

414415

P.- 54.299

N/Dossier N° 179/73

F.C. 27-V-75



Memoria descriptiva

Int. Cl.º: C07D//A01K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de CENTRE D'ETUDES POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTI
QUE

entidad / ~~de nacionalidad~~ francesa

con domicilio en 195, Route d'Espagne, 31 Toulouse, Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZO
DIAZEPINA"

(Clase Internacional C07d)

28.5.73

- 1 -

414415

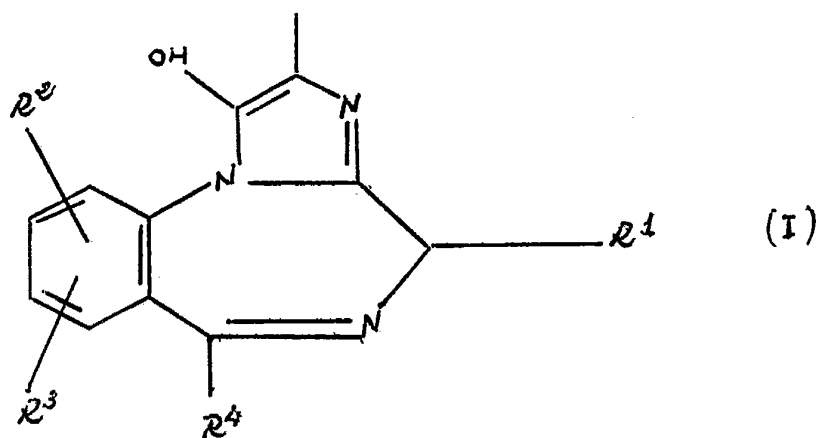


La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados de la benzodiazepina utilizables en medicina humana y veterinaria.

Los nuevos compuestos de la invención responden a la fórmula general: R^5

5

10



15

20

25

en la cual R^1 representa hidrógeno o un grupo hidroxilo, alcoholo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo o aciloxi; R^2 y R^3 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alcoholo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, nitro, amino, mono- ó di-alcoholo inferior-amino, alcancóilo inferior-tio, alcoholo inferior-sulfonilo, alcoholo inferior-sulfinilo, carboxi, aciloxi inferior-carbonilo, aciloxi inferior, ciano o carbamilo; R^4 representa un radical fenilo eventualmente sustituido por al menos un átomo de halógeno o un grupo alcoholo inferior,

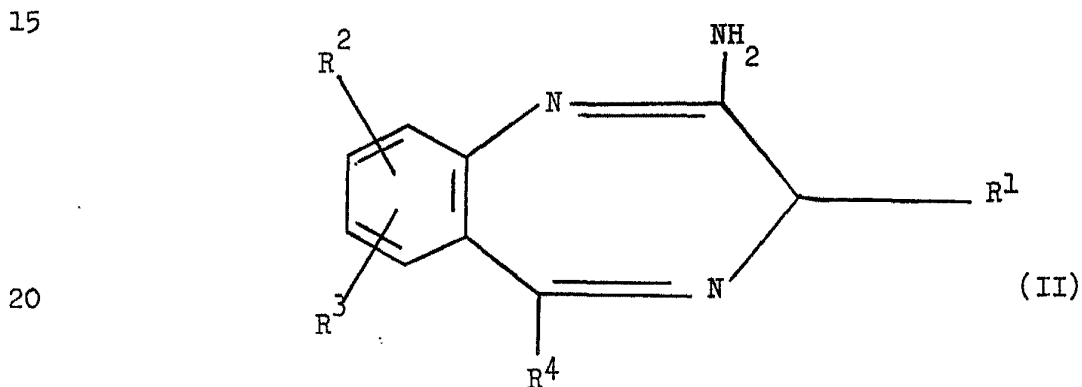


un radical ciclohexano eventualmente sustituido por al me-
nos un grupo alcoholo, o un radical ciclohexeno, y R⁵ es
un átomo de hidrógeno o de halógeno.

5 La invención comprende igualmente la preparación
de los N-óxidos y las sales de adición con ácidos minera-
les u orgánicos de estos compuestos. Por "inferior", se
entienden grupos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono.

