

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción, y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES 21 22	11 NUMERO 475.960	10 A1
	FECHA DE PRESENTACION 13-12-1978	

PATENTE DE INVENCION

46 PRIORIDADES: 48 NUMERO A 8938/77 A 8312/78	49 FECHA 14-12-1977 21-11-1978	50 PAIS Australia "
--	--------------------------------------	---------------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 5-DI-N-PROPIL-ACETOXI-BENZODIAZEPIN-2-ONAS"

57 SOLICITANTE (S)

"GEROT" PHARM. ZEUTIKA GESELLSCHAFT M.B.H. (File:R 17244)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Arnethgasse 3, 1171 Viena, Austria

58 INVENTOR (ES)

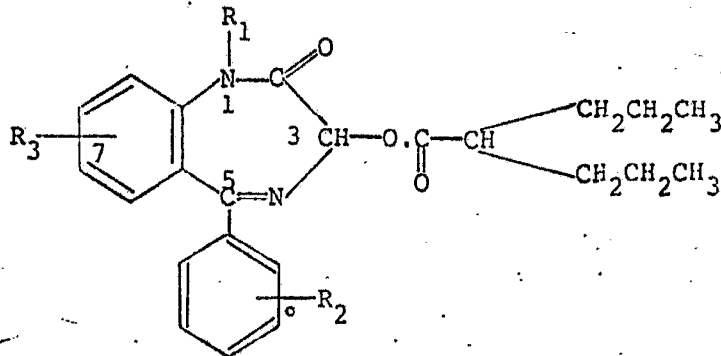
Dr. Ludwig Schlager

59 TITULAR (ES)

60 REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-70.701)

La invención se refiere en primer lugar a nuevas 3-di-n-propil-acetoxi-benzodiazepin-2-onas de la fórmula general



en que R_1 representa hidrógeno, un radical alcoholo inferior, un radical alcoxi-alcoholo, un radical aciloxi-alcoholo, un radical dialcoholaminoalcoholo o un radical N,N-dialcohol-carbamilalcoholo, y R_2 y R_3 pueden significar hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o nitro, con la condición de que R_1 y R_2 no significan al mismo tiempo hidrógeno si R_3 es un átomo de cloro en posición 7.

15

La invención se refiere en especial a 7-cloro-3-dipropilacetoxi-5-(2'-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 7-cloro-3-dipropilacetoxi-5-(2'-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y 1-metil-7-cloro-3-dipropilacetoxi-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20

De los ésteres de ácido Valproico de la fórmula general I, sólo un derivado está descrito hasta ahora en la bibliografía: el compuesto con $R_1 = R_2 =$ hidrógeno y $R_3 = 7$ -cloro se obtiene, según los datos de Chim. Ther. 2, 430 (1968) por tratamiento de una suspensión enfría de 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Oxazepam) en piridina con cloruro de é-

25

30

cido dipropilacético. Este éster de Oxazepam del ácido Valproico fue investigado farmacológicamente por F. de Marchi y M.V. Torrielli (loc. cit.) respecto a su efecto anticonvulsivo en comparación con Metrazol (Pentetrazol).

5 En el caso de administración intraperitoneal, los mencionados autores italianos encontraron para el ácido Valproico una dosis efectiva al 50 por ciento (DE 50) de 163 mg/kg y para el correspondiente éster de Oxazepam una de 360 mg/kg. Por consiguiente para la consecución de un efecto igual, el éster tenía que ser dosificado en una cantidad mayor del doble que la de ácido Valproico propiamente dicho, cuya dosis individual en medicamentos, de aproximadamente 300 mg, es por lo demás ya relativamente alta. Este descubrimiento desfavorable ha conducido aparentemente a que posteriormente ningún grupo de trabajo se ocupase más de otros ésteres de ácido Valproico de 3-hidroxi-benzodiazepin-2-onas.

10

15

Sorprendentemente se ha encontrado ahora que algunos ésteres de ácido Valproico de la fórmula general I son superiores en más de 100 veces al ácido Valproico en el ensayo con Metrazol en el caso de administración oral, y que el efecto anticonvulsivo de tales ésteres se mantiene durante un tiempo especialmente largo (tabla 1). Además, en el caso de los ésteres según la invención se puede reconocer un perfil de efecto ventajosamente modificado en atención al componente benzodiazepina.

