

332579

RAN 4008/84-02



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

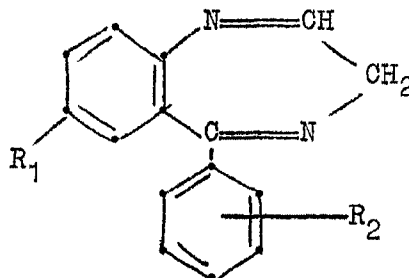
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BEN-
ZODIACEPINA", a favor de la firma suiza F.HOFFMANN-LA ROCHE &
CIE., S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas benzodiazepinas
y a un procedimiento para su preparación. Más particularmente,
el invento se refiere a 1,4-benzodiazepinas de la fórmula

5.



I

10.



5. en la que R_1 es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior o alquilsulfonilo inferior, mientras que R_2 representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro, ciano, amino, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior o alquilsulfonilo inferior,

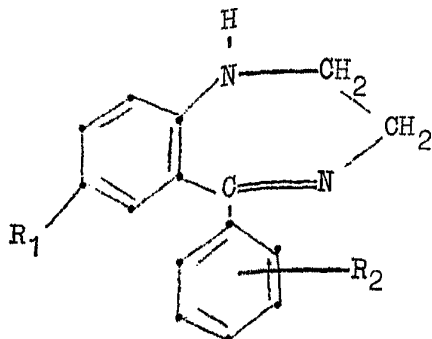
a sus 4-óxidos y a las sales de adición de ácido de dichos
10. compuestos.

Según aquí se usa, la expresión "alquilo inferior" denota grupos hidrocarburos saturados, de cadena recta y de cadena ramificada, como por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo y análogos. La expresión "halógeno" comprende todos
15. los cuatro halógenos, o sea yodo, bromo, flúor y cloro (se prefieren los tres últimos). Las expresiones "alquiltio inferior", "alquilsulfinilo inferior", "alquilsulfonilo inferior" y "alcoxilo inferior" comprenden fracciones moleculares en las que la porción alquílica inferior es tal como se ha definido
20. antes para alquilo inferior, por ejemplo metoxilo, etoxilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo y análogos.

El procedimiento de este invento se caracteriza por tratarse un compuesto de la fórmula general



5.



10.

en la que R_1 y R_2 tienen el significado que se ha expuesto antes,

o un 4-óxido correspondiente, con dióxido de manganeso, en condiciones anhidras, y transformarse el producto obtenido, si se desea, en una sal de adición de ácido.

Los compuestos de la fórmula I anterior y sus 4-óxidos se preparan por oxidación de las 1,2-dihidro-1,4-benzodiazepinas de la fórmula II y los 4-óxidos correspondientes, es decir, introducción de un enlace doble en la posición 1,2.

20. La oxidación se lleva a cabo haciendo reaccionar con dióxido de manganeso en condiciones anhidras, de preferencia a temperaturas elevadas. Se la puede efectuar convenientemente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo hidrocarburos aromáticos, como el benceno y análogos. Los disolventes preferidos son los que forman azeótropos con el agua. Una gama preferida de temperatura para la reacción es la que abarca desde más



o menos la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

- Los nuevos compuestos de este invento tienen utilidad farmacéutica. Más específicamente, son útiles como agentes
5. anticonvulsivos y relajadores de la musculatura. Se los puede administrar por vía interna, por ejemplo oral o parenteral, con dosis ajustada a los requerimientos individuales. Se los puede componer en formas de administración farmacéutica convencionales, sólidas o líquidas, tales como dispersiones, cápsulas,
 10. las, emulsiones, suspensiones, pastillas, etc., y se los puede combinar con vehículos convencionales, sólidos o líquidos, como el almidón de maíz, la lactosa, la carboximetilcelulosa, etc. Forman sales de adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como el ácido acético, el ácido succínico,
 15. el ácido málico, el ácido halohídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, etc. Sus sales de adición de ácido pueden ser convertidas en la base libre, a partir de sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente, o en sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente, mediante técnicas con-
 20. vencionales, por ejemplo mediante neutralización y luego, si se desea, reacción con un ácido farmacéuticamente aceptable.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento. Todas las temperaturas están señaladas en grados centígrados, y todos los puntos de fusión están corregidos.



E J E M P L O 1.

- Se eliminó la porción principal del agua contenida en 100 g de dióxido de manganeso comercial (obtenido de
5. General Metallic Oxides Co., Tipo N° 37) por ebullición de una suspensión agitada en 1 litro de benceno, bajo un separador de agua y durante 2 horas. A esta suspensión caliente se añadieron 10 g de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina. Después de agitar y calentar en reflujo esta mezcla
10. bajo el separador de agua durante 6 horas, se eliminó el dióxido de manganeso por filtración, se concentró el filtrado en vacío y se cristalizó el residuo en una mezcla de éter y hexano, lo que dio 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, fundente a 97-98°. Mediante dos cristalizaciones en acetato de
15. etilo, el compuesto se obtuvo en forma de prismas blancuzcos, fundentes a 101-104°.

E J E M P L O 2.

20. Se secó una suspensión de 300 g de dióxido de manganeso comercial (General Metallic Oxides, Tipo 37) en 3 litros de benceno mediante agitación y ebullición bajo una trampa de agua, durante 4.1/2 horas. Se añadieron a esta suspensión 30 g de 4-óxido de 7-cloro-1,2-dihidro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina y se sometió la mezcla a ebullición y agitación durante
- 25.



