

RAN 4008/55



C. 1964

307526

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZO-
DIAZEPINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE
& CO. SOCIÉTÉ ANONYME, domiciliada en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

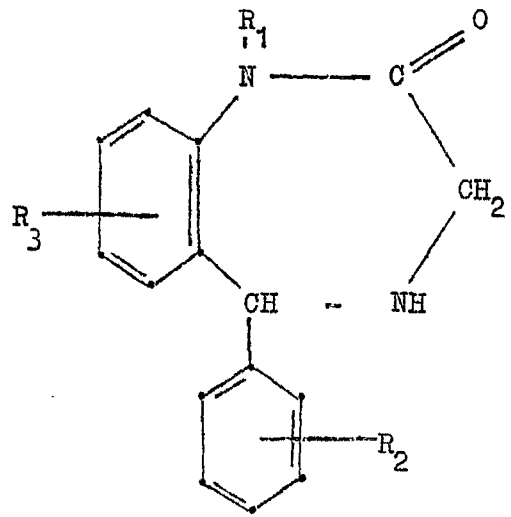
Este invento se refiere a nuevos derivados de benzo-
diazepina. Más específicamente, se refiere a 1,3,4,5-tetra-
hidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas substituídas en el
anillo benzóico por un radical tomado del grupo constituido
5. por carbo-alcoxi inferior, carbamilo, ciano y carboxi. Los
nuevos compuestos de este invento pueden representarse por la
fórmula general siguiente:

**POOR
QUALITY**



= 2 =

307526



I

en que R_1 representa hidrógeno o alquilo inferior, R_2 representa hidrógeno o halógeno y R_3 representa carbamilo, carbo-alcoxi inferior, ciano o carboxi.

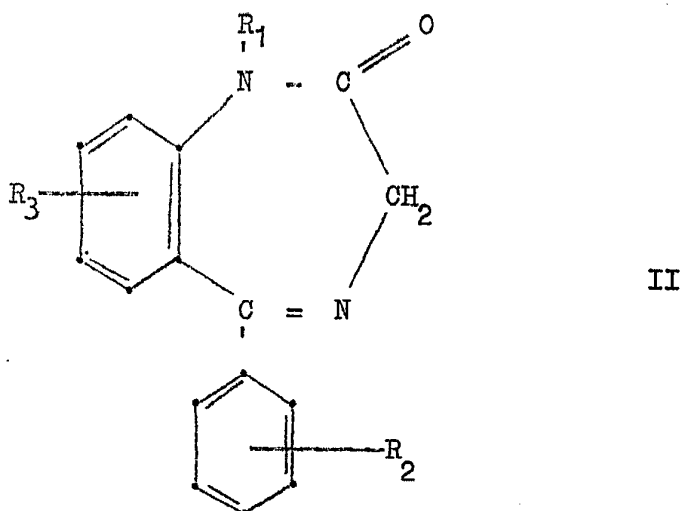
5. Según se usa en esta solicitud, la expresión "alquilo inferior" se refiere a radicales hidrocarburos lo mismo de cadena recta que de cadena ramificada, como metilo, etilo, propilo, isopropilo y análogos. La expresión "carbo-alcoxi inferior" se refiere a radicales de carbo-alcoxi inferior, como carbometoxi, carboetoxi y análogos. La expresión "halógeno" incluye todos los 4 halógenos, o sea, bromo, cloro, fluor y yodo, pero se prefieren el bromo, el cloro y el fluor, y en especial el cloro y el fluor. Asimismo, cuando
- 10.



307526

el símbolo R_2 es halógeno, se halla preferentemente en la posición orto o para del anillo 5-fenílico, y más preferentemente en la posición orto.

5. Este invento se refiere también a un procedimiento para la preparación de compuestos conforme a la fórmula I, procedimiento que consiste en reducir una 1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona de la fórmula general



10. en que R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado expuesto antes.

La reducción se efectúa convenientemente por hidrogenación en presencia de un catalizador de metal noble, como platino, paladio o análogos. Cuando la mitad representada por el símbolo R_3 en la fórmula II es distinta de cloro



- no, la mitad R_3 del compuesto de la fórmula « I obtenido por hidrogenación puede someterse a ulterior conversión; por ejemplo, cuando R_3 es carboxi, dicho mitad puede ser esterificada (por ejemplo, mediante tratamiento con un alcohol apropiado, preferentemente en presencia de un catalizador ácido, como el ácido p-toluensulfónico) para formar compuestos en los que R_3 es carbo-alcoxi inferior.
5. Cuando R_3 es carboxi, se le puede transformar en un grupo carbamílico por deshidratación de una sal amónica del ácido carboxílico o por tratamiento de un cloruro de ácido o un anhídrido mixto con amoníaco. Anhídridos mixtos apropiados son los anhídridos con clorocarbonatos de alkilo. Cuando R_3 es carbalcoxi, por tratamiento con amoníaco da el correspondiente derivado carbamílico.
- 10.
15. Cuando R_3 es carbamilo, se le puede convertir en un grupo ciano por deshidratación, por ejemplo mediante tratamiento con oxiclорuro de fósforo.
- En otra modalidad de realización, los compuestos de la fórmula II en que R_1 es hidrógeno pueden ser reducidos para obtener compuestos de la fórmula I en que R_1 es hidrógeno. El derivado sódico de estos compuestos puede alquilarse luego con agentes de alquilación convencionales, como los haluros de alkilo inferior, los sulfatos de dialkilo inferior o análogos, para formar compuestos de la fórmula I en que R_1 es alkilo inferior. Alternativamente, los
- 20.
- 25.



