

426873



F.C. 2-2-76

CO 7D/H61K

PATENTE DE INVENCION

Case 4-7349/ + C

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS
DERIVADOS DE DIAZEPINA.

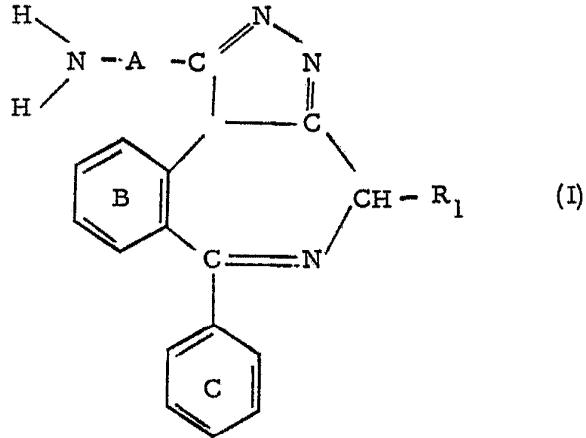
=====

Solicitante: CIBA-GEIGY A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza. -

=====

La presente invención se refiere a un pro-
cedimiento para la obtención de nuevos derivados de diaze-
pina de la fórmula general I

26873



5 en la que R_1 significa hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono y A significa un grupo alquileo con 1 a 3 átomos de carbono, y los anillos B y C pueden estar sustituidos por halógeno con un número atómico de hasta 35, grupos trifluormetilo, grupos nitro o grupos alquilo o alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono. Asimismo es objeto de la invención la obtención de las sales de adición de los compuestos de la fórmula general I con ácidos inorgánicos y orgánicos.

10 En los compuestos de fórmula general I, R_1 es como grupo alquilo, por ejemplo, el grupo metilo, etilo o propilo.

15 Por un grupo alquileo A se entiende un resto hidrocarburo alifático saturado, bivalente, arbitrario, con 1 a 3 átomos de carbono, tal como el grupo metileno, etilideno, 1-metiletilideno, etileno, propileno o trimetileno; de especial importancia entre estos grupos es el grupo metileno.

Atomos de halógeno, como sustituyentes de los anillos B y C, son los átomos de fluor, cloro o bromo mientras que como grupos alquilo o bien alcoxi, con 1 a 6 átomos de carbono, entran en consideración, por ejemplo, los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.butilo, pentilo, isopentilo, 2,2-dime-

426873



5 til-propilo, hexilo o isohexilo o bien metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentiloxi, isopentiloxi, 2,2-dimetil-propoxi, hexiloxi ó isohexiloxi. Un sustituyente del anillo B se encuentra especialmente en la posición 8 y es preferentemente fluor, bromo, el grupo nitro, el grupo trifluormetilo y, ante todo, cloro. El anillo C está preferentemente sin sustituir o sustituido por fluor, cloro o bromo, en posición arbitraria, especialmente sin embargo, por fluor o cloro en la posición O.

