



P.- 57.161

Case 1/488

We/mw

F.C. 5-12-75

CO7D/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

425216

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de G.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

con domicilio en D-6507 Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

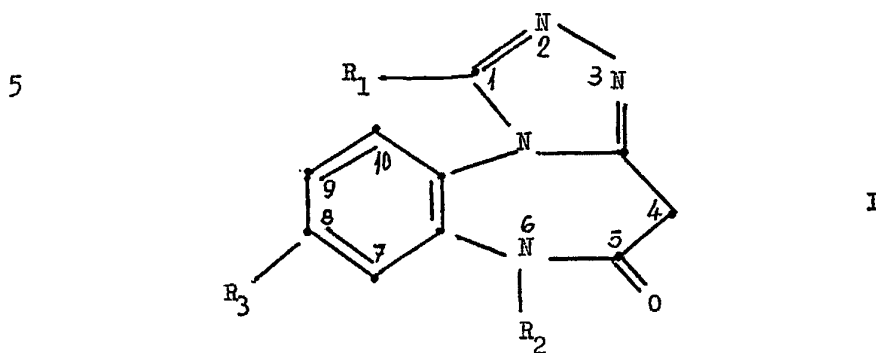
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS TRIAZO
LO-1,5-BENZODIAZEPINAS SUSTITUIDAS"

(Clase Internacional CO7d)

425216



El invento concierne a nuevas s-triazolo-1,5-benzodiazepinas sustituidas de la fórmula general



así como a sus sales por adición de ácido.

En la fórmula:

15 R_1 significa hidrógeno, un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, un radical hidroxialcoholo con 1 a 2 átomos de carbono, un radical alquenoilo con 2 a 3 átomos de carbono, un radical cicloalcoholo con 3 a 6 átomos de carbono o el radical fenilo o piperidilo;

20 R_2 significa un radical fenilo, que eventualmente puede estar sustituido en posición orto con un átomo de flúor, cloro o bromo, o con el grupo trifluorometilo o nitro, o un radical α -piperidilo; y

R_3 significa hidrógeno, un átomo de flúor, cloro o bromo o el grupo trifluorometilo, nitro, metilo, metoxi, ciano o hidroxilo.

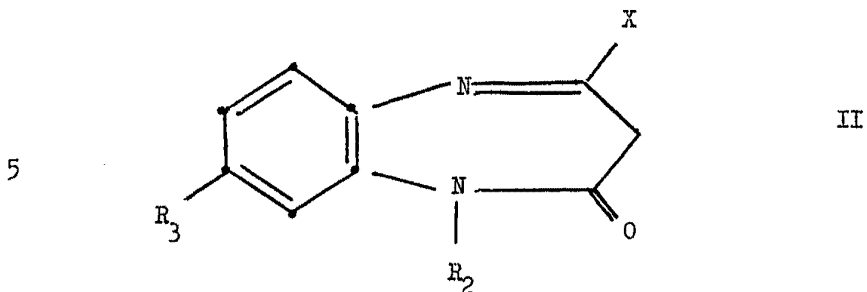
25 El invento concierne además a la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I por reacción de com-

425216

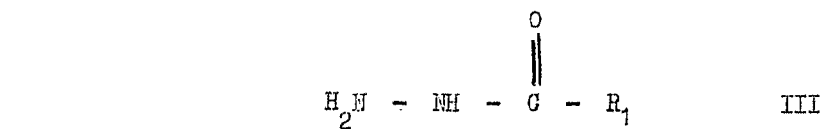
110



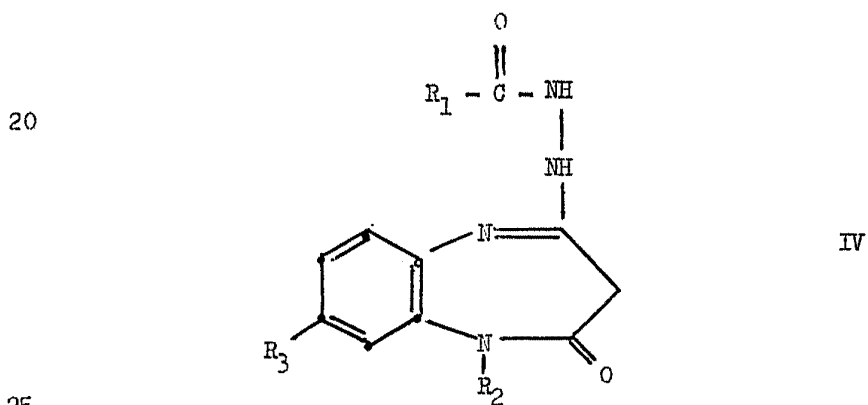
puestos de la fórmula general



10 en donde R_2 y R_3 poseen los significados arriba citados y X significa un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, con una monoacilhidrazida de la fórmula general



