



PATENTE DE INVENCION

Case 6057/II

37/KU/MK.

3320

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de derivados de la isoindolo-benzodiazepin-6-ona".

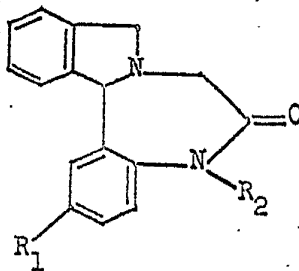
- - - - -

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

- - - - -

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos heterocíclicos y con procedimientos para su producción.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula general I,



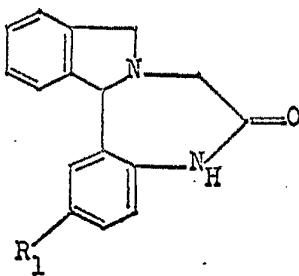
I

en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro
o bromo, y

R_2 significa un radical alquilo
inferior,

5 y sus sales de adición de ácido.

La presente invención proporciona además un procedimiento
para la producción de compuestos de fórmula general I y sus
sales de adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar
un compuesto de fórmula general II,



II

10 en la que R_1 tiene el significado arriba indicado,

en forma de por sí conocida con un compuesto de fórmula general III,



III

en la que R_2 tiene el significado arriba indicado, e

Y significa un átomo de cloro, bromo o yodo,



y luego se convierte opcionalmente el compuesto de fórmula general I resultante en sus sales de adición de ácido en forma de por sí conocida.

La expresión "alquilo inferior" tal como se usa aquí significa radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono inclusive.

5 La reacción de un compuesto de fórmula general II con un compuesto de fórmula general III puede efectuarse en forma de por sí conocida en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo dioxano, formamida dimetílica o sulfóxido dimetílico, en presencia de una base anhidra fuerte, por ejemplo
10 butilato terc. de potasio, etilato de sodio o hidruro de sodio.

Los compuestos de fórmula general I producidos de acuerdo con los procedimientos arriba descritos pueden seguidamente aislarse en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante oristalización de un disolvente orgánico adecuado o precipitación de la base como
15 clorhidrato de su solución en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, con cloruro de hidrógeno gaseoso, y pueden purificarse mediante recrystalización. Las bases libres de fórmula general I también pueden obtenerse de sus sales en forma de por sí conocida, por ejemplo alcalinizando las soluciones acuosas.



Los compuestos I tienen un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto se presentan como racematos y también en una forma ópticamente activa. Los racematos obtenidos de acuerdo con el procedimiento del invento pueden ser disociados en sus componentes individuales ópticamente activos en forma de por sí conocida. Sin embargo, los compuestos de fórmula general I ópticamente activos también pueden obtenerse produciendo éstos de sus materiales iniciales o compuestos intermedios ópticamente activos de acuerdo con el procedimiento arriba indicado. Los compuestos de fórmula general I ópticamente activos resultantes pueden luego ser convertidos opcionalmente en sus sales de adición de ácido en forma de por sí conocida.

Los compuestos de fórmula general II usados como materiales iniciales para la producción de compuestos de fórmula general I son nuevos y el procedimiento para su producción es descrito y reivindicado en las Solicitudes de Patente en España No. 327,846 y No.

La producción de los compuestos ópticamente activos de fórmula general I y sus sales se efectúa preferentemente sometiendo los compuestos racémicos de fórmula general I producidos de acuerdo con el invento o los compuestos intermedios o materiales iniciales básicos racémicos del procedimiento del invento a la formación de



22

sales en forma de por sí conocida con ácidos ópticamente activos, por ejemplo ácido tartárico ópticamente activo, separando los pares de sales diaestereoisoméricas resultantes en forma de por sí conocida y liberando los componentes ópticamente activos de las sales resultantes en forma de por sí conocida. Los compuestos intermedios o materiales
5 iniciales ópticamente activos resultantes pueden seguidamente ser convertidos de acuerdo con el procedimiento arriba descrito en los compuestos ópticamente activos de fórmula general I.

Los compuestos de fórmula I ópticamente activos resultantes
10 pueden luego opcionalmente ser convertidos en sus sales de adición de ácido en forma de por sí conocida.

Los compuestos I son compuestos cristalinos a la temperatura ambiente; con ácidos orgánicos o inorgánicos pueden convertirse en sus sales de adición de ácido. Los siguientes son ejemplos de tales ácidos:
15 ácidos orgánicos, por ejemplo ácido tartárico, ácidos alquilsulfónicos, por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, y ácidos aromáticos, por ejemplo ácido salicílico, o ácidos arilsulfónicos, por ejemplo ácido benenosulfónico, y ácidos inorgánicos, por ejemplo
20 ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

Para la producción de las sales de uso farmacéutico se prefiere el uso de ácidos que formen sales que sean fácilmente solubles en agua. Ejemplos de tales ácidos son el ácido tartárico y el ácido
25 succínico.



Los compuestos de fórmula general I y sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerados se caracterizan por un efecto sobre el sistema nervioso central. Este efecto se manifiesta en un efecto sedante y anti-convulsivo y en una potencia-
5 ción de la narcosis producida por los barbitúricos. La 2-cloro-5-metil-5,7,9,13b-tetrahidro-isoindolo[2,1-d][1,4]benzodiazepin-6-ona tiene además un efecto positivo sobre la prueba retardada de DOPA (dioxifenilalanina) y refuerza el efecto de la amfetamina.

