

401894



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).

= . =

Int. Cl. <sup>2</sup> C07D, A61K
----------------------------------

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 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-

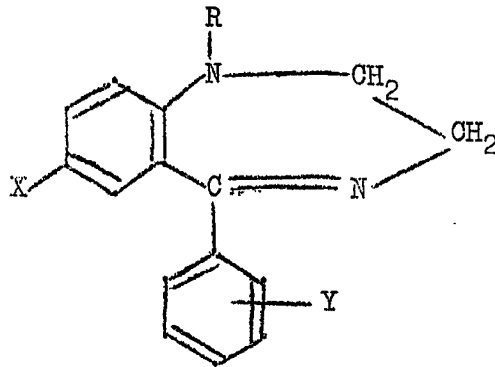
**POOR  
QUALITY**

401894



te 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 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" 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, bromo, cloro y yodo. Cloro es el sustituyente X preferido y ortofluor 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-

401894

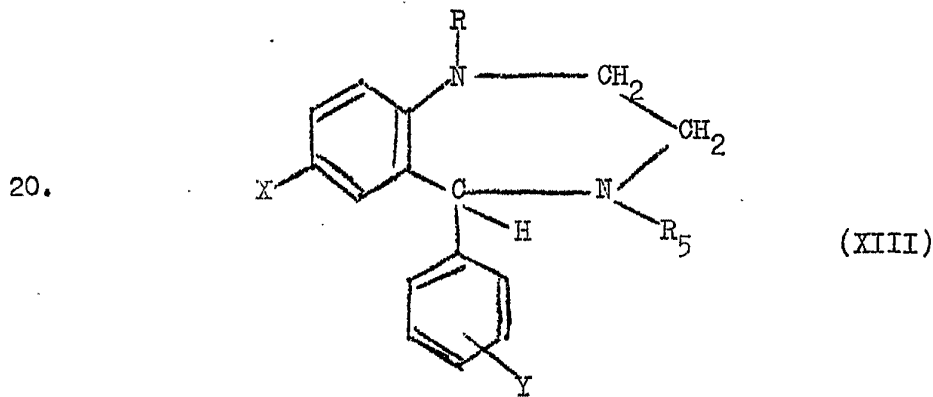


trifluoretilo, trifluormetilo, 2,2,3,3,3-pentafluorpropilo y similares. En una realización preferida de la presente invención la porción de polifluor-alquilo inferior tiene dos átomos de alfa-hidrógeno, es decir,  $R_fCH_2$  - en donde

5.  $R_f$  es polifluoralquilo, Más preferiblemente,  $R_f$  es trifluorometilo, 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.

10. El procedimiento de la presente invención se caracteriza porque un compuesto de partida de la fórmula general (XIII)



25. donde

R, X e Y son como se define precedentemente y  $R_5$  representa un átomo o agrupación de átomos que, bajo las condiciones reaccionales aplicadas, se elimina junto con el átomo de hidrógeno en C-5, se somete a una reacción de eliminación con lo cual se introduce el doble enlace 4,5 y

30.

401894



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. Preferi-

5. blemente,  $R_5$  representa un grupo de hidroxilo libre o esterificado, tal como un grupo de arilo- $\text{SO}_3$ , un grupo de alquilo- $\text{SO}_3$  o un grupo de alcanoiloxilo inferior o hidrógeno.