20 en donde R_1 posee los significados arriba citados. De este modo se forma en primer término el producto intermedio



- 3 -

3.4.74

425216



(R₁, R₂ y R₃ tienen los significados arriba citados), que puede ser ciclizado para formar el producto final sin ser previamente aislado; este producto final es transformado eventualmente, según métodos usuales, en una sal por adición de ácido fisiológicamente inocua.

En el procedimiento indicado se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II preferiblemente con un exceso 2 a 7 veces mayor de la hidrazida de ácido.

La utilización de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo dioxano, tolueno, benceno, xileno, acetonitrilo, dimetil formamida o mezclas de estos disolventes depende de la benzodiazepina de la fórmula II que en cada caso se emplee; en ciertos casos puede también trabajarse sin disolvente.

Si X significa un grupo alcoxi inferior, a la mezcla de reacción se añade convenientemente un ácido de Lewis, por ejemplo cloruro de aluminio, cloruro de zinc, trifluoruro de boro o ácido trifluoroacético, y eventualmente también ácido clorhídrico gaseoso; preferiblemente se trabaja a temperaturas elevadas, que se encuentran entre aproximadamente 100°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

Si X significa un átomo de halógeno, se suprime la adición de los catalizadores ácidos citados; se hace reaccionar el compuesto de la fórmula II (X = halógeno) preferiblemente "in situ" y a bajas temperaturas, aproximadamente entre -10°C y +50°C, con la acilhidrazida de la fórmula III.

425216

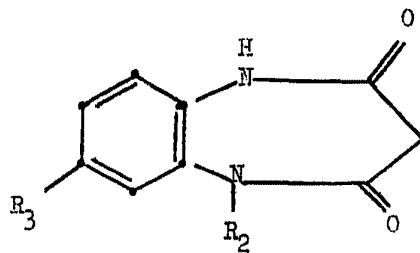


5 Los productos finales de la fórmula general I pueden ser transformados en caso deseado de modo usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas. Acidos apropiados para la formación de sales son, por ejemplo, hidrácidos halógenados, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido ciclohexilsulfámico o ácido metansulfónico o bien ácido toluensulfónico.

Las sustancias de partida de la fórmula general II se pueden obtener por ejemplo

a) en el caso en que X = halógeno, por reacción de un compuesto de la fórmula general

10



V

15

en donde R_2 y R_3 poseen los significados arriba indicados, con un halogenuro de ácido inorgánico, preferiblemente un pentahalogenuro de fósforo, en un disolvente orgánico inerte anhidro tal como dioxano a bajas temperaturas (aproximadamente entre -50 y $+50^{\circ}\text{C}$);

20

b) en el caso en que X = alcoxi, por reacción de un compuesto de la fórmula general V con un fluoroborato de trialcohiloxonio de acuerdo con los datos de la patente belga número 774.873

25

De acuerdo con el procedimiento arriba descrito se

3.4.74

423216



pueden obtener, por ejemplo, los siguientes productos finales, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácido fisiológico compatible:

- 5 6-fenil-8-trifluorometil-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-(4,3-a) (1,5)-benzodiazepin-5-ona;
- 8-cloro-6-fenil-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-(4,3-a) (1,5)-benzodiazepin-5-ona;
- 8-bromo-6-fenil-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-(4,3-a) (1,5)-benzodiazepin-5-ona;
- 10 8-nitro-6-fenil-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-(4,3-a) (1,5)-benzodiazepin-5-ona;
- 8-cloro-1-metil-6-fenil-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-(4,3-a) (1,5)-benzodiazepin-5-ona;
- 1-metil-6-fenil-8-trifluorometil-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-
- 15 (4,3-a) (1,5)-benzodiazepin-5-ona;
- 1-metil-8-nitro-6-fenil-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-(4,3-a) (1,5)-benzodiazepin-5-ona;
- 1-metil-6-fenil-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-(4,3-a) (1,5)-benzodiazepin-5-ona;
- 20 1-etil-8-cloro-6-fenil-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-(4,3-a) (1,5)-benzodiazepin-5-ona;
- 1-n-butil-8-nitro-6-fenil-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-(4,3-a) (1,5)-benzodiazepin-5-ona;
- 1-alil-6-fenil-8-trifluorometil-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-(4,3-a)
- 25 (1,5)-benzodiazepin-5-ona;

