

425329

16 ABR. 1974

P.- 57.049

Case 1/426
We/Hg
Verfahren b)
Div.

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de C. H. BOEHRINGER SOHN

Int. Cl.²:

C07D

entidad alemana

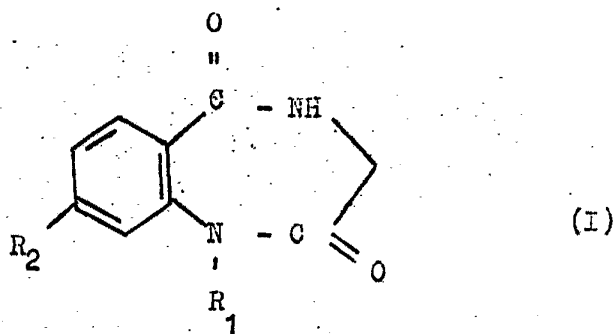
establecida en D-6507 Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS
1-ARIL-3H-1,4-BENZODIAZEPIN-2,5-(1H,4H)-DIONAS"

(Clase Internacional C07d)

**POOR
QUALITY**

El invento concierne a nuevas 1-aril-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-(1H,4H)-dionas de la fórmula general



10

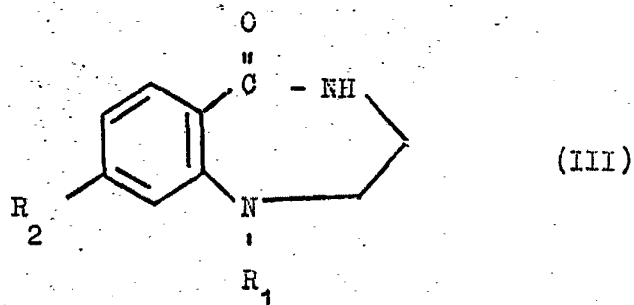
En esta fórmula:

R₁ significa un radical fenilo, que eventualmente está sustituido por un átomo de bromo; y

15 R₂ significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo trifluorometilo, nitro, amino, ciano o hidroxilo.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados: por oxidación de un compuesto de la fórmula general

20



25

en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados.

El procedimiento transcurre con utilización de agentes oxidantes apropiados tales como ácido crómico/ácido sulfúrico, permanganato de potasio o dióxido de manganeso activado.

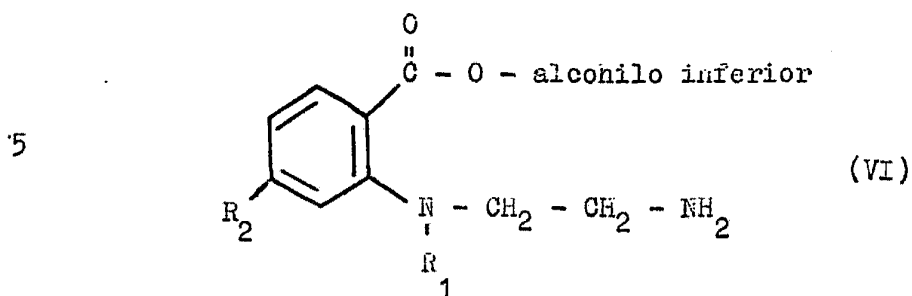
Para la oxidación con ácido crómico/ácido sulfúrico y permanganato de potasio se han acreditado especialmente disolventes miscibles con agua, que por su parte no pueden ser oxidados en las condiciones de reacción antes indicadas, por ejemplo acetona, metil-etilcetona, ácido acético glacial, dioxano, tetrahidrofurano o mezclas de estos disolventes.

La oxidación con dióxido de manganeso activado se puede llevar a cabo además de ello también de buena manera utilizando acetato de etilo, dietiléter, cloruro de metileno o cloroformo.

La temperatura de reacción a utilizar depende de la sustancia de partida en cada caso empleada y varía en general entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente seleccionado.

La síntesis de las 1-aril-3,4-dihidro-(2H,5H)-1,4-benzodiazepin-5-onas de la fórmula general III empleadas como sustancia de partida puede efectuarse por cierre de anillo del compuesto de anillo abierto corres-

pondientemente sustituido de la fórmula



10 esto está descrito en la solicitud de patente alemana
P 21 65 310.

