benceno absoluto y se volvió a concentrar la solución. A una solución en 100 cc de alcohol absoluto del producto acilado resultante, se
5. añadieron a gotas 40 cc de solución 1-n de etóxido sódico. Al cabo de 15 minutos se acidificó la solución anterior con 5 cc de ácido acético glacial. Después de concentrar en vacío, se distribuyó el residuo entre agua y cloruro de metileno, se lavó la fase de cloruro de metileno con solución de bicarbonato y con agua, se la secó sobre sulfato sódico y se la concentró. La resina resultante dio 4-óxido de éster etílico de ácido 2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, cristalizado en cloruro de metileno/éter. La recristalización en acetato de etilo/alcohol dio un producto fundente a 192-194°.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 8

- Se trató con 7 g de etóxido sódico una solución de 16 g de 4-óxido de éster etílico de ácido 2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico en 200 cc de dimetilformamida, enfriada hasta -10°. Se agitó
20. la solución a -10° por 5 minutos y luego se la enfrió hasta -30° y se le añadieron a gotas 6 cc de sulfato de dimetilo. Terminada la adición, se agitó la solución a -20° durante 30 minutos, se filtró el producto precipitado y se le re-



5. cogió en cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se secó sobre sulfato sódico y se concentró, y la resina resultante, después de cristalizada en alcohol, dio 4-óxido de éster etílico de ácido 2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, fundente a 184-186°. Después de recristalización en alcohol, el producto puro fundió a 188-190°.

EJEMPLO 9

10. Se trató con 0,6 g de metóxido sódico una solución de 3,6 g de 4-óxido de éster etílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico en 50 cc de dimetilformamida, enfriada hasta -10°. Al cabo de 10 minutos, se enfrió la solución hasta 20° y se la añadieron a gotas 1,1 cc de sulfato de dimetilo. Después de 15 minutos se añadieron 4 g más de metóxido sódico y 0,6 cc de sulfato de dimetilo y se volvió a agitar la solución a -20° durante 15 minutos. A continuación se vertió la solución en 200 cc de ácido acético al 1%, se filtró el producto cristalino precipitado, se le disolvió en cloruro de metileno, se secó la solución sobre sulfato sódico y se la concentró. El residuo, cristalizado en alcohol, dio 4-óxido de éster etílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico que, después de recristalización, fundió a 180-183°.



EJEMPLO 10

5. Se calentó durante 2 horas a 100-110° una solución de 14 g de 4-óxido de éster etílico de ácido 2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico en 100 cc de anhídrido acético. Se destiló en vacío el anhídrido acético y se cristalizó el residuo en alcohol/éter. El producto, éster etílico de ácido 3-acetoxi-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, fundió a 151-154°. La muestra analítica fundió a 154-156°.

10. EJEMPLO 11

15. Se calentó durante 60 minutos a 100-105° una solución que contenía 2 g de 4-óxido de éster etílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico en 20 cc de anhídrido acético. Se destiló el reactivo en vacío y se recogió el residuo en cloruro de metileno. Luego se lavó la solución con solución de bicarbonato, se la secó sobre sulfato sódico y se la concentró. Después de purificación cromatográfica sobre 50 g de gel de sílice y de cristalización en cloruro de metileno/hexano, se obtuvo el producto, éster etílico de ácido 3-acetoxi-7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, fundente a 159-161°.



EJEMPLO 12

- Se trató con 10 cc de solución 1-n de metóxido sódico una solución que contenía 1 g de éster etílico de ácido 3-acetoxi-7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico en 20 cc de alcohol absoluto y se dejó reposar la mezcla reaccional durante 24 horas a la temperatura ambiente. Después de acidificar con ácido acético glacial, se concentró la solución en vacío y se distribuyó el residuo entre agua y cloruro de metileno. Se lavó y secó la solución de cloruro de metileno, se la concentró, y cristalizando en éter la resina resultante, se obtuvo éster etílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-3-hidroxi-1-metil-3-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, que, después de recristalización en acetato de etilo, fundió a 174-176°.

