

P.- 46.758

Case 1/337, 365, 372
2. Ausscheidungsanmeldung
(verf. C)

387137



Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C 07</u> <u>A 61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

11 ENE 19

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Ingelheim/Rhein, República Federal Alemana.

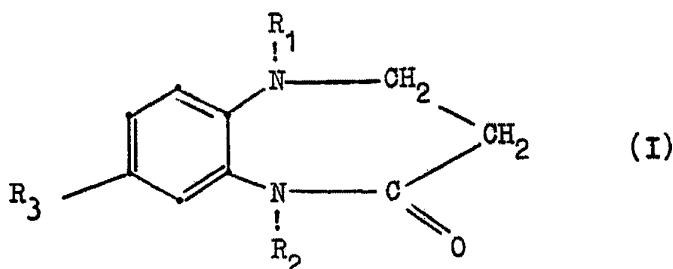
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS TETRA-
HIDRO-1,5-BENZODIAZEPIN-4-ONAS"

(Clase Internacional C07d)



El invento concierne a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I

5



en la que R_1 significa hidrógeno, un radical alcoholo de
 10 cadena recta o ramificada, saturado o insaturado con 1 a
 6 átomos de carbono, un radical alcoholo con 2 a 3 átomos
 de carbono sustituido por un grupo hidroxilo en posición
 omega, un grupo cicloalcoholmetilo con 3 a 6 átomos de car-
 bono en el anillo;

15

R_2 significa un grupo alfa-piridilo o un grupo
 fenilo, de los cuales el último puede estar sustituido en
 posición orto por un átomo de halógeno o un grupo nitro o
 trifluorometilo; y

20

R_3 significa hidrógeno, un átomo de halógeno o
 un grupo hidroxilo-trifluorometilo, nitro o ciano;
 así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamen-
 te compatibles.

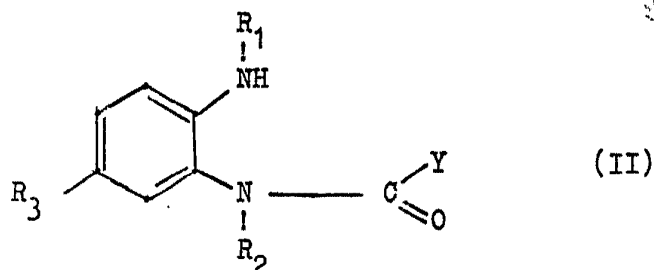
Los nuevos compuestos pueden ser preparados del
 siguiente modo:

25

Cierre de ciclo de orto-feniléndiaminas N-acila-
 das de la fórmula general II

387137

11 ENE 197



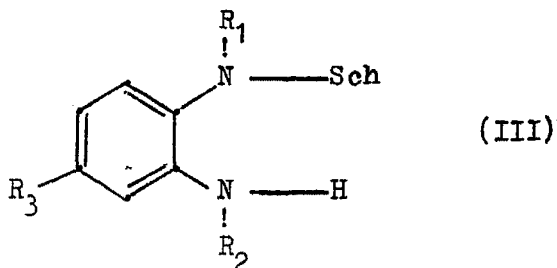
en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados e Y representa un grupo vinilo o un grupo 2-halógenoetilo.

10 Los compuestos de la fórmula II son hechos reaccionar en presencia de una base orgánica o inorgánica o bajo el influjo catalítico de compuestos ácidos, tales como ácidos minerales diluidos, ácido para-toluénsulfónico, $AlCl_3$, $ZnCl_2$, etc., eventualmente en presencia de un disolvente apropiado, preferiblemente de alcoholes y ácidos carboxílicos inferiores, tetrahidrofurano, etc., bajo

15 presión elevada en autoclave o bajo reflujo.

