

1015

P.- 58.047

PD-1495b

MEMORIA DESCRIPTIVA

CO7D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de PARKS, DAVIS & COMPANY

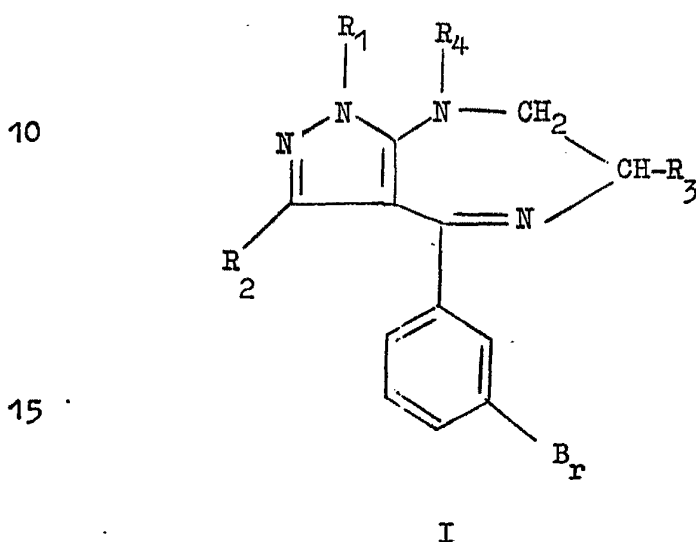
entidad norteamericana

establecida en Joseph Campau at the River, Detroit,  
Michigan 48432, Estados Unidos de América

por : "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS  
DE 4(m-BROMOFENIL)-PIRAZOLODIAZEPINA"

(Clase Internacional CO7d)

La presente invención se refiere a nuevos  
compuestos heterocíclicos nitrogenados que son útiles  
como agentes farmacológicos y a métodos para su produc-  
ción. Más particularmente, la invención se refiere a  
5 nuevos compuestos de pirazolodiazepina que tienen la  
fórmula



y a sales de los mismos farmacéuticamente aceptables,  
20 donde cada uno de  $R_1$  y  $R_2$  es metilo o etilo,  $R_3$  es hi-  
drógeno o metilo,  $R_4$  es hidrógeno, metilo o etilo.

De acuerdo con la presente invención, se  
producen compuestos de pirazolodiazepina comprendidos  
dentro del alcance de la fórmula I anterior, por el mé  
25 todo descrito. Se obtienen 4-(m-bromofenil)pirazolodia  
2-10-74.

zepinas, es decir, compuestos que tienen la fórmula I, haciendo reaccionar un compuesto de 4-(fenilo sin sustituir)pirazolodiazepina, con bromo, en presencia de sulfato de plata en solución de ácido sulfúrico a una temperatura comprendida entre 20 y 40°C durante un periodo de tiempo comprendido entre 10 y 24 horas.

Los diversos productos de pirazolodiazepina de las reacciones anteriormente descritas pueden ser aislados directamente en forma de base libre o en forma de una sal de adición de ácido, mediante ajuste apropiado del pH según se desee. Los diversos materiales de partida e intermedios necesarios para llevar a cabo las reacciones descritas anteriormente, se preparan como se describe en detalle más adelante.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma de base libre que tiene la fórmula I anterior o en forma de una sal de adición de ácido. Se forman sales farmacéuticamente aceptables, como ya se ha indicado anteriormente o por reacción de la base libre con cualquiera de un cierto número de ácidos inorgánicos y orgánicos, que incluyen clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, benzoico, cítrico, maleico, málico, tartárico, succínico, glucónico, ascórbico, sulfámico, oxálico, pamoico, metanosulfónico, bencenosulfónico y ácidos se

2-10-74.

mejantes. Los compuestos de pirazolodiazepina, bases li  
bres, y sus sales pueden diferir algo en determinadas  
propiedades físicas, tales como la solubilidad en disol  
ventes polares, pero, por otra parte, son equivalentes  
5 para los propósitos de la invención.

Los compuestos de la invención pueden  
existir en forma anhidra, así como en formas solvatadas,  
incluyendo la forma hidratada. En general las formas  
hidratadas y las formas solvatadas con disolventes far-  
10 macéuticamente aceptables son equivalentes a las formas  
anhídras o sin solvatar para los fines de la invención.

Los compuestos de la invención son compues-  
tos químicos nuevos que son útiles como intermedios quí  
micos y como agentes farmacológicos. El uso de ciertos  
15 compuestos de la presente invención como intermedios pa  
ra la preparación de otros compuestos de la invención,  
ha sido ya descrito anteriormente. Como agentes farmaco  
lógicos, los compuestos de la invención muestran activi  
dad antidepresora que puede ser demostrada y determina-  
20 da cuantitativamente en un ensayo farmacológico que mi-  
de la capacidad de un compuesto de ensayo para potenciar  
el conocido efecto psico-energizante de la metanfetami-  
na. Este ensayo se lleva a cabo de la siguiente manera.

