

40 1889



Int. Cl.²: C07D//A61K

P-53.542

Case 984-11

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C
CLASE _____
SUBCLASE _____

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por VEINTE años

a nombre de SCHERICO LTD.

entidad suiza

establecida en Töpferstrasse 5, 6000 Lausana,
Suiza

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS
DE BENZODIAZEPINA"

(Clase Internacional C07d)

17.1.74

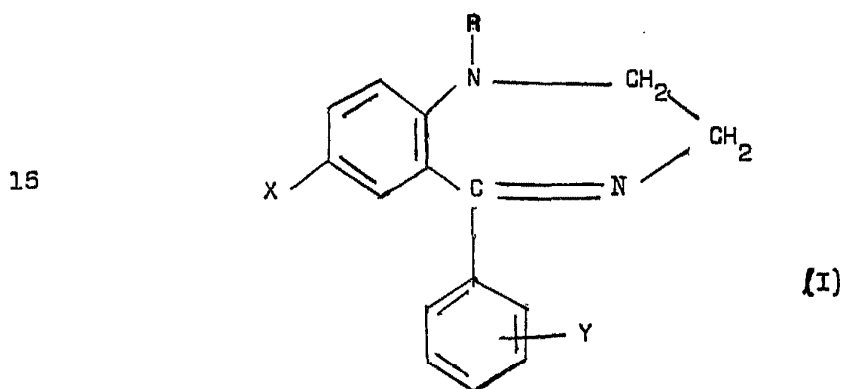
401889



La presente invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de 2,3-dihidro-5-aril-1H-1,4-benzodiazepina, de los 4-óxidos y las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos.

5 Los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención afectan los sistemas nerviosos centrales mamíferos y en particular, son útiles como agentes contra la ansiedad, sedantes, relajantes de los músculos y anti-espasmódicos.

10 Los compuestos preparados de acuerdo con esta invención son aquellos que tienen la fórmula general:



20 y 4-óxidos y sales aceptables farmacéuticamente de dichos compuestos, en donde en la fórmula X es halógeno, trifluorometilo o nitro; Y representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxilo inferior; y R es un grupo polifluor-alquilo inferior.

25 Como se emplea aquí, la expresión "alquilo inferior" se refiere a tanto radicales de hidrocarburo de cadena rec

401889



ta y ramificada que tienen hasta 6 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo y similares. La expresión "alcoxilo inferior" incluye radicales -O-alquilo inferior en donde la porción de alquilo inferior es como se describe precedentemente, tal como metoxilo, etoxilo, propoxilo y similares. La expresión "halógeno" como se emplea aquí, comprende fluor, cloro, bromo y yodo. Cloro es el sustituyente X preferido y orto-fluor es el sustituyente Y preferido.

La expresión "polifluor-alquilo inferior" se refiere a radicales de alquilo inferior substituidos con más de un radical fluor e incluye tales porciones como 2,2,2-trifluoroetil, trifluormetil, 2,2,3,3,3-pentafluorpropilo y similares. En una realización prevenida de la presente invención la porción de pilifluor-alquilo inferior tiene dos átomos de alfa hidrógeno, es decir, R_fCH_2 - en donde R_f es polifluoralquilo. Más preferiblemente, R_f es trifluormetilo, es decir, R representa un grupo 2,2,2-trifluoretilo.

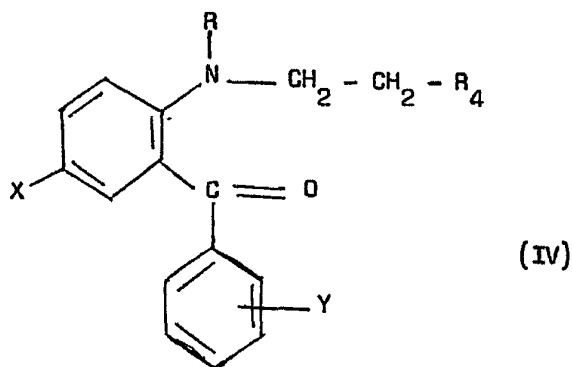
Los compuestos pueden utilizarse en la forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Tales sales incluyen aquellas formadas de manera convencional con ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido fórmico, ácido succínico, ácido maléico, ácido p-toluensulfónico y similares.

