

RAN 4008/94



334.300

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

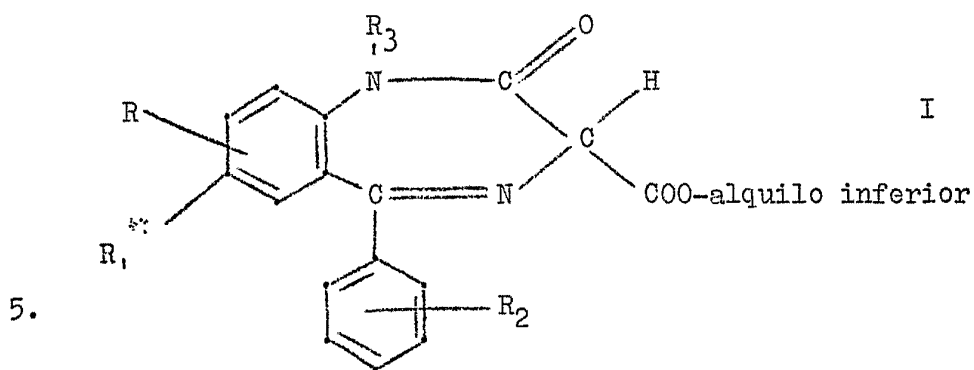
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
BENZODIACEPINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE
& CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

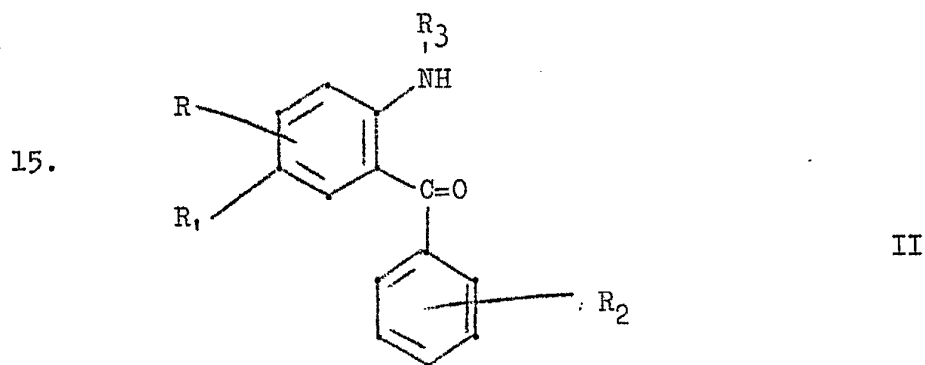
Este invento se refiere a un nuevo procedimiento
químico para preparar nuevos derivados de benzodiazepina. Más
particularmente, este invento se refiere a un nuevo procedi-
miento para preparar carboxilatos 3-alquílicos inferiores de
5. 2-oxo-1,4-benzodiazepina de la fórmula general

**POOR
QUALITY**



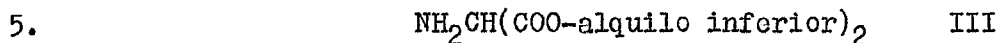
10. donde R y R₁ representan hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo o alquilo inferior; R₂ representa hidrógeno o halógeno; y R₃ representa hidrógeno o alquilo inferior,

El nuevo procedimiento de este invento implica hacer reaccionar una 2-amino-benzofenona de la fórmula





en la que R, R₁, R₂ y R₃ tienen el mismo significado que antes, con un diéster de un ácido dibásico amino-substituido, de la fórmula



y, si se desea, convertir en una sal de adición de ácido el producto obtenido.

10. Ilustraciones de los compuestos dentro del ámbito abarcado por la fórmula III anterior son el aminomalonato de dipropilo, el aminomalonato de dimetilo y, más preferiblemente, el aminomalonato de dietilo. Tales compuestos se aportan ventajosamente a la zona de reacción en forma de sus sales.

