

RAN 4008/39A



289813

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS BENZODIAZEPINICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

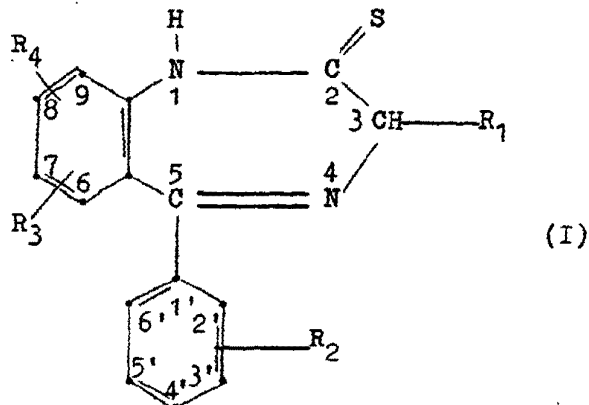
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para preparar derivados benzodiazepínicos, que consiste en hacer reaccionar un derivado benzodiazepínico de la fórmula general

5.

10.





= 2 = 289813

5. donde R_1 representa hidrógeno o alkilo inferior y R_2 , R_3 y R_4 representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alkilo inferior, tioalkilo inferior, sulfinilalkilo inferior, sulfonilalkilo inferior, ciano, amino, alcanoilamino inferior, nitro, di-(alkilo inferior)-amino o alcoxi inferior,

10. (si se desea, después de formar una sal alcalina y alkilar dicha sal alcalina con un agente alkilante, con una amina primaria o secundaria y transformar el producto obtenido, si se desea, en una sal de adición de ácido.

15. Tal como aquí se usa, la expresión "alkilo inferior" se refiere a grupos alquílicos tanto de cadena recta como de cadena ramificada, tales como metilo, etilo, isopropilo, etc. La expresión "halógeno" incluye todos los cuatro halógenos. La expresión "tioalkilo inferior" se refiere a los grupos tales como metilmercapto y análogos. La expresión "di-(alkilo inferior)-amino" se refiere a los grupos tales como dimetilamino y análogos. La expresión "alcoxi inferior" se refiere a los grupos tales como metoxi y análogos. La expresión "alcanoil inferior" se refiere al residuo acílico de los ácidos alcanóicos

20.

25. inferiores, por ejemplo acetilo, propionilo y análogos.



289813

= 3 =

- Las aminas que pueden usarse en la reacción de este invento incluyen las alquilaminas inferiores, las di-(alquilo inferior)-aminas, las aminas heterocíclicas que contienen un átomo de nitrógeno secundario, como piperidino y análogos. y las alquilaminas inferiores que llevan en un átomo de carbono un sustituyente fenilo o di-(alquilo inferior)-amino o una amina heterocíclica de 5 a 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, tal como piperidino y morfolino. Así, ejemplos de aminas primarias que pueden usarse, son los compuestos de las fórmulas:

15. H_2N -alquilo inferior
 H_2N -alquilenos inferior-fenilo
 H_2N -alquilenos inferior-Y
 H_2N -alquilenos inferior-N-(alquilo inferior)₂

y ejemplos de aminas secundarias son los compuestos de las fórmulas:

20. HN -(alquilo inferior)₂
H-Y.

- En las fórmulas anteriores, Y representa el radical de una amina heterocíclica de 5 a 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno o un átomo
- 25.



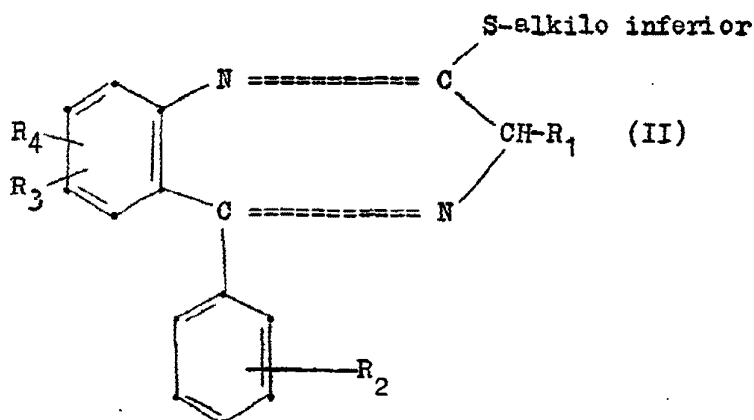
= 4 =

289813

de nitrógeno y un átomo de oxígeno carente de átomo de hidrógeno en un heteroátomo de nitrógeno por lo menos, como por ejemplo los grupos tales como morfolino y piperidino.

