

RAN 4008/53



1964

306046

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 suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de benzodiazepina y a un nuevo procedimiento químico para formar esos derivados. Más particularmente, el invento se refiere a 2-pirrolidino-1,4-benzodiazepinas y a un procedimiento para prepararlas.

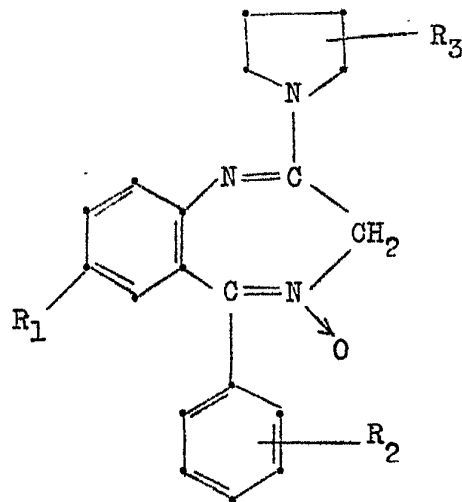
5.

Los nuevos compuestos de este invento tienen la fórmula general siguiente:



306046

5.



I

10.

donde

R_1 y R_2 representan hidrógeno, alquilo inferior, halógeno o trifluorometilo y

R_3 representa hidrógeno o alquilo inferior.

15.

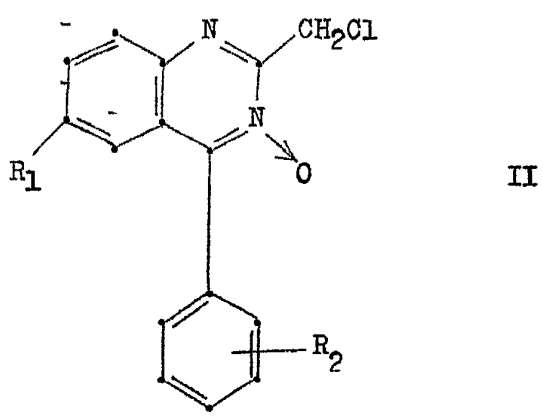
En un aspecto preferido, R_1 de la fórmula I anterior es halógeno, con ventaja cloro, y R_2 es hidrógeno o halógeno. Si R_2 es halógeno, se prefieren el flúor y la posición orto en el anillo fenílico.

20.

En términos generales, el aspecto de procedimiento de este invento proporciona un método para preparar compuestos de la fórmula I anterior que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



306046

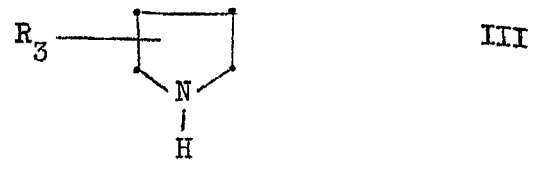


5.

donde R_1 y R_2 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

10.

con un compuesto de la fórmula



15.

donde R_3 tiene el mismo significado que antes.

Se logran los resultados particularmente buenos cuando se hace reaccionar pirrolidina con un compuesto correspondiente a la fórmula II anterior.

20.

La reacción de un compuesto de la fórmula II anterior con un compuesto de la fórmula III anterior se efectúa



306046

- de preferencia en un medio disolvente. Si se emplea un exceso de un compuesto de la fórmula III anterior, este compuesto por sí solo puede actuar de medio disolvente. Sin embargo, es posible utilizar cualquier disolvente orgánico apropiado, como éter;
5. tetrahidrofurano, un alcohol inferior como el metanol y análogos.

- La expresión "alquilo inferior", tal como se usa en toda la exposición, abarca los grupos hidrocarburos lo mismo de cadena recta que de cadena ramificada, como metilo, etilo,
10. n-propilo, isopropilo y análogos. La expresión "halógeno", tal como se usa en toda la exposición, pretende englobar todas las 4 formas de éste, p sea cloro, bromo, flúor y yodo. Se prefieren el cloro, el flúor y el bromo.

- Los compuestos de la fórmula I anterior forman
15. sales de adición de ácido mediante reacción de ellos con ácidos inorgánicos, como ácidos minerales (por ejemplo, ácidos halohídricos como el clorhídrico, el bromhídrico y similares, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico) y con
20. ácidos orgánicos, como el ácido acético, el ácido oxálico, el ácido succínico y análogos.

Estas sales de adición de ácido entran también dentro del ámbito de este invento.

- Los nuevos compuestos de este invento, o sea los compuestos de la fórmula I anterior y sus sales de adición aceptables farmacéuticamente, son útiles como sedantes y anticon-
25. vulsivos.



306046

- Se los puede usar como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos, o sus sales, en 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 de magnesio, talco, aceites vegetales, goma, polialquilehnglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo concodio que se use para la preparación de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden etenr forma sólida, por ejemplo de comprimidos, grageas, supositorios o cápsulas, o bien forma líquida, por ejemplo de soluciones, emulsiones, o suspensiones. Si se desea, pueden estar esterilizados y/o contener sustancias auxiliares, como agentes de preservación, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o neutralizadores. También pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones del procedimiento para la preparación de las 2-pirrolidino-1,4-benzodiazepinas. Todas las temperaturas se hallan indicadas en grados centígrados.
- 20.