EJEMPLO 13

- Se disolvió en 20 cc de ácido sulfúrico concentrado un total de 2 g de éster etílico de ácido 3-acetoxi-1-metil-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico. Después de 2 horas de reposo a la temperatura ambiente, se recogió la solución en carbonato sódico al 10% y cloruro de metileno, enfriados con hielo. Se lavó la fase de cloruro de metileno, se la secó y se la concentró, Después de cristalización en acetato de etilo, el residuo dio éster



etílico de ácido 3-hidroxi-1-metil-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, fundente a 171-173°.

EJEMPLO 14

5. Se añadió a gotas un total de 4,5 g de cloruro de 2-bromo-2-carbometoxi-acetilo a 30 cc de solución de carbonato sódico saturada que recubría una solución de 3,5 g de beta-oxima de 2-amino-2'-fluoro-5-nitro-benzofenona en 50 cc de cloruro de metileno, a 0°-5° y con agitación intensa. Después de la adición, se prosiguió agitando por un período
10. de 30 minutos; sin refrigerar, se separó la fase de cloruro de metileno, se la lavó con solución de bicarbonato, se la secó y se la concentró. El residuo se recogió en una mezcla de 30 cc de metanol y 20 cc de benceno y se trató a la temperatura ambiente con 15 cc de solución 1-n de metóxido sódico. Al cabo de 10 minutos, se acidificó la
15. solución con 2,5 cc de ácido acético glacial y se la concentró. El residuo se distribuyó entre agua y cloruro de metileno y luego se lavó con solución de bicarbonato y se secó y se concentró la fase orgánica. La cromatografía
20. del residuo sobre 100 g de gel de sílice con un sistema disolvente de acetato de etilo/cloruro de metileno (1:1) dio 4-óxido de éster metílico de ácido 2,3-dihidro-7-nitro-5-(o-fluorofenil)-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, fundente a 185-186° (descomposición).



El material de partida puede prepararse así:

3-óxido de 6-nitro-4-(o-fluorofenil)-quinazolina

- Se calienta con agitación, durante 3 horas, una mezcla de 26 g de 2-amino-2'-fluoro-5-nitro-benzofenona,
5. 300 cc de alcohol, 30 cc de agua, 21 g de clorhidrato de hidroxilamina y 22,5 g de hidróxido potásico. Después de una adición complementaria de 21 g de clorhidrato de hidroxilamina y 15 g de hidróxido potásico, se prosigue el calentamiento por tres horas más. Se filtra por succión
10. la mezcla reaccional enfriada y el filtrado obtenido de acidifica con ácido clorhídrico 2-n. Se filtra el material precipitado, se le lava con agua y se le seca en vacío. El producto bruto se calienta en reflujo durante 3 horas en 150 cc de ácido fórmico. Después de concentra-
15. ción en vacío, el residuo cristaliza en acetato de etilo. Se purifica el material por cromatografía sobre gel de sílice con cloruro de metileno al 20% en acetato de etilo, como disolvente, y se obtiene el producto, que funde a 194-195°, con descomposición.
20. 3 g del 3-óxido de 6-nitro-4-(o-fluorofenil)-quinazolina se calientan en reflujo durante 5 minutos en 100 cc de metano y 30 cc de solución 2-n de hidróxido sódico. La solución roja resultante se diluye con agua y se amortigua con hielo seco. Se filtra la beta-oxima crista-
25. lina precipitada, se la lava con agua y se la seca en va-



cio. Después de recristalización en metanol/agua, el producto funde a 187-188°.

