

RAN 4008/32 A cip 2 IV



FEB. 1965

309167

C E R T I F I C A D O
D E
A D I C I O N

por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL N° 285.615,
por PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS BENZODIA-
ZEPINICOS", a favor de la firma suiza F.HOFFMANN-LA ROCHE &
CO. A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a la 7-cloro-1-(3-dimetilamino-
-propil)-5-(2-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-
-2-ona, a sus sales de adición ácidas y a un procedimiento
para su preparación.

5. La 7-cloro-1-(3-dimetilamino-propil)-5-(2-fluoro-fenil)-
-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y sus sales de adición
ácidas farmacéuticamente aceptables son útiles como anticom-
vulsivos, analgésicos, sedantes, relajadores de la musculatura,
hipotensores y antidepresivos.

10. El procedimiento de este invento consiste en hacer



1965

- 2 - 309167

reaccionar 7-cloro-5-(2-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona con un haluro de 3-dimetilamino-propilo o en hacerla reaccionar con un haluro de 3-halo-propilo y tratar con dimetilamina la 7-cloro-1-(3-halo-propil)-5-(2-fluoro-5. -fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona resultante, y, si se desea, en transformar en una sal de adición ácida el producto obtenido.

De los halógenos presentes en los reactivos, se prefieren el bromo, el cloro y el yodo. En caso de usarse un reactivo 10. de dihaluro, se prefiere que un átomo de halógeno del mismo sea cloro y el otro sea bromo.

La sustitución en la posición 1 del material de partida benzodiazepínico se lleva a cabo de la manera más conveniente pasando por el derivado 1-sodio de este último. La conversión 15. en el citado derivado 1-sodio puede efectuarse, por ejemplo, mediante metóxido sódico, hidruro sódico y análogos.

La reacción entre el material de partida benzodiazepínico y el reactivo que introduce el radical deseado en la posición 1, así como la reacción con dimetilamina, pueden realizarse en un 20. medio disolvente orgánico inerte, utilizando uno o más disolventes orgánicos inertes, como la acetona, la metil-etil-cetona, el metanol, el etanol, la dimetilformamida, el benceno y la N-metil-pirrolidona o análogos. La temperatura y la presión no son críticas y la reacción puede efectuarse a la temperatura 25. ambiente y con presión atmosférica o a temperaturas elevadas y/o

- 3 - 3 0 9 1 6 7



FEB. 1965

con presiones elevadas. La reacción valiéndose de la dimetilamina se desarrolla preferentemente en presencia de un haluro alcalino, como el yoduro sódico.

El producto final del procedimiento de este invento forma sales de adición ácidas con ácidos inorgánicos y orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico, el ácido tartárico, el ácido salicílico, el ácido toluensulfónico, el ácido ascórbico, el ácido malóico, el ácido succínico, el ácido fórmico, el ácido acético y análogos.

El compuesto de este invento puede usarse como medicamento en forma de preparados farmacéuticos que contengan el compuesto, o sus sales, en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica (por ejemplo, oral) o parentérica. Para componer los preparados pueden emplearse sustancias que no reaccionen con el compuesto, como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida, por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas, o bien forma líquida, por ejemplo de soluciones, emulsiones o suspensiones. Si se desea pueden estar esterilizados y/o contener sustancias auxiliares, como agentes de conservación, agentes de estabilización, agentes humectantes o emulgentes,



sales para variar la presión osmótica o tampones. También pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.

EJEMPLO.

5.

Una solución de metóxido sódico en metanol (101,5 cc de una solución que contenía 0,00407 moles/cc; 0,410 moles de NaOCH_3) se añadió a una solución agitada de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (100 g, 0,346 moles) en 10. N,N-dimetilformamida (200 cc). Se agitó la mezcla a 10°C durante 30 minutos y se añadió en un periodo de 10 minutos una solución compuesta de cloruro de gamma-dimetilaminopropilo (105 g, 0,865 moles) en tolueno (200 cc).

Se agitó y calentó a 70°C la mezcla reaccional y luego se 15. la mantuvo a 70-75°C durante 3.1/2 horas. Se eliminaron los disolventes bajo presión reducida y se repartió el residuo entre éter (400 cc) y agua (400 cc). Se separaron las capas y se extrajo con éter (200 cc) la capa acuosa. Las capas etéreas, combinadas, se añadieron a 400 cc de agua, seguido por ácido 20. clorhídrico 3-n suficiente para llevar el pH a 5 después de sacudimiento. Se separaron las capas y se lavó con éter (2 x 100 cc) la capa acuosa. Las capas etéreas, combinadas, se lavaron luego con amoníaco diluido y con agua, se socaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron.

25.

La capa ácidoacuosa se hizo básica con solución al 20%

- 5 - 3 0 9 1 6 7



de carbonato sódico y se extrajo con éter (2 x 200 cc). Las capas etéreas, combinadas, se lavaron con agua y con solución de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron, lo que dio 7-cloro-1-(3-dimetilaminopropil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en forma de un aceite. Se disolvió el aceite residual en 150 cc de etanol y se hizo burbujear en la solución cloruro de hidrógeno durante 15 minutos aproximadamente. Por adición de éter a la solución etanólica y enfriamiento durante 1 hora

10. se cristalizó diclorhidrato de 7-cloro-1-(3-dimetilaminopropil)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Se filtró el producto y se recrystalizó disolviendo la sal en metanol (100 cc), añadiendo éter (500 cc) y enfriando la mezcla. Tres recrystalizaciones dieron el producto en forma de prismas

15. de color amarillo pálido y fundentes, con descomposición, a 200-213°C (tubo cerrado).

= . =



3 0 9 1 6 7

N O T A

Hecha la descripción del presente invento, lo que se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense núm. 343.941, depositada el 11 de Febrero de 1.964.

5. 1. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 285.615, por Procedimiento para la fabricación de derivados benzodiazepínicos, más concretamente 7-cloro-1-(3-dimetilamino-propil)-5-(2-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y sus sales de adición de ácido, caracterizadas porque consiste en
10. hacer reaccionar 7-cloro-5-(2-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona con un haluro de 3-dimetilamino-propilo o en hacerla reaccionar con un haluro de 3-halopropilo y tratar con dimetilamina la 7-cloro-1-(3-halo-propil)-5-(2-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y, si se desea, en transformar
15. el producto obtenido en una sal de adición ácida.
2. Mejoras como se define en la reivindicación 1, en el que el material de partida benzodiazepínico se usa en forma de su derivado 1-sodio.
20. 3. Mejoras como se define en la reivindicación 1, en



el que los halógenos presentes en los reactivos se toman del grupo constituido por el bromo, el cloro y el yodo.

5. 4. Mejoras como se define en la reivindicación 3, en el que se usa el cloruro de 3-dimetilamino-propilo.

5. 5. Mejoras como se define en la reivindicación 3, en el que se usa el 1-bromo-3-cloro-propano.

10. 6. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 285.615, por Procedimiento para la fabricación de derivados benzodiazepínicos.

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

15. Madrid, a 10 de febrero de 1.965.

F.HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. A.G.

P. a. **JAIME ISERN**

P. P.