Los compuestos I y sus sales pueden usarse
10 como sedantes o como sedantes/hipnóticos, como tranquilizadores y como antiespasmódicos; la 2-cloro-5-metil-5,7,9,13b-tetrahidro-isoindolo [2,1-d][1,4]benzodiazepin-6-ona también puede usarse como antidepresivo.

Una dosificación diaria adecuada del compuesto I es de 30 a 200 mg aplicados en forma oral o parentérica.

Los compuestos I pueden usarse por sí mismos como productos
15 farmacéuticos o en forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo en forma oral o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológica-
20 mente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:



- para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
- para jarabes : soluciones de azúcar de caña, azúcar invertido y glucosa;
- 5 para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

10 Cada uno de los compuestos farmacológicamente activos arriba mencionados puede ser usado, por ejemplo, para aplicación oral en la forma de una tableta con la composición siguiente:

- 1 - 2 % de aglutinante (por ejemplo tragacanto),
- 3 - 10 % de almidón, 2 - 10 % de talco, 0.25 - 1 % de estearato
- 15 magnésico, la cantidad correspondiente de material activo y material de relleno, por ejemplo lactosa, hasta completar el 100 %.

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

20 En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir.



EJEMPLO 1 : 2-cloro-5-metil-5,7,9,13b-tetrahidro-isoindolo
[2,1-d][1,4]benzodiazepin-6-ona.

Se disuelven 6 g de 2-cloro-5,7,9,13b-tetrahidro-iso-
indolo[2,1-d][1,4]benzodiazepin-6-ona en 200 cc de formamida

5 dimetílica absoluta y se añaden a la solución resultante 1.3 g de una
suspensión al 56 % de hidruro sódico en aceite mineral. Se calienta la
mezcla de la reacción hasta 70° y después de 30 minutos se añaden 4.3 g
de yoduro metílico. Luego se agita a 50-60° durante otra hora y segui-
damente se añade agua. Después de evaporar la mezcla de la reacción

10 hasta sequedad, se disuelve el residuo resultante en 300 cc de cloruro
metilénico y se lava la solución resultante con agua. Después de secar
la solución sobre sulfato sódico se evapora el disolvente en un vacío y
se disuelve el residuo en éter dietílico/cloruro metilénico. Se filtra
la solución y seguidamente se satura con gas de cloruro de hidrógeno
15 seco. El clorhidrato de 2-cloro-5-metil-5,7,9,13b-tetrahidro-isoindolo
[2,1-d][1,4]benzodiazepin-6-ona resultante tiene un P.F. de 263-268°.

La base liberada del mismo de acuerdo con métodos conoci-
dos (disolviendo en solución acuosa de hidróxido sódico, extrayendo con
éter dietílico/cloruro metilénico y evaporando el disolvente) tiene un
20 P.F. de 165-172°. El compuesto clorhidrato de 2-cloro-5-etil-
5,7,9,13b-tetrahidro-isoindolo[2,1-d][1,4]benzodiazepin-6-ona, que
puede ser producido en forma análoga, tiene un P.F. de 283-284°.

La base libre tiene un P.F. de 168-170°.



EJEMPLO 2 : Descripción de una composición para tabletas.

	2-cloro-5-metil-5,7,9,13b-tetrahidro-isoindolo [2,1-d][1,4]benzodiazepin-6-ona	50 g
	Tragacanto	2 g
5	Lactosa	39.5 g
	Almidón de maíz	5 g
	Talco	3 g
	Estearato magnésico	0.5 g
	Alcohol SD-30)) las cantidades necesarias	
10	Agua destilada)	

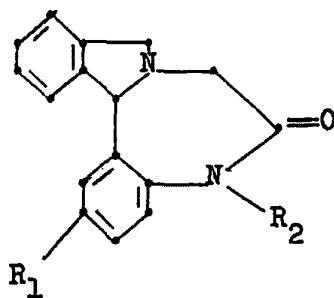
El peso de las tabletas producidas depende de la dosis de compuesto activo que se ha de aplicar.



N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas solicitudes de Patentes presentadas en Norteamérica con fechas 11 de junio de 1.965 y 3 de enero de 1.966, bajo los números 463.378 y 521.239, acogiéndose por tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA ISOINDOLO-BENZODIACEPIN-6-ONA", caracterizándose por lo siguiente:

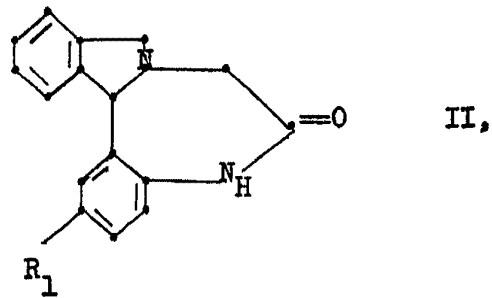
1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de la isoindolo-benzodiacepin-6-ona de fórmula general I,



I,



en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, y R₂ significa un radical alquilo inferior, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II,



en la que R₁ tiene el significado arriba indicado, con un compuesto de fórmula general III,



en la que R₂ tiene el significado arriba indicado, e Y significa un átomo de cloro, bromo o yodo.

2ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de la isocindolo-benzodiazepin-6-ona; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de once hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

22 OCT. 1956

SANDOZ, A.G.,

J. GONZÁLEZ Y MODELL
D. P. Fernández Ruiz