Se obtiene el material de partida II por acilación de los 2-amino-diarilamino- derivados adecuadamente sustituidos protegidos en el átomo de nitrógeno 1, de la

20 fórmula III



en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba citados y Sch representa un grupo protector fácilmente separable por hidrólisis o también -con excepción de compuestos

30 en los que R_3 significa el grupo nitro- fácilmente separa-

387137



11 ENE 1971

ble por hidrogenólisis, tal como los grupos bencilo, aci-
lo o carboxialcohilo, y por subsiguiente separación de
los grupos protectores.

5 Los compuestos de la fórmula I, pueden formar de
acuerdo con una estructura de amina-amida sales por adición
de ácido monobásicos. Componentes ácidos apropiados para
ello son por ejemplo hidrácidos halogenados, ácido sulfú-
rico y ácido metánsulfónico.

10 Los compuestos de acuerdo con el invento, así
como sus sales por adición de ácido fisiológicamente com-
patibles constituyen valiosos medicamentos con efecto pre-
dominantemente tranquilizante así como productos interme-
dios para la preparación de éstos. Se han de resaltar es-
pecialmente los compuestos en los que R_1 significa un áto-
15 mo de hidrógeno, un grupo alcoholo o alquenoilo con 1 a 5
átomos de carbono, R_2 significa un grupo fenilo u otro-clo-
rofenilo, y R_3 significa un átomo de cloro o de bromo o
un grupo nitro, ciano o trifluorometilo.

20 Como dosis para la administración de los nuevos
compuestos de la fórmula general I se proponen 0,5 hasta
50 mg, preferiblemente 1 a 25 mg, como dosis individual,
y 5 a 150 mg. como dosis diaria.

25 Los compuestos que se pueden obtener de acuerdo
con el invento pueden ser administrados solos o en combi-
nación con otras sustancias activas de acuerdo con el in-
vento, eventualmente tambien en combinación con otras sus-
tancias farmacológicamente activas tales como agentes es-
pasmolíticas o psicofármacos. Formas de administración apro-
piadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios,
30 soluciones, zumos, emulsiones o polvos dispersables, table-

30.12.70

387137

01 ENE 1970



tas adecuadas pueden obtenerse por ejemplo mezclando la o
las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas,
por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbona-
to de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes de dis-
5 gregación, tales como fécula de maiz o ácido algínico, ta-
les como almidón o gelatinas, agentes lubricantes, tales
como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para lograr
el efecto de liberación retardada, tales como carboxipoli-
metileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa
10 o poli(acetato de vinilo).

Las tabletas pueden consistir tambien en varias
capas.

Correspondientemente, se pueden preparar grageas
revistiendo núcleos producidos análogamente a las tabletas
15 con agentes utilizados usualmente en revestimientos para
grageas, por ejemplo colodión o goma laca, goma arábica,
talco, dióxido de titanio o azucar. Para lograr un efecto
de liberación retardada o para evitar incompatibilidades,
el núcleo puede constar tambien de varias capas. Del mismo
modo, tambien la envolvente para grageas pueden constar de
20 varias capas para lograr un efecto de liberación retardada,
pudiendose utilizar las sustancias auxiliares arriba cita-
das en el caso de las tabletas.

Los zumos de las sustancias activas o combinacio-
nes de sustancias activas de acuerdo con el invento pueden
25 contener adicionalmente tambien un agente edulcorante, tal
como sacarina, ciclamato, glicerina o azucar así como un
agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromá-
ticas, tales como vainillina o extracto de naranjas. Pue-
den contener además sustancias auxiliares de suspensión o
30 agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa de so-

387137



dio, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como para-hidroxibenzoatos.

5 Las soluciones para inyección se preparan de manera usual, por ejemplo añadiendo agentes de conservación, tales como para-hidroxibenzoatos, o estabilizadores, tales como sales alcalinas del ácido etiléndiaminotetraacético y son cargadas en frascos o ampollas para inyección.

10 Las cápsulas que contienen una o varias sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden ser preparadas por ejemplo mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulándolas en cápsulas de gelatina.