Ratas albinas, macho, se privan de alimen  
to y agua durante veinte horas antes del ensayo. En el  
25

2-10-74.

momento del ensayo se les administra por vía intraperitoneal el compuesto de ensayo, con grupos de ocho ratas separados, cada uno de los cuales recibe una dosis de 10, 5 ó 2,5 mg/kg (base). Inmediatamente después de la administración, las ratas se colocan en jaulas de metabolismo individuales sin alimento ni agua durante un período de espera; para la mitad de las ratas a cada nivel de dosis el período de espera es de 15 minutos, y para la otra mitad de dos horas. Después del periodo de espera, todas las ratas reciben una inyección intraperitoneal de 0,75 mg/kg de metanfetamina (base), y después, veinte minutos más tarde, se les permite el acceso a una preparación de leche en un tubo graduado y calibrado. La preparación consiste en una parte de leche condensada edulcorada y dos partes de agua. Se registra la ingestión total de leche de cada animal después de 30 minutos, una hora, 90 minutos y dos horas, y se compara con la de animales testigo a los que sólo se administra metanfetamina. El total ingerido después de dos horas se considera la cantidad crítica, y es el usado para apreciar la actividad.

Un compuesto de ensayo se considera que es un agente antidepresor activo en este ensayo, si muestra una potenciación significativa de la metanfetamina, es decir, una inhibición aumentada de ingestión

2-10-74.

de leche, a una dosis de 10 mg/kg (base) o menos en cualquiera de los dos grupos de ratas ensayadas a cada nivel de dosis. Agentes antidepresores muy activos pueden ser diferenciados, además, si muestran una mejora aumentada de inhibición de la ingestión de leche en el grupo de animales de ensayo sometidos al periodo de espera de dos horas entre las inyecciones del compuesto de ensayo y la metanfetamina. Así pues, ya que en este ensayo las ratas a que se administra sólo metanfetamina consumen normalmente un promedio de 4,2 ml de leche (por 100 g de peso corporal), un compuesto de ensayo se considera activo si a una dosis de 10 mg/kg (base) o menos conduce a la ingestión de 3,5 ml o menos en aquellas ratas a las que se administra metanfetamina 15 minutos después de la inyección del compuesto; y se considera como muy activo si a la misma dosis conduce a una ingestión de leche aún más baja en aquellos animales a los que se administra metanfetamina después de un periodo de espera de dos horas. Utilizando el procedimiento de ensayo anterior ha sido posible demostrar la actividad de los conocidos agentes antidepresores clínicamente útiles, amitriptilina e imipramina, conformando con ello la validez de este ensayo para determinar la actividad antidepresora.

25

Los resultados obtenidos en este ensayo

2-10-74.

para algunos compuestos representativos de la presente  
invención se muestran en la tabla que figura seguidamen  
te, en la que los compuestos se identifican mediante re  
ferencia a los ejemplos que siguen. En esta tabla, las  
5 cantidades de ingestión de leche, en ml por 100 g de pe  
so, se indican para ambos grupos de ratas al nivel de  
dosis indicado, es decir, para el grupo de ratas admi  
nistradas con metanfetamina 15 minutos después de la in  
yección del compuesto de ensayo y para el grupo al que  
10 se administró la metanfetamina después de un periodo de  
espera de dos horas. Puede apreciarse de la tabla que  
cierto número de los compuestos presentes fueron admi  
nistrados a dosis apreciablemente inferiores a 2,5  
mg/kg (base) y mostraban actividad a esas dosis infe  
15 riores.

2-10-74.

ACTIVIDAD ANTIDEPRESORA

Compuesto	Dosis mg/kg (base)	Ingestión de leche, ml/100 g después de un periodo de espera de	
		<u>15 min.</u>	<u>2 Horas</u>
5 Ejemplo 1	10	0,0	0,1
	5	0,1	0,1
	2,5	0,0	0,2
	1,25	1,35	0,4
	0,63	1,35	1,35
	0,32	3,5	4,1
10 Imipramina	10	0,0	0,0
	5	0,5	0,1
	2,5	3,3	2,2

15 Los compuestos de la invención pueden ser administrados o bien por vía oral o por vía parenteral. Pueden ser combinados con un excipiente o diluyente sólido o líquido y hacerse disponibles en cantidades variables en formas farmacéuticas tales como tabletas, 20 cápsulas, polvos y suspensiones y soluciones acuosas y no acuosas.

La invención se ilustra mediante el ejemplo siguiente.

25 Se agita una mezcla constituida por 16 g de 5-cloro-4-(3-cloro-2-metilbencimidol)-1,3-dimetilpi  
2-10-74.

razol y 25 ml de etilendiamina, y se calienta a reflujo durante 18 horas, se enfría y se diluye con 200 ml de éter. El sólido precipitado se aísla mediante filtración y se disuelve en ácido clorhídrico diluido. La solución ácida se hace básica con solución acuosa concentrada de hidróxido sódico, y la mezcla básica que resulta se extrae con diclorometano. El extracto se lava con agua, se seca y se evapora obteniéndose 4-(3-cloro-o-tolil)-1,6,7,8-tetrahydro-1,3-dimetilpirazolo[3,4-e][1,4]-diazepina; punto de fusión 204-206°C.

