



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 317 038**

51 Int. Cl.:
C07D 243/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04769081 .3**

96 Fecha de presentación : **29.07.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1660462**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2006**

54 Título: **Derivados de 8-cloro-2,3-benzodiazepinas.**

30 Prioridad: **04.08.2003 HU 0302449**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

73 Titular/es: **EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.**
Keresztúri út 30-38
1106 Budapest, HU

72 Inventor/es: **Barkoczy, Jozsef;**
Ling, István;
Simig, Gyula;
Szénási, Gábor;
Gigler, Gábor;
Kertész, Szabolcs;
Szücs, Gyula;
Szabó, Géza;
Végh, Miklós y
Hársing, László, Gábor

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 317 038 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 8-cloro-2,3-benzodiazepinas.

5 **Campo de invención**

La invención se refiere a derivados de 8-cloro-2,3-benzodiazepinas que presentan actividad inhibitoria del receptor de AMPA/kainato, a un procedimiento para su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos derivados de benzodiazepina, y al uso de dichos compuestos en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades. La invención también comprende nuevos intermedios útiles para la preparación de los nuevos derivados de 8-cloro-2,3-benzodiazepinas.

Antecedentes técnicos de la invención

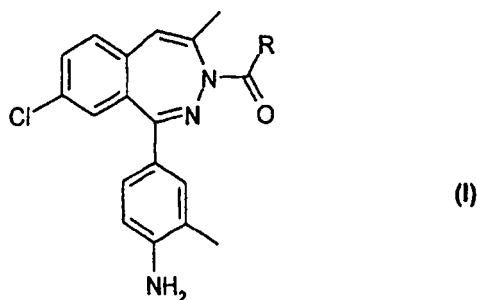
Es conocido que las 2,3-benzodiazepinas ejercen actividades ansiolíticas, antidepresivas, anticonvulsivas, relajantes musculares y neuroprotectoras (por ejemplo, memorias descriptivas de las patentes húngaras n° 155572, n° 179018, n° 191698, n° 191702, n° 195788 y n° 206719, memoria de la patente internacional n° WO/01422, etc.).

También es conocido que ciertos derivados de 2,3-benzodiazepinas ejercen su actividad inhibiendo los receptores de AMPA de manera no competitiva [Donovan S.D. *et. al.*: J. Pharmacol. Exp. Ther 271, 25-29, (1994)].

Se sabe que los receptores de glutamato de tipo AMPA desempeñan un papel importante en enfermedades agudas y crónicas del sistema nervioso central; de este modo, inhibiendo los receptores de AMPA, se pueden lograr efectos relajantes musculares, neuroprotectores y anticonvulsivos.

25 **Descripción detallada de la invención**

Según un aspecto de la presente de la presente invención, se proporcionan derivados de 8-cloro-2,3-benzodiazepina de la fórmula general



en la que

45 R representa un grupo alquilo inferior o un grupo de la fórmula general $-NH-R^1$, en la que

R^1 representa un grupo alquilo inferior o un grupo cicloalquilo inferior,

y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

50 La interpretación de los términos usados a lo largo de esta memoria descriptiva es la siguiente:

La expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo saturados, de cadena lineal o ramificados, que tienen preferentemente 1 a 6 átomos de carbono, seleccionados de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y n-butilo.

55 La expresión "cicloalquilo inferior" se refiere a grupos hidrocarbonados cíclicos, que tienen 3 a 7 átomos de carbono, seleccionados de entre un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

60 La expresión "sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables, sales que presentan las propiedades biológicas de la base correspondiente de fórmula general (I). Para la formación de la sal, se pueden aplicar tanto ácidos inorgánicos como orgánicos, que se seleccionan de entre cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, fosfórico, nítrico, fórmico, acético, láctico, málico, tartárico, succínico, cítrico, maleico, fumárico, y toluenosulfónico, bencenosulfónico.

65 A un subgrupo de los compuestos según la invención pertenecen los compuestos de la fórmula general (I) que tienen en lugar de R un alquilo inferior, preferentemente un alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, particularmente metilo o etilo, y además sus sales farmacéuticamente aceptables.

ES 2 317 038 T3

Otro subgrupo de los compuestos según la mención está representado por los compuestos de fórmula general (I) en la que R representa un grupo-NH-R¹, en el que la fórmula R¹ representa alquilo de 1-4 o cicloalquilo de 3-6, particularmente metilo o ciclopropilo, y además las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

5 Los representantes particularmente preferidos de los compuestos según la invención son los siguientes derivados:
metilamida del ácido 1-(4-amino-3-metilfenil)-8-cloro-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxílico,
ciclopropilamida del ácido 1-(4-amino-3-metilfenil)-8-cloro-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxílico,
10 3-acetil-1-(4-amino-3-metilfenil)-8-cloro-4-metil-3H-2,3-benzodiazepina,
3-propionil-1-(4-amino-3-metilfenil)-8-cloro-4-metil-3H-2,3-benzodiazepina,
y las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

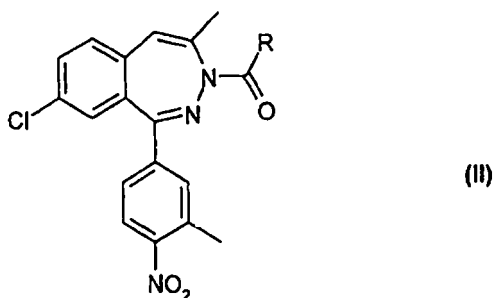
15 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (I), en la que

R representa un grupo alquilo inferior o un grupo de la fórmula general -NH-R¹, en la que

20 R¹ representa un alquilo inferior o un grupo cicloalquilo inferior) y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables,

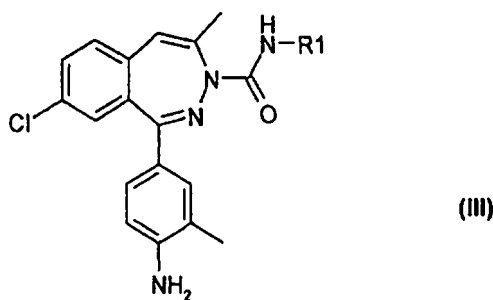
que comprende

25 a) reducir un compuesto de fórmula general (II),

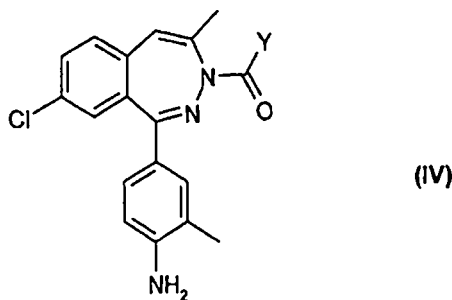


en la que R es como se ha descrito anteriormente; o

40 b) para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) que contienen en lugar de R un grupo de la fórmula general -NH-R¹, en la que R¹ es como se ha descrito anteriormente (es decir, compuestos de la fórmula general (III),



55 en la que R¹ es como se ha descrito anteriormente), hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (IV),



ES 2 317 038 T3

en la que Y representa alquilo inferior o un grupo saliente, con una amina de la fórmula general (V),



5 en la que R¹ es como se ha descrito anteriormente,

y, si se desea, convertir el compuesto de la fórmula general (I) así obtenido en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 Según una variante a) del procedimiento según la invención, se reduce un compuesto de la fórmula general (II), en la que R es como se ha descrito anteriormente. Esta reacción se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos *per se*. Según una realización del procedimiento, se lleva a cabo una hidrogenación catalítica. Como catalizador, se puede usar, por ejemplo, níquel Raney, paladio aplicado sobre un soporte, o platino. Como fuente de hidrógeno, puede servir hidrógeno, hidracina, hidrato de hidracina, ácido fórmico, formiatos de trialquilamonio, o formiatos de metales alcalinos. Como agente reductor, también se puede aplicar cloruro estánnico (II) o ditionito de sodio.

20 Según una variante b) del procedimiento según la invención, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general (IV) con una amina de la fórmula general (V), para formar un compuesto de la fórmula general (III) -esto es, un compuesto de la fórmula general (I) que contiene un grupo -NH-R¹ en lugar de R. En la fórmula general (IV), Y representa alquilo inferior o un grupo saliente. El grupo saliente es preferentemente un átomo de halógeno (por ejemplo, bromo o yodo), un grupo ariloxi (por ejemplo, un grupo fenoxi opcionalmente sustituido, preferentemente un grupo fenoxi) o un grupo alcoxi inferior (por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, etc.). El procedimiento se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos *per se* como se describe en la bibliografía [Houben-Weil: Amine, vol. XI., Georg Verlag, Stuttgart, (1957); S. Patai: The chemistry of amine group, Interscience Publishers, (1968)].

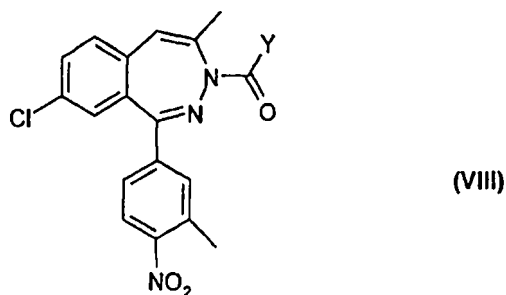
30 La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente prótico (preferentemente en alcoholes inferiores, particularmente en etanol), o en exceso de la amina de fórmula general (V). La reacción se lleva a cabo a una temperatura entre -20°C y 150°C, preferentemente entre 20°C y 60°C.

35 Si se desea, los compuestos así obtenidos de la fórmula general (I) se pueden convertir en sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. La formación de sales se lleva a cabo mediante métodos conocidos *per se*. El ácido inorgánico u orgánico usado para la formación de las sales se añade a una disolución del compuesto de fórmula general (I) en un disolvente orgánico inerte, o se aplica una disolución del ácido usado para la formación de las sales, en un disolvente orgánico inerte.

40 Los compuestos de fórmula general (II) usados como sustancias de partida para el procedimiento según la invención no se han descrito hasta ahora en la bibliografía.

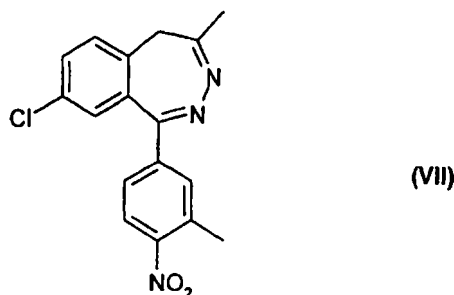
Según otro aspecto de la presente invención, se proporcionan nuevos compuestos de la fórmula general (II), en la que R es como se ha descrito anteriormente.

45 Según todavía otro aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de la fórmula general (VIII),



60 en la que Y representa un grupo saliente.

65 Según todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (II), en la que R es como se ha descrito anteriormente, que comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VII),



con un reactivo capaz de introducir un grupo Y, y hacer reaccionar el compuesto así obtenido de la fórmula general (VIII) con una amina de la fórmula general (V).

En la primera etapa del procedimiento, se forma un compuesto de la fórmula general (VIII), en la que Y representa un grupo alquilo inferior o un grupo saliente, a partir de la 2-3-benzodiazepina de la fórmula (VIII), haciéndola reaccionar con un reactivo capaz de introducir el grupo Y. Y representa un grupo alquilo inferior o un grupo saliente. El grupo saliente es preferentemente un átomo de halógeno (por ejemplo, bromo o yodo), un grupo arilo (por ejemplo, un grupo fenilo opcionalmente sustituido, preferentemente un grupo fenilo), o un grupo alcoxi inferior (por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, etc.). El procedimiento se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos *per se* como se describen en la bibliografía [Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, Carbonsäure and Carbonsäure-derivative, Band E5; S. Patai: The chemistry of amides, Interscience Publishers, (1970)]. De este modo, en el caso de los compuestos que contienen como grupo saliente un grupo fenilo en lugar de Y, la acilación se lleva a cabo preferentemente con cloroformiato de fenilo, en presencia de una base (preferentemente una base orgánica, tal como trietilamina), en el punto de ebullición de la mezcla de reacción. En el caso de los compuestos que contienen un alquilo en lugar de Y, la reacción se lleva a cabo preferentemente con un anhídrido carboxílico apropiado (por ejemplo, anhídrido acético o anhídrido propiónico), a una temperatura entre 100°C y 150°C. El anhídrido carboxílico también puede servir como medio de reacción, y habitualmente no es necesario usar otro disolvente.

El compuesto así obtenido de la fórmula general (VIII) se hace interactuar entonces con una amina de la fórmula general (V). La reacción se lleva a cabo como se especificó anteriormente con relación a los compuestos de fórmula general (IV) con las aminas de fórmula general (V).

Los compuestos de la fórmula general (I) -como se mencionó anteriormente- presentan propiedades farmacéuticas valiosas, y se pueden usar particularmente para el tratamiento y prevención de trastornos del sistema nervioso central, que se pueden tratar mediante la administración de inhibidores del receptor de AMPA/kainato. Se mencionan específicamente las siguientes indicaciones: epilepsia, enfermedades que implican espasticidad muscular, apoplejía, accidentes que implican lesiones cerebrales y de la médula espinal, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad motoneuronal (ALS), enfermedad de Parkinson y otros trastornos neurodegenerativos.

Según todavía otro aspecto de la presente mención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo un compuesto de la fórmula general (I), en la que R es como se ha descrito anteriormente, o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del mismo, en mezcla con vehículos sólidos o líquidos inertes y/o agentes auxiliares y, si se desea, otros ingredientes farmacéuticamente activos.

Según todavía otro aspecto de la presente mención, se proporciona un procedimiento para la preparación de las composiciones farmacéuticas especificadas anteriormente, que comprende mezclar un compuesto de la fórmula general (I), o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del mismo, con vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos inertes y/o agentes auxiliares y, si se desea, con otros ingredientes farmacéuticamente activos, y darle a la mezcla una forma galénica.

Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden preparar mediante métodos aplicados convencionalmente en la industria farmacológica.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser adecuadas para la administración oral (por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, pastillas, disoluciones, suspensiones o emulsiones), parenteral (por ejemplo, disoluciones para inyección para uso intravenoso, intramuscular o intraperitoneal), rectal (por ejemplo, supositorios) o local (por ejemplo, ungüentos). Las composiciones farmacéuticas sólidas o líquidas se pueden producir mediante métodos aplicados convencionalmente en la industria farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas sólidas para administración oral pueden comprender agentes aglutinantes (tales como gelatina, sorbitol, polivinilpirrolidona, etc.), vehículos (tales como lactosa, glucosa, almidón, fosfato de potasio), auxiliares para la formación de comprimidos (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, dióxido de silicio, etc.) y agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio).

Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden ser, por ejemplo, disoluciones, suspensiones o emulsiones líquidas que contienen, por ejemplo, agentes de suspensión (por ejemplo gelatina, carboximetilcelulosa, etc.), agentes emulsionantes (por ejemplo monooleato de sorbitán, etc.), disolventes (por ejemplo agua, aceites, glicerina, propilenglicol, etanol) y conservantes (por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo, etc.).

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral son generalmente disoluciones estériles del ingrediente activo en agua o en disolución isotónica de cloruro de sodio.

Las composiciones farmacéuticas para administración rectal (por ejemplo supositorios) contienen el ingrediente activo disperso en un material básico (por ejemplo, manteca de cacao, etc.), aplicado habitualmente para la preparación de supositorios.

Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden preparar mediante métodos aplicados convencionalmente en la industria farmacológica. El compuesto de fórmula general (I) o su sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, se mezcla con vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos inertes y agentes auxiliares, y a la mezcla se le da forma galénica. En, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Publishing Co., Easton, USA, (1990), se describen diferentes formulaciones farmacéuticas y sus preparaciones.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen habitualmente 0,1-95,0% en masa del compuesto de fórmula general (I) o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables o un derivado de amonio cuaternario del mismo. La dosis diaria de los compuestos de fórmula general (I) depende de varios factores, por ejemplo de la actividad del ingrediente activo, de la vía de administración, de la gravedad de la enfermedad a tratar, del estado general del paciente, la edad y peso corporal. La dosis oral para adultos es generalmente 0,5-1000 mg, preferentemente 20 a 200 mg/día, que se puede administrar a los pacientes en una o más porciones. En el caso de una emergencia, se puede administrar una única dosis de 10-1000 mg.

El glutamato es el neurotransmisor estimulante más importante en el sistema nervioso central. Los efectos del glutamato están mediados por los receptores de tipo NMDA, AMPA y kainato, conectados al canal de iones. Los inhibidores no competitivos de los receptores de AMPA/kainato, con una estructura de 2,3-benzodiacepina, muestran un efecto relajante muscular, neuroprotector y anticonvulsivo significativo, de forma que potencialmente se pueden aplicar en el caso de todas las enfermedades en las que la inhibición de los receptores de AMPA/kainato demuestra ser favorable. Tales enfermedades son, por ejemplo, epilepsia, trastornos que implican espasticidad muscular, diferentes enfermedades neurodegenerativas, apoplejía, etc.

Sorprendentemente, se ha encontrado que la potencia del efecto antagonista de AMPA no competitivo de las 2,3-benzodiacepinas que tienen la fórmula general (I) no cambia, y sin embargo su toxicidad mostrada durante la administración prolongada es insignificante.

Métodos

Ensayo de "depresión en extensión" en retinas de pollo

El estudio se llevó a cabo según Sheardown (1993). Se anestesiaron pollos (Shaver Redbrow, 4 a 7 días) con éter dietílico y se decapitaron. Los ojos se enuclearon y se cortaron a lo largo del plano ecuatorial. Se retiró la parte anterior y el cuerpo vítreo, las partes posteriores de los ojos se colocaron en disolución de Ringer de la siguiente composición: NaCl 100 mM, KCl 3 mM, CaCl₂ 1 mM, MgSO₄ 1 mM, NaHCO₃ 30 mM, D-glucosa 10 mM, pH 7,3). Tras el período de estabilización de 90 minutos, se midió a temperatura ambiente la latencia de la depresión en extensión (SD) inducida por 5 μ M S-AMPA.

La primera lectura de la latencia fue el valor de control. Después, las retinas se incubaron durante 15 minutos en disolución de Ringer que contiene el compuesto de ensayo, y nuevamente se midió la latencia de SD en presencia del compuesto de ensayo. Tras la incubación de las retinas en disolución de Ringer libre de fármaco durante 60 minutos, se midió la SD a fin de evaluar el grado de recuperación a partir del efecto del fármaco. La prolongación de la latencia de la depresión en extensión en 30 segundos o más se consideró como inhibición del 100%.

Referencia

Sheardown, M.J., 1993. The triggering of spreading depression in the chicken retina: A pharmacological Study. *Brain Res.* 607, 189-194.

Ensayo de electrochoque máximo (MES) en ratones

Los experimentos se llevaron a cabo según Swinyard *et al.* (1952). Ratones NMRI machos, que pesan 20 a 25 g, fueron tratados intraperitonealmente con los compuestos de ensayo administrados en un volumen de 10 ml/kg. Treinta minutos más tarde, se aplicó un electrochoque de 50 Hz, 40 mA, 0,4 segundos, a través de electrodos de la córnea, y se observó en todos los ratones la presencia o ausencia de convulsión extensora tónica de las patas traseras. La reacción fue positiva si los animales mostraron convulsiones extensoras tónicas en las patas traseras, y la reacción fue negativa

si no se produjo esta respuesta. Se contó en cada grupo el número de animales que muestran reacción positiva. La dosis de la sustancia de ensayo que provoca una inhibición de 50% (ED₅₀) se calculó según el método de Litchfield y Wilcoxon (1949).

5 Referencias

Litchfield, J.T., Wilcoxon, F., 1949. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 96.: 99-113 (1949), **Swinyard, E. A., Brown, W. C., Goodman, L. S., 1952.** Comparative assays of antiepileptic drugs in mice and rats. *J. Pharmacol.* 106, 319-330 (1952).

10

Isquemia cerebral focal permanente en ratones

En estos experimentos, se usó un método modificado de Karkoutly *et al.* (1990). Se anestesiaron ratones NMRI machos, que pesan 30-35 g, con 2,2,2-tribromoetanol, a 500 mg/kg (20 ml/kg) administrado i.p. El procedimiento quirúrgico se llevó a cabo según Welsh *et al.* (1987). Tras taladrar un orificio en el cráneo, se electrocoaguló la rama distal de la arteria cerebral media. Los compuestos de ensayos se administraron i.p. 30 minutos después de la cirugía. Dos días más tarde, los animales se anestesiaron profundamente con pentobarbital sódico (120 mg/kg i.p.). El cerebro se perfusionó a través del ventrículo izquierdo del corazón con una disolución al 4% de cloruro de 2,3,3-trifeniltetrazolio (TTC). Una hora más tarde se decapitó a los animales, los cerebros se retiraron y se colocaron durante unos pocos minutos en disolución salina enfriada con hielo. Después, los cerebros se fijaron en disolución de formalina al 8%, durante 24 horas. El área superficial del cerebro necrótico (no teñido con TTC) se midió por medio de un sistema computerizado analizador de imágenes (DigiCell para Windows 4.0). La significancia estadística se evaluó usando ANOVA, seguido del ensayo de Duncan.

25

Resultados

La 1-(4-amino-3-metil-fenil)-8-cloro-4-metil-3-metilcarbamoil-3H-2,3-benzodiacepina ya disminuyó de forma estadísticamente significativa el área superficial necrótica a una dosis de 0,3 mg/kg i.p., mientras que el compuesto de referencia, 7-acetil-5-(4-aminofenil)-8-metil-7H-1,3-dioxolo-[4,5-h][2,3]-benzodiacepina, produjo un efecto similar sólo a 10 mg/kg ip. (Tabla 1).

30

TABLA 1

35

Efecto neuroprotector de 1-(4-amino-3-metil-fenil)-8-cloro-4-metil-3-metilcarbamoil-3H-2,3-benzodiacepina en modelo de isquemia focal permanente en ratones					
Compuesto	Dosis (mg/kg i.p.)				
	0,1	0,3	1,0	3,0	10,0
1-(4-amino-3-metilfenil)-8-cloro-4-metil-3-metil-carbamoil-3H-2,3-benzodiacepina	-5	-17 [*]	-17 [*]	-15 [*]	-22 [*]
7-acetil-5-(4-amino-fenil)-8-metil-7H-1,3-dioxolo-[4,5-h][2,3]-benzodiacepina	-	-	-1	-14	-21 [*]
p<0,05					

55

El ensayo farmacológico de 7-acetil-5-(4-aminofenil)-8-metil-7H-1,3-dioxolo-[4,5-h][2,3]benzodiacepina, un compuesto no quiral con una estructura química similar a aquellas de los compuestos de la fórmula general (I) según la presente invención, demostró que la eficacia de 1-(4-amino-3-metil-fenil)-8-cloro-4-metil-3-metilcarbamoil-3H-2,3-benzodiacepina, un compuesto proporcionado por la presente invención, ha mejorado en un grado sorprendentemente grande en el ensayo neuroprotector. Esto no se podría haber esperado en absoluto. Basándose en los resultados anteriores, los compuestos de la fórmula general (I) según la presente invención, con estructura química de 2,3-benzodiacepina, pueden ser especialmente adecuados para el tratamiento de enfermedades del cerebro caracterizadas por pérdida neuronal, principalmente apoplejía, lesión cerebral y de la médula espinal, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad monotenuronal (ALS), enfermedad de Parkinson, u otros trastornos neurodegenerativos, etc.

65

Referencias

Karkoutly, C., Backhauss, C., Nuglisch, J., Krieglstein, J.: The measurement of the infarcted area after middle cerebral artery occlusion in the mouse: a screening model. In Krieglstein, J., Oberpichler, H. ed. Pharmacology of Cerebral Ischemia 1990. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH* Stuttgart. 63-69 (1990).

Welsh, F. A., Sakamoto, T., McKee, A., Sims, R.E.: Effect of lactacidosis on pyridine nucleotide stability during ischemia in mouse. *J. Neurochem.* 49:846-851 (1987).

10 *Estudio de efectos tóxicos en ratas*

15 El estudio se realizó en ratas Wistar hembras. En el día que precede al primer tratamiento, todos los animales se pesaron y se asignaron al azar en grupos de tratamiento (10 animales/grupo). Los compuestos de ensayo se suspendieron en disolución al 0,4% de hidroximetilcelulosa (Methocell F4 M, Daw Chemical Company, USA), y se administraron oralmente una vez al día durante 7 días. La dosis de los compuestos no quirales según los ejemplos 8 y 9 fue 15 mg/kg/día.

20 Los animales del grupo de control se trataron con el vehículo. El peso de los animales se registró cada día. La ganancia de peso fue la diferencia entre los pesos corporales en el primer día y el último día del experimento. La toxicidad de los compuestos de ensayo se mostró como una disminución del peso corporal, o una ganancia negativa de peso.

25 En la Tabla 2 se muestran los resultados.

TABLA 2

Nº del compuesto del Ejemplo	SD, ED ₅₀ µM	MES, ED ₆₀ mg/kg ip.	BWG g
8	2,5	4,1	9,9±3.1
9	0,8	2,2	17,7±1,3
Control	-	-	17,4±1,4

35
40
45

SD = depresión en extensión (en retina de pollo): El agonista S-AMPA del receptor de AMPA induce un cambio en la densidad óptica que progresa lentamente, partiendo desde el borde de la copa del ojo y extendiéndose a lo largo de toda la retina. El antagonista del receptor de AMPA/kainato puede ralentizar este proceso.

MES = electrochoque máximo (en ratones): un electrochoque de intensidad de corriente suficiente, aplicado a través de los electrodos córneos a ratones, provoca una convulsión extensora tónica de las patas traseras. BWG = ganancia de peso corporal: la diferencia entre pesos corporales en el primer y último día del experimento, dada como media ± error estándar de la media.

50 Los resultados anteriores demuestran que los derivados de 2,3-benzodiazepinas de la presente invención producen los efectos *in vitro* e *in vivo* habituales característicos para los inhibidores de los receptores de AMPA/kainato. Por otro lado, los compuestos de la presente invención prácticamente no alteraron la ganancia de peso corporal cuando se administraron a ratas Wistar hembras durante 7 días, esto es, estos compuestos no provocaron efecto tóxico. Estos resultados indican que los compuestos de fórmula (I) produjeron potentes efectos antagonistas de AMPA/kainato, mientras que su efecto tóxico fue casi insignificante durante la administración a largo plazo.

55 Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central en los que se demuestra o postula el papel patofisiológico o disfunción del sistema glutamatérgico, y en los que es ventajosa la inhibición de los receptores de AMPA/kainato. De este modo, los derivados de 2,3-benzodiazepinas de la presente mención se pueden usar eficazmente para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central en los que la administración de los inhibidores de los receptores de AMPA/kainato es beneficiosa para alcanzar o mantener una acción terapéutica. Los compuestos de la fórmula general (I) se pueden administrar especialmente en las siguientes indicaciones terapéuticas: epilepsia, rigidez espástica, apoplejía, traumas cerebrales y de la médula espinal, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad motoneuronal (ALS), enfermedad de Parkinson, y otros trastornos neurodegenerativos.

65 Según todavía otro aspecto de la presente mención, se proporciona el uso de los compuestos de fórmula general (I), y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, como un ingrediente farmacéutico.

ES 2 317 038 T3

Según todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central mediante la administración de compuestos que presentan actividad inhibitoria de los receptores de AMPA/kainato, que comprende administrar a un paciente que necesite de tal tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otros detalles de la presente invención se encontrarán en los siguientes Ejemplos, sin limitar el alcance de la protección a dichos Ejemplos.

10 Ejemplo 1

3-Acetil-8-cloro-4-metil-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-3H-2,3-benzodiazepina

15 Una disolución de 1,5 g (4,6 mmoles) de 8-cloro-4-metil-1-(3-metil-4-nitrofenil)-5H-2,3-benzodiazepina en 15 ml de anhídrido acético se agitó en un baño de aceite de 130 a 140°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre alrededor de 200 g de hielo machacado, y los cristales separados se separaron por filtración. El producto bruto se recrystalizó en acetonitrilo. De este modo, se obtuvieron 0,78 g (46%) del compuesto deseado, que funde a una temperatura de 192 a 194°C.

20 Análisis elemental: C₁₉H₁₆ClN₃O₃ (369,81)

Calculado: C 61,71%, H 4,36%, N 11,36%, Cl 9,59%

Encontrado: C 60,02%, H 4,53%, N 11,08%, Cl 9,71%

25 IR (KBr) 1681,1527, 1333, 1309

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J₁ = 2,2 Hz, J₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (~s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,20 (~s, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H),

30 RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 169,00, 150,24, 145,85, 140,50, 137,83, 134,34, 133,95, 133,18, 131,37, 130,77, 130,31, 130,07, 128,95, 124,80, 123,70, 22,05, 19,48, 19,22.

Ejemplo 2

35 *8-Cloro-4-metil-1-(3-metil-4-nitrofenil)-3-propionil-3H-2,3-benzodiazepina*

Una disolución de 1,78 g (5,4 mmoles) de 8-cloro-4-metil-1-(3-metil-4-nitrofenil)-5H-2,3-benzodiazepina en 18 ml de anhídrido propiónico se agitó en un baño de aceite de 130 a 140°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre alrededor de 100 g de hielo machacado, se extrajo primero con 50 ml, y después dos veces con 20 ml cada vez de diclorometano. La fase orgánica se lavó en primer lugar con 30 ml de carbonato de sodio saturado, después tres veces con 30 ml cada vez de agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La goma obtenida tras la evaporación se purificó mediante cromatografía en columna, y el producto bruto se recrystalizó en etanol. De este modo, se obtuvieron 1,01 g (49%) del compuesto deseado, que funde a 134-138°C.

45 Análisis elemental: C₂₀H₁₈ClN₃O₃ (383,84)

Calculado: C 62,58%, H 4,73%, N 10,95%, Cl 9,24%

Encontrado: C 62,06%, H 4,76%, N 10,85%, Cl 9,14%

50 IR (KBr) 1676, 1521, 1349.

55 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, J₁ = 2,2 Hz, J₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J₁ = 1,6 Hz, J₂ = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,17 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 1,03 (m, 3H),

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 150,25, 140,53, 137,82, 134,38, 133,90, 133,18, 131,35, 130,74, 130,30, 129,98, 128,92, 124,80, 123,65, 123,04, 26,81, 19,49, 19,24, 8,61.

60 Ejemplo 3

Éster fenílico del ácido 8-cloro-4-metil-1-(3-metil-4-nitrofenil)-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxílico

65 Se pusieron a hervir 15 g (45,7 mmoles) de 8-cloro-4-metil-1-(3-metil-4-nitrofenil)-5H-2,3-benzodiazepina en una mezcla de 28,85 ml (228,5 mmoles) de cloroforniato de fenilo y 6,34 ml (45,7 mmoles) de trietilamina, durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 150 ml de ciclohexano, el disolvente se separó por decantación del producto oleoso separado, el residuo se disolvió en diclorometano, se lavó en primer lugar con disolución saturada

ES 2 317 038 T3

de hidrogenocarbonato de sodio, después con agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la evaporación, el producto bruto se recrystalizó en etanol. De este modo, se obtuvieron 11,86 g (58%) del compuesto deseado (amarillo), que funde a 188-190°C.

5 Análisis elemental: C₂₄H₁₈ClN₃O₄ (447,877)

Calculado: C 64,36%, H 4,05%, N 9,38%, Cl 7,92%

Encontrado: C 64,16%, H 4,01%, N 9,33%, Cl 7,90%

10 IR (KBr) 3440, 1730, 1333, 1209.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,50 (dd, J₁ = 2,1 Hz, J₂ = 8,5 Hz, 1H), 7,15-7,46 (m, 8H), 6,43 (q, J = 0,9 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,39 (d, J = 1,2 Hz, 3H),

15 RMN ¹³C (CDCl₃) δ 166,99, 151,01, 150,89, 150,49, 144,91, 140,58, 137,55, 134,51, 134,37, 133,91, 131,73, 131,28, 130,23, 130,15, 129,38, 128,78, 125,75, 124,69, 123,61, 121,57, 20,27, 19,93.

20 Ejemplo 4

Metilamida del ácido 8-cloro-4-metil-1-(3-metil-4-nitrofenil)-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxílico

25 Se agitaron 11,86 g (26,4 mmoles) de éster fenílico del ácido 8-cloro-4-metil-1-(3-metil-4-nitrofenil)-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxílico con una disolución de 43 ml de metilamina (~8M) en etanol a temperatura ambiente durante 24 horas. Los cristales separados se separaron por filtración y se lavaron con etanol. De este modo, se obtuvieron 8,87 g (87%) del compuesto deseado (amarillo), que funde a 196-198°C.

Análisis elemental: C₁₆H₁₇ClN₄O₃ (384,821)

30 Calculado: C 59,30%, H 4,45%, N 14,56%, Cl 9,21%

Encontrado: C 57,73%, H 4,35%, N 14,06%, Cl 9,01%

35 IR (KBr) 3383, 1670, 1515, 1344, 853.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,06 (bq, J = 4,3 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,24 (d, J = 0,9 Hz, 3H),

40 RMN ¹³C (CDCl₃) δ 166,55, 156,30, 150,18, 148,15, 140,89, 138,49, 135,02, 133,91, 133,65, 131,12, 131,01, 130,02, 129,65, 128,18, 124,83, 121,57, 26,91, 20,40, 19,78.

Ejemplo 5

45 *Ciclopropilamida del ácido 8-Cloro-4-metil-1-(3-metil-4-nitrofenil)-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxílico*

50 Se pusieron a hervir 2,07 g (4,6 mmoles) de éster fenílico del ácido 8-cloro-4-metil-1-(3-metil-4-nitrofenil)-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxílico en 10 ml de ciclopropilamina, durante 10 horas. Los cristales separados se separaron por filtración, y el producto se recrystalizó en etanol. De este modo, se obtuvieron 1,12 g (59%) del compuesto deseado, que funde a 221-223°C.

Análisis elemental: C₂₁H₁₉ClN₄O₃ (410,867)

55 Calculado: C 61,39%, H 4,66%, N 13,64%, Cl 8,63%

Encontrado: C 61,27%, H 4,65%, N 13,62%, Cl 8,54%

IR (KBr) 3404, 1675, 1516, 1344, 849.

60 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,62 (dd, J₁ = 2,2 Hz, J₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (dd, J₁ = 1,7 Hz, J₂ = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,08 (bd, J = 2,6 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 0,65 (m, 2H), 0,59 (m, 2H),

65 RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 166,53, 156,16, 150,00, 147,66, 140,47, 138,45, 135,46, 134,16, 132,97, 130,93, 130,39, 129,98, 129,37, 129,14, 124,49, 121,91, 23,20, 19,44 (2C), 6,47.

ES 2 317 038 T3

Ejemplo 6

3-Acetil-1-(4-amino-3-metilfenil)-8-cloro-4-metil-3H-2,3-benzodiazepina

5 Se disolvieron 0,78 g (2,1 mmoles) de 3-acetil-1-(4-amino-3-metilfenil)-8-cloro-4-metil-3H-2,3-benzodiazepina en una mezcla de 15 ml de metanol y 15 ml de diclorometano, y posteriormente se añadieron a la misma, con agitación vigorosa, alrededor de 0,5 g de catalizador de níquel-Raney húmedo y 0,26 ml (5,25 mmoles) de hidrato de hidracina al 98%. La mezcla se agitó durante otra hora. El catalizador se separó por filtración, se lavó con diclorometano, el filtrado se evaporó y el residuo se solidificó frotando con 15 ml de agua. El producto bruto se recrystalizó en etanol.
10 De este modo, se obtuvieron 0,56 g (79%) del compuesto deseado, que funde a 209-211°C.

Análisis elemental: C₁₉H₁₈ClN₃O (339,83)

15 Calculado: C 67,16%, H 5,34%, N 12,37%, Cl 10,43%
Encontrado: C 65,87%, H 5,46%, N 12,21%, Cl 10,26%

IR (KBr) 3388, 3344, 3236, 1646, 1388.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,60 (dd, J₁ = 2,3 Hz, J₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,13 (~s, 1H), 6,95 (dd, J₁ = 1,8 Hz, J₂ = 8,2 Hz, 1H) 6,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H) 6,58 (s, 1H), 5,55 (bs, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,06 (s, 3H),

25 RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 171,00, 168,15, 150,08, 146,10, 137,84, 135,80, 131,89, 130,42, 130,32, 129,57, 129,47, 123,35, 122,82, 120,55, 113,09, 21,79, 18,94, 17,56.

Ejemplo 7

1-(4-Amino-3-metilfenil)-8-cloro-4-metil-3-propionil-3H-2,3-benzodiazepina

30 Se disolvieron 1,01 g (2,63 mmoles) de 8-cloro-4-metil-1-(3-metil-4-nitrofenil)-3-propionil-3H-2,3-benzodiazepina en la mezcla de 20 ml de metanol y 5 ml de diclorometano, y posteriormente se añadieron a la misma, con agitación vigorosa, alrededor de 0,5 g de catalizador de níquel Raney húmedo y 0,33 ml (6,57 mmoles) de hidrato de hidracina al 98%. La mezcla se agitó durante otra hora, el catalizador se separó por filtración, se lavó con diclorometano, el filtrado se evaporó, y el residuo se solidificó frotando con 10 ml de agua. El producto bruto se recrystalizó en etanol.
35 De este modo, se obtuvieron 0,51 g (55%) del compuesto deseado, que funde a 218-221°C.

Análisis elemental: C₂₀H₂₀ClN₃O (353,85)

40 Calculado: C 67,89%, H 5,70%, N 11,87%, Cl 10,02%
Encontrado: C 66,72%, H 5,82%, N 11,55%, Cl 9,88%

IR (KBr) 3352, 1639, 1323.

45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,60 (dd, J₁ = 2,3 Hz, J₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,95 (dd, J₁ = 2,0 Hz, J₂ = 8,3 Hz, 1H) 6,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H) 6,58 (s, 1H), 5,56 (bs, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,16 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 0,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H),

50 RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 171,26, 171,10, 150,11, 146,21, 137,86, 135,86, 131,85, 130,43, 130,32, 129,57, 129,47, 123,33, 122,85, 120,56, 113,07, 26,73, 18,97, 17,59, 8,77.

Ejemplo 8

Metilamida del ácido 1-(4-amino-3-metilfenil)-8-cloro-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxílico

55 Se disolvieron 10,89 g (28 mmoles) de metilamida del ácido 8-cloro-4-metil-1-(3-metil-4-nitrofenil)-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxílico en la mezcla de 190 ml de metanol y 95 ml de diclorometano, y posteriormente se añadieron a la misma, con agitación vigorosa, alrededor de 5,0 g de catalizador de níquel Raney húmedo y 3,5 ml (70 mmoles) de hidrato de hidracina al 98%. La mezcla se agitó durante otra hora, el catalizador se separó por filtración, se lavó con diclorometano, el filtrado se evaporó, y el residuo se solidificó frotando con 100 ml de agua. El producto bruto se recrystalizó en etanol. De este modo, se obtuvieron 7,73 g (78%) del compuesto deseado, que funde a 210-212°C.

Análisis elemental: C₁₉H₁₉ClN₄O (354,838)

65 Calculado: C 64,31%, H 5,40%, N 15,79%, Cl 9,99%
Encontrado: C 63,99%, H 5,33%, N 15,69%, Cl 9,97%

ES 2 317 038 T3

IR (KBr) 3465, 3397, 3378, 1668, 1507, 1318.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,35 (dd, J1 = 2,2 Hz, J2 = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, J1 = 2,1 Hz, J2 = 8,3 Hz, 1H) 6,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 6,21 (s, 1H), 6,04 (bq, J = 4,9 Hz, 1H), 3,93 (bs 2H) 2,94 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,24 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H),

RMN ¹³C (CDCl₃) δ 169,67, 156,64, 147,72, 147,35, 138,52, 136,28, 131,79, 130,45, 130,30, 130,09, 129,49, 129,42, 125,98, 121,72, 121,60, 114,07, 26,78, 19,42, 17,28.

10 Ejemplo 9

Ciclopropilamida del ácido 1-(4-amino-3-metilfenil)-8-cloro-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxílico

Se disolvieron 1,38 g (3,35 mmoles) de ciclopropilamida del ácido 8-cloro-4-metil-1-(3-metil-4-nitrofenil)-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxílico en la mezcla de 28 ml de metanol y 14 ml de diclorometano, y posteriormente se añadieron a la misma, con agitación vigorosa, alrededor de 1,0 g de catalizador de níquel Raney húmedo y 0,42 ml (8,37 mmoles) de hidrato de hidracina al 98%. La mezcla se agitó durante otra hora, el catalizador se separó por filtración, se lavó con diclorometano, el filtrado se evaporó, y el residuo se solidificó frotando con 10 ml de agua. El producto bruto se recristalizó en etanol. De este modo, se obtuvieron 1,15 g (90%) del compuesto deseado, que funde a 233-236°C.

Análisis elemental: C₂₁H₂₁ClN₄O (380,876)

Calculado: C 66,22%, H 5,56%, N 14,71%, Cl 9,31%

Encontrado: C 66,16%, H 5,60%, N 14,78%, Cl 9,27%

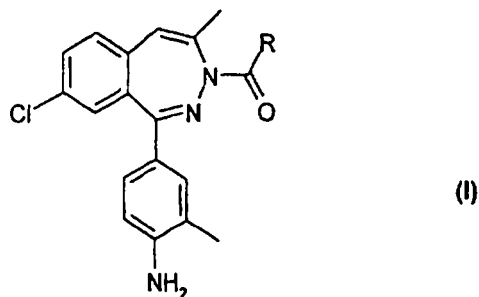
IR (KBr) 3394, 3333, 1669, 1506.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,55 (dd, J1 = 2,0 Hz, J2 = 8,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, J1 = 1,6 Hz, J2 = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (bd, J = 2,7 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,47 (bs, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 0,60 (m, 4H),

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 168,73, 156,44, 149,69, 147,69, 138,49, 136,92, 132,08, 129,95, 129,78, 129,56, 129,14, 122,92, 121,47, 120,38, 112,96, 23,15, 19,07, 17,45, 6,42.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de 8-cloro-2,3-benzodiazepina de la fórmula general (I),



en la que,

R representa un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificado, que tiene 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo de la fórmula general -NH-R^1 , en la que

R^1 representa un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificado, que tiene 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo hidrocarbonado cíclico que tiene 3 a 7 átomos de carbono,

y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que R representa alquilo de C_{1-4} y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

3. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 2, en la que R representa metilo o etilo y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

4. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que R representa un grupo de la fórmula -NH-R^1 , y R^1 representa un grupo alquilo de C_{1-4} o un grupo cicloalquilo de C_{3-6} , y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

5. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 4, en la que R^1 representa metilo o ciclopropilo y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

6. Compuestos siguientes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5:

metilamida del ácido 1-(4-amino-3-metilfenil)-8-cloro-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxílico;

ciclopropilamida del ácido 1-(4-amino-3-metilfenil)-8-cloro-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxílico;

3-acetil-1-(4-amino-3-metilfenil)-8-cloro-4-metil-3H-2,3-benzodiazepina,

3-propionil-1-(4-amino-3-metilfenil)-8-cloro-4-metil-3H-2,3-benzodiazepina,

y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

7. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (I)

en el que

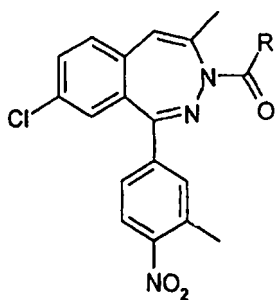
R representa un grupo alquilo de C_{1-6} o un grupo de la fórmula -NH-R^1 , en la que

R^1 representa un grupo alquilo de C_{1-6} o un grupo cicloalquilo de C_{3-1} ,

y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, que comprende

a) reducir un compuesto de la fórmula general (II)

5



(II)

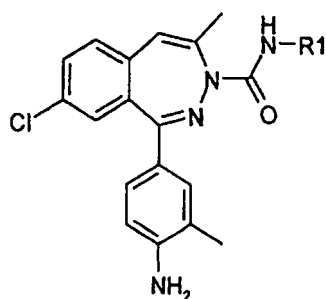
10

15

en la que R es como se ha descrito anteriormente; o

b) para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) que contienen en lugar de R un grupo de la fórmula general -NH-R¹, en la que R¹ es tal como se ha descrito anteriormente (es decir, los compuestos de fórmula general (III)),

20



(III)

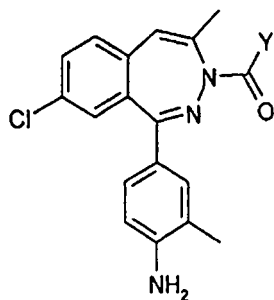
25

30

35

en la que R¹ es tal como se ha descrito anteriormente), hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (IV),

40



(IV)

45

50

en la que Y representa un grupo alquilo inferior o un grupo saliente, con una amina de la fórmula general (V)



55

en la que R¹ es tal como se ha descrito anteriormente,

y, si se desea, convertir el compuesto de la fórmula general (I) así obtenido en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del mismo.

60

8. Composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de la fórmula general (I) (en la que R es tal como se ha descrito en la reivindicación 1), o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del mismo, en mezcla con vehículos sólidos o líquidos inertes y/o agentes auxiliares y, si se desea, otros ingredientes farmacéuticos.

65

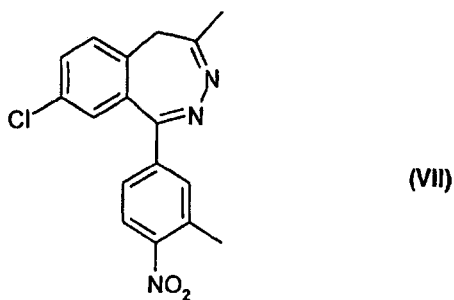
9. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 8, que comprende mezclar un compuesto de la fórmula general (I), o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del mismo, con vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos inertes y/o agentes auxiliares y, si se desea, con otros ingredientes farmacéuticos, y darle a la mezcla una forma galénica.

ES 2 317 038 T3

10. Uso de los compuestos de fórmula general (I), y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, como ingredientes farmacéuticos.

11. Compuestos de la fórmula general (II), en la que R es tal como se ha descrito en la reivindicación 1.

12. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (II) según la reivindicación 11, en la que R es tal como se ha descrito en la reivindicación 11, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VII),



con un reactivo capaz de introducir un grupo Y, y hacer reaccionar el compuesto así obtenido de la fórmula general (VIII) con una amina de la fórmula general (V).