306046

E J E M P L O 1

- A una solución agitada de pirrolidina (99,6 g, 1,4 moles) en metanol (240 cc) se añadió en porciones, en el curso de 40 minutos, 3-óxido de 6-cloro-2-clorometil-4-fenilquinazolina (61,0 g, 0,2 moles). La mezcla reaccional se volvió pronto homogénea y al cabo de unos 45 minutos de terminarse la adición empezaron a precipitarse cristales amarillos del producto. Se agitó la mezcla por un período total de 22 horas a temperatura ambiente. Luego se separó el producto por filtración, se le lavo con metanol frío (100 cc), y luego con etanol/éter de petróleo (250 cc de mezcla 1:4) y se obtuvo el producto 4-óxido de 7-cloro-5-fenil-2-pirrolidino-3H-1,4-benzodiazepina, en forma de prismas amarillos, de punto de fusión 194-196° C. La recristalización en metanol/acetona y en acetona dió prismas de color amarillo pálido y punto de fusión 197-198° C.

E J E M P L O 2

Formulación para cápsulas

	<u>por cápsula</u>
4-óxido de 7-cloro-5-fenil-2-pirrolidino-3H-1,4-benzodiazepina	25,5 mg
lactosa	159,5 mg
almidón de maiz	30,0 mg
talco	5,0 mg
	<hr/>
Peso neto total	220,0 mg



1964

306046

Procedimiento :

1. Mézclanse el medicamento, la lactosa y el almidón de maíz en una mezcladora apropiada.
2. Pásese la mezcla por una máquina desmenuzadora.
5. 3. Devuélvasela a la mezcladora y añádase el talco. Combínese bien y envásese en cápsulas de gelatina dura, de dos piezas.

E J E M P L O 3

Formulación parentérica

10. Este medicamento no es estable en solución para condiciones de almacenamiento prolongado. En consecuencia se le prepara en ampollas dobles, de las que una contiene el medicamento seco y la otra contiene el diluyente especial. La solución está destinada a inyección intramuscular.

Carga seca para
ampolla de 5 cc

15. 4-óxido de 7-cloro-5-fenil-2-pirro-
lidino-3H-1,4-benzodiazepina 25 mg

20. Empleando un rellenedor de tipo apropiado, se depósita en la ampolla un grado parénterico del medicamento, exento de fibras. Se cierran las ampollas y se las esteriliza a 125° durante 2 horas.



306046

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

		<u>diluyente especial para 5 cc</u>
	ácido clorhídrico 0,1-n	0,75 cc
5.	agua para inyección c.s. hasta	5 cc

En un recipiente de vidrio de tamaño apropiado complétese la solución hasta volumen, fíltrese en un filtro de candelilla y llénese en ampollas de vidrio duro de 5 cc. Ciérrense las ampollas y esterilíxense a 100° durante 30 minutos. Examínense las ampollas, desechando cualquiera que tenga derrame o contenga fibras. (Este diluyente proporciona 1 mol de ácido clorhídrico por mol de medicamento que ha de disolverse.)

10.

E J E M P L O 4

Formulación para supositorios

		<u>Para supositorio de 1,3 g</u>
15.	4-óxido de 7-cloro-5-fenil-2-pirrolidino-3H-1,4-benzodiazepina	0,025 g
	Wecobo M (calidad especial de aceite de coco hidrogenado)	1,235 g
20.	cera de carhauba	0,040 g



306046

Procedimiento

1. Fúndanse la cera de carnauba y el Wecobe M en un recipiente apropiado de acero inoxidable o forrado de vidrio. Mézclase bien y enfríese hasta 45° aproximadamente.
5. 2; Añádese el medicamento a la mezcla anterior, agitando continuamente y mezclando bien.
3. Viértase en moldes para supositorios, a fin de formar supositorios que tengan 1,3 g de peso.
4. Los supositorios pueden envolverse individualmente en papel encerado o lámina de aluminio.
- 10.

E J E M P L O 5

Formulación para comprimidos

Por comprimidos

15.	4-óxido de 7-cloro-5-fenil-2-pirrolidino-3H-1,4-benzodiazepina	25,5 mg
	lactosa	113,5 mg
	almidón de maíz	50,0 mg
	almidón de maíz pregelatinizado	8,0 mg
	estearato cálcico	<u>3,0 mg</u>
20.	Peso total	200,0 mg



306046

Procedimiento:

1. En una mezcladora de tamaño apropiado, mezclense el medicamento, la lactosa, el almidón de maíz y el almidón de maíz pregelatinizado.
5. 2. Pásese la mezcla por una máquina desmenuzadora provista de cedazo y con cuchillas hacia delante.
3. Vuélvase la mezcla a la mezcladora y humedézcase la con agua hasta formar una pasta espesa. Pásese esta masa húmeda por un cedazo apropiado y séquense los gránulos húmedos en
10. bandejas forradas con papel, a 44°.
4. Vuélvanse a la mezcladora los gránulos secados, añádase el estearato cálcico y mézclese bien.
5. Comprimánse los gránulos en una pastilla de 200 mg de peso utilizando punzones cóncavos normales, de 8 mm de
15. diámetro.

306046



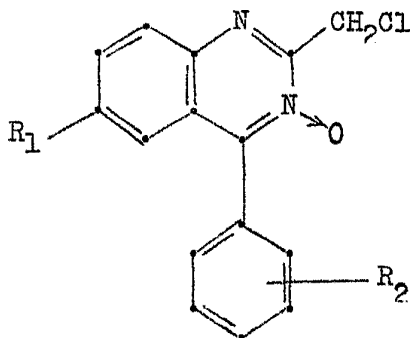
1964

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense núm. 323.884 del 15 de Noviembre de 1963.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

10.



15. donde R_1 y R_2 representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o alquilo inferior, con un compuesto de la fórmula

20.