5. La aminación anterior se efectúa directamente o, en alternativa, se convierten primeramente los compuestos de la fórmula I anterior en un compuesto de la fórmula

10.



15.

20. donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el mismo significado expuesto antes,

y este último compuesto de la fórmula II se hace luego reaccionar con la amina primaria o secundaria.

25. La conversión de los compuestos de la fórmula I en un compuesto de la fórmula II se efectúa formando una



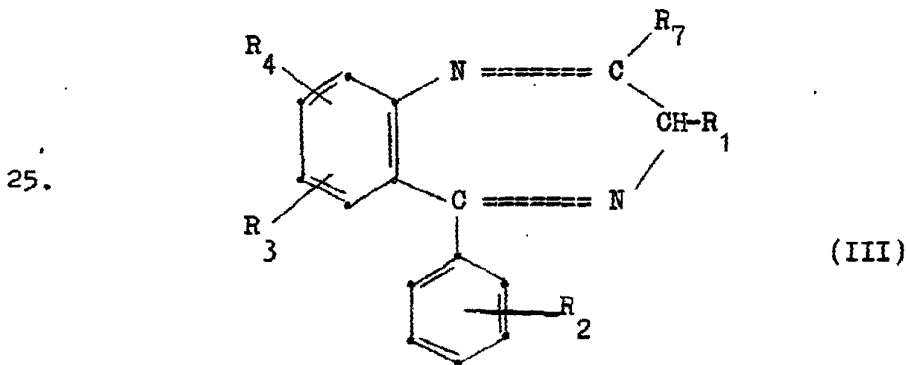
= 5 =

289813

5. sal alcalina del compuesto de la fórmula I (de preferencia la sal sódica) y alquilando dicha sal alcalina con un agente alquilante, como son los haluros de alquilo, como el yoduro de metilo, el cloruro de etilo o análogos, o el sulfato de dimetilo.

10. El tratamiento de un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II con una amina puede efectuarse con empleo o sin empleo de disolvente. La amina puede usarse en exceso y siver de medio para la reacción, o bien puede emplearse un disolvente orgánico inerte convencional, tal como un alcohol inferior, como metanol, etanol, etc., un hidrocarburo, como benceno, tolueno, etc., un éter, dioxano, tetrafurano, etc. La aminación puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, y en el caso de que se use un disolvente, hasta el punto de ebullición del disolvente.

20. Cuando se usan aminas secundarias, por la vía de aminación antes mencionada, se obtienen nuevos compuestos que hasta ahora no se podían lograr por los procedimientos conocidos, Estos compuestos tienen la fórmula





= 6 =

289813

- donde R_1 representa hidrógeno l alkilo inferior, R_2 , R_3 y R_4 representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alkilo inferior, tioalkilo inferior, sulfinilalkilo inferior, sulfonilalkilo inferior, ciano, amino, alcancilamino inferior, nitro, di-(alkilo inferior)-amino o alcoxi inferior y R_7 representa un grupo di-(alkilo inferior)-amino o un grupo amino heterociclico de 5 a 6 miembros que contiene o dos átomos de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o bien un grupo de alkilo inferior que lleva en un átomo de carbono un grupo fenilo, un grupo di-(alkilo inferior)-amino o un grupo amino heterociclico de 5 a 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula III, así como
20. otros compuestos preparados por el procedimiento de aminación anterior utilizando compuestos de la fórmula I como materiales de partida, forman sales de adición de ácido tanto con los ácidos orgánicos como con los inorgánicos, como por ejemplo el ácido clorhídrico,
25. el ácido bromhídrico, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido cítrico, el



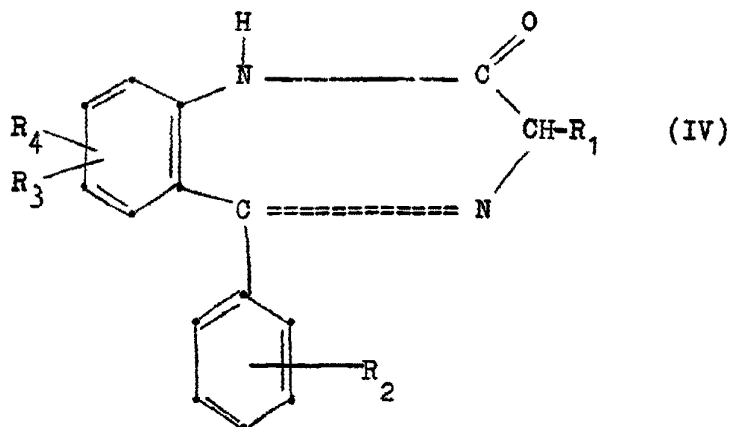
= 7 =

289813

ácido acético, el ácido p-toluensulfónico, el ácido succínico, etc.

