



-6 ABR 1972

P.- 50.452
Case 1/391 ..

Int. CIA C02D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

401499

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

para solicitar PATENTE DE INVENCION en España por VEINTE años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal

Alemana

por: " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 1,3-DI

HIDRO-2H-1,4-BENZODIAZEPIN-2-ONAS SUSTITUIDAS"

(Clase Internacional C07d)

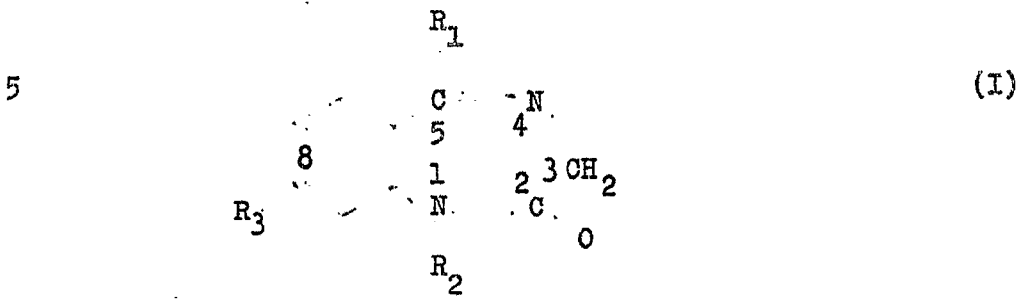
401499



P.- 50.452

Case 1/391

El invento concierne a nuevas 1,3-dihidro-
-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas sustituidas de la fórmula general



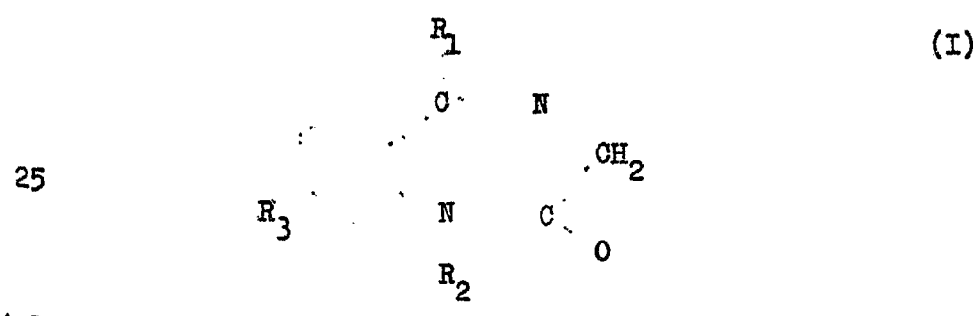
10 En esta fórmula:

R_1 significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo de cadena recta o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono;

15 R_2 significa un radical fenilo eventualmente sustituido en posición orto por un átomo de halógeno, el grupo nitro o trifluorometilo o un radical alfa-piridilo; y

R_3 significa un átomo de halógeno o el grupo nitro o trifluorometilo.

20 El invento concierne además a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general



1.4.72.

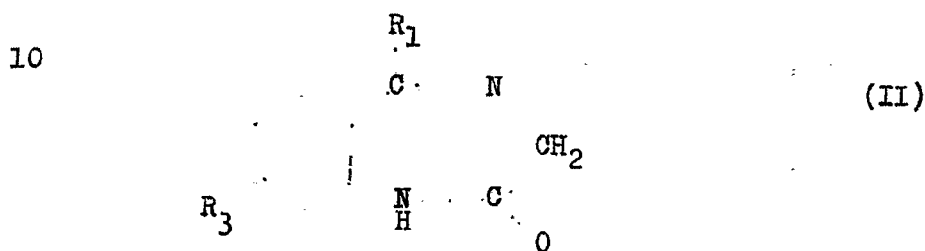
401499



en que R_1 significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohólico de cadena recta o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono;

R_2 significa un radical fenilo eventualmente sustituido en posición orto por el grupo nitro o trifluorometilo, o un radical alfa-piridilo; y

R_3 significa un átomo de halógeno o el grupo nitro o trifluorometilo, por arilación o heteroarilación de compuestos de la fórmula general



15 en que R_1 y R_3 poseen los significados arriba indicados, con un halogenuro de arilo de la fórmula general



en que R_2 tiene los significados arriba citados y X representa un átomo de halógeno.

20 La arilación se efectúa en presencia de cobre y acetato de metal alcalino por calentamiento, eventualmente en un autoclave. Se ha mostrado como favorable la adición de sales de cobre monovalente, óxido de cobre, una base orgánica débil, tal como piridina, y/o la utilización de

25 un disolvente que no reaccione con los componentes de

-6 ABR 1972

401499

reacción, tal como xileno, dietilenglicoldimetiléter, dime
tilformamida o dimetilacetamida.