423215



- 8-cloro-1-ciclohexil-6-fenil-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-(4,3-a)
(1,5)-benzodiazepin-5-ona;
1-hidroximetil-3-nitro-6-fenil-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-(4,3-a)
(1,5)-benzodiazepin-5-ona;
8-cloro-1-hidroximetil-6-fenil-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-(4,3-a)
5 (1,5)-benzodiazepin-5-ona;
1-hidroximetil-6-fenil-3-trifluorometil-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-
(4,3-a)(1,5)-benzodiazepin-5-ona;
1,6-difenil-3-trifluorometil-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-(4,3-a)
(1,5)-benzodiazepin-5-ona;
10 8-cloro-6-(orto-trifluorometilfenil)-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-
(4,3-a)(1,5)-benzodiazepin-5-ona;
6-(orto-clorofenil)-3-nitro-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-(4,3-a)
(1,5)benzodiazepin-5-ona;
8-cloro-6-(orto-clorofenil)-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-(4,3-a)
15 (1,5)-benzodiazepin-5-ona;
8-cloro-6-(orto-fluorofenil)-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-(4,3-a)
(1,5)-benzodiazepin-5-ona;
8-cloro-6-(orto-nitrofenil)-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-(4,3-a)
(1,5)-benzodiazepin-5-ona;
20 8-cloro-6-(orto-clorofenil)-1-metil-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-
(4,3-a)(1,5)-benzodiazepin-5-ona;
8-bromo-6-(α -piridil)-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-(4,3-a)(1,5)-
benzodiazepin-5-ona.

25 Tal como es conocido de numerosas publicaciones, la
condensación del heterociclo triazolo con 1,4-benzodiazepinas con-



425216

duce a una amplificación del efecto tranquilizador de esta clase de sustancias. Sorprendentemente, se ha comprobado que la transferencia de esta medida al sistema de anillo de las 1,5-benzodiazepinas produce una fuerte diferenciación del perfil de efectos.

5 Así, las triazolo-benzodiazepinas de acuerdo con el invento pueden clasificarse como agentes anticonvulsivos de alta eficacia, mientras que el efecto tranquilizador menor queda enteramente en un plano secundario. El efecto anticonvulsivo fue determinado con ayuda del antagonismo al pentetrazol; en los nuevos compuestos éste se encuentra dentro del orden de magnitud de las propiedades anticonvulsivas del Diazepam y supera con mucho a las propiedades anticonvulsivas de Fenobarbital.

10 Los efectos secundarios de los nuevos compuestos son, por el contrario, esencialmente menores que en el caso de las dos sustancias comparativas arriba citadas. Así, incluso después de elevadas dosis no aparece ninguna limitación considerable de la coordinación motriz; asimismo, apenas se pueden detectar en el caso de las nuevas sustancias efectos psicofarmacológicos sedantes. Así, por ejemplo, no se inhibe la locomoción de ratones en el Ensayo de Campo Abierto, y en un ensayo de acondicionamiento utilizado para tranquilizantes en ratas (inhibición pasiva) apenas se puede comprobar ningún efecto.

15 Otra ventaja importante de las nuevas sustancias es su toxicidad extraordinariamente pequeña, que hace posible utilizar y administrar las sustancias sin ningún peligro dentro de un am-

425216



plio margen de dosis.

Las nuevas triazolo-benzodiazepinas de la fórmula general I así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles constituyen por lo tanto valiosos agentes anticonvulsivos al tiempo que poseen una toxicidad extraordinariamente pequeña. Se han de hacer resaltar en especial los compuestos en los que

R_1 significa un átomo de hidrógeno;

R_2 significa un radical fenilo eventualmente sustituido en posición orto con cloro o trifluorometilo; y

R_3 significa un átomo de cloro o el radical nitro o trifluorometilo.

Como dosis para la administración de los nuevos compuestos de la fórmula general I se proponen las de 0,5 a 50 mg, preferiblemente de 1 a 25 mg como dosis individual, y las de 5 a 150 mg como dosis diaria.