Los compuestos de la fórmula I anterior pueden prepararse tratando un compuesto correspondiente de la fórmula

5.



10.

15.

donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el mismo significado que antes,

con un sulfuro, tal como el pentasulfuro de fósforo.

20.

La reacción se lleva a cabo de preferencia en reflujo en un disolvente orgánico como la piridina, el xileno o análogos. La piridina es el disolvente preferido y se emplea ventajosamente un exceso de sulfuro, por ejemplo de pentasulfuro de fósforo.



289813

Los compuestos de la fórmula III anterior y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, así como otros compuestos 2-amino obtenibles por el procedimiento de aminación antes citado

5. y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, son útiles como anticonvulsivos, sedantes y relajadores de la musculatura. Pueden administrarse por vía interna, por ejemplo oral o parenteral, en forma de preparaciones farmacéuticas convencionales,

10. con cantidades de dosificación ajustadas a los requerimientos individuales. Por ejemplo, pueden administrarse en formas sólidas convencionales como las pastillas, las cápsulas, las grageas, etc., o bien pueden administrarse en formas líquidas convencionales como

15. las soluciones, las suspensiones, las emulsiones, etc.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento, pero sin limitarlo. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

20. EJEMPLO 1.

a) Se disuelven 2,87 g de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-tione en una mezcla de 15 cc de metanol y 12,0 cc de hidróxido sódico acuoso 1-n. Se agita la solución y se la trata a

25. gotas con una solución de 1,39 g de sulfuro de dimetilo en metanol, en el curso de $\frac{1}{2}$ hora. Se prosigue



= 9 = 289813

- la agitación durante 10 minutos más y luego se añaden 20 cc de agua, seguidos por 10 cc de hidróxido sódico acuoso 3-n. Después de agitar durante 15 minutos todavía, se separa por filtración el producto precipitado, se le lava con agua, se le seca en vacío y se le recristaliza varias veces del etanol, lo que da 7-cloro-2-metilmercapto-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en forma de prismas de color amarillo pálido, que funden a 132-134°.
- 5.
10. b) En un método alterno para preparar el mismo producto, se mezclan 150 g de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-tionea con 1300 cc de metanol y 578 cc de hidróxido sódico acuoso 1-n. Se agita la mezcla y se la trata a gotas con una solución de 82,5 g de yoduro de metilo en 100 cc de metanol, en el curso de 20 minutos. Luego se prosigue la agitación durante 40 minutos más y a continuación se concentra la mezcla en vacío y a 25° para eliminar los disolventes más volátiles. El residuo se mezcla con 1000 cc de agua y el producto precipitado resultante se extrae con cloruro de metileno; el extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora, lo que da el producto bruto en forma de un aceite que, después de cristalización en etanol acuoso, da prismas amarillos de 7-cloro-2-metilmercapto-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, fundentes a 125-128°, sin depresión en la determinación
- 15.
- 20.
- 25.



= 10 =

289813

del punto de fusión mixto con una muestra del compuesto obtenida por el método descrito en el párrafo inmediatamente anterior.

- 25,0 g de la 7-cloro-2-metilmercapto-5-
5. -fenil-3H-1,4-benzodiazepina se disuelven en una mezcla de 300 cc de etanol y 50 cc de sulfóxido de dimetilo. Se calienta la solución en reflujo en un baño de vapor y se hace pasar por la mezcla, lentamente, monometilamina gaseosa. Se prosigue la reacción hasta que cesa el des-
10. prendimiento de metilmercaptano. Luego se concentra en vacío la solución, para eliminar los disolventes más volátiles, se disuelve el residuo en ácido clorhídrico acuoso 1-n y luego se le extrae con éter. A continuación se hace básica la capa ácidoacuosa con solución diluida
15. de hidróxido sódico, al mismo tiempo que se enfría, y el precipitado resultante se extrae con cloruro de metileno. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora, lo que da el producto bruto en forma de cristales de colore amarillo pálido. La recristalización en
20. acetona da prismas incoloros de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, fundentes a 238-240°.

