

Cl. C07D, A61K



1972

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-benzodiacopina, con los 4-óxidos y las sales farmacéuticamente aceptables 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 la presen

**POOR  
QUALITY**

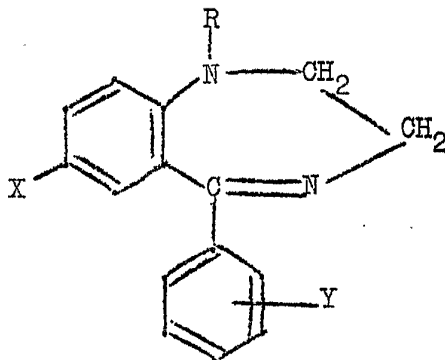
401891



1972

te invención son aquellos que tienen la fórmula general :

5.



10.

y 4-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, en donde en la fórmula

X es halógeno, trifluormetilo o nitro;

Y representa hidrógeno, halógeno, trifluormetilo, nitro, hidroxilo, alquilo inferior, o alcóxido inferior; y

15.

R es un grupo polifluor-alquilo inferior.

Como se emplea aquí, la expresión "alquilo inferior" se refiere a radicales de hidrocarburo de cadena tanto recta como ramificada que tienen hasta seis átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo y similares. La expresión "alcóxido inferior" incluye radicales O-alquilo inferior en donde la porción de alquilo inferior es como se define precedentemente, tal como metóxido, etóxido, propóxido 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 o incluye tales porciones como 2,2,2-

401891



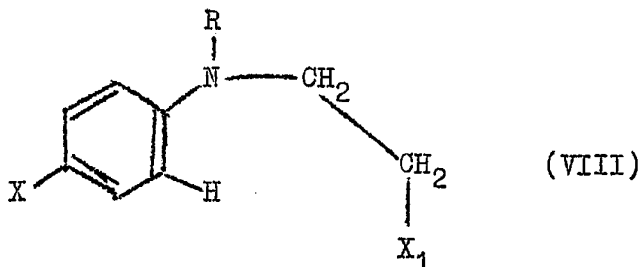
1972

trifluoretilo, trifluormetilo, 2,2,3,3,3-pentafluorpropilo y similares. En una realización preferida de la presente invención, la porción de polifluor-alquilo inferior tiene dos átomos de alfa-hidrógeno, es decir,  $R_fCH_2$  - en donde

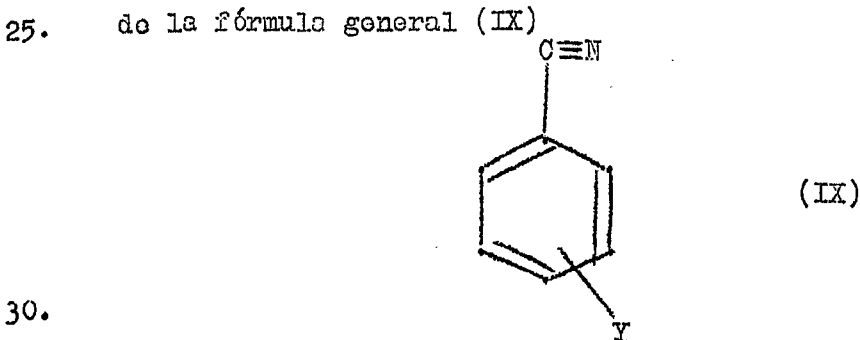
- 5.  $R_f$  es polifluoralquilo. Más preferiblemente,  $R_f$  es trifluormetilo, es decir,  $R_f$  representa un grupo 2,2,2-trifluoretilo.

Los compuestos pueden utilizarse en la forma de sus sales de adición de ácido terapóticamente 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 maleico, ácido p-toluensulfónico y similares.

- 10.
- 15. El procedimiento de la invención se caracteriza en que un compuesto de la fórmula general (VIII)



se somete a una reacción de condensación con un compuesto de la fórmula general (IX)



