

REGISTRO TECNICA
SOCIACION P.C.
CLASE C-07 A-61
SUBCLASE D K

P.- 45.762

POS-23105

Div.

383581

Memoria descriptiva



para solicitar **PATENTE DE INVENCION** por 20 años

a nombre de **SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LTD.**

entidad / ~~de nacionalidad~~ japonesa

con domicilio en 15, Kitahama-5-chome, Higashi-ku, Osaka
Japón

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR NUEVOS DERIVADOS DE
1,4-BENZODIAZEPINA SUSTITUIDOS EN POSICION 1"
(Clase Internacional C07d)



12 SEP 1971

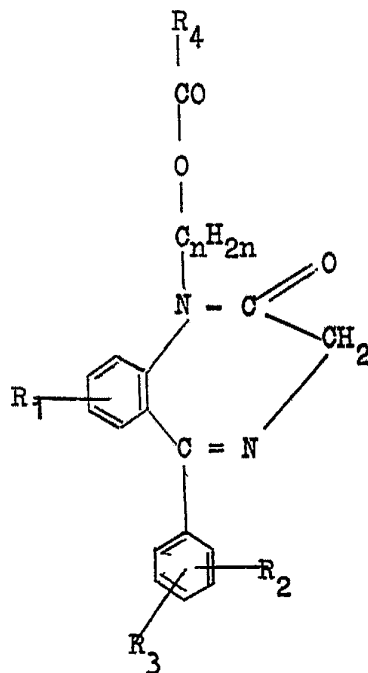
La presente invención se refiere a nuevos derivados de benzodiazepina, y sales de los mismos. — Más en particular, la invención se refiere a nuevos derivados de benzodiazepina representados por la fórmula:

5

10

15

20



(I)

25

donde R_1 representa hidrógeno, halógeno, nitro o trifluorometilo; R_2 y R_3 representan, cada uno, hidrógeno, cloro, bromo, alcoholo C_1-C_4 o trifluorometilo; R_4 representa alcoholo C_1-C_4 ; y n representa un entero de 1 a 3; y a sales de los mismos; y a un procedimiento para prepararlos y al uso farmacéutico de los mismos.

30

En los compuestos representados por la anterior fórmula (I), entre los ejemplos de halógenos se incluyen el átomo de cloro, bromo, yodo y fluor, y entre

383587

los ejemplos de alcoholos C_1-C_4 se incluyen los grupos -- metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terco-butilo. El grupo $-C_nH_{2n}-$ representa un grupo alcoholeno rectilíneo o ramificado, que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y se incluye, por ejemplo, el metileno, etileno, 1-metil-etileno, 2-metiletileno y trimetileno.

Los autores de la presente invención han hallado que, sorprendentemente, los compuestos representados por la fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y orgánicos, tienen valiosas propiedades farmacológicas, en particular excelentes actividades tranquilizadoras, sedantes, de relajación muscular, espasmolíticas y potenciadoras de hexobarbital.

Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos y útiles derivados de benzodiazepina, y sales de los mismos, que tienen excelentes propiedades farmacológicas. Otro objeto es proporcionar un procedimiento para producir tales nuevos y útiles derivados de benzodiazepina, y sales de los mismos. Otro objeto es proporcionar una composición farmacéutica que contiene tales nuevos y útiles derivados de benzodiazepina, o sales de los mismos. Otros objetos y méritos de la presente invención serán evidentes por las siguientes descripciones.

