

RAN 4008/50



305264

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

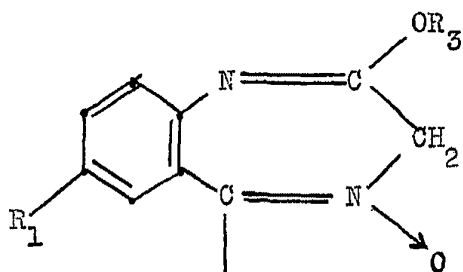
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE  
BENZODIAZEPINA", a favor de la firma F. HOFFMANN-LA ROCHE  
& CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

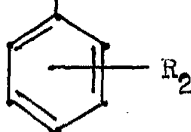
Esta solicitud se refiere a nuevos derivados de benzodiazepina y a un procedimiento para su preparación. Más particularmente, los nuevos derivados de benzodiazepina de este invento son los de la fórmula

5.



I

10.





30 5264

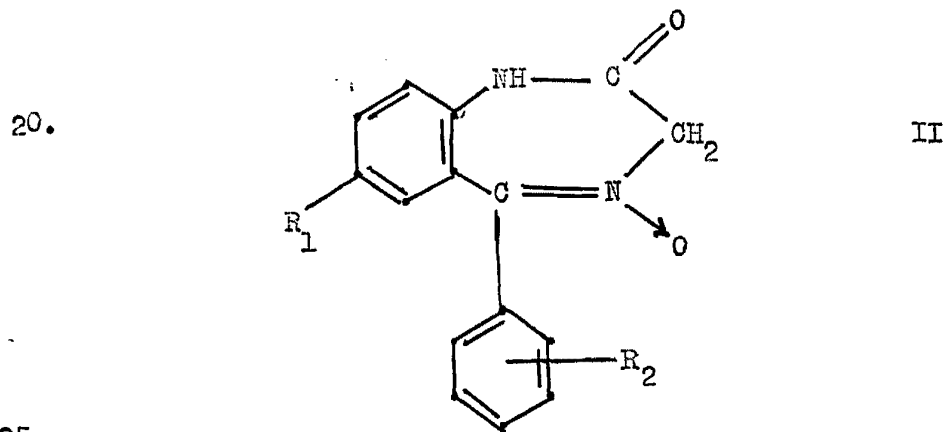
donde  $R_1$  y  $R_2$  representan cada uno hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o alquilo inferior y  $R_3$  representa alquilo inferior.

Se prefieren los compuestos de la fórmula I en que

5.  $R_1$  es halógeno o trifluorometilo. También se prefieren los compuestos de la fórmula I en que  $R_2$  es hidrógeno o representa un substituyente halógeno en la posición orto.

10. Según se usa en esta descripción, la expresión "halógeno" incluye todos los cuatro halógenos, o sea el flúor, el yodo, el bromo y el cloro. Se prefieren el cloro, el flúor y el bromo. La expresión "alquilo inferior" incluye las mitades de hidrocarburos saturados de cadena recta o ramificada, como metilo, etilo, propilo, isopropilo y similares.

15. El procedimiento de este invento para la preparación de los derivados de benzodiazepina de la fórmula I anterior consiste en tratar un compuesto de la fórmula



donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el mismo significado

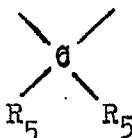


30 1964

que se ha expuesto antes,  
con un diazoalcano de la fórmula



5. donde  $R_4$  representa alquileo inferior,  
o sea una mitad de la fórmula



10. donde cada símbolo  $R_5$  representa hidrógeno o alquilo inferior.

- Asi pues, por "alquileo inferior" se entiende una mitad de hidrocarburo ramificado o de cadena recta, que tiene dos valencias libres. La mitad alquilémica inferior identificada por  $R_4$  en la fórmula III reemplaza, desde luego, la mitad alquímica inferior representada por  $R_3$  en la fórmula I y corresponde a ella.
- 15.

- El tratamiento con un diazoalcano que acaba de describirse se efectua preferentemente a temperatura inferior a unos 35°C, de conveniencia a temperatura ambiente o por debajo de ésta. La reacción se realiza con ventaja en un disolvente orgánico, por ejemplo un alcohol inferior o éteres como los éteres alquímicos inferiores, el diglimo y análogos.
- 20.



30 52 4

- Los compuestos de la fórmula I son útiles como relajadores de la musculatura y depresores del sistema nervioso central. Se los puede usar como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos en
5. mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica, por ejemplo oral, o parentérica. Para componer los preparados pueden emplearse sustancias que no reaccionen con los compuestos, como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato
  10. de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilen-glicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida, por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas, o
  15. bien forma líquida, por ejemplo de soluciones, emulsiones o suspensiones. Si se desea, puede estar esterilizados y/o contener sustancias auxiliares, como agentes de preservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o tampones. También
  20. pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.

Los compuestos de la fórmula I anterior son asimismo útiles como intermediarios químicos. Así, por ejemplo, mediante reacción con metilamina se los puede convertir en 4-óxidos

25. de 2-metilamino-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepina, que son compuestos conocidos de utilidad farmacéutica.

Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones del invento. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.



30 5264

E J E M P L O 1

5. A una suspensión agitada de 10 g de 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en unos 150 cc de metanol, se añadió en porciones un exceso de una solución de diazometano en éter. En cuanto se hubo producido la disolución casi completa (al cabo de 1 hora aproximadamente), se filtro la mezcla reaccional por gravedad, se concentró el filtrado en vacío hasta pequeño volumen, se diluyó con éter y éter de petróleo y se separó por filtración el precipitado formado. El filtrado dió, después de concentración en vacío, un producto de reacción bruto. Se recristalizó éste varias veces en acetona y dió así placas rómbicas incoloras de 4-óxido de 7-cloro-2-metoxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, fundentes a 191-192°.

