

311604

RAN 4008/29-8



1965

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

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

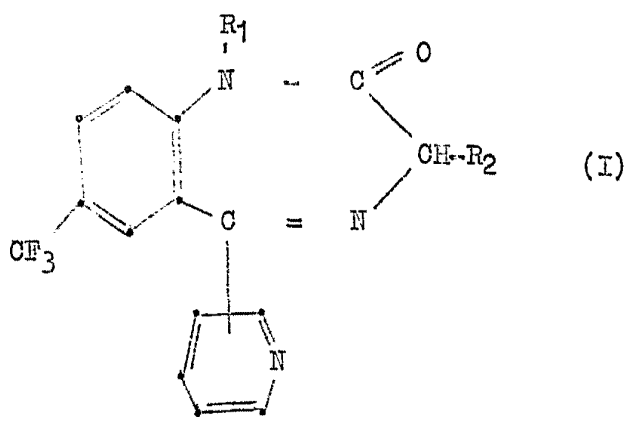
.. . .

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta solicitud se refiere a un grupo de nuevos  
derivados de benzodiazepina de la fórmula



= 2 = 311604



donde

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan hidrógeno o alquilo inferior,

5.

y a sus sales de adición ácidas.

10.

Tal como aquí se usa, la expresión "alquilo inferior" incluye radicales, tanto de cadena recta como de cadena ramificada, que contiene carbono-hidrógeno y presentan hasta 7 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, etc. La expresión "halógeno" incluye todos los cuatro halógenos, o sea yodo, bromo, cloro y flúor, a menos que se indique otra cosa.

= 3 =

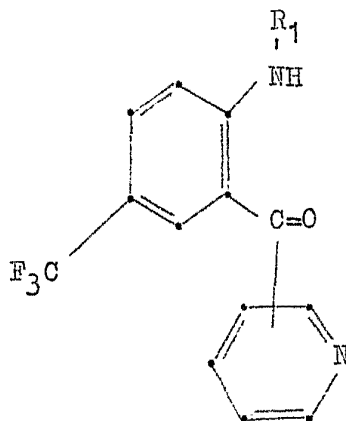


1955

311604

Este invento se refiere también a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula anterior I que consiste en hacer reaccionar una cetona de la fórmula general

5.

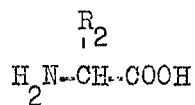


(II)

donde

R<sub>1</sub> tiene el significado expuesto antes,

10. a) con un amino ácido de la fórmula general



(III)



= 4 =

donde **311604**

$R_2$  tiene el mismo significado que antes,

o un éster alifático inferior del mismo, o bien en hacer reaccionar dicha cetona

5. b) con un agente halo-acilante de la fórmula general



donde

$R_2$  tiene el significado expuesto antes y

X e Y representan halógeno, de preferencia cloro o bromo,

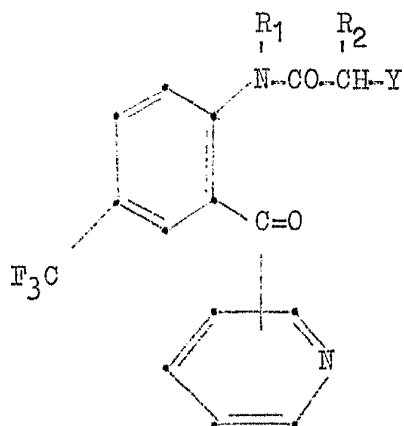
10. en tratar con amoníaco la  $\alpha$ -(alfa-halo-alcanoilamido inferior)-benzoyl-piridina resultante, de la fórmula general

= 5 =

311604



BR. 1965



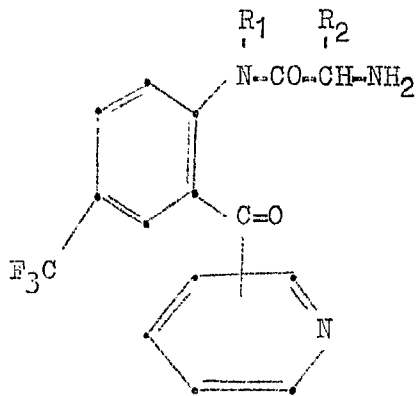
(V)

donde

$R_1$ ,  $R_2$  e Y tienen el mismo significado que antes,

5. y en ciclizar una  $\alpha$ -(alfa-amino-alcanoilamido inferior)-benzoyl-piridina resultante, de la fórmula general

10.



