

380557

P.- 44,874

24 NOV 1972



Case 1/337, 365,372

Stammanmeldung

(Verf. a)

380557

MEMORIA DESCRIPTIVA

RECEIVED
RELACIONE
607 AGI
d R

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C. H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

con domicilio en Ingelheim/Rhein, República Federal
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
BENZODIAZEPINA"

(Clase Internacional: C07d)

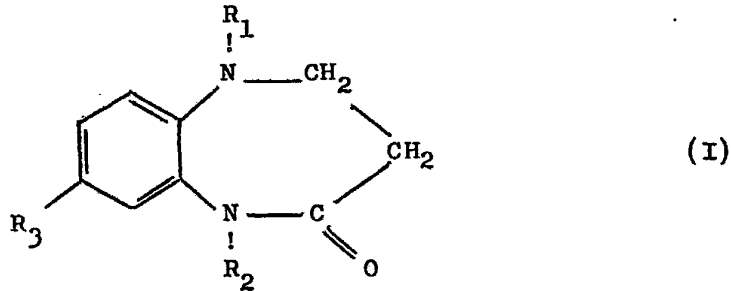
380557

17 ENE.



El invento concierne a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I

5



10

en la que R_1 significa hidrógeno, un radical alcoholo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado con 1 a 6 átomos de carbono, un radical alcoholo con 2 a 3 átomos de carbono sustituido por un grupo hidroxilo en posición omega, un grupo cicloalcoholmetilo con 3 a 6 átomos de carbono en el anillo;

15

R_2 significa un grupo alfa-piridilo o un grupo fenilo, de los cuales el último puede estar sustituido en posición orto por un átomo de halógeno o un grupo nitro o trifluorometilo; y

20

R_3 significa hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, trifluorometilo, nitro o ciano; así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

25

Los nuevos compuestos pueden ser preparados del siguiente modo:

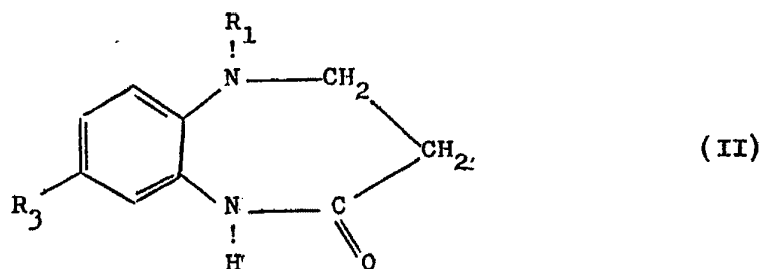
Arilación o heteroarilación de benzodiazepinas de la fórmula general II

380557

11 BRE ST



5



10

en la que R_1 posee los significados arriba citados, y R_2 y R_3 tienen los significados arriba citados, con un halogenuro de arilo de la fórmula general III



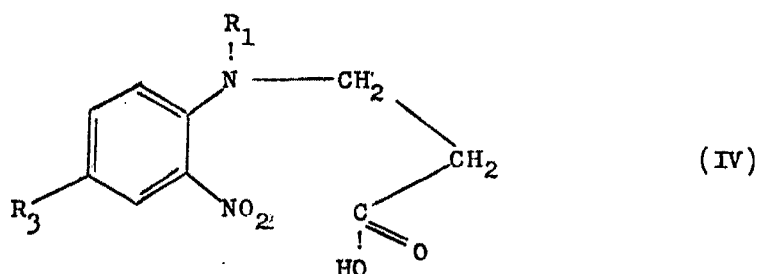
15

en la que R_2 tiene los significados arriba citados y X representa un átomo de halógeno. La arilación tiene lugar en presencia de cobre y acetato alcalino por calentamiento, eventualmente en un autoclave. Como favorable se ha mostrado la adición de sales de cobre monovalente, CuO , una base orgánica débil, tal como piridina, y/o la utilización de un disolvente que no reacciona con los componentes de la reacción, tal como xileno.

