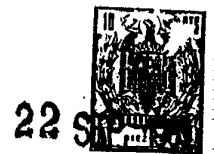


317706



RAN 4008/66

317706

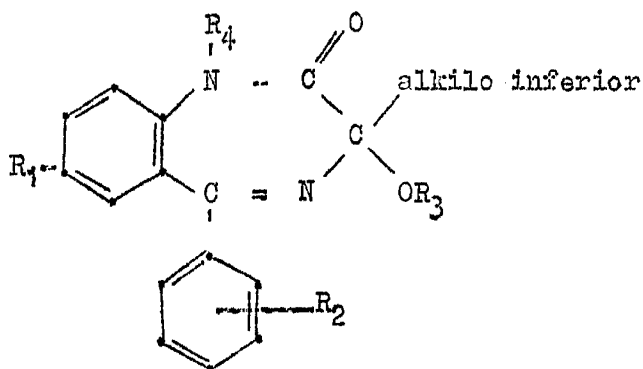
PATENTE  
DE  
INVENCION

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZODIAZEPINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. Société Anonyme, domiciliada en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de benzodiazepina, más particularmente a 3-bisubstituidas-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-onas correspondientes a la fórmula general

5.



POOR  
QUALITY



= 2 =

317706

- donde  $R_1$  y  $R_2$  representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro, amino o ciano,  $R_3$  representa hidrógeno, alkilo inferior, alcanilo inferior, arilo o aralcanilo inferior, y  $R_4$  representa hidrógeno, alkilo inferior o alkenilo inferior.
- 5.

- La expresión "alkilo inferior", tal como aquí se usa, denota grupos hidrocarburos, lo mismo de cadena recta que de cadena ramificada, como metilo, etilo, isopropilo y análogos. La expresión "alkenilo inferior" denota igualmente grupos hidrocarburos insaturados, lo mismo de cadena recta que de cadena ramificada, como alilo, metililo y análogos. La expresión "alcanilo inferior" se refiere a las porciones de ácido carboxílico alifático como acetilo, propionilo, butirilo, isovalerilo y análogos. De igual modo, la expresión "arilo" se refiere a un grupo como benzoilo y análogos. Representativo de un grupo aralcanilo inferior es el fenilacetilo. La expresión "inferior" denota radicales con 7 átomos de carbono a lo sumo.
- 10.
- 15.

- Además de los compuestos de la fórmula I anterior, se abarca también dentro del ámbito de este invento sus sales de adición de ácido. Los compuestos de la fórmula I anterior forman sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido canfosulfónico, el ácido succínico, el
- 20.
- 25.

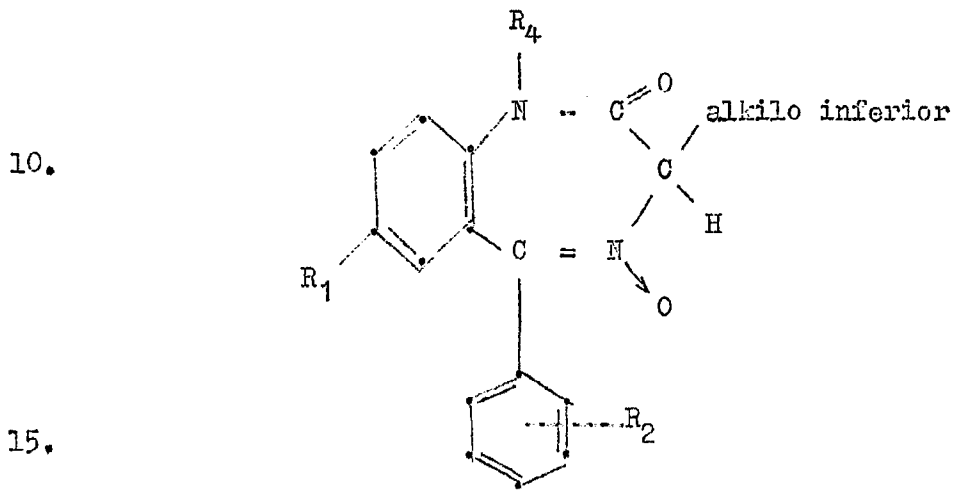


# 317706

ácido maleico, etc.