- Las 1H-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzodiazepinas 4-in-
10. substituidas pueden aplicarse como compuestos de partida en aquella realización del procedimiento antes mencionado para la preparación de compuestos de la fórmula (I) donde  $R_5$  en la fórmula (XIII) representa un átomo de hidrógeno. Estos compuestos de partida se someten a una reacción de deshidrogenación que puede realizarse por medio de un azodicarboxilato
15. dialquílico tal como azodicarboxilato dietílico, una quinona, tal como 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona o clorani-
20. lo, o una sal de metal de un ácido hipohalogenoso tal como hipoyodito sódico en un disolvente orgánico tal como hidrocarburos alifáticos o aromático, alcoholes, dioxano y similares. Cuando el azodicarboxilato dialquílico o una quinona se utiliza como agente deshidrogenante, los disolventes preferidos son benceno, tolueno y xileno, mientras que el disolvente preferido es metanol cuando se aplica en calidad
25. de agente deshidrogenante una sal de metal de un ácido hipohalogenoso. La reacción puede conducirse a temperatura ambiente o a temperatura por encima o por debajo de la ambiente, pero se efectúa de preferencia con la aplicación de calor. Temperaturas de aproximadamente  $0^\circ \text{C}$  a unos  $100^\circ \text{C}$  son apropiadas y en presencia de una sal de metal de ácido
30. hipohalogenoso es más preferida la temperatura ambiente.

401894



- Quando  $R_5$  en la fórmula (XIII) representa un grupo de hidroxilo esterificado, se obtienen compuestos de la fórmula (I) por la eliminación del ácido por medio de una base. Los hidruros de metal alcalino, por ejemplo hidruro de sodio, trietilamina, las amidas de metal alcalino, por ejemplo amida de sodio, los alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo metóxido de sodio son agentes preferidos para la eliminación. La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico inerte, tal como éteres, alcanoles, hidrocarburos, por ejemplo etanol, benceno y tolueno o dimetilformamida a temperaturas de aproximadamente  $-30^{\circ}\text{C}$  a unos  $120^{\circ}\text{C}$ . Los grupos de hidroxilo pueden ser esterificados con un ácido carboxílico, por ejemplo un grupo de alcanolio tal como acetilo o un grupo de arilo tal como benzoilo, o con un ácido sulfónico, por ejemplo el grupo de tosilo o de mesilo.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los compuestos de partida para la realización antes mencionada pueden obtenerse al hacer reaccionar el compuesto 4-hidroxi con el anhídrido de ácido o cloruro de ácido correspondiente en presencia de una base y un disolvente orgánico a temperaturas de aproximadamente  $-30^{\circ}\text{C}$  a unos  $100^{\circ}\text{C}$ .
- 20.

- Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse asimismo por deshidratación de un compuesto de partida de la fórmula (XIII) donde  $R_5$  representa un grupo de hidroxilo libre. La deshidratación puede realizarse con una carbodiimida, tal como dicitclohexilcarbodiimida o una alfa-alquililamina. Un medio apropiado para esta reacción es un disolvente orgánico inerte, tal como hidrocarburos, por ejemplo benceno, tolueno, o éteres, por ejemplo dioxano.
- 25.
- 30.

401894

19

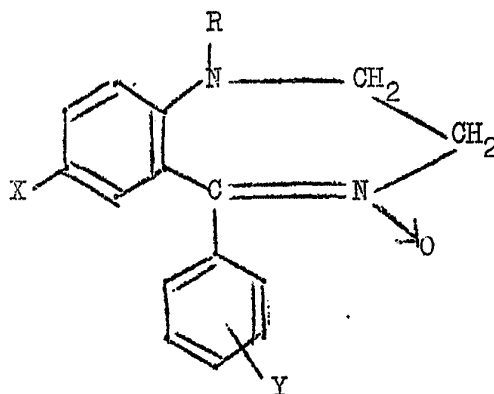


La reacción puede conducirse a temperatura ambiente o a temperatura por encima o por debajo de la ambiente, preferiblemente de aproximadamente -20°C a unos 100°C. Los compuestos de partida pueden prepararse mediante la reducción

5. de los 4-óxidos correspondientes con hidrógeno en presencia de óxido de platino en un disolvente orgánico, tal como ácido acético glacial o un alcohol a temperaturas de 0° a 80°C.

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

10.



15.

en donde

20. 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-clorobenzoico.

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

25.