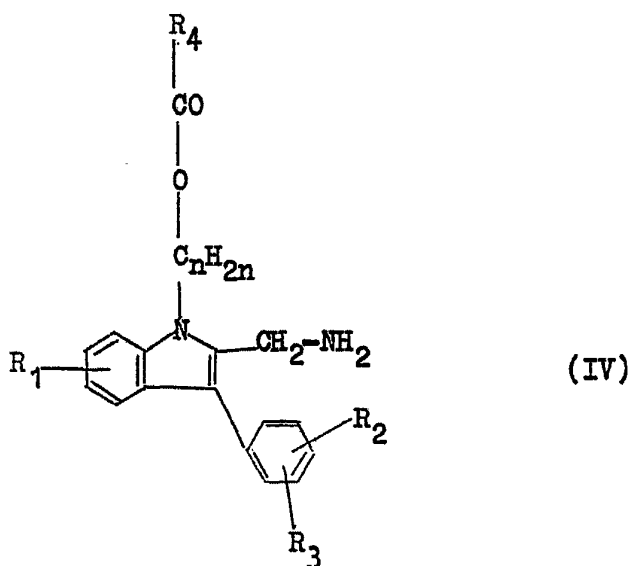
Para alcanzar estos objetos, la presente invención proporciona nuevos derivados de benzodiazepina representados por la fórmula (I), y sales de adición de ácido de los mismos.

385587



Según la presente invención, los nuevos -
derivados de benzodiazepina representados por la fórmula
la (I) se pueden preparar por una variedad de métodos.

Un método para preparar derivados de ben-
zodiazepina de fórmula (I) comprende tratar con un agen-
te oxidante derivados de 2-aminometilindol representa-
dos por la fórmula



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n son según se han definido an-
tes, o sales de adición de ácido de los mismos. Entre
los ejemplos de sal de adición de ácido se incluyen el
clorhidrato, bromhidrato, sulfato o fosfato. Entre los
agentes oxidantes para este procedimiento se incluyen,
por ejemplo, el ozono, peróxido de hidrógeno, perácidos
(por ejemplo ácidos perbórmico, peracético y perbenzoí-
co), ácido crómico y permanganato potásico, pero sin li-
mitarse a los compuestos citados. En general, la reac-

583587



1250

5 ción avanza fácilmente a temperatura ambiente, pero la temperatura puede ser mayor o menor, por ejemplo de 0° C a aproximadamente 100° C, o el punto de ebullición de los disolventes, preferiblemente de 10 a 60° C, según sea necesario para efectuar el control deseado de la reacción, y la temperatura de reacción varía según el agente oxidante empleado. El agente oxidante preferido es el ácido crómico o el ozono. La reacción se efectúa preferiblemente en presencia de un disolvente. La elección de disolvente depende del agente oxidante empleado, y se elige del grupo que consta de agua, acetona, tetracloruro de carbono, ácido fórmico, ácido acético, ácido sulfúrico y similares. El agente oxidante se usa en cantidad estequiométrica, o mayor.

15 Cuando la oxidación se efectúa usando ácido crómico en presencia de ácido acético, es preferible que el ácido crómico pueda ser usado en cantidad de 2 a 3 veces mayor que la equimolar, y la reacción se puede efectuar a temperatura ambiente. Se disuelve o suspende un derivado de 2-aminometilindol en el disolvente, y se añade el agente oxidante a la solución o suspensión, con agitación.

20 Cuando la oxidación se efectúa usando ozono, la reacción se efectúa preferiblemente a temperatura ambiente. Se disuelve o suspende un derivado de 2-aminometilindol en el disolvente, tal como ácido fórmico, ácido acético, tetracloruro de carbono o similares, y el oxígeno ozonizado es hecho burbujear en la solución o suspensión, con agitación.

30 El derivado de benzodiazepina deseado - -



5 puede ser separado de la mezcla de reacción en forma cruda, por extracción, con o sin neutralización previa, - y por evaporación a sequedad. El producto se purifica - más, si se desea, por recristalización con un disolvente adecuado, tal como etanol, isopropanol o similares, - según un método normal.

10 Los derivados de benzodiazepina de fórmula (I) así obtenidos forman sales por adición de ácido, - farmacéuticamente aceptables, con ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido canforsulfónico, ácido etanosulfónico, - ácido ascórbico, ácido láctico, y similares.

15 Los derivados de benzodiazepina de fórmula (I), o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, son útiles como sedantes, relajadores musculares, hipnóticos y anticonvulsivos.

20 Como ilustración, la 1-(beta-acetoxietil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona - y 1-(beta-acetoxietil)-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona muestran potentes actividades anticonvulsiva, relajadora muscular y potenciadora de hexobarbital, con una toxicidad mínima.