El invento se refiere también a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general anterior, que consiste en hacer reaccionar un compuesto

5. de la fórmula general



en que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_4$  tienen el mismo significado indicado antes,

20. con un anhídrido de alcanolio inferior, por ejemplo el anhídrido acético, un anhídrido de arolio, como el anhídrido ftálico, un anhídrido de aralcanolio inferior, por ejemplo el anhídrido fenilacético, un sulfuro de dialcanolio inferior, por ejemplo el sulfuro de diacetilo, un sulfuro de diarolio,



317706

- por ejemplo el sulfuro de dibenzoilo, un sulfuro de diaralcanoilo inferior, por ejemplo el sulfuro de fenilacetilo, un haluro de alcanilo inferior, por ejemplo el cloruro de acetilo, un haluro de aroilo, por ejemplo el cloruro de benzoilo,
5. o un haluro de aralcanoilo inferior, por ejemplo el cloruro de fenilacetilo; en tratar el compuesto así obtenido, si se desea, con un agente hidrolizante y/o un alcohol inferior; y en convertir cualquier producto de la reacción, si se desea, en una sal de adición de ácido.
10. En la preparación de los compuestos de la fórmula I anterior en que  $R_3$  es alcanilo inferior, aroilo o aralcanoilo inferior a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula II anterior, se halla inesperadamente, que el átomo de hidrógeno en la posición 3 de la fórmula II anterior
15. queda substituído, mientras su grupo alquílico inferior se mantiene inalterado. La reacción puede efectuarse en cualquier disolvente orgánico inerte de asequibilidad conveniente. Representantes de tales disolventes son la dimetilformamida, la piridina, etc., o en el caso de utilizarse como agente
20. acilante un anhídrido de ácido y un sulfuro de dialcanoilo inferior, el propio anhídrido de ácido o el propio sulfuro de dialcanoilo inferior pueden servir de medio para la reacción. Esto puede desarrollarse a la temperatura ambiente o, si se desea, a temperatura superior o inferior a la ambiente.
25. Los compuestos de la fórmula I anterior en que  $R_3$



- es alcanóilo inferior, aroilo o aralcanóilo inferior, pueden ser convertidos en los correspondientes compuestos en que  $R_3$  es hidrógeno, por hidrólisis. Esta hidrólisis puede realizarse ventajosamente tratando un compuesto de la fórmula I anterior en que  $R_3$  es alcanóilo inferior, aroilo o aralcanóilo inferior, con una solución de cualquier agente hidrolizante apropiado de que se disponga convenientemente. La hidrólisis se lleva a cabo con ventaja a la temperatura ambiente o a temperaturas superiores o inferiores. Sin embargo, como es natural, la temperatura no debe ser tan elevada que cause la descomposición de los productos deseados.
- 5.
- 10.

- Los compuestos de la fórmula I anterior en que  $R_3$  es alquilo inferior pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula I anterior en que  $R_3$  es distinto de alquilo inferior. De conveniencia, tal compuesto de la fórmula I anterior se hace reaccionar con un alcohol inferior de la fórmula  $R_3OH$  en que  $R_3$  es alquilo inferior, para obtener los correspondientes compuestos de la fórmula I anterior en que  $R_3$  es alquilo inferior. Con ventaja, esta reacción se efectúa tratando un compuesto de la fórmula I anterior en que  $R_3$  es hidrógeno, alcanóilo inferior, aroilo o aralcanóilo inferior con un alcohol inferior, utilizando el propio alcohol inferior como disolvente o, en alternativa, utilizando un disolvente inerte como medio para la reacción.
- 10.
- 20.
- 25.



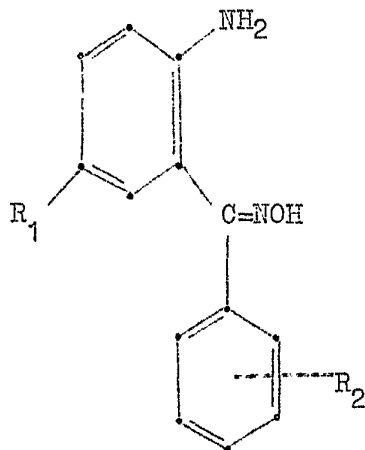
= 6 =

317706

- cia de agua y a la temperatura ambiente, o con mayor ventaja, a temperaturas elevadas. Lo más conveniente es que la reacción con un alcohol inferior se efectúe en reflujo; por ejemplo, en el caso de los alcoholes inferiores de peso molecular bajo, entre unos 60°C y unos 80°C.
- 5.

Los compuestos de la fórmula II anterior pueden prepararse por técnicas usuales, tales como la reacción de una oxima de la fórmula

10.



III

15.