10 Un compuesto particularmente interesante es es-
pecialmente el cloro-8-hidroxi-1-fenil-6-4H-imidazo[1,2-a]
[7]benzodiazepina-1,4 N-óxido-5 (derivado No. 1).

El procedimiento de preparación de acuerdo con
la invención de los derivados de fórmula (I) se caracte-
riza por el hecho de que se hace reaccionar glicocolato
de etilo con un compuesto de fórmula:



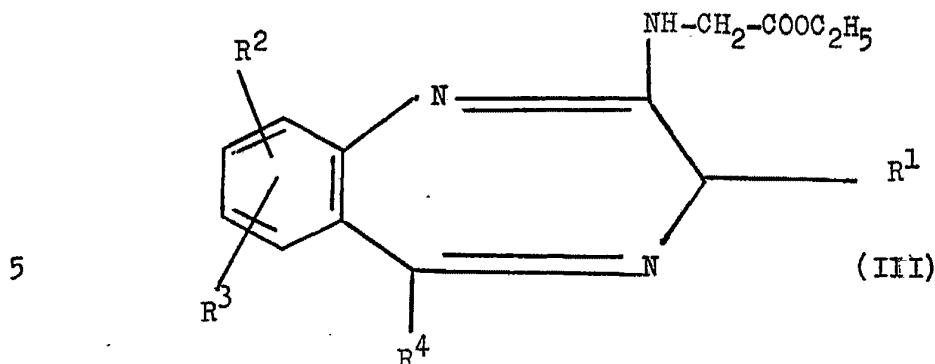
obteniéndose así un compuesto de fórmula:

25

414415



-4 JUN. 1973

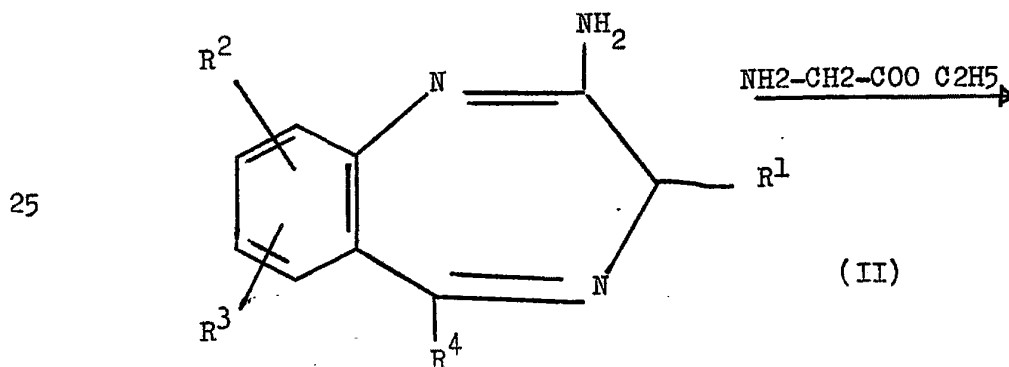


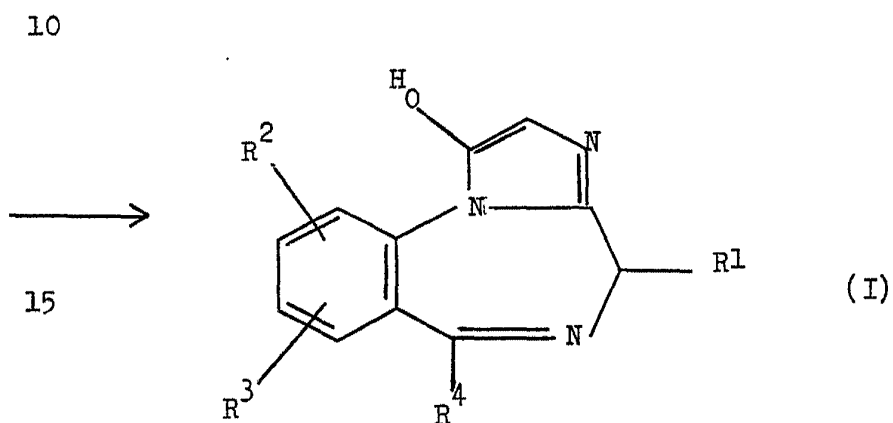
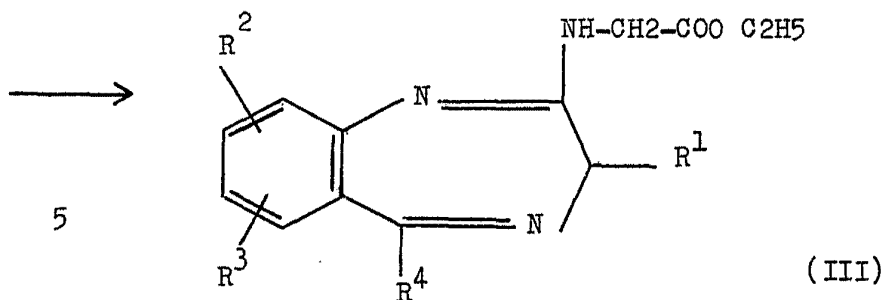
10 que se cicliza por acción del calor, lo cual proporciona un derivado de fórmula (I) en el que R^5 es hidrógeno y, si se desea, se hace reaccionar este último derivado con un agente de halogenación para obtener el derivado de fórmula (I) correspondiente en el cual R^5 es un halógeno.