20

Los compuestos de la fórmula II pueden ser preparados a partir de compuestos de la fórmula IV

25



30

380557



11 11 1971

en la que los radicales R_1 y R_3 tienen los significados arriba citados, reduciendo su grupo nitro con Zn/ácido clorhídrico, cerrándose en general al mismo tiempo el anillo de diazepina. Cuando se utilizan otros agentes reductores el cierre de anillo se puede llevar a cabo posteriormente, eventualmente de acuerdo con el modo de procedimiento descrito en b). Los compuestos de la fórmula VIII, en los que R_3 representa el grupo nitro, pueden ser reducidos selectivamente con sulfuro de amonio.

10 Los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar por su parte por adición de ácido acrílico a las 2-nitroanilinas adecuadamente sustituidas.

15 Los compuestos de la fórmula I, pueden formar de acuerdo con su estructura de amina-amida sales por adición de ácido monobásicas. Componentes ácidos apropiados para ello son por ejemplo hidrácidos halogenados, ácido sulfúrico y ácido metánsulfónico.

20 Los compuestos de acuerdo con el invento, así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles constituyen valiosos medicamentos con efecto predominantemente tranquilizante así como productos intermedios para la preparación de éstos. Se han de resaltar especialmente los compuestos en los que R_1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo o alquenilo con 1 a 5

25 átomos de carbono, R_2 significa un grupo fenilo u otro-clorofenilo, y R_3 significa un átomo de cloro o de bromo o un grupo nitro, ciano o trifluorometilo.

30 Como dosis para la administración de los nuevos compuestos de la fórmula general I se proponen 0,5 hasta 50 mg, preferiblemente 1 a 25 mg, como dosis individual,

380557

11012



y 5 a 150 mg como dosis diaria.

Los compuestos que se pueden obtener de acuerdo con el invento pueden ser administrados solos o en combinación con otras sustancias activas de acuerdo con el invento, eventualmente también en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas tales como agentes espasmolíticos o psicofármacos. Formas de administración apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, zumos, emulsiones o polvos dispersables. Tabletas adecuadas pueden obtenerse por ejemplo mezclando la o las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes de disgregación, tales como fécula de maiz o ácido algínico, tales como almidón o gelatinas, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para lograr el efecto de liberación retardada, tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo).

Las tabletas pueden consistir también en varias capas.

Correspondientemente, se pueden preparar grageas revistiendo núcleos producidos análogamente a las tabletas con agentes utilizados usualmente en revestimientos para grageas, por ejemplo colodión o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede constar también de varias capas. Del mismo modo, también la envoltente para grageas pueden constar de varias capas para lograr un efecto de liberación retar-

380557



dada, pudiéndose utilizar las sustancias auxiliares arriba citadas en el caso de las tabletas.

Los zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas de acuerdo con el invento pueden
5 contener adicionalmente también un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclomato, glicerina o azúcar así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas, tales como vainillina o extracto de naranjas. Pueden contener además sustancias auxiliares de suspensión o
10 agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa de sodio, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como para-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección se preparan de manera usual, por ejemplo añadiendo agentes de conservación,
15 tales como para-hidroxibenzoatos, o estabilizadores, tales como sales alcalinas del ácido etilendiaminotetraacético y son cargadas en frascos o ampollas para inyección.

Las cápsulas que contienen una o varias sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden
20 ser preparadas por ejemplo mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulándolas en cápsulas de gelatina.

Supositorios apropiados pueden ser preparados
25 por ejemplo mezclando con excipientes previstos para ello, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento, sin limitar su extensión.



Ejemplo 1: 7-cloro-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepín-4-ona.

