



423226

-4 JUN. 1974

P.- 56.567

Case 5/575

Int. Cl. ² : <u>C07D/A61K</u>
--

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRANKTER HAFTUNG

entidad alemana

establecida en D 7950 Biberach/Riss, República
Federal Alemana.

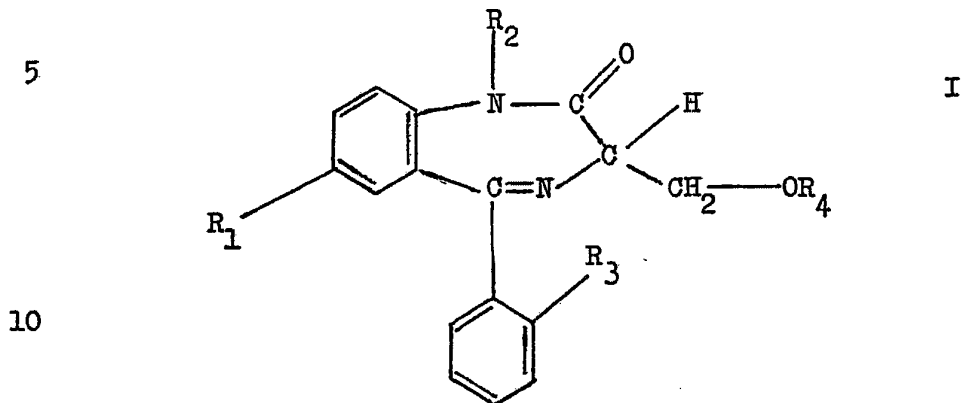
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS
1,4-BENZODIAZEPINAS.

(Clase Internacional C07d)

-4 JUN.



Objeto de la presente solicitud son nuevas
1,4-benzodiazepinas de la fórmula general I.



15

en la que

R^1 significa un átomo de halógeno o un grupo nitro;

20 R^2 significa un radical alcoholo inferior eventualmente sustituido con átomos de halógeno o un grupo dialcoholaminoalcoholo;

R^3 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno; y

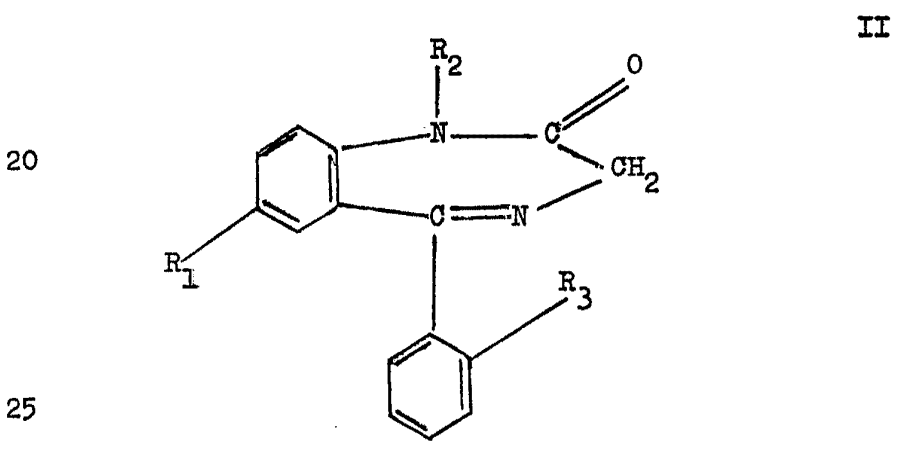
25 R^4 significa un átomo de hidrógeno, un radical acilo alifático eventualmente sustituido con un grupo

4 JUN 1954

po carboxi o carbalcoxi, o un radical acilo aromático eventualmente sustituido con átomos de halógeno, sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos o sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas caso de que R_4 represente un radical acilo alifático sustituido con un radical carboxi, y un procedimiento para su preparación.