15. La expresión "halógeno", tal como se usa en toda la descripción, designa cloro, bromo, flúor e yodo, es decir, todas sus cuatro formas, a menos que se indique otra cosa. La expresión "alquilo inferior", tal como aquí se halla, denota un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada, como metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, pentilo y análogos, con 7 átomos de carbono a lo sumo.

20. En una modalidad preferida, R₁ en las fórmulas I y II anteriores es halógeno y, con ventaja, cloro. En una modalidad más preferida, R₁ en la fórmula I anterior es halógeno, con ventaja cloro, mientras que R₁ y R₂ son todos hidrógeno. En la modalidad más preferida, R₁ es halógeno, con ventaja cloro, mientras R, R₂ y R₃ son todos hidrógeno. Cuando R₂ es

25.



distinto de hidrógeno, se une preferentemente al anillo 5-fenilico en la posición 2 de éste.

La preparación de un compuesto de la fórmula I anterior por reacción de un compuesto de la fórmula II anterior con un compuesto de la fórmula III anterior se desarrolla de preferencia en presencia de un disolvente orgánico inerte. Representantes de disolventos orgánicos inertes aptos para emplear como medio de reacción en este invento son el tetrahidrofurano, la N,N-dimetilformamida, un alcohol inferior o superior, una base orgánica como la piridina, la picolina, la quinolina, etc. Cuando el compuesto de la fórmula III se utiliza en forma de sus sales, se emplea con ventaja una base orgánica, como, en particular, la piridina, a causa de la capacidad de ella para servir a la vez de agente neutralizante y de medio de reacción.

La temperatura y la presión no son factores críticos en la conversión de los compuestos de la fórmula II anterior en compuestos de la fórmula I anterior. Así, la conversión puede efectuarse a la temperatura ambiente y con presión atmosférica o por encima de la temperatura ambiente. En el aspecto más ventajoso de este invento, dicha reacción se efectúa a temperaturas elevadas, lo más convenientemente alrededor de la temperatura de reflujo del medio de reacción en que se hallan los propios materiales de partida de las fórmulas II y III anteriores.



- Los compuestos de la fórmula I son útiles como relajadores musculares, sedantes y anticonvulsivos. Los compuestos de la fórmula I anterior forman sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con los ácidos inorgánicos y los ácidos orgánicos, tales como el ácido bromhídrico, el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido cítrico, el ácido ascórbico y análogos. Se los puede administrar por vía interna, como base libre o como sal de la misma, por ejemplo por vía parenteral o enteral, en formas de dosificaciones farmacéutica convencionales, con dosis ajustada para ceñirse a las exigencias de una situación terapéutica particular. Las formas de dosificación farmacéutica pueden prepararse incorporando el ingrediente activo a vehículos líquidos o sólidos, para formar elixires, pastillas, cápsulas, suspensiones, supositorios y análogos.

Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones del procedimiento de este invento. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1

20. Se calentó en reflujo durante 20 horas una solución de 5 g (21,5 milimoles) de 2-imino-5-clorobenzofenona y 13,7 g (64,5 milimoles) de clorhidrato de aminomalonato de dietilo en 30 cc de piridina. Se eliminó la piridina bajo presión redu-



- 6 -

- cida y se disolvió el residuo en 50 cc de diclorometano. Se lavó la solución diclorometánica, se la secó y se la concentró hasta obtener un aceite, el cual se disolvió luego en un pequeño volumen de benceno y se cromatografío en una columna de gel de sílice (100 g). Se desechó la fracción bencénica y se cambió el eluyente por éter. La concentración de las fracciones etéreas dio 3-etilcarboxilato de 7-cloro-1,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina en forma de prismas blancos. Este producto se recrystalizó en una mezcla de diclorometano y etanol.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 2

