



RAN 4008/21 A cip II

282088

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

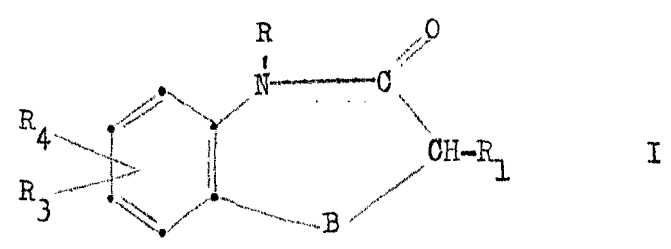
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS  
BENZODIAZEPINICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA  
ROCHE & CO. A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a derivados benzodiazepínicos de la fórmula general

5.



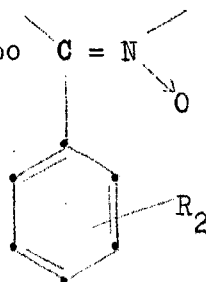


282088

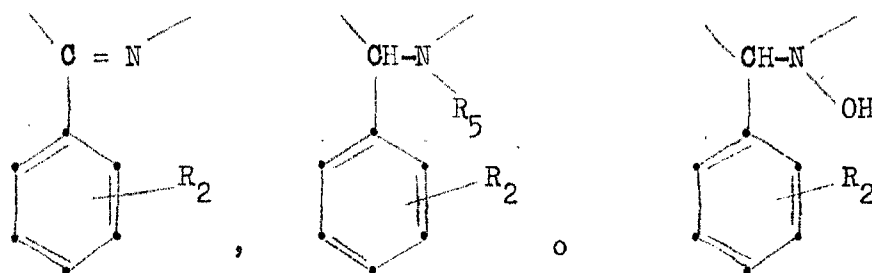
en la que

B. representa el grupo  $\text{C} = \text{N}$

5.



10.



15.

R representa un radical alquinilo inferior,  
 $R_1$  representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, fenilo o hidroxiben- cilo,

20.

$R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  representan hidrógeno, halógeno o alqui- lo inferior y

$R_5$  representa hidrógeno, alquilo inferior, alque- nilo inferior o alquinilo inferior,

25.

y a sales de los derivados benzodi azepínicos de la fórmula anterior que tienen carácter básico.

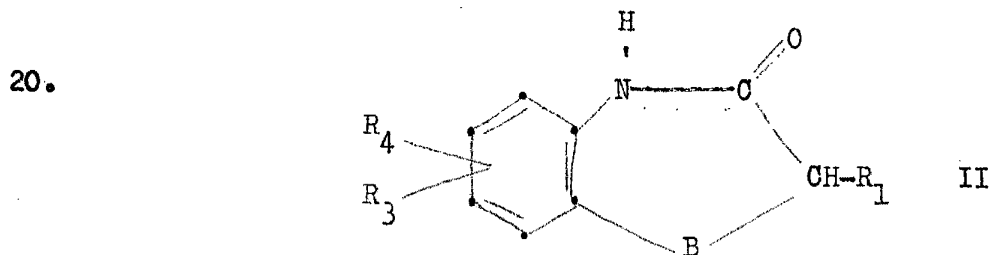


282088

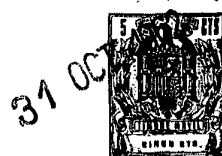
Tal como se usan en esta exposición, los términos que a continuación se definen tienen el significado siguiente: la expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos de

5. alquilo inferior, de cadena recta y de cadena ramificada, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercibutilo y análogos. La expresión "alqueno inferior" se refiere a grupos tales como alilo, butenilo (con inclusión de los diversos isómeros) y análogos. La expresión "alquino inferior" se refiere a grupos tales como propargilo y análogos. La expresión "alcoxi inferior-alquilo inferior" se refiere a grupos tales como metoximetilo y análogos. La expresión "halógeno" se refiere a todos los cuatro halógenos, es decir, el yodo, el bromo, el cloro y el flúor.

10. El invento se refiere también a un procedimiento para fabricar los compuestos que antes se han definido. Este procedimiento comprende el tratar un derivado benzodiazepínico de la fórmula general



25.



282088

en la que los símbolos B, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado que se ha expuesto antes, con un agente de alquinilación.

5. El agente de alquinilación utilizado en el procedimiento de este invento es, de preferencia, un haluro de alquinilo, tal como un cloruro o bromuro. La reacción puede efectuarse en un medio tal como el éter, el benceno, el alcohol, la dimetilformamida o el dioxano. La alquinilación puede llevarse a cabo también en dos pasos, formando
10. primeramente un derivado sódico del material de partida por reacción con un alcoholato sódico, por ejemplo metóxido sódico, hidruro sódico o similar, y haciendo reaccionar luego con un agente de alquinilación la sal sódica obtenida.

15. En el caso de que el material de partida utilizado en el procedimiento de este invento lleve un átomo de hidrógeno en la posición 4 de la molécula, es decir, si R<sub>5</sub>, mencionado antes, es hidrógeno, la alquinilación se efectuará también en la posición 4. Se da preferencia a la sustitución en la posición 4 cuando se aplica directamente un
20. haluro de alquinilo al material de partida; mientras que se da preferencia a la sustitución en la posición 1 cuando se prepara primeramente una sal sódica, la cual se trata a su vez con un haluro de alquinilo.

