

401890

CASE 984 - 17

Int. Cl.: C07D, A61K



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

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS DE BENZODIACEPINA", a favor de la firma suiza SCHERICO LTD. residente en LUCERNA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

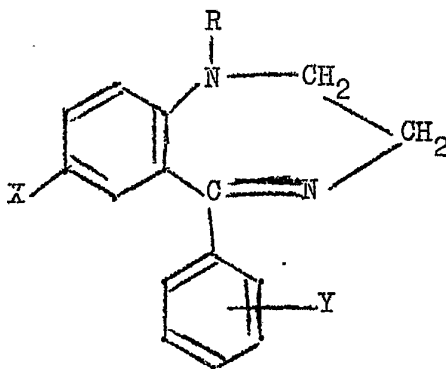
5. Los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención afectan los sistemas nerviosos y centrales mamíferos y en particular, son útiles como agentes contra la ansiedad, sedantes, relajantes de los músculos y antiospasmódicos.
10. Los compuestos preparados de acuerdo con la pre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

POOR
QUALITY



sente invención son aquellos que tienen la fórmula general:

5.



(I)

10.

y 4-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables 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 de polifluor-alquilo inferior.

15.

Como se emplea aquí, la expresión "alquilo inferior" se refiere a radicales de hidrocarburo tanto de cadena recta como 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 define 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.

20.

25.

30.

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-trifluoroetilo, trifluorometilo, 2,2,3,3,3-pentafluorpropilo y

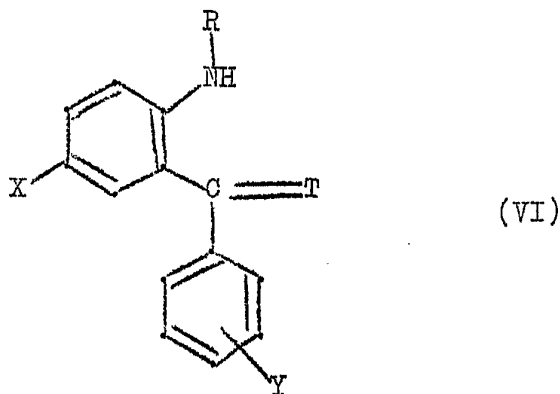
401890



similares. En una realización preferida de la presente invención la porción de polifluor-alquilo inferior tiene dos átomos de alfa-hidrógeno, es decir R_f-CH_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, tales como ácido clorhídrico, ácido cromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido fórmico, ácido succínico, ácido maléico, ácido p-toluensulfónico y similares.

El procedimiento de la invención se caracteriza porque se condensa un primer reactivo de la fórmula general (VI)



con un segundo reactivo de la fórmula general (VII)

25. $X_2 - CH_2 - CH_2 - X_2$ (VII)

donde en las fórmulas R, X e Y son como se define precedentemente; T es un átomo de oxígeno o un grupo imino; y cuando T es un grupo imino, entonces cada X_2 es un grupo capaz de ser eliminado bajo las condiciones reaccionales aplicadas, junto con los átomos N-hidrógeno, y cuando T es oxígeno,

30.

401890



no, entonces ambas X_2 representan juntas un grupo imino; 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 o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Así, el anillo de benzodiacetina puede completarse al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (VI) donde T es NH con un compuesto de la fórmula general (VII), donde cada X_2 es un grupo de éster orgánico o inorgánico reactivo, tal como halógeno, arilsulfonato o alquilsulfonato. Preferiblemente, X_2 es bromo, metilo o toxilo. Un exceso del compuesto de la fórmula general (VII) se puede utilizar como medio reaccional, sin embargo, la reacción puede realizarse asimismo en disolventes orgánicos tal como hidrocarburos halogenados, éteres, alcoholes o hidrocarburos aromáticos y en disolventes básicos, tal como piridina, dietilamina o dibutilamina, que actúa como un agente ligante para el ácido formado por la reacción. Los grupos X_2 en la fórmula (VII) pueden ser los mismos o diferentes.

Ejemplos típicos de los compuestos (VII) son 1-yodo-2-bromooctano, dibromuro de etileno y 1-cloro-2-bromooctano. El compuesto de la fórmula (VI) puede obtenerse al hacer reaccionar la benzofenona correspondiente con amoníaco en presencia de un catalizador tal como cloruro estannoso.

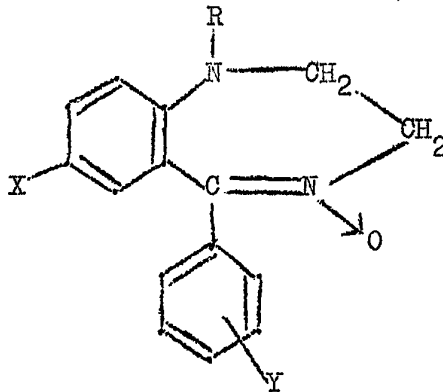
En un ejemplo ulterior de la reacción de ciclización, un compuesto de la fórmula general (VI), donde T representa un átomo de oxígeno, se hace reaccionar con etilamina como el segundo reactivo. La reacción se realiza preferiblemente a temperaturas elevadas, pero puede asimismo efectuarse a temperatura ambiente o incluso por debajo. Son más



preferidas las temperaturas de unos 40°C a aproximadamente 100° C. La reacción se realiza preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, tal como benceno, un éter o similares.