- Se calentó en reflujo durante 20 horas una solución de 2,5 g (10 milimoles) de 5-cloro-2-metilaminobenzofenona y 6,3 g (30 milimoles) de clorhidrato de aminomalonato de dietilo en 30 cc de piridina. Se eliminó la piridina bajo presión reducida y se disolvió el residuo en 50 cc de diclorometano. Se lavó la solución diclorometánica, se la secó y se la evaporó hasta obtener un aceite. Este aceite se trató dos veces en porciones de 100 cc de hexano hirviente. Se desecharon las fracciones hexánicas y a continuación se disolvió el aceite en una pequeña cantidad de benceno y se la cromatografío en 100 g de sílice. Se desecharon las fracciones bencé-
- 15.
- 20.



nicas y se cambió el disolvente por éter. La eliminación del disolvente por evaporación de las fracciones etéreas y la recristalización del residuo en metanol dieron 3-etilcarboxilato de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2H-1,4-
5. -benzodiazepina.

- . -

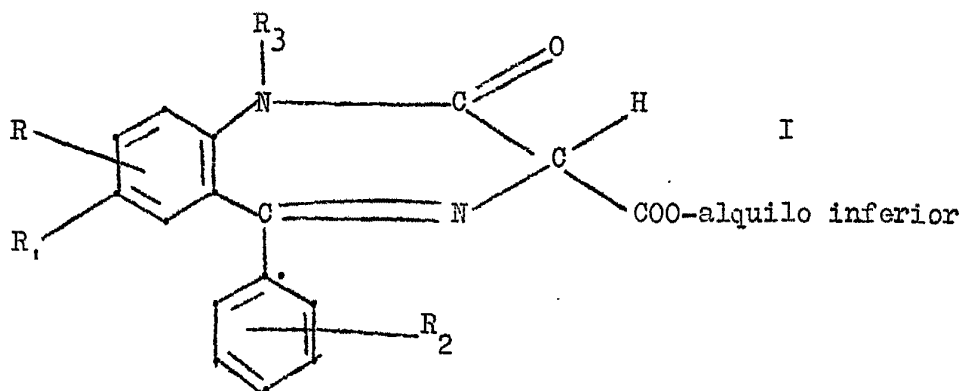


REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 512.783, del 9 de Diciembre de 1965

5.

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina de la fórmula general

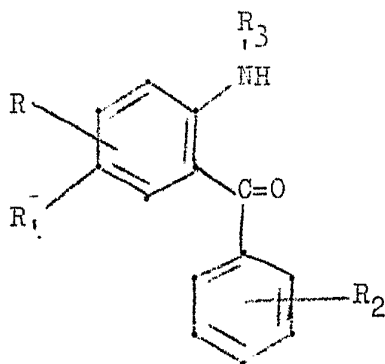


15. donde R y R₁ representan hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo o alquilo inferior; R₂ representa hidrógeno o halógeno; y R₃ representa hidrógeno o alquilo inferior



y de sus sales de adición de ácido, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula

5.

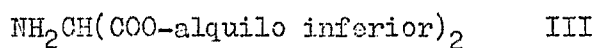


II

10.

donde R, R₁, R₂ y R₃ tienen el mismo significado que antes,

con un aminomalonato de la fórmula



15. y, si se desea, convertirse en una sal de adición de ácido el producto obtenido.



- 10 -

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse como material de partida una benzofenina de la fórmula II expuesta en la reivindicación 1, en la que R es halógeno, mientras
5. R y R₂, son ambas hidrógeno.
3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse materiales de partida de las fórmulas indicadas en la reivindicación 1 en los que R₁ es cloro, R y R₂ son ambos hidrógeno, R₃ es hidrógeno o metilo y las fracciones moleculares alquílicas del aminomalonato son etilo.
10. 4. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado en que la reacción se efectúa en presencia de un disolvente orgánico inerte.
15. 5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 4, caracterizado en que el disolvente orgánico inerte es una amina.



- 11 -

6. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiacopina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 7 de Diciembre de 1966.

p.a.

JAIME ISEBA

Firmado: LUIS DEL PADALA