

RA.14+A

SECCION TECNICA	
G. AMPLIACION I. P. C.	
CLASE <u>60</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>A</u>	<u>K</u>



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

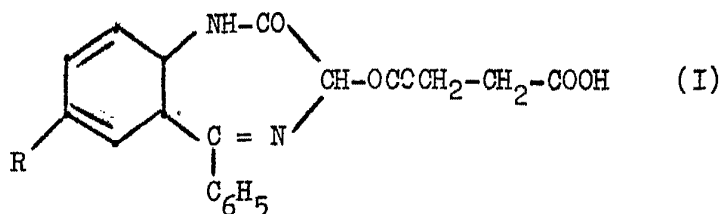
**378296**

por "PROCEDIMIENTO PARA RESOLVER EN LOS ANTÍPODAS OPTICCS  
DERIVADOS RACÉMICOS DE 3-SUCCINILOXI-5-FENIL-1,3-DIHI-DRO-  
-2H-1,4-BENZODIACEPIN-2-ONA" a favor de la firma suiza  
RAVIZZA S.A., residente en 11 Avenue J.J. Mercier,  
Lausanne (Suiza).

= \* =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para  
resolver en los antípodos ópticos compuestos racémicos com-  
prendidos en la fórmula general



**POOR  
QUALITY**



en la que R es NO<sub>2</sub>, Cl, F, Br.

En lo que sigue, para simplificar, los compuestos de la fórmula (I) se identifican con las expresiones "hemisuccinato de 7-NO<sub>2</sub>", "hemisuccinato de 7-Br", etc.

5. Se sabe que las 1,4-benzodiazepinas constituyen una clase de medicamentos que muestran notable actividad psíquica.

Recientemente se ha estudiado el hemisuccinato de 7-Cl racémico y se ha visto que está dotado de actividad notablemente interesante, superior en algunos aspectos a la de las benzodiazepinas, notoriamente valiosas, como el clonazepam. Tal resultado ha sido también confirmado por la 10. peticionaria con los demás hemisuccinatos de la fórmula (I).

Los hemisuccinatos racémicos pueden prepararse fácilmente, por ejemplo, esterificando los respectivos derivados 3-hidroxílicos con anhídrido succínico, preferentemente 15. en presencia de piridina u otras bases terciarias, utilizadas en cantidad tal que actúen también de medio para la reacción.

Los hemisuccinatos, además de mostrar, como se ha dicho, actividad muy valiosa sobre el sistema nervioso central, 20. presentan la gran ventaja de solidificarse fácilmente por neutralización con una cantidad equimolecular de una base orgánica o inorgánica y transformarse así en hemisuccinatos solubles en agua; estas soluciones acuosas pueden administrarse con facilidad por vía parenteral, forma de administración que no 25. es posible hoy día con cualquier otra benzodiazepina. La

378296



ventaja del tratamiento por inyección reside en que puede obtenerse un efecto terapéutico bastante inmediato. Se han logrado resultados particularmente buenos con los hemisuccinatos sódicos.

5. Ahora hemos descubierto que de los dos isómeros ópticamente activos que constituyen los hemisuccinatos racémicos de la fórmula (I) la forma dextrógira es con mucho más activa que la forma levógira.

10. Es de plena evidencia cuan ventajoso resultaría eliminar la forma levógira, poco activa, para obtener en estado puro la forma dextrógira, muy activa, que produce el mismo efecto terapéutico a dosis mucho más bajas y por tanto con efectos tóxicos mucho menores.

15. Ahora hemos descubierto un procedimiento que permite resolver los hemisuccinatos racémicos de la fórmula (I) de manera sencilla y económica, que conduce con grandes rendimientos al hemisuccinato dextrógiro; los hemisuccinatos levógiros pueden recuperarse también con grandes rendimientos, hidrolizarse para formar los compuestos 3-hidroxiclicos racémicos, esterificarse otra vez éstos para formar los hemisuccinatos racémicos y reciclizarse éstos.

20. El procedimiento objeto de este invento se basa en el descubrimiento de que las sales de los (+)-hemisuccinatos y (-)-hemisuccinatos con (+)-efedrina o (-)-efedrina  
25. tienen solubilidad netamente distinta en acetato de etilo.