Ejemplo 1

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

Se agrega 0,3 g de hidruro de sodio, dispersado en aceite mineral, en una solución de 3,4 g de 7-cloro-2,3, 30. 4,5-tetrahidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-fenil-4-(p-toluen-



- sulfoniloxi)-1H-1,4-benzodiazepina en 38 ml. de N,N-dimetilformamida seca. La mezcla se agita durante dos horas a temperatura ambiente y se deja reposar durante 48 horas. Luego se vierte la mezcla en 100 ml. de agua y se extrae dos veces con cloruro de metileno. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se evapora el solvente. 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.
- 5.
10. Ejemplo 2  
Preparación de 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina.
- Se somete a reflujo 2,2 g de 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-4-acetoxi-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina en 30 ml. de etanol con 5 ml. de trietilamina durante 30 minutos. El solvente se evapora en vacío y se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice con éter y hexano. Se eluyen primeramente pequeñas cantidades de 7-cloro-1,2-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-fenil-5H-1,4-benzodiazepina seguido por 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 65-67,5°C.
- 15.
20. Ejemplo 3  
Preparación de 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina.
- Se somete a reflujo 0,7 g de 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-4-hidroxi-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina y 0,6 g de dicitclohexil-carbodiimida en 20 ml. de tolueno durante 20 horas. La dicitclohexilurea precipitada se separa y se extrae el filtrado tres veces con ácido clorhídrico diluido. Los extractos luego se vuelven alcalinos con
- 25.
- 30.

401894



- amoníaco y se extraen con cloruro de metileno, se seca la solución sobre sulfato de sodio y se evapora el solvente. 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 4.

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

10. Se agrega 0,9 g de dietilazodicarboxilato a una solución de 1,5 g de 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-(o-fluorfenil)-1H-1,4-benzodiazepina en 20 ml en benceno, que debe estar completamente libre de agua, y la mezcla se agita durante una hora a temperatura de reflujo. El dietil hidrazodicarboxilato precipitado se separa por filtración y se evapora el solvente con relación al filtrado. El residuo se cristaliza con un éter de petróleo y se obtiene 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-5-(o-fluorfenil)-1H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 81-83°C.

Ejemplo 5.

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

25. Se disuelve 0,1 g de 7-cloro-2,3-dihidro-(2,2,2-trifluoretil)-5-(o-fluorfenil)-1H-1,4-benzodiazepina en 10 ml 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 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
- 30.



- eluyo 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
5. 163-164,5°C.
- 10.

- Substituyendo materiales de partida análogos en el procedimiento de los ejemplos precedentes, se pueden producir otras especies de la presente invención, por ejemplo, se puede preparar 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoretil)-
15. -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-(m-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.
- 20.

- 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 mamíferos según se determina por evaluación farmacológica normal y como tales son útiles como tranquilizantes o agentes contra la ansiedad. Adicionalmente exhiben varias propiedades antiespasmódicas y relajantes de los músculos. En ensayos farmacológicos se han observado diferencias significantes entre dosis tranquilizantes y relajantes
- 25.
- 30.



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.

5.

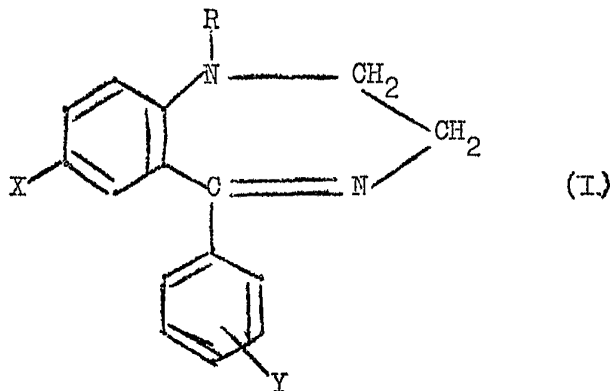
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones como divisionales de la solicitud de patente española nº 388.129, depositada el 10 de febrero de 1971.

10.

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

15.



20.