De acuerdo con el procedimiento arriba descrito
se pueden obtener por ejemplo los siguientes productos fi
nales:

5

8-cloro-5-metil-1-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-
ona;

5-etil-8-cloro-1-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-
ona;

10

8-bromo-5-metil-1-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-
ona;

5-metil-8-nitro-1-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-
ona;

15

5-metil-1-fenil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzo
diazepin-2-ona;

5-etil-1-fenil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodia
zepin-2-ona;

8-cloro-1-fenil-5-propil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-
2-ona;

20

8-cloro-5-isopropil-1-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-
2-ona;

5-n-butil-8-cloro-1-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-
2-ona;

25

8-cloro-5-metil-1-(orto-nitrofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-ben
zodiazepin-2-ona;

23.3.72.

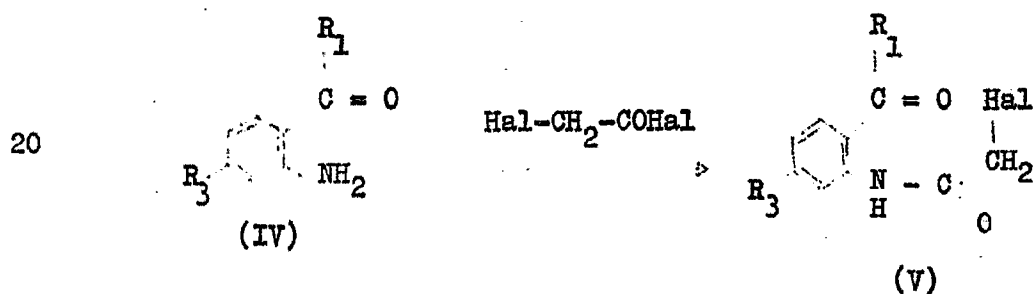
8-cloro-5-metil-1-(orto-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-
2H-1,4-benzodiazepin-2-ona;

401499



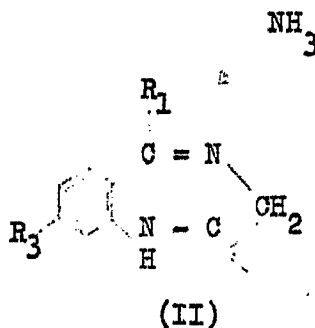
- 8-cloro-5-metil-1-alfa-piridil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodia
zepin-2-ona;
- 8-cloro-5-isopropil-1-alfa-piridil-1,3-dihidro-2H-1,4-ben
zodiazepin-2-ona;
- 5 5-metil-8-nitro-1-alfa-piridil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodia
zepin-2-ona;
- 8-bromo-5-metil-1-alfa-piridil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodia
zepin-2-ona;
- 8-cloro-1-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 10 8-cloro-5-metil-1-(orto-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-
-benzodiazepin-2-ona;
- 8-trifluorometil-1-(orto-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-
-benzodiazepin-2-ona.

15 Los compuestos de la fórmula general II utiliza
dos como sustancias de partida pueden ser preparados, por
ejemplo, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



25

3.4.72.



401499



5 En este caso un compuesto de la fórmula IV es sometido a acilación de manera usual; por ejemplo por calentamiento de los componentes de reacción en presencia de una base, el compuesto obtenido de la fórmula V es disuelto en un disolvente apropiado y es sometido a cierre de anillo por adición de amoníaco.

10 Los compuestos de acuerdo con el invento constituyen valiosos medicamentos con propiedades sedantes o anticonvulsivas. Se han de hacer resaltar especialmente aquellos compuestos en los que R_1 significa un grupo alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono, R_2 significa un radical fenilo sustituido en posición orto por el grupo nitro o un radical alfa-piridilo y R_3 significa un átomo de halógeno, el grupo nitro o el grupo trifluorometilo, o
15 R_1 significa un grupo alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono, R_2 significa un radical fenilo eventualmente sustituido en posición orto por el grupo trifluorometilo y R_3 significa el grupo nitro.

20 Como dosis para la administración de los nuevos compuestos de la fórmula general I se proponen las de 0,5 a 50 mg, preferiblemente de 1 a 25 mg como dosis individual, y las de 5 a 150 mg como dosis diaria.