378296



Más precisamente, las sales formadas por (+)-hemisuccinatos de la fórmula (I) con la (-)-efedrina muestran solubilidad muy baja en acetato de etilo, mientras que las sales de los (-)-hemisuccinatos con la (-)-efedrina son muy solubles en el mismo disolvente. La solubilidad de los (+)-hemisuccinatos de (-)-efedrina en acetato de etilo es todavía notablemente inferior en presencia de las sales de (-)-hemisuccinato de (-)-efedrina.

10. Cuando se usa como compuesto salificante la (+)-efedrina, las dos sales obtenidas muestran comportamiento antagónico respecto a la solubilidad en acetato de etilo, cuando se las compara con las sales de (-)-efedrina; es decir, las sales de los (+)-hemisuccinato con la (-)-efedrina son muy solubles en acetato de etilo, mientras que las sales de los (-)-hemisuccinatos con la (+)-efedrina son casi insolubles en el mismo disolvente.

20. Entre las dos alternativas del procedimiento, la que utiliza la (-)-efedrina es la preferida, puesto que obtener los (+)-hemisuccinatos en forma de precipitado en vez de una solución reporta mayor pureza del producto deseado. De manera indicativa, puede decirse que la solubilidad en acetato de etilo a 50°C de las sales (-)-efedrínicas de los (+)-hemisuccinatos y de los (-)-hemisuccinatos de la fórmula (I) es aproximadamente así:

25. (+)-hemisuccinato de (-)-efedrina 1 mg/cc

= 5 =

378296



(-)-hemisuccinato de (-)-efedrina 50 mg/cc

La solubilidad de los (+)-hemisuccinatos de (-)-efedrina en acetato de etilo es todavía más baja en presencia de las sales de (-)-hemisuccinato de (-)-efedrina.

5. Aprovechando las características de solubilidad en acetato de etilo que tienen las sales con (-)-efedrina de los (+)-hemisuccinatos y (-)-hemisuccinatos de la fórmula (I), se ha establecido el procedimiento industrial siguiente: se hacen reaccionar en acetato de etilo caliente los hemisuccinatos racémicos y la (-)-efedrina, dosificando la cantidad de disolvente de manera que se tenga la seguridad de que toda la sal (-)-efedrina de (-)-hemisuccinato formada quede en solución.
10. Generalmente es apropiado actuar con una concentración de sal entre 2 y 15%. La mayoría del (+)-hemisuccinato de (-)-efedrina que se forma se precipita de la solución caliente. Con ciertos hemisuccinatos, y según la concentración de sal que se adopte al principio, resulta conveniente enfriar la mezcla reaccional hasta 10°C con un baño de agua y hielo, para obtener precipitación completa. El precipitado cristalino que se
15. forma, constituido fundamentalmente por (+)-hemisuccinato de (-)-efedrina, se filtra, se disuelve en un disolvente idóneo y se hidroliza con un ácido.

20. Según una modalidad preferida del invento, la hidrólisis se lleva a cabo con ácido acético, el cual es apto para
25. actuar a la vez de disolvente y de agente hidrolizante. Además,

378296



- el ácido acético no causa amarilleo del producto, a diferencia de los ácidos minerales. Por dilución con agua hasta cristalización incipiente y refrigeración consecutiva, cristaliza (+)-hemisuccinato puro, que se seca y puede ser recristalizado
5. en un disolvente apropiado (como, por ejemplo, ácido acético/agua o alcohol etílico/agua). Para hacer más conveniente el procedimiento en el aspecto económico, se prefiere siempre recuperar el (-)-hemisuccinato contenido en la solución en forma de sal con efedrina.
10. Para realizar esta recuperación, se adopta el procedimiento siguiente: se evapora en vacío, hasta sequedad, la solución de la que se han apartado los cristales de (+)-hemisuccinato de (-)-efedrina. Se disuelve el residuo con ácido acético (de preferencia, a 50-60°C) y se le recoge con agua
15. cristalización incipiente.
- El (-)-hemisuccinato que se precipita se disuelve en un disolvente (por ejemplo, en alcohol etílico), se junta con un exceso de NaOH acuoso 4-n, agitando, y se mantiene todavía la agitación hasta precipitación completa. Se disuelve
20. con agua el precipitado y se precipitan de la solución límpida los compuestos racémicos 3-hidroxiácidos, por acidificación, de preferencia con ácido acético. El compuesto 3-hidroxiácido racémico se esterifica con ácido succínico y se recicla como tal.
25. Según se ha dicho al principio, la separación del

