



401895

Int. Cl. C07D243/16 // A61K31/55

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.: 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 farmacológicamente 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.

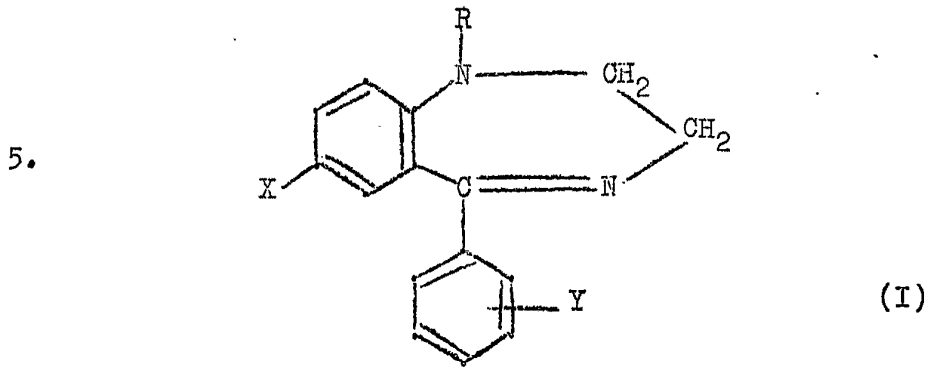
10. Los compuestos preparados de acuerdo con la pre-

POOR
QUALITY

-2-
401895



sente invención son aquellos que tienen la fórmula general:



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 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 por más de un radical fluor o incluye tales porciones como 2,2,2-trifluoretilo, trifluormetilo, 2,2,3,3,3-pentafluorpropilo y

401895



similares. En una realización preferida de esta 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,

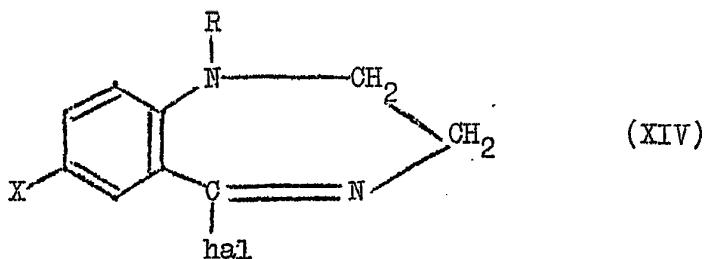
5. R, representa un grupo 2,2,2-trifluoretilo.

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 maleico, ácido p-toluensulfónico y similares.

10.

El procedimiento de la invención se caracteriza porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

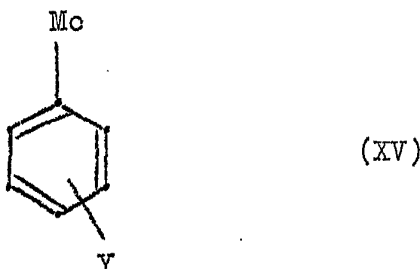
15. (XIV)



20.

donde X y R son como se define precedentemente y hal representa un átomo de halógeno, con un compuesto organometálico de la fórmula general

25.



30.

401895



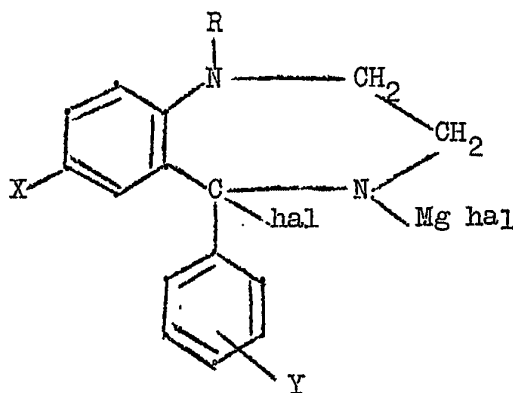
donde Y es como se define precedentemente y Me representa la porción que contiene metal del compuesto organometálico, y, porque el compuesto así obtenido de la fórmula (I), si se desea, se transforma en su 4-óxido; y porque el compuesto

5. así obtenido de la fórmula (I) o su 4-óxido se aísla como tal o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Compuestos organometálicos preferidos son los haluros fenilmagnésicos correspondientes y los compuestos de litio-fenilo, sodiofenilo o potasiofenilo correspondientes.

10. Cuando un haluro fenilmagnésico se utiliza en calidad de material de partida, se forman intermediarios de la fórmula general dada a continuación, que subsiguientemente se transforman en el producto final.

15.



20.

