



P.- 56.086

Case 5/546 II

Verfahren C

Div. II

C07D//A61K

422320

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

entidad alemana

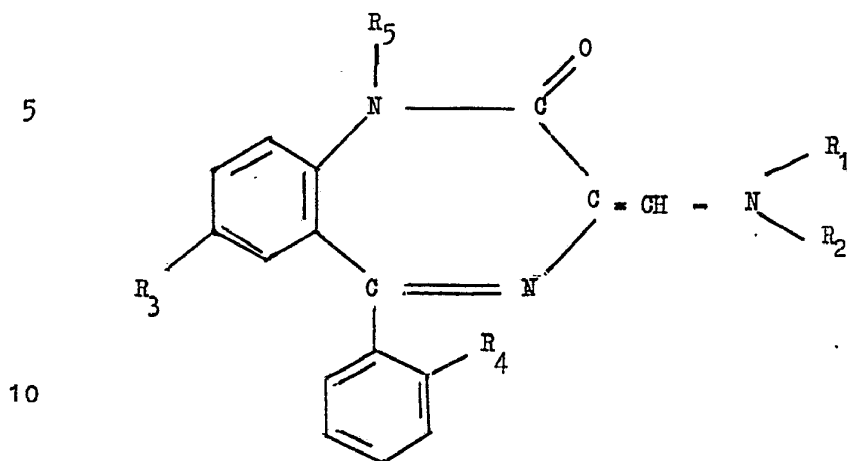
con domicilio en D-7950 Biberach an der Riss, República Fe-
deral Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 1,4-BEN-
ZODIAZEPINAS"

(Clase Internacional C07d)



El invento concierne a nuevas 1,4-benzodiazepinas
de la fórmula general I



en la que

R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, significan radicales
alcohilo de cadena recta o ramificada en cada caso con 1 a 5 átomos
15 de carbono, y radicales cicloalcohilo o fenil; o

R_1 y R_2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno situado entre ellos
pueden significar un radical pirrolidino, piperidino, hexametilén-ami
no, morfolino, tiorfolino o N-alcohol-piperazino;

R_3 significa un átomo de halógeno, un grupo nitro o trifluorometilo;
20

R_4 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo
trifluorometilo; y

R_5 significa un átomo de nitrógeno, un grupo alcohilo, cicloalcohol-
metilo o trifluorometilalcohilo,

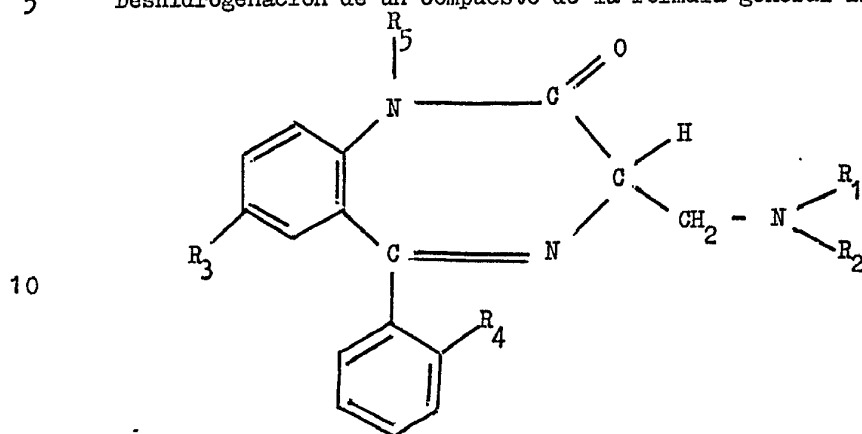
y a un procedimiento para su preparación.

25 Los nuevos compuestos de la fórmula general I poseen va



lidas propiedades farmacológicas, especialmente efectos sedantes, tranquilizantes, relajadores de los músculos y anti-convulsivos. Los nuevos compuestos pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

5 Deshidrogenación de un compuesto de la fórmula general II



en la que R_1 hasta R_5 son como se han definido inicialmente.