(VI)



= 6 =

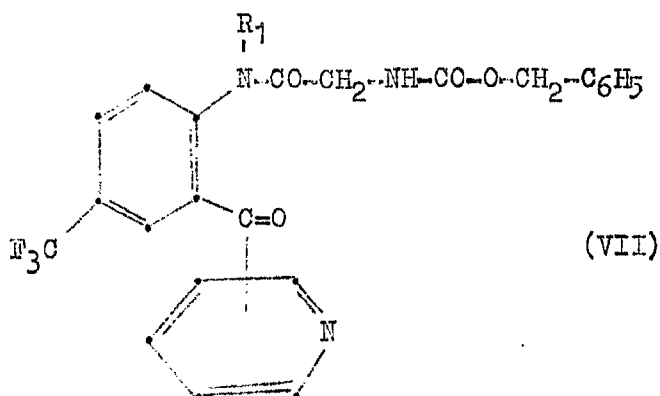
311604

donde

$R_1$  y  $R_2$  tienen el mismo significado que antes,

o bien en hacer reaccionar dicha benzofenona

5. c) con carbobenzoxiglicina, en tratar la (2-carbobenzoxiglicilamido-benzoil)-piridina resultante, de la fórmula general



donde

10.  $R_1$  tiene el significado expuesto antes,

con una mezcla de ácido bromhídrico y ácido acético y en ciclar una (2-glicilamido-benzoil)-piridina resul-

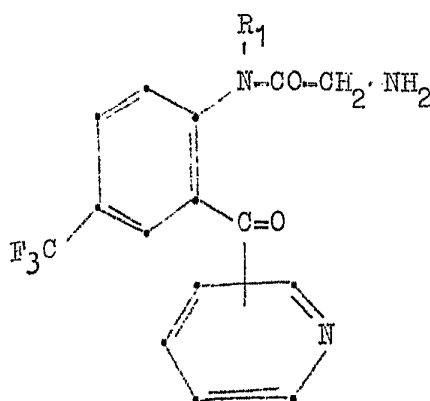
= 7 =



1935

311604

tante, de la fórmula general



(VIII)

donde

R<sub>1</sub> tiene el mismo significado que  
antes,

5.

y, si se desea, convertir en una sal de adición acida  
el derivado benzodiazepínico obtenido.

10. Como puede verse por la descripción general que  
antecede, los nuevos compuestos del invento representados  
por la fórmula I anterior pueden prepararse por una diver-  
sidad de vías de reacción. En un aspecto comprensivo, los  
compuestos correspondientes a la fórmula I anterior pueden



= 8 =

311604

sintetizarse directamente por reacción de una cetona de la fórmula II anterior con un aminoácido de la fórmula III anterior o un éster alifático inferior del mismo. Así, cuando se usa glicina o un éster alifático inferior de glicina, los compuestos formados correspondientes a la fórmula I anterior tienen R<sub>2</sub> como hidrógeno.

5.

Otra vía para preparar los compuestos de la fórmula I anterior es hacer reaccionar primeramente

10.

una cetona de la fórmula II anterior con un agente halo-acetilante de la fórmula IV anterior. Esta reacción da una 2-(alfa-halo-alcanoilamino inferior)-benzodilpiridina de la fórmula V anterior. Este compuesto no necesita ser aislado, pero la mezcla

15.

reaccional que lo contiene puede tratarse directamente con amoníaco para formar un compuesto de la fórmula VI anterior. El compuesto de la fórmula VI anterior puede cerrarse en el anillo para formar el correspondiente compuesto de la fórmula I anterior, ya sea dejándolo

20.

reposar a la temperatura ambiente; por la aplicación de calor; por tratamiento con una base, como el amoníaco; o por aplicación de calor y tratamiento con una base, a la vez. El compuesto de la fórmula VI anterior no necesita ser aislado antes del cierre del



311604

anillo, pero el cierre del anillo para formar el compuesto de la fórmula I anterior puede efectuarse in situ en la mezcla reaccional que contiene el compuesto de la fórmula VI.