25 Los compuestos que se pueden obtener de acuerdo con el invento pueden administrarse solos o en combinación con otras sustancias activas de acuerdo con el invento,

401499



eventualmente también en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas tales como agentes espasmolíticos o psicofármacos. Formas de administración apropiadas son por ejemplo tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, zumos, emulsiones o polvos dispersables. Tabletadas
5 adecuadas se pueden obtener por ejemplo mezclando la o las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como fécula de maiz o ácido algínico, tales como almidones o gelatinas, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para lograr el efecto de liberación retardada, tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de
10 celulosa o poli(acetato de vinilo).

15 Las tabletas pueden consistir también en varias capas.

De modo correspondiente se pueden preparar grageas por revestimiento de núcleos preparados de modo análogo a las tabletas con agentes usualmente utilizados en revestimientos de grageas, por ejemplo coloidón o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también
20 en varias capas. Asimismo, también la envoltura de grageas

401499



puede consistir en varias capas para lograr un efecto de liberación retardada, pudiéndose utilizar las sustancias auxiliares arriba citadas en el caso de las tabletas.

5 Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas de acuerdo con el invento pueden con- tener adicionalmente también un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromá- ticas, tales como vainillina o extracto de naranja. Pueden
10 contener además sustancias auxiliares de suspensión o agen- tes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias pro- tectoras, tales como para-hidroxibenzoatos.

15 Soluciones para inyección son preparadas de ma- nera usual, por ejemplo con adición de agentes de conser- vación, tales como para-hidroxibenzoatos, o agentes esta- bilizadores, tales como sales de metal alcalino del ácido etilendiaminotetraacético y son cargadas en frascos para
20 inyección o en ampollas.

Las cápsulas que contienen una o varias sustan- cias activas o combinaciones de sustancias activas se pue- den preparar por ejemplo mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita, y
25 encapsulando en cápsulas de gelatina.

-6 ABR 1972

401499

Supositorios apropiados se pueden preparar por ejemplo mezclando con excipientes previstos para ello, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados de éste.

5 Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento, sin limitar su extensión.

Ejemplo 1.

8-cloro-5-metil-1-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10 10 g de 8-cloro-5-metil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona son disueltos en 100 ml de dimetilacetamida, se añaden 10 g de cobre, 10 g de acetato de potasio y 35 g de bromobenceno y se calienta a 140°C durante 4 horas bajo vigorosa agitación. A continuación se filtra con
15 succión, se lava posteriormente con cloruro de metileno, y se evapora el disolvente en vacío. El residuo es agitado con ácido clorhídrico 2 N, es separado del residuo no disuelto y es mezclado con amoníaco bajo enfriamiento con hielo hasta reacción alcalina. El precipitado que se
20 separa es filtrado con succión, es recogido en acetato de etilo, es concentrado y es cristalizado por adición de éter isopropílico. Rendimiento: 11,8 g = 86% de la teoría de punto de fusión: 171-172°C.

25 La 8-cloro-5-metil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona utilizada como sustancia de partida se obtuvo

401499



del siguiente modo:

a) 10 g de 2-amino-4-cloro-acetofenona son disueltos en 100 ml de dioxano absoluto y 10 g de piridina y se añaden gota a gota 10 g de bromuro de bromoacetilo en 20 ml de dioxano. Después de calentar durante 2 horas a 45-50°C se trata del modo usual y se cristaliza en isopropiléter la 2-bromoacetilamido-4-cloro-acetofenona resultante.

Rendimiento: 98,9% de punto de fusión 110-112°C.

b) 10 g de 2-bromoacetilamido-4-cloro-acetofenona son disueltos en 120 ml de metanol y son mezclados con 30 ml de amoniaco líquido en metanol. La solución transparente es dejada reposar a la temperatura ambiente durante 2 horas, es concentrada por evaporación en vacío y es cristalizada en acetato de etilo/isopropiléter.

Rendimiento: 6,7 g = 94% de la teoría de 8-cloro-5-metil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona de punto de fusión: 203-204°C.

Análogamente al Ejemplo I se prepararon además los siguientes productos finales:



Ejemplo Nº	R ₁	R ₂	R ₂	P. de f. °C.	
2	CH ₂		Cl	162 - 167	
5	3	CH ₃		Cl	146 - 148
4	CH ₃		NO ₂	Cl	176 - 178
5	C ₂ H ₅		Cl	156 - 158	
10	6	CH ₃		CF ₃	133 - 135
7	CH ₃		CF ₃	Cl	138 - 141
8	C ₂ H ₅		CF ₃	111 - 112	

15

Ejemplos de administración farmacéutica

1.- Grageas.

