

8930

20 SET



RAN 4008/249

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

por UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1,3-DIHI-
-2H-1,4-BENZODIACEPINAS" a favor de la firma suiza F. HOFF-
MANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

ANULADO
**PROHIBIDA: LA CONSULTA
Y LA EXPEDICION DE COPIAS
Y CERTIFICACIONES.**

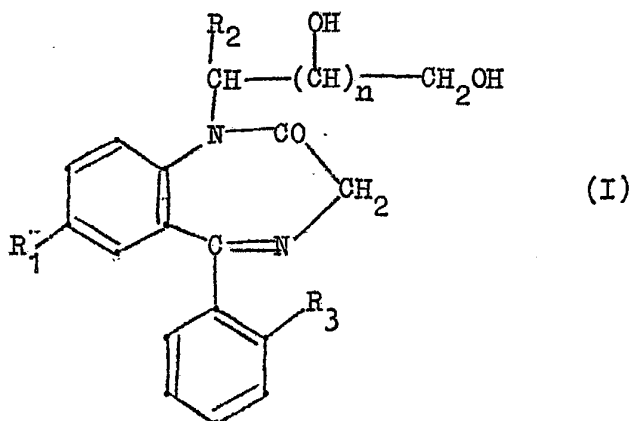
MEMORIA DESCRIPTIVA

5. El presente invento se refiere a derivados de benzodiacepina. Mas concretamente, el invento se refiere a derivados de benzodiacepina, a un procedimiento para su preparaci3n y a los preparados farmac3uticos que los contienen.

Los derivados de benzodiacepina proporcionados por el presente invento son las 1,3-dihidro-2H-1,4-benzo diacepin-2-onas, de la f3rmula general



5.



10.

en la que

R_1 representa un átomo de halógeno,

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico inferior,

R_3 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno

15.

y

n significa el número 1 ó 2,

y sus sales de adición de ácido.

20.

El término "alquilo inferior" se utiliza en esta descripción para representar grupos hidrocarburos alifáticos saturados, de cadena lineal o ramificada, conteniendo a lo sumo 4 átomos de carbono inclusive. El término "halógeno" a menos que se indique expresamente otra cosa, significa fluoro, cloro, bromo y yodo.

25.

En la fórmula I anterior el átomo de halógeno designado con R_1 es, de preferencia, un átomo de cloro o de



yodo. R_2 representa, de preferencia, un átomo de hidrógeno. Sin embargo, cuando R_2 representa un grupo de alquilo inferior se prefiere entonces el grupo metílico. R_3 representa, de preferencia, un átomo de fluoro, cloro o hidrógeno.

5. Una 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona de la fórmula I especialmente preferida es la 7-cloro-1-(2,3-dihidroxi-propil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Otros ejemplos de 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas de la fórmula I preferidas son:

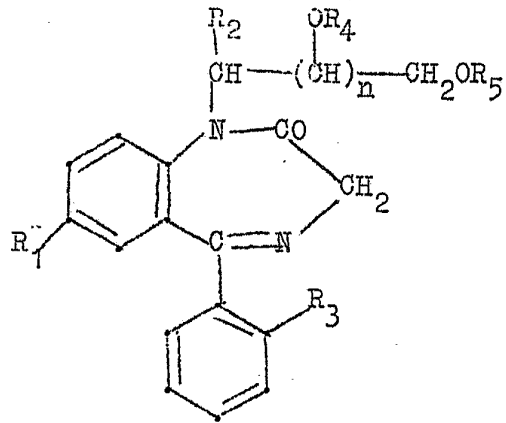
10. 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-(2,3,4-trihidroxibutil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,
7-cloro-1-(2,3-dihidroxi-propil)-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y
1-(2,3-dihidroxi-propil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-7-yodo-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20. a) disociando el grupo protector o los grupos protectores presentes en un compuesto de la fórmula general





5.



(II)

en la que

10.

R_1 , R_2 , R_3 y n tienen el significado indicado antes

y

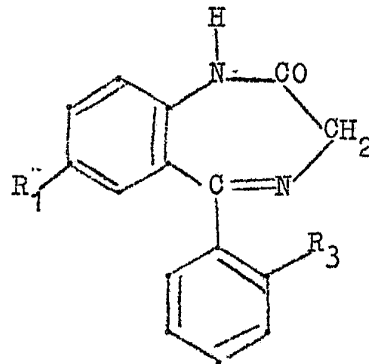
R_4 y R_5 representan, cada uno, un grupo protector fácilmente dissociable o, cuando n tiene el valor 2, R^4 puede representar, asimismo, un átomo de hidrógeno,

15.

o bien

b) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

20.



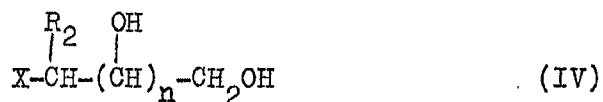
(III)

25.

en la que



R_1 y R_3 tienen el significado indicado antes,
con un compuesto de la fórmula general



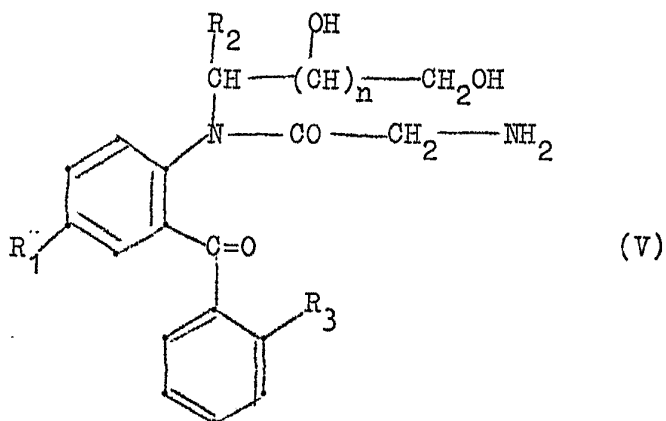
5. en la que

R_2 y n tienen el significado indicado antes; y
 X significa un átomo de halógeno o un grupo par-
tiente,

o bien

10. c) ciclizando un compuesto de la fórmula general

15.

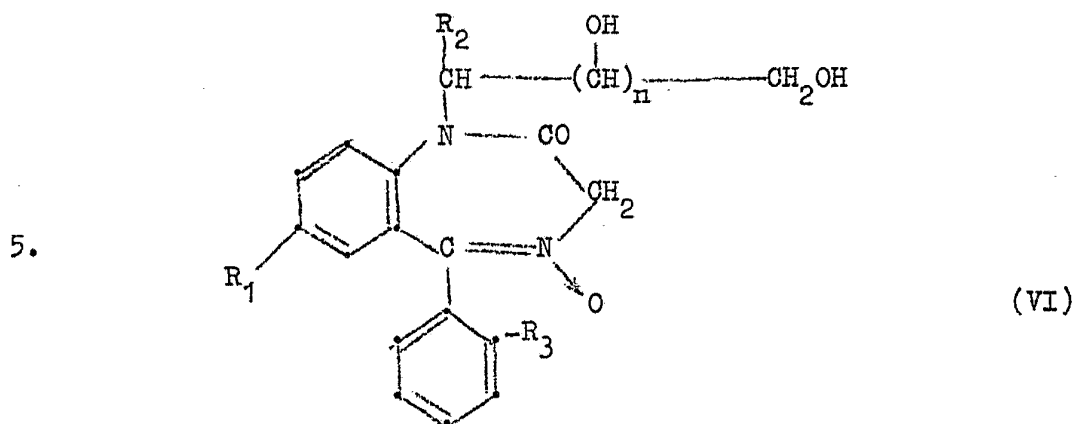


20. en la que

R_1 , R_2 , R_3 y n tienen el significado indicado antes,
o bien

d) desoxidando un compuesto de la fórmula general

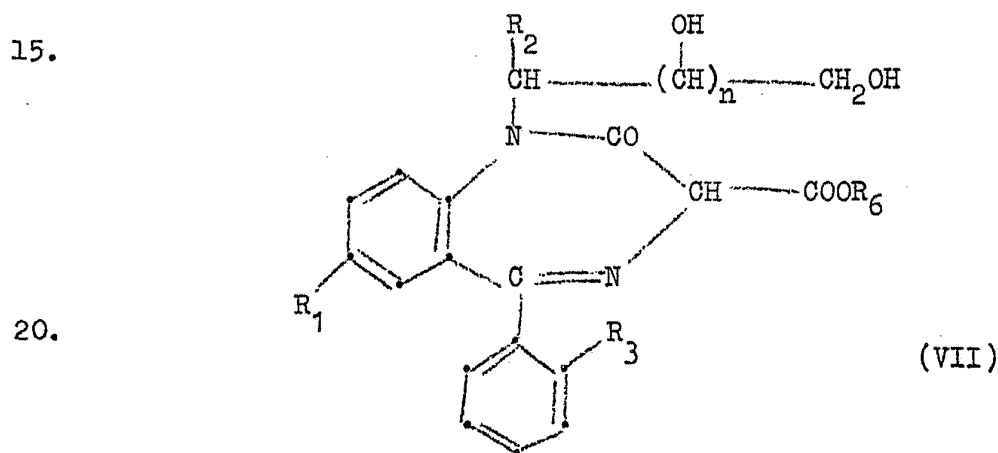
25.



10. en la que

R_1 , R_2 , R_3 y n tienen el significado indicado antes,
o bien

e) hidrolizando y descarboxilando un compuesto de la fórmula general



25. en la que



R_1 , R_2 , R_3 y n tienen el significado indicado antes,

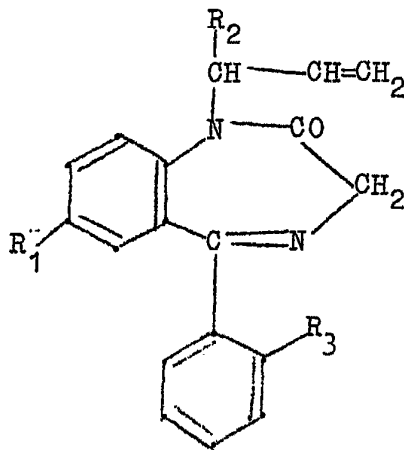
y

R_6 representa un grupo de alquilo inferior,

o bien

5. f) hidrolizando de forma oxidativa un compuesto de la fórmula general

10.