15. E J E M P L O 2

	<u>Formulación parentérica</u>	<u>por cc</u>
	4-oxido de 7-cloro-2-metoxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina	5,1 mg
	Propilenglicol	0,4 cc
20.	Alcohol bencílico (exento de benzaldehido)	0,015 cc
	Estanol (anhidro)	0,10 cc
	Benzoato sódico	48,8 mg
	Acido benzoico	1,2 mg
	Agua para inyección	1,0 cc
	c,s,	



Procedimiento: (para 10,000 cc)

1. Disuélvase los 51 g del medicamento en 150 cc de alcohol bencílico; añádase 4,000 cc de propilenglicol y 1,000 cc de etanol.
5. 2. Disuélvase los 12 g de ácido benzoico en la solución anterior y luego añádase los 488 g de benzoato sódico disueltos en 3,000 cc de agua para inyección. Complétese hasta 10,000 cc con agua para inyección.
10. 3. Filtrese con un filtro de candelilla, envásese en ampollas de tamaño apropiado, gasifíquese con N<sub>2</sub> y ciérrase. Manténgase en la autoclave a 10 psi durante 30 minutos.

15. EJEMPLO 3

	<u>Formulación de pastillas</u>	<u>por pastilla</u>
	4-óxido de 7-cloro-2-metoxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina	5,0 mg
	Lactosa	113,5 mg
20.	Almidón de maiz	70,5 mg
	Almidón de maiz pregelatinizado	8,0 mg
	Estearato cálcico	<u>3,0 mg</u>
	Peso total	200,0 mg

Procedimiento:

25. 1. En una mezcladora de tamaño apropiado mézclense el



- medicamento, la lactosa, el almidón de maiz y el almidón pregelatinizado.
2. Pásese la mezcla por una máquina desmenuzadora.
  3. Vuélvase a la mezcladora y mójese con agua hasta obtener una pasta espesa. Pásase la masa húmeda por un tamiz (de 0,84 mm de luz de mallas) y séquense los gránulos húmedos en bandejas forradas con papel, a 43°.
  4. Vuelvándose a la mezcladora los gránulos secos, añádese estearato cálcico y mézclase bien.
  5. Comprímense los gránulos en pastillas de 200 mg de peso, empleando punzones cóncavos corrientes de 8 mm de diámetro.

E J E M P L O 4

15.	<u>Formulación de cápsulas</u>	<u>por cápsula</u>
	4-óxido de 7-cloro-2-metoxi-5-fenil- -3H-1,4-benzodiazepina	10 mg
	Lactosa	158 mg
	Almidón de maiz	37 mg
20.	Talco	<u>5 mg</u>
	Peso total	210 mg

Procedimiento:

1. Mézclese el medicamento con lactosa y almidón de maiz en una mezcladora apropiada.



2. Combínese bien la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora
3. Vuélvase a la mezcladora el polvo combinado, añádese el talco y homogéñese a fondo. Envásese en cápsulas de gelatina de cáscara dura en una máquina encapsuladora.

E J E M P L O 5

	<u>Formulación de supositorios</u>	<u>por supositorio de 1,3 g</u>
10.	4-Óxido de 7-cloro-2-metoxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina	0,010 g
	Necobee M (clase especial de aceite de coco hidrogenado)	1,245 g
	Cera de carnauba	0,045 g

Procedimiento:

15. 1. Fúndanse el Necobee M y la cera de carnauba en un recipiente de acero inoxidable o forrado de vidrio, de tamaño apropiado, mézclanse bien y enfríese la mezcla hasta 45°C.
2. Añádese el medicamento, que ha sido reducido a un polvo fino sin grumos, y agítese hasta que esté disperso por completo y de modo uniforme.
20. 3. Viértase la mezcla en moldes para supositorios a fin de obtener supositorios de 1,3 g de peso cada uno.



30 59

4. Enfríese y retírense los supositorios de los moldes. Estos supositorios pueden envolverse individualmente en papel encerado o lámina para embalaje.



30 5264

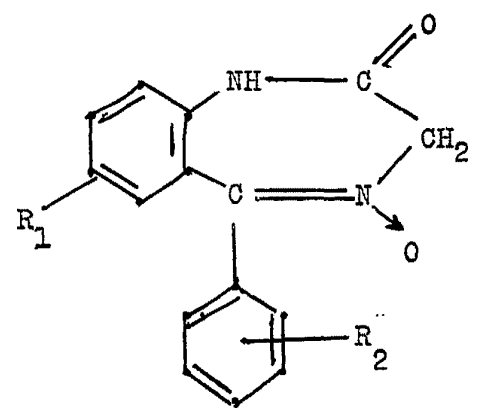
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes estadounidense, serial nº 318.783 del 25 de Octubre de 1963.

5.

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina, caracterizado porque consiste en tratar un compuesto de la fórmula

10.



15.

donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan cada uno hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o alquilo inferior, con un diazoalcano de la fórmula

20.



donde R<sub>4</sub> es alquilenos inferior.



30 5204

2. Un procedimiento como en la reivindicación 1, en el que el diazoalcano es el diazometano.
3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, que consiste en tratar 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona con diazometano, para obtener 4-óxido de 7-cloro-2-metoxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina.
4. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina.
10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de once hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 24 OCT. 1964

p. e.

JAIME ISERN

P. P.

v. f.