5. Otra vía más para formar compuestos correspondientes a la fórmula I anterior es hacer reaccionar una cetona de la fórmula II anterior con carbobenzoxiglicina, para obtener así un compuesto de la fórmula VII anterior. El compuesto correspondiente a la fórmula VII anterior,
10. se trata luego con una mezcla de ácido bromhídrico y ácido acético, para hidrolizar el grupo carbobenzoxi y formar un compuesto correspondiente a la fórmula VIII anterior, que luego, con aislamiento o sin él, puede ser convertido de la manera que se ha descrito antes,
15. en el correspondiente compuesto de la fórmula I anterior.

- Como se ha dicho antes, los nuevos compuestos del invento representados por la fórmula I anterior forman sales de adición ácidas. Más particularmente,
20. forman sales de adición ácida con ácidos que incluyen lo mismo ácidos inorgánicos que ácidos orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido acético, el ácido fórmico, el ácido succínico, el ácido maleico, el
25. ácido p-toluensulfónico, etc.



311604

- Los materiales de partida de (2-amino-5-trifluoro-  
metilbenzoil)-piridina de la fórmula II anterior pueden  
prepararse por un procedimiento que implica tratar una  
(2-halo-5-trifluorometil-benzoil)-piridina correspondien-  
te con amoníaco o con una alquilamina inferior primaria,  
por ejemplo metilamina, en presencia de un disolvente  
adecuado, como agua, un alcohol inferior, como el etanol  
y el propanol o un éter como el dioxano y análogos. De  
preferencia, la reacción se efectúa a temperatura elevada,  
con ventaja en presencia de un catalizador de cobre como  
el cloruro cuproso. Cuando se utiliza amoníaco en conse-  
cuencia, R<sub>1</sub> en la fórmula II anterior es hidrógeno. Cuan-  
do se emplea una alquilamina inferior primaria, R<sub>1</sub> en la  
fórmula II anterior es alquilo inferior.
- 5.
- 10.
15. Los compuestos de (2-halo-5-trifluorometil-benzoil)-  
-piridina mencionados antes pueden prepararse haciendo  
reaccionar un reactivo Grignard de piridilo, por ejemplo  
haluro de piridil-litio o piridil-magnesio, con un 2-  
-halo-5-trifluorometil-benzonitrilo o bien convirtiendo  
un 1,2-dihalo-4-trifluorometil-benceno en el reactivo de  
20. Grignard y haciendo reaccionar con cianopiridina el  
reactivo así formado.

Los compuestos de (2-halo-5-trifluorometil-benzoil)-  
-piridina citados antes, pueden prepararse también oxidando

= 11 311604



un piridil-(2-halo-5-trifluorometil-fenil)-carbinol (llamado sinónimamente alfa-hidroxi-2-halo-5-trifluorometil-benzoil-piridina) con un agente oxidante convencional, que puede ser ácido crómico o análogos.

5. Los nuevos compuestos de este invento conformes a la fórmula I anterior tienen valor medicinal y son útiles como sedantes, relajadores musculares y anticonvulsivos. Se los puede usar como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos, o sus sales, en
10. 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, almidón,
15. estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialkilenglicoles, jalca 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 comprimidos, grageas, supositorios
20. o cápsulas) o 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 estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o tampones.
25. Asimismo pueden contener, en combinación, otras subs-



311604

tancias de utilidad terapéutica.

Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, del invento. Todas las temperaturas se entienden en grados centígrados, a menos que se indique otra cosa.

5.

EJEMPLO 1.