De acuerdo con el procedimiento antes descrito
pueden obtenerse, por ejemplo, los siguientes productos
finales:

- 15 8-cloro-1-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-(1H,4H)-diona;
8-bromo-1-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-(1H,4H)-diona;
8-bromo-1-(para-bromofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-
-(1H,4H)-diona;
8-cloro-1-(orto-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-
-(1H,4H)-diona;
20 8-cloro-1-(orto-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-
-(1H,4H)-diona;
8-amino-1-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-(1H,4H)-diona;
8-trifluorometil-1-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-
-(1H,4H)-diona;
25 8-ciano-1-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-(1H,4H)-diona;

8-hidroxi-1-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-(1H,4H)-
-diona;

8-nitro-1-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-(1H,4H)-diona.

5 Los productos finales de la fórmula general
I, obtenidos tal como se ha descrito precedentemente,
son nuevos. Poseen intensas propiedades psicosedantes
y anticonvulsivas, junto con una muy pequeña toxicidad
y deben encontrar utilización como agentes tranquili-
zantes.

10 Como dosis para la administración de los nue-
vos compuestos de la fórmula general I se proponen
las de 1 a 50 mg, preferiblemente 5 a 25 mg como dosis
individual y las de 10 a 150 mg como dosis diaria.

15 Los compuestos que pueden obtenerse según el
invento pueden administrarse sólo o en combinación
con otras sustancias activas de acuerdo con el invento,
eventualmente también en combinación con otras sustan-
cias farmacológicamente activas diferentes tales como
agentes espasmolíticos o psicofármacos. Formas de ad-
20 ministración apropiadas son por ejemplo tabletas, cáps-
ulas o polvos dispersables. Tabletadas adecuadas pueden
obtenerse por ejemplo mezclando la o las sustancias
activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo
agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de
25 calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregan-

tes, tales como fécula de maíz o ácido algínico, aglutinantes, tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio y talco y/o agentes para lograr un efecto de liberación retardada, tal como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo).

Las tabletas pueden consistir también en varias capas.

De modo correspondiente se pueden producir grageas revistiendo núcleos preparados de modo análogo a las tabletas con agentes usualmente utilizados en revestimientos para grageas, por ejemplo coloidón o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en varias capas. De igual modo, la envoltura de grageas, con el fin de lograr un efecto de liberación retardada, puede consistir en varias capas, pudiendo utilizarse las sustancias auxiliares arriba citadas en el caso de las tabletas.

Las cápsulas que contienen la o las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden prepararse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulando en cápsulas de gelatina.

Los siguientes Ejemplos sirven para explicar el invento con mayor detalle.

Ejemplo 1

8-cloro-1-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-(1H,4H)-diona

5 2,5 g de 8-cloro-1-fenil-3,4-dihidro-(2H,5H)-
-1,4-benzodiazepin-5-ona son disueltos en 250 ml de
acetona. A la temperatura ambiente se añaden 5 ml de
una solución de 2,7 g de óxido de cromo hexavalente,
2,3 ml de ácido sulfúrico concentrado, y se completa
10 con agua destilada hasta 10 ml de solución. Se deja
reaccionar ulteriormente durante una hora más con agi-
tación a la temperatura ambiente, se filtra con succión
sobre Kieselgur y se lava posteriormente con acetona.
Se concentra por evaporación en vacío y se cristaliza
15 el residuo en acetonitrilo.

Rendimiento: 2,4 g = 88% de la teoría de p.
de f. 244-245°C.

Análogamente al modo de trabajo arriba des-
crito se obtuvieron además los siguientes productos
20 finales:

| <u>Ejemplo</u> | <u>R₁</u> | <u>R₂</u> | <u>p. de f. °C</u> |
|-----------------|------------------------------------|----------------------|--------------------|
| 2 | C ₆ H ₅ | Br | 261-262 |
| 3 | p-Br-C ₆ H ₄ | Br | 280-281 |
| 4 | C ₆ H ₅ | HO | 170-71 |
| 25 5 | C ₆ H ₅ | CN | |

| Ejemplo | R ₁ | R ₂ | p. de f. °C |
|---------|-------------------------------|-----------------|-------------|
| 6 | C ₆ H ₅ | NH ₂ | 255-287 |
| 7 | C ₆ H ₅ | NO ₂ | 222-223 |
| 8 | C ₆ H ₅ | CF ₃ | 249-257 |

5

Ejemplos de administración farmacéutica

a) Grageas

1 núcleo para grageas contiene:

8-cloro-1-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-

-2,5-(1H,4H)-diona 5,0 mg

10 Lactosa 28,5 mg

Fécula de maíz 15,0 mg

Gelatina 1,0 mg

Estearato de magnesio 0,5 mg

50,0 mg

15

Preparación:

La mezcla de la sustancia activa con lactosa y fécula de maíz es granulada con una solución acuosa al 10% de gelatina a través de un tamiz con 1 mm de anchura de mallas, es secada a 40°C y nuevamente triturada a través de un tamiz. El granulado así obtenido es mezclado con estearato de magnesio y es comprimido. Los núcleos así obtenidos son revestidos de manera usual con una envoltente, que es aplicada con ayuda de una suspensión acuosa de azúcar, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. Las grageas terminadas son pulidas

25

con cera de abejas.

b) Tabletas.