401891 19



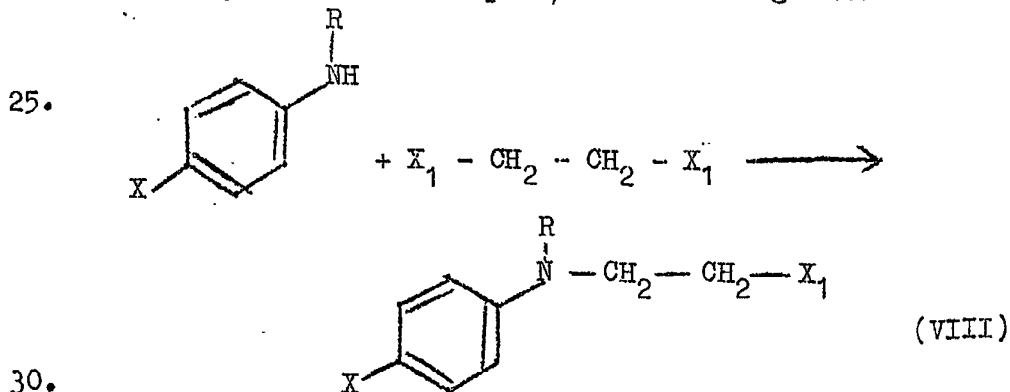
donde en las fórmulas

R, X y Y son como se define precedentemente, y

5.  $X_1$  representa un grupo capaz de ser eliminado, bajo las condiciones reaccionales aplicadas, junto con el átomo de hidrógeno representado en el anillo de fenilo de la fórmula (VIII); 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 el 4-óxido del mismo se aísla como tal o en la forma de una sal farmacéutica  
10. mente aceptable.

15. Preferiblemente, la reacción de condensación se realiza en presencia de un ácido Lewis, tal como tetracloruro de estaño, cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio, tetracloruro de hierro, trifloruro de boro o similares. Más  
20. preferidos son el tetracloruro de estaño y el cloruro de aluminio. La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico inerte, tal como nitrobenceno o en la masa fundida a temperaturas de aproximadamente 50°C a unos 200°C. Grupos típicos representados por  $X_1$  son halógeno, arilsulfonato, alquil sulfonato o hidroxilo, Más preferidos son el bromo y el cloro.

Los compuestos de la fórmula (VIII) pueden obtenerse de acuerdo con el esquema/reaccional siguiente

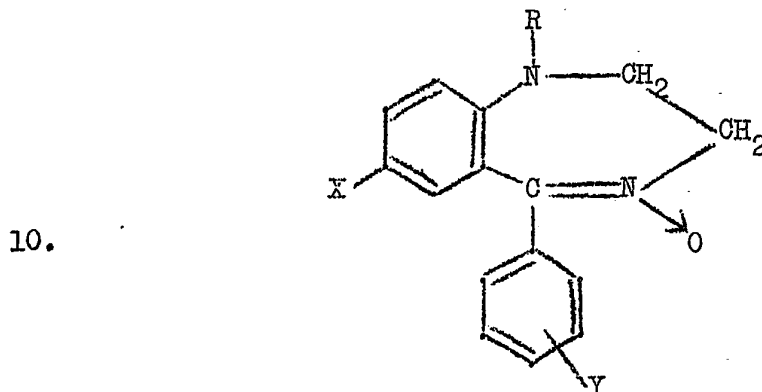


401891



Los reactivos se calientan a temperatura de reflujo en un disolvente orgánico inerte por aproximadamente un día y el compuesto deseado se aísla mediante métodos conocidos.

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



on donde

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

20. 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-trifluoretil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina.

25. Se agregan 9 g. de tetracloruro de estaño a una mezcla de 8,2 g. de benzonitrilo y 15 g. de N-(2,2,2-trifluoretil)-N-(2-cloroetil)p-cloro-anilina, y se calienta durante tres horas a 120°C. Luego de enfriar se agregan 80 cc de éter y 200 cc de solución diluida de hidróxido de sodio. Luego se separa la capa de éter, se lava con agua tres veces, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora el solvente.

30.

401891

19 ABL



Luego de cristalización con éter de petróleo se obtiene 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 65 - 67,5°C.

EJEMPLO 2

5. Preparacion de 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(o-fluorfenil)-1H-1,4-benzodiazepin-4-óxido.

- Se disuelve 0,1 g. de 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-(o-fluorfenil)-1H-1,4-benzodiazepina en 10 cc de 1,2-dicloroetano y luego se agrega 0,06 g de ácido m-cloro-perbenzoico al 85%. La mezcla se calienta, con agitación, 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 reaccional se enfría y se transfiere a una columna cromatográfica que contiene un 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 precedentes, se pueden producir otras especies de la presente invención. Por ejemplo puede prepararse 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-(o-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina, 7-cloro-2,3-

401891



-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-(p-trifluormetilfenil)-1H-  
 -1,4-benzodiazepina, 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluor-  
 etil)-5-(m-nitrofenil)-1H-1,4-benzodiazepina, 7-nitro-2,3-  
 -dihidro-1-trifluormetil-5-(p-toluil)-1H-1,4-benzodiazepina  
 5. y 7-trifluormetil-2,3-dihidro-1-(2,2,3,3,3-pentafluorpropil)-  
 -5-(m-anisil)-1H-1,4-benzodiazepina.