10 g de 7-cloro-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepín-4-ona son calentados a 160°C durante 6 horas en autoclave junto con 25 ml de bromobenceno, 50 ml de piridina, 10 g de polvo de cobre, 1 g de cloruro de cobre monovalente y 10 g de acetato de potasio. Después de esto, se filtra con succión sobre Kieselgur, se lava con cloruro de metileno, se concentra por evaporación en vacío, se mezcla con 50 ml de amoníaco concentrado y se extrae por agitación con cloruro de metileno. Se seca con sulfato de magnesio, se concentra en vacío, se purifica con carbón activo y se cristaliza con cloruro de metileno/éter isopropílico. Rendimiento: 8,5 g (61%). P. de f. 166-168°C. El punto de fusión del clorhidrato se encuentra entre 158 y 161°C.

Ejemplo 2: 7-bromo-1-hidroxi-etil-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepín-4-ona.

6 g de 7-bromo-1-hidroxi-etil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepín-4-ona son puestos en ebullición bajo reflujo durante 3 horas bajo vigorosa agitación con 20 ml de bromobenceno, 20 ml de dimetiléter de dietiléndiglicol, 6 g de acetato de potasio, 1 g de cloruro de cobre monovalente y 6 g de óxido de cobre divalente. Después de terminada la reacción se añade carbón, se filtra con succión en caliente sobre Kieselgur se lava posteriormente con cloruro de metileno, se concentra en vacío y se recrystaliza en metanol. Rendimiento: 3,4 g (51%). P. de f. 153-154°C.

De acuerdo con estos ejemplos se prepararon los siguientes compuestos.

380557

11 E.E.



Ejemplo Nº	R ₁	R ₂	R ₃	P. de f. °C	
3	H	C ₆ H ₅	H	166 - 67	
4	H	o-Cl-C ₆ H ₄	Cl	186 - 87	
5	5	H	o-NO ₂ -C ₆ H ₄	Cl	171 - 72
6	H	C ₆ H ₅	CF ₃	152 - 53	
7	H	o-Cl-C ₆ H ₄	CF ₃	134	
8	H	alfa-piridilo	CF ₃	150 - 52	
9	H	o-HO ₂ -C ₆ H ₄	CF ₃	156	
10	10	H	C ₆ H ₅	NO ₂	241
11	H	o-Cl-C ₆ H ₄	NO ₂	232 - 33	
12	H	o-CF ₃ -C ₆ H ₄	Cl	132 - 33	
13	H	o-NO ₂ -C ₆ H ₄	NO ₂	233 - 35	
15	14	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ -\text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C ₆ H ₅	NO ₂	170 - 71
15	15	-CH ₂ -CH-CH ₂	C ₆ H ₅	CF ₃	144 - 45
16	16	-C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	NO ₂	160 - 62
17	17	-(CH ₂) ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	Cl	125 - 26
20	18	-CH ₂ -CH-CH ₂	C ₆ H ₅	Cl	138 - 39
19	19	-CH ₂ -CH-CH ₂	C ₆ H ₅	NO ₂	126 - 27
20	20	-CH ₂ -C-CH	o-Cl-C ₆ H ₄	NO ₂	168 - 170
25	21	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \\ -\text{CH}_2-\text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2 \end{array}$	C ₆ H ₅	NO ₂	127
22	22	-CH ₂ -CH-CH-CH ₃	C ₆ H ₅	NO ₂	135 - 37
23	23	-(CH ₂) ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	NO ₂	125 - 26
24	24	-(CH ₂) ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	143 - 45
25	25	-CH ₃	C ₆ H ₅	NO ₂	123 - 25
30	26	-CH ₃	C ₆ H ₅	CF ₃	91 - 92