20

25

30

5019

1

T A B L A 1

5

10

15

20

25

30

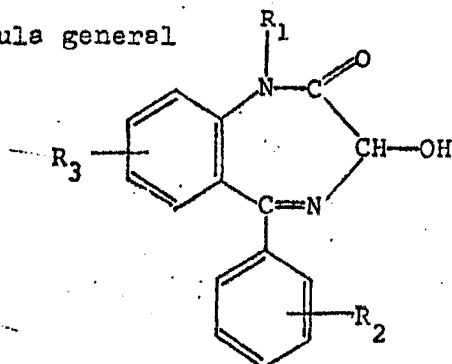
Sustancia anticonvulsiva de ensayo	ENSAYO CON METRAZOL: DE 50 (mg/kg)			
	Valores Gerot (ratón, oral)		Valores N.I.H. (ratón, subcutánea)	
Ester de la fórmula general I, del ejemplo nº	Duración de la experiencia en horas:			
	0,5	2	6	4
1	2,97	1,0	<1,0	1,1
2	2,21	<1,0	~2,0	2,35
ácido Valproico	350	487	-	-

Como se deduce de la tabla I, el éster obtenible según el ejemplo 1 actúa en el ensayo con Metrazol al cabo de 2 horas 487 veces más fuertemente que el ácido Valproico. En tal caso coinciden bien los "valores Gerot" obtenidos en la administración oral con los "valores N.I.H." encontrados en el caso de inyección subcutánea. Estos últimos se calcularon en el marco del "Anticonvulsant Screening Project" del National Institute of Health, Bethesda.

Por consiguiente, la presente invención se refiere también a medicamentos con efecto espasmolítico y anticonvulsivo que como sustancia activa contienen un compuesto de la fórmula general I. Son especialmente adecuados espasmolíticos o anticonvulsivos que como sustancia activa contienen 7-cloro-3-dipropilacetoxi-5-(2'-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 7-cloro-3-dipropilacetoxi-5-(2'-cloro-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona ó 1-metil-7-cloro-3-dipropilacetoxi-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

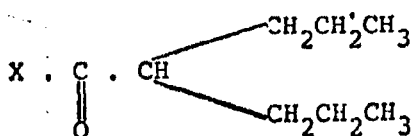
La toxicidad aguda de los compuestos según la invención es extraordinariamente pequeña; así, por ejemplo, la dosis letal el 50 por ciento (DL 50) del compuesto obtenible según el ejemplo 1 es superior a 5000 mg/kg (ratón, vía oral).

Finalmente la presente invención se refiere también a la preparación de los compuestos según la invención. Estos nuevos compuestos se pueden preparar haciendo reaccionar una 3-hidroxi-1,4-benzodiazepina de la fórmula general



II,

en que los radicales R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado anterior, de preferencia en un disolvente o en una mezcla de disolventes, con un compuesto de la fórmula general



III

en que X representa un radical separable con formación de HX, por ejemplo halógeno, OH o el radical di-n-propil-acetoxi, y realizando esta reacción preferentemente en presencia de uno o varios agentes fijadores de HX.

Los productos de partida de la fórmula general II son obtenibles de modo conocido (por ejemplo según la memoria de la patente austriaca nº 309.436 o *Arzneim.-Forsch.* 25, 720 (1975)). Nuevos derivados de la fórmula general II son obtenibles fácilmente por estos

procedimientos conocidos; así, por ejemplo, el derivado con $R_1 = N,N$ -dietilcarbamilmetilo, $R_2 =$ hidrógeno y $R_3 = 7$ -cloro por reacción de Oxazepam con hidruro sódico y a continuación con dietilamida de ácido cloroacético en 1,2-dimetoxietano. El producto de reacción, recristalizado en metanol, forma cristales incoloros, que presentan una transformación cristalina a 215°C y que se descomponen a 223 - 233°C . Otros compuestos nuevos de la fórmula II están recopilados en la tabla 2.

10

Tabla 2 :

Nuevos compuestos de la fórmula II			
R_1	R_2	R_3	R_4
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O.COCH}_3$	H	7-Cl	161 - 163
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O.COCH}_3$	2' -Cl	7-Cl	189 - 191
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O.COCH}_3$	2' -F	7-Cl	173 - 178

15

Los otros participantes en la reacción, de la fórmula general III, son obtenibles por procedimientos de la bibliografía.

20

Para la síntesis de 3-aciloxi-benzodiazepin-2-onas son ya conocidos varios procedimientos: en especial la transposición de Polonovsky de benzodiazepin-2-on-4-óxidos con agentes de acilación (memoria de patente austriaca 242.706, DE-OS 2 237 211), además la reacción similar de N-óxidos de cadena abierta con anhídridos de ácido (memoria de patente austriaca 256.113) o la reacción de 3-halógeno-benzodiazepin-2-onas con componentes aciloxílicos (memorias de patentes austriacas 266.146 y 267.531).

