



P.- 56.624

Case 1/373 I  
Verfahren b)

423 145

MEMORIA DESCRIPTIVA

C07D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal Ale  
mana

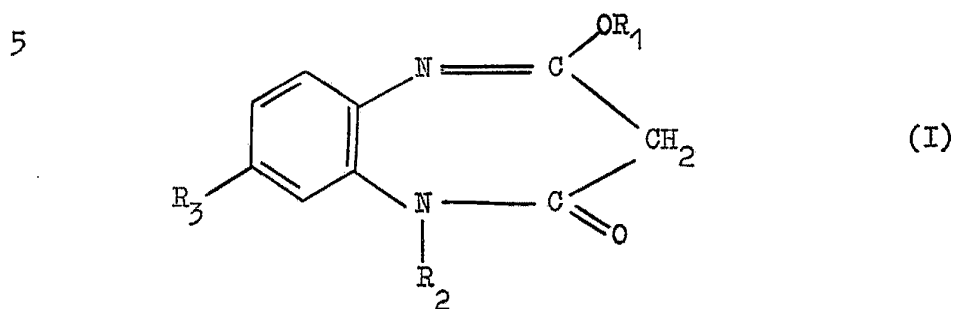
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 2-ALCO  
XI-5-FENIL-4H-3,5-DIHI-DRO-1,5-BENZODIAZEPIN-4-ONAS"

(Clase Internacional C07d)

5-2-74.



El invento concierne a la preparaci3n de nuevas 2-alcoxi-5-fenil-4H-3,5-dihidro-1,5-benzodiazepin-4-onas de la formula general



En la f3rmula:

R<sub>1</sub> significa un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 3tomos de carbono;

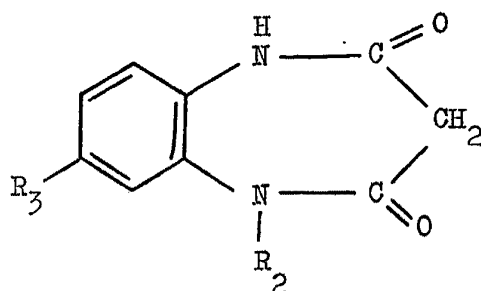
15 R<sub>2</sub> significa un radical fenilo, que eventualmente est3 sustituido en posici3n orto por un 3tomo de hal3geno o un grupo nitro o trifluorometilo; y

R<sub>3</sub> significa un 3tomo de hal3geno, el grupo nitro o trifluorometilo.

20 Los nuevos compuestos pueden ser preparados por reacci3n de un compuesto de la f3rmula general



1974



(II)

5

en la que  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba indicados, con un halogenuro de ácido, y subsiguiente tratamiento con un alcoholato de metal alcalino.

En este procedimiento, el halogenuro de imida obtenido a partir de la 1H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona adecuadamente sustituida por reacción con un halogenuro de ácido inorgánico, preferiblemente pentacloruro de fósforo, en un disolvente orgánico anhidro tal como dioxano o tetrahidrofurano a temperaturas entre -50 y +50°C, es hecho reaccionar "in situ" con un alcoholato de metal alcalino.

Los nuevos compuestos en parte poseen un efecto psicosedante propio y en parte constituyen valiosos productos intermedios para la preparación de agentes tranquilizantes.

Los compuestos que se pueden obtener de acuerdo con el invento, si poseen un efecto psicosedante propio, pueden ser administrados solos o en combinación con otras sustancias activas de acuerdo con el invento, eventualmente también en combinación con otras

5-2-74.



sustancias farmacológicamente activas tales como agentes  
espasmolíticos o psicofármacos. Para la administración  
en la terapia se mezclan preferiblemente los nuevos com-  
puestos con materiales de carga o excipientes farmacéu-  
5 ticos usuales, agentes extendedores, disgregantes, aglu-  
tinantes, lubricantes, espesantes o diluyentes, disol-  
ventes o agentes favorecedores de la disolución o agen-  
tes para lograr un efecto de liberación retardada, que  
permiten una administración enteral o parenteral. En ca-  
10 lidad de formas de preparados farmacéuticos entran en  
consideración por ejemplo tabletas, grageas, píldoras,  
cápsulas, soluciones, suspensiones o emulsiones, pudien-  
do agregarse, además de las nuevas sustancias activas,  
también agentes de conservación o de estabilización,  
15 emulgentes, sustancias tampón y también otros agentes  
terapéuticos, por ejemplo agentes beta-bloqueadores.  
Los preparados farmacéuticos deben contener en general  
1 a 100 mg preferiblemente 5 a 50 mg de sustancia acti-  
va por dosis.

20 Los siguientes ejemplos sirven para expli-  
car el invento con más detalle.

Ejemplo 1

2-etoxi-7-cloro-5-fenil-4H-3,5-dihidro-1,5-benzodiaze-  
pin-4-ona.