Ejemplo Nº	R ₁	R ₂	R ₃	P. de F. #C
	H	o-F-C ₆ H ₄	Cl	159 - 60
	H	o-Br-C ₆ H ₄	Cl	186 - 88
5	H	C ₆ H ₅	CN	175 - 80
	H	C ₆ H ₅	CN	192 - 93
	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	C ₆ H ₅	NO ₂	Aceite
	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	C ₆ H ₅	NO ₂	114 - 15
	-CH ₂ -C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₅	NO ₂	Aceite
10	-CH ₃	C ₆ H ₅	Br	122 - 24
	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	C ₆ H ₅	Br	141 - 42
	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	C ₆ H ₅	Br	130 - 31
	*(CH ₂) ₅ -CH ₃	C ₆ H ₅	Br	144 - 45
15	-CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	C ₆ H ₅	Br	123 - 24
	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	C ₆ H ₅	CP ₃	88 - 89
	-CH ₃	o-NO ₂ -C ₆ H ₄	Cl	176 - 78
	H	C ₆ H ₅	Br	183 - 85
20	-CH ₂ -CH-CH ₂	C ₆ H ₅	Br	158 - 60
	-CH ₂ -CH-CH-CH ₃	C ₆ H ₅	Br	129 - 30
	-CH ₂ -CH ₂ -CH	C ₆ H ₅	NO ₂	188 - 93
	-CH ₂ -CH ₂ -CH	C ₆ H ₅	Cl	155 - 57
	CH ₃	C ₆ H ₅	Cl	137 - 139
25	CH ₃ -CH=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅	NO ₂	135 - 137
	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅	Cl	138 - 139
	HO-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅	CF ₃	91 - 92
	HO-CH-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅	Br	161 - 163

380557

ATENCION



Ejemplos de administración farmacéutica

1.- Grageas.

Un núcleo para grageas contiene:

5	a) 1-alil-7-cloro-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona	5,0 mg
	Lactosa	28,5 mg
	Fécula de maíz	15,0 mg
	Gelatina	1,0 mg
10	Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
		50,0 mg
	b) 1-alil-7-nitro-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona	5,0 mg
	Lactosa	28,5 mg
15	Fécula de maíz	15,0 mg
	Gelatina	1,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
		50,0 mg
	c) 1-(2'-butenil)-7-nitro-5-fenil-1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-ona	5,0 mg
20	Lactosa	28,5 mg
	Fécula de maíz	15,0 mg
	Gelatina	1,0 mg
25	Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
		50,0 mg



	d)	7-nitro-5-fenil-1H-2,3,4,5-		
		tetrahidro-1,5-benzodiazepin-		
		-4-ona	5,0	mg
		Lactosa	28,0	mg
5		Fécula de maíz	15,0	mg
		Gelatina	1,0	mg
		Estearato de magnesio	0,5	mg
			<hr/>	
			50,0	mg
	e)	7-cloro-1-n-propil-5-fenil-1H-		
		2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzo-		
		diazepin-4-ona	5,0	mg
		Lactosa	28,5	mg
		Fécula de maíz	15,0	mg
		Gelatina	1,0	mg
25		Estearato de magnesio	0,5	mg
			<hr/>	
			50,0	mg
	f)	5-(orto-clorofenil)-7-cloro-		
		1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-ben-		
		zodiazepin-4-ona	5,0	mg
20		Lactosa	28,5	mg
		Fécula de maíz	15,0	mg
		Gelatina	1,0	mg
		Estearato de magnesio	0,5	mg
			<hr/>	
			50,0	mg

25 Preparación: La mezcla de la sustancia activa con lactosa y fécula de maíz es granulada junto con una solución acuosa al 10% de gelatina a través de un tamiz con 1mm. de anchura de malla, es secada a 40°C y nuevamente es triturada a través de un tamiz. El granulado así obtenido

30 es mezclado con estearato de magnesio y es comprimido. Los

380557

11 ENE



núcleos así obtenidos son revestidos de modo usual con una envoltente que es aplicada con ayuda de una suspensión acuosa de azúcar, dióxido de titanio, talco y goma arábica. Las grageas cabadas son pulidas con ayuda de cera de abejas. Peso final de las grageas: 100 mg.

2.- Supositorios.