(VIII)

15.

en donde

20. R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado indicado antes, para obtener una 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona de la fórmula I donde n tiene valor 1,

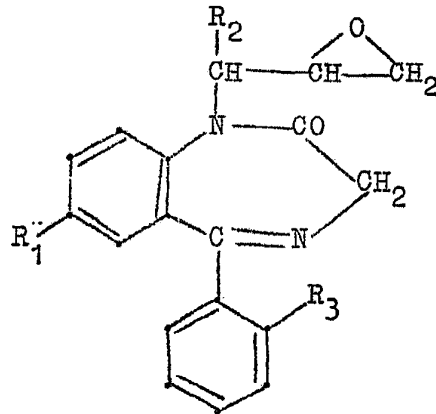
o bien

25.

- g) hidrolizando un compuesto de la fórmula general



5.



(IX)

10. en la que

R₁, R₂ y R₃ tienen el significado indicado antes, para obtener una 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona de la fórmula I donde n tiene valor 1, y

15. h) convirtiendo, si se desea, una 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona de la fórmula I obtenida en una sal de adición de ácido.

20. Los materiales de partida de la fórmula II utilizados en la realización (a) del procedimiento comportan, en el sustituyente presente en la posición 1, uno o más grupos protectores que pueden disociarse fácilmente, bajo condiciones precautorias, según métodos de por sí conocidos. Ejemplos de estos grupos protectores son los grupos acílicos (por ejemplo, los grupos alcanoílicos con 4 átomos de carbono a lo sumo, como el acético, el propiónico y el benzoílico), el grupo tercibutílico y el grupo tetrahidro-

25.



- piranílico. Dos grupos hidroxílicos adyacentes pueden protegerse, asimismo, mediante un grupo divalente (por ejemplo mediante un grupo isopropilidénico o similar). Además, en adición a los grupos protectores antes indicados, puede utilizarse, asimismo, cualquier otro grupo protector que sea apropiado para estos fines, o sea, que pueda dissociarse fácilmente y bajo condiciones de cuidado con las que no se vean afectados otros grupos de la molécula.

10. Ejemplos de materiales de partida de la fórmula II son:

- 7-cloro-1-(2,3-diacetoxipropil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,
 7-cloro-1-(2,3,4-triacetoxibutil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,
 15. 7-cloro-1-(2,3-diacetoxipropil)-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,
 1-(2,3-diacetoxipropil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-7-yodo-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y
 20. 1-(4-acetoxi-2,3-dihidroxibutil)-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

- Es obvio que las condiciones bajo las que se efectúa la disociación del grupo o grupos protectores dependen, fundamentalmente, de la naturaleza del grupo o grupos protectores. Para seleccionar dichas condiciones deben, en efecto, tomarse las debidas precauciones para tener la cer-
- 25.



teza de que no resultará afectado el resto de la molécula. Asi pues, por ejemplo, los grupos acílicos tales como los grupos acetílicos se disocian bajo condiciones alcalinas, mientras que la disociación de los grupos tetrahidropirán-
5. lícos, de los grupos tercibutílicos y de los grupos isopropilidénicos se efectúa bajo condiciones ácidas (por ejemplo, utilizando ácido trifluoroacético en el caso de los grupos tercibutílicos).

Ejemplos de bases que pueden utilizarse para la
10. disociación alcalina de los grupos acetílicos, son los alcoholatos de metal alcalino, tales como metilato sódico y similares o amoniaco. La disociación de los grupos acetílicos por medio de un alcoholato de metal alcalino se efectúa, de conveniencia, tomando un compuesto de la fórmula II que
15. contenga uno o más grupos acetílicos en un alcanol inferior (por ejemplo metanol), adicionándole una solución de la cantidad calculada de un alcoholato de metal alcalino respectivo (por ejemplo metilato sódico) en el mismo alcanol inferior (o sea, metanol) y, a continuación, dejando reposar
20. la mezcla durante cierto tiempo (por ejemplo, 1 a 5 horas) a la temperatura del ambiente, en caso necesario con agitación. Obviamente, puede procederse de forma inversa, o sea, adicionando la solución alcohólica de un compuesto de la fórmula II que contenga uno o más grupos acetílicos a una
25. solución de un alcoholato de metal alcalino respectivo en

20 SET



el mismo alcohol.

- La disociación de los grupos acetílicos por medio de amoníaco puede efectuarse, por ejemplo, tomando un compuesto de la fórmula II que contenga uno o más grupos acetílicos en un disolvente orgánico apropiado miscible en agua (por ejemplo, un alcohol inferior como el metanol),
5. adicionándole, en caso necesario con agitación, amoníaco concentrado y, a continuación, dejando reposar la mezcla durante un período de tiempo prolongado (por ejemplo de 10 a 20 horas) a la temperatura del ambiente.
- 10.

- La realización (b) del presente procedimiento, o sea, la reacción de un compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula IV, puede describirse como una alquilación del átomo de nitrógeno en la posición 1 del anillo benzodiazepínico. Estas alquilaciones son, en principio, conocidas. Ello resulta ventajoso si se hace reaccionar un compuesto de la fórmula III, en forma de un derivado de metal alcalino, con un compuesto de la fórmula IV. Esto se logra, de forma apropiada, tratando un compuesto de la fórmula III,
15. antes de la reacción con un compuesto de la fórmula IV, con una base fuerte que contenga un metal alcalino o permitiendo que la reacción entre los compuestos de las fórmulas III y IV se produzca en presencia de una base de esta índole. Las bases apropiadas para esta finalidad son los alcoholatos de metal alcalino como el metilato sódico, los hidruros
- 20.
- 25.



de metal alcalino como el hidruro sódico y similares. Esta realización del procedimiento se lleva a cabo, de forma apropiada, en presencia de un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción por ejemplo, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, alcanoles y similares.

5.

En la fórmula IV el símbolo X representa un átomo de halógeno, especialmente un átomo de cloro o de bromo, que parte durante el curso de la reacción. Sin embargo, pueden emplearse también, como se ha indicado anteriormente, compuestos respectivos que contengan en lugar de este átomo de halógeno un grupo partiente equivalente (por ejemplo, un grupo arilsulfonilo xílico como el grupo tosiloxílico, un grupo alquilsulfonilo xílico como el grupo mesiloxílico y similares). Un ejemplo típico de un compuesto de la fórmula IV es 3-cloro-1,2-propandiol.

10.

15.

La ciclización de un compuesto de la fórmula V, según la realización (c) del procedimiento, es un método bien conocido en la química benzodiazepínica y, por lo general, se efectúa de forma casi espontánea. Esta puede llevarse a cabo, en caso necesario, mediante reposo prolongado y/o puede acelerarse con la aplicación de calor. Puede efectuarse en un medio alcalino, neutro o ácido; prefiriéndose un medio neutro o, en especial, alcalino. Esta ciclización se efectúa, de manera apropiada, en un disolvente orgánico inerte; por ejemplo, un hidrocarburo (como el benceno, el

20.

25.



- tolueno, etc.), un hidrocarburo halogenado (como el cloroforno, el cloruro de metileno, etc.), un éter (como el dioxano, etc.), ácido acético glacial, dimetilformamida, etc. La temperatura no es crítica. Se han encontrado convenientes las temperaturas comprendidas entre alrededor de la temperatura ambiente y alrededor de 150°C, considerando el disolvente que se utiliza. La ciclización puede llevarse a cabo bajo presión, pero en la mayoría de los casos esto no ofrece ninguna ventaja particular. No es necesario, y en muchos casos resulta imposible, utilizar los compuestos de la fórmula V en forma aislada, puesto que éstos, con mucha frecuencia, sufren la ciclización espontánea bajo las condiciones utilizadas para su preparación. Cuando se desea aislar un compuesto de la fórmula V antes de la ciclización (por ejemplo, con fines de purificación) en vez de permitir que la ciclización tenga lugar in situ, es preferible aislar dicho compuesto en la forma de un clorhidrato, bromhidrato u otra sal con un ácido fuerte apropiado. De conveniencia, puede entonces efectuarse recogiendo la sal en cuestión
5. por ejemplo, el clorhidrato de 2-amino-4'-cloro-N-(2,3-dihidroxipropil)-2'-(2-fluorobenzoil)acetanilida en un disolvente apropiado y haciendo luego la solución neutra o alcalina.
- 10.
- 15.
- 20.

25. La desoxidación de un compuesto de la fórmula VI, según la realización (d) del procedimiento, se lleva a cabo



- con métodos que son habituales para la conversión de una nitrona en la imina respectiva. Se apreciará que los materiales de partida de la fórmula VI contienen, además del grupo nitrona, otros grupos reactivos (especialmente los
5. grupos hidroxílicos en el substituyente presente en la posición 1) y que, por consiguiente, el método de desoxidación particular que se elija debe ser uno en el que los otros grupos reactivos citados no se vean afectados. La desoxidación se lleva a cabo, de forma apropiada, mediante una hidrogenación catalítica suave, de preferencia, utilizando en
10. calidad de catalizador níquel Raney y en un disolvente orgánico inerte (por ejemplo un alcohol como es el metanol, el etanol, etc., un éter como el dioxano, el acetato etílico, etc.). Esta desoxidación se efectúa, convenientemente, a la
15. temperatura del ambiente o en la zona que ésta abarca.