15 La deshidrogenación se efectúa eventualmente en un disolvente apropiado tal como para-cimol o quinolefina con agentes de deshidrogenación usuales, en presencia de metales nobles tales como platino, paladio u osmio, en presencia de óxidos o sulfuros tales como trióxido dicrómico o disulfuro de molibdeno o en presencia de azufre o selenio a temperaturas elevadas, o a temperaturas entre 100 y 250°C.

20 Si de acuerdo con el procedimiento se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en que R_5 representa un átomo de hidrógeno, este compuesto puede ser sometido a alcoholación posteriormente con un compuesto de la fórmula general III

25 $X - R_5''$



en la que R⁵, con excepción de hidrógeno, posee los significados inicialmente citados para R₅ y

X representa un átomo de cloro, bromo o yodo o un radical para-toluensulfonilo.

5 La posterior alcoholación se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio o metilato de sodio en un disolvente tal como dimetilformamida y convenientemente a la temperatura ambiente.

10 Un compuesto de la fórmula general II utilizado como sustancia de partida se obtiene por reacción de una correspondiente 1,4-benzodiazepin-2-ona con formaldehído y una adecuada amina.

15 Los compuestos de la fórmula general I constituyen valiosos productos intermedios para la preparación de compuestos farmacéuticamente valiosos, por ejemplo para la preparación de 1,4-benzodiazepin-2-onas sustituidas en posición 3 por otros radicales, y tienen, tal como ya se ha citado inicialmente, valiosas propiedades farmacológicas, especialmente efectos sedantes, tranquilizantes, relajadores de los músculos y anticonvulsivos.

20 A modo de ejemplo, los compuestos
A = 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(morfolinometilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, y

B = 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(morfolino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,

fueron investigados en cuanto a su efecto biológico.

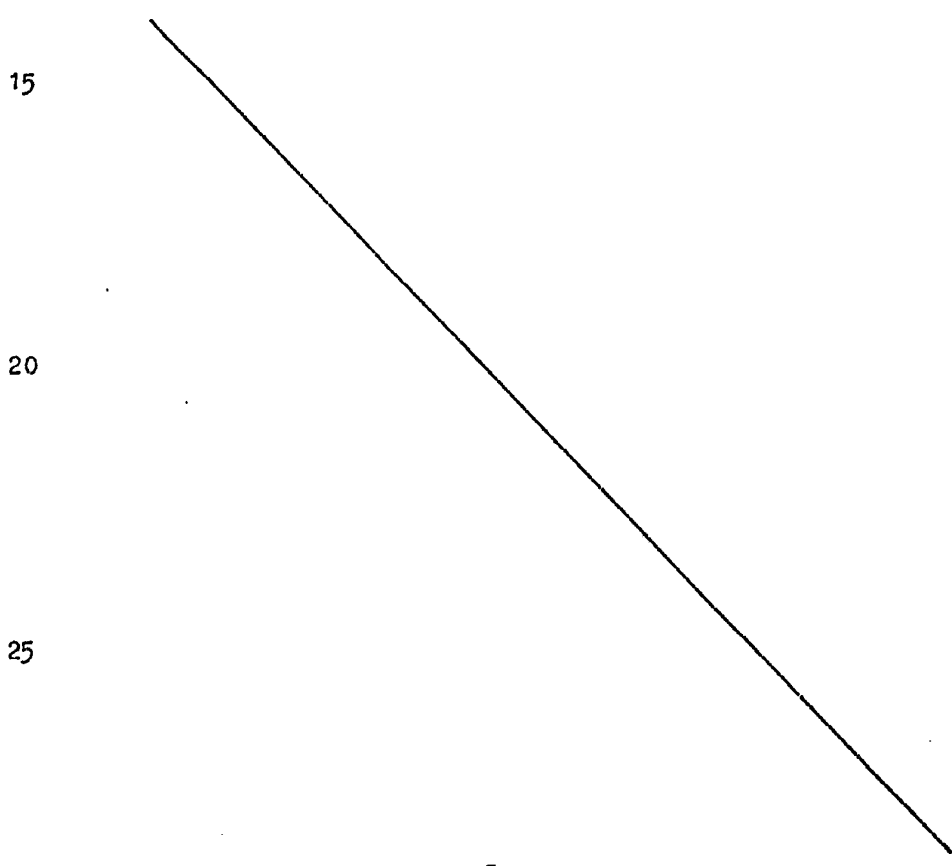
1.- Efecto relajador de los músculos y sedante en ratones