Los compuestos de la antedicha fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente efectos sedantes, tranquilizantes, relajadores de los músculos, ansiolíticos y anticonvulsivos y pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Reacción de un compuesto de la fórmula general II,





en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se han definido inicialmente, con formaldehído en presencia de una base.

La reacción se efectúa con formaldehído en presencia de una base tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio convenientemente en un disolvente apropiado tal como etanol o isopropanol a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas entre 40° y 100°C, pero preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

Un compuesto, obtenido según el procedimiento de la fórmula general I, en la que R_4 representa un átomo de hidrógeno, puede ser transformado en caso deseado con el correspondiente ácido carboxílico en presencia de un agente sustractor de agua tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida o con un correspondiente derivado de ácido carboxílico capaz de reaccionar, por ejemplo con el correspondiente halogenuro o anhídrido de ácido arboxílico, convenientemente en presencia de una base tal como carbonato de sodio, trietilamina o piridina, en el correspondiente derivado acílico de la fórmula general I. Esta reacción se efectúa convenientemente en un disolvente inerte tal como benceno, cloroformo, dimetilformamida, en un exceso del derivado de ácido capaz de reaccionar utilizado o en un exceso de la base orgánica terciaria utilizada, conveniente-

-4 JUN
10 JUN 1974
SECRET

mente a temperaturas entre -10 y 80°C , pero preferiblemente a la temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula general I obtenidos pueden ser transformados en sus sales fisiológicamente compatibles con las soluciones anhidras de
5 ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo en tetrahidrofurano, éter, dioxano o etanol. Como ácidos entran en consideración, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido
10 láctico, ácido tartárico o ácido maleico. No obstante, caso de que R_4 represente un radical acilo sustituido con un grupo carboxi, pueden ser transformados con una base orgánica o inorgánica en una de sus sales de ácido
15 carboxílico. Como bases orgánicas o inorgánicas entran en consideración, por ejemplo, hidróxido de sodio, ciclohexilamina, morfolina, dimetilaminoetanol o trietilamina.

Un compuesto de la fórmula general II utilizado como sustancia de partida se obtiene, por ejemplo, por reacción de una correspondiente 2-amino-benzofenona con un halogenuro de ácido halogenoacético y sub-
20 siguiente ciclización con amoníaco. Un compuesto así obtenido, de la fórmula general II, en que R_2 representa un átomo de hidrógeno, puede ser transformado a continuación con un correspondiente halogenuro de alcoholo
25 en el correspondiente compuesto de la fórmula general II



(véase Chem. Reviews 86, 747-785 (1968) y J. Pharm. Sci. 53, 577 - 590 (1966)).

5 Tal como ya se ha citado al comienzo, los nuevos compuestos de la fórmula general I tienen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente efectos sedantes, tranquilizantes, relajadores de los músculos, anxiolíticos y anticonvulsivos.

Por ejemplo, las siguientes sustancias fueron investigadas en cuanto a sus efectos biológicos:

- 10 A = 7-cloro-5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-3-hidroximetil-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona;
- B = 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluor-fenil)-3-hidroximetil-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona;
- 15 C = 7-bromo-5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-3-hidroximetil-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona;
- D = 3-(acetoxi-metil)-7-bromo-5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona;
- y
- E = 7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-fluor-fenil)-3-hidroximetil-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 20

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

25 Este fué investigado de acuerdo con el método de Young y Lewis (Science 105, 368 (1947)) con ra-



tones NMRI hembras de cría propia de la solicitante con un peso corporal entre 20 y 26 g mediante un cilindro de tela de alambre (longitud : 43 cm; diámetro: 22 cm; anchura de mallas de la tela de alambre : 0,6 cm) inclinado respecto a la vertical en 30° y que giraba lentamente. Después de administración por vía peroral de la sustancia a ensayar en suspensión al 1% en tilosa con grupos de 10 ratones por dosis se ensayó su capacidad de sostén en los cilindros lentamente rotatorios (2 vueltas por minuto) en comparación con un grupo testigo. Se determinó gráficamente la dosis (DE₅₀), con la cual después de los diferentes períodos de tiempo habían caído el 50% de los animales.