378296



(+)-hemisuccinato y el (-)-hemisuccinato puede efectuarse también pasando por las sales con (+)-efedrina, para lo cual se sigue aproximadamente la técnica anterior, con las únicas variaciones que son obvias.

5. Sin embargo, como ya se ha dicho, este método resulta menos conveniente que el que pasa por la (-)-efedrina, a causa de que la sal de (+)-hemisuccinato de (+)-efedrina que queda en solución es separable únicamente con menores rendimientos y menor grado de pureza.

10. Para describir mejor la separación objeto de este invento, a continuación se exponen unos ejemplos ilustrativos, sin que impliquen limitación.

EJEMPLO 1

15. Se disuelven con agitación y reflujo 10 g de hemisuccinato racémico de 7-NO<sub>2</sub> en 250 cc de acetato de etilo. A esta solución se añaden a gotas 4,2 g de (-)-efedrina disueltos en 20 cc de acetato de etilo. Al cabo de unos segundos se precipita una notable cantidad de cristales. Se interrumpe el calentamiento y, en agitación, se deja enfriar la mezcla hasta

20. 50-60°C. A esta temperatura se filtra la masa de cristales precipitados, que se lavan con acetato de etilo y se secan. Se obtienen 6,75 g de (+)-7-NO<sub>2</sub>-hemisuccinato de (-)-efedrina.

Se aparta el filtrado (A), para someterlo a un pro-

378296



cedimiento consecutivo de recuperación. Se disuelve en 50 cc de ácido acético glacial, a 60°C, la sal de (+)-7-NO<sub>2</sub>-hemisuccinato de (-)-efedrina, se añade agua caliente hasta cristalización incipiente, se enfría y se filtra. Se obtienen 4,25 g de (+)-7-NO<sub>2</sub>-hemisuccinato, que, después de recristalización en alcohol etílico/agua, muestra las características siguientes:

Análisis de (+)-7-NO<sub>2</sub>-hemisuccinato • 2H<sub>2</sub>O

		calculado	hallado
10.	C	52.65	52.74
	H	4.38	4.15
	N	9.70	9.74

Punto de fusión = 136°C;  $[\alpha]_D^{20} = -395^{\circ}$  (c = 1% en dioxano)

Este éster, muy puro, está listo para ser usado, como tal o en forma de sal, en el campo terapéutico.

El filtrado (A) se evapora en vacío hasta sequedad y el residuo se recoge a 60°C, hasta disolución, con la cantidad más pequeña posible de ácido acético. Por adición de agua y refrigeración, se precipitan 4,1 g de (-)-7-NO<sub>2</sub>-hemisuccinato, que se separan por filtración y se disuelven en 100 cc de alcohol etílico de 95%. A esta solución se añaden a gotas 12,5 cc de NaOH 4-n y al cabo de unos 15 minutos de agitación se obtiene un precipitado, que se vuelve a disolver por adición de 100 cc de agua. Luego se acidifica la solución



378296

con ácido acético.

Se filtra el precipitado cristalino y se le recristaliza en dioxano. Se obtienen 2,6 g de 7-NO<sub>2</sub>-3-oxi-5-fenil-1,4-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona racémica, lista para esterificarse con ácido succínico y reciclarla.

5.

EJEMPLO 2

Se disuelven con agitación en 140 cc de acetato de etilo caliente 10 g de 7-Cl-hemisuccinato racémico.

10. A esta solución se añaden a gotas 4,3 g de (-)-efedrina, disueltos en 20 cc de acetato de etilo.

En escasos segundos se precipita una notable cantidad de cristales.