25

30

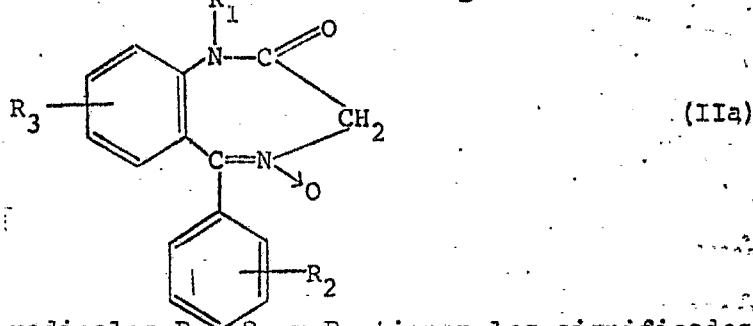
Aunque de las 3-aciloxi-benzodiazepin-

-2-onas obtenibles por estos procedimientos se indican efectos farmacológicos, los derivados 3-aciloxílicos -como se deduce también de la memoria de la patente austriaca 256.113- sirven preferentemente como productos intermedios para la obtención de los compuestos 3-hidroxiílicos empleados terapéuticamente. Por lo tanto es comprensible que el camino inverso, a saber la síntesis de 3-aciloxi-benzodiazepin-2-onas a partir de los compuestos 3-hidroxiílicos, apenas se practique. Si es que tales derivados 3-aciloxílicos aparecen en registros de medicamentos, se trata sin embargo de succinatos y pivalatos, que son activos como psicosedantes y tranquilizantes (M. Negwer: "Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyme", 5ª edición, 1978, números 3843, 6497, 6498).

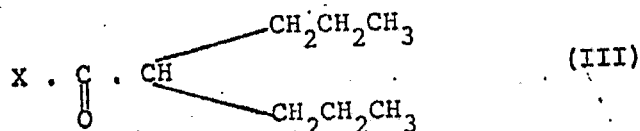
Por consiguiente, la preparación de los nuevos ésteres de la fórmula general I puede realizarse o bien según el procedimiento conocido, por reacción de un compuesto de la fórmula general II con cloruro de ácido dipropilacético en piridina, o ventajosamente por ejemplo con anhídrido de ácido dipropilacético en un disolvente aprótico en presencia de una amina terciaria. Además de ello se pueden emplear otras variantes del procedimiento usuales para la preparación de ésteres, siempre que no necesiten (en el caso de compuestos con $R_1 = H$) un calentamiento en medio ácido, porque en estas condiciones según la experiencia el anillo de diazepina de II (con $R_1 = H$) se estrecha para formar un anillo de quinazolina (J. Org. Chem. 29, 506-507 (1964)).

Además, los compuestos según la invención se pueden obtener también haciendo reaccionar un ben-

zodiazepin-2-on-4-óxido^{R₁} de la fórmula general



en que los radicales R₁, R₂ y R₃ tienen los significados anteriores, de preferencia en un disolvente o una mezcla de disolventes inertes y si se desea en presencia de una amina terciaria, con un compuesto de la fórmula general



en que X representa halógeno o el radical di-n-propil-acetoxi.

Los productos de partida de la fórmula general IIa son asequibles de modo conocido (por ejemplo según las memorias de patentes austriacas números 308.753, 223.620, J. Org. Chem. 27, 562 (1962), *Arzneim.-Forsch.* 25, 720 (1975), DE-OS 2.237.211). Nuevos derivados de la fórmula general IIa son fácilmente obtenibles por estos procedimientos conocidos.

Los participantes en la reacción de la fórmula general III son preparables por métodos de la bibliografía.

Por consiguiente, la preparación de los nuevos ésteres de la fórmula general I se puede realizar también según el procedimiento, conocido de por sí, de la llamada transposición de Polonovsky, por reacción de un compuesto de la fórmula general IIa, por ejemplo con clo-

ruro de ácido dipropilacético o anhídrido de ácido dipropilacético en un disolvente inerte, y si se desea también en presencia de una amina terciaria.

Por medio de los siguientes ejemplos se ilustra más detalladamente la invención, pero no se le limite a éstos. Los datos de temperatura se refieren en cada caso a grados Celsius.

