

CAS I

405260



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

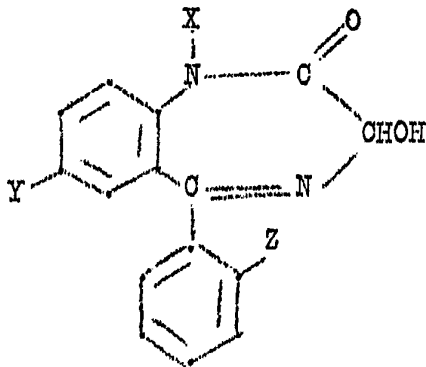
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-HIDROXI-5-ARIL-
-7-SUSTITUIDOS-1,3-DIHI-DRO-2H-1,4-BENZODIACEPIN-2-ONAS", a
favor de la firma italiana STABILIMENTI CHIMICI FARMACEUTICI
RIUNITI SCHIAPPARELLI S.p.A., residente en Corso Belgio 86,
Torino, (Italia).

Int. Cl.²: C07D11A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. La presente invención concierne a un nuevo procedi-
miento para la preparación del 3-hidroxi-5-aril-7-sustitui-
dos-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiacépin-2-onas (eventualmente
1-sustituidos con grupos oportunos indicados más adelante)
de los correspondientes derivados 3-acetoxi.

Los compuestos de la presente invención están repre-
sentados por la siguiente fórmula estructural:



(I)

405260



donde

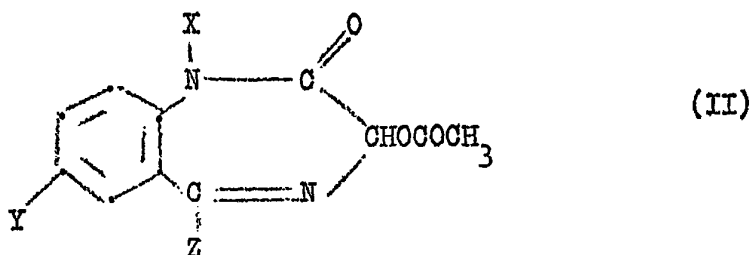
X = H, CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂N(C₂H₅)₂

Y = F, Cl, Br, NO₂

Z = H, F, Cl

5. Los compuestos de la fórmula (I) se preparan usualmente por tratamiento de los correspondientes derivados 3-acetoxi de la fórmula (II) - donde X, Y y Z tienen el significado arriba indicado - con solución acuoso-alcohólica de hidróxido de sodio¹.

10.



15.

En el nuevo método descrito en la presente invención los derivados 3-hidroxi de fórmula (I) se preparan a partir de los correspondientes derivados 3-acetoxi de la fórmula (II) por reacción con una solución de amoníaco 0,1-5N en disolvente orgánico anhidro, como metanol, etanol, tetrahydrofurano, dioxano, a temperaturas comprendidas entre -50° y +50°C. El empleo del amoníaco en disolvente orgánico anhidro presenta dos ventajas esenciales:

20.

1) resultan reducidas las cantidades de productos secundarios que se forman en las reacciones¹;

25.

2) muy frecuentemente los compuestos de la fórmula (I) son aislables por filtración del disolvente de reacción, directamente o previa dilución con un disolvente orgánico como éter etílico o hexano, mientras que la acetamida, que se forma en cantidad estequiométrica junto a los produc-

¹ - S.C.Bell y S.J.Childress, J.Org.Chem., 27, 1691 (1.962)

405260



tos de la fórmula (I), permanece en solución.

- Una cristalización ulterior por disolvente oportuno es suficiente para obtener productos puros. En los casos en los que el producto de reacción sea soluble en el disolvente de reacción, la acetamida puede separarse fácilmente, después de la evaporación del disolvente y del exceso de amoniaco a presión reducida, mediante lavado con agua de la mezcla de reacción retomada con un disolvente orgánico, como cloruro de metileno o cloroformo.
- 5.
10. Los compuestos que forman el objeto de la presente invención encuentran empleo como agentes terapéuticos, en particular como sedantes centrales, hipnóticos, anticonvulsivos.
15. Los compuestos de la fórmula (I) se presentan en general como sólidos cristalinos blancos, que tienen un punto de fusión bien determinado. Los compuestos de la fórmula (I) [X = CH₂CH₂N(C₂H₅)₂] son aislables convenientemente asimismo como sales de ácidos inorgánicos (por ejemplo clorhidrato) o con ácidos orgánicos (por ejemplo, maleatos); dichas sales son solubles en agua.
20. Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar, pero no limitar, el ámbito de la presente invención.
- Ejemplo 1
25. 1-(2-hidroxietil)-3-hidroxi-7-nitro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (compuesto de la fórmula (I). siendo : X = CH₂CH₂OH, Y = NO₂, Z = H).
- Una suspensión de 1-(2-acetoxietil)-3-acetoxi-7-nitro-1,3,9dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (22,0 g; o 0,52 moles) preparada a -15°C en una solución 1,5N de amonia-