- La hidrólisis y la descarboxilación de un compuesto de la fórmula VII, según la realización (e) del presente procedimiento, puede efectuarse, asimismo, según métodos habituales. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula
20. VII puede hidrolizarse bajo condiciones alcalinas para obtener una sal de ácido 3-carboxílico respectiva, proporcionándose las condiciones alcalinas, por ejemplo, mediante un hidróxido de metal alcalino (como el hidróxido sódico, el hidróxido potásico, etc.), un hidróxido de metal alcalino-
25. térreo (como el hidróxido cálcico, etc.), un carbonato de



- metal alcalino (como el carbonato potásico, etc.) o una base orgánica terciaria apropiada. La descarboxilación del producto de hidrólisis se efectúa luego de forma lenta con el reposo, con mayor rapidez con calentamiento y de forma casi espontánea con acidificación. Cuando la hidrólisis se efectúa bajo condiciones ácidas, la hidrólisis y la descarboxilación se llevan a cabo en una etapa.
- 5.
- La preparación de una 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona de la fórmula I, en la que n tiene el valor 1, a partir de un compuesto de la fórmula VIII según la realización (f) del presente procedimiento, representa una hidroxilación oxidativa de una olefina para formar un diol respectivo, para cuya finalidad pueden utilizarse diversos métodos habituales. Se apreciará que los materiales de partida de la fórmula VIII contienen, además del doble enlace olefínico en el sustituyente presente en la posición 1, otros grupos oxidables (por ejemplo, el átomo de nitrógeno en la posición 4) y que, por consiguiente, el método de hidroxilación oxidativa particular que se elija debe ser uno con el que no se vean afectados los otros grupos oxidables. La hidroxilación oxidativa puede efectuarse, de forma apropiada, por ejemplo, utilizando permanganato potásico. En este caso es conveniente llevar a cabo la elaboración en acetona/agua, piridina/agua, acetona/trietilamina/agua o acetona/solución tampón (por ejemplo, tampón de acetato sódico/ácido acético).
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



Esta hidroxilación oxidativa se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura del ambiente.

5. En la preparación de una 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiacopin-2-ona de la fórmula I, donde n tiene valor 1, a partir de un compuesto de la fórmula IX según la realización (g) del procedimiento, se hidroliza un epóxido para formar un diol respectivo. Esta hidrólisis se efectúa con métodos habituales. De preferencia se lleva a cabo bajo condiciones ácidas (por ejemplo, mediante ácido sulfúrico acuoso, ácido clorhídrico, etc.) y convenientemente en presencia de un disolvente orgánico acuosoluble (por ejemplo, un alcohol inferior como es el metanol, etc.).

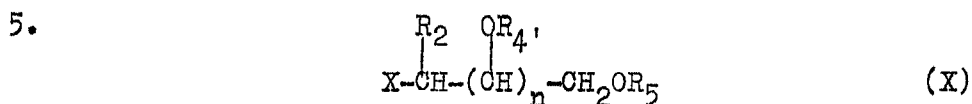
10. Las 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiacopin-2-onas de la fórmula I son básicas y pueden convertirse en sales de adición de ácido; por ejemplo, en clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, sulfatos, citratos, acetatos, succinatos, maleatos, p-toluensulfonatos, metansulfonatos y similares.

20. Los materiales de partida de las fórmulas II, V, VI, VII y IX anteriores son nuevos y se entenderá que también forman parte del presente invento. Estos pueden prepararse según una amplia gama de métodos que son, en general, conocidos.

25. Los materiales de partida de la fórmula II, en donde R_4 y R_5 representan, cada uno, un grupo protector fácil-



mente dissociable, se preparan, por ejemplo, de modo análogo al descrito anteriormente en relación con la realización (b) del procedimiento, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula general



en la que

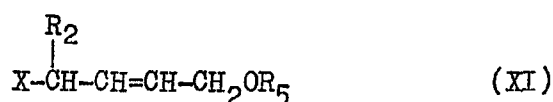
R_2 , R_5 , X y n tienen el significado indicado antes,

y

10. R_4 , representa un grupo protector fácilmente dissociable.

Los materiales de partida de la fórmula II, en donde n tiene el valor 2 y R_4 representa un átomo de hidrógeno, pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar

15. un compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula general



en la que

20.

R_2 , R_5 y X tienen el significado indicado antes, de modo análogo al descrito anteriormente con respecto a la realización (b) del procedimiento y luego sometiendo el producto reaccional obtenido a una hidroxilación oxidativa, de

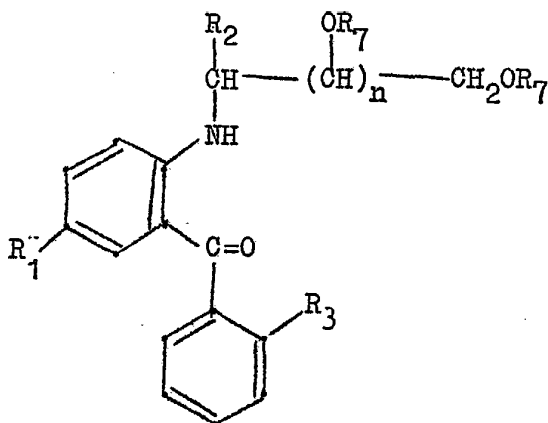
25. modo análogo al descrito anteriormente con respecto a la

20 SET 1952

realización (f) del procedimiento.

Los materiales de partida de la fórmula V se preparan, de forma apropiada, partiendo de los compuestos de la fórmula general

5.



10.

en la que

15. R_1 , R_2 , R_3 y n tienen el significado indicado antes,

y

R_7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector fácilmente dissociable.

Ejemplos de compuestos de la fórmula XII son

20. 5-cloro-2-[(2,3-dihidroxipropil)amino]-2'-fluorobenzofenona y 5-cloro-2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]amino]-2'-fluorobenzofenona. La preparación de los materiales de partida de la fórmula V a partir de los compuestos de la fórmula XII se lleva a cabo introduciendo un sustituyente aminoacético en el átomo anilino-nitrógeno y dissociando

25.



los grupos protectores presentes. Esta introducción de un sustituyente aminoacetílico puede efectuarse según diversos métodos bien conocidos de una sola etapa o de etapas múltiples, tales como, por ejemplo,

5. 1.- Reacción con clorhidrato de cloruro de glicina,
- 2.- Reacción con un haluro de carbobenzoxiglicina y disociación subsiguiente del grupo carbobenzoxílico,
- 3.- Introducción de un grupo azidoacetílico (por
10. ejemplo, mediante reacción con cloruro azidoacetílico o mediante reacción con cloruro cloroacetílico y tratamiento subsiguiente con azida sódica) seguido por reducción del grupo azido al grupo amino,
15. y similares.

La disociación de los grupos protectores presentes (que no precisa ser efectuada después de la introducción del grupo aminoacetílico) puede efectuarse según métodos habituales.

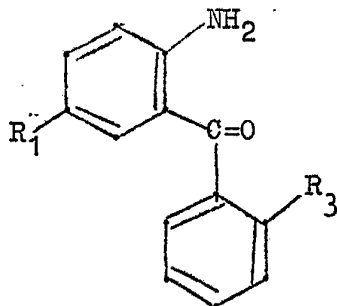
20. Como ya se ha indicado anteriormente, no es necesario, y en muchos casos no es posible, aislar los materiales de partida de la fórmula V, puesto que éstos, con notable frecuencia, experimentan la ciclización espontánea bajo las condiciones utilizadas para su preparación.

- 25 A su vez, los compuestos de la fórmula XII pueden



prepararse, por ejemplo, condensando una benzofenona de la fórmula general

5.



(XIII)

en la que

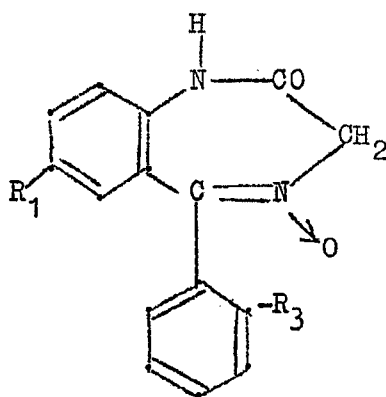
10.

R_1 y R_3 tienen el significado indicado antes, con benzaldehído para obtener un compuesto benzálico correspondiente, cuaternizando este compuesto benzálico por reacción con un compuesto de la fórmula III ó X, disociando luego el grupo benzálico y, si se desea, introduciendo o separando grupos protectores.

15.

Los materiales de partida de la fórmula VI pueden prepararse, por ejemplo, introduciendo el sustituyente deseado en un compuesto de la fórmula general

20.



(XIV)

25.

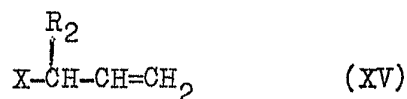


en la que

R_1 y R_3 tienen el significado indicado antes,

Esta preparación puede efectuarse, por ejemplo, según uno de los métodos siguientes:

5. 1.- Reacción con un compuesto de la fórmula IV, de modo análogo al descrito anteriormente en relación con la realización (b) del procedimiento,
10. 2.- Reacción con un compuesto de la fórmula X u XI, de modo análogo al descrito anteriormente en relación con la realización (b) del procedimiento, sometiendo el producto, en caso necesario, a hidroxilación oxidativa, de modo análogo al descrito anteriormente en relación con la realización (f) del procedimiento, y disociación subsiguiente del grupo o grupos protectores, de modo análogo al descrito anteriormente en relación con la realización (a) del procedimiento,
15. 3.- Reacción con un compuesto de la fórmula general
- 20.



en la que

25. R_2 tiene el significado indicado antes, de modo análogo al descrito anteriormente

20 521.



5. con relación a la realización (b) del procedimiento, y, a continuación, sometiendo el producto a una hidroxilación oxidativa, de modo análogo al descrito anteriormente en la realización (f) del procedimiento.