EJEMPLO 15

- Una solución de 23 g de beta-oxima de 2-amino-
5. -2'-5-diclorobenzofenona en 200 cc de cloruro de metileno se recubrió con 200 cc de solución saturada de bicarbonato sódico. Al sistema bifásico, intensamente agitado, se añadió a gotas un total de 23 g de cloruro de (2-bromo-2-carboe-
10. toxi)-acetilo. Después de la adición, se agitó la solución por una hora más, se separó la fase de cloruro de metileno, se la lavó con solución de bicarbonato, se la secó sobre sulfato sódico y se la concentró. Luego a una solución del residuo en 100 cc de alcohol absoluto se añadió a gotas una solución de 2,3 g de sodio en 100 cc de alcohol.
15. Al cabo de 10 minutos, se acidificó la solución con 10 cc de ácido acético glacial y se la concentró. Se recogió el residuo en agua y cloruro de metileno, se lavó la fase orgánica con bicarbonato y con agua, se la secó y se la concentró. El producto bruto, cristalizado en cloruro de metileno/éter, dio 4-óxido de éster etílico de ácido 7-cloro-
20. 2,3-dihidro-4-(o-clorofenil)-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, fundente a 194-196°. La muestra analítica fundió a 200-201° (descomposición).

El material de partida puede prepararse así:



- A una mezcla agitada de 53 g de 2-amino-2',5'-
-diclorobenzofenona, 400 cc de alcohol, 100 cc de agua y
140 g de clorhidrato de hidroxilamina se añade en porcio-
nes un total de 224 g de hidróxido potásico. Se calienta
5. la mezcla en reflujo por 4 horas, se añade otra porción
de 100 cc de alcohol, 70 g de clorhidrato de hidroxilamina
y 112 g de hidróxido potásico y se calienta la mezcla en
reflujo por 16 horas más, agitando. Luego se separa la
sal por filtración y se concentra la solución en vacío.
10. Se recoge el residuo en agua, se acidifica con ácido clor-
hídrico y se extrae con cloruro de metileno. Se concen-
tra el extracto deseado y el producto bruto resultante se
calienta en reflujo durante 2 horas en 500 cc de ácido fórmico.
Luego se destila el ácido fórmico en vacío y se
15. cristaliza en éter la resina resultante. Después de re-
cristalización en acetato de metilo/hexano, se obtiene
3-óxido de 6-cloro-4-(o-clorofenil)-quinazolina, funden-
te a 172-174°.

- 34,5 g del 3-óxido de 6-cloro-4-(o-clorofenil)-
20. -quinazolina se calientan en 300 cc de alcohol y 120 cc
de solución 2-n de hidróxido sódico, por una hora. Des-
pués de concentrar en vacío la mezcla reaccional, se la
diluyeron con agua y se amortigua la solución alcalina
por adición de hielo seco hasta pH de 8-9. Se filtra la
25. beta-oxima cristalina de 2-amino-2',5'-diclorobenzofenona



resultante, se la lava con agua y se la seca. Después de recristalización en éter, el producto tiene un punto de fusión de 149-150°.

EJEMPLO 16

5. A una solución de 400 cc de bicarbonato sódico acuoso saturado que recubría una solución de 49,5 g de beta-oxima de 2-amino-5-clorobenzofenona en 400 cc de cloruro de metileno se añadió a gotas, con agitación intensa y a 0-5° un total de 46,8 g de cloruro de 2-bromo-2-carbometoxiacetilo. Después de la adición del cloruro de ácido, se prosiguió la agitación por 30 minutos, a 10. 5-10°. Luego se secó la fase de cloruro de metileno separada y se la concentró.

15. A la solución del residuo en 250 cc de metanol absoluto se añadió a gotas, a la temperatura ambiente, una solución de 6 g de sodio en 250 cc de metanol absoluto. Diez minutos después de la adición, se acidificó la solución con 25 cc de ácido acético glacial y se concentró en vacío la mezcla reaccional. Se distribuyó el residuo entre agua y cloruro de metileno, se secó la fase de 20. cloruro de metileno, se filtro y se concentró. La cristalización del residuo en metanol/éter dio 4-óxido de éster metílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, que, después de recrista-



lizado en metanol, fundió a 184-185°, con descomposición.