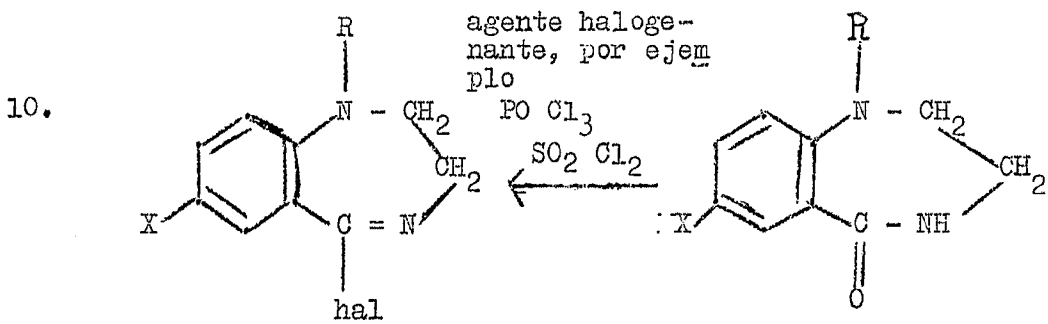
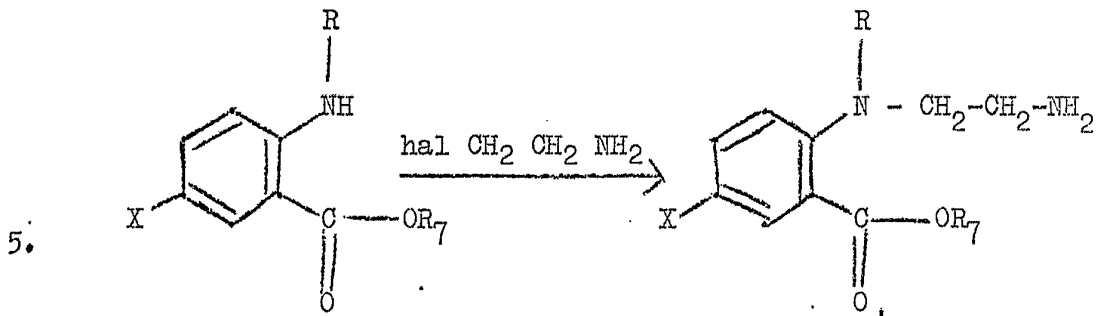
Disolventes apropiados para la reacción son los hidrocarburos, tal como benceno, tolueno o xileno, los hidrocarburos clorados, tal como clorobenceno y los éteres, tal

25. como tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano. La reacción se conduce a temperaturas que alcanzan de aproximadamente -60°C a unos 30°C.

Los materiales de partida pueden obtenerse como se ilustra en el esquema reaccional siguiente

30.

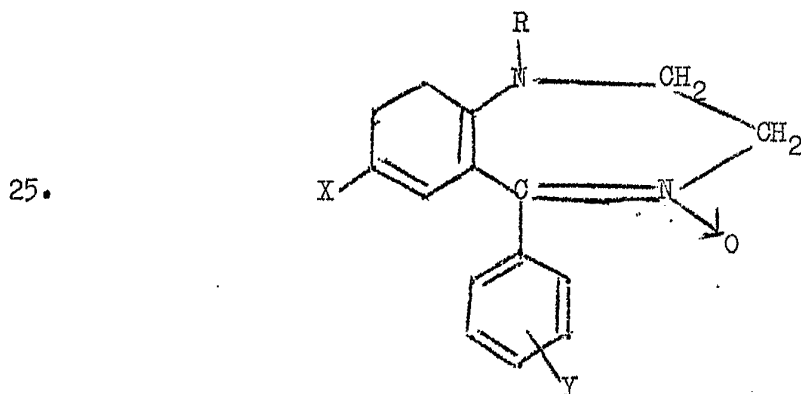
401895



15. (XIV)

donde X, R y hal son como se define precedentemente y R₇ representa alquilo o el átomo de hidrógeno.

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



30.

401895



en donde X, Y y R son como se definió anteriormente. 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.

5. 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-trifluoroetil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiacepina.

10. Se agrega una solución de bromuro de fenilmagnesio en 250 ml de tetrahidrofurano a una solución de 4,5 g de 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1,4-benzodiacepina en 75 ml de tetrahidrofurano, y se agita durante una hora a temperatura de reflujo. Se deja enfriar, se diluye con 400 ml de éter y la solución se acidifica con ácido acético. La capa acuosa se separa, se vuelve alcalina con hidróxido de sodio y se extrae tres veces con éter. Los extractos combinados se lavan con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Luego se evapora el solvente en vacío y se cristaliza el residuo con éter de petróleo y se obtiene
20. 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiacepina, punto de fusión 65-67,5°C.

Ejemplo 2.-

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

25. Se disuelve 0,1 g de 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(o-fluorfenil)-1H-1,4-benzodiacepina 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 luo-
- 30.