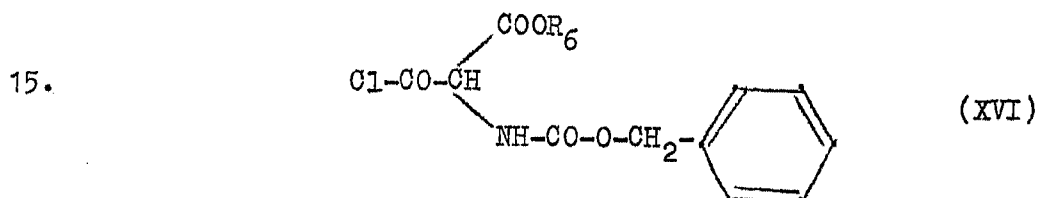
No obstante, los materiales de partida de la fórmula VI pueden prepararse también según otros métodos, por ejemplo:

10. 1.- Oxidando un material de partida de la fórmula II, en donde R_4 representa un grupo protector (por ejemplo, utilizando un perácido tal como el ácido m-cloroperbenzoico) y disociando a continuación los grupos protectores de modo análogo al descrito anteriormente en relación con la realización (a) del procedimiento,
15. 2.- Oxidando un compuesto de la fórmula VIII y sometiendo a continuación el producto a una hidroxilación oxidativa, de modo análogo al descrito anteriormente en relación con la realización (f) del procedimiento,
20. 3.- Haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula XI, de modo análogo al descrito anteriormente en relación con la realización (b) del pro-
- 25.



5. cedimiento, oxidando el producto obtenido (por ejemplo, utilizando un perácido), sometiendo el producto de oxidación a una hidroxilación oxidativa, de modo análogo al descrito anteriormente en la realización (f) del procedimiento y, a continuación, disociando el grupo protector, de modo análogo al descrito anteriormente en relación con la realización (a) del procedimiento.

10. Los materiales de partida de la fórmula VII pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XII, en donde R_7 representa un grupo protector fácilmente disociable, con un compuesto de la fórmula general



en la que

20. R_6 tiene el significado indicado antes, disociando el grupo o grupos protectores y ciclizando luego el compuesto resultante de modo análogo al descrito anteriormente en relación con la realización (c) del procedimiento.

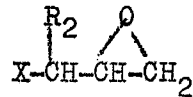
25. Los materiales de partida de las fórmulas VIII y IX pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un

20 SET



compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula XV (o sea, bromuro de alilo) o con un compuesto de la fórmula general

5.



(XVII)

en la que

R_2 tiene el significado indicado antes, (o sea, epiclorhidrina) de modo análogo al descrito anteriormente en relación con la realización (b) del procedimiento.

10.

Los compuestos de las fórmulas III, IV, X, XI, XII, XIV, XV, XVI y XVII son conocidos o pueden prepararse sin dificultad de modo análogo al utilizado para la preparación de compuestos conocidos.

15.

Los derivados benzodiazepínicos proporcionados por este invento presentan actividad sedante, relajadora de la musculatura y anticonvulsiva, la cual se halla en el mismo orden que los derivados benzodiazepínicos convencionales.

20.

La actividad anticonvulsiva se demuestra, cuando ratones a los que se han administrado los derivados benzodiazepínicos de este invento, se someten a la prueba del pentametilentetrazol. Por ejemplo, la 7-cloro-1-(2,3-dihidroxi propil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que presenta una DL_{50} de 1250-2500 mg/kg (per os),

25.

20 SET



- muestra en el examen de la actividad anticonvulsiva por la prueba del pentetrazol según el método de Orloff (Proc. Soc. Exptl. Med. 70, 254-257, 1949), una APR 2,0 de 5,6 mg/kg (per os) (por "APR 2,0" se entiende la dosis de un anticonvulsivo, en mg/kg, que produce doble consumo de pentetrazol respecto al grupo testigo no tratado). La actividad relajadora de la musculatura puede demostrarse en la conocida prueba de la varilla giratoria y en esta prueba la 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona manifiesta una DH_{50} de 5,1 mg/kg (per os).
- 5.
- 10.

- En contraste a los derivados de benzodiazepina tradicionales, las 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas de la fórmula I se distinguen por una hidrofilia notablemente alta. Son por lo tanto mucho más idóneos para preparar soluciones inyectables fundamentalmente acuosas que los derivados de benzodiazepina tradicionales, los cuales para ello deben emplearse, por ejemplo, en forma de sales o añadiendo cantidades considerables de agentes solubilizantes.
- 15.

- Los derivados de benzodiazepina proporcionados por este invento, pueden utilizarse como medicamentos; por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan, en asociación con un vehículo farmacéutico compatible. Este vehículo puede ser una sustancia inerte, orgánica o inorgánica, apta para aplicación enteral, percutánea o parenteral, como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa,
- 20.
- 25.

20511



- almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas), forma semisólida (por ejemplo, de pomada) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Eventualmente pueden esterilizarse y/o contener materias coadyuvantes, como agentes conservadores, estabilizadores, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. También pueden contener materias de utilidad terapéutica, aparte de los derivados benzodiazepínicos de este invento. La dosificación se determina según las necesidades individuales, pero se prefiere una dosis de 0,1 a 5 mg/kg por día.
15. Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el invento.

EJEMPLO 1

- Se suspenden 2,4 g (50 milimoles) de hidruro sódico (dispersión al 50%) en 100 cc de dimetilformamida absoluta y, mientras se agita y se refrigera con hielo, se añade una solución de 14,4 g (50 milimoles) de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 100 cc de dimetilformamida absoluta. Cuando ya está consumido el hidruro sódico, se agregan 11,7 g (60 milimoles) de 1-cloro-2,3-diacetoxipropano, se calienta después la solu-

20 SET.



- ción a 80-100°C durante 18 horas, con agitación, y a continuación se la vierte en 1 litro de agua con hielo. El producto precipitado se extrae dos veces con 500 cc de acetato de etilo y los extractos se lavan dos veces con 250 cc de agua, se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan en vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía con acetato de etilo en una cantidad 20 veces mayor de gel de sílice y se obtiene una mezcla de material de partida no reaccionado y 7-cloro-1-(2,3-diacetoxipropil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona.
- 5.
- 10.

- 10,4 g de esta mezcla se disuelven en 100 cc de metanol y se trata la solución con una solución de 420 mg de metilato sódico en metanol. Se deja reposar la solución a la temperatura del ambiente durante dos horas y luego se la evapora en vacío hasta sequedad. A continuación se trata el residuo con 300 cc de agua y se extrae dos veces con 250 cc de acetato de etilo. Los extractos se lavan dos veces con 200 cc de agua, se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan en vacío hasta sequedad. Se recoge el residuo en 50 cc de acetato de etilo y se le cromatografía en 200 g de gel de sílice. Por elución con acetato de etilo se obtienen 7-cloro-1-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona, la cual, después de recristalizada en etanol, funde a 120-122°C.
- 15.
- 20.

25.

EJEMPLO 2

20 SET. 1972



5. Agitando, se añade despacio a una suspensión, enfriada con hielo, de 3,6 g de hidruro sódico (dispersión al 50%) en 50 cc de dimetilformamida absoluta una solución de 21,6 g (75 milimoles) de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 100 cc de dimetilformamida absoluta.

10. Al cabo de 3 a 4 horas está consumido el hidruro sódico, y entonces se añaden 23,4 g (75 milimoles) de 1-bromo-2,3,4-triacetoxibutano, se calienta la mezcla hasta 100°C y se la deja en agitación a esta temperatura durante 20 horas. A continuación se la vierte en 1,5 litros de agua con hielo y se la extrae por dos veces con 750 cc de acetato de etilo. Los extractos se lavan dos veces con 200 cc de agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan en vacío hasta sequedad. Por cromatografía del residuo

15. en 1 kg de gel de sílice con acetato de etilo/cloruro de metileno (1:1), se obtiene, además de material de partida no reaccionado, una mezcla que contiene 7-cloro-1-(2,3,4-triacetoxibutil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20.

25. 18 g de esta mezcla se disuelven en 150 cc de metanol. Se añaden seguidamente a la solución 50 cc de amoníaco concentrado y se la deja en ligera agitación durante 15 horas. Luego se evapora la mezcla hasta sequedad (cuidando de que se elimine todo el metanol), se disuelve el

20 SET. 1977



- residuo en 300 cc de acetato de etilo, se lava dos veces con 100 cc de agua y se extraen las lavazas con 300 cc de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo, combinados se secan sobre sulfato de magnesio y luego se evaporan en vacío. Cromatografiando el residuo en 300 g de gel de sílice con acetato de etilo/metanol (9:1), se eluye primeramente 7-cloro-1-(2,3,4-triacetoxibutil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, la cual puede volverse a someter al tratamiento de 15 horas con amoníaco concentrado en metanol, y a continuación se eluye 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-(2,3,4-trihidroxibutil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona prácticamente pura. Después de evaporar el eluyente, se recoge este producto en un poco de acetato de etilo, se añade solución etanólica de cloruro de hidrógeno, se evapora la mezcla hasta sequedad y se cristaliza el residuo en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano, con lo que se obtiene clorhidrato de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-(2,3,4-trihidroxibutil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 143-145°C.

20.

EJEMPLO 3

- Se suspenden 5,8 g de hidruro sódico (dispersión al 50% alrededor de 0,1 mol) en 300 cc de dimetilformamida absoluta y al cabo de una hora aproximadamente se instila, en el curso de 10 minutos y agitando, una mezcla de 27 g (0,1 mol) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodia-



- cepin-2-ona y 300 cc de dimetilformamida absoluta. Al cabo de tres horas de agitación, se añaden 24,3 g (0,125 moles) de 1-cloro-2,3-diacetoxipropano y a continuación se agita la mezcla a 80° C durante 70 horas. Luego se evapora el disolvente en vacío, se extrae el residuo por dos veces con 500 cc de acetato de etilo, se lavan los extractos por dos veces con 300 cc de agua, se los seca sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Cromatografiando el residuo en 1 kg, de gel de sílice con acetato de etilo, se obtiene una mezcla de material de partida no reaccionado y 7-cloro-1-(2,3-diacetoxipropil)-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 5.
- 10.

