



P-56.499

Case 984-13

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.	C07D//A61K
----------	------------

422608

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de SCHERICO LTD.

entidad suiza

establecida en Töpferstrasse 5, 6000 Lausana, Suiza

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COM
PUESTOS DE BENZODIAZEPINA"

(Clase Internacional C07d)

19-1-74

- 1 -



La presente invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de 2,3-dihidro-5-aryl-1H-1,4-benzodiazepina, con los 4-óxidos y las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos.

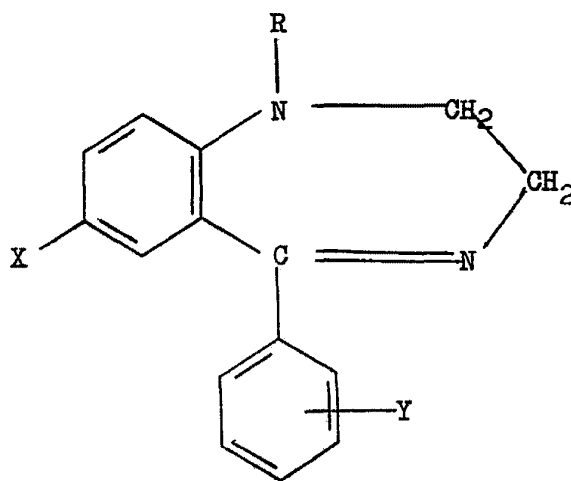
5

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 esta invención son aquellos que tienen la fórmula general:

15



(I)

20

25

y 4-óxidos y sales aceptables farmacéuticamente de di



chos compuestos, en donde en la fórmula X es halógeno, trifluormetilo o nitro; Y representa hidrógeno, halógeno, trifluormetilo, nitro, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxilo inferior; y R es un grupo polifluor-alquilo inferior.

Como se emplea aquí, la expresión "alquilo inferior" se refiere a tantos radicales de hidrocarburo de cadena recta y 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 describe precedentemente, tal como metoxilo, etoxilo, propoxilo y similares. La expresión "halógeno" como se emplea aquí, comprende flúor, cloro, bromo y yodo. Cloro es el substituyente X preferido y ortoflúor es el substituyente Y preferido.

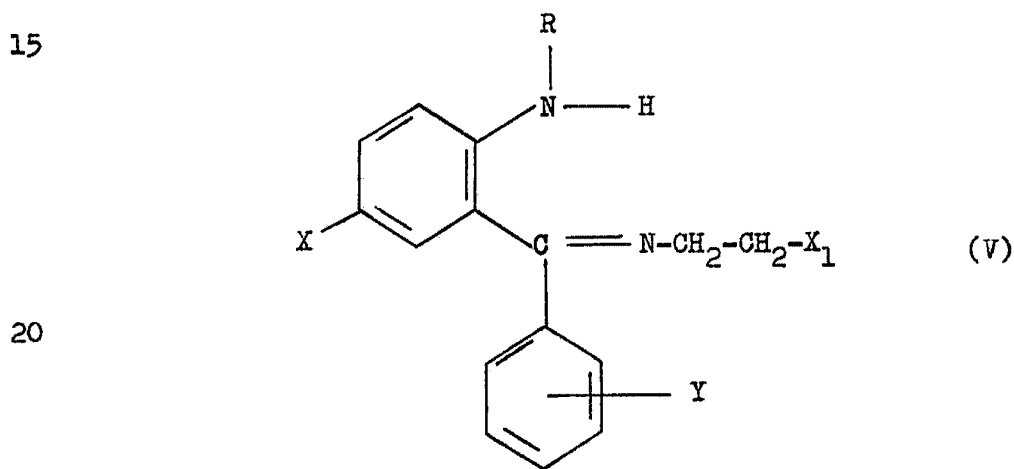
La expresión "polifluor-alquilo inferior" se refiere a radicales de alquilo inferior substituidos con más de un radical flúor e incluye tales porciones como 2,2,2-trifluoroetil, trifluormetilo, 2,2,3,3,3-pentafluorpropilo y similares. En una realización preferida de la presente invención la porción de polifluor-alquilo inferior tiene dos átomos de alfa hidrógeno, es decir, R_fCH_2 - en donde R_f es polifluoralquilo.