25 Este efecto fué investigado de acuerdo con el método



16

de Young y Lewis (Science 105, 368 (1947)) en ratones NMRI hembras de cría propia de la firma solicitante con un peso corporal entre 20 y 26 g. por medio de cilindros de alambre inclinados con respecto a la vertical en 30° y que giran lentamente (longitud 43 cm; diámetro: 22 cm.; anchura de mallas del
5 trenzado de alambre : 0,6 cm). Después de administración por vía peroral de la sustancia a ensayar en suspensión al 1% en tilosa a grupos de 10 ratones por dosis se ensayó su capacidad de sostenerse en los cilindros que giraban lentamente (a 2 vuel
10 tas por minuto) en comparación con un grupo testigo. Se determinó gráficamente la dosis (DE_{50}) con la cual habían caído 50% de los animales después de los diferentes períodos de tiempo.
15 pó.



5
10
15
20
25

| Sustancia. | Dosis 50 mg/kg p.o. | | | |
|------------|---------------------|--------|---------|-----------------|
| | 30-60 | 90-120 | 210-240 | 270-300 minutos |
| A | 14 | 5 | 14 | 3 |
| B | 33 | 26 | 16 | 13 |





2.- Efecto anticonvulsivo en ratones

El efecto anticonvulsivo fué investigado como efecto protector contra la convulsión máxima por electrochoque en ratones NMRI machos de cría propia de la firma solicitante con un peso corporal entre 20 y 26 g ayudándose del método de Swinyard, Brown y Goodman (J. Pharmacol. exp. Therap. 106, 319 (1952)). En este caso los animales fueron sometidos a una corriente alterna de 50 Hz y 50 mA con una duración de excitación de 0,2 segundos, evaluándose como positiva la aparición de la convulsión tónica de extensión. Después de administración por vía peroral de las sustancias a ensayar en suspensión al 1% en tilosa se determinó gráficamente la dosis (DE₅₀) con la cual, después de diferentes periodos de tiempo, habian sido protegidos 50% de los animales contra el componente extensor tónico de las extremidades traseras en la convulsión:

| Sustancia | DE ₅₀ mg/kg p.o. | | |
|-----------|-----------------------------|-----|-------------|
| | 30 | 150 | 300 minutos |
| A | 100 | 18 | 13 |
| B | 200 | 31 | 34 |



3.- Efecto sobre la movilidad espontánea de ratones.

El efecto sedante fué determinado en el ratón como un efecto inhibitor de la movilidad espontánea. Por cada dosis de la sustancia a investigar se comparó la movilidad de 8 ratones, que habia sido incorporados individualmente en las jaulas de medición de actividad de 25 cm de diámetro iluminadas desde arriba y provistas con 10 fotocélulas, con la movilidad de 8 animales testigo. Después de administración por vía peroral de las sustancias a ensayar en suspensión en tilosa al 1% se determinó gráficamente la dosis (DE_{50}) con la cual, después de diferentes periodos de tiempo, habia disminuído la movilidad en 50% en relación con la de los animales testigo:

15

| Sustancia | DE_{50} mg/kg p.o. | |
|-----------|----------------------|-----------------|
| | 90-95 | 150-155 minutos |
| B | 4,4 | 5,2 |

20

A título complementario y final se ha de decir aquí también que las sustancias son prácticamente atóxicas; así, incluso con una dosis de la sustancia A de 6.400 mg/kg p.o. murieron 0 de 10 ratones en el espacio de 14 días.

25



Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica en las formas de preparados farmacéuticos usuales tales como tabletas, grageas, cápsulas o supositorios. La dosis individual es de 2 a 20 mg, preferiblemente de 5 a 10 mg, y la dosis diaria es de 5 a 80 mg, preferiblemente de 10 a 40 mg.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle.

Ejemplo 1

7-cloro-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.