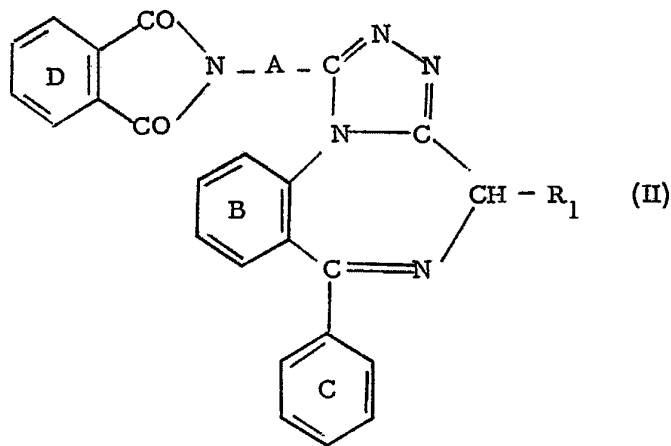
10 Los compuestos de fórmula general I, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Actúan amortiguadoras del sistema central, especialmente anticonvulsiva y antiagrasivamente, además inhiben los reflejos somáticos. La eficacia anticonvulsiva se puede apreciar, por ejemplo, en el ensayo de espasmo de pentetrazol en el ratón en dosis a partir de unos -
15 0,3 mg/kg per os y en el ensayo de electrochock psicomotor en el ratón en dosis a partir de unos 0,4 mg/kg per os. La amortiguación general del sistema nervioso central se desprende, por ejemplo, el efecto potenciador de la narcosis y del ensayo de la tracción después de -
20 administración oral en el ratón. El efecto en estos dos ensayos es, sin embargo, menos pronunciado en algunos compuestos de fórmula general I, en comparación con la eficacia fuertemente anticonvulsiva. -
Las mencionadas y ulteriores calidades de eficacia, que se pueden -
25 apreciar mediante ensayos standard seleccionados [véase W.Theobald y H.A. Kunz, Arzneimittelforsch. 13, 122 (1963) así como W.Theobald et al., Arzneimittelforsch. 17, 561 (1967)] , caracterizan los compuestos de fórmula general I, así como las sales de adición, farmacéuticamente compatibles con ácidos orgánicos e inorgánicos, como sustancias activas para preparados terapéuticos para el tratamiento de enfermedades psiconeuróticas y psicósomáticas, tales como perturbaciones de -
30 tensión y adaptación, que van acompañadas de estados de ansiedad. -
Aquí no es de esperar ninguna o solo una influenciación muy reducida de la vigilia.

426873



De especial importancia son los compuestos de fórmula general I con hidrógeno como R_1 , y un grupo alquileo, especialmente el grupo metileno como A, y estas condiciones, ante todo, aquellos con un átomo de cloro en la posición 8 y resto 6-fenilo, sin sustituir o sustituido, en posición orto, por cloro o fluor, especialmente de 1-(aminometil)-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepina, así como los correspondientes compuestos de 6-(o-fluorfenilo) y 6-(o-clorofenilo), es decir 1-(aminometil)-6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepina y la 1-(aminometil)-6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepina.

Según el procedimiento de la presente invención se obtienen los derivados de diazepina de fórmula general I y sus correspondientes sales de adición de ácido, dejando reaccionar sobre una ftalimida de fórmula general II, N-sustituida



en la que R_1 y A tienen los significados indicados bajo la fórmula I y los anillos B y C pueden estar sustituidos como se ha indicado en la fórmula I, y también el anillo D puede llevar sustituyentes inertes, hidrazina y/o un ácido fuerte y, en caso deseado, el producto de reacción obtenido se transforme en una sal de adición con un ácido orgánico o inorgánico.

