

401896



1972

Int. Cl.: C07D//A61K

401896

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 afectan los sistemas nerviosos centrales mamíferos y en particular son útiles como agentes contra la ansiedad, sedantes, relajantes de los músculos y antiespasmódicos.

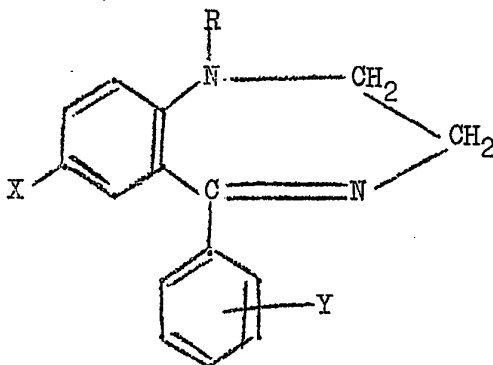
10. Los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención son aquellos que tienen la fórmula general:

**POOR
QUALITY**

401896



5.



(I)

10. y 4-óxidos y sales farmacóticamente aceptables de dichos compuestos, en donde en la fórmula X es halógeno, tri-fluormetilo o nitro; Y representa hidrógeno, halógeno, tri-fluormetilo, nitro, hidroxilo, alquilo inferior o alcóxilo 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 "alcóxilo inferior" incluye

20. 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.

25. Cloro es el sustituyente X preferido y orto-fluor es el sustituyente Y preferido.

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-trifluorotilo, trifluor metilo, 2,2,3,3,3-pentafluorpropilo y similares. En una realización preferida de esta invención,

401896



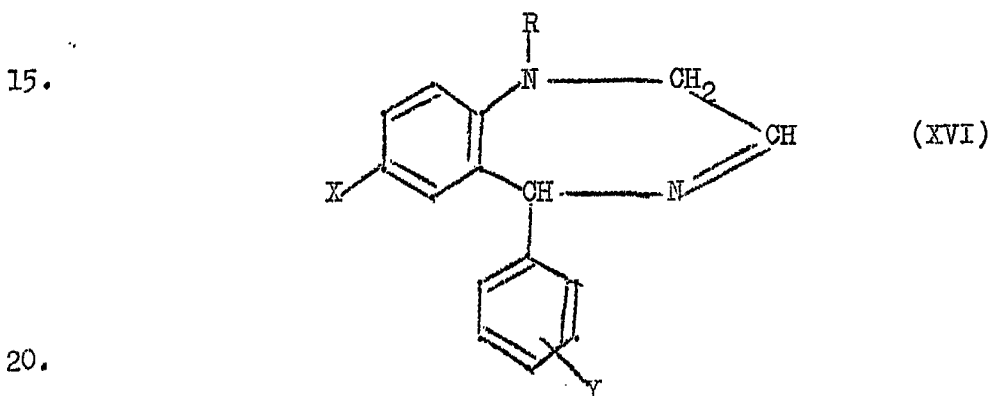
1372

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 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 malóico, ácido p-toluensulfónico y similares.

El procedimiento de la invención se caracteriza en que un compuesto de la fórmula (XVI)



donde

X, R e Y son como se defino precedentemente, se isomriza con lo que el doble enlace 3,4 se mueve a la posición 4,5 del anillo de benzodiazepina 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. La isomorización se realiza preferentemente al someter el material de partida a trata-

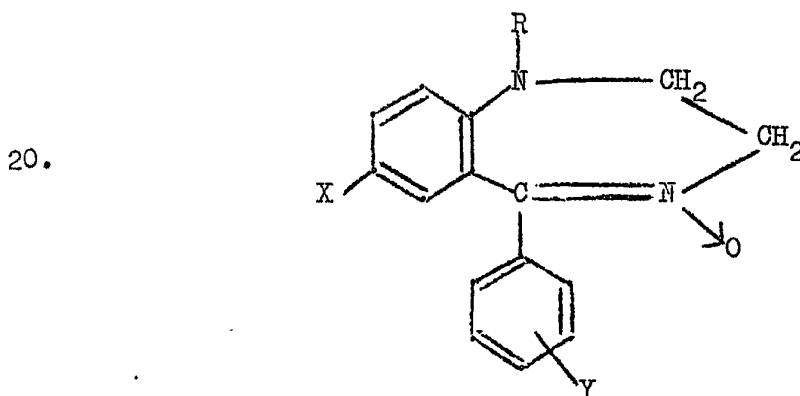
30.

401896



1972

- miento con un agente básico, tal como alcóxidos de metal alcalino, hidruros de metal alcalino o aminas orgánicas terciarias, tal como metóxido de sodio, hidruro de sodio y trietilamina. La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico inerte, tal como hidrocarburos, éteres y alcoholes a temperaturas de unos -40°C a aproximadamente 120°C . Un método apropiado para obtener los materiales de partida es la separación de una mezcla que contiene los compuestos de enlace dobles 3,4 y 4,5 correspondientes. Esta mezcla puede formarse en el procedimiento para introducir un doble enlace en posición 4,5 del anillo de diazepina por eliminación de grupos tal como hidroxilo esterificado, por ejemplo aril SO_3^- oxilo, alquil- SO_3^- oxilo o alcanoliloxilo de la posición 4 junto con hidrógeno de la posición 5.
15. Los 4-óxidos de los compuestos de la fórmula I pueden representarse mediante la fórmula



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.
- 30.



