

40 1892



P.- 53.514

Int. Cl.: C07D, A61K

Case
984-24-0

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

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de SCHERICO, LTD.

entidad suiza

establecida en Topferstrasse 5, 600 Lucerna, Suiza.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COM-
PUESTOS DE BENZODIAZEPINA"
(Clase Internacional C07d)

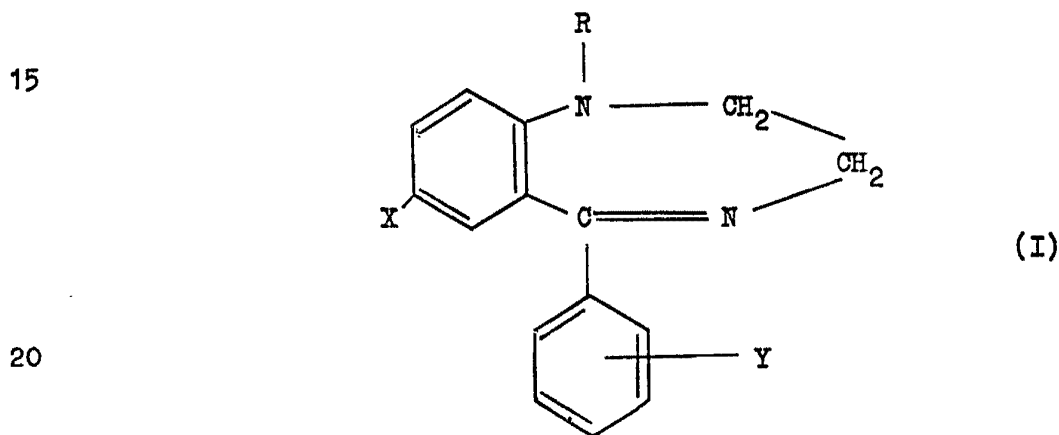
401892



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 farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

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



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

25 X es halógeno, trifluorometilo o nitro;
Y representa hidrógeno, halógeno, trifluorome

401892



tilo, nitro, hidroxilo, alquilo inferior
o alcoxilo inferior; y

R es un grupo de polifluor-alquilo inferior.

5 Como se emplea aquí la expresión "alquilo infe-
rior" 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 "alcoxilo
inferior" incluye radicales O-alquilo inferior en donde
10 la porción de alquilo inferior es como se define prece-
dentemente tal como metoxilo, etoxilo, propoxilo y simi-
lares. La expresión "halógeno" como se emplea aquí com-
prende fluor, bromo, cloro y yodo. Cloro es el substitu-
yente X preferido y orto-fluor es el substituyente Y pre-
15 ferido.

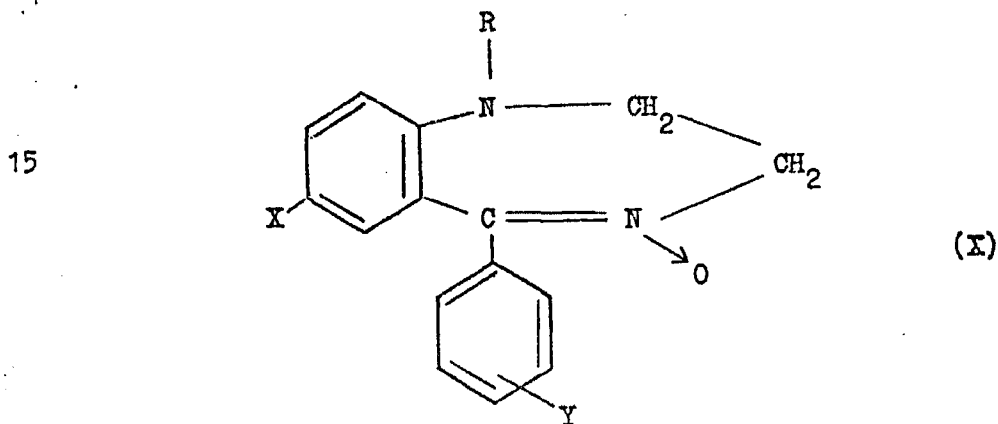
La expresión "polifluor-alquilo inferior" se
refiere a radicales de alquilo inferior substituidos con
más de un radical fluor e incluye tales porciones como
2,2,2-trifluor-etilo, trifluormetilo, 2,2,3,3,3-pentafluor
20 propilo y similares. En una realización preferida de la
presente invención la porción de polifluor-alquilo inferior
tiene dos átomos de alfa hidrógeno, es decir R_FCH_2 - en
donde R_F es polifluoralquilo, más preferiblemente R_F es
trifluormetilo, es decir, R representa un grupo 2,2,2-
25 -trifluoretilo.