25 Las benzodiazepinas, o sus sales, de la presente invención pueden ser administradas parenteral - u oralmente, en formas de dosis terapéuticas, con dosis ajustadas a las necesidades individuales, es decir, en - forma de dosis sólidas o líquidas tales como tabletas, -



12 SEP

grageas, cápsulas, suspensiones, soluciones, elixires y similares.

5 La invención se ilustra más mediante los siguientes ejemplos de realizaciones preferidas de la misma, que se presentan con fines de ilustración, y no se destinan a limitar el ámbito de la invención.

EJEMPLO

10 Una solución de 1 g de anhídrido crómico en 1 ml de agua es añadida a una mezcla de 1 g de clorhidrato de 1-(beta-acetoxietil)-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol y 20 ml de ácido acético. La mezcla es agitada durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es diluida con agua, basificada con agua amoniacal y sometida a extracción con éter. Los extractos etéreos son combinados y secados sobre sulfato sódico, y luego se elimina el disolvente. El residuo es cromatografiado en gel de sílice, en cloroformo, eluyendo con cloroformo, dando 1-(beta-acetoxietil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. El clorhidrato, obtenido de la manera usual con cloruro de hidrógeno etéreo, es recristalizado con metanol acetona, dando prismas incoloros, p. de f. 193-195° C (descomposición).

15

20

25

30 De forma similar se obtienen los siguientes compuestos: 1-(beta-acetoxietil)-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 1-(beta-acetoxietil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, -

383587

12 SEP 70



1-(beta-acetoxietil)-5-fenil-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4
 -benzodiazepin-2-ona, 1-(beta-acetoxietil)-5-fenil-7-
 nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 1-(beta-
 acetoxietil)-5-fenil-7-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-
 5 1,4-benzodiazepin-2-ona, 1-(beta-acetoxietil)-5-fenil-
 6- (u 8) -cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,
 1-(beta-acetoxietil)-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihid-
 dro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 1-(beta-acetoxietil)-
 5-(o-bromofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiaze-
 10 pin-2-ona, 1-(beta-acetoxietil)-5-(o-clorofenil)-7-ni-
 tro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 1-(beta-
 acetoxietil)-5-(o-tolil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-ben-
 zodiazepin-2-ona, 1-(beta-propioniloxietil)-5-fenil-7
 -cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 1-(beta-
 15 propioniloxietil)-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-
 2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 1-(beta-butiriloxietil)-5-
 fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, --
 1-(beta-acetoxipropil)-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-di-
 hidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 1-acetoximetil-5-(o-
 20 clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,5-benzodiazepin-2-
 ona, 1-(alfa-acetoxietil)-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-
 -dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 1-(gamma-acetoxi-
 propil)-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2 H-1,4-
 benzodiazepin-2-ona, 1-(gamma-acetoxipropil)-5-fenil-7
 25 -cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 1-(gam-
 ma-acetoxipropil)-5-(o-tolil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-
 1,4-benzodiazepin-2-ona, 1-(beta-acetoxietil)-5-(p-clo-
 rofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-
 ona, 1-(beta-isobutiriloxietil)-5-(o-clorofenil)-7-clo-
 30 ro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 1-(beta-iso-

383587



butiriloxietil)-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 1-(beta-valeriloxietil)-5-(o-clorofenil)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

- 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:

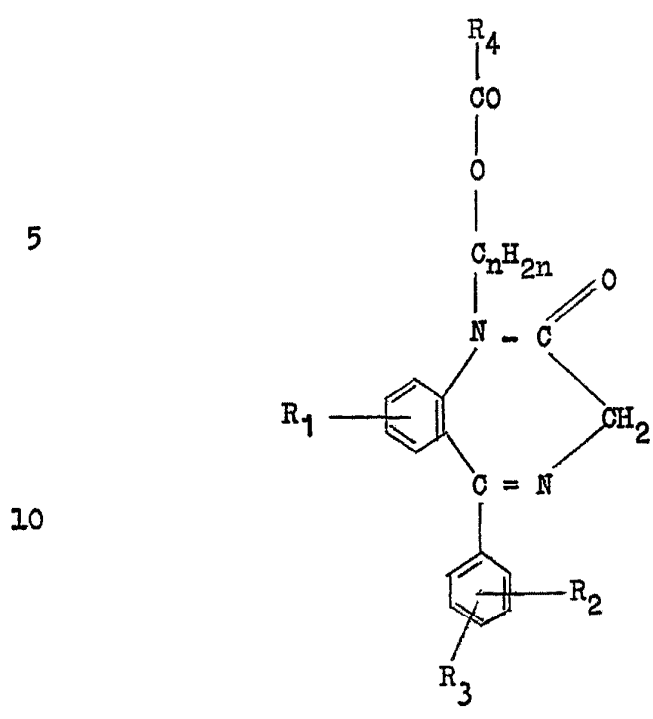
1.- Un procedimiento para producir nuevos derivados de 1,4-benzodiazepina sustituidos en posición 1, representados por la fórmula:

24.10.70

- 9 -

383587

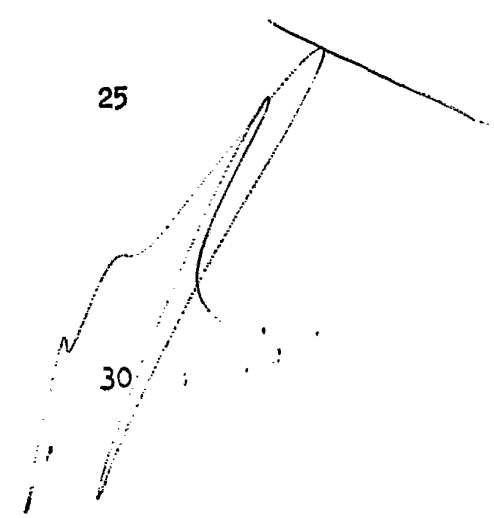
12 SEP 11 1970



15

20

donde R_1 representa hidrógeno, halógeno, nitro o trifluorometilo; R_2 y R_3 representan, cada uno, hidrógeno, cloro, bromo, alcoholo $C_1 - C_4$ o trifluorometilo; R_4 representa alcoholo $C_1 - C_4$; y n representa un entero de 1 a 3; o sales de adición de ácido de los mismos, que comprende hacer reaccionar con un agente oxidante - un derivado de 2-aminometilindol, representado por la fórmula:

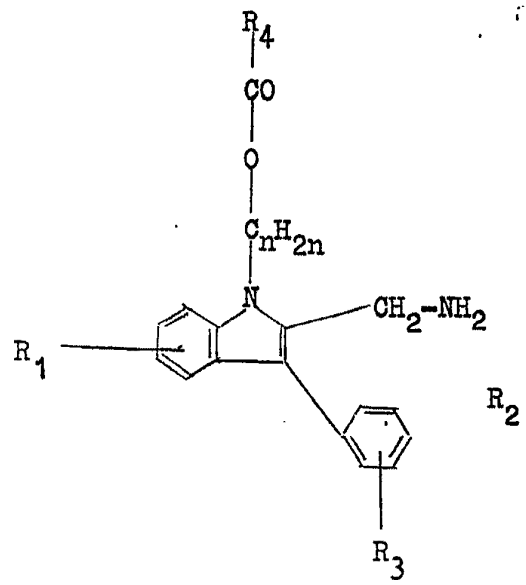


385587

3-9-70



5
10



15

donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n son según se han definido en la reivindicación 1, o una sal por adición de ácido del mismo.

20

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la reacción del derivado de 2-aminometilindol con el agente oxidante se efectúa en presencia de un disolvente inerte.

25

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, donde el agente oxidante es ozono, peróxido de hidrógeno, perácido, ácido crómico o permanganato potásico.

30

4.- Un procedimiento para producir nuevos derivados de 1,4-benzodiazepina sustituidos en posición 1.

[Handwritten signature or scribble]

381 587



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

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

5

Madrid,

12 SEP. 1970

P.A.

Alcalde de Madrid
por poder. *[Signature]*



3-9-70

SOC.

- 12 -

385587