405260



co en metanol anhidro (200 cc) se agita sin ulterior enfriamiento hasta que alcanza la temperatura ambiente. Después de haber estado agitando otras 20 horas, se deja en reposo a

5. -20°C . El sólido que se separa es recogido sobre el filtro y cristalizado en n-propanol. Se obtienen 12,4 g (rendimiento 70%) de producto; punto de fusión 178°C descomposición. Los valores analíticos (C, H, N) corresponden a la fórmula teórica $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$.

Ejemplo 2

10. 3-hidroxi-7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (compuesto de la fórmula (I) siendo: X = H, Y = Z = Cl).

15. Se suspende la 3-acetoxi-7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (40,0 g; 0,11 moles) en una solución 2N de amoníaco en isopropanol anhidro (250 cc) a -15°C . La mezcla se deja ascender a temperatura ambiente y se agita aún por 20 horas. El sólido que se separa después de reposo a -20°C es recogido sobre el filtro y cristalizado en una mezcla de cloruro de metileno con éter de petróleo a $30-50^{\circ}\text{C}$. Se obtiene 29,7 g (84%) de producto con punto de fusión $166-168^{\circ}\text{C}$. Los valores analíticos (C, H, Cl, N) corresponden a la fórmula teórica $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$.

Ejemplo 3

25. 1-(2-dietilaminoetil)-3-hidroxi-7-cloro-1,3-dihidro-(5-o-fluorfenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (compuesto de la fórmula (I), siendo X = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, Y = Cl, Z = F).

Una suspensión de 1-(2-dietilaminoetil)-3-acetoxi-7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-fluorfenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (53,6 g; 0,12 moles) en una solución 3N de amoníaco en



405260

en etanol anhidro (200 cc) a -15°C se deja elevar gradualmente a temperatura ambiente y se agita aún por 15 horas. Después de reposo a -20°C , se recoge sobre el filtro el sólido que se separa y se cristaliza en ciclohexano. Se obtienen 34,9 (70%) de producto; punto de fusión $118-120^{\circ}\text{C}$. Los valores analíticos (C, H, Cl, F, N) corresponden a la fórmula teórica $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFN}_2\text{O}_2$.

Análogamente se han preparado los siguientes compuestos nuevos:

10. 1-(2-hidroxietil)-3-hidroxi-7-cloro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (compuesto de la fórmula (I), siendo: X = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, Y = Cl, Z = H; p.f. $156-160^{\circ}\text{C}$.
15. 1-(2-hidroxietil)-3-hidroxi-7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (compuesto de la fórmula (I), siendo: X = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, Y = Z = Cl; p.f. $171-3^{\circ}\text{C}$.
15. 1-(2-hidroxietil)-3-hidroxi-7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (compuesto de la fórmula (I), siendo: X = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, Y = Cl, Z = F; p.f. $138-140^{\circ}\text{C}$.
20. 1-(2-dietilaminoetil)-3-hidroxi-7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (compuesto de la fórmula (I), siendo: X = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, Y = Z = Cl; p.f. $128-9^{\circ}\text{C}$.
25. 1-(2-dietilaminoetil)-3-hidroxi-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (compuesto de la fórmula (I), siendo: X = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, Y = Cl, Z = H; p.f. $115-7^{\circ}\text{C}$.

= . =

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran



05260

nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

5. 1.- Procedimiento para la preparación de 3-hidroxi-5-
 -aril-7-sustituidos-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
 por los correspondientes derivados 3-acetoxi, caracterizado
 por el hecho de que el derivado 3-acetoxi se hace reaccionar
 con una solución 0,1-5 N de amoniaco en un disolvente orgá-
 nico anhidro a una temperatura de -50°C a +50°C, después de
 lo cual el producto se aísla de la mezcla de reacción.

10. 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, carac-
 terizado por el hecho de que el disolvente orgánico anhidro
 es metanol, etanol, tetrahidrofurano o dioxano.

15. 3.- Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, ca-
 racterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo
 suspendiendo el derivado 3-acetoxi en el citado disolvente a
 baja temperatura y elevando progresivamente la temperatura
 de la suspensión así obtenida.

4.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-3,
 caracterizado por el hecho de que el producto se separa me-
 diante filtración.

20. 5.- Procedimiento para la preparación de 3-hidroxi-5-
 -aril-7-sustituido-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

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

25. Madrid, a 28 de julio de 1972

p. a.

JAIME ISEÁN

R. R.


 Firmado: JOSE F. NIETO

mt.