compuestos de la fórmula II en que R_1 es alquilo inferior pueden reducirse directamente a los correspondientes compuestos de la fórmula I.

5. Los compuestos heterocíclicos de nitrógeno de este invento conformes a la fórmula I tienen caracter básico y forman sales de adición ácidas con los ácidos, como por ejemplo el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido fumárico, el ácido succínico, el ácido maleico, el
10. ácido cítrico y análogos. Estas sales de adición ácidas se incluyen también dentro del ámbito de este invento.

15. Los nuevos compuestos heterocíclicos de nitrógeno de este invento conforme a la fórmula I tienen valiosas propiedades medicinales y son útiles como sedantes, anti-convulsivos y relajadores de la musculatura. Se prefieren en especial los compuestos de la fórmula I en que R_3 es ciano y se halla en posición 7. Los nuevos compuestos de la fórmula I pueden usarse 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, gomas,
20. polialkilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehí-
- 25.



- culo conocido que se use para la preparacion de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida, por ejemplo de pastillas, 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 de estabilización, agentes humectantes o agentes emulgentes, sales para variar la presión osmótica o neutralizadores. Pueden contener también, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.

Lo que sigue constituye ilustración, pero no limitación, del invento. Todas las temperaturas estan señaladas en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

15. Se hidrogenaron a temperatura ambiente y presión atmosférica, en presencia de 1 g de óxido de platino, 16,5 g de 7-ciano-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona disueltos en una mezcla de 175 cc de ácido acético y 25 cc de agua. Al cabo de 5 horas se añadió otro gramo de
20. óxido de platino. En cuanto se hubo absorbido aproximadamente la cantidad calculada (o sea estequiométrica) de hidrógeno, se detuvo la hidrogenación, se separó el catalizador por filtración, se concentró el filtrado en vacío, se disolvió el residuo en cloruro de metileno y se le lavó con hidróxido
25. potásico diluído, frío. Luego se concentró en vacío la solu-



- ción orgánica, se disolvió el residuo en cloruro de metileno y se filtró sobre alúmina activada de grado I. Las primeras fracciones dieron, después de recristalización en éter, 7-ciano-1,3,4,5-tetrahidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Se cromatografiaron las aguas madres residuales empleando una columna de 180 g de alúmina activada, y como disolvente, una mezcla de éter y cloruro de metileno (75:25). Se desechó la primera fracción (400 cc), y la segunda fracción (300 cc) dio 7-ciano-1,3,4,5-tetrahidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Se utilizaron luego 3 litros de una mezcla 50:50 de éter y cloruro de metileno. Esto proporcionó una cantidad adicional del producto de la reacción, 7-ciano-1,3,4,5-tetrahidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Después de recristalización en éter, el producto formó prismas de color ligeramente amarillo y fundentes a 134-135º

EJEMPLO 2.

	<u>Formulación parenteral</u>	<u>por cc</u>
20.	7-ciano-1,3,4,5-tetrahidro-1-metil-5- -2H-1,4-benzodiazepin-2-ona	5,1 mg
	Propilenglicol	0,4 cc
	Alcohol bencílico (exento de benzaldehido)	0,015 cc
	Etanol (anhidro)	0,10 cc
	Benzoato sódico	48,8 mg
25.	Acido benzoico	1,2 mg
	Agua para inyección	c.s. hasta 1,0 cc.



Procedimiento: (para 10,000 cc)

- Se disuelven 51 g de la materia activa en 150 cc de alcohol bencílico y luego se añaden 4,000 cc de propilenglicol y 1,000 cc de etanol. En la mezcla resultante se disuelven 12 g de ácido benzoico y luego se añaden 488 g de benzoato sódico disueltos en 3,000 cc de agua para inyección. Se ajusta la mezcla obtenida a 10,000 cc, con agua para inyección, y se la filtra por un filtro de candelilla, se envasa en ampollas de tamaño apropiado, se gasifica con nitrógeno, se cierran las ampollas y se las mantiene en autoclave a 0,68 atmósferas durante 30 minutos.

EJEMPLO 3.