- 5. Los 4-óxidos de los compuestos de la fórmula I pueden representarse mediante la fórmula

10.



15.

en donde

X, Y y R son como se definió precedentemente.

- 20. Estos 4-óxidos pueden prepararse por la oxidación controlada de los compuestos de la fórmula (I) empleando, por ejemplo, un peróxido tal como ácido m-cloroperbenzoico.

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

Ejemplo 1.-

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

- 30. Se agita 1,3 g de 2-(2,2,2-trifluorotil)amino-5-cloro-benzofenonimina en 15 cc de etilendibromuro a temperatura de reflujo durante 24 horas. Luego se concentra la mezcla de reacción en vacío y se tritura el residuo con HCl diluido y éter. La mezcla se deja reposar durante la noche, con

401890



lo cual se hidroliza la imina no reaccionada. La capa ácida se vuelve luego alcalina con NaOH diluido y se extrae con éter. El solvente se evapora y se obtiene luego de cristalización con hexano, 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)

5. -5-fenil-1H-1,4-benzodiacopina, punto de fusión 65-67°C.

Ejemplo 2.-

Preparación de 7-nitro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-(o-fluorfenil)-1H-1,4-benzodiacopina.

10. Se agregan 10 g de 2-(2,2,2-difluoretil)amino-5-nitro-2'-fluorbenzofenona a una suspensión agitada, enfriada, de 5 g de cloruro de aluminio anhidro en 70 cc de benceno seco. Luego se calienta la mezcla de reacción a temperatura de reflujo, y se para el calentamiento y se agrega una solución de 1,4 g de otilen-imina en 20 cc de benceno en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 1 hora, se vierte sobre hielo y se agrega 25 g de hidróxido potásico. La capa orgánica se separa y se lava con ácido clorhídrico diluido. Luego esta capa acídica se vuelve alcalina y se extrae con éter. La capa de éter se seca con sulfato de sodio y se concentra en vacío. El residuo se cristaliza con éter de petróleo para obtener 7-nitro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-(o-fluorfenil)-1H-1,4-benzodiacopina.

Ejemplo 3.-

25. Preparación de 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-(o-fluorfenil)-1H-1,4-benzodiacopin-4-óxido.-

30. Se disuelve 0,1 g de 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-(o-fluorfenil)-1H-1,4-benzodiacopina en 10 cc de 1,2-diclorooctano y luego se agrega 0,06 g de ácido cloroperbenzoico al 85%. La mezcla se calienta, con agi -



- tación, a 40-45°C durante la noche, 60-65°C durante 4 horas y luego se somete a reflujo durante 3 horas mientras la reacción se sigue con cromatografía por capa delgada. La mezcla de reacción se enfría y se transfiere a una columna cromatográfica que contiene gel de sílice con hexano y la mezcla se eluye con éter. Luego de eluirse todo el material de color amarillo, se vierte el gel de sílice y se lava con acetato de etilo. El solvente se elimina en vacío. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y se agita con solución de bicarbonato de sodio saturada y agua. La solución de cloruro de metileno se separa y se seca (sulfato de sodio). El solvente se elimina para dar el compuesto del encabezamiento, punto de fusión 160-162°C que se recristaliza con cloruro de metileno-hexano para proporcionar 0,08 g, punto de fusión 163-164,5°C.

- Substituyendo materiales de partida análogos en el procedimiento de los ejemplos anteriores, se pueden producir otras especies de la presente invención. Por ejemplo, puede prepararse
- 20. 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-(o-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina, 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-(p-trifluormetilfenil)-1H-1,4-benzodiazepina, 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-(n-nitrofenil)-1H-1,4-benzodiazepina, 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-anisil)-1H-1,4-benzodiazepina.