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

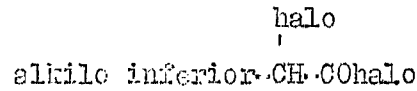


1962

= 7 =

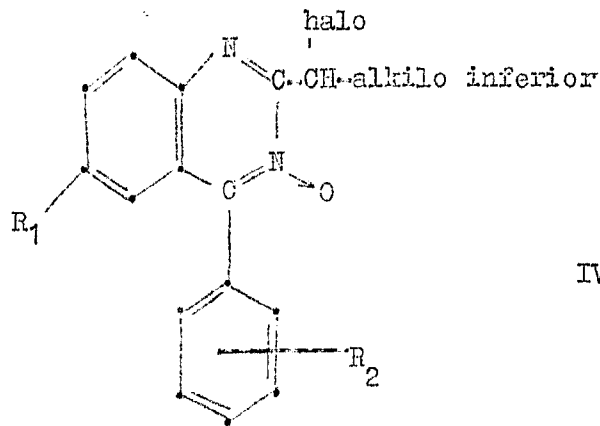
317706

con un haluro de alfa-haloacilo inferior, de la fórmula



5. a fin de obtener un 3-óxido de quinazolina de la fórmula

10.



15.

IV

20.

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

y conversión consecutiva del 3-óxido de quinazolina, así formado, con un material alcalino, como un hidróxido alca-



= 8 =

317706

lino, por ejemplo el hidróxido sódico, para formar un compuesto correspondiente a la fórmula II anterior. Con ventaja, la formación de los compuestos de la fórmula II anterior se realiza en presencia de un disolvente orgánico inerte, como el etanol o análogos.

5.

Los compuestos de la fórmula I son útiles como sedantes, anticonvulsivos y relajadores musculares. Estos compuestos, o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, pueden usarse como medicamentos en forma de prepara-

10.

dos 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

15.

pueden emplearse sustancias que no reaccionen con los compuestos, como agua, gelatina, lactosa, almidones, 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 prepara-

20.

dos farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, emulsiones o suspensiones). Si

25.

se desea, pueden estar esterilizados y/o contener sustancias coadyuvantes, como agentes de preservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener,



en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.

Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, del invento. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

5. EJEMPLO 1.

Se calentó durante 1 hora, en baño de vapor, una suspensión de 2,5 g de 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-3-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 25 cc de anhídrido acético. Al cabo de 40 minutos se observó una solución límpida. Se separó entonces el disolvente por destilación en vacío y el residuo así obtenido se calentó con hexano. Por filtración, se separó 3-acetoxi-7-cloro-1,3-dihidro-3-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 173-175°.

15. Una solución de 2,5 g (7,3 milimoles) de 3-acetoxi-7-cloro-1,3-dihidro-3-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, en 100 cc de etanol, preparada por calentamiento, se enfrió hasta la temperatura ambiente y, agitando, se le añadieron 7,3 cc de hidróxido sódico 1-n. Al cabo de 2½ horas se neutralizó la solución añadiéndole ácido acético y se la concentró en vacío hasta sequedad. El residuo se extrajo con hexano caliente y los extractos hexánicos se combinaron y se decantaron de la pequeña cantidad de sólido que se separó. Concentrando hasta volumen reducido y con



= 10 =

317706

- reposito prolongado cristalizó la 7-cloro-3-oxo-1,3-dihidro-3-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 91-93°. La recrystalización en una mezcla de acetona y agua dio el producto en forma de varillas, fundentes a 163,5-167°.
5. La ulterior cristalización en acetona acuosa elevó el punto de fusión hasta 166-167°.

EJEMPLO 2.

- Se sometió a reflujo durante 20 horas una solución de 5,0 g de 3-acetoxi-7-cloro-1,3-dihidro-3-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (obtenida tal como se ha expuesto en el ejemplo 1) en 250 cc de etanol, que contenía 0,5 cc de ácido acético. Luego se separó el disolvente por destilación en vacío. se disolvió el residuo en cloruro de metileno y se le lavó con carbonato sódico diluido y con agua. Después de secar sobre sulfato sódico y de concentrar hasta sequedad, el residuo obtenido se cristalizó en hexano, con lo que se obtuvo 7-cloro-3-oxo-1,3-dihidro-3-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. La recrystalización en acetona acuosa dio un producto fundente a 166-167°, que resultó idéntico al material que se ha descrito en el ejemplo 1.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 3.