Los compuestos que pueden obtenerse según el invento pueden pasar a administrarse sólo o en combinación con otras sustancias activas eventualmente, también en combinación con otras sustancias activas con actividad farmacológica tales como agentes espasmolíticos o psicofármacos. Formas de administración apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, zumos, emulsiones o polvos dispersables. Tabletas adecuadas se pueden obtener, por ejemplo, mezclando la o las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa,

425216



5 agentes disgregantes, tales como fécula de maíz o ácido alginico, aglutinantes, tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para lograr el efecto de liberación retardada tales como carboxi-
polimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Las tabletas pueden consistir también en varias capas.

10 De modo correspondiente se pueden preparar grageas revistiendo núcleos preparados de modo análogo a las tabletas con agentes usualmente utilizados en revestimientos para grageas, por ejemplo coloidón o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de liberación retardada o para evitar incompatibilidades el núcleo puede consistir también en varias capas. De igual modo también la envolvente
15 de grageas, con el fin de lograr un efecto de liberación retardada puede constar de varias capas, pudiéndose utilizar las sustancias auxiliares arriba citadas con ocasión de las tabletas.

20 Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas de acuerdo con el invento pueden contener adicionalmente también un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcares, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas, tales como vainilla o extracto de naranja. Pueden contener además sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales como car-
25 boximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo pro-



ductos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno o sustancias protectoras, tales como para-hidroxibenzoatos.

5 Las soluciones para inyección son preparadas de modo usual, por ejemplo añadiendo agentes de conservación, tales como para-hidroxibenzoatos, o estabilizadores, tales como sales de metales alcalinos del ácido etilendiaminotetraacético, y pueden ser envasadas y cargadas en frascos para inyección o en ampollas.

10 Las cápsulas que contienen una o varias sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden ser preparadas por ejemplo mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulándolas dentro de cápsulas de gelatina.

15 Supositorios apropiados pueden ser preparados, por ejemplo, mezclando con agentes excipientes previstos para ello, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados de éste.

Los siguientes Ejemplos sirven para explicar el invento, sin limitar su extensión:

Ejemplo 1.

20 6-fenil-8-trifluorometil-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-(4,3-a)(1,5)-benzodiazepin-5-ona.

25 3 g de 2-etoxi-5-fenil-7-trifluorometil-4H-3,5-dihidro-1,5-benzodiazepin-4-ona son calentados a 200°C en baño de aceite durante 60 minutos con 1,8 g de hidrazida de ácido fórmico. A continuación se deja enfriar hasta la temperatura ambiente y la masa fundida solidificada se mezcla con agitación con 100 ml de

425-10



5 ácido clorhídrico semiconcentrado. La suspensión se agita con acetato de etilo, se separa la fase acuosa, se neutraliza con amoniaco concentrado y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica con sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacio. El residuo cristaliza al añadir isopropiléter y es recristalizado en acetona.

Rendimiento: 2,7 g (=91 % de la teoría) ; p. de f. 261-263°C.

10 Ejemplo 2.

1-metil-3-nitro-6-fenil-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-(4,3-a)(1,5)-benzodiazepin-5-ona.

15 A una solución de 39,4 g de pentacloruro de fósforo en 250 ml de tolueno absoluto se añaden gota a gota 8,3 g de 7-nitro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-[3H,5H]-diona, disueltos en 90 ml de dioxano absoluto y 15 ml de acetonitrilo. Se hace reaccionar con agitación a 0°C durante 30 minutos. La suspensión que se forma es añadida lentamente a una solución de 70 g de acetylhidrazida en 200 ml de dimetilformamida, de manera que la temperatura no excede de + 3°C. Después de 15 minutos se concentra por evaporación en vacio, el residuo se mezcla con agitación con agua, se extrae por agitación con cloruro de metileno y a continuación la fase en cloruro de metileno se extrae varias veces con ácido clorhídrico semiconcentrado.

25 El tratamiento ulterior se efectúa del modo que se describe en el Ejemplo 1; el producto final obtenido es recristaliza-

42216



do en cloruro de metileno/isopropiléter.

Rendimiento: 5,7 g (= 63% de la teoría); p. de f.:
302-305°C.

Ejemplo 3.

5

8-bromo-6-fenil-4,6-dihidro-5H-s-triazolo-(4,3-a) (1,5)-benzodiazepin-5-ona.