Más preferiblemente, R_f es trifluormetilo, 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 maleico, ácido p-toluensulfónico y similares.

El procedimiento de la invención se caracteriza en que se somete a una condensación intramolecular un compuesto de la fórmula general (V)



25 donde X, Y y R son como se define precedentemente, sien



do X_1 un grupo capaz de ser eliminado, bajo las condiciones reaccionales aplicadas, junto con el átomo de hidrógeno; y porque el compuesto así obtenido de la fórmula (I), si se desea, se transforma en 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.

En la fórmula V anterior X_1 representa de preferencia un grupo de éster inorgánico u orgánico, tal como halógeno, arilsulfonato o alquilsulfonato. El procedimiento se realiza de preferencia a temperaturas de 50°C a 150°C.

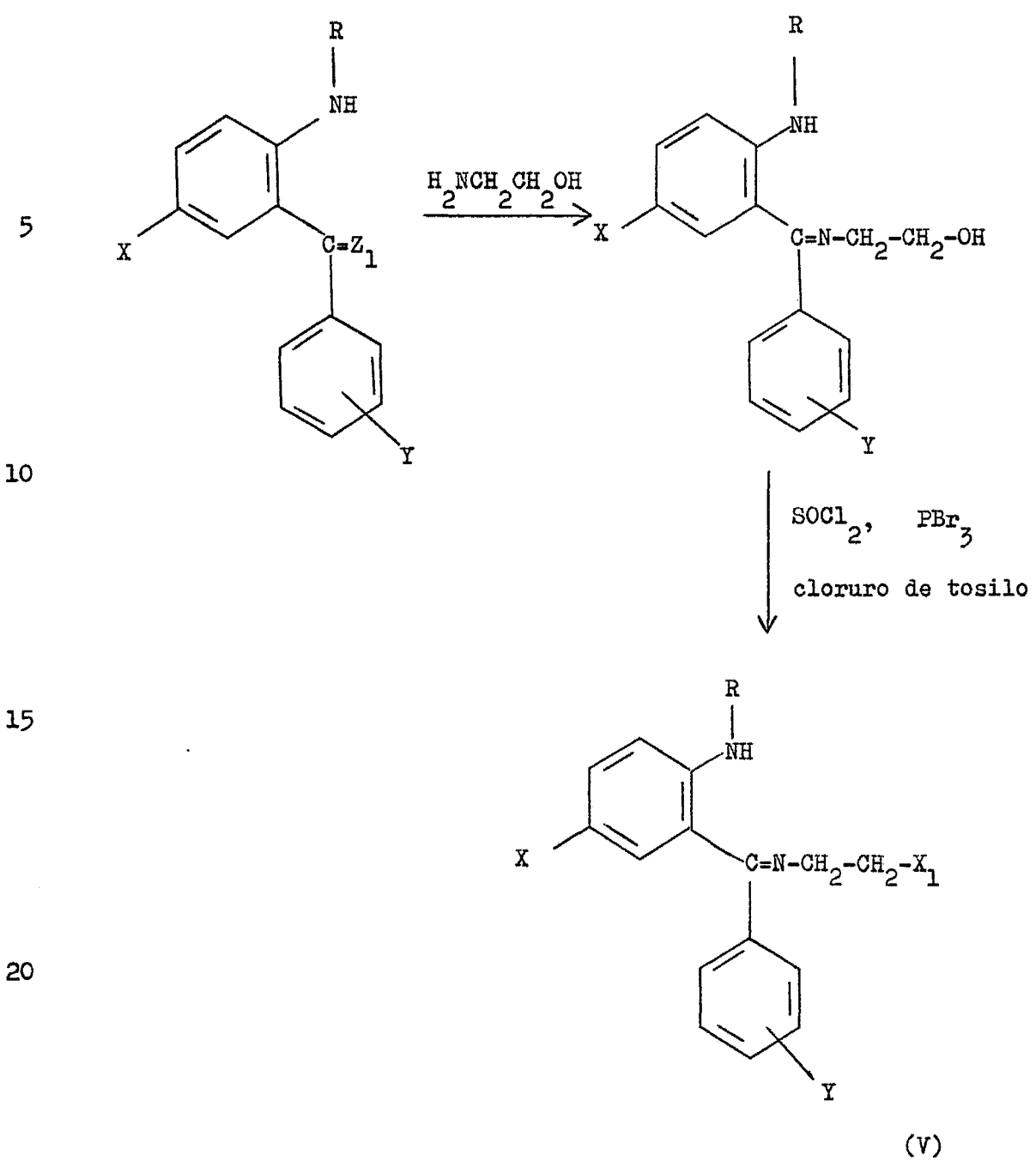
Los compuestos de la fórmula (V) pueden obtenerse como se ilustra en el esquema de reacción:

15

20

25

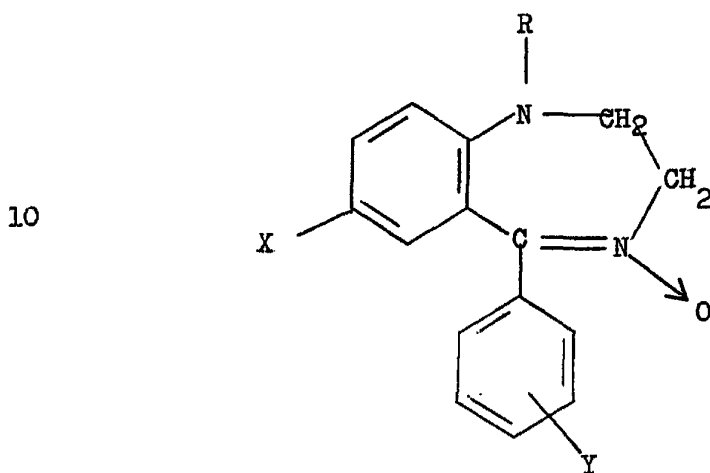
23
1974





donde X, Y, R y X₁ son como se definió precedentemente y Z₁ representa un átomo de oxígeno, un grupo amínico o un grupo de N-alquilo.

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



donde X, Y y R son como se definió precedentemente. Estos 4-óxidos pueden prepararse mediante la oxidación controlada de los compuestos de la fórmula (I) empleando, por ejemplo un perácido, tal como ácido m-cloroperbenzoico.

20

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

25



Ejemplo 1.-

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

5 Se calienta 0,3 g de 2-(2,2,2-trifluoroetil) amino-5-cloro-benzofenona-N¹-(beta-cloroetil)-imina durante 15 minutos a 150°C. Luego se enfría el producto, se vuelve básico con solución diluida de hidróxido potásico y se extrae la mezcla con cloruro de metileno. Evapora el solvente en vacío y se obtiene luego de cristalización con éter de petróleo 7-cloro-2,3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, punto de fusión 65-67,5°C.

10

Ejemplo 2.-

15 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 de 1,2-dicloroetano y luego se agrega 20 0,06 g de ácido 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 25



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 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.

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-trifluoretil)-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-trifluorometil-5-(p-toluil)-1H-1,4-benzodiazepina, y 7-trifluorometil-2,3-dihidro-1-(2,2,3,3,3-pentafluorpropil)-5-(m-anixil)-1H-1,4-benzodiazepina.

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.

5 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
10 en los compuestos de la presente invención que aquella observada en compuestos análogos anteriormente conocidos en la materia.