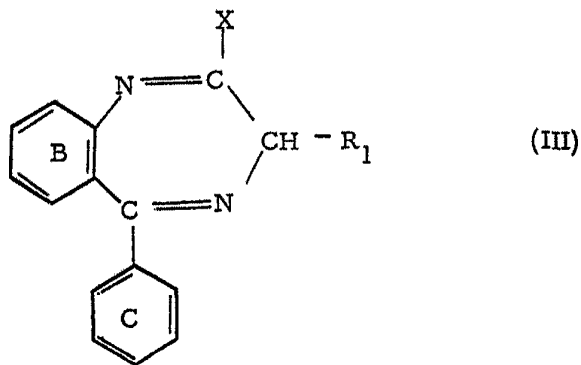
426873



5 La liberación del grupo amino primario en los --
compuestos ftalimido de fórmula general II se puede efectuar, por ejem-
plo, mediante reacción con hidrazina o hidrato de hidrazina, que pre-
ferentemente se emplea en exceso, en un disolvente orgánico inerte con
relación a la hidrazina, tal como etanol o metanol, a temperatura am-
biente hasta temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. Fre-
cuentemente es innecesario un tratamiento ulterior en un medio ácido,
en el caso de que la reacción de la hidrazina no haya conducido ya a -
la disociación completa del grupo ftalimido ésta se puede completar, -
10 por ejemplo, mediante adición a la mezcla de reacción de ácido clor-
hídrico en exceso y breve ebullición bajo reflujo. Por otra parte se -
puede, para la disociación de los compuestos ftalimídicos de fórmula -
general II, calentar los mismos también sin tratamiento previo con hi-
drazina en medio ácido, por ejemplo, en ácido clorhídrico etanólico, o
15 en ácido bromhídrico, a la temperatura de ebullición de la mezcla de
reacción, o, en caso necesario, en recipiente cerrado a temperaturas
aún más elevadas.

La obtención de los productos de partida de fór-
mula general II se explica a continuación.

20 Los productos de partida de fórmula general III -
se obtienen a su vez condensando primeramente un compuesto de fór-
mula general III

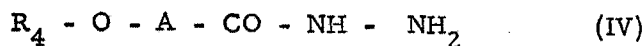


426873

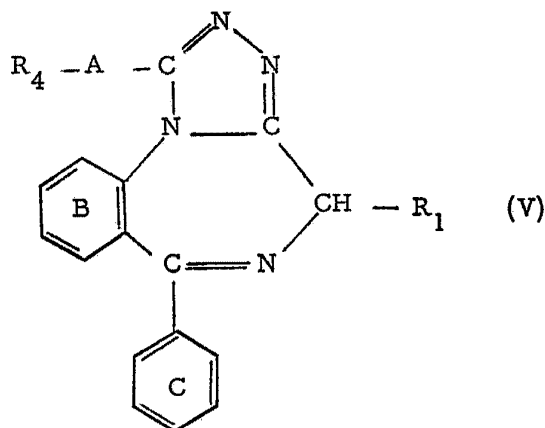


en la que X significa el grupo mercapto, ó el grupo metilto, R₁ tiene el significado indicado en la fórmula I y los anillos B y C pueden estar sustituidos como se ha indicado en la fórmula I con un compuesto de fórmula general IV

5



en la que R₄ significa hidrógeno o un grupo arilmetilo o diarilmetilo, especialmente el grupo bencilo, p-metoxibencilo o bién difenilmetilo, y A tiene el significado indicado en la fórmula I, y, en caso necesario, en el producto de reacción obtenido de fórmula general V



10

en la que A y R₁ tienen el significado indicado bajo la fórmula I y los anillos B y C, pueden estar sustituidos como se ha indicado bajo la fórmula I, el resto R₄ se sustituye por hidrógeno.

15

La reacción de los compuestos de fórmulas generales III y IV se efectúa preferentemente a una temperatura de unos 80 ° a 180 ° C en un disolvente inerte. Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, los hidrocarburos, tales como tolueno o xileno, hidrocarburos halogenados, tal como clorobenceno, líquidos etéreos tales como dietilenglicolmetiléter, dietilenglicoldietiléter o dioxano, amidas especialmente la N,N,N',N', N'', N''-hexametil-fosforotriamida

426873



ó N,N-dimetil-acetamida, sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido, y alcoholes, tal como n-butanol. Los tiempos de reacción se encuentran preferentemente entre 1 y 24 horas aproximadamente.

5 Los compuestos que caen bajo la fórmula general III, están descritos en la literatura, véase entre otros, L.H. Sternbach y E. Reeder, J. Org. Chem. 26, 1111 (1961), S.C. Bell et al., J. Med. Che. 5, 63 (1962) y G.A.-Archer y L.H. Sternbach, J. Org. Chem. 29, - 231 (1964). Otros compuestos de fórmula general III se pueden obtener análogamente a los conocidos.