15. Se interrumpe el calentamiento y se deja enfriar la mezcla en agitación. Cuando la mezcla ha llegado a la temperatura del ambiente, se la enfría todavía hasta 10°C con agua y hielo y se la mantiene a esta temperatura por una hora. Se filtra la masa de cristales precipitados, que se lavan con acetato de etilo anhidro y se secan. Se obtienen 6,75 gramos de (+)-7-Cl-hemisuccinato de (-)-efedrina, que muestra las características siguientes:

20.

Punto de fusión = 159-160°C;  $[\alpha]_D^{20} = +127^\circ$  (c = 3% en dimetilformamida).

Se aparta temporalmente el filtrado (A).



378296

Se disuelve la sal de (+)-7-Cl-hemisuccinato de (-)-efedrina en 50 cc de ácido acético glacial, a 70-80°C, se añade agua caliente hasta cristalización incipiente y se deja cristalizar por enfriamiento.

5. Por filtración se separan 4,25 g de (+)-7-Cl-hemisuccinato, que, después de recristalización en acetato de etilo/hexano, muestra las características siguientes:  
Punto de fusión = 158-159°C;  $[\alpha]_D^{20} = +152^\circ$  (c = 2% en alcohol etílico de 95%).

10. Este éster, muy puro, está listo para ser usado, como tal o en forma de sal sódica, en el campo terapéutico.

- Se añaden al filtrado (A) 2 cc de ácido acético glacial, se evapora en vacío hasta sequedad y se recoge el residuo, hasta disolución, con la cantidad más pequeña posible de ácido acético, a 70-80°C. Por adición de agua y enfriamiento, se precipitan 4,1 g de (-)-hemisuccinato, que se separan por filtración y se disuelven en 100 cc de alcohol etílico de 95%. Se enfria esta solución y se la mantiene a 10°C, mientras se añaden a gotas 51 cc de NaOH normal.

20. Al cabo de unos 15 minutos de agitación, se obtiene un precipitado, que se separa por filtración y se disuelve en una mezcla de agua/alcohol etílico 50:50. Luego se acidifica la solución con ácido acético.

25. Se filtra el precipitado cristalino y se le recristaliza en dioxano/agua. Se obtienen 2,6 g de 7-cloro-3-oxi-

378296



-5-fenil-1,4-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona racémica,  
lista para esterificación y reciclización.

EJEMPLO 3

5. Agitando, se disuelven en 140 cc de acetato de etilo  
10 g de 7-Br-hemisuccinato racémico.

A esta solución se añaden a gotas 3,8 g de (-)-efe-  
drina disueltos en 20 cc de acetato de etilo.

10. Siguiendo procedimiento idéntico al descrito en el  
Ejemplo anterior, se obtienen 4,5 g de (+)-7-Br-hemisuccinato,  
que, después de recristalización en acetato de etilo/hexano,  
muestra las características siguientes:

Análisis:

	calculado para $C_{19}H_{15}N_2O_5Pr$	C	H	N
		52,95	3,48	6,49
15.	hallado	53,20	3,53	6,51

Punto de fusión: 157°C;  $[\alpha]_D^{20} = +167^\circ$  (c = 2% en dioxano).

Como se ha dicho al principio, la gran importancia  
del procedimiento según este invento reside en que proporciona  
compuestos farmacéuticos muy valiosos.

20. La gran ventaja de utilizar los (+)-hemisuccinatos  
en lugar de los hemisuccinatos racémicos es particularmente ob-  
via si se consideran los índices de eficacia de estos productos.

378296



En la Tabla I que sigue se exponen los índices de eficacia de los más importantes de los compuestos considerados, a saber, del 7-Cl-hemisuccinato y del 7-NO<sub>2</sub>-hemisuccinato.