EJEMPLO 17

- Se recubrió una solución que contenía, 075 g de beta-oxima de 2-amino-5-clorofenil-benzofenona en 10 cc de cloruro de metileno con 10 cc de solución acuosa saturada de bicarbonato. A la mezcla, intensamente agitada, se añadieron 1,5 g de cloruro de 2-bromo-2-carbobenzoxi-acetilo, mientras se enfriaba con hielo. Al cabo de 15 minutos de agitación se separó la fase de cloruro de metileno. Se la lavó, se la secó y se la concentró. Se disolvió el residuo en 20 cc de alcohol, se trató la solución con 3 cc de solución 1-n de metóxido sódico y se la dejó reposar a la temperatura ambiente por 10 minutos. Después de concentrar, se distribuyó el residuo entre cloruro de metileno y agua; se secó la fase de cloruro de metileno y se la concentró. El residuo, cristalizado en éter, dio 4-óxido de éster bencílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, que, después de recristalización en cloruro de metileno/alcohol, fundió a 193-195° (descomposición).

EJEMPLO 18

Se trató con 1 cc de tricloruro fosforoso una solución de 1,4 g de 4-óxido de éster metílico de ácido



- 2,3-dihidro-7-nitro-5-(o-fluorofenil)-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico. Se dejó reposar la solución por 16 horas a la temperatura ambiente, se la concentró y se recogió el residuo en cloruro de metileno y solución de bicarbonato sódico al 10%. Se lavó y secó la fase de bicarbonato sódico al 10%. Se lavó y secó la fase de cloruro de metileno, se la concentró y, cristalizando en acetato de etilo/metanol la resina resultante, se obtuvo éster metílico de ácido 2,3-dihidro-7-nitro-5-(o-fluorofenil)-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, fundente a 221-223° (descomposición).
- 5.
- 10.

EJEMPLO 19

- Se añadieron 5 cc de tricloruro fosforoso a una solución de 1,8 g de 4-óxido de éster etílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico. Se dejó reposar la solución a la temperatura ambiente por 2 horas y luego se la concentró en vacío. Se distribuyó el residuo entre cloruro de metileno y solución de carbonato sódico al 10%, se lavó y secó la fase de cloruro de metileno, se la concentró y, cristalizando el residuo en alcohol, se obtuvo éster etílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, fundente a 230-232°.
- 15.
- 20.



EJEMPLO 20

Se trató con 4 cc de tricloruro fosforoso una solución de 13 g de 4-óxido de éster etílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico en 200 cc de cloruro de metileno y se la dejó reposar a la temperatura ambiente durante 16 horas. Luego se lavó la solución de cloruro de metileno con solución de carbonato sódico al 10% y con agua, se la secó y se la concentró. El residuo se cromatografió en 200 g de gel de sílice con acetato de etilo al 20% en cloruro de metileno. La cristalización en alcohol dio éster etílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2-oxo-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, fundente a 122-125° (descomposición). Después de recristalizado en alcohol, el producto fundió a 125-128°, con descomposición. Este material contiene un mol de alcohol de cristalización.

EJEMPLO 21

Se trató con 10 cc de ácido paracético al 40% una solución de 3,4 g de éster etílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico. Se calentó la mezcla en reflujo durante 4 horas, se la lavó con solución de carbonato sódico y luego con agua, se la secó y se la concentró. Cromatografiando el resi-



duo en 100 g de gel de sílice con acetato de etilo al 20% en cloruro de metileno se obtuvo 4-óxido de éster etílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, fundente a 160-162°.

5. EJEMPLO 22

Se mezclaron y agitaron con calentamiento hasta homogeneización 1,80 g de sal dipotásica de 4-óxido de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, 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 polioxietileno. Luego se enfrió la mezcla hasta 45-50° y se virtió la masa en moldes para supositorios. Cada supositorio contenía 25 mg de sustancia activa.

15. EJEMPLO 23

Se mezclaron 20 mg de sal dipotásica de 4-óxido de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico con 133 mg de almidón de maíz y 300 mg de lactosa. Se humedeció esta mezcla con 12 mg de gelatina (solución al 10%) y se la puso en forma de gránulos de 6 mm. Este granulado se secó a 43°, se desmenuzó hasta finura apropiada (1 mm) y luego se mezcló con 10 mg de talco, 15 mg de almidón de maíz y 10 mg de estearato magné-



sico. El producto resultante se comprimió en pastillas de 50 mg. Cada pastilla contenía 2 mg de sustancia activa.