1 núcleo de grageas contiene:

a) 8-cloro-5-metil-1-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

		5,0 mg
20	Lactosa	28,5 mg
	Fécula de maíz	15,0 mg
	Gelatina	1,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
		50,0 mg

25

401499



	b) 8-cloro-5-metil-1-alfa-piridil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona	5,0 mg
	Lactosa	28,5 mg
	Fécula de maíz	15,0 mg
5	Gelatina	1,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
		50,0 mg
	c) 5-metil-1-fenil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona	5,0 mg
10	Lactosa	28,5 mg
	Fécula de maíz	15,0 mg
	Gelatina	1,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
		50,0 mg

15 Preparación

La mezcla de la sustancia activa con lactosa y fécula de maíz es granulada con una solución acuosa al 10% de gelatina a través de un tamiz con 1 mm de anchura de mallas, es secada a 40°C y es triturada de nuevo a través de un tamiz. El granulado así obtenido es mezclado con estearato de magnesio y es comprimido. Los núcleos así obtenidos son revestidos de manera usual con una envoltente que es aplicada con ayuda de una suspensión acuosa de azúcar, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. Las grageas terminadas son pulidas con ayuda de cera de abejas.

20

25

401499



Peso final de las grageas: 100 mg.

2.- Supositorios.

1 cono de supositorios contiene:

- 5 a) 8-bromo-5-metil-1-fenil-1,3-dihidro-
-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona 5,0 mg
- Masa para supositorios (por ejemplo
Witepsol W 45; una mezcla de triglicé-
ridos) 1695,0 mg
- 10 b) 5-metil-8-nitro-1-fenil-1,3-dihidro-
-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona 5,0 mg
- Masa para supositorios (por ejemplo
Witepsol W 45; una mezcla de triglicé-
ridos) 1695,0 mg

Preparación

- 15 La sustancia finamente pulverizada es incorpora-
da con agitación con ayuda de un homogeneizador de inmersión
en la masa para supositorios fundida y enfriada a 40°C. La
masa es colada a 35°C en moldes ligeramente enfriados de mo-
do previo.

23.3.72.

401499

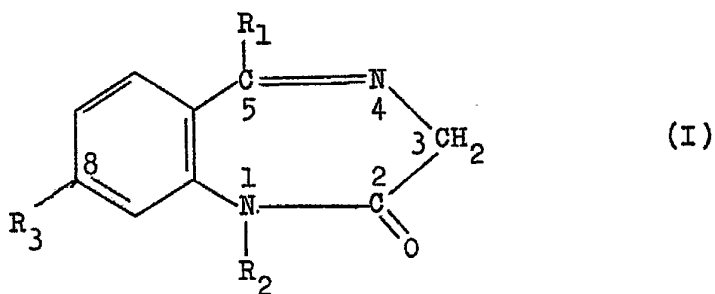


REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de nuevas 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas sustituidas de la fórmula general

5

10



15

en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo de cadena recta o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono; R_2 significa un radical fenilo eventualmente sustituido en posición orto por un átomo de halógeno, el grupo trifluorometilo o un radical alfa-piridilo; y R_3 significa un

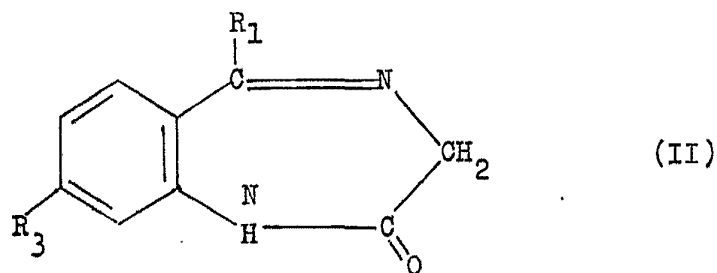
3-10-73



átomo de halógeno o el grupo nitro o trifluorometi
lo, caracterizado porque se somete a arilación o
a heteroarilación a un compuesto de la fórmula ge
neral

5

10



en que R_1 y R_3 poseen los significados arriba indi
cados, con un halogenuro de arilo de la fórmula ge
neral

15



en que R_2 tiene los significados arriba indicados
y X representa un átomo de halógeno.

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación
1ª, caracterizado porque la reacción se efectúa en
presencia de cobre y acetato de metal alcalino,
eventualmente con adición de sales de cobre mono-
valente o de óxido de cobre.

25

3ª.- Procedimiento según las reivindica-
ciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se

401499



efectúa con dimetilacetamida.

4ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas sustituidas.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid,
P.A.

10 OCT, 1973

3-10-73
JAR