A una suspensión de 4,2 g (12,2 milimoles) de 3-acetoxi-7-cloro-1,3-dihidro-3-metil-5-fenil-2H-1,4-benzo-



- diazepin-2-ona (obtenida tal como se ha expuesto en el ejemplo 1) en 200 cc de metanol se añadieron 12,2 cc de hidróxido sódico 1-n. La solución resultante se mantuvo a la temperatura ambiente durante 16 horas, se neutralizó luego añadiéndole varias gotas de ácido acético y se concentró en vacío hasta sequedad. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno, se le lavó con carbonato sódico diluido y con agua y después se le secó sobre sulfato sódico. Una vez eliminado el disolvente, el residuo obtenido se cristalizó en una mezcla de acetona y hexano. Las aguas madres que quedaron después de separar un material cristalino que se había formado como resultado de dicha cristalización se concentraron hasta sequedad, y el residuo se disolvió en benceno y se adsorbió en 60 g de alúmina neutra, de grado de actividad I. La elución con una mezcla de cloruro de metileno y éter dio 350 mg de un material que cristalizó del hexano dando 7-cloro-1,3-dihidro-3-acetoxi-3-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona bruta, fundente a 157-159°. La recrystalización en hexano elevó el punto de fusión hasta 170-172°.
5. vacío hasta sequedad. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno, se le lavó con carbonato sódico diluido y con agua y después se le secó sobre sulfato sódico. Una vez eliminado el disolvente, el residuo obtenido se cristalizó en una mezcla de acetona y hexano. Las aguas madres que quedaron después de separar un material cristalino que se había formado como resultado de dicha cristalización se concentraron hasta sequedad, y el residuo se disolvió en benceno y se adsorbió en 60 g de alúmina neutra, de grado de actividad I. La elución con una mezcla de cloruro de metileno y éter dio 350 mg de un material que cristalizó del hexano dando 7-cloro-1,3-dihidro-3-acetoxi-3-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona bruta, fundente a 157-159°. La recrystalización en hexano elevó el punto de fusión hasta 170-172°.
10. después de separar un material cristalino que se había formado como resultado de dicha cristalización se concentraron hasta sequedad, y el residuo se disolvió en benceno y se adsorbió en 60 g de alúmina neutra, de grado de actividad I. La elución con una mezcla de cloruro de metileno y éter dio 350 mg de un material que cristalizó del hexano dando 7-cloro-1,3-dihidro-3-acetoxi-3-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona bruta, fundente a 157-159°. La recrystalización en hexano elevó el punto de fusión hasta 170-172°.
15. 350 mg de un material que cristalizó del hexano dando 7-cloro-1,3-dihidro-3-acetoxi-3-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona bruta, fundente a 157-159°. La recrystalización en hexano elevó el punto de fusión hasta 170-172°.

EJEMPLO 4.

20. Se mantuvo a la temperatura ambiente durante una noche una solución de 5,0 g (14,6 milimoles) de 3-acetoxi-7-cloro-1,3-dihidro-3-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (obtenida tal como se ha expuesto en el ejemplo 1) en 250 cc de metanol, que contenía 800 mg (14,8 milimoles)



= 12 =

317706

- de metóxido sódico. Se neutralizó la mezcla con ácido acético y se la concentró en vacío hasta sequedad. El residuo se disolvió en éter, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta sequedad. Se volvió a
5. disolver en éter el producto bruto y se la adsorbió en 100 g de alúmina neutra, de grado de actividad I. La elución con una mezcla de éter y acetona de etilo (75:25) dio el producto bruto de la reacción. Cristalizándolo en hexano, se obtuvo 7-cloro-1,3-dihidro-3-metoxi-3-metil-5-fenil-2H-1,4-
10. benzodiazepin-2-ona, que, después de recristalización en acetona acuosa, resultó tener un punto de fusión de 176-178°, idéntico al del material aislado en el ejemplo 3.

EJEMPLO 5.

15. Se prepararon cápsulas de la composición siguiente, por cápsula:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
3-acetoxi-7-cloro-1,3-dihidro-3-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona	25 mg
Lactosa	150 mg
20. Almidón de maíz	30 mg
Talco	<u>5 mg</u>

Peso total neto 210 mg



El procedimiento para preparar las cápsulas fue el siguiente:

- 1. Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa y el almidón de maíz en una mezcladora apropiada.
- 5. 2. Se combina luego la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora provista de tamiz y cuchillas delanteras.
- 10. 3. El polvo combinado se devuelve a la mezcladora y se añade el talco. La mezcla resultante se combina a fondo.
- 15. 4. Se llenan cápsulas de gelatina de cáscara dura con la mezcla así combinada, utilizando una máquina encapsuladora.

EJEMPLO 6.