15

Sustancia	DE ₅₀ mg/kg p.o.			
	30-60	90-120	210-240	270-300 Mi- nutos
A	2,6	2,9	2,1	6,0
B	2,0	3,4	20,0	-
20 C	0,6	0,6	1,1	0,7
D	1,8	2,6	2,6	3,5
E	0,7	0,3	1,2	0,9

25



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 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 la excitación de 0,2 segundos, siendo evaluada como positiva la aparición de la convulsión tónica con extensión. Después de administración por vía peroral de las sustancias a ensayar en suspensión al 1% en tilosa se determinó gráficamente la dosis (DE_{50}), con la cual después de diferentes periodos de tiempo el 50% de los animales estaban protegidos contra el componente extensor tónico de las extremidades traseras durante la convulsión.

Sustancia	DE_{50} mg/kg p.o.		
	30	150	300 Minutos
A	15	16	32
B	6,2	11	23
C	12,8	9,8	33
D	3,0	7,5	16,5
E	4,3	9,1	10



3) Toxicidad aguda

Las toxicidades agudas de las sustancias a investigar fueron determinadas en ratones (tiempo de observación: 14 días) después de administración por vía oral. Se calculó la DL₅₀ a partir del porcentaje de los animales, que murieron después de diferentes dosis dentro del tiempo de observación (véase J. Pharmacol. Exper. Therap. 96, 99 (1949):

10

Sustancia	DL ₅₀ mg/kg p.o.
A	6 400 (Murieron 1 de 10 animales)
B	1 700
C	6 400 (Murieron 3 de 10 animales)
D	5 100
E	1 930

15

20

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 y suposito-

25



rios, eventualmente en combinación con otras sustancias activas. La dosis individual es en este caso 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.

5 Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle.

Ejemplo 1

7-cloro-5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-3-hidroximetil-1-
10 metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

4,8 g de 7-cloro-5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 270 mg de para-formaldehido y 30 mg de hidróxido de sodio son suspendidos en 80 ml de etanol al 95% y son calentados a reflujo durante 12 horas. De este modo resulta una solución transparente. Tras enfriar y dejar reposar durante la noche se separa una pequeña cantidad de cristales incoloros, que son filtrados con succión y desechados. El producto filtrado es concentrado hasta sequedad en vacío y el residuo es purificado sobre una columna de gel de sílice con benceno/acetona = 40/1 en calidad de agente eluyente. Las fracciones con la sustancia deseada son reunidas y liberadas en vacío del disolvente. El residuo es cristalizado en éter-éter de

15
20
25



petróleo.

Punto de fusión: 182-184°C.

Punto de fusión del clorhidrato: 176°C (con descomposición).

5

Ejemplo 2

3-acetoximetil-7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluor-fenil)-
-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

10

4 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluor-fenil)-
-3-hidroximetil-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona son disueltos en 15 ml de piridina y 7 ml de anhídrido de ácido acético y son dejados reposar durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después de ello se diluye con 200 ml de éter y se lava sucesivamente con agua, con ácido acético 1 N, con agua, con solución al 10% de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua. Tras secar sobre sulfato de sodio se concentra hasta aproximadamente 40 ml. Tras reposar durante la noche a +5°C los cristales separados son filtrados con succión y lavados con éter.

15

20

Punto de fusión: 168-170°C.

25



Ejemplo 3

7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-
metil-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5 Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-
5-(2-fluor-fenil)-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,
para-formaldehido e hidróxido de sodio de manera aná-
loga al Ejemplo 1.

10 Punto de fusión: 141-143°C.

Ejemplo 4

3-acetoximetil-7-cloro-5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-
1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15 Preparada a partir de 7-cloro-5-(2-cloro-fe-
nil)-1,3-dihidro-3-hidroxi-1-metil-2H-1,4-benzodia-
zepin-2-ona, anhídrido de ácido acético y piridina aná-
logamente al Ejemplo 2. Espuma incolora.