Un cono para supositorios contiene:

- 5
- a) 7-nitro-5-(2-clorofenil)-1H-
2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzo-
10 diazepin-4-ona 5,0 mg
- Masa para supositorios (por
ejemplo Witepsol W 45; una mezcla
de triglicéridos) 1695,0 mg
- 15 b) 1-alil-7-cloro-5-fenil-1H-
2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzo-
diazepin-4-ona 5,0 mg
- Masa para supositorios (por ejemplo
Witepsol W 45; una mezcla de trigli-
20 céridos) 1695,0 mg

Preparación: La sustancia finamente pulverizada es introducida con agitación, con ayuda de un homogeneizador de inmersión, en la masa para supositorios fundida y enfriada a 40°C. La masa es colada en moldes ligeramente enfriados de modo previo a 35°C.

25

Esta solicitud que corresponde a las presentadas en la República Federal Alemana el 11 de junio de 1969, con el número P 19 29 656.1; República Federal Alemana el 30 13 de febrero de 1970, con el número P 20 06 600.6; y Re-

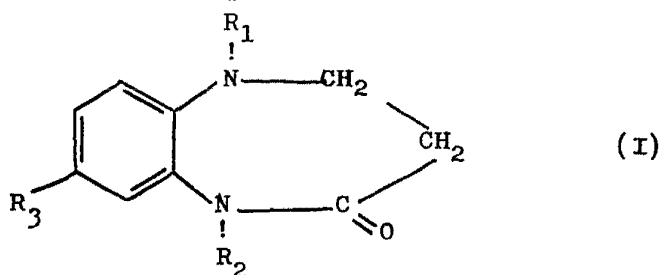


pública Federal Alemana el 23 de abril de 1970, bajo el número P 20 19 627.4, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina de la fórmula general I



25 en la que R_1 significa hidrógeno, un radical alcoholo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, con 1 a 6 átomos de carbono, un radical alcoholo con 2 a 3 átomos de carbono sustituido por un grupo hidroxilo en posición omega, un grupo cicloalcoholmetilo con 3 a 6 átomos de carbono en el anillo; R_2 significa un grupo alfa-piridilo o un

30

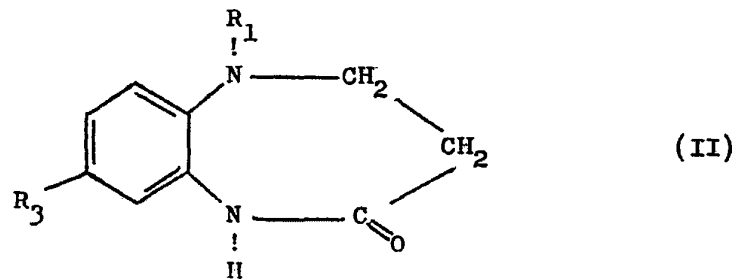
21-11-72

380557



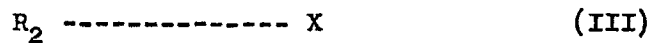
grupo fenilo, de los cuales el último puede estar sustituido en posición orto por un átomo de halógeno o un grupo nitro o trifluorometilo; y R_3 significa hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, trifluorometilo, nitro o ciano; así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se arila o heteroarila una benzodiazepinona de la fórmula general II

10



15

en la que R_1 posee los significados arriba indicados, y R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, con un halogenuro de arilo de la fórmula general III



20

En la que R_2 tiene los significados arriba indicados y X representa un átomo de halógeno, y porque eventualmente se transforman los productos finales, obtenidos según el procedimiento indicado, en sus sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas.

25

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción tiene lugar en presencia de cobre y acetato alcalino, eventualmente con adición de sales de cobre monovalente o CuO .

30

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la mezcla de reacción es hecha

380557 2



1972

reaccionar por calentamiento, eventualmente en autoclave.
ve.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque a la mezcla de reacción se añade una base orgánica débil.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4, caracterizado porque la reacción tiene lugar en un disolvente que no reacciona con los componentes de la reacción.

6.- Procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 NOV. 1972

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder

21-11-72
LFG/.