- Se enfrió hasta  $-50^{\circ}$  una solución de 125 cc de butil-litio (al 15% en hexano) en 200 cc de éter y se le añadieron cuidadosamente 18,2 cc de 2-bromopiridina en 75 cc de éter mientras que se mantenía la temperatura a  $-50^{\circ}$ . Al cabo de 15 minutos se añadió con cuidado una solución de 38,2 g de 2-cloro-5-trifluorometil-benzonitrilo en 100 cc de éter. Luego se apartó el baño refrigerador y se agitó la mezcla reaccional durante 90 minutos. Se la enfrió hasta  $0^{\circ}$  y se la descompuso por adición en 200 cc de agua, seguida por adición de 150 cc de ácido clorhídrico 3-n. Se separó la fase acuosa, se diluyó la capa etérea por adición de 500 cc de éter, se la lavó con bicarbonato sódico diluido y se la secó sobre sulfato sódico. Después de destilar el éter, se cristalizó en hexano el residuo obtenido, lo que dio 2-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoil)-piridina, fundente a  $59-60^{\circ}$ . La cristalización repetida en hexano dio rombos incoloros, fundentes a  $67-69^{\circ}$ .
- 10.
- 15.
- 20.



311604

- Se calentó durante 10 horas a 140°, en una auto-clave, una mezcla de 41 g de la 2-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoil)-piridina en 300 cc de dioxano y 300 cc de hidróxido aniónico concentrado que contenía 5 g de cloruro cuproso. Se concentró la mezcla reaccional hasta volumen reducido y se la repartió entre cloruro de metileno y agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico y se la concentró hasta sequedad. El residuo así obtenido fue agitado en un sistema bifásico que contenía éter y ácido clorhídrico 1-n durante una hora. Se separó la capa etérea, se la lavó con bicarbonato sódico diluido y con agua y se secó sobre sulfato sódico. Se destiló el éter, se disolvió el residuo en benceno y se le adsorbió en alúmina. La elución con benceno y con cloruro de metileno eliminó algunas impurezas, mientras que la elución con éter dio 2-(2-amino-5-trifluorometil-benzoil)-piridina impura, según demostró la cromatografía en capa delgada. La ulterior elución con una mezcla de éter y acetato de etilo (al 95,5%) dio una fracción que, después de cristalización en hexano, proporcionó 2-(2-amino-5-trifluorometil-benzoil)-piridina, fundente a 89-92,5°. La recrystalización en hexano dio racimos de placas amarillentas, fundentes a 91,5-93,5°.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- A una solución de 300 mg de la 2-(2-amino-5-trifluorometil-benzoil)-piridina en 10 cc de ácido acético se añadió despacio una solución de 0,11 cc de bromuro de bromoacetilo en 5 cc de ácido acético. Se agitó la mezcla
- 25.



= 14 =

311504

5. Durante 3 horas a la temperatura ambiente, se la calentó a 40° durante 1 hora y luego se la concentró en vacío hasta volumen reducido. Se trituró el residuo con éter, se le filtró y se repartió entre éter y agua el sólido obtenido. Se separó la capa etérea, se la secó sobre sulfato sódico y se la concentró en vacío hasta sequedad. El residuo, cristalizado en hexano, dio 2-(2-bromoacetamido-5-trifluorometil-benzoil)-piridina, fundente a 97-100°. La recrystalización en hexano dio varillas fundentes a 98-101°.

10. A una solución de 3,8 g de la 2-(2-bromoacetamido-5-trifluorometil-benzoil)-piridina en 50 cc de tetrahidrofurano se añadieron 200 cc de amoníaco líquido. Se sometió la mezcla resultante a reflujo y agitación durante 3 horas y, después de dejar que se destilara el amoníaco, se añadió agua y se destiló en vacío el tetrahidrofurano. Se extrajo el residuo con cloruro de metileno, se lavó el extracto con agua, se le secó sobre sulfato sódico y se le evaporó para eliminar el disolvente. El residuo, cristalizado en una mezcla de cloruro de metileno y hexano, dio un producto fundente a temperatura de 200 a 230°. La recrystalización en metanol dio 1,3-dihidro-5-(2-piridil)-7-trifluorometil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, en forma de rombos incoloros, de punto de fusión 242-244°.



311604

EJEMPLO 2.