Como se mencionó anteriormente, los compuestos de la fórmula general (I), sus 4-óxidos y sus sales farmacéuticamente aceptables ejercen un efecto en el sistema nervioso central de mamíferos según se determina por evaluación farmacológica normal y como tales son útiles como tranquilizantes o agentes contra la ansiedad. Adicionalmente exhiben varias propiedades anti-espasmódicas 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 significadamente mayor en los compuestos de la presente invención que aquella observada en compuestos análogos anteriormente conocidos en la materia.

10.  
15.  
20.

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  
 25. núm. 388.129, depositada el 10 de febrero de 1971.

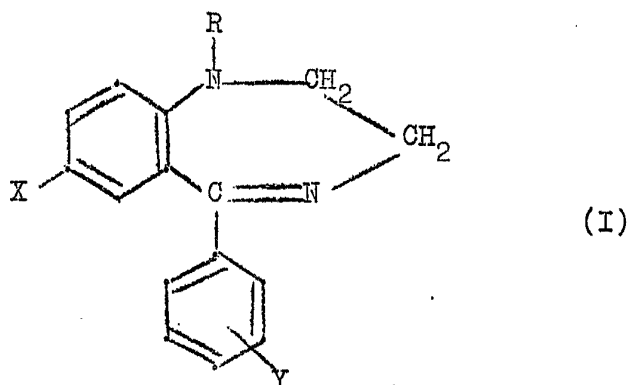
1.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de benzodiazepina, que tiene la fórmula general (I)

Rej

401891



5.



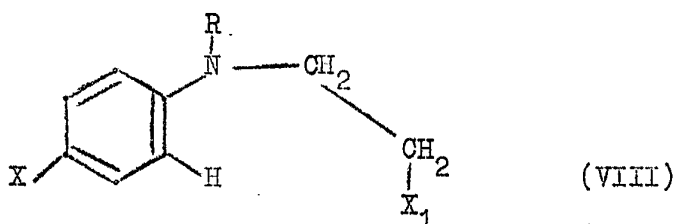
y sus 4-óxidos, y las sales de ambos, en donde en la fórmula X representa halógeno, trifluormetilo o nitro;

10.

Y representa halógeno, hidrógeno, trifluormetilo, nitro, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxilo inferior; y

R es un grupo de polifluor-alquilo inferior, caracterizado en que un compuesto de la fórmula general (VIII)

15.



se condensa con un compuesto de la fórmula general (IX)

20.



en donde en las fórmulas R, X e Y son como se define precedentemente, y siendo X<sub>1</sub> un grupo capaz de ser eliminado, bajo las condiciones reaccionales aplicadas, junto con el átomo de

25.

hidrógeno representado en el anillo de fenilo de la fórmula (VIII) y porque el compuesto así obtenido de la fórmula (I), si se desoa, 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.

30.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1,

*Rey*

401891



1972

- caracterizado en que la condensación se realiza en presencia de un ácido de Lewis, de preferencia  $AlCl_3$  ó  $SnCl_4$ .
- 3.- Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado en que la reacción se realiza de  $50^{\circ}C$  a  $200^{\circ}C$ , preferiblemente de  $100^{\circ}C$  a  $150^{\circ}C$ , en un disolvente orgánico inerte.
5. 4.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que se utiliza, en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula general (VIII), donde X es cloro.
10. 5.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que se utiliza, en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula general (VIII), donde R es 2,2,2-trifluoretilo.
15. 6.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 á 5, caracterizado en que se utiliza, en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula (IX), donde Y es hidrógeno o fluor, preferiblemente o-fluor.
20. 7.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 á 6, caracterizado en que se utilizan, en calidad de materiales de partida, compuestos de las fórmulas generales (VIII) y (IX), donde X es cloro, R es 2,2,2-trifluoretilo e Y es hidrógeno.
25. 8.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en que se utilizan, en calidad de materiales de partida, compuestos de las fórmulas generales (VIII) y (IX), donde X es cloro, R es 2,2,2-trifluoretilo, y Y es o-fluor.
30. 9.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en que un compuesto de

Pg

401891



la fórmula general (I) se transforma en su 4-óxido.

10.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 á 6 y 8, caracterizado en que un compuesto de la fórmula general (I) o su 4-óxido se transforma en la sal farmacéuticamente aceptable.

11.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de benzodiazepina.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 10 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 19 ABR. 1972

p.a.

JAIMÉ ISERN

ARMANDO JOSÉ RODRÍGUEZ