La 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-(1H)-tione empleada como material de partida puede prepararse así:



= 11 = 289813

Una solución de 271 g de 7-cloro-5-fenil-3H-
-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 2 litros de piridina
anhidra (recién destilada de óxido de bario) se trata
con 242 g de pentasulfuro de fósforo y se agita y
5. calienta en reflujo durante $\frac{1}{2}$ hora, resguardándola de
la humedad atmosférica. Luego se temple inmediata-
mente la mezcla reaccional en un baño de hielo, se
transfiere la solución piridínica, de color oscuro, a un
embudo separador y se la añade despacio a una solución,
10. bien agitada, de 1500 g de cloruro sódico en 5 litros
de agua, mientras se mantiene la temperatura de la
mezcla por debajo de 10° mediante refrigeración con
hielo. El producto bruto precipita en forma de un
sólido amorfo, de color pardo oscuro, que se recoge,
15. se lava con agua y se seca a 80°. Este material se
recristaliza de nitrobenceno/benceno/éter de petróleo,
de etanol y de acetona acuosa. En un método alternativo
de purificación, el producto bruto se disuelve en 4 a 5
litros de cloruro de metileno, y la solución resultante
20. se filtra por una columna cromatográfica corta que
contiene 1 kg de alúmina neutra, de actividad III; la
concentración de los filtrados y la dilución con
éter de petróleo dan entonces el producto cristalino.
Otra recristalización en etanol da prismas de 7-cloro-
25. -5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-(1H)-iona de color
amarillo pálido y fundentes a 244-246°.



289813

EJEMPLO 2.

- Se disuelven 28,7 g de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-tione en una mezcla de 250 cc de metanol y 50 cc de sulfóxido de dimetilo, y la mezcla
5. así obtenida se trata luego con 0,2 moles de piperidina. A continuación se hierve la solución homogénea en reflujo, en baño de vapor, hasta que cesa el desprendimiento de sulfuro de nitrógeno, y después se concentra la solución en vacío para eliminar los disolventes más
10. volátiles, se la diluye con agua y se la acidifica con ácido clorhídrico diluido. A continuación se extrae la mezcla con éter y luego se hace básica la capa ácidoacuosa (junto con el producto no disuelto) con solución diluida de hidróxido sódico, al mismo tiempo
15. que se refrigera. Se extrae el producto con cloruro de metileno, y el extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora, lo que da el producto bruto en forma de un aceite que, después de varias cristalizaciones en etanol acuoso, forma prismas
20. incoloros de 7-cloro-5-fenil-2-piperidino-3H-1,4-benzodiazepina, fundentes a 115-116°.

EJEMPLO 3.

- 3,01 g de 7-cloro-2-metilmercapto-5-fenil-
25. -3H-1,4-benzodiazepina (obtenida según el método descrito en el ejemplo 1) se tratan con 0,25 moles de



289813

- piperidina líquida y luego se hierve la mezcla en reflujo hasta que cesa el desprendimiento de metilmercaptano. Se separa el exceso de amina por evaporación en vacío, se mezcla el residuo con agua y se le extrae con éter.
5. La capa ácidoacuosa (junto con el producto no disuelto) se elabora tal como se ha descrito en el ejemplo 2, lo que da el producto bruto en forma de un aceite que, después de varias cristalizaciones en etanol, forma prismas incoloros de 7-cloro-2-piperidino-5-fenil-3H-10. -1,5-benzodiazepina, fundentes a 115-116°, sin depresión del punto de fusión mixto con una muestra del compuesto preparada según el procedimiento del ejemplo 2 anterior.

EJEMPLO 4.

15. Se hace reaccionar 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-tione con n-hexilamina según el método descrito en el ejemplo 2 anterior, lo que da el producto bruto en forma de un aceite. Después de varias recristalizaciones de etanol acuoso, forma 20. prismas de 7-cloro-2-n-hexilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina de color crema y fundentes a 149-150°.

EJEMPLO 5.