- Se disuelve esta mezcla en 150 cc de metanol absoluto y la solución resultante se instila en una solución metanólica de metilato sódico (preparada a base de 920 mg de sodio y 100 cc de metanol absoluto). Se agita a la temperatura del ambiente, durante dos horas, la mezcla obtenida, y luego se la evapora en vacío a 40°C. Se extrae el residuo dos veces con 500 cc de acetato de etilo, después se lavan los extractos dos veces con 200 cc de agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evaporan. Cromatografiando el residuo en 500 g de gel de sílice con acetato de etilo, se eluye primeramente 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, luego impurezas y por último 7-cloro-1-(2,3-dihidroxipropil)-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-
- 15.
- 20.
- 25.

benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 151-153°C.

EJEMPLO 4

5. A 0° y agitando, se trata a gotas con una solución de 38 g (0,1 mol) de 5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-7-yodo-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona una suspensión de 4,8 g de hidruro sódico (dispersión al 50%) en 100 cc de dimetilformamida absoluta. Se agita la mezcla a 0°C durante tres horas, se le añaden luego 20 g (0,1 mol) de 1-cloro-2,3-diacetoxipropano, se calienta la mezcla a 100°C, se la sigue agitando a esta temperatura durante 18 horas y a continuación se evapora en vacío la dimetilformamida. El residuo se recoge en 600 cc de acetato de etilo. Se lava luego la solución con 200 cc de agua por tres veces y las lavas se vuelven a extraer con 100 cc de acetato de etilo. A
10. continuación se combinan las soluciones de acetato de etilo, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan hasta sequedad. El residuo, cromatografiado en 2
15. kg de gel de sílice con cloruro de metileno/acetato de etilo (3:1), da una mezcla de material de partida no reaccionado y 1-(2,3-diacetoxipropil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-7-yodo-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 20.

25. Se disuelven 40,4 g de esta mezcla en 100 cc de metanol absoluto, se trata esta solución con una solución de 340 mg de metilato sódico en 100 cc de metanol absoluto, se agita a 20°C durante tres horas y luego se evapora el

20 SET



metanol. En la cromatografía del residuo en 1,2 kg de gel de sílice, se eluye, con acetato de etilo, 5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-7-yodo-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, y con acetato de etilo/metanol (4:1), 1-(2,3-dihidroxipropil)-5-

5. (2-fluorofenil)-1,3-dihidro-7-yodo-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20 g de este compuesto se disuelven en 200 cc de acetato de etilo. Se filtra la mezcla, se trata el filtrado, despacio y agitando enérgicamente, con 4 cc de solución etanólica de cloruro de hidrógeno, se evapora luego hasta la mitad del volumen y se deja reposar durante dos horas. A continuación se separa por filtración el precipitado separado y se le recristaliza dos veces en acetato de etilo/etanol. Se obtiene clorhidrato de 1-(2,3-dihidroxipropil)-5-

10. (2-fluorofenil)-1,3-dihidro-7-yodo-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 171°C.

15.

EJEMPLO 5

Se tratan 93 g de 1,4-dibromobut-2-eno en 250 cc de dimetilformamida con 35,5 g de acetato sódico anhidro y se agita a 100°C durante 1 hora. Se libera extensivamente la mezcla de la dimetilformamida en un evaporador giratorio y se reparte el residuo entre agua y cloruro de metileno. Se seca la fase de cloruro de metileno sobre cloruro cálcico, se filtra y se concentra. Se destila el residuo bajo vacío de chorro de agua, con lo que se recogen las fraccio

20.

25.



nes entre 95° y 105°C a 10-15 mm; $n_D^{25} = 1,502$. De este modo se obtiene 1-acetoxi-4-bromobut-2-eno en forma de un líquido incoloro.

- Se lavan tres veces con n-hexano 7,2 g de dispersión de hidruro sódico al 55%, dejando que sedimente la solución bien agitada y separándose bajo vacío la solución de n-hexano sobrenadante. Luego se cubre el hidruro sódico con 25 cc de dimetilformamida y se trata a gotas con una solución de 43 g de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 125 cc de dimetilformamida. Después que disminuye la evolución de hidrógeno, se agita la mezcla durante 20 minutos más a la temperatura del ambiente. Luego se instilan 40 g de 1-acetoxi-4-bromobut-2-eno en 40 cc de dimetilformamida a la solución límpida, con lo que la temperatura de la reacción se eleva a 50°C. Después de la adición, se agita la mezcla durante una hora más y luego se libera extensivamente la mezcla de dimetilformamida en un evaporador giratorio. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua; se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. Se cromatografía el residuo en gel de sílice con acetato de etilo/cloruro de metileno (1:1). Se combinan las fracciones puras y se obtiene 1-(4-acetoxi-2-butenil)-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (identificación por RI y RMN).
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.



- Se disuelven 17 g de 1-(4-acetoxi-2-butenil)-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 150 cc de acetona y se trata la solución a gotas con una solución de 8 g de permanganato potásico en 150 cc de agua. Después de la adición del permanganato potásico se agita la mezcla durante otros 25 minutos a la temperatura del ambiente y, a continuación, se separa por filtración bajo vacío del dióxido de manganeso precipitado. Se lava el dióxido de manganeso con acetona y se libera el filtrado de acetona en un evaporador giratorio. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo y se lava la solución orgánica con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Así se obtiene un aceite viscoso que contiene la 1-(4-acetoxi-2,3-dihidroxi-butil)-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona deseada.
- 5.
- 10.
- 15.

- Se disuelven 14 g de 1-(4-acetoxi-2,3-dihidroxi-butil)-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 30 cc de metanol, se tratan con 15 cc de amoníaco acuoso al 25% y se agita a la temperatura del ambiente durante 16 horas. Luego se evapora la mezcla hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/metanol (9:1). Se combinan las fracciones puras y se evaporan. Se obtiene así 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-1-(2,3,4-trihidroxi-butil)-2H-1,4-benzo-
- 20.
- 25.

20 SET.



diacepin-2-ona, en forma de una espuma.

EJEMPLO 6

- En matraz de sulfonación de 1,5 litros, provisto de condensador, tubo de cloruro de calcio, agitador, termómetro y embudo de goteo, se suspenden en 100 cc de dimetilformamida absoluta 5,3 g de hidruro sódico (suspensión al 50%; alrededor de 0,11 moles). A continuación, después de breve agitación a la temperatura del ambiente, se instila en el curso de 10 minutos, a 25-30°C, una mezcla de 28,87 g (0,1 mol) de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona y 150 cc de dimetilformamida absoluta. Tras 5 horas de agitación a la temperatura del ambiente, se instilan, a 25-30°C y en el curso de 10 minutos, 33,2 g (0,3 moles) de 3-cloro-1,2-propandiol y luego se agita la mezcla reaccional a 100°C durante 15 horas. Se origina así un precipitado, que es separado bajo vacío y lavado con acetato de etilo. A continuación se evapora el disolvente en vacío, se añaden 100 cc de agua y se extrae la mezcla por dos veces con 500 cc de acetato de etilo cada vez. Los extractos de acetato de etilo se lavan con 100 cc de agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en vacío. Tras reposo prolongado, cristaliza del residuo oleoso material de partida no reaccionado. Se separan estos cristales por filtración y se cromatografía el filtrado con acetato de etilo
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

2 OCT. 1978



lo en 1 kg de gel de sílice, eluyéndose primero material de partida adicional y a continuación el producto deseado.

5. Después de evaporar en vacío las fracciones que contienen el producto deseado, se añaden 100 cc de acetato de etilo y se instila cuidadosamente, agitando, una mezcla de 10 cc de ácido clorhídrico etanólico al 28 % en 40 cc de acetato de etilo. Se separan entonces cristales amarillos, ahuecados, que sin embargo se convierten pronto en un aceite. Después de decantar el acetato de etilo y de tratar con etanol absoluto, cristaliza el clorhidrato de 7-cloro-1-(2,3-dihidroxi-propil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 174-175°C.
- 10.

15. Para obtener la fase libre, se disuelve este clorhidrato en 50 cc de agua. Se ajusta la mezcla a punto alcalino con bicarbonato sódico y se extrae dos veces con 150 cc de acetato de etilo. A continuación se lavan los extractos con 50 cc de agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan en vacío. El producto bruto que queda se recristaliza en alcohol, se separa por filtración bajo vacío y se lava con acetato de etilo. Se obtiene así 7-cloro-1-(2,3-dihidroxi-propil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 118-123°C.
- 20.

EJEMPLO 7

25. Se disuelven en 150 cc de tolueno 25 g de 2-ami-

20 SET



- no-5-cloro-2'-fluorobenzofenona, 30 g de benzaldehido y 100 mg de cloruro de zinc y se hierve en reflujo durante 5 horas, se separa por destilación azeotrópica el agua resultante y se recoge en un separador de agua. Luego se añaden a la solución 30 cc de 3-cloro-1,2-propandiol y se hierve la mezcla durante 24 horas. A continuación se adicionan 100 cc de ácido sulfúrico 3 N y se somete la mezcla a destilación de vapor. El residuo que no se volatiliza se hace alcalino con hidróxido sódico y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Con la cromatografía del residuo en gel de sílice con acetato de etilo se aisla la 5-cloro-2-[(2,3-dihidroxipropil)-amino]-fluorobenzofenona, de punto de fusión 111-112°C. No se aislan el cloruro de benciliden-4-cloro-2-(2-fluorobenzoil)-fenil-(2,3-dihidroxi-propil)-amino y la 2-(bencilidenamino)-5-cloro-2'-fluorobenzofenona, que se producen en la reacción anterior como intermediarios.