25 10 g de 7-cloro-5-fenil-1,5-benzodiazepin-  
5-2-74.



-2,4-diona son disueltos en 1 litro de dioxano puro. Después de adición de 0,2 ml de dimetilformamida y de enfriamiento a 15°C se incorporan 40 g de pentacloruro de fósforo. Después de 20-30 minutos se obtiene una solución o suspensión turbia lechosa. Esta solución es vertida a -10°C hasta 0°C en una solución de etilato de sodio (10 g de sodio en 300 ml de etanol). Después de 15 minutos la solución es evaporada hasta sequedad, el residuo es extraído con cloruro de metileno, los extractos en cloruro de metileno son concentrados por evaporación y son recristalizados en metanol. Rendimiento: 6 g (= 52% de la teoría) de p. de f. 97-100°C.

De acuerdo con el procedimiento arriba descrito se obtuvieron además los siguientes compuestos:

5-2-74.



Ejem- plo Nº	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	p. de f. °C
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Br	142 - 143
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	182 - 184
5	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	174 - 175
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	98 - 99
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	191 - 192
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-F-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	128 - 130
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-Br-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	194 - 196
10	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	161 - 162
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	123 - 125
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	145 - 147
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	192 - 193

15 Ejemplos de administración farmacéutica.

1.- Grageas:

Un núcleo de grageas contiene:

a)	2-etoxi-5-fenil-7-bromo-4H-3,5-dihidro-1,5-	
	-benzodiazepin-4-ona	5,0 mg
20	Lactosa	28,5 mg
	Fécula de maíz	15,0 mg
	Gelatina	1,0 mg
	Estearato de magnesio	0,5 mg
		<hr/> 50,0 mg

25  
5-2-74.



	b) 2-etoxi-5-fenil-7-trifluorometil-4H-3,5-dihidro-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	<u>0,5 mg</u>
		50,0 mg

Preparación:

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

2.- Supositorios

1 supositorio contiene:

2-etoxi-5-fenil-7-cloro-4H-3,5-dihidro-1,5-benzodiazepin-4-ona 10,0 mg

Masa para supositorios (por ejemplo Witepsol W 45; una mezcla de triglicéridos) 1690,0 mg

25  
5-2-74.



Preparación:

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

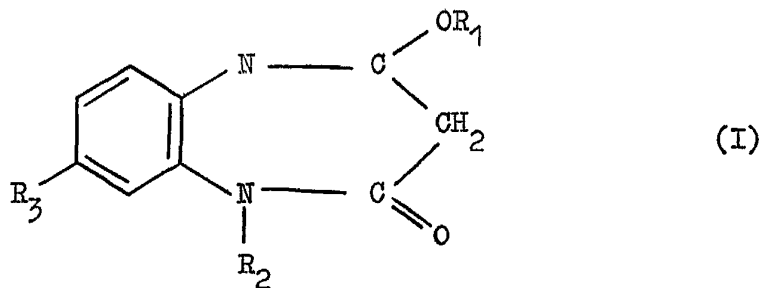
La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 2 de Noviembre de 1970, bajo el Nº P 20 53 679.2, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

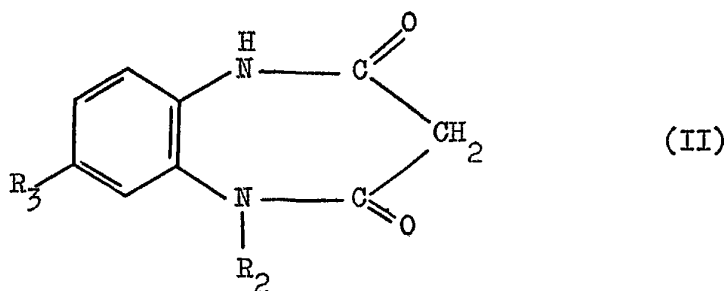
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 2-alcoxi-5-fenil-4H-3,5-dihidro-1,5-benzodiazepin-4-onas de la fórmula general

18  
5-2-74.



5 en la que  $R_1$  significa un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono,  $R_2$  significa un radical fenilo, que eventualmente puede estar sustituido en posición orto por un átomo de halógeno o un grupo nitro o trifluorometilo, y  $R_3$  significa un átomo de halógeno, el grupo nitro o trifluorometilo, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general



en la que  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba indicados, es tratado con un halogenuro de ácido y a continuación con un alcoholato de metal alcalino.

11  
5-2-74.

2ª.- Procedimiento para la preparación de





nuevas 2-alcoxi-5-fenil-4H-3,5-dihidro-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 diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

12 FEB. 1974

Madrid,

P. A.

Alberto de Ezcurra  
Forced

5-2-74.

G.D.S.