- Se hace reaccionar 7-cloro-2-metilmercapto-5-25. -fenil-3H-1,4-benzodiazepina con n-hexilamina según el



289813

- método descrito en el ejemplo 3 anterior, lo que da el producto bruto en forma de cristales anaranjados, que, después de cristalización en etanol acuoso, forman prismas de 7-cloro-2-n-hexilamino-5-fenil-3H-1,4-
5. -benzodiazepina de color crema y fundentes a 149-150°, sin depresión del punto de fusión mixto con una muestra del compuesto preparada según el procedimiento del ejemplo 4 anterior.

10. EJEMPLO 6.

- Se hace reaccionar 7-cloro-2-metilmercapto-
-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina con dimetilamina según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 anterior, lo que da el producto bruto en forma de cristales
15. anaranjados que, después de cristalización en etanol, forman prismas de 7-cloro-2-dimetilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina de color amarillo pálido y fundentes a 176°-177°.

20. EJEMPLO 7.

- Se hace reaccionar 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-
-benzodiazepin-2(1H)-tione con n-butilamina según el método descrito en el ejemplo 2 anterior, lo que da el producto bruto en forma de cristales de color tostado,
25. que, después de cristalización en metanol acuoso,



289813

forman prismas incoloros de 7-cloro-2-n-butilamino-
-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, fundentes a 167-169°.

EJEMPLO 8.

5. Se hace reaccionar 7-cloro-2-metilmercapto-
-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina con n-butilamina según
el procedimiento descrito en el ejemplo 3 anterior,
lo que da el producto bruto en forma de cristales
incoloros, que después de cristalización en etanol
10. acuoso, forman prismas incoloros de 7-cloro-2-n-butilamino-
-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, fundentes a 166-168°, sin
depresión del punto de fusión mixto con una muestra del
compuesto preparada según el procedimiento del ejemplo 7
anterior.
- 15.

EJEMPLO 9.

- Se hierve en reflujo 7-cloro-5-fenil-3H-
-1,4-benzodiazepin-2(1H)-tione con 2-dietilaminoetil-
amina según el procedimiento descrito en el ejemplo 2
20. anterior, lo que da el producto bruto en forma de
aceite. Este material oleoso se disuelve en cloruro
de metileno, y la solución de cloruro de metileno que
resulta se cromatografía sobre una columna de alúmina
neutra, de actividad III. La cristalización en éter
25. de petróleo del material purificado y la ulterior



289813

- recristalización en pentano dan prismas incoloros de 7-cloro-2-(beta-dietilaminoetilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, fundentes a 105-107°. El producto así obtenido se disuelve en la cantidad mínima de
5. metanol y luego se le añaden 1,1 equivalentes de ácido clorhídrico metanólico 2-n. La mezcla resultante se diluye con éter y éter de petróleo, lo que da un precipitado, que después de cristalización en etanol/éter, forma prismas de color amarillo pálido de monoclorhidrato de 7-cloro-2-(beta-dietilaminoetilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, fundentes a 252-254°. El diclorhidrato se prepara disolviendo la base en la cantidad mínima de metanol, seguido por adición de ácido clorhídrico 2-n (2,2 equivalentes) y precipitación del clorhidrato
 10. por dilución de la solución con éter. La recristalización del residuo en isopropanol da el diclorhidrato en forma de prismas amarillos, fundentes a 249-250°.

EJEMPLO 10.

20. Se suspenden 500 cc de tolueno 28,7 g de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-tione y se trata la suspensión con 26,0 g de beta-morfolinoetilamina. Se agita la mezcla y se la hierve en reflujo hasta que cesa el desprendimiento de sulfuro de hidrógeno y luego
25. se la enfria y extrae con ácido clorhídrico acuoso l-n.



289813

El extracto se alcaliniza por adición, con enfriamiento, de solución de hidróxido sódico 3-n; se extrae el producto con cloruro de metileno y el extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora.

5. El producto bruto residual se disuelve en benceno y la solución bencénica resultante se cromatografía sobre alúmina neutra de actividad III. La evaporación de los elutos, seguida por cristalización en cloruro de metileno/pentano, da prismas incoloros de 7-cloro-2-(beta-morfolinoetilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, fundentes a 196-198°.
- 10.

EJEMPLO 11.

- Se hace reaccionar 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-tiona con beta-feniletilamina según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 anterior, lo que da el producto bruto en forma de un aceite que, después de cristalización en etanol acuoso, proporciona prismas de color tostado pálido de 7-cloro-2-feniletilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, fundentes a 137-138°.
- 15.
- 20.