El procedimiento de la invención se caracteriza

401889



en que se somete a una condensación intramolecular un compuesto de la fórmula general (IV)



donde X, Y y R son como se define precedentemente, siendo R₄ un grupo amínico libre o protegido; y porque el compuesto así obtenido de la fórmula (I), si se desea, se transforma en 4-óxido; y porque el compuesto así obtenido de la fórmula (I) o su 4-óxido se aísla como tal o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

15

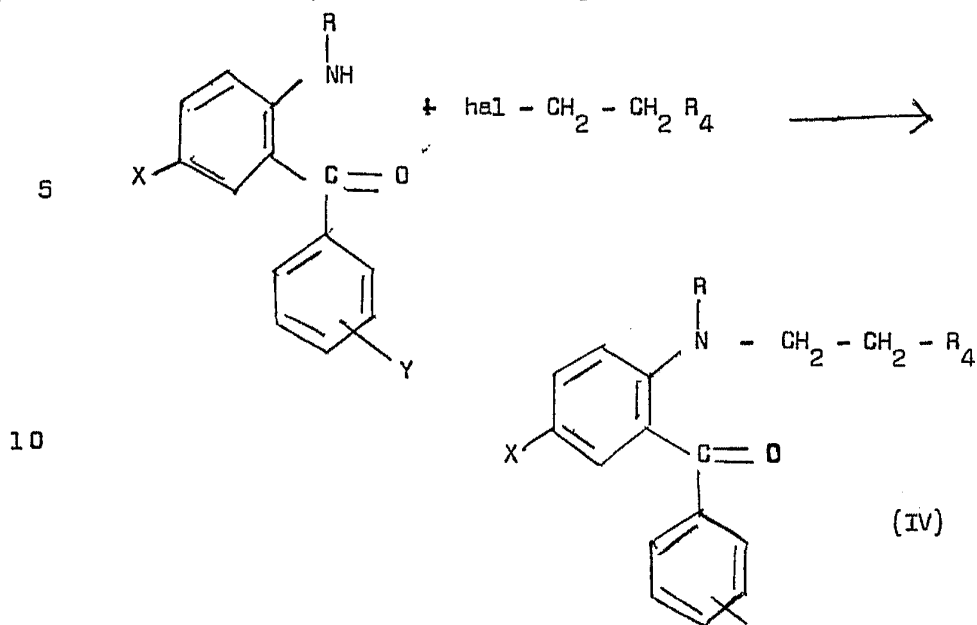
De preferencia R₄ representa un grupo amínico protegido mediante residuos de ácido hidrolizables, tal como benzoilo, ftaloilo, tosilo, alcanilo inferior y similares. La hidrólisis se realiza de preferencia en un medio ácido, en donde una realización preferida utiliza ácidos minerales, tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente, pero se prefiere que se verifique al calentar en un disolvente orgánico inerte. Los compuestos de partida de la fórmula general (IV) pueden obtenerse, como se ilus-

20

25



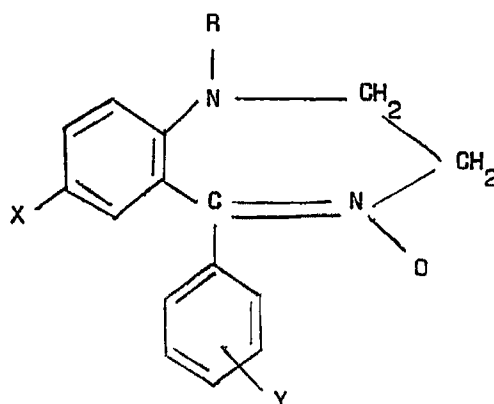
tra en el esquema de reacción siguientes:



donde hal representa halógeno, de preferencia bromo. Reactivos de beta-acilaminoetilo preferidos son los compuestos tal como beta-bromoetilbenzamida, beta-bromoetilftalimida, o bromuro de beta-toxilaminoetilo y bromuro de beta-aminoetilo. La reacción se realiza en un disolvente orgánico inerte, tal como piridina a temperaturas elevadas.

Los 4-óxidos de los compuestos de la fórmula I pueden representarse por la fórmula

401889



5

donde X, Y y R son como se definió precedentemente. Estos 4-óxidos pueden prepararse mediante la oxidación controlada de los compuestos de la fórmula (I) empleando, por ejemplo un perácido, tal como ácido m-cloroperbenzónico.

10

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos representativos de la presente invención.

Ejemplo 1.-

Preparación de 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina.-

15

Se calienta una solución de 1,5 g de N-[2-(4-cloro-2-benzoil-N¹-(2,2,2-trifluoroetil)-anilino)etil]benzamida en una mezcla de 10 cc de ácido clorhídrico concentrado y 20 cc de etanol en un baño de vapor durante 30 horas. Luego se diluye la mezcla de reacción con agua y se extrae con cloruro de metileno. Se descarga la fase orgánica. La capa acuosa se vuelve alcalina con hidróxido de sodio y se extrae nuevamente con cloruro de metileno. La capa orgánica resultante se seca y se concentra hasta sequedad en vacío. Se obtiene luego de cristalización con éter de petróleo 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, punto de

20

25

17.1.74

401889



pararse 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-(o-clorofe-
nil)-1H-1,4-benzodiazepina, 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluo-
retil)-5-(p-trifluormetilfenil)-1H-1,4-benzodiazepina, 7-cloro-
-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-(m-nitrofenil)-1H-1,4-ben-
5 zódiazepina, 7-nitro-2,3-dihidro-1-trifluormetil-5-(p-toluil)-
-1H-1,4-benzodiazepina, y 7-trifluormetil-2,3-dihidro-1-(2,2,3,-
-3,3-pentafluorpropil)-5-(m-anixil)-1H-1,4-benzodiazepina.