	<u>Formulación de pastillas</u>	<u>Por pastilla</u>
15.	7-ciano-1,3,4,5-tetrahidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona	10,0 mg
	Lactosa	108,5 mg
	Almidón de maiz	70,5 mg
	Almidón de maíz pregelatinizado	8,0 mg
	Estearato cálcico	<u>3,0 mg</u>
	Peso total	200,0 mg

Procedimiento:

- En una mezcladora de tamaño apropiado se combinan la materia activa, la lactosa, el almidón de maíz y el almidón de maiz pregelatinizado.



Se pasa la mezcla por una máquina desmenuzadora, se la devuelve a la mezcladora y se la humedece con agua hasta formar una pasta espesa. La masa húmeda se pasa por un tamiz (de aberturas de 1,68 mm) y se secan los gránulos húmedos en bandejas forradas de papel, a 43°. Se devuelven a la mezcladora los gránulos secos, se añade el estearato cálcico y se mezcla bien. Luego se comprimen los granulos en pastillas de 200 mg de peso empleando punzones cóncavos normales, de 8 mm de diámetro.

10.

EJEMPLO 4.

	<u>Formulación de cápsulas</u>	<u>Por cápsula</u>
	7-ciano-1,3,4,5-tetrahidro-1-metil-5-	
	-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona	10 mg
	Lactosa	158 mg
15.	Almidón de maíz	37 mg
	Talco	<u>5 mg</u>
	Peso total	210 mg

Procedimiento:

Se mezcla la materia activa con lactosa y almidón de maíz en una mezcladora apropiada. Se combina todavía más la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora, se devuelve a la mezcladora el polvo homogeneizado, se añade el talco y se homogeneiza a fondo. El producto obtenido se envasa en cápsulas de gelatina de cáscara dura. en una máquina encapsuladora.

20.



EJEMPLO 5.

Formulación de supositorios

Por supositorio
de 1,3 g

	7-ciano-1,3,4,5-tetrahidro-	
	-1-metil-5-fenil-2H-1,4-	
5.	-benzodiazepin-2-ona	0,010 g
	Cera de ricino hidrogenada	1,245 g
	Cera de carnauba	0,045 g

Procedimiento:

10. En un recipiente de acero inoxidable o forrado de vidrio, de tamaño apropiado, se funden la cera de ricino hidrogenada y la cera de carnauba, se mezclan bien y se enfrían hasta 45°. Se añade la materia activa, que se ha reducido antes a un polvo fino sin grumos, y se agita hasta dispersión completa y uniforme.

15. Se vierte la mezcla en moldes para supositorios a fin de formar supositorios de 1,3 g de peso cada uno.

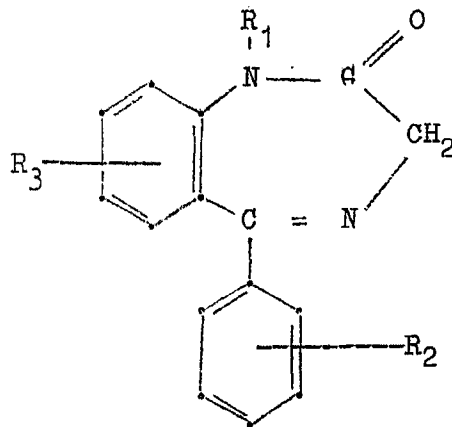
Después de enfriar y de apartar los moldes, pueden envolverse los supositorios uno a uno en papel encerado o lámina para embalage.



N O T A

Descrito el objeto de la invención; se declara
nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad
estadounidense nº 334 032 del 27 de diciembre de 1963.

1. Un procedimiento para preparar derivados
de benzodiazepina, caracterizado porque consiste en redu-
cir una 1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
de la fórmula general



10. en que R₁ representa hidrógeno o alquilo inferior,
R₂ representa hidrógeno o halógeno y R₃ representa
carbamilo, carbo-alcóxi inferior, ciano o carboxi,



y, si se desea, en transformar en una sal de adición ácida el producto obtenido.

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, en el que la reducción se efectúa por hidrogenación en presencia de un catalizador de metal noble.
5. 3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, en el que en concepto de catalizador se utiliza platino o paladio.
10. 4. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que se convierte un grupo carboxi en grupo carbalcoxi, un grupo carboxi en grupo carbamilo, un grupo carbalcoxi en grupo carbamilo y/o un grupo carbamilo en grupo ciano.
15. 5. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el sustituyente R_1 , en el sentido de alquilo inferior, es introducido en la molécula después de reducción por tratamiento del derivado 1-sodio con un sulfato de dialquilo inferior o un haluro de alquilo inferior.
20. 6. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que se reduce 7-ciano-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
7. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que se reduce 7-ciano-1,3-dihidro-1-alkilo inferior-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-

= 13 = 30752624



-2-ona.

8. Un procedimiento como se define en la reivindicación 7, en el que se reduce 7-ciano-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5. 9. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 5 y 6, en el que se somete a alquilación inferior una 7-ciano-1,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10. 10. Un procedimiento como se define en la reivindicación 9, en el que se metila 7-ciano-1,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

11. Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 13 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 24 de diciembre de 1964

p.a.

JAIME ISERN
p. p.
Jaime Isern