- 2 horas, bajo el separador de agua. Se dejó enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, durante la noche, y luego se separó por filtración el dióxido de manganeso. Concentrando el vacío el filtrado bencénico, quedó 4-óxido de 7-cloro-5-
5. -fenil-3H-1,4-benzodiacopina, fundente a 159-161°. Una muestra analítica se obtuvo en forma de prismas blancos, fundentes a 159-161°, por recristalización en acetato de etilo.

EJEMPLO 3.

10.

- Se secó por calentamiento bajo una trampa de agua, durante 4 horas, una mezcla de 200 g de dióxido de manganeso precipitado, comercial (General Metal Oxides) y 600 cc de benceno. Se añadieron a esta mezcla 5 g (17 milimoles) de
15. clorhidrato de 2,3-dihidro-5-fenil-7-trifluorometil-1H-1,4-benzodiacopina y se prosiguió el calentamiento durante 5.1/2 horas, bajo el separador de agua. Se dejó la mezcla en reposo durante la noche y luego se separó por filtración el dióxido de manganeso. El filtrado se concentró en vacío hasta obtener
20. un aceite amarillo. La 5-fenil-7-trifluorometil-3H-1,4-benzodiacopina contenida en este aceite no necesita aislarse, pero puede tratarse ulteriormente con 50 cc de éter y 5 cc de cloruro de hidrógeno metanólico 7-n. El sólido amarillo que se separó fue recristalizado en metanol/éter, lo que dio
25. clorhidrato de 7-trifluorometil-2,3-dihidro-2-metoxi-5-fenil-



1965

-1H-1,4-benzodiacopina, de punto de fusión 180-188° (descomposición). Otra recristalización más en metanol/éter dio agujas amarillas, de punto de fusión 179-181° (descomposición).

5. E J E M P L O 4.

Se preparó tal como se indica más abajo una formulación para cápsulas que contonia los ingredientes siguientes:

10.	7-Cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiacopina (o su 4-óxido)	10 mg
	Lactosa	165 mg
	Almidón de maíz	30 mg
	Talco	<u>5 mg</u>
15.	Peso total	210 mg

En una mezcladora apropiada, se mezclaron la sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz, se combinó todavía la mezcla por medio de una máquina desmonuzadora, se devolvió a la mezcladora el polvo combinado, se añadió el talco y se combinó a fondo. Luego se envasó la mezcla en cápsulas de gelatina de cáscara dura.



EJEMPLO 5.

Se preparó tal como se indica más abajo una formulación para pastillas que contenía los ingredientes siguientes:

5.	7-Cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina (o su 4-óxido)	10 mg
	Dihidrato de fosfato dicálcico, sin moler	190 mg
	Almidón de maíz	24 mg
	Estearato de magnesio	<u>1 mg</u>
10.	Poso total	225 mg

En una máquina desmenuzadora se mezclaron la sustancia activa y el almidón de maíz y esta mezcla previa se combinó luego con fosfato dicálcico y la mitad del estearato magnésico, se pasó por una máquina desmenuzadora y se formó en trociscos. Estos se pasaron por un tamiz N° 2A y se añadió el resto del estearato magnésico. Luego se mezcló bien el conjunto y se lo comprimió en pastillas.

20. EJEMPLO 6.

Se preparó tal como se indica más abajo una formulación parenteral que contenía los ingredientes siguientes:



	7-Cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina (o sus 4-óxido)	5,1 mg
	Propilenglicol	0,4 cc
	Alcohol bencílico (sin benzaldehido)	0,015 cc
5.	Etanol al 95%	0,10 cc
	Benzoato sódico	48,8 mg
	Acido benzoico	1,2 mg
	Agua para inyección	c.s. hasta 1,0 cc.

10. Se disolvió la sustancia activa en el alcohol bencílico y se añadieron el propilenglicol y el etanol.

Se disolvió el ácido benzoico en la solución y se añadió a ésta el benzoato sódico disuelto en agua para inyección (30% del volumen final). Se ajustó la solución al volumen final con agua para inyección, se la filtró en un filtro de candelilla,

15. se la envasó en ampollas del tamaño apropiado, se gasificó con nitrógeno, se cerraron las ampollas y se mantuvieron éstas en la autoclave durante 30 minutos.

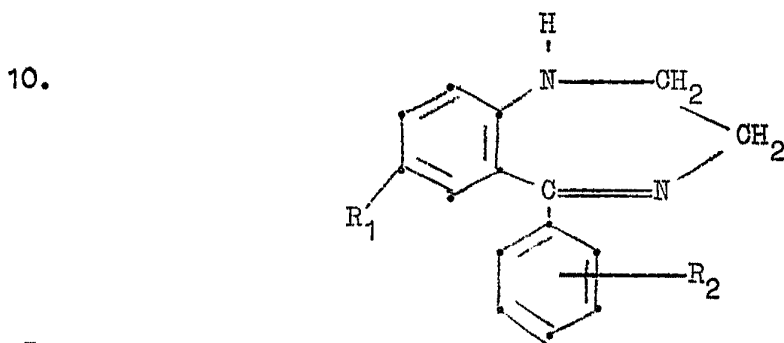
= . =



N O T A

Hecha la descripción del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense núm. 502.383, depositada el 22 de Octubre de 1.965.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiacopina, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula general



en la que R_1 representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxilo infe-



- rior, nitro, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior o alquilsulfonilo inferior, mientras R_2 representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro, ciano, amino, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior o alquilsulfonilo inferior,
5. o un 4-óxido correspondiente, con dióxido de manganeso, en condiciones anhidras, y por transformarse el producto obtenido, si se desea, en una sal de adición de ácido.
10. 2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse como material de partida 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina.
3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse como material de partida 4-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina.
15. 4. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina.
20. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 11 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 21 OCT. 1966

p. a.

JAIME ISERN

JA

Firmado: JOSE RODRIGUEZ