10

6 g de 2-oxo-7-bromo-5-fenil-4H-3,5-dihidro-1,5-benzodiazepin-4-ona y 4,8 g de hidrazida de ácido fórmico son disueltos, con ligero calentamiento, en 150 ml de dioxano absoluto y son calentados a reflujo durante 60 minutos con 2 ml de ácido trifluoroacético. A continuación la solución es concentrada por evaporación y es tratada ulteriormente del modo que se describe en el Ejemplo 1. El producto final es recristalizado en cloruro de metileno/isopropiléter.

15

Rendimiento: 5,9 g (= 96% de la teoría); p. de f.
282-284°C.

Análogamente a los Ejemplos 1-3 se prepararon los siguientes compuestos:

20


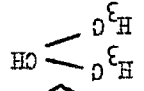

Ejemplo N°	R ₁	R ₂	R ₃	p. de f. °C	
4	CH ₃	C ₆ H ₅	Cl	292 - 295	
5	CH ₃	C ₆ H ₅	CF ₃	266 - 268	
6	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CF ₃	238 - 241	
25	7	H	C ₆ H ₅	Cl	284 - 286

3.4.74



425216

Exemplo No R¹ R² R³ p. de f. 90

Exemplo No	R ¹	R ²	R ³	p. de f. 90
8	H	C ⁶ H ⁵	NO ₂	310 - 313
9	H	o-GI-C ⁶ H ⁴	GI	280 - 283
10	CH ₂ OH	C ⁶ H ⁵	NO ₂	175 - 180
11	CH ₂ OH	C ⁶ H ⁵	GI	278 - 280
12	CH ₂ OH	C ⁶ H ⁵	CF ₃	240 - 242
13	C ² H ₅	C ⁶ H ⁵	GI	290 - 292
14	H	o-GI-C ⁶ H ⁴	NO ₂	256 - 258
15	H	o-CF ₃ -C ⁶ H ⁴	GI	294 - 296
16	H	o-S-C ⁶ H ⁴	GI	211 - 213
17		C ⁶ H ⁵	GI	260 - 262
18		C ⁶ H ⁵	GI	318 - 320
19	H	C ⁶ H ⁴ -NO ₂	CF ₃	302 - 306
20		C ⁶ H ⁵	GI	260 - 262
21	CH-(CH ₃) ₂	C ⁶ H ⁵	GI	318 - 320
22	CH ₃	C ⁶ H ⁴ -CF ₃	GI	252 - 255
23	n-C ⁴ H ₉	C ⁶ H ₅	NO ₂	233 - 235
24	CH ₃	C ⁶ H ⁴ -GI	GI	278 - 280
25	H	C ⁶ H ⁴ -NO ₂	GI	250 - 252
26	CH ₃	C ⁶ H ⁴ -NO ₂	GI	287 - 290

3.4.74

- 14 -

425216



Ejemplos de administración farmacéutica.

a) Grageas:

1 núcleo de grageas contiene:

5	Sustancia activa de acuerdo con la presente solicitud	5,0 mg
	Lactosa	28,5 mg
	Fécula de maíz	15,0 mg
	Gelatina	1,0 mg
	Estearato de magnesio	0,5 mg
		<hr/>
		50,0 mg

10

Preparación:

La mezcla de la sustancia activa con lactosa y fécula de maíz es granulada con una solución de gelatina acuosa al 10% a través de un tamiz con 1 mm de anchura de mallas, es secada a 40°C y triturada nuevamente a través de un tamiz. El granulado así obtenido es mezclado con estearato de magnesio y es comprimido. Los núcleos así obtenidos son revestidos de modo usual con una envoltura, que es aplicada con ayuda de una suspensión acuosa de azúcar, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. Las grageas terminadas son pulidas con ayuda de cera de abejas.

15

20

Peso final de las grageas: 100 mg.

b) Tabletas.

	Sustancia activa de acuerdo con la presente solicitud	10,0 mg
25	Lactosa	50,0 mg
	Fécula de maíz	35,0 mg

423216

10 mg



Almidón soluble	4,0 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
	<hr/>
	100,0 mg

5

Preparación. La sustancia activa y el estearato de magnesio son granulados con una solución acuosa del almidón soluble, el granulado es secado y mezclado íntimamente con lactosa y fécula de maíz. Luego la mezcla es comprimida para formar tabletas de 100 mg de peso, que contienen cada una 10 mg de sustancia activa.