20 $C_{19}H_{16}Cl_2N_2O_3$ (391,267)

Calc.: C 58,36 H 4,12 Cl 18,12 N 7,16

Enc.: 58,40 4,16 18,04 7,12

25

-4 JUN 

Ejemplo 5

3-benzoximetil-7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluor-fenil)-
-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5 Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-
-5-(2-fluor-fenil)-3-hidroximetil-1-metil-2H-1,4-benzo-
diazepin-2-ona, cloruro de benzoilo y piridina análo-
gamente al Ejemplo 2.

10 Punto de fusión: 120-123°C.

Ejemplo 6

7-cloro-3-(4-cloro-benzoximetil)-1,3-dihidro-5-(2-fluor-
-fenil)-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15 Preparada a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-
-5-(2-fluor-fenil)-3-hidroximetil-1-metil-2H-1,4-benzo-
diazepin-2-ona, cloruro de 4-cloro-benzoilo y piridina
análogamente al Ejemplo 2.

20 Punto de fusión: 160-163°C.

Ejemplo 7

7-bromo-5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-3-hidroximetil-
-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25



2-4 JUN 1974

Preparada a partir de 7-bromo-5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, para-formaldehido e hidróxido de sodio análogamente al Ejemplo 1.

5

Punto de fusión: 198-201°C.

Ejemplo 8

7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-fluor-fenil)-3-hidroxi-metil-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10

Preparada a partir de 7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-fluor-fenil)-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, para-formaldehido e hidróxido de sodio análogamente al Ejemplo 1

15

Punto de fusión: 152-155°C.

Ejemplo 9

3-(acetoxi-metil)-7-bromo-5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20

Preparada a partir de 7-bromo-5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-3-hidroximetil-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, anhídrido de ácido acético y piridina análogamente al Ejemplo 2.

25

-4 JUN.



Punto de fusión: 121-123°C.

$C_{19}H_{16}BrClN_2O_3$ (435,7)

Calc.: C 52,37 H 3,71 Br 18,34 Cl 8,14 N 6,43

5 Enc.: 52,50 3,80 18,10 8,03 6,48

Ejemplo 10

10 7-bromo-5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-3-(hemisuccinoil-oxi-metil)-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 7-bromo-5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-3-hidroximetil-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, anhídrido de ácido succínico y piridina análogamente al Ejemplo 2.

15

Punto de fusión: 175-177°C (con descomposición).

Ejemplo 11

20 5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-3-hidroximetil-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Preparada a partir de 5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, para-formaldehído e hidróxido de sodio análoga-

25

-4 JUN 1974



mente al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 229-231°C.

5

Ejemplo 12

7-bromo-5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-3-(hemifumaroil-oximetil)-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10

Preparada por reacción a partir de 7-bromo-5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, anhídrido de ácido maléico y piridina a 80°C análogamente al Ejemplo 2.

15

Punto de fusión de la sal de dimetilamino-etanol: 133-135°C.

20

Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el día 9 de Marzo de 1973, bajo el nº P 23 11 714.8 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