0,5 g de 7-cloro-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona son mezcladas con 0,05 g de azufre y calentados a 140-150°C durante 10 minutos, de este modo se desprende sulfuro de hidrógeno. El producto de reacción es disuelto en una mezcla de metanol y cloroformo y filtrado sobre gel de sílice. El producto filtrado es concentrado hasta sequedad y el residuo es disuelto en acetato de etilo, quedando sin disolver algo de azufre y separándose por filtración después de haber añadido carbón. A partir del producto filtrado se obtiene 7-cloro-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona, que es recristalizada en acetona. Punto de fusión: 237-240°C.

Ejemplo 2

7-cloro-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.



150 mg de 7-cloro-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metil)-
-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona son mezclados con 50 mg de pa
ladio sobre carbón (al 10% de paladio) y son calentados durante 10
minutos a 140°C. Desde la mezcla de reacción se aisla 7-cloro-1,3-
5 -dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-
-ona por cromatografía sobre gel de sílice con cloroformo:metanol
= 8:3 en calidad de agente de elución. Punto de fusión: 237-240°C
(en acetona).

Ejemplo 3

10 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(morfolino-metilén)-
-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-
-dihidro-1-metil-3-(morfolino-metil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
15 análogamente a los Ejemplos 1 y 2. Punto de fusión: 153-154°C.

Ejemplo 4

7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(morfolino-metilén)-
-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20 Preparada a partir de 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-di
hidro-1-metil-(3-morfolino-metil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona análo
gamente a los Ejemplos 1 y 2. Punto de fusión: 142-153°C.

Ejemplo 5

25 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(morfolino-metilén)-2H-1,4-
-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-di



-hidro-3-(morfolino-metil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona análogamente a los Ejemplos 1 y 2. Punto de fusión: 209-211°C.

Ejemplo 6

5 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona análogamente a los Ejemplos 1 y 2. Punto de fusión: 239-241°C.

10

Ejemplo 7

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15

A una solución de 46,5 g de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 300 ml de dimetilformamida anhidra se añaden con agitación gota a gota, a la temperatura ambiente, 35,6 g de una solución metanólica al 30% de metilato de sodio. Una vez terminada la adición se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos más y seguidamente se enfría a +5°C prosiguiendo la agitación. A esta temperatura se añaden gota a gota lentamente, continuando la agitación y el enfriamiento, 58 g de yoduro de metilo y una vez terminada la adición se agita durante 90 minutos más a +5°C, separándose un precipitado de color amarillo, que es filtrado con succión, lavado con mucha cantidad de agua, secado y recristalizado en isopropanol. Punto de fusión: 199-200°C.

20

25



Ejemplo 8

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-(2-dimetilamineoil)-
-3-(dimetilamino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.

5 Espuma amorfa, demostración de la estructura por es-
pectros de IR, UV y RMN. Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clo-
rofenil)-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-2H-1,4-benzodia-
zepín-2-ona y cloruro de dimetilamineoil análogamente al Ejem-
plo 7.

Ejemplo 9

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1-(ciclopropil-metil)-1,3-dihidro-3-
-(dimetilamino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.

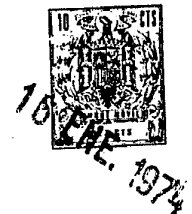
10 Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-
-1,3-dihidro-3-(dimetilamino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepín-2-
15 -ona y cloruro de ciclopropil-metilo análogamente al Ejemplo 7.
Punto de fusión: 188-190°C.

Ejemplo 10

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-3-(morfolino-me-
20 tilén)-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.

Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-
-1,3-dihidro-3-(morfolino-metilén)-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona
y yoduro de metilo análogamente al Ejemplo 7. Punto de fusión :
153-155°C.