10 Algunos de los compuestos de fórmula general - - IV ya son conocidos, tales como la hidrazida del ácido 2-benziloxiacético y la hidrazida del ácido glicólico y otros, se obtienen en forma - análoga a los ya conocidos. La disociación de los productos de reac- 15 ción, en caso dado a efectuar a continuación de la condensación, en - los cuales R_4 es un grupo arilmetilo o diarilmetilo, a los correspon- dientes compuestos de fórmula general V, con hidrógeno como R_4 , se efectúa preferentemente con ayuda de hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico, ácido yodhídrico o especialmente ácido bromhídrico, en un disolvente, por ejemplo, en un ácido alcano inferior, tal como - 20 ácido acético, a temperaturas entre unos 20 ° y unos 150 ° C, en caso dado en un recipiente cerrado.

25 Los compuestos de fórmula general V en los cuales R_4 es hidrógeno se obtienen entonces en forma en si conocida, por ejemplo, por reacción con un cloruro de ácido sulfónico, tal como cloruro de ácido metanosulfónico o cloruro de ácido p-toluenosulfónico, - en un disolvente orgánico inerte, tal como cloruro metilénico, en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina o etil-diisopropil- - amina, o por reacción con cloruro de tionilo o tribromuro.

30 Los productos de partida de fórmula general II se obtienen finalmente haciendo reaccionar un compuesto alcalino de ftali-



mida, especialmente ftalimida potásica, con un éster reactivo, por - -
ejemplo, un metanosulfonato o un haluro de un compuesto de fórmula -
general V, en la que R_4 significa halógeno. La reacción se puede efec-
tuar por ejemplo, en dimetil disulfóxido, a temperaturas moderadamen-
te elevadas.

5

Los compuestos de fórmula general I obtenidos se-
gún el procedimiento de la presente invención se transforman, si se --
desea, en la forma usual, en sus sales de adición con ácidos orgáni--
cos e inorgánicos. Por ejemplo se mezcla una solución de un compues-
to de fórmula general I en un disolvente orgánico con el ácido deseado
como componente de la sal. Preferentemente se seleccionan para la --
reacción disolventes orgánicos en los cuales sea de difícil solubilidad la
sal que se forma, para que se pueda separar mediante filtración. Ta--
les disolventes son, por ejemplo, metanol, éter, acetona, metiletilce-
tona, acetona-éter, acetona-etanol, metanol-éter o etanol-éter.

10

15

Para su empleo como sustancias medicinales se -
pueden emplear, en lugar de las bases libres, sales de adición de áci-
do farmacéuticamente aceptables, es decir, sales con aquellos ácidos -
cuyos aniones no sean tóxicos en las dosificaciones que entran en con-
sideración. Además es ventajoso que las sales empleadas como medica-
mentos cristalicen bien y no sean higroscópicas o solo en forma redu-
cida. Para la formación de sal con compuestos de fórmula general I se
pueden emplear, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídri-
co, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metanosulfónico, el
ácido etanosulfónico, el ácido 2-hidroxietanosulfónico, el ácido acético,
el ácido láctico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico,
el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido --
mandélico y el ácido embóico.

20

25

Los nuevos compuestos activos se administran en
forma peroral, rectal o parenteral. La dosificación depende de la for-

30

426873



5 ma de aplicación, de la especie, de la edad y del estado individual. -
Las dosis diarias de las bases libres, sus 5-óxidos o de las sales - -
farmacéuticamente aceptables de las bases libres oscilan entre 0,02 -
mg/kg y 2 mg/kg para seres de sangre caliente. Formas de dosifica-
ción adecuadas, tales como grageas, tabletas, supositorios o ampollas
contienen preferentemente 0,5 - 25 mg de una de las sustancias acti-
vas de la invención.

10 El ejemplo siguiente explica la obtención de los
nuevos compuestos de fórmula general I y de los productos intermedios
hasta ahora no descritos, sin por ello limitar en forma alguna el al- -
cance de la invención. Las temperaturas se indican en grados centígra-
dos. Como éter de petróleo se emplea siempre uno con el margen de
ebullición 40-65 °.