401892



5 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 maleico, ácido p-toluensulfónico y similares.

10 El procedimiento de la presente invención está caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (X)



donde

25 R, X e Y son como se define precedentemente, excepto que no pueden presentar sustituyentes que interfieran con el procedimiento de reducción bajo las condi-

401892



ciones de reacción aplicadas, se reduce en posición 4, y porque el compuesto así obtenido de la fórmula (I), se aísla como tal o en la forma de una sal aceptable farmacéuticamente.

5

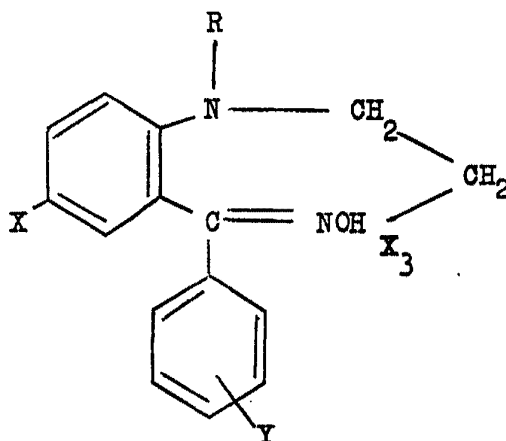
10

15

Como agente desoxigenante se utiliza preferiblemente tricloruro de fósforo y la reacción puede realizarse en un disolvente orgánico inerte, tal como cloroformo o cloruro de metileno a temperatura ambiente o con la aplicación de calor, preferiblemente a temperatura de reflujo. Los compuestos de partida puede obtenerse por oxidación controlada de las 1,4-benzodiazepinas correspondientes 4-insubstituidas, empleando, por ejemplo, un perácido, tal como ácido m-cloroperbenzoico, mediante reducción de un compuesto de la fórmula (X), donde Q es $-C \equiv S-$ y n es uno o por una ciclización de un compuesto de la fórmula general

20

25



3.1.74

401892



donde

X, Y y R son como se define precedentemente y
X₃ es un grupo capaz de ser eliminado
bajo las condiciones reaccionales apli-
cadas, tal como halógeno.

El ejemplo siguiente ilustra la preparación de
compuestos representativos de esta invención.

EJEMPLO 1

Preparación de 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-
-5-(o-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina.

A una solución de 1,3 g de 7-cloro-2,3-dihidro-
-1-(2,2,2- trifluoretil)-5-(o-fluorfenil)-1H-1,4-benzodia
zepina-4-óxido en 20 cc de cloroformo se agregan 2,5 cc
de tricloruro de fósforo. La solución se agita durante
una hora a temperatura de reflujo, la mezcla se enfría
y se vierte en una mezcla de cloruro de metileno, solu-
ción de hidróxido de potasio con un exceso de 50% y hie-
lo. La mezcla se agita vigorosamente y la capa orgánica
se separa. Luego de extraer la fase acuosa tres veces con
cloruro de metileno, las capas orgánicas se combinan, se
lavan con agua cinco veces y se secan sobre sulfato de
sodio. El solvente se evapora y se cristaliza el residuo
con éter de petróleo para dar 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-
-trifluoretil)-5-(o-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina,
punto de fusión 81 - 83°C.

401892



5 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-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-(p-trifluorometilfenil)-1H-1,4-benzodiazepina, y 7-trifluormetil-2,3-dihidro-1-(2,2,3,3,3-pentafluorpropil)-5-(m-anisil)-1H-1,4-benzodiazepina.

10 Como se ha mencionado antes, los compuestos de la fórmula general (I), 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
15 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
20 daños neurológicos por ejemplo ataxia. La relación terapéutica es significadamente mayor en los compuestos de la presente invención que aquélla observada en compuestos análogos anteriormente conocidos en la materia.

