

403171²⁵



1^{er} CERTIFICADO DE ADICION

Ref: 5622/41 - RAN CB 4008E/63B.

Memoria Descriptiva

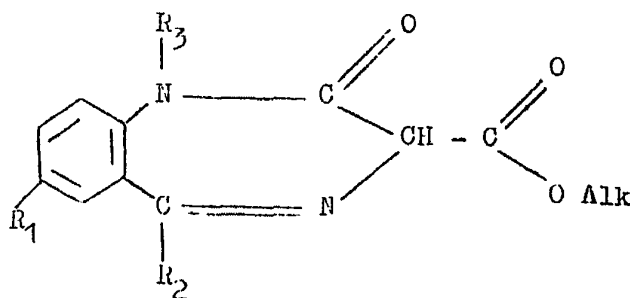
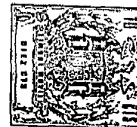
sobre:

Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 314.204, concedida el 9 de febrero de 1966, por: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE BENZODIAZEPINAS.

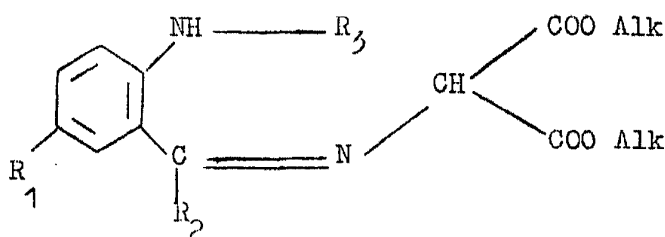
=====
Solicitante CLIN MIDY, Société Anonyme, entidad francesa, residente en 20 rue des Fossés Saint-Jacques, Paris, Francia.

Int. Cl.: C07D

En la patente principal nº 314.204, se ha expuesto que saponificando por medio de potasa, en medio alcohólico, bien 3-alcoxicarbonil benzodiazepinas que responden a la fórmula general



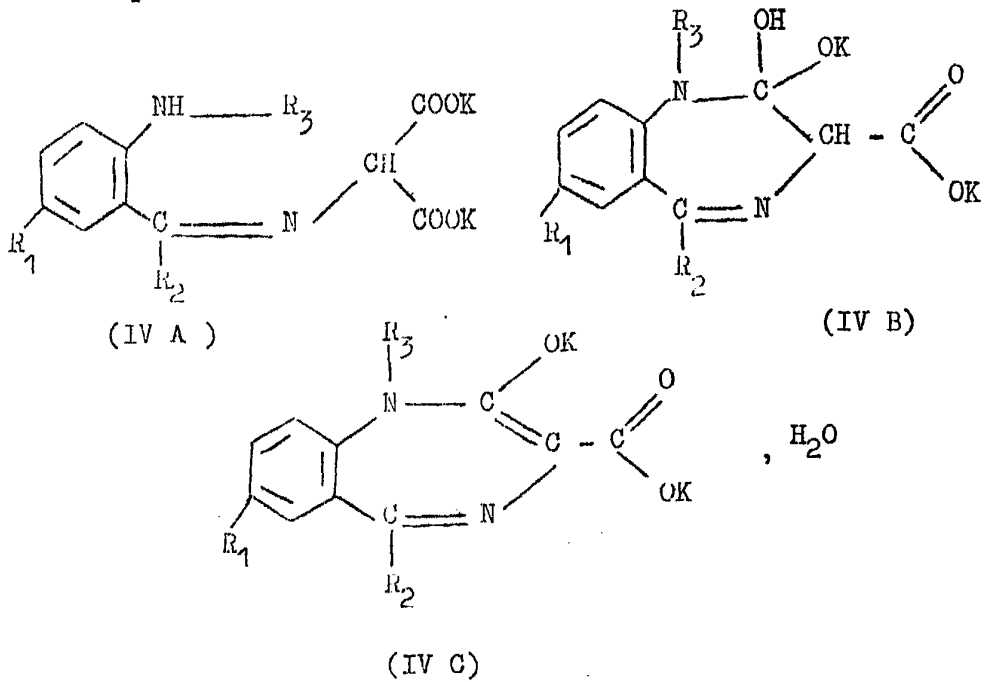
bien iminas con doble función éster que responden a la fórmula general:



- fórmulas en las que R_1 representa hidrógeno, un átomo de halógeno, en particular el cloro, un radical trifluormetilo, o un radical alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro o amino; R_2 representa un radical fenilo sin o con sustituyentes, en particular halógeno, trifluormetilo, nitro, alquilo inferior o alcoxi inferior, furilo, tienilo, cicloalquilo que tenga hasta 8 átomos de carbono, en particular ciclohexilo o alquilo inferior; R_3 representa hidrógeno o un radical alquilo inferior; Alk representa un radical alquilo inferior, se obtenían productos a los que, en consideración de los resultados del análisis elemental, del estudio del espectro infra-rojo, de la destilación azeotrópica y de la valoración con ácido perclórico en una mezcla de cloroformo y de ácido acético, se podía asignar una de las tres fórmulas siguientes, que son las de isómeros y que se han presentado, por otra parte, como
- 5.
- 10.
- 15.