401895

go 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

5. cluye 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.
- 10.

15. 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-trifluoroetil)-5-(o-clorofenil)-1H-1,4-benzodiacopina, 7-cloro-2,3-dihidro-20. -1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(p-trifluormetilfenil)-1H-1,4-benzodiacopina, 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(m-nitrofenil)-1H-1,4-benzodiacopina, 7-nitro-2,3-dihidro-1-trifluormetil-5-(p-toluil)-1H-1,4-benzodiacopina y 7-trifluoromotil-2,3-dihidro-1-(2,2,3,3,3,-pentafluoropropil)-5-(m-anisil)-1H-1,4-benzodiacopina.
- 25.

- 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 determinará por evaluación farmacológica normal y como tales son útiles como tranquilizan-
- 30.

401895



tos 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.

5.

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.

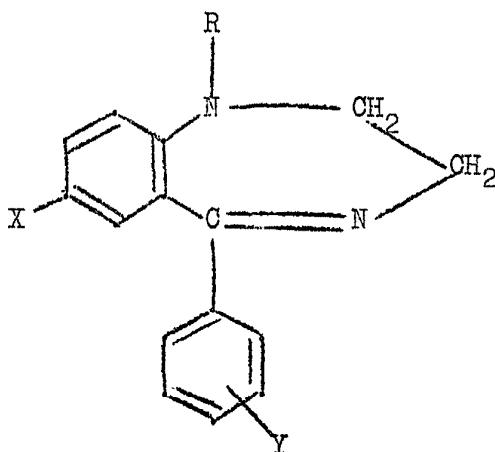
REIVINDICACIONES

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.

15.

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

20.



(I)

25.

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

30.

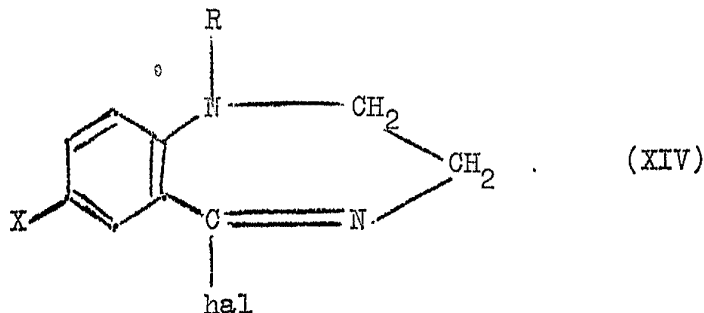
pe

401895



xilo, alquilo inferior o alcóxilo inferior; y R es un grupo polifluor-alquilo inferior, caracterizado en que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general (XIV)

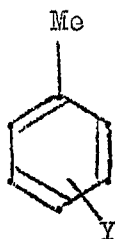
5.



10.

donde X y R son como se definió precedentemente, y hal representa un átomo de halógeno, con un compuesto organometálico de la fórmula general (XV)

15.



donde Y es como se definió precedentemente, y Me representa la porción que contiene metal del compuesto organometálico, y porque el compuesto así obtenido de la fórmula (I), si se desea, se transforma en su 4-óxido; porque el compuesto así obtenido de la fórmula (I) o su 4-óxido se aisló como tal o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

20.

25.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que la porción que contiene metal del compuesto organometálico es Li, Na, K o -Mg-hal, siendo hal halógeno.

30.

3.- Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado en que se utiliza, en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula general (XIV),

Handwritten signature or initials.

401895



donde X es cloro.

- 4.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que se utiliza, en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula general (XIV), donde R es 2,2,2-trifluoroetilo.
5. 5.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que se utiliza, en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula general (XV), donde Y es hidrógeno o fluor, preferiblemente o-fluor.
10. 6.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que se utilizan, en calidad de materiales de partida, compuestos de las fórmulas generales (XIV) y (XV), donde X es cloro, R es 2,2,2-trifluoroetilo o Y es hidrógeno.
15. 7.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que se utilizan en calidad de materiales de partida, compuestos de las fórmulas generales (XIV) y (XV), donde X es cloro, R es 2,2,2-trifluoroetilo o Y es o-fluor.
20. 8.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que un compuesto de la fórmula general (I) se transforma en su 4-óxido.
25. 9.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 a 5 y 8, caracterizado en que un compuesto de la fórmula general (I) o su 4-óxido se transforma en la sal farmacéuticamente aceptable.
30. 10.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de benzodiacopina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 hojas foliadas y

pe

401895



escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a
p.a.

19 ABR. 1972

Rg

~~JAIME ISERN~~
firmado: JOSÉ RODRIGUEZ

MLA.