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

Ejemplo 1

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

Se agita una mezcla de 0,32 g. de 7-cloro-1,2-dihidro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-fenil-5H-1,4-benzodiazepina y una solución de 0,1 g. de sodio en 10 cc de etanol durante una hora, se neutraliza con ácido acético glacial y se evapora el solvente. El residuo se absorbe en una mezcla de cloruro de metileno o hidróxido de sodio y se separa la capa orgánica. Luego de evaporar el solvente y cristalizar el residuo con éter de petróleo se obtiene 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 65 - 67°C.

Ejemplo 2

20. Preparación 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-trifluoroetil)-5-(o-fluorfenil)-1H-1,4-benzodiazepina en 10 cc en 1,2-dicloroetano y luego se agrega 0,06 g. de ácido m-cloropercbenzoico 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 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

401896



vacio. 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 el 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-trifluoroetil)-5-(o-clorofenil)-1H-1,4-benzodiacopina, 7-cloro-2,3-dihidro-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-trifluormetil-2,3-dihidro-1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-5-(m-anisil)-1H-1,4-benzodiacopina.

Como se ha mencionado antes, los compuestos de la fórmula general (I), sus 4-óxidos y sus sales farmacológicamente 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 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. La relación terapéutica es significadamente mayor en los compuestos

401896



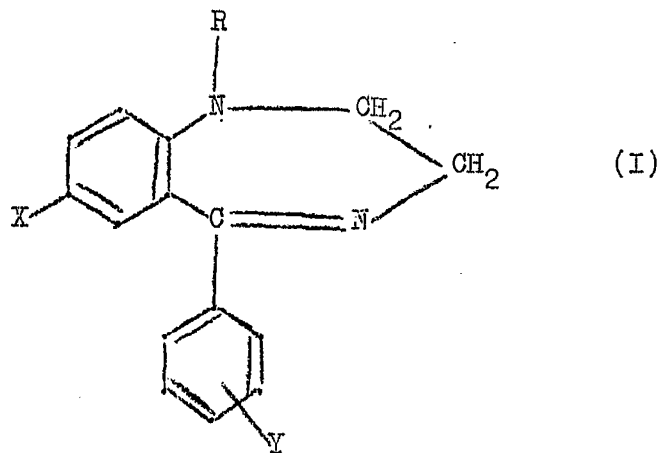
de la presente invención que aquella observada en compues -
tos análogos anteriormente conocidos en la materia.

REIVINDICACIONES

5. Descrito el objeto del presente invento, se declara-
ran nuevas y de propia invención las siguientes reivindica-
ciones, como divisionales de la solicitud de patente espa-
ñola núm. 388.129, depositada el 10 de febrero de 1971.

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos
compuestos de benzodiacepina que tienen la fórmula general

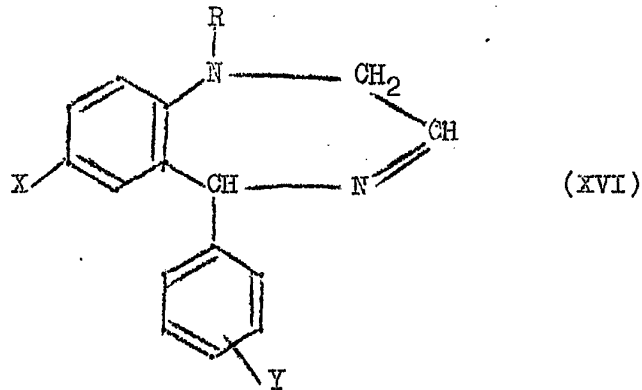
10.



15.

20. sus 4-óxidos, y las sales de ambos, donde en la fórmula X
representa halógeno, trifluorometilo o nitro; Y representa
halógeno, hidrógeno, trifluorometilo, nitro, hidroxilo, alqui-
lo inferior o alcoxilo inferior; y R es un grupo polifluor-
alquilo inferior, caracterizado en que un compuesto de la
fórmula general (XVI)

25.



30.

401896

191



dondo

5. X, R e Y son como se definieron precedentemente, se isomeriza con lo cual el doble enlace 3,4 se mueve a la posición 4,5 del anillo de benzodiacopina 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 aisla como tal o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

10. 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que la isomerización se realiza al someter el material de partida a condiciones alcalinas.

15. 3.- Procedimiento, según la reivindicación 2, caracterizado en que el medio reaccional se hace alcalino con un hidruro de metal alcalino, un alcoxilo de metal alcalino o una trialkilamina.

4.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que se utiliza en cantidad de material de partida, un compuesto de la fórmula general (XVI), donde X es cloro.

20. 5.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que se utiliza en cantidad de material de partida, un compuesto de la fórmula general (XVI) donde R es 2,2,2-trifluoretilo.

25. 6.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que se utiliza en cantidad de material de partida, un compuesto de la fórmula general (XVI), donde Y es hidrógeno o fluor, preferiblemente o-fluor.

30. 7.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en que se utiliza, en

401896



1972

calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula general (XVI), donde X es cloro, R es 2,2,2-trifluoretilo o Y es hidrógeno.

5. 8.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en que se utiliza en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula general (XVI), donde X es cloro, R es 2,2,2-trifluoretilo o Y es o-fluor.

10. 9.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en que un compuesto de la fórmula general (I) se transforma en su 4-óxido.

15. 10.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 9, 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.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 9 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 19 ABR. 1972

p.a.

JANÉ IZQUIERDA

RODRÍGUEZ