Se prepararon pastillas de la composición siguiente, por pastilla:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
3-acetoxi-7-cloro-1,3-dihidro-3-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona	10 mg
Lactosa, seca por aspersion	87 mg
Almidón de maíz	2 mg
Estearato cálcico	<u>1 mg</u>
Peso total	100 mg



El procedimiento para preparar las pastillas fue el siguiente:

5. 1. Se combinaron el ingrediente activo y la lactosa, el almidón de maíz y el estearato cálcico en una mezcladora apropiada.
10. 2. Se comprimió el polvo en una máquina para formar pastillas, de trabajos pesados, a fin de obtener trociscos de 26 mm de diámetro aproximadamente 6 mm de espesor.
15. 3. Se pasaron los trociscos por una máquina desmenuzadora apropiada, a fin de obtener gránulos de 1,2 mm aproximadamente de diámetro, con un mínimo de finos.
4. Se volvió a comprimir la granulación en una máquina formadora de pastillas, utilizando un troquel cóncavo corriente de 6 mm, para formar una pastilla de 100 mg de peso medio.



317706

EJEMPLO 7.

Se preparó una dosificación parenteral de la composición siguiente:

	<u>Ingreiente</u>	<u>Por cc</u>
5.	3-acetoxi-7-cloro-1,3-dihidro-3-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona	5,0 mg
	N,N-dimetilacetamida	0,1 cc
	Etanol	0,1 cc
10.	Alcohol bencílico	0,15 cc
	Agua para inyección c.s. hasta	1 cc

15. El procedimiento para preparar la formulación parenteral fue el siguiente:

20. Se disuelve el ingrediente activo en la N,N-dimetilacetamida, calentando ligeramente para facilitar la disolución. Una vez obtenida ésta, se añaden el alcohol bencílico y el etanol. Luego se agrega despacio el agua para inyección, agitando constantemente, y se ajusta a volumen. Se filtra la solución en un filtro fino de vidrio sinterizado y se la envasa en ampollas de vidrio duro o ambarinas del tamaño

= 16 =

317706<sup>22 81</sup>



deseado. Se gasifica con nitrógeno y se cierran las ampollas. Todas las manipulaciones después de la filtración se efectúan en condiciones asépticas.



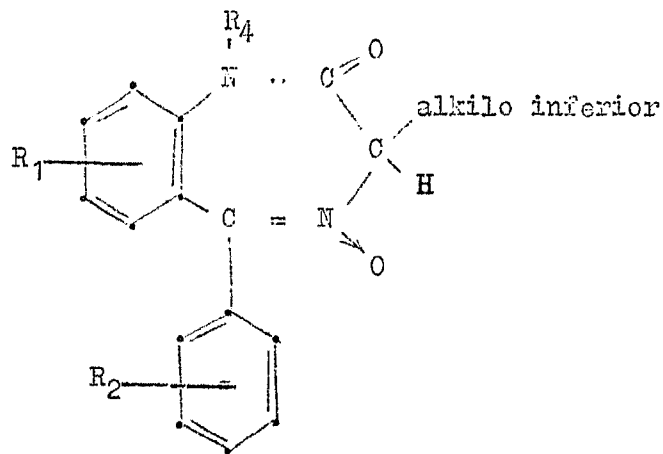
317706

## N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense Serial nº 398 776 del 23 de Septiembre de 1954:

5. 1. Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

10.





= 18 =

**317706**

donde  $R_1$  y  $R_2$  representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nítro, amino o ciano, mientras que  $R_4$  representa hidrógeno, alquilo inferior o alquenilo inferior,

5. con un anhídrido de alcanonilo inferior, un anhídrido de aroilo, un anhídrido de aralcanonilo inferior, un sulfuro de dialcanonilo inferior, un sulfuro de diaroiilo, un sulfuro de diaralcanonilo inferior, un haluro de alcanonilo inferior, un haluro de aroilo o un haluro de aralcanonilo inferior, en
10. tratar, si se desea, el compuesto así obtenido con un agente hidrolizante y/o un alcohol inferior y en convertir, si se desea, cualquier producto de la reacción en una sal de adición de ácido.
15. 2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, en el que un 4-óxido de 7-halo-1,3-dihidro-3-alkilo inferior-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se trata con un anhídrido de alcanonilo inferior, un sulfuro de dialcanonilo inferior o un haluro de alcanonilo inferior.
20. 3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, en el que 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-3-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se trata con anhídrido acético.
4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, en el que el producto obtenido se trata con un alca-



317706

nol inferior, en presencia, si se desea, de un agente hidrolizante.

5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 3, en el que el producto obtenido se trata con etanol, en presencia de hidróxido sódico o ácido acético.

6. Un procedimiento como se define en la reivindicación 4, en el que el producto obtenido se trata con metanol, en presencia de hidróxido sódico que contiene metóxido sódico.

10. 7. Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 19 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 22 de septiembre de 1965

p.a. JAIME ISERN  
p.p.