15 El glicocolato de etilo se fija en primer lugar sobre el derivado de fórmula (II) para proporcionar una amidina de fórmula (III), que se cicliza, con eliminación de una molécula de etanol, para dar una imidazobenzodiazepina de fórmula (I) que posee un grupo OH en posición

20 1.

La reacción es como sigue:





20

25

La fijación del glicocolato de etilo se efectúa en presencia de un disolvente inerte. Se utilizará preferiblemente un disolvente inerte tal como benceno, tolueno, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, etc. La reacción

414415



se efectúa por calentamiento durante un período de tiempo comprendido entre seis y veinticuatro horas.

5 La ciclización en imidazobenzodiazepina se obtiene por calentamiento a reflujo, con agitación constante, durante un período de tiempo comprendido entre cuatro y doce horas.

10 Los derivados de fórmula (III) son compuestos nuevos que presentan una actividad terapéutica del mismo tipo que la de los compuestos de fórmula (I) y son por otra parte útiles para la preparación de otros derivados de la benzodiazepina.

15 Los derivados de partida de fórmula (II) se pueden preparar, por ejemplo, por los modos operatorios descritos por G.A. Archer y L.H. Sternbach (J. Org. Chem. 28, 231, 1964).

Los N-óxidos y las sales de adición de los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener por modos operatorios clásicos.

20 La reacción de halogenación eventual se efectúa de manera clásica con los reactivos bien conocidos para este empleo.

25 Según una variante, para preparar los derivados de fórmula (I) en los cuales R^1 es un grupo aciloxi, se acila un derivado de fórmula (I) en el cual R^1 es hidrógeno y, si se desea, se hidroliza el derivado acilado así



obtenido por acción de un hidróxido de metal alcalino en medio alcohólico, para obtener el derivado correspondiente de fórmula (I) en el cual R¹ es un grupo hidroxilo.

5 El ejemplo no limitativo siguiente se da a título de ilustración del procedimiento de la invención.

EJEMPLO

10 (a) Preparación del compuesto intermedio no ciclizado de fórmula (III), el cloro-7-etoxicarbonilmetilamino-2-fenil-5-3H- $\bar{\Delta}$ benzodiazepina-1,4 $\bar{\Delta}$ -N-óxido-5.

15 Se calienta durante 15 horas, a 90°C, una mezcla de 5,73 g (0,02 moles) de cloro-7-amino-2-fenil-5-3H- $\bar{\Delta}$ benzodiazepina-1,4 $\bar{\Delta}$ -N-óxido-4, 6,9 g (0,05 moles) del clorhidrato de glicocolato de etilo y 50 ml de sulfóxido de dimetilo. Después de enfriar, el producto formado se precipita por adición de agua, se filtra y se recristaliza en isopropanol. Se obtienen 1,6 g de cristales (rendimiento
20 22%) cuyo punto de fusión, determinado en el bloque Koeffler, es de 208°C.