Ejemplo.

15 1,0 g (0,0022 moles) de 1- [(ftalimido)-metil] -
6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepina se disuelven
en 100 cc de etanol y se agregan 10 cc de hidrato de hidrazina. La -
mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 20 ° y a continuación -
se evapora. El residuo se recoge en cloruro metilénico, la solución ob-
20 tenida se lava tres veces con agua y dos veces con solución saturada
de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se avapora. -
El residuo se recoge en cloruro metilénico, la solución obtenida se la-
va tres veces con agua y dos veces con solución saturada de cloruro -
sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El producto -
25 en bruto se recristaliza en acetato de etilo-éter de petróleo, con lo --
que se obtiene la 1-(aminometil)-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo [4,3-a] -
[1,4] benzodiazepina del p.f. 164 - 166 °.

30 En forma análoga se obtiene:
de 1,07 g (0,0022 moles) de 1- [(ftalimido)-metil]-6-(o-clorofenil)-8- -
cloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepina la 1-(aminometil)-6-(o-

426873



clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepina y de 1,04 g (0,0022 moles) de 1-[(ftalimido)-metil]-6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepina la 1-(aminometil)-6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepina.

5

Los productos de partida se obtienen como sigue:

10

a) una solución de 15,0 g de 2-(metiltio)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina (véase G.S. Archer et al., J. Org. Chem. 29, 231 (1964)/ y 11,5 g de hidrazida de ácido 2-(p-metoxibenciloxi)-acético en 100 cc de triamida de ácido hexametil-fosfórico se calienta durante 10 horas a 140 °. La mezcla de reacción se elabora de modo análogo al del ejemplo I y el producto en bruto se recrystaliza en acetato de etilo-éter de petróleo, con lo que se obtiene la 1-[(p-metoxibenciloxi)-metil]-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepina del p.f. 157 - 159 °.

15

Análogamente se obtiene, empleando 16,7 g de 2-(metiltio)-6-(o-clorofenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina la 1-[(p-metoxibenciloxi)-metil]-6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepina del p.f. 200 - 203 ° (en acetato de etilo).

20

Asimismo en forma análoga, pero con una duración de la reacción de 14 horas, se obtienen, empleando 15,9 g de 2-(metiltio)-5-(o-fluorfenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina la 1-[(p-metoxibenciloxi)-metil]-6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepina del p.f. 163,5 - 165 ° (en acetato de etilo-éter de petróleo).

25

Las 2-(metiltio)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina sustituidas, necesarias como productos de partida para los productos intermedios antes mencionados, se obtienen de las 1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas sustituidas, correspondientes, descritas en J. Org. Chem. 29, 231 (1.964) de modo análogo al procedimiento allí descrito para la 2-(metiltio)-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina.

30

...



426873

5 La hidrazida del ácido 2-(p-metoxibenciloxi)-acético, empleada en todos los casos como segundo componente de reacción, se obtiene por reacción de 58 g de 2-(p-metoxibenciloxi)-acetato de etilo [véase A. Viout y H. Gault, Compt. rend. 237, 1162 (1953)] con 22,7 g de hidrato de hidrazina en etanol abs. a temperatura ambiente y evaporación del disolvente.

10 b) Una solución de 3,0 g de 1-[p-metoxibenciloxi)-metil]-6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepina en 30 cc de ácido acético glacial se mezcla a 25 ° con 24 cc de ácido bromhídrico acuoso al 48 %. La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos, se neutraliza entonces con lejía sódica al 30 % y se extrae con cloruro metilénico. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. La cristalización del residuo el acetato de etilo - éter - éter de petróleo da el 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepin-1-metano del p.f. 209 - 211 °.