Se preparó una forma de dosificación en comprimidos que contenía los ingredientes siguientes:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por comprimido</u>
5.	1,3-dihidro-5-(2-piridil)-7-trifluorometil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona	5,10 mg
	Lactosa	114,50 mg
	Almidón de maíz	47,90 mg
	Almidón de maíz prehidrolizado	10,00 mg
10.	Estearato cálcico	<u>2,50 mg</u>
		180,00 mg

La forma de dosificación en comprimidos se compuso como sigue:

15. En una mezcladora apropiada, se combinaron la 1,3-dihidro-5-(2-piridil)-7-trifluorometil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, la lactosa, el almidón de maíz y el almidón de maíz prehidrolizado. Se granuló la mezcla con agua hasta formar una pasta espesa y se desmenuzó hasta



311604

- un tamaño de gránulos apropiado (tamiz con aberturas de 1,68 mm). Luego se secó a 43° durante 16 horas aproximadamente. Se desmenuzaron los gránulos secos hasta un tamaño de mallas apropiado (tamiz con aberturas de 1,19 mm) y se pasaron a una mezcladora adecuada. Luego se añadió el estearato cálcico y se agitó hasta uniformidad la mezcla resultante. A continuación se la comprimó en pastillas de 180 mg de peso, utilizando troqueles de 8 mm de diámetro. Las pastillas pueden ser planas o biconvexas y pueden estar entalladas, si se desea.

EJEMPLO 3.

Se preparó una forma de dosificación en cápsulas que contenían los ingredientes que siguen:

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula</u>
15. 1,3-dihidro-5-(2-piridil)-7-trifluoro-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona	10 mg
Lactosa	165 mg
Almidón de maíz	30 mg
Talco	5 mg
Peso total	210 mg

20. El procedimiento para preparar la forma de dosificación en cápsulas es como sigue:



311604

Se mezclan en una mezcladora apropiada la 1,3-dihidro-5-(2-piridil)-7-trifluorometil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, la lactosa y el almidón de maíz. Se combina todavía la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora con un tamiz provisto de cuchillas delanteras. Se devuelve a la mezcladora el polvo así combinado, se añade el talco y se combina a fondo la mezcla resultante. Se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina de cáscara dura en una máquina encapsuladora.

10.

EJEMPLO 4.

Se preparó una forma de dosificación parenteral que contenía los ingredientes siguientes:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cc</u>
15.	1,3-dihidro-5-(2-piridil)-7-trifluorometil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona	1,0 mg
	Benzoato sódico	50,0 mg
	Alcohol bencílico	0,015 cc
	Propilenglicol	0,4 cc
	Etanol	0,1 cc
20.	Agua para inyección	c.s. hasta 1,0 cc

344604

18 APR



- Se disolvió la 1,3-dihidro-5-(2-piridil)-7-tri-fluoro-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en el alcohol benéfico. Se añadieron el propilenglicol y el étanol (por el orden indicado) y luego se agitó hasta homogeneidad la solución resultante. Se disolvió el benzoato sódico en una pequeña cantidad de agua para inyección y se añadió ésta a la solución citada, mezclando hasta homogeneidad. Se ajustó la mezcla al volumen final con agua para inyección se mezcló hasta homogeneidad. Luego se filtró por medio de un filtro de candelilla. A continuación se envasó la mezcla en las ampollas del tamaño deseado, se insufló nitrógeno y se dejó en la autoclave a 0,7 atmósferas durante  $\frac{1}{2}$  hora. Se prefieren las ampollas ambarinas. La solución debe protegerse de la luz durante la preparación y el almacenamiento.

EJEMPLO 5.