25

3.1.74

401892



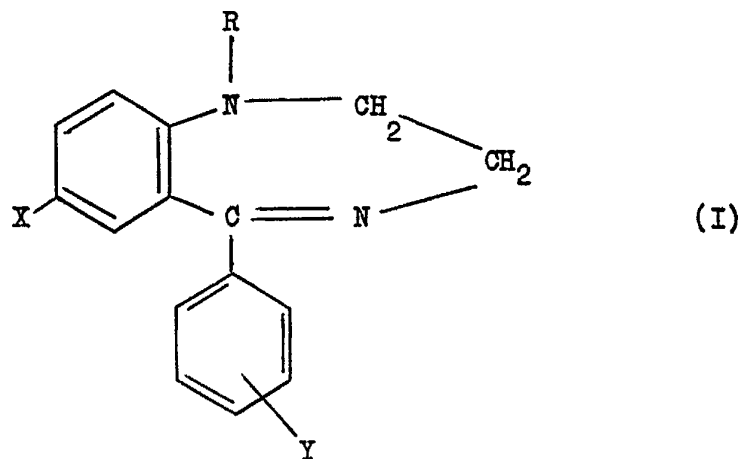
REIVINDICACIONES

5 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 de las reivindicaciones siguientes:

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

10

15



20

y sus sales, donde en la fórmula

X representa halógeno, trifluormetilo y nitro;

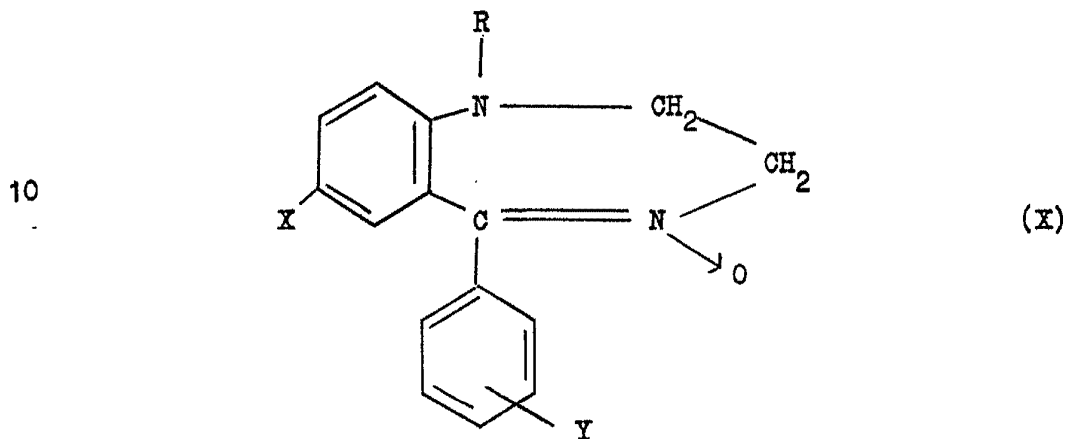
3.1.74



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

5

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



15

donde

R, X e Y son como se han definido precedentemente, excepto que no pueden presentar sustituyentes que interfieran con el procedimiento de reducción bajo las condiciones de reacción aplicadas; se reduce en posición 4; y porque el compuesto así obtenido de la fórmula (I), se aísla como tal o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

20

25

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reducción se realiza por medio de PCl_3 .

3.1.74

pe

401892



3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque se utiliza, en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula general (X), donde X es cloro.

5 4ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque se utiliza, en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula general (X), donde R es 2,2,2-trifluoretilo.

10 5ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque se utiliza en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula general (X), donde Y es hidrógeno o flúor, preferentemente o-flúor.

15 6ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado porque se utiliza, en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula general (X), donde X es cloro, R es 2,2,2-trifluoretilo e Y es hidrógeno.

20 7ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado porque se utiliza en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula general (X), donde X es cloro, R es 2,2,2-trifluoretilo e Y es o-flúor.

25 8ª.- Procedimiento para la preparación de nue-

Pg

401892



10 ENE 1974

vos compuestos de benzodiazepina.

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

5

Ag

Madrid, 10 ENE, 1974
Alberto de Lizaburu
P.A. Por Poder.

[Handwritten signature]

3.1.74

IAG/