#### Ejemplo 1

A una solución agitada de 6 g de 1,6,7,8-tetrahydro-1,3-dimetil-4-fenilpirazolo[3,4-e][1,4]-diazepina en una mezcla de 30 ml de ácido sulfúrico concentrado y 3 ml de agua, a temperatura ambiente, se añaden en primer lugar 4,8 g de sulfato de plata y después, gota a gota, 4 g de bromo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y se filtra después. El filtrado se vierte en 300 ml de agua-hielo, y la mezcla acuosa se hace básica con solución acuosa concentrada de amoníaco. La mezcla básica se extrae con acetato de etilo, y el extracto se lava con agua, se seca y se evapora obteniéndose 4-(m-bromofenil)-1,6,7,8-tetrahydro-1,3-dimetilpirazolo[3,4-e][1,4]-diazepina; punto de fusión 153-155°C, después de cristalizar en

2-10-74.

acetona.

La 1,6,7,8-tetrahidro-1,3-dimetil-4-fenil  
pirazolo [3,4-e]/[1,4]diazepina se prepara como sigue.  
Se agita una mezcla constituida por 11,7 g de 4-benzoil-  
5 -5-cloro-1,3-dimetilpirazol, 9 g de etilendiamina y 125  
ml de 1-metil-2-pirrolidinona, y se calienta a reflujo  
durante 16 horas, y después se evapora a presión redu-  
cida. El residuo se agita con solución acuosa diluida  
de amoníaco y la mezcla básica se extrae con diclorome-  
10 -tano. El extracto de diclorometano se lava con agua, se  
seca, y se evapora proporcionando un residuo de 1,6,7,8-  
-tetrahidro-1,3-dimetil-4-fenilpirazolo [3,4-e]/[1,4]dia-  
zepina; punto de fusión 140-141°C, después de cristali-  
zar en cloroformo-isooctano.

15 La presente solicitud, que corresponde a  
la presentada en Estados Unidos de América, con fecha  
15 de Diciembre de 1.972, bajo el Número 315.631, se  
acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Es-  
tatuto sobre Propiedad Industrial.

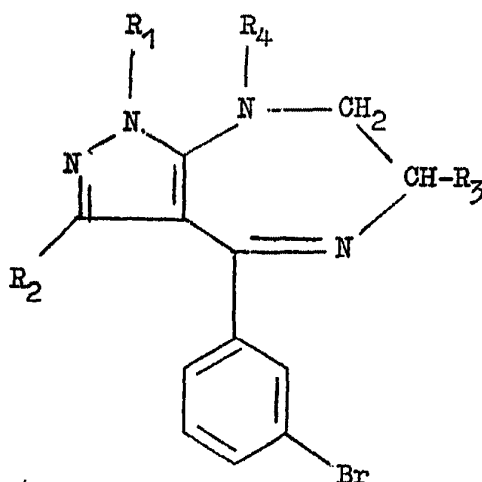
2-10-74.

## REIVINDICACIONES

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:

5

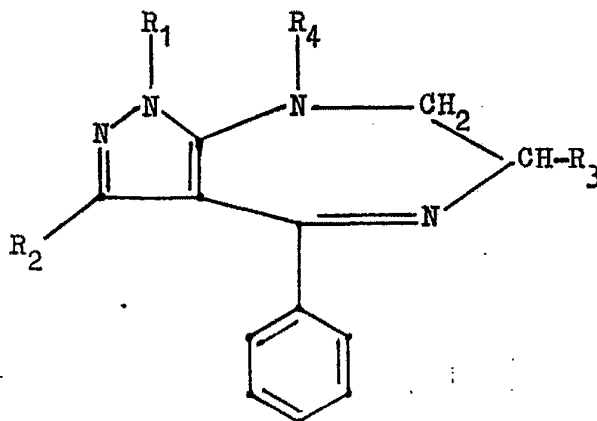
1a.- Un procedimiento para la producción de compuestos de 4-(m-bromofenil)-pirazolodiazepina que tienen la fórmula



y sales de los mismos, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de 4-(fenilo sin sustituir)-

9  
2-10-74.

pirazolodiazepina que tiene la fórmula



con bromo en presencia de sulfato de plata, en solución de ácido sulfúrico, y se aísla el producto directamente en forma de base libre o en forma de una sal de adición de ácido; donde cada uno de  $R_1$ ,  $R_2$  es metilo o etilo,  $R_3$  es hidrógeno o metilo,  $R_4$  es hidrógeno, metilo o etilo.

15

2ª.- Procedimiento para la producción de compuestos de 4-(m-bromofenil)-pirazolodiazepina.

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

20

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

Madrid,

P. A.

15 OCT. 1974

Oscar de Elizaburu  
Por Poder

2-10-74.

G.D.S.