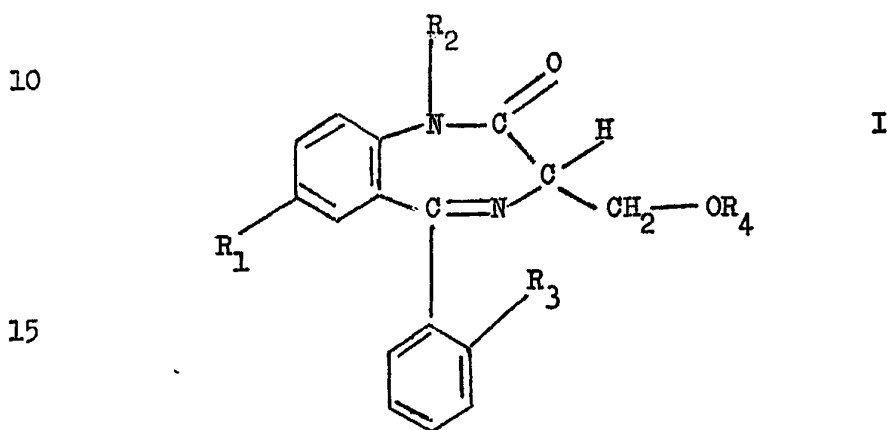
25



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:

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



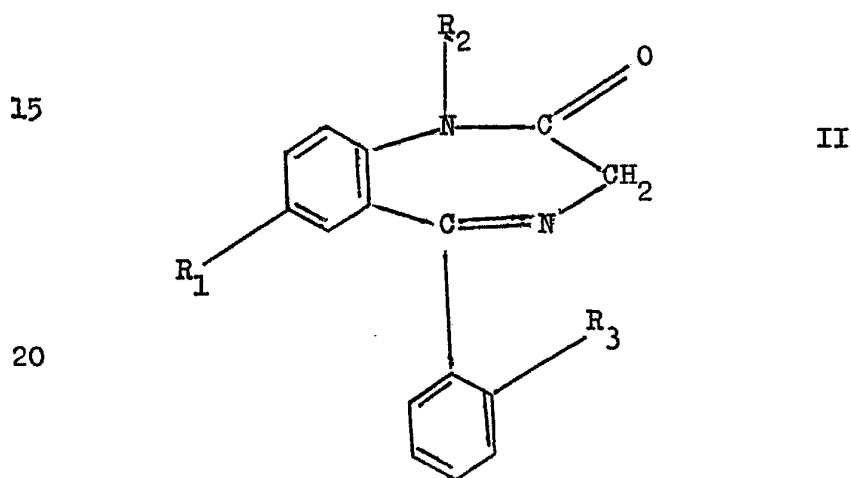
20 en la que R_1 significa un átomo de halógeno o un grupo nitro; R_2 significa un radical alcohilo inferior eventualmente sustituido con átomos de halógeno o un grupo dialcohilaminoalcohilo; R_3 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno; y R_4 significa un átomo de

25

-4 JUN. 1945



hidrógeno, un radical acilo alifático eventualmente
sustituído con un grupo carboxi o carbalcoxi o un
radical acilo aromático eventualmente sustituido con
átomos de halógeno, así como de sus sales por adición
5 de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgá-
nicos e inorgánicos o de sus sales fisiológicamente
compatibles con bases orgánicas e inorgánicas, caso
de que R_4 represente un radical acilo alifático susti-
tuido con un radical carboxi, caracterizado porque se
10 hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II,



25 en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se han definido inicial-



mente, con formaldehído en presencia de una base; y un compuesto obtenido según el procedimiento de la fórmula general I, en la que R_4 representa un átomo de hidrógeno, es acilado en caso deseado posteriormente y/o es transformado en una sal por adición de ácido fisiológicamente compatible con un ácido orgánico o inorgánico, o es transformado en una sal fisiológicamente compatible con la base orgánica o inorgánica, caso de que R^4 represente un radical acilo alifático alifático sustituido con un radical carboxi.

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

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de hidróxido de sodio o hidróxido de potasio y a temperaturas entre 40 y 100°C.

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la subsiguiente acilación con el correspondiente ácido carboxílico en presencia de un agente sustractor de agua tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida o con un correspondiente derivado de ácido carboxílico capaz de reaccionar tal como el correspondiente halogenuro o anhídrido de ácido carboxílico se lleva a cabo a temperaturas entre -10 y 80°C.



5ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 1,4-BENZODIAZEPINAS".

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

Esta Memoria conta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, -4 JUN, 1974
P.A.

10

Asesor de LIZGURU
[Signature]

15

20

25