



1963

286 323

RAN 4008/19 cip b

286323

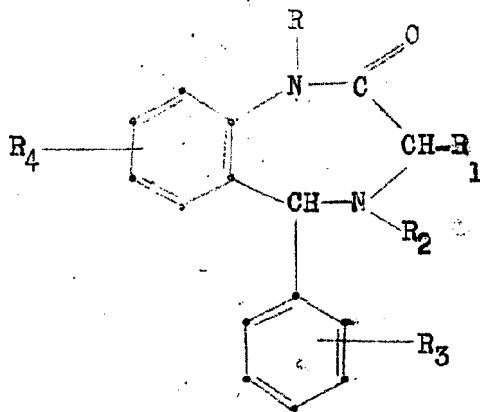
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA FABRICAR DERIVADOS BENZODIAZEPINICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., de Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a derivados benzodiazepínicos de la fórmula general





286323

donde

R y R₁ representan hidrógeno o alquilo inferior,

R₂ representa alquilo inferior y

R₃ y R₄ representan hidrógeno, halógeno, nitro, amino o trifluorometilo, siendo trifluorometilo uno por lo menos de los símbolos

5.

R₃ y R₄

y a sus sales.

La expresión "alquilo inferior" se refiere a los

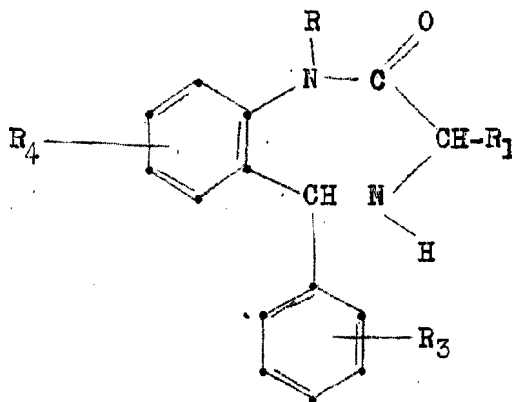
10.

grupos de alquilo inferior de cadena recta y de cadena ramificada como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario y análogos. La expresión "halógeno" se refiere a todos los cuatro halógenos, es decir, yodo, bromo, cloro y fluor.

15.

El invento se refiere también a un procedimiento para fabricar los compuestos que se han definido antes. Este procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

20.



II



286323

donde R, R₁, R₃ y R₄ tienen el mismo significado expuesto antes,

con un agente alquilante y, si se desea, nitrar el compuesto obtenido, reducir cualquier grupo nitro y/o transformar el producto en una sal.

5.

Agentes alquilantes apropiados son los haluros de alquilo inferior, como los bromuros o los cloruros. Si se aplican estos haluros por un breve período de tiempo, el producto de la reacción es una base, mientras que el calentamiento prolongado con un exceso de los haluros da por resultado la cuaternización del átomo de nitrógeno terciario en la posición 4.

10.

En el caso de que el material de partida lleve un átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno de la posición 1, puede seguirse un procedimiento especial. Se pueden hacer reaccionar dichos compuestos con metóxido sódico, hidruro sódico o análogos, para formar el derivado sódico del átomo de nitrógeno en posición 1.

15.

Este derivado sódico, cuando se hace reaccionar con un exceso de haluro de alquilo inferior en calentamiento prolongado, da

el compuesto 1,4-disustituido. Otros agentes alquilantes apropiados son los sulfatos de di-(alquilo inferior), tales como el

20.

sulfato de dimetilo o el sulfato de dietilo.

Un compuesto que se obtenga sin grupo nitro en la molécula, puede nitrarse consecutivamente, por ejemplo mediante tratamiento con ácido nítrico. Además, todo grupo nitro puede ser reducido a grupo amino, por ejemplo por vía catalítica en presencia de níquel Raney.

25.



2263232 MAR 1963

- esterilizadas y/o contener sustancias auxiliares, como agentes de conservación, agentes de estabilización, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. También pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.
- 5.