Se preparó una forma de dosificación para supositorios que contenía los ingredientes siguientes:

Ingredientes	Cantidad por supositorio de 1.3 g
1,3-dihidro-5-(2-piridil)-7-tri-fluoro-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona	0,010 g
Manteca de cacao sintética, derivada del aceite de coco	1,245 mg
Cera de carnauba	0,045 g



744604

El procedimiento para preparar la forma de dosificación para supositorios es como sigue:

En un recipiente de tamaño apropiado, forrado de vidrio, se funden la manteca de cacao sintética y la cera de carnauba. Se mezcla bien la fusión resultante y se la enfría hasta 45°. Se añade la 1,3-dihidro-5-  
5. -(2-piridil)-7-trifluorometil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que ha sido reducida a polvo fino sin grumos, y se agita hasta dispersión completa y uniforme. Se vierte  
10. la mezcla en moldes para formar supositorios de 1,3 g de peso cada uno. Se enfrían los supositorios y se retiran de los moldes. Luego se los envuelve individualmente en papel encerado para embalaje.



= 20 =

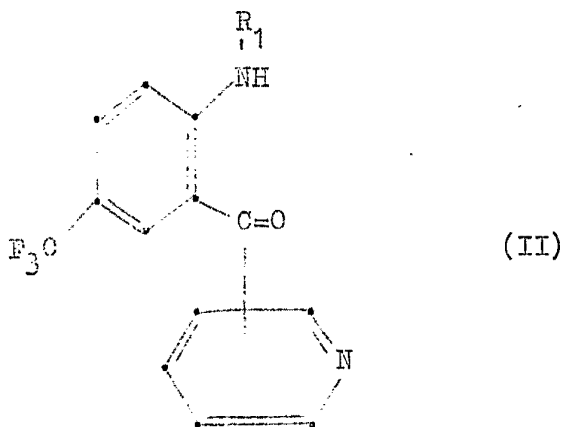
311604

E O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades estadounidenses nº 358 606 del 9 de abril de 1964, y nº 433 464 del 17 de febrero de 1965, existiendo en ambas unidades de invención:

5.

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina, caracterizado por hacerse reaccionar una cetona de la fórmula general



10.

donde  $R_1$  representa hidrógeno o alquilo inferior,

= 21 =

311604



a) con un aminoácido de la fórmula general

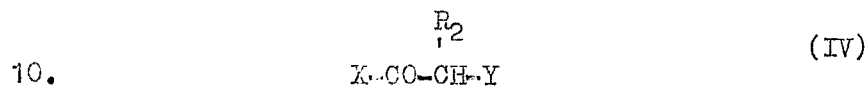


donde

5.  $R_2$  representa hidrógeno o alkilo inferior,

o un éster inferior del mismo, o bien por hacerse reaccionar dicha cetona

b) con un agente halo-acilante de la fórmula general



donde

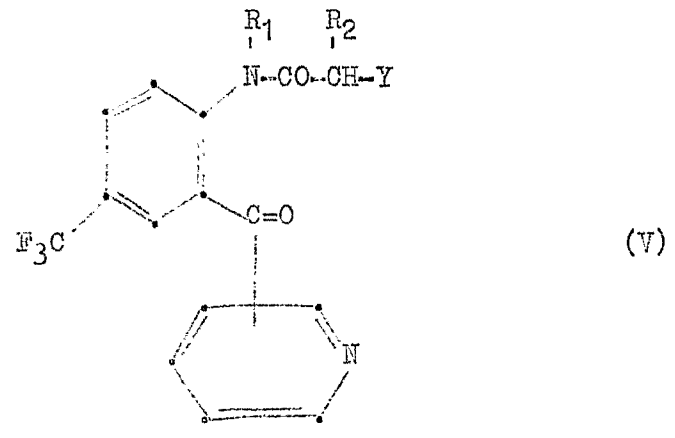
$R_2$  tiene el significado expuesto antes, mientras que

X e Y representan halógenos, de preferencia cloro o bromo,



= 22 = 311604

por tratarse con amoniaco la /2-(alfa-halo-alcanoilamido inferior)-benzoil/-piridina resultante, de la fórmula general