15 Supositorios apropiados pueden ser preparados por ejemplo mezclando con excipientes previstos para ello, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento, sin limitar su extensión.

20 Ejemplo 1:7-cloro-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona.

25 8 g. de 2-amino-5-cloro-N-(bromopropionil)-difetilamina son disueltos en 150 ml. de metanol, son mezclados con 0,5 g. de yoduro de sodio y 5 g. de bicarbonato de potasio, y son puestos en ebullición bajo agitación y reflujo durante 15 horas. Se concentra en vacío, se recoge el residuo en cloruro de metileno, se extrae por agitación con agua, se seca con sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Resulta un aceite pardo, que se
30 purifica sobre una columna de gel de sílice (agente de elu-

30.12.70

387137

91 ENE 1951



ción: ciclohexano/acetato de etilo - 60/40). El producto
cristaliza en éter isopropílico. Rendimiento: 1,5 g. (24 %).

P. de f. 164 - 166^o C.

De acuerdo con estos ejemplos se prepararon los
5 siguientes compuestos:

Ejemplo Nº	R ₁	R ₂	R ₃	P. de f. °C
	H	C ₆ H ₅	H	166-67
10	H	o-Cl-C ₆ H ₄	Cl	186-87
	H	o-NO ₂ -C ₆ H ₄	Cl	171-72
	H	C ₆ H ₅	CF ₃	152-53
	H	o-Cl-C ₆ H ₄	CF ₃	134
	H	alfa-piridilo	CF ₃	150-52
15	H	o-NO ₂ -C ₆ H ₄	CF ₃	156
	H	C ₆ H ₅	NO ₂	241
	H	o-Cl-C ₆ H ₄	NO ₂	232-33
	H	o-CF ₃ -C ₆ H ₄	Cl	132-33
	H	o-NO ₂ -C ₆ H ₄	NO ₂	233-35
20	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{-CH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C ₆ H ₅	NO ₂	170-71
	-CH ₂ -CH-CH ₂	C ₆ H ₅	CF ₃	144-45
	-C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	NO ₂	160-62
25	-(CH ₂) ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	Cl	125-26
	-CH ₂ -CH-CH ₂	C ₆ H ₅	Cl	138-39
	-CH ₂ -CH-CH ₂	C ₆ H ₅	NO ₂	126-27
	-CH ₂ -C=CH	o-Cl-C ₆ H ₄	NO ₂	168-170

387137

11 Ene 1978



Ejemplo Nº	R ₁	R ₂	R ₃	P. de f.ºC.	
20	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ / \\ -\text{CH}_2-\text{CH} \\ \backslash \\ \text{CH}_2 \end{array}$	C ₆ H ₅	NO ₂	127	
5	21	-CH ₂ -CH=CH-CH ₃	C ₆ H ₅	NO ₂	135-37
22	-(CH ₂) ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	NO ₂	125-26	
23	-(CH ₂) ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	CF ₃	143-45	
24	-CH ₃	C ₆ H ₅	NO ₂	123-25	
10	25	-CH ₃	C ₆ H ₅	CF ₃	91-92
26	H	o-F-C ₆ H ₄	Cl	159-60	
27	H	o-Br-C ₆ H ₄	Cl	186-88	
28	H	C ₆ H ₅	CN	175-80	
29	H	C ₆ H ₅	OH	192-93	
15	30	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	C ₆ H ₅	NO ₂	Aceite
31	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	C ₆ H ₅	NO ₂	114-15	
32	-CH ₂ -C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₅	NO ₂	Aceite	
33	-CH ₃	C ₆ H ₅	Br	122-24	
34	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	C ₆ H ₅	Br	141-42	
20	35	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	C ₆ H ₅	Br	130-31
36	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	C ₆ H ₅	Br	144-45	
37	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ / \\ -\text{CH} \\ \backslash \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C ₆ H ₅	Br	123-24	
25	38	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	C ₆ H ₅	CF ₃	88-89
39	-CH ₃	o-NO ₂ -C ₆ H ₄	Cl	176-78	
40	H	C ₆ H ₅	Br	183-85	
41	-CH ₂ -CH=CH ₂	C ₆ H ₅	Br	158-60	
42	-CH ₂ -CH=CH-CH ₃	C ₆ H ₅	Br	129-30	
30	43	-CH ₂ -CH ₂ -OH	C ₆ H ₅	NO ₂	188-93

