

401893

Int. Cl.: C07D, A61K



372

401893

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-benzodiazepina, con los 4-óxidos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

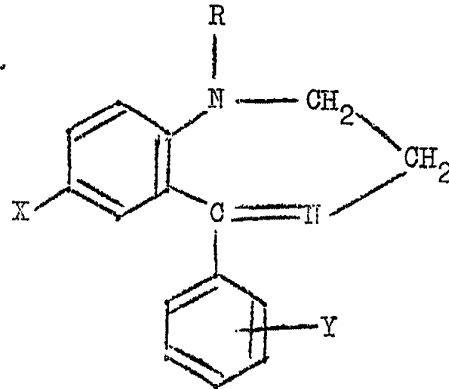
Los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención son aquellos que tienen la fórmula general:

10.

401893.19



5.



(I)

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

15. 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 "alcoxilo inferior"

20. incluye radicales -O-alquilo inferior, en donde la fracción 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-

25. 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-trifluoretilo, trifluormetilo, 2,2,3,3,3-pentafluorpropilo y similares. En una realización preferida de la presente

30.

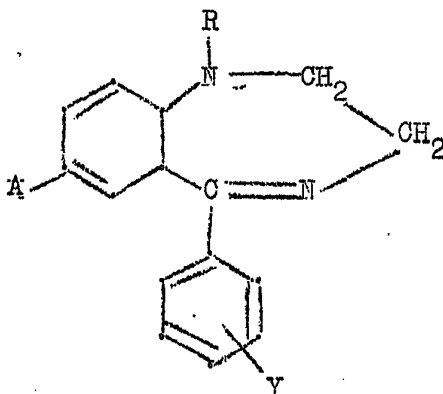


invención la porción de polifluor-alquilo inferior tiene dos átomos de alfa-hidrógeno, es decir  $R_FCH_2$  - en donde  $R_F$  es polifluoralquilo. Más preferiblemente  $R_F$  es trifluormetilo, es decir, R representa un grupo 2,2,2-trifluoretilo.

- 5. Los compuestos pueden utilizarse en la forma de sus sales de adición de ácido terapéuticamente 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 malólico, ácido p-toluensulfónico y similares.

El procedimiento de la invención se caracteriza en que se halogena en posición 7, un compuesto de la fórmula general (XI)

15.



(XI)

20.

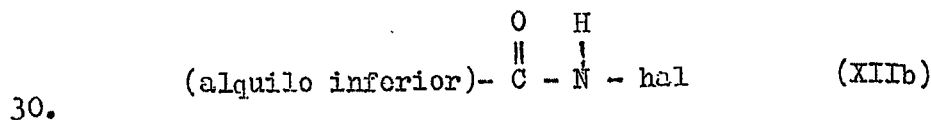
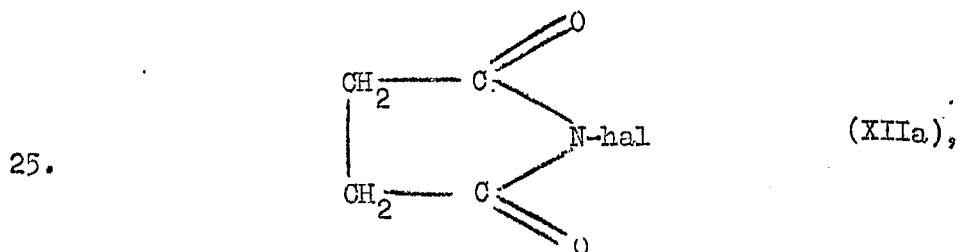
- 25. donde R y Y son como se define precedentemente, y A representa un átomo de hidrógeno o un grupo  $-NH_2$ , y porque el compuesto así obtenido de la fórmula (I), si se desea, se transforma en su 4-óxido; y porque el compuesto así obtenido de la fórmula (I) o su 4-óxido se aísla como tal o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Cuando A es
- 30.  $NH_2$ , el compuesto de la fórmula (XI) se somete a una dia-

401893



- zoación y a una reacción de Sandmeyer subsiguiente, de modo que se reemplace la agrupación de diazonio por el átomo de halógeno deseado. La diazoación y la reacción de Sandmeyer se realizan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia.
5. Los compuestos de partida pueden obtenerse al reducir el compuesto de 7-nitro-benzodiazepina correspondiente en presencia de níquel de Raney o al utilizar compuestos de partida en la preparación del anillo de diazepina que están substituidos en la posición correspondiente con un grupo amínico libre o protegido.
- 10.