15

- REIVINDICACIONES -

20

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,
25

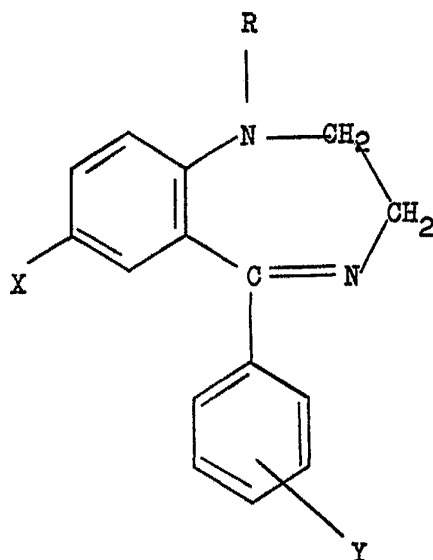


son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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

5

10

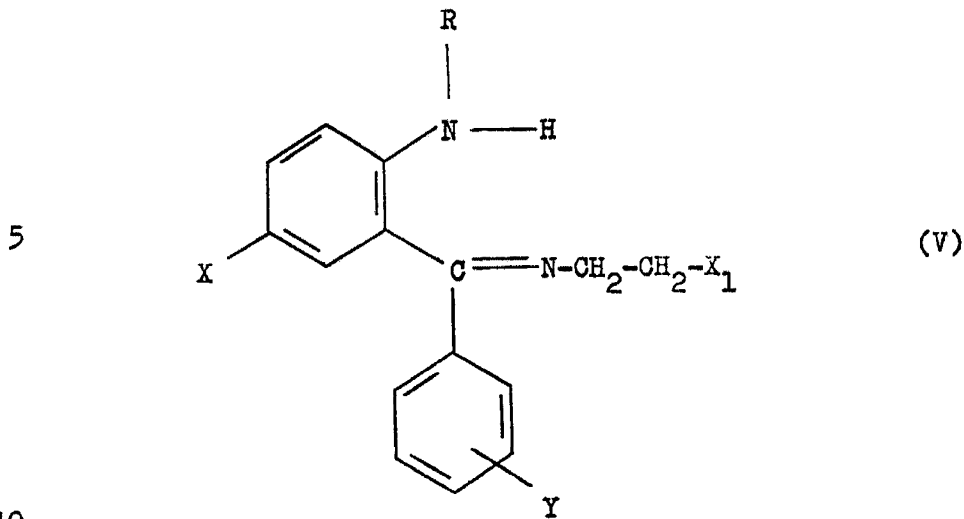


(I)

15

o 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, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxilo inferior; y R es un grupo de polifluoralquilo inferior, caracterizado en que se somete a una condensación intramolecular un compuesto de la fórmula general

25



donde R, Y y X son como se ha definido antes; siendo X_1 un grupo capaz de ser eliminado, bajo las condiciones reaccionales aplicadas, junto con el átomo de hidrógeno; 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 en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

15

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado en que se utiliza como compuesto de partida un compuesto de la fórmula (V) donde X_1 es un grupo de éster inorgánico u orgánico, de preferencia halógeno, arilsulfonato o alquilsulfonato.

20

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a o 2^a, caracterizado en que la condensación intramo-

25

ME



lecular del compuesto de la fórmula (V) se realiza de 50°C a 150°C.

5 4ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado en que se utiliza como material de partida un compuesto, donde X es cloro.

10 5ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado en que se utiliza como material de partida un compuesto, donde R es 2,2,2-trifluoretilo.

6ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado en que se utiliza como material de partida un compuesto, donde Y es hidrógeno o flúor, de preferencia o-flúor.

15 7ª.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado en que se utiliza como material de partida un compuesto, donde X es cloro, R es 2,2,2-trifluoretilo e Y es hidrógeno.

20 8ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado en que se utiliza como material de partida un compuesto, donde X es cloro, R es 2,2,2-trifluoretilo e Y es o-flúor.

25 9ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado en que un compuesto de la fórmula general (I) se transforma en su