(b) Preparación del cloro-8-hidroxi-1-fenil-6-4H-imidazo[1,2-a]- $\bar{\Delta}$ benzodiazepina $\bar{\Delta}$ -N-óxido-5.

25 Se calienta durante 7 horas, a reflujo, una mez-

414415



5 cla de 200 mg del derivado obtenido en (a), 50 mg de acetato de sodio anhidro y 2 ml de ácido acético glacial. La solución, una vez enfriada, se adiciona seguidamente con amoníaco diluido, y se extrae con cloroformo. La fase orgánica separada, lavada, secada y evaporada, proporciona un residuo sólido. Por recristalización en isopropanol, se obtienen 30 mg de cristales (rendimiento, 10%), cuyo punto de fusión, determinado en el bloque Koeffler, es de 257°C.

10 Los resultados de los ensayos toxicológicos y farmacológicos que se presentan a continuación, ponen de relieve las interesantes actividades, principalmente tranquilizantes, de los derivados de fórmula (I), que los hacen sumamente valioso en terapéutica.

15

I - ESTUDIO TOXICOLOGICO

20 Los derivados de fórmula (I) poseen una escasa toxicidad; a título indicativo, se expone a continuación, en miligramos, la dosis letal al 50% en 24 horas y por kg de animal, del derivado del ejemplo, determinada en la raza Wistar según el método de Miller y Tainter por las vías oral, intraperitoneal y venosa.

25



<u>Vía oral</u>	<u>Vía intraperitoneal</u>	<u>Vía venosa</u>
2200	430	75

5 Los ensayos referentes a las toxicidades crónica y retardada y a la tolerancia local y general, han demostrado que los derivados de fórmula (I) son tolerados perfectamente cualquiera que sea su vía de administración, y que están desprovistos en particular de los efectos secundarios que se encuentran habitualmente en esta clase
10 terapéutica.

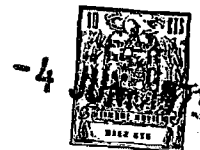
II - ESTUDIO FARMACOLOGICO

15 La acción tranquilizante de los derivados de fórmula (I) ha sido estudiada por varios métodos.

1º. Estudio del comportamiento.

Este estudio se ha efectuado según el método de Samuel IRWIN (Ph. D., Técnicas de Farmacología Animal y
20 Clínica para Evaluación de Fármacos). Los derivados de fórmula (I) se administran por la vía oral y en dosis de 20 mg/kg a ratones. El estudio de su comportamiento y de diferentes parámetros fisiológicos (temperatura, ritmos cardíaco y respiratorio), demuestra la neta acción sedante
25 de los derivados de la invención.

414415



2º. Acción frente a los hipnóticos.

Los productos a ensayar se administran a ratones por vía oral en dosis de 30 mg/kg, treinta minutos antes de la inyección intraperitoneal de cloral. Se anota el número de animales dormidos, el tiempo de adormecimiento y la duración del sueño.

Se comprueba que los derivados de fórmula (I) potencian considerablemente la acción del cloral, particularmente en lo que concierne a la duración del sueño inducido.

El mismo ensayo, efectuado con el Nembutol, demuestra que el número de ratones dormidos aumenta en proporciones importantes con relación al lote testigo no tratado.

3º. Ensayo de tracción.

Este ensayo consiste en suspender de un hilo, por las patas anteriores, ratones que han recibido 30 mg/kg del derivado a ensayar. Se consideran como tranquilizados los ratones que no llegan a efectuar, en treinta segundos, un restablecimiento de su posición que lleva al menos una de sus patas posteriores sobre el hilo. Se prueban los animales antes del ensayo, y se eliminan aquéllos que no consiguen restablecerse en el tiempo de treinta segundos. En el curso de este ensayo, se comprueba que solamente el 3% de los ratones tratados llegan a restablecerse.



4^o. Ensayo de la batalla eléctrica en el ratón.

(J. Pharmacol., 1971, 2, 87-89).

5 Dos ratones colocados en un recinto de dimensiones reducidas y sometidos a un estímulo nociceptivo (suelo electrificado) reaccionan con un comportamiento agresivo que se traduce en una lucha en el transcurso de la cual se precipitan uno contra otro e intentan morderse.