- Se disuelven 3,3 g de 5-cloro-2-[(2,3-dihidroxi-propil)-amino]-2'-fluorobenzofenona en cloruro de metileno y se trata la solución, bajo condiciones anhidras, con 2,6 g de clorhidrato de cloruro glicílico. Se agita la mezcla durante 2 horas a la temperatura del ambiente, luego se separa por destilación, en forma extensiva, el cloruro de metileno y, a continuación se agita el residuo durante 30



- minutos con ácido clorhídrico 3 N. Se extrae con éter la solución acidoacuosa, a continuación se hace alcalina con hidróxido sódico 3 N o amoníaco concentrado y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase de acetato de etilo con
5. agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra. El residuo se cromatografía con acetato de etilo en gel de sílice, aislándose así la 7-cloro-1-(2,3-dihidroxi-propil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona, de punto de fusión 117-118°C. Durante la reacción
10. anterior se forma, como intermediario, la 2-amino-4'-cloro-N-(2,3-dihidroxi-propil)-2'-(2-fluorobenzoil)-acetanilida, que no se aísla.

EJEMPLO 8

- Se tratan 7,5 g de 5-cloro-2- $\left[\begin{array}{l} / \\ \backslash \end{array} \right]$ (2,3-dihidroxi-propil)-amino-2'-fluorobenzofenona en 100 cc de acetona con
15. 2 cc de ácido sulfúrico concentrado y se agita durante 20 horas. Luego se trata la solución con carbonato sódico sólido y se separa por filtración bajo vacío con la adición de un coadyuvante de filtración. Se concentra el filtrado
20. y se cromatografía el residuo con acetato de etilo en gel de sílice. Se obtienen así la 5-cloro-2- $\left\{ \begin{array}{l} / \\ \backslash \end{array} \right\}$ (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metil-7-amino-2'-fluorobenzofenona, en forma de un aceite.

- Se disuelve 1 g de 5-cloro-2- $\left\{ \begin{array}{l} / \\ \backslash \end{array} \right\}$ (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metil-7-amino-2'-fluorobenzofenona en 25 cc
- 25.



- de tetracloruro de carbono absoluto, se trata la solución con 1,5 g de clorhidrato de cloruro de glicilo y se agita durante 1 hora a 25°C. Luego se separa por completo el disolvente mediante destilación en un evaporador giratorio y
5. se agita el residuo con 25 cc de ácido clorhídrico 3 N durante 30 minutos. A continuación se extrae con éter la solución ácidoacuosa, se hace alcalina con hidróxido sódico 3 N o amoníaco y se extrae con acetato de etilo. Se lava con agua la fase de acetato de etilo, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora. Por medio de cromatografía
10. con acetato de etilo/metanol (9:1) en gel de sílice se aísla del residuo la 7-cloro-1-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona pura, de punto de fusión 116°-117°C. No se aíslan los compuestos que
15. resultan como intermediarios en la reacción, la 2-amino-4'-cloro-N-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metil-2'-(2-fluorobenzoil)-acetanilida y la 2-amino-4'-cloro-N-(2,3-dihidroxipropil)-2'-(2-fluorobenzoil)-acetanilida.

EJEMPLO 9

20. Se lavan tres veces con n-hexano 48 g de dispersión de hidruro sódico al 55% y, después de buena agitación y dejar que sedimente, se evapora bajo vacío la solución de n-hexano sobrenadante. Se cubre con 150 cc de dimetilformamida el hidruro sódico lavado y se trata a gotas con una
25. solución de 289 g de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-



20

5. -2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 650cc de dimetilformamida, produciéndose una vigorosa evolución de hidrógeno. Se mantiene la temperatura de la reacción a 30°C mediante refrigeración externa. Después de la adición, se agita la mezcla durante 1 hora más a la temp. del ambiente. Se instilan lentamente a la solución límpida 133g de bromuro de alilo en 150cc de dimetilformamida, elevándose la temp. de la reacción a 50°C. Después de la adición, se agita la mezcla durante otra hora a la temp. del ambiente. Luego se libera extensivamente la solución de dimetilformamida en un evaporador giratorio. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase de acetato de etilo con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra, cristalizando el residuo de forma espontánea. La mezcla cristalina se suspende en éter y se separa por filtración bajo vacío. Se obtienen así cristales duros y amarillentos de punto de fusión 125-127°C. Con fines analíticos se recrystaliza en isopropanol una muestra de la 1-alil-5-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona obtenida; punto de fusión 126-127°C.
- 10.
- 15.
20. Se tratan 6,4g de 1-alil-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 50cc de cloroformo con 7 g de ácido m-cloroperbenzoico y se agita durante 16 horas a la temperatura del ambiente. Luego se lava la solución cloroformica con solución de bisulfito sódico 1 N, con hidróxido sódico 2N y con agua. Se seca la fase orgánica sobre cloruro cálcico, se filtra y se concentra. La recrystalización del residuo en etanol da 4-óxido
- 25.

418930



- 41 -

de 1-alil-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona de punto de fusión 183°C.

5. Se disuelven 3,3 g de 4-óxido de 1-alil-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en acetona y se trata a gotas con una solución de 1,6 g de permanganato potásico en agua. Después de la adición, se agita la mezcla durante 25 minutos más a la temperatura del ambiente. Luego se separa la mezcla por filtración bajo vacío del dióxido de manganeso, a continuación se lava el dióxido de manganeso con acetona. se libera el filtrado de acetona en un evaporador giratorio. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo y se lava la fase orgánica con agua, se concentra y se seca azeotrópicamente con benceno. Con la cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/ metanol (9:1) se aísla del residuo el 4-óxido de 7-cloro-15. -1-(2,3-dihidropropil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Con fines analíticos se recristaliza una muestra en acetato de etilo, punto de fusión 165^a-166^aC.

20.

- Se disuelven en 20 cc de metanol 400 mg de 4-óxido de 7-cloro-1-(2,3-dihidropropil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se trata la solución con 200 mg de níquel Raney en pasta y se sacude bajo hidrógeno. Después de la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno se separa la mezcla por filtración del ca-25.



- talizador y se concentra el filtrado limpio. Por medio de cromatografía con acetato de etilo/metanol (9:1) en gel de sílice se aísla del residuo la 7-cloro-1-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluorofenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 117^o-118^oC.
- 5.

EJEMPLO 10

- Se disuelven 2,4g (0,011 mol) de éster monoetílico del ácido γ -(benciloxi)-formamido- γ -malónico en 50cc de cloruro de metileno y se trata, a -30^oC, con 2,5g (0,012mol) de pentacloruro fosfórico. Después de completada la reacción del pentacloruro fosfórico, se separa la solución limpia, por decantación, de un posible residuo y se trata bajo condiciones anhidras con 3,6g (0,01 mol) de 3-cloro-2- $\left\{ \gamma \right\}$ (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metil- γ -amino $\left. \right\}$ -2'-fluorobenzofenona en 50cc de cloruro de metileno. Después de reaccionar durante 20 minutos a la temperatura del ambiente, se concentra la solución en un evaporador giratorio. Se vuelve a disolver el residuo en 50cc de cloruro de metileno y se extrae con solución de bicarbonato potásico 2N. Se lavan los extractos básicos acuosos con cloruro de metileno y se lavan con agua las fases de cloruro de metileno combinadas, se secan sobre cloruro cálcico, se filtran y se concentran.
- 10.
- 15.
- 20.

- Se disuelve el residuo, conteniendo 2- γ -(benciloxi)-formamido- γ -4'-cloro-N- $\left\{ \gamma \right\}$ (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil- γ -2-(2-fluorobenzoil)-etilmalonanilato, en 25 cc
- 25.

20 SEP 1973

- de ácido bromhídrico al 30%, aproximadamente, en ácido acético glacial y se agita durante 10 minutos a la temperatura del ambiente. Luego se concentra la solución, a continuación se disuelve el residuo en 25 cc de ácido clorhídrico 2N y se agita en frío durante 20 minutos. Se extrae con éter la solución ácido acuosa, que contiene el clorhidrato de 2-amino-4'-cloro-N-(2,3-dihidroxiopropil)-2'-(2-fluorobenzoil)-etilmalonanilato, y se hace alcalina con amoniaco. Se recoge la base separada en cloruro de metileno, a continuación se lava la fase orgánica con agua, se concentra y se seca azeotrópicamente con benceno. Se vuelve a disolver el residuo en tolueno, se trata con un vestigio de ácido acético y se evapora hasta sequedad. Se disuelve en metanol el éster etílico del ácido 7-cloro-1-(2,3-dihidroxiopropil)-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico bruto así obtenido y se trata con hidróxido sódico 3 N (o solución de carbonato potásico) y se agita durante 16 horas a la temperatura del ambiente. Se hace ácida la solución con ácido clorhídrico 2-3 N y se agita durante 10 minutos. Se concentra extensivamente la solución, se vuelve a disolver en agua y se hace alcalina con amoniaco. Se recoge la base lechosa separada en acetato de etilo. Se lava la fase de acetato de etilo con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por medio de cromatografía con acetato de
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

20 SET.



etilo/metanol (9:1) en gel de sílice se aisla del residuo la 7-cloro-1-(2,3-dihidroxiopropil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona pura; punto de fusión 117°-118°C.

5.

EJEMPLO 11

Se instila durante 15 minutos, a 10°C, una solución de 16 g de permanganato potásico en 300 cc de agua a una solución de 33,0 g de 1-alil-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 300 cc de acetona.

10. Después de la adición de permanganato potásico, se agita la solución durante 10 minutos más. Luego se separa la mezcla por filtración en vacío del dióxido de manganeso precipitado y se lava el dióxido de manganeso con acetona. A continuación se separa por destilación la acetona en un evaporador giratorio. Se extrae la fase acuosa restante con acetato de etilo; se lava la solución de acetato de etilo con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra. El residuo se cromatografía con acetato de etilo/metanol (9:1) en gel de sílice. Se combinan las fracciones puras y se evaporan. La cristalización en acetato de etilo da la 7-cloro-1-(2,3-dihidroxiopropil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 117°-118°C.

EJEMPLO 12

25.