Ejemplo 1:

Una suspensión de 13,4 g de 7-cloro-3-hidroxi-5-(2'-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (p.f.: 195-198°) en 35 ml de piridina absoluta se mezclan gota a gota, con exclusión de la humedad del aire, a 0° y con agitación, con 7,3 g de cloruro de ácido dipropilacético. Se agita durante una hora más a 0° y durante 5 horas a temperatura ambiente, y la mezcla se deja en reposo durante la noche. El aceite que se forma por vertido en hielo/agua se separa por decantación y cristaliza al agitar con etanol. Después de recristalización en acetonitrilo/agua, la 7-cloro-3-dipropilacetoxi-5-(2'-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona incolora obtenida funde a 147-149°.

Ejemplo 2

A una mezcla de 16,7 g de 7-cloro-3-hidroxi-5-(2'-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Lorazepam) y 6,3 g de trietilamina en 50 ml de 1,2-dimetoxietano absoluto se añaden gota a gota y con agitación 28 g de anhídrido de ácido dipropilacético, y se calienta a 50° con exclusión de la humedad del aire. Al cabo de 15 horas se concentra por evaporación en vacío la solución tratada con carbón activo y filtrada, el residuo se recoge en cloroformo

mo y se extrae dos veces con agua. La solución cloroformica secada sobre sulfato sódico se concentra por evaporación, y el residuo se cristaliza en éter isopropílico. Por recristalización en acetonitrilo se obtiene la 7-cloro-3-dipropilacetoxi-5-(2'-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona incolora, que funde a 191-193º.

Ejemplo 3:

Una solución de 15 g de 1-metil-7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Temazepam) y 5 g de piridina absoluta en 40 ml de dimetilformamida recientemente destilada se enfría a -5º y, con exclusión de la humedad del aire, se mezcla gota a gota con 10,5 g de cloruro de ácido dipropilacético. La mezcla se agita 4 horas más a -5º, se deja en reposo a 0º durante la noche, y luego la mezcla se vierte sobre hielo. El aceite separado cristaliza al triturar con etanol. Por recristalización en éter de petróleo o isopropanol, con empleo de carbón activo, se obtiene la 1-metil-7-cloro-3-dipropilacetoxi-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona como polvo incoloro con p.f. 134-136º.

Ejemplo 4:

Una suspensión de 10 g de 7-cloro-5-(2'-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-4-óxido en 20 ml de cloroformo absoluto se mezcla con 14,3 g de anhídrido de ácido dipropilacético, y se calienta a reflujo y con exclusión de humedad hasta que una muestra indica en el cromatograma en capa delgada (gel de sílice 60 F 254 de la firma Merck, eluyente: ciclohexano/acetona = 1:1) una reacción completa. Luego la mezcla enfriada se extrae varias veces por agitación con agua, la fase orgánica se seca con sul-

feto sódico, y el filtrado se concentra por evaporación en vacío. El residuo cristaliza al reposar durante la noche, se lava con éter de petróleo y se recristaliza en acetonitrilo. Se obtiene un polvo incoloro de 7-cloro-3-dipropilacetoxi-5-(2'-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que funde a 147-149°.

Ejemplo 5:

Por el procedimiento del ejemplo 4, a partir de 7-cloro-5-(2'-cloro-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-4-óxido se obtiene la nueva 7-cloro-3-dipropilacetoxi-5-(2'-cloro-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que funde a 191-193°.

Por el procedimiento según la invención se obtienen también, por ejemplo, los derivados indicados en la siguiente tabla 3:

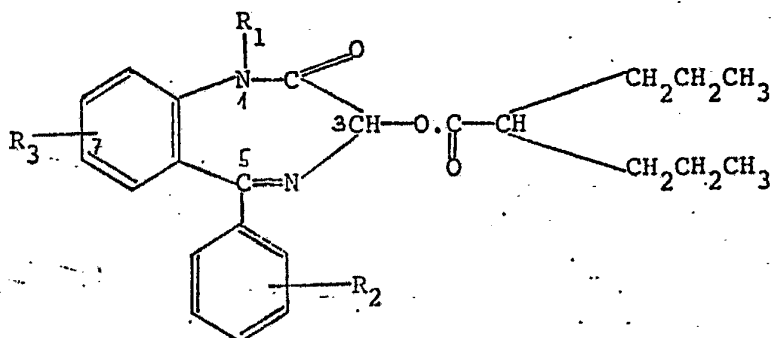
Tabla 3

Derivados de la fórmula I			
R ₁	R ₂	R ₃	p.f. °C
CH ₃	H	7-Cl	134-136
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	H	7-Cl	140-142
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	2' -Cl	7-Cl	136-138
CH ₂ CON(C ₂ H ₅) ₂	H	7-Cl	149-152
CH ₂ CH ₂ O.COCH ₃	H	7-Cl	147-149
CH ₂ CH ₂ O.COCH ₃	2' -Cl	7-Cl	98-101
CH ₂ CH ₂ O.COCH ₃	2' -F	7-Cl	112-115
H	H	7-NO ₂	219-221