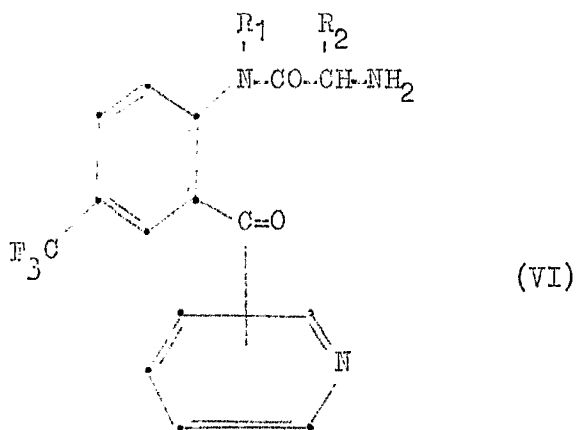
5. donde

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e Y tienen el significado expuesto antes,

y por ciclizarse una /2-(alfa-amino-alcanoilamido inferior)-benzoil/-piridina resultante, de la fórmula general



311604



donde

$R_1$  y  $R_2$  tienen el mismo significado que antes,

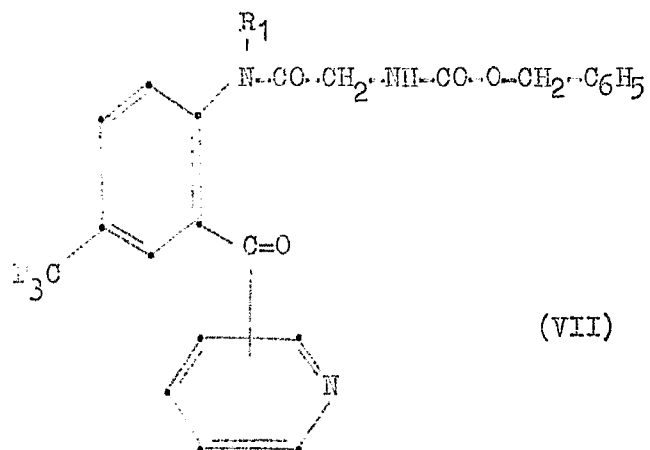
o bien por hacerse reaccionar dicha benzofenona

5. c) con carbobenzoxiglicina, por tratarse la (2-carbo-benzoxiglicilamido-benzoil)-piridina resultante, de la fórmula general



= 24 =

311604

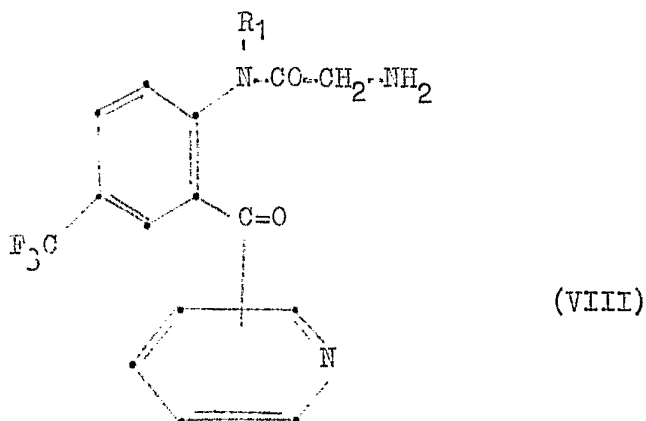


donde

R<sub>1</sub> tiene el mismo significado que  
antes,

5. con una mezcla de ácido bromhídrico y ácido acético  
y por ciclizarse una (2-glicilamido-benzoil)-piridi-  
na resultante, de la fórmula general

10.





344604

donde

$R_1$  tiene el mismo significado que antes,

y, si se desea, convertirse en una sal de adición ácida la benzodiazepina obtenida.

5. 2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por ser  $R_1$  y  $R_2$ , en los reactivos, hidrógeno y por ser la cetona que sirve de material de partida un derivado de piridilo-(2).

10. 3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por tratarse la 2-(2-amino-5-trifluorometil-benzoi)-piridina con bromuro de bromoacetilo, tratarse con amoníaco la 2-(2-bromoacetamido-5-trifluorometil-benzoi)-piridina resultante y ciclizarse para formar la 1,3-dihidro-5-(2-piridil)-7-trifluorometil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15. 4. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 25 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

20. Madrid, a 8 de abril de 1965

P.a. JAIME ISERN

P. P.