10 Se considera que los ratones se han tranquilizado por la acción del producto que se ensaya, cuando el paso de la corriente eléctrica no provoca ya respuesta agresiva.

15 Se comprueba así que la administración de los derivados de fórmula (I) en la dosis de 20 mg/kg por la vía oral produce un porcentaje de disminución del número de luchas del 65%, quince minutos después de efectuado el tratamiento, del 73% después de cuarenta y cinco minutos, y del 48% después de noventa minutos.

20 5^o. Ensayo de las cuatro placas

(BOISSIER, SIMON y ARON, Europ. J. of Pharmacol., 4, 1968, 145-151).

25 Un ratón situado en un recinto que contiene cuatro placas electrificadas recibe, en cada pasada de una placa hacia otra, un estímulo eléctrico que provoca una huida desordenada. Al final de n choques eléctricos, el

414415



ratón deja de moverse. Se considera que el grado de tran-
quilización obtenido es proporcional al número n de sa-
cudidas eléctricas que el ratón tratado habrá recibido
antes de inmovilizarse en un rincón.

5 Se determina así que cuando se administra, por
vía oral, en dosis de 20 mg/kg, el derivado de fórmula
(I) produce un porcentaje de aumento del número de sacu-
didas eléctricas n del 60% después de quince minutos, del
60% después de cuarenta y cinco minutos, y del 30% después
10 de noventa minutos.

Los resultados de este estudio demuestran que
los compuestos de fórmula (I) poseen una actividad tran-
quilizante importante.

15 Dichos compuestos se pueden presentar, para la
administración oral, en forma de comprimidos, comprimidos
transformados en grageas, cápsulas, jarabes, granulados
y gotas. Pueden presentarse también, para la administra-
ción por vía rectal, en forma de supositorios, y para la
administración parenteral en forma de una solución inyec-
20 table.

Por su actividad tranquilizante, los derivados
de fórmula (I) están indicados como ansiolíticos, sedan-
tes y miorrelajantes. Gracias a su tolerancia, se pueden
administrar durante el transcurso de tratamiento de gran
25 duración sin provocar efectos secundarios duraderos o pe-



ligrosos tales como, en particular, somnolencia y obnubilación.

Están indicados en el tratamiento de todos los estados de ansiedad que competen tanto a la psicopatología normal como a la psiquiatría y a la pediatría.

5

Reivindicaciones

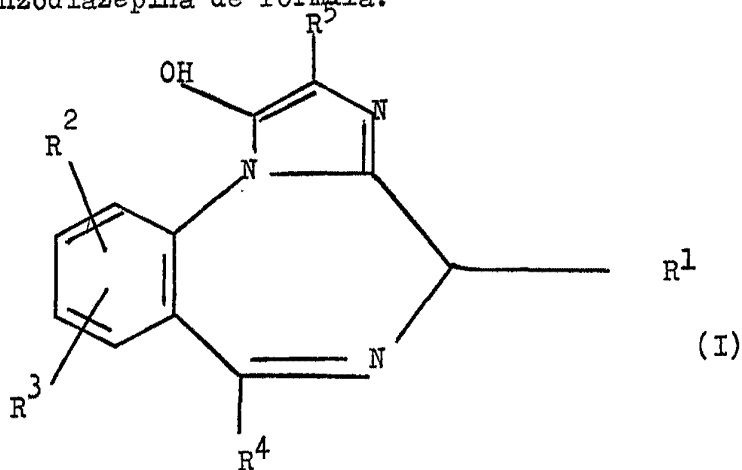
10

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 en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Procedimiento de preparación de derivados de benzodiazepina de fórmula:

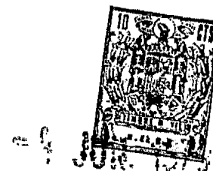
20



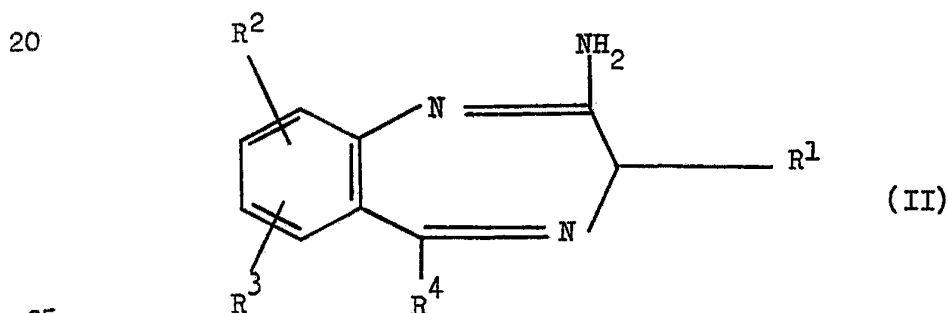
25

28.5.73

414415



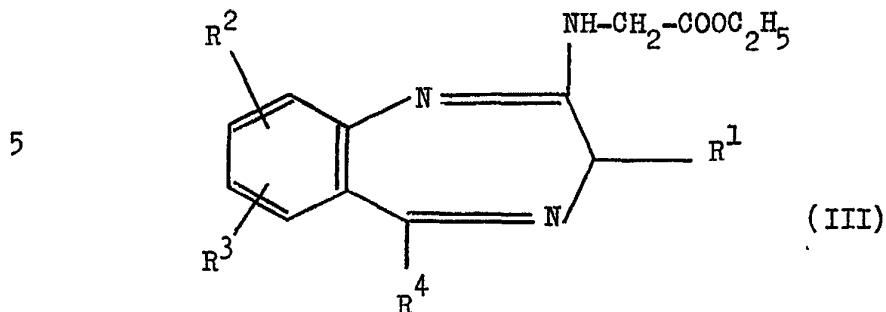
en la cual R^1 representa hidrógeno o un grupo hidroxilo, al
 cohilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-carboni
 lo o aciloxi; R^2 y R^3 , que pueden ser idénticos o diferen
 tes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno
 5 o de halógeno, o un grupo alcoholo inferior, alcoxi infe
 rior, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-alcoholo
 inferior-amino, alcanóilo inferior-tio, alcoholo inferior-
 inferior-sulfonilo, alcoholo inferior-sulfinilo, carboxi, aciloxi
 inferior-carbonilo, aciloxi inferior, ciano o carbamilo;
 10 R^4 representa un radical fenilo eventualmente sustituido
 por al menos un átomo de halógeno o un grupo alcoholo in
 ferior, un radical ciclohexano eventualmente sustituido
 por al menos un grupo alcoholo, o un radical ciclohexeno
 y R^5 es un átomo de hidrógeno o de halógeno; sus N-óxidos
 15 y sus sales de adición con ácidos, caracterizado porque
 se hace reaccionar glicocolato de etilo con un compuesto
 de fórmula:



28.5.73



obteniéndose así un compuesto de fórmula:



10

que se cicliza por la acción del calor, lo cual proporciona un derivado de fórmula (I) en el que R^5 es hidrógeno y, si se desea, se hace reaccionar este último derivado con un agente de halogenación para obtener el derivado de fórmula (I) correspondiente en el que R^5 es un halógeno.

15

2^a.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizado porque la reacción se efectúa en caliente en presencia de un disolvente inerte.

20

3^a.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2^a, caracterizado porque el disolvente es el benceno, el tolueno, el sulfóxido de dimetilo o la dimetilformamida.

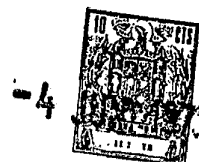
25

4^a.- Procedimiento de acuerdo con la reivindi-

28.5.73

M

414415



5 cación 1ª, caracterizado porque se hace reaccionar el gli
cocolato de etilo con el cloro-7-amino-2-fenil-5-3H-benzo
diazepina-1,4-N-óxido-4, y se obtiene el cloro-8-hidroxi-
1-fenil-6-4H-imidazo[1,2-a] [benzodiazepina-1,4]-N-óxido-
-5.

5ª.- Procedimiento de preparación de derivados
de benzodiazepina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede y con los fines que se han especificado.

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

-4 JUN. 1973

Madrid,

P. A.

Alberto de Elizaburu
Per Fodet

28.5.73

A.R.A.

- 16 -