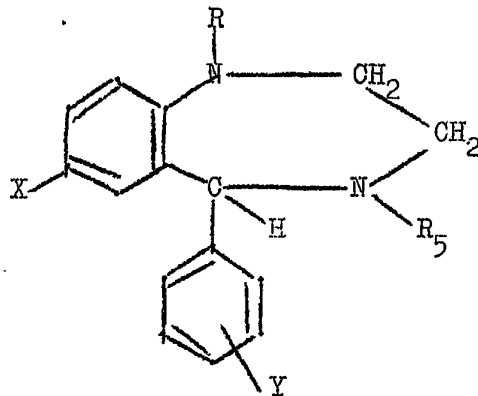
o sus 4-óxidos, y las sales de ambos, en donde en la fórmula X representa halógeno, trifluormetilo o nitro; Y representa halógeno, hidrógeno, trifluormetilo, nitro, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxilo inferior; y R es un grupo polifluoroalquilo inferior, caracterizado en que un compuesto de partida de la fórmula general (XIII),

25.



Rg

401894



(XIII)

5.

donde

10. R, X e Y son como se define precedentemente, y R<sub>5</sub> representa un átomo o agrupación de átomos que, bajo las condiciones reaccionales aplicadas, se elimina junto con el átomo de hidrógeno en C-5, se somete a una reacción de eliminación, con lo cual se introduce el doble enlace 4,5, y porque

15. 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.

20. 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que en calidad de compuesto de partida, se utiliza un compuesto de la fórmula general (XIII), donde R<sub>5</sub> representa un grupo de hidroxilo esterificado, tal como arilo-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, alquilo-SO<sub>3</sub><sup>-</sup> o alcanoiloxilo inferior, y porque el compuesto de partida se somete a condiciones alcalinas, de forma para eliminar R<sub>5</sub> junto con el átomo de hidrógeno en

25. C-5 y para introducir el doble enlace 4,5.

30. 3.- Procedimiento, según la reivindicación 2, caracterizado en que el medio reaccional se hace alcalino con un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalino térreo, un hidruro de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalino, una trialkilamina o una amida de metal alcalino.

*Be*

401894



lino.

5. 4.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que en calidad de material de partida se utiliza un compuesto de la fórmula general (XIII), donde  $R_5$  representa un grupo de hidroxilo libre, y porque el citado compuesto de partida se somete a deshidratación.

10. 5.- Procedimiento, según la reivindicación 4, caracterizado en que la deshidratación se efectúa utilizando una carbodiimida, preferiblemente dicitclohexilcarbodiimida o una alfa-alquilil-amina en calidad de agente deshidratante.

15. 6.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que en calidad de material de partida se utiliza un compuesto de la fórmula general (XIII) donde  $R_5$  representa un átomo de hidrógeno, y porque el citado compuesto de partida se somete a deshidrogenación.

7.- Procedimiento, según la reivindicación 6, caracterizado porque en calidad de agente deshidrogenante se utiliza un dialquilazodicarboxilato, una quinona o una sal metálica de ácido hipohalogenoso.

20. 8.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado en que en calidad de material de partida, se utiliza un compuesto de la fórmula general (XIII), donde X es cloro.

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

30. 10.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado en que en calidad de material de partida se utiliza un compuesto de la fórmula ge-

be

401894



neral (XIII), donde Y es hidrógeno o fluor, preferiblemente o-fluor.

5. 11.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado en que en calidad de material de partida, se utiliza un compuesto de la fórmula general (XIII), donde X es cloro, R es 2,2,2-trifluoretilo e Y es hidrógeno.

10. 12.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado en que en calidad de material de partida, se utiliza un compuesto de la fórmula general (XIII), donde X es cloro, R es 2,2,2-trifluoretilo e Y es o-fluor.

15. 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.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

25. Madrid, a 19 ABR. 1972

P. a.

JAIMÉ GILLES  
JAIMÉ GILLES RODRIGUEZ

MLA