EJEMPLO 24

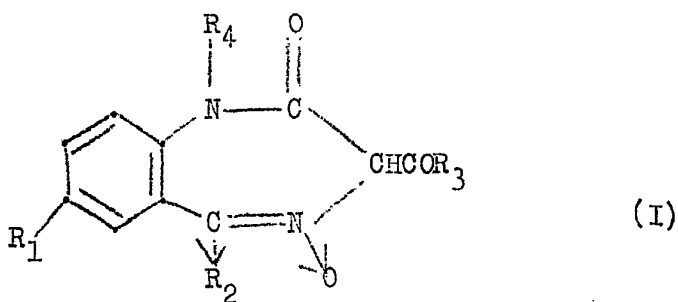
5. Se envasaron en ampollas dobles, de las que una contenía la sustancia activa y la otra el agua necesaria para la solución, 25 mg de sal dipotásica de 4-óxido de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico y 5 cc de agua. Se cerraron las ampollas y se esterilizaron a 124° durante 2 horas.



N O T A

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la demanda de patente suiza n^o 11296/67 del 9 de Agosto de 1.967.

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

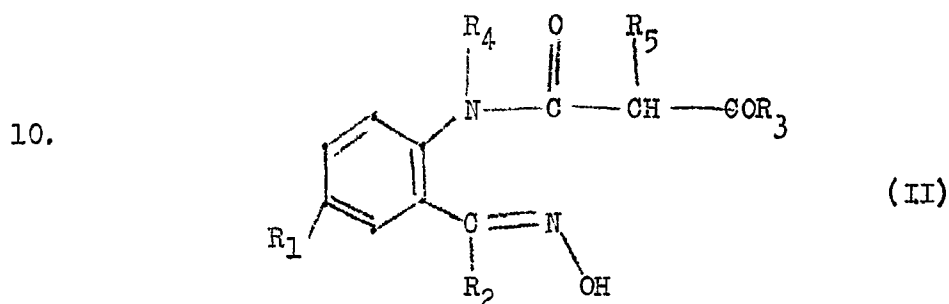


10. en la que R₁ es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro o amino; R₂ es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, piridilo, fenilo o fenilo substituido por halógeno; R₃ es alcoxilo, benciloxilo, feniloxilo, amino, dialquilamino o alquiltio; y R₄ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, monoalquilamino-alquilo o dialquilamino-alquilo,
15. y las sales de adición de ácido de los compuestos que tie-



- nen caracter básico, las sales alcalinas, aloalino-
térreas, amónicas, alquilamónicas, dialquilamónicas y trialquila-
mónicas de ácido 3-carboxílico, los respectivos compues-
tos desoxigenados, que pueden llevar un grupo hidroxílico,
5. alcanoiloxílico, aroiloxílico o aralcanoiloxílico en la
posición 3, y los respectivos compuestos descarboxilados,
procedimiento que se caracteriza por:

1) ciclizarse un compuesto de la fórmula

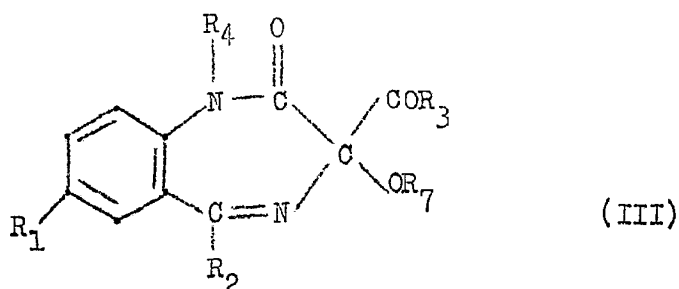


donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el mismo significado
que se ha expuesto antes, mientras que R_5 es un
grupo partiente,

15. en presencia de agentes básicos o ácidos, y si se desea,
someterse el compuesto obtenido a una o más etapas de reac-
ción elegidas entre:
- a) alquilar, alquenilar o alquinilar un compuesto
que está insustituido en la posición 1;
20. b) nitrar un compuesto que está insustituido en la
posición 7;