8-trifluorometil-1-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-

| | | |
|---|-----------------------|-------------|
| | -2,5-(1H,4H)-diona | 3 mg |
| | Lactosa | 50 mg |
| 5 | Fécula de maíz | 32 mg |
| | Almidón soluble | 4 mg |
| | Estearato de magnesio | <u>1 mg</u> |
| | | 90 mg |

Preparación:

10

La sustancia activa y el estearato de magnesio son granulados con una solución acuosa del almidón soluble, el granulado es secado y mezclado íntimamente con lactosa y fécula de maíz. La mezcla es luego comprimida para formar tabletas de 90 mg de peso, cada una de las cuales contiene 3 mg de sustancia activa.

15

c) Supositorios

1 supositorio contiene:

| | | |
|----|--|------------------|
| | 8-cloro-1-(orto-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-(1H,4H)-diona | 5,0 mg |
| 20 | Masa para supositorios | <u>1695,0 mg</u> |
| | | 1700,0 mg |

Preparación:

25

La sustancia finamente pulverizada es incorporada con ayuda de un homogeneizador de inmersión en

la masa para supositorios fundida y enfirada a 40°C. La masa es colada a 35°C en moldes ligeramente enfriados de modo previo.

5 La presente solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, con fecha 29 de Diciembre de 1.971, bajo el Número P 21 65 311.2, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

15

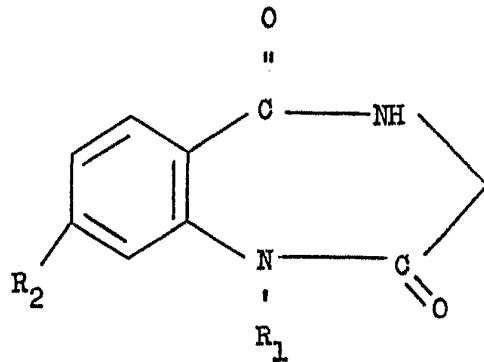
20 Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 1-aril-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-(1H,4H)-dionas

de la fórmula general

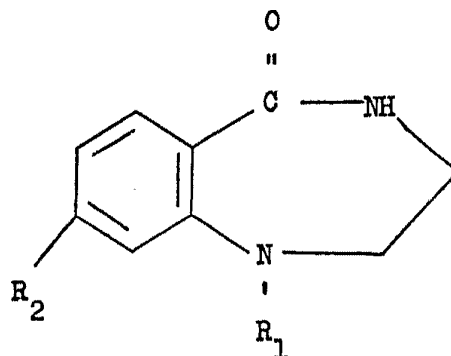
5



10

en donde R_1 significa un radical fenilo, que eventual-
mente está sustituido por un átomo de bromo; y R_2
significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bro-
mo o un grupo trifluorometilo, nitro, amino, ciano o
hidroxi, caracterizado porque se oxida una solución de
un compuesto de la fórmula general:

20



25

12-4-76

5
10
en la que R_1 y R_2 tienen el significado anteriormente
indicado, preferiblemente en disolventes miscibles con
agua, como acetona, metiletilcetona, ácido acético gla-
cial, dioxano, tetrahidrofurano o mezclas de estos di-
solventes o acetato de etilo, dietiléter, cloruro de
metileno o cloroformo, por medio de agentes oxidantes
fuertes, como ácido crómico/ácido sulfúrico, permanga-
nato potásico o dióxido de manganeso activado, preferi-
blemente a temperaturas comprendidas entre 20°C y la
temperatura de ebullición del disolvente empleado.

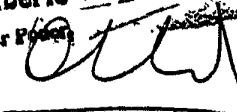
2ª.- Un procedimiento para la preparación de
nuevas 1-aril-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-(1H,4H)-dionas.

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

15
Esta Memoria consta de doce hojas escritas a
máquina por una sola cara.

15 ABR. 1976

Madrid,
P.A.

Alberto de ~~Estimosa~~
Por ~~Firma~~


12-4-76
RTA/JAR.