30.12.70

387137



11 ENE 1977

Ejemplo Nº	R ₁	R ₂	R ₃	P.de F. °C.
44	-CH ₂ -CH ₂ -OH	C ₆ H ₅	Cl	155-57
45	CH ₃	C ₆ H ₅	Cl	137-139
46	CH ₃ -CH=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅	NO ₂	135-137
47	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅	Cl	138-139
48	HO-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅	Br	154-155
49	HO-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅	CF ₃	91-92
50	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅	Br	161-163

10

Ejemplos de administración farmacéutica

1.- Grageas.

Un núcleo para grageas contiene:

15	<p>a) 1-alil-7-cloro-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-4-ona</p> <p>Lactosa</p> <p>Fécula de maíz</p> <p>Gelatina</p> <p>Estearato de magnesio</p>	<p>5,0 mg</p> <p>28,5 mg</p> <p>15,0 mg</p> <p>1,0 mg</p> <p>0,5 mg</p> <hr style="width: 100%;"/> <p>50,0 mg.</p>
20	<p>b) 1-alil-7-nitro-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-4-ona</p> <p>Lactosa</p> <p>Fécula de maíz</p> <p>Gelatina</p> <p>Estearato de magnesio</p>	<p>5,0 mg</p> <p>28,5 mg</p> <p>15,0 mg</p> <p>1,0 mg</p> <p>0,5 mg</p> <hr style="width: 100%;"/> <p>50,0 mg</p>
25		

387137

11 ENE 1971



	c)	1-(2'-butenil)-7-nitro-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona	5,0 mg
		Lactosa	28,5 mg
		Fécula de maíz	15,0 mg
5		Gelatina	1,0 mg
		Estearato de magnesio	0,5 mg
			<hr/>
			50,0 mg
	d)	7-nitro-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona	5,0 mg
10		Lactosa	28,5 mg
		Fécula de maíz	15,0 mg
		Gelatina	1,0 mg
		Estearato de magnesio	0,5 mg
			<hr/>
15			50,0 mg.
	e)	7-cloro-1-n-propil-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona	5,0 mg
		Lactosa	28,5 mg
		Fécula de maíz	15,0 mg
20		Gelatina	1,0 mg
		Estearato de magnesio	0,5 mg
			<hr/>
			50,0 mg
	f)	5-(orto-clorofenil)-7-cloro-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona	5,0 mg
25		Lactosa	28,5 mg
		Fécula de maíz	15,0 mg
		Gelatina	1,0 mg
		Estearato de magnesio	0,5 mg
			<hr/>
30			50,0 mg.

30.12.70

387137

11 ENE 1970



Preparación: La mezcla de la sustancia activa con lactosa y fécula de maíz es granulada junto con una solución acuosa al 10 % de gelatina a través de un tamiz con 1 mm. de anchura de malla, es secada a 40° C y nuevamente es triturada a través de un tamiz. El granulado así obtenido es mezclado con estearato de magnesio y es comprimido. Los núcleos así obtenidos son revestidos de modo usual con una envolvente que es aplicada con ayuda de una suspensión acuosa de azúcar, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. Las grageas acabadas son pulidas con ayuda de cera de abejas. Peso final de las grageas: 100 mg.