TABLA I

5.	<u>índice de eficacia</u>	<u>7-Cl-hemisuccinato racémico</u>	<u>(+)-7-Cl-hemi- succinato</u>
	i.p. LD 50/i.v. ED 50 +	298	542
	i.p. LD 50/o s ED 50 +	209	259
	i.p. LD 50/i.v. ED 50 ++	131	215
	o s LD 50/i.v. ED 50 +	351	592
10.	os LD 50/i.v. ED 50 ++	155	235
		7-NO <sub>2</sub> -hemisuccina- to racémico	(+)7-NO <sub>2</sub> -hemi- succinato
	i.p. LD50/i.v. ED50 +	350	741

15. + prueba con 120 mg/kg de cardiazol inyectado por via intraperitoneal, administrando el medicamento con 30 minutos de antelación
- ++ prueba con 200 mg/kg de cardiazol inyectado por via intraperitoneal, administrando el medicamento con 30 minutos de antelación.
- 20.

Las pruebas por inyección intraperitoneal o endovenosa de 7-Cl-hemisuccinatos se efectuaron disolviendo la cantidad ensayada de hemisuccinato racémico o (+)-hemisuccinato en dos gotas de dietilacetamida y añadiendo luego 6 cc de una mezcla de disolventes (A) constituida por:

25.



378296



levógira y la racémica, espaciando en dos semanas la administración de los medicamentos de diferente actividad óptica.

5. Para todos los individuos tratados se observó clara actividad tranquilizante unicamente cuando se utilizaron el 7-Cl-hemisuccinato dextrógiro y el 7-NO<sub>2</sub>-hemisuccinato. No se advirtió ningún efecto en absoluto con las formas racémicas o con las formas levógiras.

10. Como otra demostración de la eficacia de los (+)-hemisuccinatos de este invento, se ensayaron su absorción y retención en el organismo, comparadas con las de los racematos y las formas levógiras, por determinación de la cantidad de medicamento eliminado en forma de glucoronato en la orina al cabo de 24 y 48 horas.

15. Los resultados obtenidos con los 7-Cl-hemisuccinatos estan resumidos en la Tabla II que sigue, donde el compuesto eliminado se expresa como porcentaje del medicamento inyectado en el organismo, respectivamente (columna 1) en las primeras 24 horas y (columna 2) en las 24 horas sucesivas a partir de la administración.

20.

TABLA II

	(1)	(2)	Total en 48 horas
Racemato	36,06	4,59	40,65
Forma levógira	51,06	6,36	57,42
Forma dextrógira	32,29	2,23	34,52

25. Los datos anteriores demuestran claramente que la forma dextrógira es menor eliminada por el organismo, lo cual depone por una acción más intensa.

378296

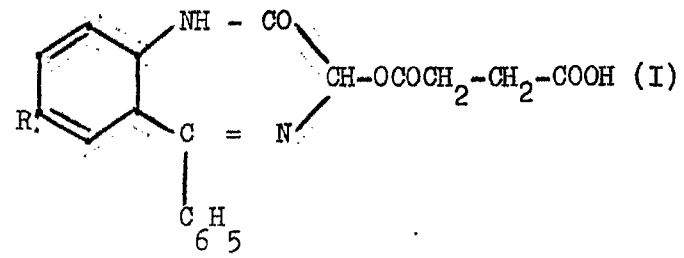


NOTA

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes británicas núms. 18034/69 del 8 de Abril de 1969 y 9759/70 del 28 de Febrero de 1970.

1. Procedimiento para resolver en los antípodas ópticos derivados racémicos de 3-succiniloxi-5-fenil- $\alpha$ ,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona comprendidos en la fórmula general

10.



en la que R es NO<sub>2</sub>, Cl, Br o F, caracterizado por la solubilización selectiva en acetato de etilo de sus sales con efedrina ópticamente activa.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que la efedrina ópticamente activa es la (-)-efedrina.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2,

378296



caracterizado por hacerse reaccionar en acetato de etilo hirviente los derivados succiniloxílicos racémicos de la fórmula (I) y la (-)-efedrina.

4. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por usarse una cantidad tal de acetato de etilo que se tenga una concentración de sal entre 2 y 15%.

5. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por producirse entre 50° y 10° C una precipitación casi cuantitativa de la sal con (-)-efedrina de los derivados (+)-succiloxílicos de la fórmula (I).

6. Procedimiento para resolver en los antípodas ópticos derivados racémicos de 3-succiniloxi-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 6 de Abril de 1970

p.a.

JUAN JOSE

J. J. HERRERO  
Emilio ROQUE SANZ HERRERO