Se disuelven en 300 cc de piridina 33,0 g de

20 S



- 1-alil-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona. A la solución bien agitada se le instilan, durante 20 minutos y a la temperatura del ambiente, 16 g de permanganato potásico en 300 cc de agua. Después de la adición del permanganato potásico se concentra la mezcla extensivamente en un evaporador giratorio. Se hierve brevemente el residuo con acetato de etilo y se separa por filtración bajo vacío. El filtrado de acetato de etilo se extrae con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se disuelve el residuo en una pequeña cantidad de acetato de etilo y se siembra. Con la recristalización de los primeros cristales se obtiene la 7-cloro-1-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona pura, de punto de fusión de 117^o-118^oC.
15. La oxidación puede llevarse a cabo, asimismo, en acetona/trietilamina/agua.

EJEMPLO 13

- Se disuelven en 300 cc de acetona 33,0 g de 1-alil-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona. Se disuelven 16 g de permanganato potásico en 300 cc de una solución tampón (tampón de acetato sódico/ácido acético) y se instila durante 20 minutos a 10^oC y con agitación a la solución anterior. Después de la completa decoloración de la solución de permanganato potásico, se separa



- la mezcla por filtración bajo vacío del dióxido de manganeso, se lava el dióxido de manganeso con acetona y se libera extensivamente el residuo de acetona en un evaporador giratorio. Se trata la solución acuosa restante con porciones iguales de metanol, tolueno y ciclohexano y se reparte con vigorosa agitación. Luego se libera extensivamente la fase acuoso-metanólica de metanol en un evaporador giratorio y se extrae con acetato de etilo la fase acuosa restante. Se lava la solución de acetato de etilo con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se cristaliza el residuo por siembra en una pequeña cantidad de acetato de etilo. Con la recristalización del primer producto cristalino en acetato de etilo se obtiene la 7-cloro-1-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona pura, de punto de fusión 117°-118°C.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 14

- Se lava tres veces con n-hexano 0,5 g de dispersión de hidruro sódico al 55%, se cubre con 5 cc de dimetilformamida y se trata a gotas con una solución de 3 g de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 25 cc de dimetilformamida. Después que cesa la evolución del hidrógeno se agita la mezcla durante 10 minutos más. Se instila a la solución límpida 1,5 g de 1-cloro-2,3-epoxipropano (epiclorhidrina) en 2 cc de dimetil
- 20.
- 25.

7
20 SET. 1979



formamida. Se agita la mezcla durante 5 horas a la temperatura del ambiente y luego se destila extensivamente la dimetilformamida en un evaporador giratorio. Se reparte el residuo entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Luego se elabora el residuo oleoso, que contiene 7-cloro-1-(2,3-epoxipropil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, como un producto bruto.

Se disuelve 1g de 7-cloro-1-(2,3-epoxipropil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 15cc de metanol y 15cc de ácido sulfúrico 2N y se agita durante 1 hora a 25°C. Luego se hace alcalina la solución con hidróxido sódico 3N y se destila cuidadosamente el metanol en un evaporador giratorio. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo y se lava con agua la solución de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Por medio de cromatografía del residuo con acetato de etilo/metanol (9:1) en gel de sílice se aísla la 7-cloro-1-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 116°-117°C.

Los ejemplos que siguen ilustran los preparados farmacéuticos que contienen los derivados de benzodiazepina proporcionados por el presente invento:

EJEMPLO A

Se preparan pastillas de la composición siguiente:



	7-cloro-1-(2,3-dihidroxipropil)-	
	-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H	
	1,4-benzodiazepin-2-ona	2,0 mg
	Lactosa	95,0 mg
5.	Almidón de maíz	50,0 mg
	Talco	2,7 mg
	Estearato magnésico	<u>0,3 mg</u>
	Peso total	150,0 mg

10. Se mixtura el derivado de benzodiazepina y los materiales coadyuvantes y se comprime la mezcla obtenida para formar pastillas.

EJEMPLO B

Se preparan pastillas de la composición siguiente:

	7-cloro-1-(2,3-dihidroxipropil)-	
	-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-	
	-1,4-benzodiazepin-2-ona	5,0 mg
	Lactosa	120,0 mg
	Almidón de maíz	60,0 mg
	Colidón	10,0 mg
20.	Talco	4,6 mg
	Estearato magnésico	<u>0,4 mg</u>
	Peso total	200,0 mg

25. Se mixtura el derivado de benzodiazepina y las materias coadyuvantes y se comprime la mezcla obtenida para formar pastillas.



EJEMPLO C

Se preparan cápsulas conteniendo los ingredientes siguientes:

	7-cloro-1-(2,3-dihidroxi-propil)-	
	-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-	
5.	-1,4-benzodiazepin-2-ona	10,0 mg
	Lactosa	101,0 mg
	Almidón de maíz	20,0 mg
	Talco	<u>9,0 mg</u>
	Contenido total por cápsula	140,0 mg

10.

Se mixtura el derivado de benzodiazepina y las materias coadyuvantes y se envasa la mezcla por medios mecánicos, en cápsulas de gelatina dura.

EJEMPLO D

15.

Se preparan supositorios de la composición siguiente:

	7-cloro-1-(2,3-dihidroxi-propil)-	
	-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-	
	-1,4-benzodiazepin-2-ona	10,0 mg
20.	Cremofor	1,0 %
	Monoestearato de propil- englicol	4,5 %
	Witepsol H	94,5 %
		} c.s. para el peso total de 1 supo- sitorio.

25.

Se funden conjuntamente las materias coadyuvan-



tes, se añade luego el derivado de benzodiazepina y se mixtura hasta que se origina una mezcla homogénea, la cual se vierte luego en moldes para supositorios de tamaño apropiado. Después del enfriamiento, se retiran los supositorios de los moldes y se envuelven uno a uno en lámina metálica.

5.

EJEMPLO E

Se prepara una solución inyectable de la composición siguiente :

- | | | |
|-----|--|------------------------|
| 10. | 7-cloro-1-(2,3-dihidroxipropil)-
-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-
-1,4-benzodiazepin-2-ona | 10,0 mg |
| | Alcohol (absoluto) | 200,0 microli-
tros |
| | Dietanolamina | 3,0 mg |
| 15. | Acido clorhídrico 1N hasta pH 7,0 | c.s. |
| | Agua para inyección hasta | 1,0 cc |

Se disuelve en alcohol absoluto el derivado de benzodiazepina. Después de la adición de agua para inyección, se adiciona la dietanolamina y se ajusta el pH a 7,0 con ácido clorhídrico 1 N. Por último se completa la mezcla hasta el volumen final con agua para inyección. La solución inyectable se envasa en ampollas incoloras, las cuales se esterilizan en una autoclave a 120° C.

20.

EJEMPLO F

25. Se prepara una solución inyectable de la compo-



sición siguiente :

	7-cloro-1-(2,3-dihidroxipropil)-	
	-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-	
	-1,4-benzodiazepin-2-ona	5,0 mg
5.	Alcohol (absoluto)	100,0 micro-
	Dietanolamina	litros
	Acido clorhídrico 1 N hasta pH 7,0	3,0 mg
	Agua para inyección hasta	c.s.
		1,0 cc

10. Se disuelve el derivado de benzodiazepina en alcohol absoluto. Después de la adición de agua para inyección, se adiciona la dietanolamina y se ajusta el pH a 7,0 con ácido clorhídrico 1 N. Por último, se completa la mezcla hasta el volumen final con agua para inyección. La solución inyectable se envasa en ampollas incoloras, las
15. cuales se esterilizan en una autoclave a 120° C.

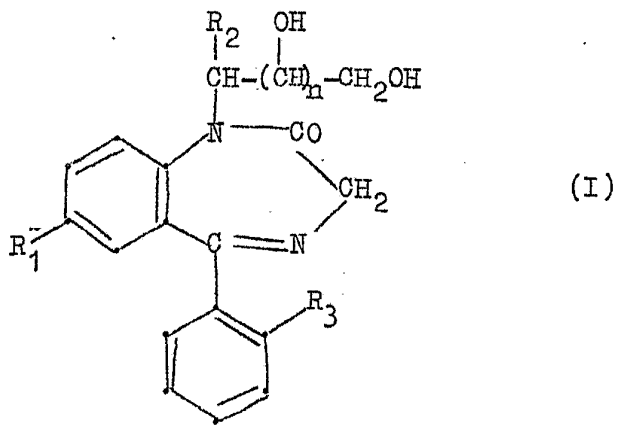
REIVINDICACIONES

20. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes mexicanas núms. 13804/72 del 21 de septiembre de 1972 y del

1.- Un procedimiento para la preparación de 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepinas de la fórmula general



5.



en la que

10.

R_1 representa un átomo de halógeno,

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico inferior,

R_3 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno

y

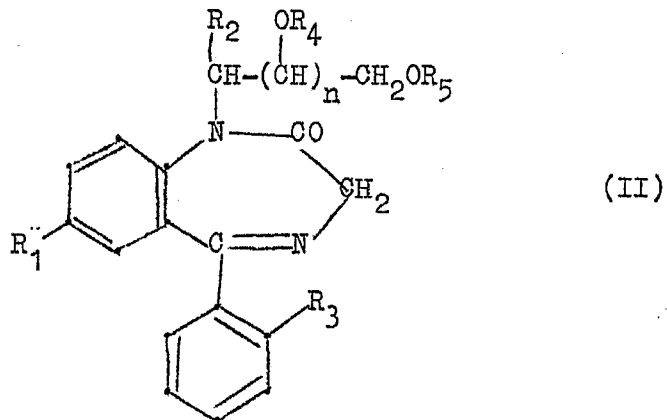
15.

n significa el número 1 ó 2,

y sus sales de adición de ácido, cuyo procedimiento comprende:

a) disociar el grupo protector o los grupos protectores presentes en un compuesto de la fórmula general

20.



25.