Como se ha mencionado antes, los compuestos de
la fórmula general I, sus 4-óxidos y sus sales farmacéuticamente
10 aceptables ejercen un efecto en el sistema nervioso central de
mamíferos según se determina por evaluación farmacológica nor-
mal y como tales son útiles como tranquilizantes o agentes contra
la ansiedad. Adicionalmente exhiben valiosas propiedades anti-
esasmódicas y relajantes de los músculos. En ensayos farmacoló-
15 gicos se han observado diferencias significantes entre dosis
tranquilizantes y relajantes de los músculos y dosis que causan
daños neurológicos, por ejemplo ataxia. La relación terapéutica
es significadamente mayor en los compuestos de la presente inven-
ción que aquella observada en compuestos análogos anteriormente
20 conocidos en la materia.

25

17.1.74

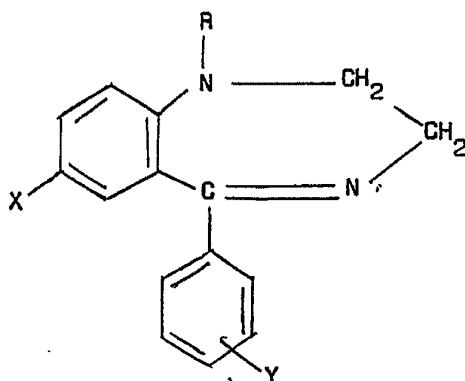
401889



REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se pre
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Inven
ción en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las
reivindicaciones siguientes:

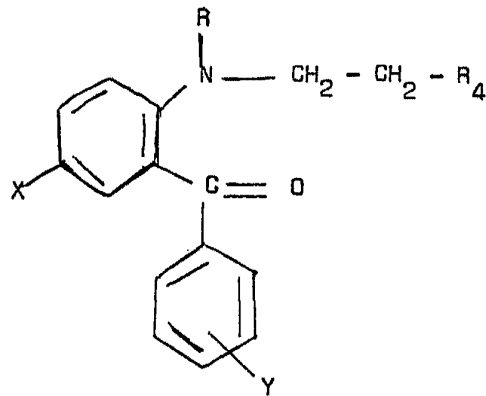
10 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos
compuestos de benzodiazepina que tienen la fórmula general (I)



20 de sus 4-óxidos, y de las sales de ambos, donde en la fórmula X
representa halógeno, trifluormetilo o nitro; Y representa halóge
no, hidrógeno, trifluormetilo, nitro, hidroxilo, alquilo infe
rior o alcoxilo inferior; y R es un grupo de polifluor-alquilo
inferior, caracterizado en que se somete a una condensación intra
25 molecular un compuesto de la fórmula general

17.1.74

401889



10

15

donde R, Y y X son como se ha definido antes; siendo R₄ un grupo amínico libre o protegido; y porque el compuesto así obtenido de la fórmula (I), si se desea, se transforma en su 4-óxido; y porque el compuesto así obtenido de la fórmula (I) o su 4-óxido se aísla como tal en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

20

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado en que la condensación intramolecular del compuesto de la fórmula (IV) se realiza de 20°C a 100°C en un disolvente orgánico inerte.

25

3^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a ó 2^a, caracterizado en que se utiliza como material de partida un compuesto, donde X es cloro.

30

4^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 3^a, caracterizado en que se utiliza como ma-

17.1.74

401889



terial de partida un compuesto, donde R es 2,2,2-trifluoretilo.

5ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado en que se utiliza como material de partida un compuesto, donde Y es hidrógeno o flúor, de preferencia o-flúor.

6ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado en que se utiliza como material de partida un compuesto, donde X es cloro, R es 2,2,2-trifluoretilo e Y es hidrógeno.

7ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado en que se utiliza como material de partida un compuesto, donde X es cloro, R es 2,2,2-trifluoretilo e Y es o-flúor.

8ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado en que un compuesto de la fórmula general (I) se transforma en su 4-óxido.

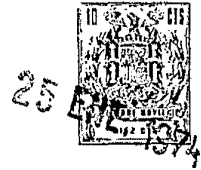
9ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª y 8ª, caracterizado en que un compuesto de la fórmula general (I) o su 4-óxido se transforma en la sal farmacéuticamente aceptable.

10ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de benzodiazepina.

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

17.1.74

401889



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

Pe

5

Madrid, 25 ENE. 1974
P.A. Alberto de Elizaburu
Por rodar *Arta*

10

15

20

25

17.1.74

TM=