10

c) Supositorios.

1 cono de supositorio contiene:

Sustancia activa de acuerdo con la presente solicitud 10,0 mg

15

Masa para supositorios 1690,0 mg

20

Preparación: La sustancia finamente pulverizada es incorporada con agitación con ayuda de un homogeneizador de inserción en la masa para supositorios fundida y enfriada a 40°C. La masa es colada a 35°C en moldes ligeramente enfriados de modo previo.

d) Ampollas

Sustancia activa de acuerdo con la presente solicitud 2,0 mg

Cloruro de sodio 18,0 mg

25

Agua destilada hasta 2,0 ml

12 MAR 1975

216

Preparación:

5 La sustancia activa y el cloruro de sodio son disueltos en agua, la solución es filtrada hasta quedar libre de partículas suspendidas y es cargada en ampollas de 2 cm³ en condiciones asépticas. Finalmente las ampollas son esterilizadas y cerradas. Cada ampolla contiene 2 mg de sustancia activa.


10 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 13 de Abril de 1973, bajo el Nº P 23 18 673.4, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

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, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas triazolo-1,5-benzodiazepinas sustituidas de la fórmula ge

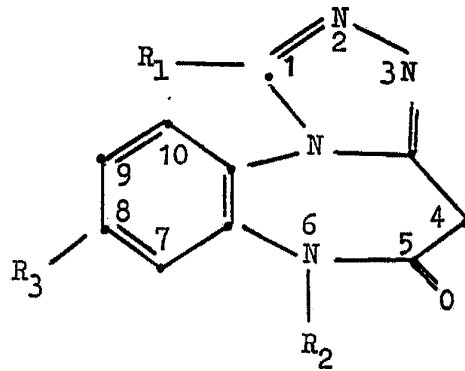
7.3.75 

425216

12.03.1975

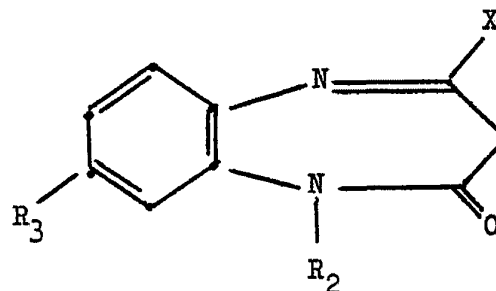
neral

5



I

en donde R_1 significa hidrógeno, un radical alcoholo de
cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono,
10 un radical hidroxialcoholo con 1 a 2 átomos de carbono,
un radical alqueniilo con 2 a 3 átomos de carbono, un radi
cal cicloalcoholo con 3 a 6 átomos de carbono, el radical
fenilo o piperidilo; R_2 significa un radical fenilo even
tualmente sustituido en posición orto con un átomo de
15 flúor, cloro o bromo o con un grupo trifluorometilo o ni
tro, o un radical α -piridilo; y R_3 significa hidrógeno,
un átomo de flúor, cloro o bromo o el grupo trifluorometi
lo, nitro, metilo, metoxi, ciano o hidroxilo, así como sus
sales por adición de ácido, caracterizado porque se con
20 densa un compuesto de la fórmula general



II

25

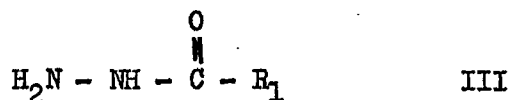
7.3.75



425216

en donde R_2 y R_3 poseen los significados arriba indicados y X significa un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, con una monoacilhidrazida de la fórmula general

5



10

en donde R_1 posee los significados arriba indicados, y porque eventualmente un producto final así obtenido de la fórmula general I es transformado de manera usual en una sal por adición de ácido fisiológicamente inocua.

15

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la condensación, en el caso de compuestos de la fórmula general II, en que X significa un grupo alcoxi, se lleva a cabo con adición de un catalizador ácido.

20

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque en calidad de catalizador ácido se utiliza un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio, cloruro de zinc o trifluoruro de boro, o bien ácido trifluoroacético.

25

4ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas triazolo-1,5-benzodiazepinas sustituidas.

7.3.75

425216



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

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

5

Madrid, 12 MAR. 1975

P.A.

Alberto de Elzaburu

Por Poder.

10

15

20

25

7.3.75

EBL.