20 SET. 1973



en la que

R_1, R_2, R_3 y n tienen el significado indicado antes

y

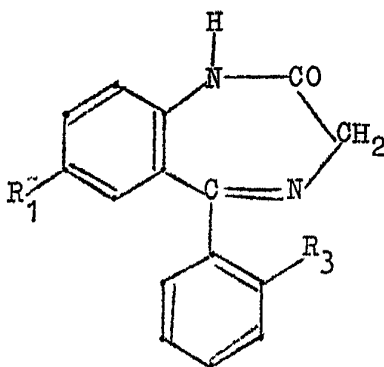
R_4 y R_5 representan, cada uno, un grupo protector fácilmente dissociable o, cuando n tiene el valor 2, R_4 puede representar, asimismo, un átomo de hidrógeno,

5.

o bien

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

10.



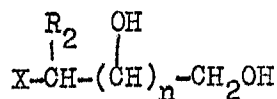
(III)

15.

en la que

R_1 y R_3 tienen el significado indicado antes, con un compuesto de la fórmula general

20.



(IV)

en la que

R_2 y n tienen el significado indicado antes, y

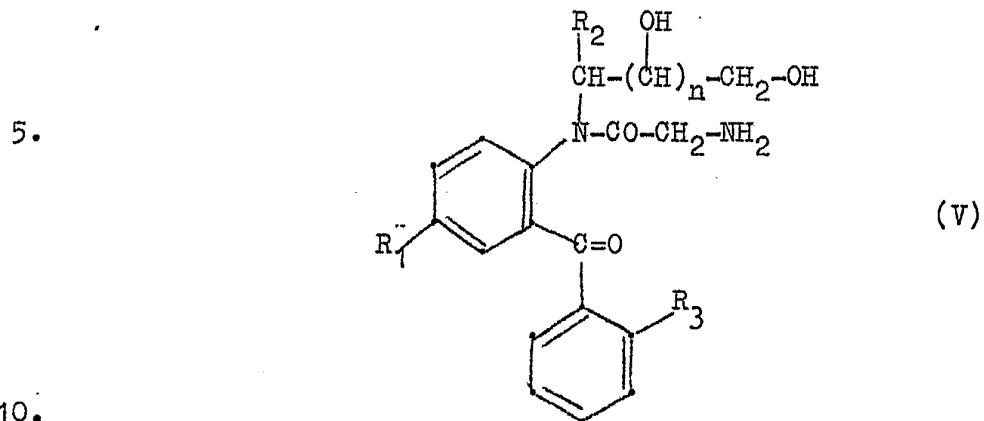
X significa un átomo de halógeno o un grupo partiente,

25.

20 SET. 1973

o bien

c) ciclizar un compuesto de la fórmula general

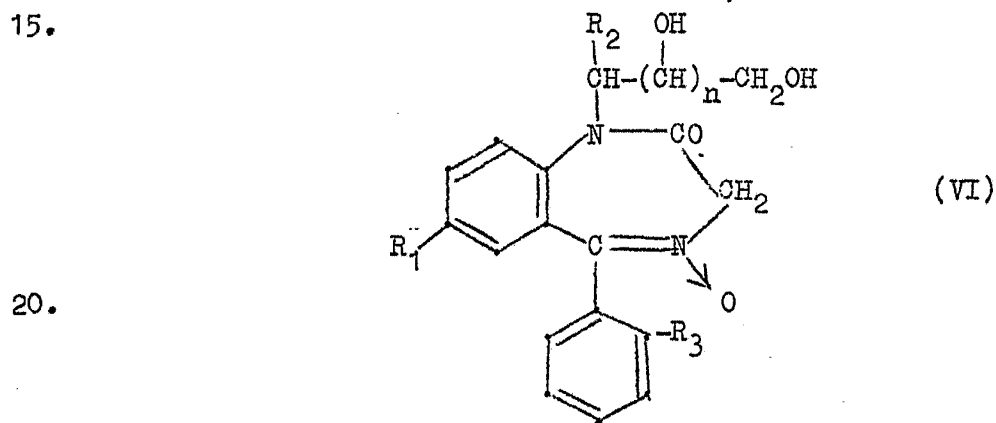


en la que

R₁, R₂, R₃ y n tienen el significado indicado antes,

o bien

d) desoxidar un compuesto de la fórmula general



en la que

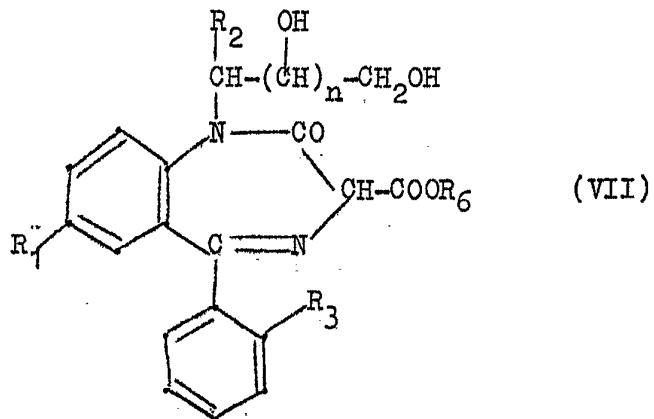
25. R₁, R₂, R₃ y n tienen el significado indicado antes,



o bien

e) hidrolizar y descarboxilar un compuesto de la fórmula general

5.



10.

en la que

R_1 , R_2 , R_3 y n tienen el significado indicado antes,

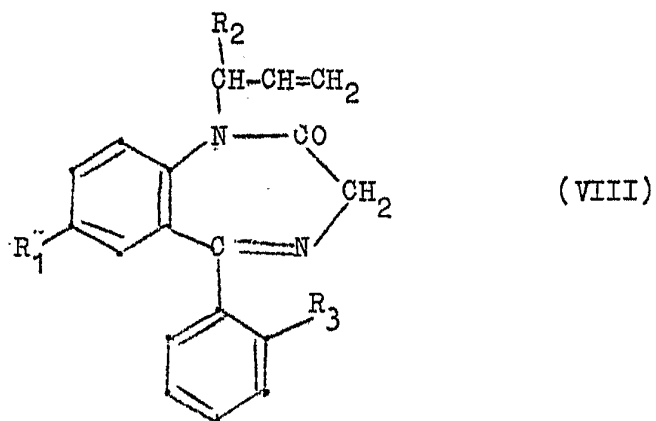
y

15. R_6 representa un grupo de alquilo inferior,

o bien

f) hidrolizar oxidativamente un compuesto de la fórmula general

20.



25.

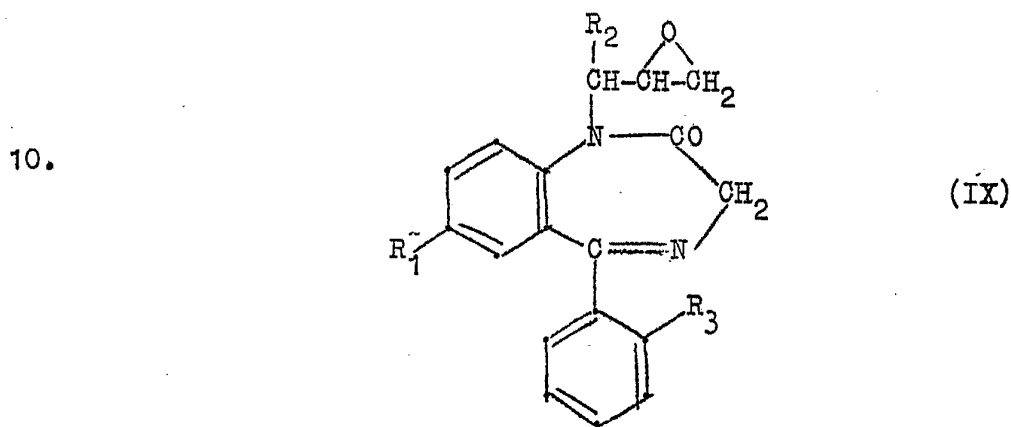
20 SET 1972

en la que

R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado indicado antes, para obtener una 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona de la fórmula I donde n tiene valor 1,

5. o bien

g) hidrolizar un compuesto de la fórmula general



15.

en la que

R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado indicado antes, para obtener una 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona de la fórmula I donde n tiene valor 1,

20. y

h) convertir, si se desea, una 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona de la fórmula I en una sal de adición de ácido.

25. 2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se disocian los gru-

20 SE



pos protectores de un compuesto de la fórmula II, en donde R_4 y R_5 representan, cada uno, un grupo protector fácilmente dissociable, o se hace reaccionar un compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula IV.

5. 3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 ó la 2, caracterizado porque R_1 representa un átomo de cloro o de yodo.
- 4.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado porque R_2 representa un átomo de hidrógeno o el grupo metílico.
10. 5.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, inclusive, caracterizado porque R_3 representa un átomo de fluro, cloro o hidrógeno.
15. 6.- Un procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 3 a 5 inclusive, caracterizado porque R_1 representa un átomo de cloro, R_2 representa un átomo de hidrógeno, R_3 representa un átomo de fluro y n tiene valor 1.
- 7.- Un procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 3 a 5 inclusive, caracterizado porque R_1 representa un átomo de cloro, R_2 representa un átomo de hidrógeno, R_3 representa un átomo de fluro y n tiene valor 2.
20. 8.- Un procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 3 a 5, inclusive, caracterizado porque R_1 representa un átomo de cloro, R_2 y R_3 representan, cada
- 25.

20 SET. 

uno, un átomo de hidrógeno y n tiene valor 1.

5. 9.- Un procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 3 a 5 inclusives, caracterizado porque R_1 representa un átomo de yodo, R_2 representa un átomo de hidrógeno, R_3 representa un átomo de fluro y n tiene valor 1.

10.- Un procedimiento para la preparación de 1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepinas.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 58hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 20 Septiembre 1973

p.a.

JAIME ISERN

p.p.


Firmado: JOSE F. NIETO