

25 JUN 1954

P. - 26.306  
A 75.897  
U.S. 262.846 (WRP)



297199

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

en

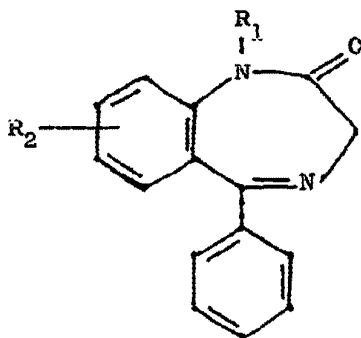
ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de WARNER-LAMBERT PHARMACEUTICAL COMPANY, entidad norteamericana, establecida en 201 Tabor Road, Morris Plains, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.  
por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 1,4-BENZODIACEPINAS SUSTITUIDAS "

-----  
Este invento se refiere a nuevas y originales 1,4-benzodiazepinas sustituidas de (la) fórmula:



10

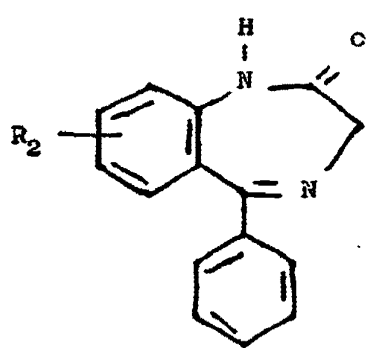


en donde  $R_1$  representa un grupo cicloalcoholmetilo tal como ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo o ciclopentilmetilo y  $R_2$  representa hidrógeno, alcohol inferior, alcoxil inferior o halógeno tal como cloro o bromo.

5 Este invento se refiere tambien a un nuevo y original método para la producción de los compuestos citados arriba.

Los nuevos compuestos de este invento son útiles como tranquilizantes. Por ejemplo, exhiben actividad anti-ansiedad y sedativa sin efectos secundarios indeseables tales como hipnósis. Los compuestos solos u opcionalmente juntos con otros ingredientes activos pueden ser formulados con soportes farmaceuticos inertes sólidos o líquidos en formas de dosis tales como táletas, cápsulas, elixires, suspensiones o por via parenteral (inyecciones). Como ataráxico, por ejemplo se administran al hombre afectado de hiperirritabilidad, por ejemplo. Además son útiles como compuestos intermedios para la obtencion de otras benzodicepinas sustituidas.

20 De acuerdo con este (nuestro) invento, los nuevos compuestos descritos anteriormente se preparan por alcoholación directa de compuestos de (la) fórmula:



297199

30



on donde R<sub>2</sub> es lo definido anteriormente. Son agentes de alcoholación adecuados para esta reacción, por ejemplo, el bromuro de ciclopropilmetilo, el sulfonato de ciclopropil-β-naftaleno y el tosilato de ciclopropilo. Esta reacción de alcoholación progresa mejor en pH alcalino y se efectúa preferentemente tratando primero la 1,4-benzodiazepina deseada tal como, por ejemplo, 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina-2-ona en un disolvente inerte con una base fuerte tal como hidruro sódico y, después de que el agente alcoholante elegido haya sido añadido, calentar a reflujo toda la mezcla durante aproximadamente 1 a 4 horas. El producto de la reacción puede extraerse fácilmente de la mezcla de la reacción por métodos convencionales de extracción. Los disolventes inertes que son adecuados para la reacción anterior son por ejemplo dimetilformamida y tolueno.

El agente alcoholante y la 1,4-benzodiazepina se emplean convenientemente en proporción equimolar.

La temperatura ambiente que se menciona de aquí en adelante indica una temperatura de 20°C a 25°C.

Se incluyen los siguientes ejemplos para mejor ilustrar este invento.

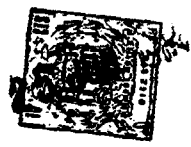
Preparación de 1-Ciclopropilmetil-5-fenil-7-cloro-1H-1,4-benzodiazepina-2(3H)ona.

EJEMPLO I

A. Por alcoholación con bromuro de ciclopropilmetilo

A una solución de 5,63 gr (0,020 moles) de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina-2-ona en 70 ml. de

**297199**



dimetilformamida se añade 1,2 gr (0,027 moles) de una dispersión al 53,2% de hidruro sódico en aceite mineral. La solución resultante se agita dos horas a temperatura ambiente y a ella se agregan 3,0 gr (0,022 moles) de bromuro de ciclopropilmetilo preparado según J. S. Meek y J. W. Rowe, J. Am. Chem. Soc. 77, 6676 (1955). La mezcla resultante después de cuatro horas de reflujo se filtra y a continuación se extrae tres veces con ácido clorhídrico al 5%. Este se lava con éter y se hace básico con hidróxido sódico al 10% y se extrae tres veces con éter. La solución etérea reunida se seca y evapora hasta un aceite naranja que cuando se cristaliza en 2 ml. de etanol da 1-ciclopropilmetil-5-fenil-7-cloro-1H-1,4-benzodiazepina-2(3H)ona, p. f. 144a-145aC.

15

EJEMPLO 2

B. Por alcoholilación con sulfonato de ciclopropilmetil- $\beta$ -naftaleno.

A una solución de 5,3 gr. (0,019 moles) de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina-2-ona en 65 ml. de tolueno y 65 ml. de dimetilformamida se agrega 1,2 gr (0,027 moles) de una dispersión al 53,2% de hidruro sódico en aceite mineral. La solución resultante se agita durante 2 1/2 horas a temperatura ambiente y a ella se agregan 5,4 gr (0,021 moles) de sulfonato de ciclopropilmetil- $\beta$ -naftaleno, preparado según R. A. Sheen y otros, J. Am. Chem. Soc. 83, 4847 (1961). La solución resultante se calienta a reflujo durante una hora, se enfría y se filtra. El filtrado se concentra hasta un residuo vítreo y se extrae con éter, del que cristaliza espontáneamente dando 1-ciclopropilmetil-5-fenil-7-cloro-1H-1,4-benzodiazepina-2(3H)ona.

30

207100



propilmetil-5-fenil-7-cloro-1H-1,4-benzodiazepina-2(3H)  
ona, p. f. 143-145°C que después de recristalización fun  
de a 145-145,5°C.

Se entiende que la descripción detallada  
anterior se dá meramente a modo de ilustración y que pue  
den hacerse muchas variaciones en ella sin apartarse del  
espíritu de este (nuestro) invento.

Esta solicitud, que corresponde a la pre-  
sentada en E.U.A. el 5 de Marzo de 1963, bajo el número  
262.846, se acoge a los beneficios del artículo 51 del  
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

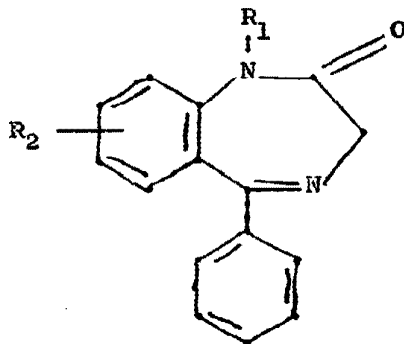
15

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que  
se presentan para que sean objeto de ésta Patente de In-  
vención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para la producción  
de 1,4-benzodiazepinas sustituidas de la fórmula

25

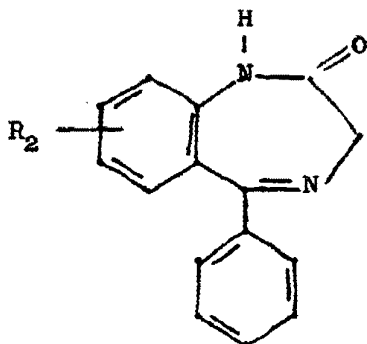


30

297199



en donde  $R_1$  es dicloalcohilmetilo y  $R_2$  es hidrogeno, halógeno, alcoholo inferior o alcoxi inferior, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un agente cicloalcohilmetilante en presencia de un hidruro de metal alcalino.

2.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1 en que el agente cicloalcohilmetilante es bromuro de ciclopropilmetilo,  $\beta$ -naftalenosulfonato de ciclopropilmetilo o tosilato de ciclopropilo.

15

3.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 1 ó 2 en que el hidruro de metal alcalino es hidruro sódico.

4.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de los puntos precedentes en que el agente alcoholante y los compuestos de 1,4-benzodiazepina de partida son empleados preferiblemente en una relación equimolar.

20

5.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION

25

297199



DE 1,4-BENZODIACEPINAS SUSTITUIDAS.

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

Esta Memoria consta de siete hojas escri-  
tas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid

P.A.

25 JUN 1964

Alfredo de...  
for...  
*Alfredo de...*

297199

E.F.G.-*m. ch.*