2.- Supositorios

Un cono para supositorios contiene:

- | | | |
|----|---|-----------|
| 15 | a) 7-nitro-5-(2-clorofenil)-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona | 5,0 mg |
| | Masa para supositorios (por ejemplo Witepsol W 45; una mezcla de triglicéridos) | 1695,0 mg |
| 20 | b) 1-alil-7-cloro-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona | 5,0 mg |
| | Masa para supositorios (por ejemplo Witepsol W 45; una mezcla de triglicéridos) | 1695,0 mg |

Preparación: La sustancia finamente pulverizada es introducida con agitación, con ayuda de un homogeneizador de inmersión, en la masa para supositorios fundida y enfriada a 40° C. La masa es colada en moldes ligeramente enfriados de modo previo a 35° C.

Esta solicitud que corresponde a las presentadas en la República Federal Alemana el 11 de junio de 1.969, con el número P 19 29 656.1; República Federal Alemana el

387137



11 ENE 1971

13 de febrero de 1.970, con el número P 20 06 600.6; y República Federal Alemana el 23 de abril de 1.970, bajo el número P 20 19 627.4, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial

5

N O T A

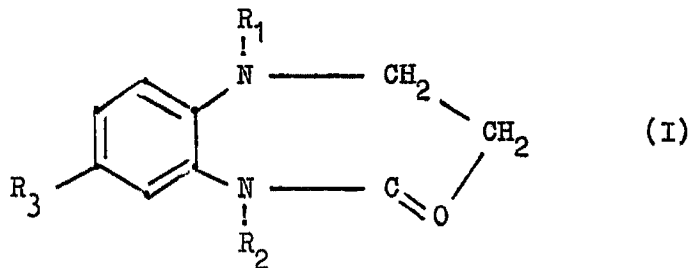
10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15

1º.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I

20



25

en la que R₁ significa hidrógeno, un radical alcoholo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, con 1 a 6 átomos de carbono, un radical alcoholo con 2 a 3 átomos de carbono sustituido por un grupo hidroxilo en posición omega, un grupo cicloalcoholmetilo con 3 a 6 átomos de carbono en el anillo, R₂ significa un grupo alfa-piridilo o un grupo fenilo, de los cuales el último puede estar sustituido en posición orto por un átomo de halógeno o un grupo nitro o trifluorometilo; y R₃ significa hidrógeno, un átomo de

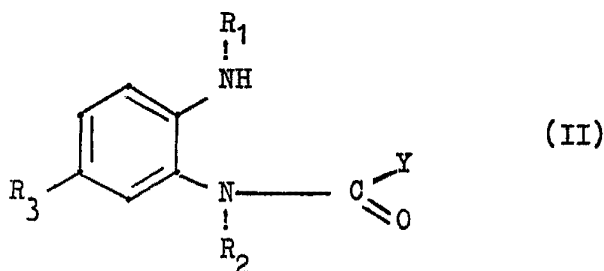
30

30.12.70

387137 11 ENE



halógeno o un grupo hidroxilo trifluorometilo, nitro o ciano; así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se somete a cierre de ciclo, con ayuda de agentes de condensación básicos o ácidos, a compuestos de la fórmula general II



15 en la que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados indicados e Y representa un grupo vinilo o 2-halógenoetilo; y porque eventualmente se transforman los productos finales, obtenidos según el procedimiento indicado, en sus sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas.

20 2º.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se lleva a cabo la reacción bajo el influjo catalítico de compuestos ácidos fuertes, preferiblemente ácidos minerales, ácidos sulfónicos, cloruro de aluminio o cloruro de zinc.

25 3º.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se lleva a cabo la reacción bajo el influjo catalítico de compuestos básicos, tales como hidróxidos, amidas, alcoholatos alcalinos y alcalino-térreos así como aminas orgánicas e hidróxidos de amonio.

30 4º.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 3 caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado, bajo reflujo o bajo presión elevada, en autoclave.

387137



5º.- Un procedimiento para la preparación de nuevas tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-onas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

5 Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 11 ENE 1970

P. A.

Alberto de S. L. L. L.
For Porden
W. L. L.

[Signature]
30.12.70
MTR/.