E J E M P L O

- Una solución de 26,5 g de 4,5-dihidro-5-fenil-7-trifluorometil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 100 cc de N,N-dimetilformamida se agitó e hirvió en reflujo durante 1 hora
10. con 5,14 g de metóxido sódico (añadido en forma de una solución metanólica que contenía 4,35 milimoles de metóxido sódico por cc de solución). El derivado sódico así formado se trató con 123 g de yoduro de metilo y se hirvió la solución en reflujo durante 2 horas más. Una vez destilado el exceso de yoduro de
15. metilo, se vertió la mezcla reaccional en 1000 cc de agua y se la extrajo cuatro veces con porciones de 150 cc de cloruro de metileno. Se combinaron los extractos, se trataron con carbón de colorante, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La eliminación del disolvente y la recristalización del
20. residuo en hexano dieron la 4,5-dihidro-1,4-dimetil-5-fenil-7-trifluorometil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en forma de agujas blancas, fundentes a 77-79°C.



32 MAR

286323

El material de partida puede prepararse por métodos conocidos a partir de la 5-fenil-7-trifluorometil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona. La hidrogenación de este compuesto en presencia de óxido de platino como catalizador de la 4,5-dihidro-5-fenil-7-trifluorometil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, que cristaliza del metanol en forma de agujas blancas; punto de fusión, 151,5-152,5°C.

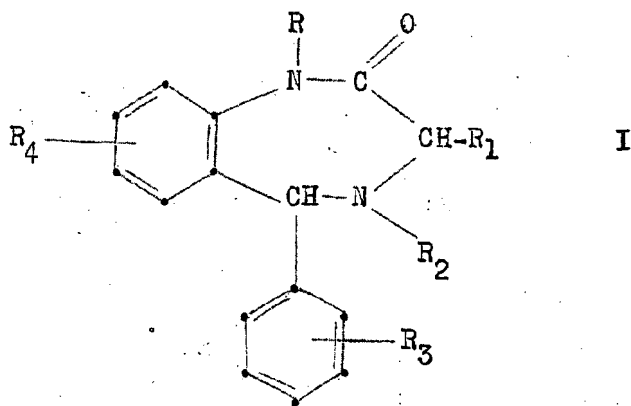


286323

NOTA

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense Nº 182.130 del 23 de marzo de 1.962.

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



10. donde

R y R₁ representan hidrógeno o alquilo inferior,

R₂ representa quilo inferior y

R₃ y R₄ representan hidrógeno, halógeno, nitro, amino o trifluorometilo, siendo trifluorometilo uno por lo menos de los símbolos R₃ y R₄,

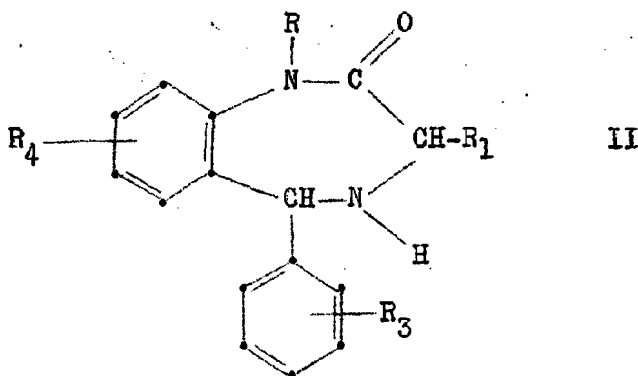
15.



286323

y de sus sales, procedimiento que se caracteriza porque comprende el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

5.



10.

donde R, R₁, R₃ y R₄ tienen el significado expuesto antes, con un agente alquilante y, si se desea, el nitrar el compuesto obtenido, el reducir todo grupo nitro y/o el transformar el producto en una sal.

15.

2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, que se caracteriza porque comprende el hacer reaccionar el material de partida con un haluro de alquilo inferior.

20.

3. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por metilarse la 5-fenil-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2H(1H)-ona.



280323

4. Un procedimiento para fabricar derivados benzodiazepínicos.

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

Madrid, a 22 de marzo de 1963.

p. a.

JANÉ ISERN MIRALLES

R. P.