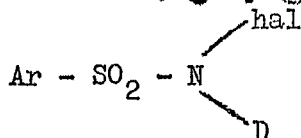
- Quando A representa un átomo de hidrógeno, entonces el compuesto de la fórmula (XI) se trata con un agente halogenante, preferiblemente uno capaz de proporcionar cantidades de halógeno para obtener un compuesto de la fórmula (I). Agentes halogenantes útiles son halógeno, ésteres de hipohalogenito o compuestos que contienen el grupo  $>N-hal$ , donde hal representa halógeno, preferiblemente bromo o cloro. Un ejemplo de los ésteres de hipohalogenito es el éster tercibutílico de hipohalogenito. Los compuestos que contienen el grupo  $>N-hal$  pueden ser representados por compuestos de las fórmulas (XIIa), (XIIb) y (XIIc)
- 15.
- 20.



401893



1572



(XIIc),

donde

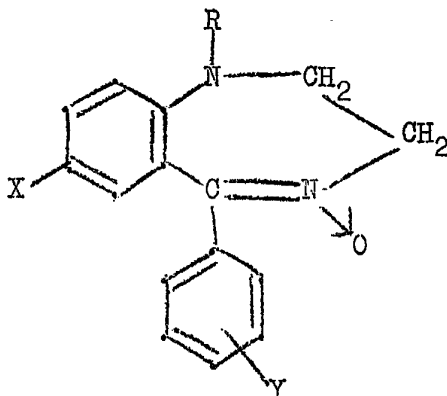
- hal es halógeno; Ar es fenilo o preferiblemente fenilo substituido y D representa hidrógeno o alquilo inferior.
5. Representantes de tales compuestos son N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-cloroacetamida, N-bromoacetamida, N-clorobencensulfonamida, N-cloro-N-metilcoluonsulfonamida.
  10. Si el agente clorante es un compuesto que contiene el grupo  $\text{>N-hal}$ , la reacción se realiza preferiblemente en presencia de un catalizador capaz de formar radicales libres, tal como nitrilos de azo-bis-alquilo inferior, peróxidos de alquilo inferior, peróxidos de diacilo, perésteres o hidroperóxidos.
  15. Azo-bis-isobutironitrilo, 2,2'-azo-bis-(2-metilpropionitrilo), di-tercibutilperóxido, acetilperóxido, éster tercibutílico e hidroperóxido tercibutílico de ácido perbenzoico son ejemplos de estos catalizadores. El catalizador preferido es el 2,2'-azo-bis-(2-metilpropionitrilo) y
  20. el agente halogenante preferido la N-cloro-succinimida. En general, la reacción se realiza en un disolvente orgánico inerte, tal como ácidos orgánicos débiles o hidrocarburos clorados, por ejemplo, clorobenceno, tetracloruro de carbono, cloruro de metileno, cloroformo, ácido acético o ácido fórmico.
  25. Cuando se utiliza un ácido orgánico, puede ser ventajosa la presencia de un tampón. La reacción puede conducirse a temperatura ambiente o superior. En la presencia de un catalizador la reacción puede conducirse a la temperatura en la que el catalizador forma radicales libres.
  30. Los 4-óxidos de los compuestos de la fórmula I

401893



puoden representarse mediante la fórmula

5.



10.

en donde

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.