- c) convertir los grupos amínicos en grupos de halógeno;
- d) saponificar un éster o una amida de ácido 3-carboxílico para formar una sal de ácido 3-carboxílico;
- 5. e) descarboxilar una sal de ácido 3-carboxílico o el ácido respectivo desprendido de ella;
- f) desoxigenar una nitrona obtenida, para formar el respectivo compuesto 4-desoxílico;
- 10. g) convertir una nitrona de la fórmula I en un compuesto de la fórmula



- 15. donde R, R₂, R₃ y R₄ tienen el mismo significado que se ha expuesto antes, mientras que R₇ es alcanoilo, aroilo o aralcanoilo;
- h) hidrolizar un compuesto obtenido, de la fórmula general III, para formar un compuesto de la fórmula general.
- 20.



2, caracterizado por usarse como material de partida la beta-oxima de 5-cloro-2'-halo-2-(alfa-carboetoxi-alfa-halo-acetil)-aminobenzofenona.

5. 6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por usarse como material de partida la beta-oxima de 5-cloro-2'-fluoro-2-(alfa-carboetoxi)-alfa-halo-acetil)-aminobenzofenona.

10. 7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado por usarse como material de partida la beta-oxima de 5-cloro-2'-fluoro-2-(alfa-carboetoxi-alfa-bromo-acetil)-aminobenzofenona.

15. 8. Procedimiento según las reivindicaciones 3 o 4, caracterizado por introducirse un grupo metílico o dietilaminoetílico en la posición 1 del 4-óxido de éster etílico de ácido 7-cloro-1,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico.

20. 9. Procedimiento según las reivindicaciones 6 o 7 caracterizado por introducirse un grupo metílico o dietilaminoetílico en la posición 1 del 4-óxido de éster etílico de ácido 7-cloro-1,3-dihidro-2-oxo-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 y 8, caracterizado por descarboxilarse una sal del 4-óxido de ácido 7-cloro-1,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-

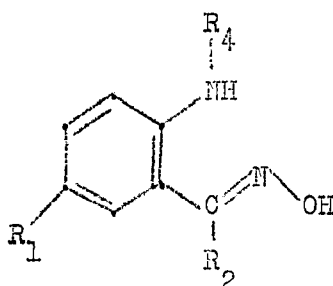


-2H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico.

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 7 y 9, caracterizado por descarboxilarse una sal de 4-óxido de ácido 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2-oxo-1-(2-dietilaminoetil)-2H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico.

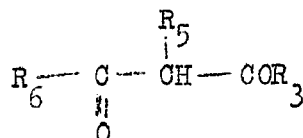
12. Procedimiento para la preparación de oximas de la fórmula general II de la reivindicación 1, caracterizado por tratarse una oxima de la fórmula general

10.



donde R_1 , R_2 y R_4 tienen el significado que se ha expuesto en la reivindicación 1,

15. con un compuesto de la fórmula general



donde R_3 y R_5 tienen el significado que se ha expuesto en la reivindicación 1, mientras que R_6 es



un grupo partiente, de preferencia halógeno.

5. 13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por hacerse reaccionar oxima de 5-cloro-2-aminobenzofenona con un haluro de alfa-carboetoxi-alfa-halo-acetilo.
14. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado por hacerse reaccionar oxima de 5-cloro-2-amino benzofenona con bromuro de alfa-carboetoxi-alfa-bromo-acetilo.
10. 15. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por hacerse reaccionar oxima de 5-cloro-2-amino-2'-fluorobenzofenona con un haluro de alfa-carboetoxi-alfa-halo-acetilo.
15. 16. Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado por hacerse reaccionar oxima de 5-cloro-2-amino-2'-fluorobenzofenona con bromuro de alfa-carboetoxi-alfa-bromo-acetilo.
17. Procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina.
20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 41 páginas foliadas y escri-



tas a máquina por una de sus caras.

Madrid, a 3 de Agosto de 1.968

p.a.

[Handwritten signature]
p. a. *[Handwritten]*
Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