283813

EJEMPLO 12.

Formulación de cápsulas

	<u>Por cápsula</u>
5. Monoclorhidrato de 7-cloro-2- -(beta-dietilaminoetilamino)- -5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina	10,1 mg
Lactosa	164,9 mg
Almidón de maiz	30,0 mg
10. Talco	<u>5,0 mg</u>
	Peso total 210,0 mg

Mézclase la droga con la lactosa y el almidón de maiz en una mezcladora apropiada. Luego homogeneícese la mezcla pasándola por una máquina refinadora. Vuélvase el polvo homogeneizado a la mezcladora, añádase el talco y refínese perfectamente. Envásese en cápsulas de gelatina de cáscara dura, N° 4.

20. EJEMPLO 13.

Formulación parenteral

Esta droga no es estable en solución en condiciones de almacenamiento prolongado. Por consiguiente se la prepara en ampollas dúplices, de las que una contiene la droga seca y la otra contiene el diluyente especial.



289813

La solución se destina a inyección intramuscular.

Ampolla de contenido seco, 5 cc

5. Monoclorhidrato de 7-cloro-
-2-(beta-dietilaminoetilamino)-
-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina 100 mg

Se envasa en la ampolla droga de grado parentérico, exenta de fibras. Las ampollas se cierran y se esterilizan a 120°C durante 2 horas.

Inmediatamente antes del uso, se solubiliza el polvo con la solución siguiente:

15. Diluyente especial, 2 cc por cc
- | | |
|-------------------|----------|
| Polisorbato 80 | 40,0 mg |
| Alcohol bencílico | 15,0 mg |
| Acido maléico | 16,0 mg |
| Propilenglicol | 207,0 mg |
20. Hidróxido sódico c.s. para el pH 3,0 mg
- Agua para inyección c.s. para el pH 1,0 mg

25. En un recipiente apropiado y bajo atmósfera de nitrógeno disuélvanse por el orden que sigue, en parte del agua para inyección, el propilenglicol, el alcohol



289813

- bencílico, el polisorbato 80 y el ácido maléico. Complétese la solución hasta el volumen, fíltrese en un filtro de candela y envásese en ampollas de vidrio duro de 2 cc. El llenado debe hacerse bajo atmósfera de nitrógeno.
5. Ciérranse las ampollas y esterilízense a 0°C durante 30 minutos.

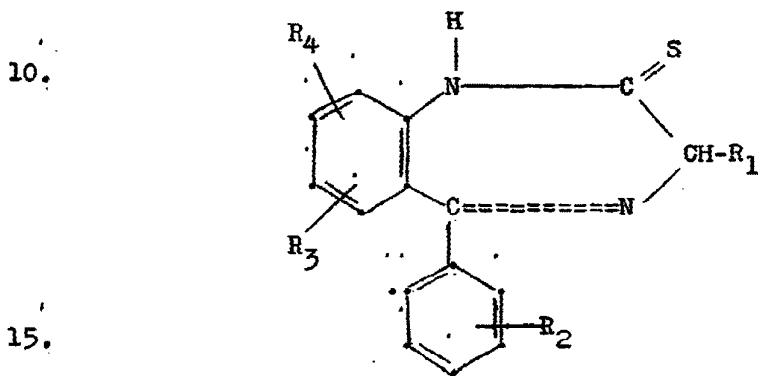


289813

NOTA

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense Nº 208.951, del 10 de julio de 1962.

5. 1. Un procedimiento para preparar derivados benzodiazepínicos, caracterizado por el hecho de que consiste en hacer reaccionar un derivado benzodiazepínico de la fórmula general



20. donde R₁ representa hidrógeno o alquilo inferior y R₂, R₃ y R₄ representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, tialquilo inferior, sulfinilalquilo inferior, sulfonilalquilo inferior, ciano, amino, alcanoilamino inferior, nitro, di-(alquilo inferior)-amino o alcoxi inferior,



289813

(si se desea, después de formar una sal alcalina y alquilar dicha sal alcalina con un agente alquilante) con una amina primaria o secundaria y en transformar el producto obtenido, si se desea, en una sal de adición de ácido.

5. 2. Un procedimiento según se define en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de usarse como reactivos 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-tiona y metilamina.

10. 3. Un procedimiento para preparar derivados benzodiazepínicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 22 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 9 de julio de 1963.

p. a.

JANNE ISERN BRALLES

R. P.