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de compuestos representativos de esta invención:

EJEMPLO 1

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

A una solución agitada enfriada (-3° a + 5°C), de 11,8 g. de diclorhidrato de 7-amino-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-(o-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina en 40 cc de ácido clorhídrico 1N se agrega durante 10 minutos 40 cc de nitrito de sodio acuoso 1N. Se agrega la solución de cloruro de diazonio formada, durante 10 minutos, a una solución agitada caliente de 3,7 g. de cloruro cuproso en 70 cc de ácido clorhídrico concentrado diluido con 40 cc de agua. Esta mezcla se mantiene durante 10 minutos a 80 - 90°C, y luego se enfria. Luego se agrega hielo, agua y un exceso de hidró

401893



xido de amonio, y se extrae el producto de reacción con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca, se concentra en vacío hasta sequedad y se disuelve el residuo en etanol. Se agrega un exceso de cloruro de hidrógeno etanólico y se vuelve a concentrar la solución. Se agrega éter a la solución para obtener clorhidrato de 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-(o-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 188 - 198° C.

EJEMPLO 2

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

Se somete a reflujo una solución de 120 mg. de 2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina y 65,1 mg. de N-clorosuccinimida en 4 cc de cloruro de metileno bajo nitrógeno durante 24 horas. El solvente se separa en vacío y se tritura el residuo cinco veces con éter. Los extractos combinados se filtran y se lavan con agua para separar el exceso de succinimida. Se seca sobre sulfato de sodio y el solvente se evapora. El residuo se cristaliza con éter de petróleo y 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 3

25. Preparación de 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-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-cloroperbenzoico al 85%. La mezcla se calienta, con agitación, a 40 - 45°C durante la noche, 60 - 65°C durante 4 ho-

401893



- ras 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
5. 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 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 recrystaliza con cloruro de metileno-hexano para proporcionar 0,08 g., punto de fusión 163 - 164,5° C.
- 10.
15. 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 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-(o-clorofenil)-1H-1,4-benzodiacopina, 7-cloro-2,3-dihidro-
20. 1-(2,2,2-trifluoretil)-5-(p-trifluormetilfenil)-1H-1,4-benzodiacopina, 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-(m-nitrofenil)-1H-1,4-benzodiacopina.
- 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
25. central de mamíferos según se determina por evaluación farmacológica normal y como tales son útiles como tranquilizantes o agentes contra la ansiedad. Adicionalmente exhiben valiosas propiedades antiespasmódicas y relajantes de los
30. músculos. En ensayos farmacológicos se han observado dife-



# 401893

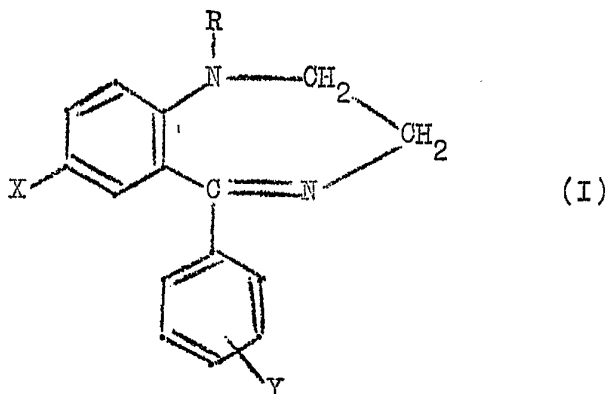
5. diferencias significantes entre dosis tranquilizantes y relajantes de los músculos y dosis que causan daños neurológicos, por ejemplo ataxia. La relación terapéutica es significadamente mayor en los compuestos de la presente invención que aquella observada en compuestos análogos anteriormente conocidos en la materia.

### REIVINDICACIONES

10. 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)

15.

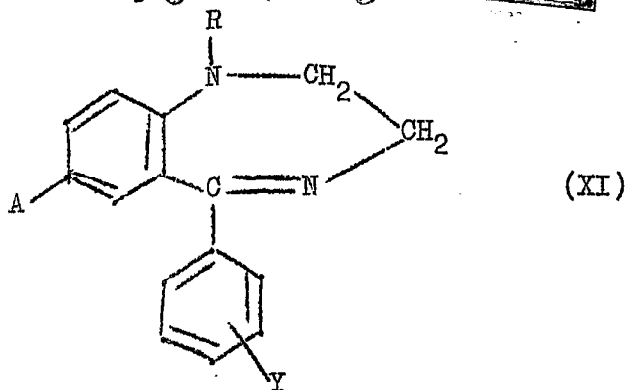


20.

o sus 4-óxidos, y las sales de ambos, donde en la fórmula X representa halógeno; Y representa halógeno, hidrógeno, trifluorometilo, nitro, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior; y R es un grupo de polifluor-alquilo inferior, caracterizado porque se halogena en posición 7 un compuesto de la fórmula general (XI)

30.