25



La presente solicitud que corresponde a las presentadas en la República Federal Alemana, el 25 de Mayo de 1973, Nº P 23 26 657.1, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

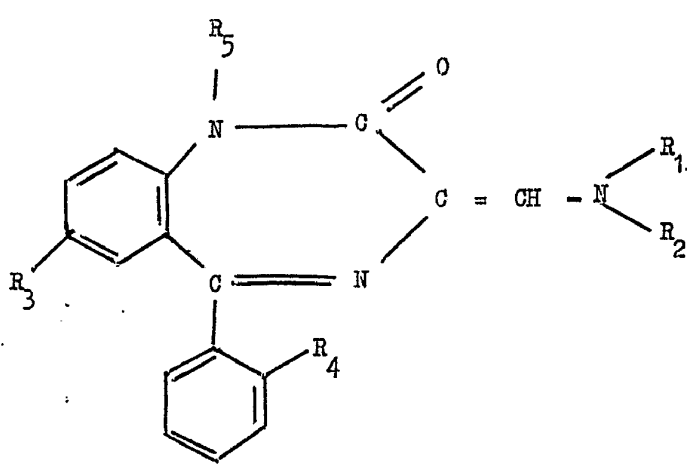
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE AÑOS, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 1,4-benzodiazepinas de la fórmula general I

15



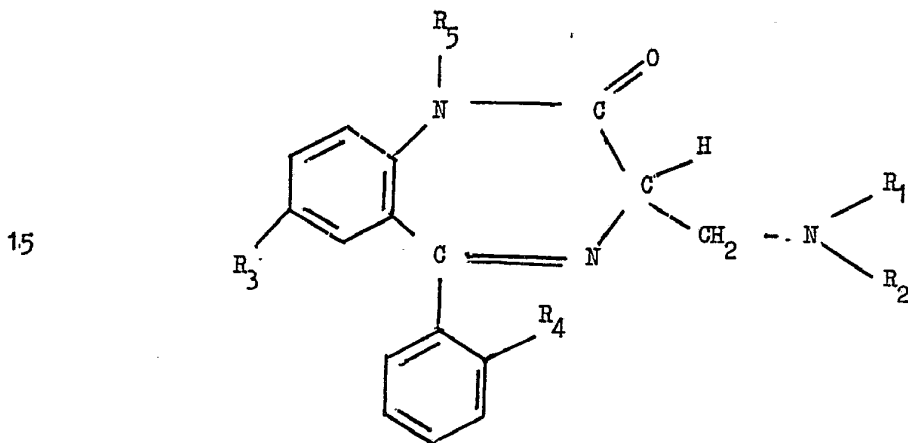
20

en la que R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, significan radicales alcohilo de cadena recta o ramificada en cada caso con 1 a 5 átomos de carbono, y radicales cicloalcohilo o

25

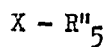


fenilo; o R_1 y R_2 juntamente con el átomo de nitrógeno situa-
do entre ellos significan un radical pirrolidino, piperidino,
hexamtilenamino, morfolino, tiomorfolino o N-alcohol-pipera-
zino; R_3 significa un átomo de halógeno, un grupo nitro o tri-
5 fluorometilo; R_4 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de
halógeno o un grupo trifluorometilo; y R_5 significa un átomo
de hidrógeno, un grupo alcoholo, cicloalcoholmetilo o trifluo-
rometilalcoholo, caracterizado porque se somete a deshidroge-
nación, convenientemente a temperaturas entre 100 y 250°C, a
10 un compuesto de la fórmula general II



20 en la que R_1 hasta R_5 son como se han definido inicialmente; y, ca-
so de que de acuerdo con el procedimiento se obtenga un compuesto
de la fórmula general I en que R_5 represente un átomo de hidrógeno,
este compuesto puede ser hecho reaccionar en caso deseado con un
compuesto de la fórmula general III

25





en la que R₅ con excepción de hidrógeno posee los significados inicialmente citados para R₅ y X representa un átomo de cloro, bromo o yodo o un radical para-toluensulfonilo.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ªc y 2ª, caracterizado porque la deshidrogenación se lleva a cabo en presencia de metales nobles tales como platino, paladio u osmio, en presencia de óxidos o sulfuros tales como trióxido dicrómico o disulfuro de molibdeno o en presencia de azufre o se-
10 lenio.

4ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 1,4-benzodiazepinas.

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

Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máqui-
na por una sola cara.

16 ENE. 1974
Madrid, Fernando de Elzaburu
P.A. Por Pago *[Signature]*

20

25

EEL/.

[Handwritten mark]