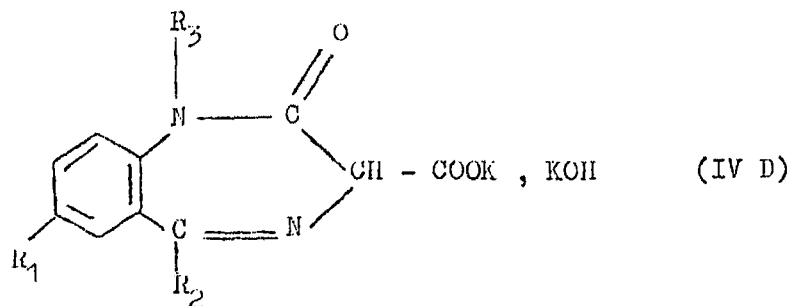


que no eran limitativas:



Uno de estos productos, particularmente importante, es el compuesto al cual la solicitante ha dado el número de código 4306 CB para el cual R₁ representa cloro, R₂ el radical fenilo y R₃ hidrógeno.

5. Ahora bien, por un estudio cuidadoso de difracción de rayos X a través de un mono-cristal, que ha permitido determinar el emplazamiento preciso de los átomos de hidrógeno así como de los átomos más pesados, se ha encontrado que una cuarta fórmula, con la cual los espectros infra-rojos son también compatibles, a saber la fórmula:





era en definitiva la única que describía con precisión la estructura química de estos compuestos. De este modo, los citados compuestos son carboxilatos de potasio con el hidróxido de potasio en su red cristalina.

5. La comparación entre las fórmulas IV C y IV D muestra que se pasa de la una a la otra simplemente permutando un átomo de hidrógeno y un átomo de potasio, el uno en la molécula de la oxo-benzodiazepina propiamente dicha (representada en su forma enólica en la fórmula IV C y en su forma cetónica en la fórmula IV D) y el otro en la molécula aprisionada en la red cristalina de esta oxo-benzodiazepina.

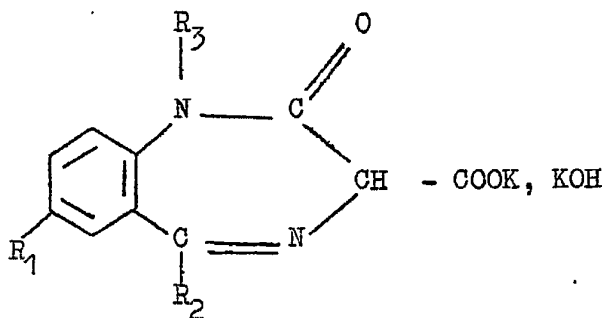
10. El presente certificado de adición se refiere ante todo al compuesto 4306 CB; interesa también los compuestos 4350 CB, 4337 CB, 4339 CB, 4355 CB y 4371 CB identificados en la tabla IV de la patente principal y cuya preparación está ilustrada por los ejemplos 34 a 48. Esta preparación es la que conduce hasta el estadio del aislamiento y del secado del compuesto sólido que responde a la fórmula IV D.

15. - N O T A -

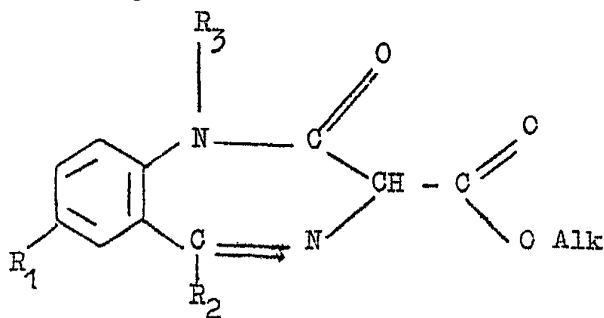
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita 1^{er} Certificado de Adición en España, sobre: Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 314.204, concedida el 9 de febrero de 1966, por: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE BENZODIAZEPINAS; caracterizán

dose por lo siguiente:

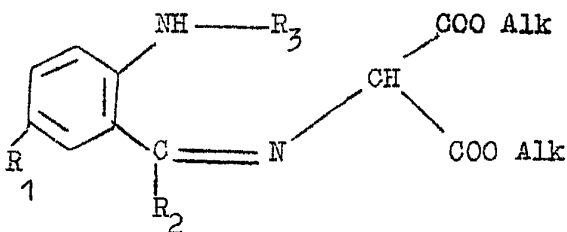
1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 314.204, concedida el 9 de febrero de 1.966, por: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE BENZODIAZEPINAS, y más especialmente un benzodiazepina-3 carboxilato de potasio sólido que contiene el hidróxido de potasio en su red cristalina, y que responde a la fórmula general:



10 caracterizado porque, se hace reaccionar con potasa, en medio alcohólico, con el fin de saponificación bien una 3-alcoxicarbonil benzodiazepina que responde a la fórmula general:



15 bien una imina con doble función éster que responde a la fórmula general.



~~S~~



- se separa el precipitado obtenido y se le seca, teniendo los símbolos los siguientes significados: R_1 representa hidrógeno, un átomo de halógeno, en particular el cloro, un radical trifluormetilo, o un radical alquilo inferior
5. alcoxi inferior, nitro o amino; R_2 representa un radical fenilo sin o con sustituyentes, en particular halógeno, trifluormetilo, nitro, alquilo inferior o alcoxi inferior, furilo, tienilo, cicloalquilo que tenga hasta 8 átomos de carbono, en particular ciclohexilo o alquilo inferior; R_3
10. representa hidrógeno o un radical alquilo inferior; Alk representa un radical alquilo inferior,

2ª.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque se parte de un compuesto para el cual R_1 representa cloro, R_2 el radical fenilo y R_3 hidrógeno.

15. 3ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 314.204, concedida el 9 de febrero de 1966, por: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE BENZODIAZEPINAS, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20. Esta Memoria consta de 6 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

25 MAYO 1972

CLIN MIDY

J. GOMEZ ACEBO Y MODER
E. Fernández