401893



5.

donde

R e Y son como se define precedentemente, y A representa un átomo de hidrógeno o un grupo NH<sub>2</sub>, 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.

10.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que en calidad de compuesto de partida, se utiliza un compuesto de la fórmula general (XI), donde A es NH<sub>2</sub>, y porque el compuesto de partida citado se somete a una diazoción y a una reacción de Sandmeyer subsiguiente, de forma que se reemplace la agrupación de diazonio por el átomo de halógeno deseado.

15.

3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que en calidad de compuesto de partida se utiliza un compuesto de la fórmula general (XI) donde A es hidrógeno y porque el citado compuesto de partida se trata con un agente halogenante.

20.

4.- Procedimiento, según la reivindicación 3, caracterizado en que se utiliza en calidad de agente halogenante, un compuesto capaz de proporcionar cationes de halógeno.

25.

5.- Procedimiento, según la reivindicación 4, caracterizado en que se utiliza como agente halogenante, halógeno molecular, un éster de hipohalogenito, o de preferen-

30.

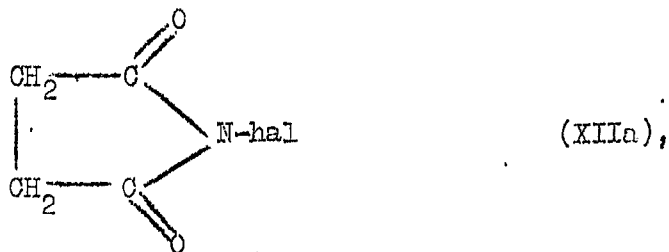
103

401893.1

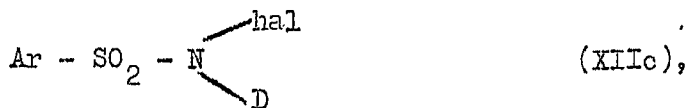
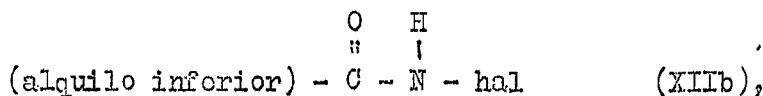


cia un compuesto que contiene el grupo > N-hal tal como se representa mediante los compuestos de las fórmulas generales (XIIa), (XIIb), y (XIIc)

5.



10.



donde

15. hal es halógeno, Ar es fenilo o preferiblemente fenilo sustituido (por ejemplo toliilo), y D representa hidrógeno o alquilo inferior.

6.- Procedimiento, según la reivindicación 3, caracterizado en que la halogenación se realiza en presencia de un catalizador capaz de formar radicales libres,

20.

7.- Procedimiento, según la reivindicación 6, caracterizado en que la halogenación se efectúa utilizando N-cloro-succinimida en presencia de 2,2'-azo-bis-(2-metil-propionitrilo).

25.

8.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado en que el material de partida de la fórmula general (XI), está clorado.

30.

9.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que se utiliza, en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula general (XI), donde R es 2,2,2-trifluoretilo.

*Handwritten signature or initials.*

401893



10.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado en que se utiliza en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula general (XI), donde Y es hidrógeno o fluor, preferiblemente o-fluor.

11.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado en que se utiliza en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula general (XI) donde R es 2,2,2-trifluoroetilo e Y es hidrógeno y porque el citado material de partida está clorado.

12.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado en que se utiliza en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula general (XI), donde R es 2,2,2-trifluoroetilo e Y es o-fluor y porque el citado material de partida está clorado.

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

14.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y 13, caracterizado en que un compuesto de la fórmula general (I) o su 4-óxido se transforma en la sal farmacéuticamente aceptable.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

30.

Madrid, a  
P.A.

19 ABR. 1972

LA ASESORIA  
FARMACÉUTICA JOSÉ RODRÍGUEZ