20 En forma análoga se obtienen partiendo de 3,23 g de 1-[p-metoxibenciloxi)-metil]-6-(p-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepina a una temperatura de reacción de 20 ° y una duración de la reacción de 55 minutos el 6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepin-1-metanol - del p.f. 235 - 237 ° (en acetato de etilo-éter de petróleo), y partiendo de 3,12 g de 1-[p-metoxibenciloxi)-metil]-6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepina a una temperatura de reacción de 20 ° y una duración de la reacción de 15 minutos, el 6-(o-fluorfenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepin-1-metano del p.f. 196 - 197 ° (en acetato de etilo-éter de petróleo).

30 c) A la solución de 3,25 g (0,010 moles) de 6-fenil-8-cloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepin-1-metanol en 30 cc de cloroformo absoluto se agregan 3,03 g de trietilamina y seguidamente 3,44 g de sulfocloruro de metanol. La mezcla de reacción se agita

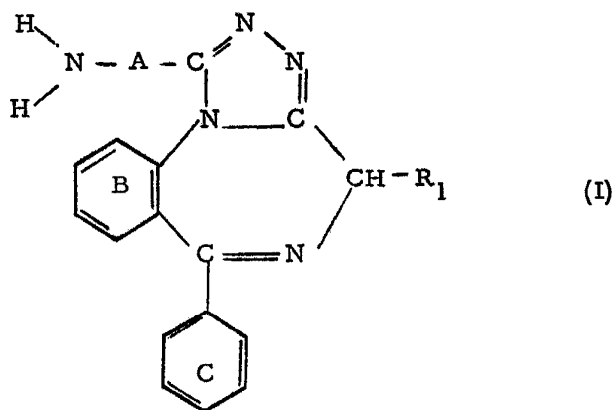
426873



5

Patente presentada en Suiza, con fecha 5 de enero de 1.972, No. 164/72; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de diazepina; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de diazepina, de fórmula general I



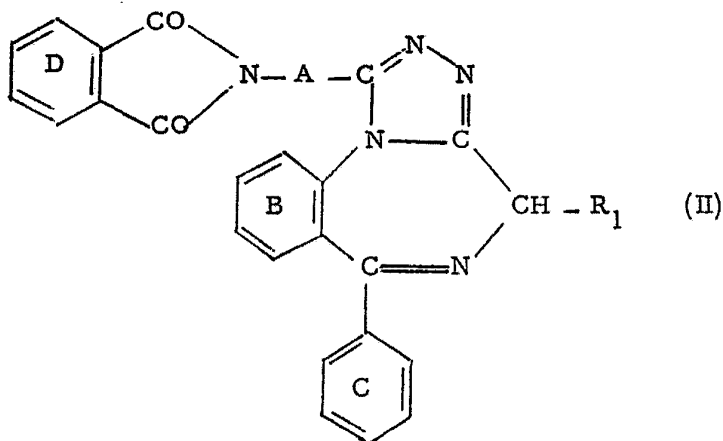
10

en la que R₁ significa hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, A significa un grupo alquileo con 1 a 3 átomos de carbono y los anillos B y C pueden estar sustituidos por halógeno con número atómico 35, grupos trifluormetilo, grupos nitro o grupos alquilo o alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque sobre una ftalimida N-sustituida, de fórmula general II

15

M

426873



5 en la que R₁ y A tienen los significados indicados en la fórmula I y los anillos B y C pueden estar sustituidos como se ha indicado en la fórmula I y también el anillo D puede llevar sustituyentes inertes, se deja actuar hidrazina y/o un ácido fuerte y, en caso deseado, el producto de reacción obtenido se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque como producto de partida se emplea una ftalimida - N-sustituida de fórmula general II, en la que R₁ significa hidrógeno o el grupo metilo y A representa el grupo metileno, el anillo B está sustituido en la posición 8 por cloro, el anillo C está sin sustituir o sustituido en la posición o por cloro o fluor y el anillo D está sin sustituir.

15 3.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de diazepina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

13 JUL 1974

Madrid,
CIBA - GEIGY A. G. -

L. GONZALEZ ACEDO Y MODET

por P. Firmado: L. Goetz Fernández