- Como se ha mencionado antes, los compuestos de la fórmula general (I), sus 4-óxidos y sus sales farmacéuticamente aceptables ejercen un efecto en el sistema nervioso central de mamíferas según se determina por evaluación far-

401890

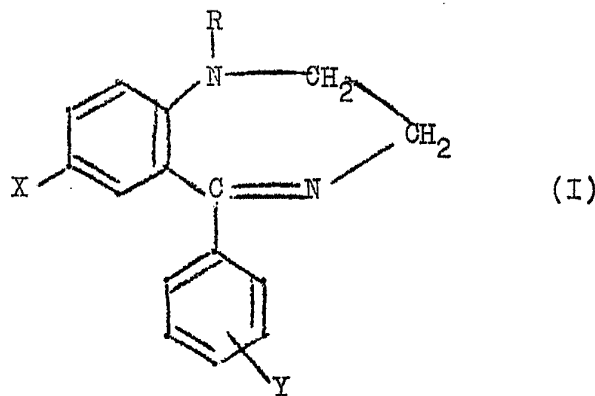


- macológica normal y como tales son útiles como tranquilizantes o agentes contra la ansiedad. Adicionalmente exhiben valiosas propiedades antiespasmódicas y relajantes de los músculos. En ensayos farmacológicos se han observado diferencias significantes entre dosis tranquilizantes y relajantes de los músculos y dosis que causan daños neurológicos, por ejemplo ataxia. La relación terapéutica es significada mente mayor en los compuestos de la presente invención que aquella observada en compuestos análogos anteriormente conocidos en la materia.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones como divisionales de la solicitud de patente española núm. 388.129, depositada el 10 de febrero de 1971.

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



o sus 4-óxidos, y las sales de ambos, donde en la fórmula X representa halógeno, trifluormetilo o nitro; Y representa halógeno, hidrógeno, trifluormetilo, nitro, hidroxilo, alqui

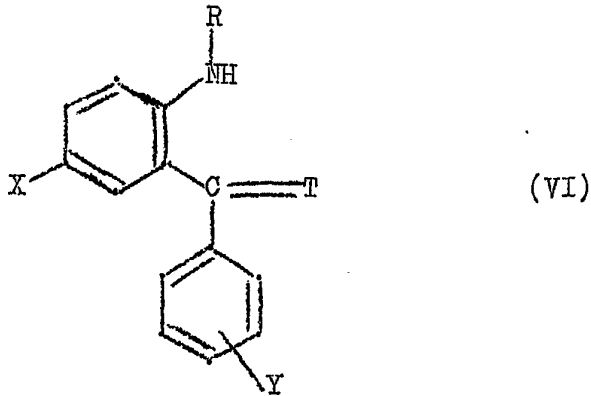
Re

401890



lo inferior o alcoxilo inferior; y R es un grupo polifluor-
alquilo inferior, caracterizado en que se condensa un pri-
mer reactivo de la fórmula general (VI)

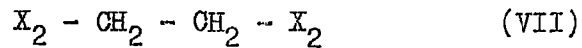
5.



10.

con un segundo reactivo de la fórmula general (VII)

15.



donde en las fórmulas R, X o Y son como se define preceden-
tamente; T es un átomo de oxígeno o un grupo imínico; y
cuando T es un grupo imínico, entonces cada X₂ es un grupo

20.

capaz de ser eliminado, bajo las condiciones reaccionales
aplicadas, junto con los átomos H-hidrógeno y cuando T es
oxígeno, entonces ambos X₂ representan juntos un grupo imí-
nico; y porque el compuesto así obtenido de la fórmula (I),

25.

si se desca, se transforma en su 4-óxido; y porque el com-
puesto así obtenido de la fórmula (I) o su 4-óxido se aísla
como tal o en la forma de una sal farmacéuticamente acepta-
ble.

30.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1,
caracterizado en que como primer reactivo se utiliza un com-
puesto de la fórmula general (VI) en donde T es NH, y como

401890



segundo reactivo se utiliza un compuesto de la fórmula general (VII) en donde cada X_2 es un grupo de éster reactivo, orgánico o inorgánico.

5. 3.- Procedimiento, según la reivindicación 2, caracterizado en que como segundo reactivo se utiliza un compuesto de la fórmula (VII) en donde cada X_2 es halógeno, de preferencia bromo.
10. 4.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que como primer reactivo se utiliza un compuesto de la fórmula general (VI) en donde T es O, y como segundo reactivo se utiliza etilenimina.
15. 5.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que se utiliza en cantidad de material de partida un compuesto en donde X es cloro.
20. 6.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que se utiliza como material de partida un compuesto, en donde R es 2,2,2-trifluoretilo.
25. 7.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en que se utiliza en cantidad de material de partida, un compuesto en donde Y es hidrógeno o fluor, preferiblemente o-fluor.
30. 8.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado en que se utiliza en cantidad de material de partida, un compuesto en donde X es cloro, R es 2,2,2-trifluoretilo o Y es hidrógeno.
30. 9.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado en que se utiliza en cantidad de material de partida un compuesto en donde X

Be



1972

es cloro, R es 2,2,2-trifluoroetilo o Y es o-fluor.

10.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado en que un compuesto de la fórmula general (I) se transforma en su 4-óxido.

5. 11.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 10, caracterizado en que un compuesto de la fórmula general (I) o su 4-óxido se transforma en la sal farmacéuticamente aceptable.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 19 ABR. 1972

P.A.

JAIMÉ ISERN
FUNDADO, JOSÉ RODRÍGUEZ