25. Ciertos compuestos producidos por el procedimiento de este invento forman sales de adición de ácido y sales amónicas cuaternarias. Así, los compuestos básicos forman sales



282088

- de adición de ácido con los ácidos inorgánicos y los ácidos orgánicos, por ejemplo los ácidos halohídricos tales como el clorhídrico y el bromhídrico; con otros ácidos minerales. tales como el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico y análogos; y con ácidos orgánicos tales como el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido canfosulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido toluensulfónico, el ácido salicílico, el ácido ascórbico, el ácido maleico, el ácido succínico, el ácido mandélico, el ácido fórmico, el ácido acético y análogos. También los compuestos que contienen un átomo de nitrógeno-amino terciario en la posición 4, o sea los compuestos de la fórmula I en los que  $R_5$  es distinto de hidrógeno, forman sales cuaternarias con los agentes de cuaternización convencionales, tales como los haluros de alquilo inferior y análogos.
- Los compuestos de este invento son útiles como sedantes, relajadores de la musculatura y anticonvulsivos. Pueden usarse como medicamentos en forma de preparaciones farmacéuticas que contengan los compuestos, sus sales o sus compuestos amónicos cuaternarios en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica, por ejemplo oral, o parentérica. Para componer las preparaciones pueden emplearse substancias que no reaccionen con los compuestos, tales como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio,



282088

- talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se utilice para la preparación de medicamentos. Las preparaciones farmacéuticas pueden tener forma sólida, por ejemplo de
5. comprimidos, grageas, supositorios o cápsulas, o forma líquida, por ejemplo de soluciones, emulsiones o suspensiones. Si se desea pueden estar esterilizadas y/o contener sustancias auxiliares, tales como agentes de conservación, agentes de estabilización, agentes humectantes o emulgentes,
  10. sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. También pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.

EJEMPLO.

15. De una solución de 7,6 g de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 30 cc de una solución 1-n de metóxido sódico en metanol, se extrajo en vacío el disolvente. El residuo fué disuelto en 50 cc de dimetilformamida y a la solución agitada se añadieron
20. gota a gota 9 g de bromuro de propargilo. La temperatura se remontó hasta 50° y se prosiguió la agitación durante media hora. Se eliminó en vacío el exceso de bromuro de propargilo y se virtió en agua helada la solución restante.
- 25.



282088

Se separaron cristales de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1-(2-propinil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, que después de recristalización del etanol fundieron a 140—142°C.

282088

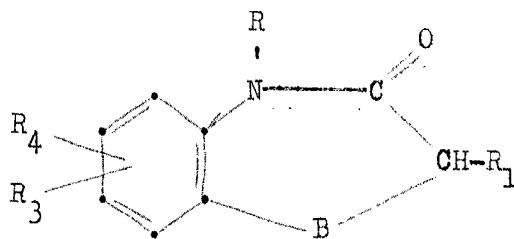
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense nº 149.527 del 2 de noviembre de 1.961.

5.

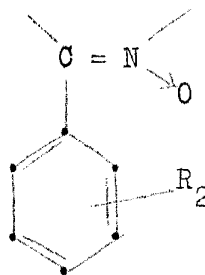
1. Un procedimiento para la fabricación de derivados benzodiazepínicos de la fórmula general

10.



15. en la que

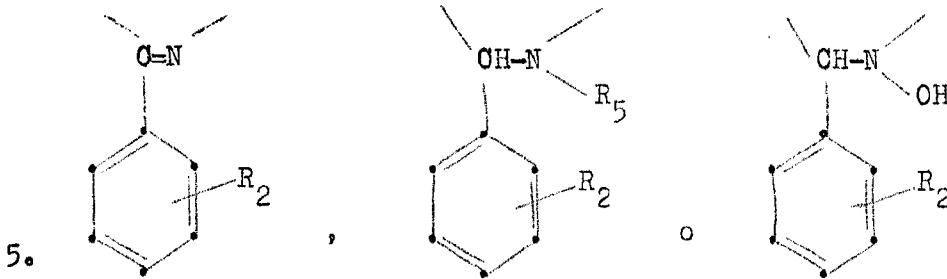
B representa el grupo



20.



282022



10. R representa un radical de alquilo inferior,  
R<sub>1</sub> representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, fenilo o hidroxibencilo,
- R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan hidrógeno, halógeno o alquilo inferior y
15. R<sub>5</sub> representa hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o alquilo inferior,

20. y de las sales de los derivados benzodiazepínicos de la fórmula anterior que tienen carácter básico,
- caracterizado por el hecho de que comprende el tratar un derivado benzodiazepínico de la fórmula general

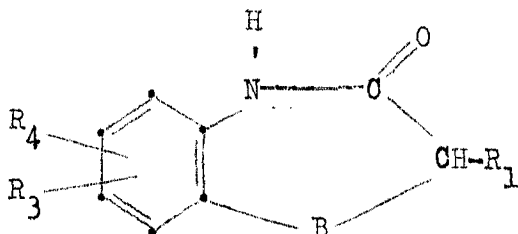
25.

31 OCT.



- 10 -

282088



II

5.

en la que los símbolos B, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado que se ha expuesto antes,

10. con un agente de alquilación y, si se desea, el convertir en una sal un producto básico de la reacción.

2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que comprende el hacer reaccionar el material de partida con un haluro de alquililo inferior.

3. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1 o la 2, caracterizado por el hecho de que el material de partida está halogenado en el núcleo.

4. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que el material de partida lleva un átomo de halógeno en la posición 7 y/o en la posición 2'.

25.



1962

282088

5. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar con un haluro de propargilo la 5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona o la 5-(2'-cloro-fenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona.

6. Un procedimiento para la fabricación de derivados benzodiazepínicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 11 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 31 de octubre de 1.962.

p. a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES

P. P.

*J. I. M.*