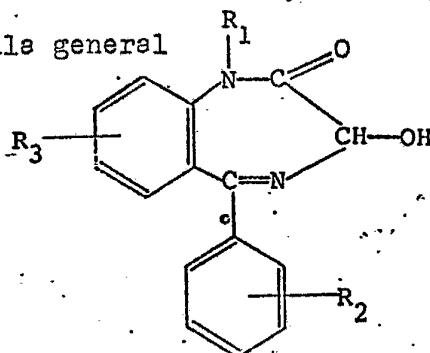
REIVINDICACIONES

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 3-di-n-propil-acetoxi-benzodiazepin-2-onas de la fórmula general

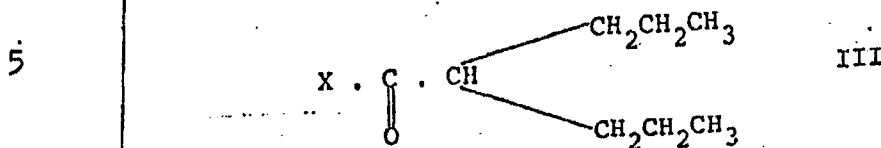


en que R_1 representa hidrógeno, un radical alcohilo inferior, un radical alcoxilalcohilo, un radical aciloxialcohilo, un radical dialcoholaminoalcohilo o un radical N,N-dialcoholcarbamilalcohilo, y R_2 y R_3 pueden significar hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o nitro, con la condición de que R_1 y R_2 no significan al mismo tiempo hidrógeno si R_3 es un átomo de cloro en posición 7, caracterizado porque se hace reaccionar una 3-hidroxi-1,4-benzodiazepina de la fórmula general



II,

en que los radicales R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado anterior, de preferencia en un disolvente o una mezcla de disolventes, con un compuesto de la fórmula general



en que X representa un radical separable con formación de HX, por ejemplo halógeno, OH o el radical di-n-propil-acetoxi, y esta reacción se realiza preferentemente en presencia de uno o varios agentes fijadores de HX.

10

2a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque como componente III de la reacción se emplea el cloruro o el anhídrido de ácido di-n-propil-acético.

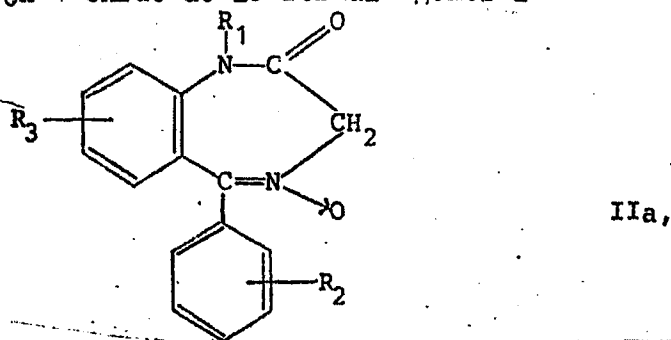
3a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1a y 2a, caracterizado porque como disolvente se emplea piridina, dimetilformamida o 1,2-dimetoxietano.

4a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1a a 3a, caracterizado porque como agente fijador de HX se emplea una base nitrogenada terciaria o un intercambiador de iones seco.

20

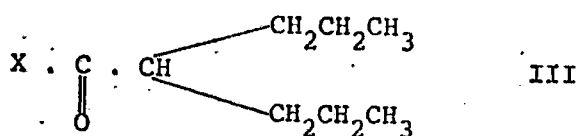
5a.- Procedimiento para la preparación de los nuevos compuestos indicados en la reivindicación 1a, caracterizado porque se hace reaccionar un benzodiazepin-2-on-4-óxido de la fórmula general

25



en que los radicales R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados anteriores, de preferencia en un disolvente o mezcla de disolventes inertes y si se desea en presencia de una amina terciaria, con un compuesto de la fórmula general

5



en que X representa halógeno o el radical di-n-propil-acetoxi.

10

6a.- Procedimiento según la reivindicación 5a, caracterizado porque como componente III de la reacción se emplea el cloruro o el anhídrido de ácido di-n-propil-acético.

15

7a.- Procedimiento según las reivindicaciones 5a y 6a, caracterizado porque como disolvente se emplea cloroformo, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano o dioxano.

20

8a.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-DI-n-PROPIl-ACETOXI-BENZODIAZEPIN-2-ONAS.

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

Esta memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

25

Madrid, 11.ENE.1979

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder