

402314

Int. Cl.: C07D/A61K



SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE \_\_\_\_\_  
SUBCLASE \_\_\_\_\_

MEMORIA    DESCRIPTIVA

Correspondiente a una PATENTE DE INVENCION por veinte años.

A favor de

JUSTE, S.A., QUIMICO-FARMACEUTICA, de nacionalidad española.

Residente en MADRID.-Francisco Navacerrada, 62

por :

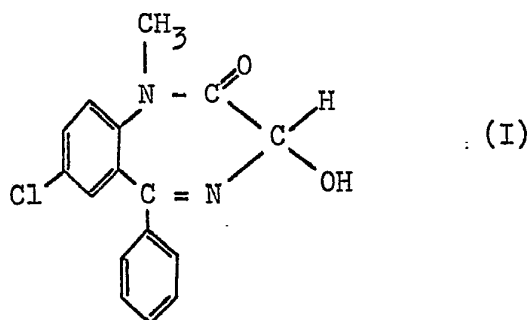
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 7-CLORO-1-METIL-3 HIDRO  
XI-5-FENIL-1,3-DIHI-DRO-2H-1,4 BENZODIAZEPINA 2-ONA"

-----



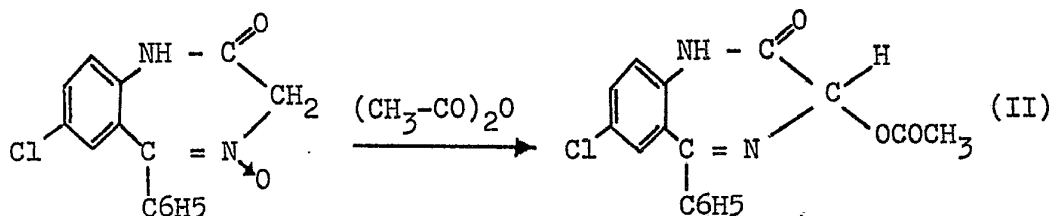
El procedimiento que se describe en la presente patente de invención se refiere a la obtención de un nuevo compuesto farmacéutico que presenta una marcada acción sobre el sistema nervioso central, siendo su principal uso como agente ansiolítico y relajante del sistema muscular. Este compuesto es un derivado de 1,4-benzodiazepina, compuesto que se utiliza como agente ansiolítico y presenta ventajas, tanto en su actividad como en su poca toxicidad, sobre los productos que se utilizan actualmente.

El compuesto objeto de esta patente tiene la fórmula:

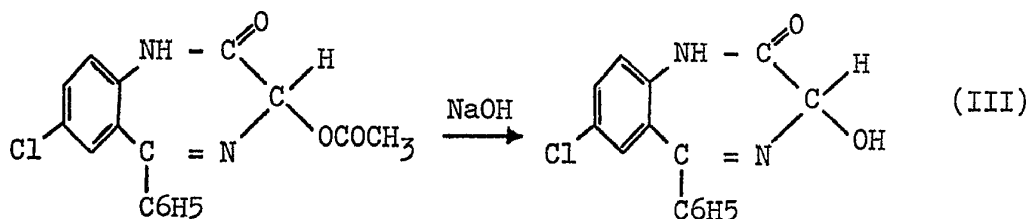


10.- Este compuesto se obtiene por el siguiente procedimiento:

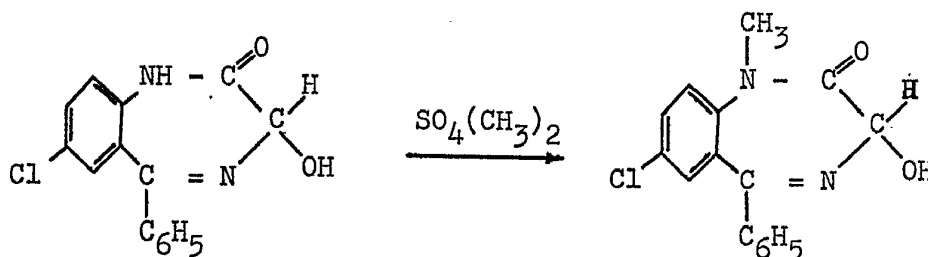
Se hace reaccionar 7-cloro-5-fenil-1,3-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina-2-(1H)-ona 4 óxido con anhídrido acético, obteniéndose el compuesto 3-acetoxi-7-cloro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2 ona, según el siguiente esquema:



15.- A continuación se hace reaccionar el compuesto (II) con hidróxido sódico, obteniéndose el derivado 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2 ona, según la reacción que se pone a continuación:



Finalmente, haciendo reaccionar el compuesto (III) con sul-  
 20.- fato de dimetilo, se obtiene el derivado objeto de la presente  
 patente, según el esquema de la reacción que se pone a continuación



El procedimiento de obtención se describe en el siguiente

E J E M P L O

Se agita fuertemente una suspensión de 100 gr. de 7-cloro-  
 5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina-2(1H)-ona 4 óxido en 1.000 ml. de  
 25.- anhídrido acético, se calienta a 100° durante 30 minutos. Se ob-  
 tiene una disolución clara. Se deja enfriar a la temperatura am-  
 biente, formándose un precipitado cristalino del compuesto II.  
 Se filtra, obteniéndose 96 gramos con un punto de fusión 242-43°  
 y que corresponde a la fórmula empírica C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

30.- Se agita una suspensión de 96 gr. de II en 250 ml. de alco-  
 hol, se añaden 176 ml. de hidróxido sódico 4 N. Se disuelve todo.  
 Se añade a continuación 250 ml. de agua. Se acidifica con ácido  
 acético formándose un precipitado cristalino del compuesto III.  
 Se filtra, obteniéndose 70 g. Punto de fusión 204-205° y que co-  
 35.- rresponde a la fórmula empírica: C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

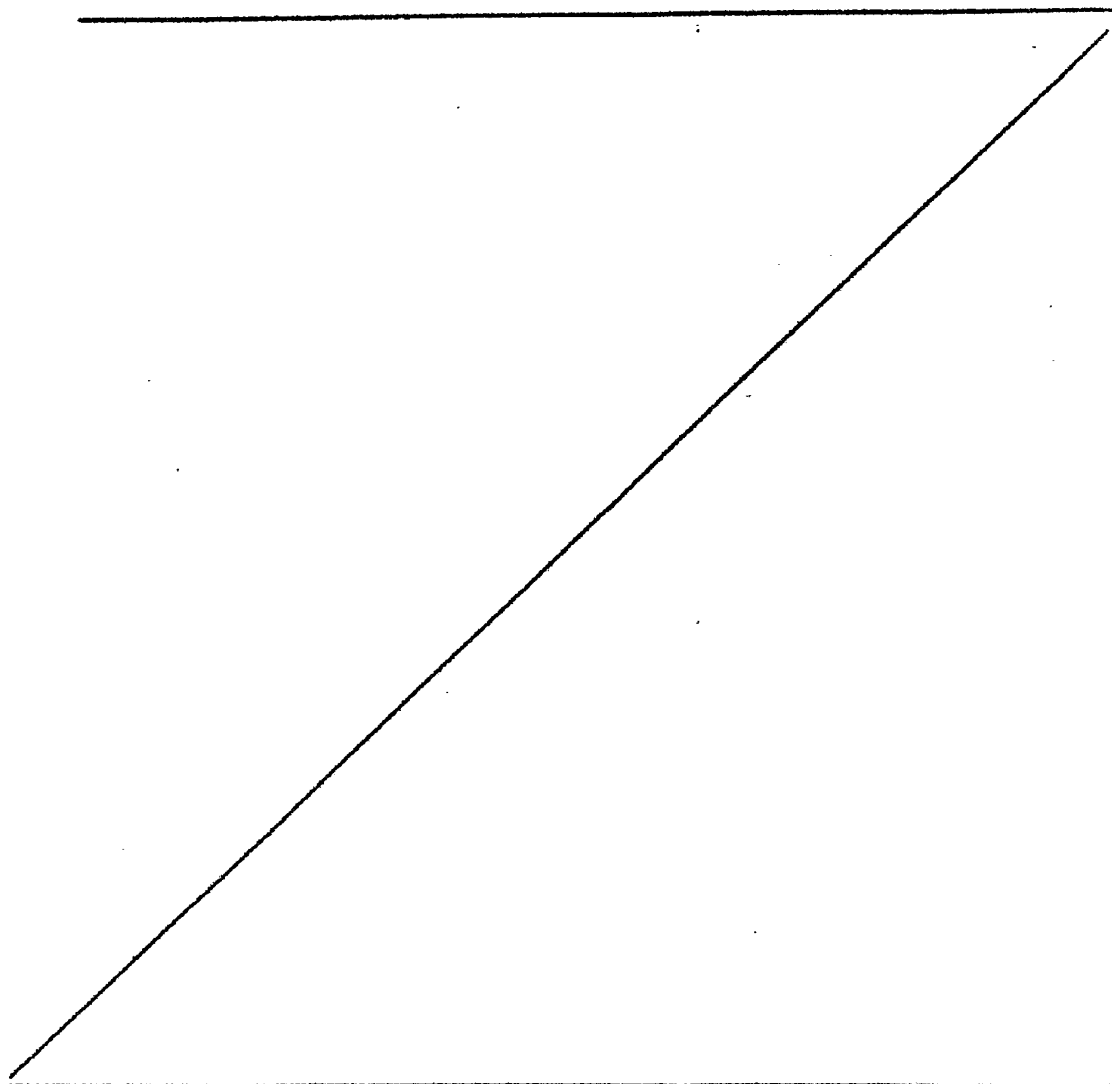
Se disuelven 70 gr. de III en 3.500 ml. de alcohol al 50%,  
 se añade 70 ml. de hidróxido sódico 4 N y 24'5 g. de sulfato de



40.- dimetilo. Se agita durante 3 horas y se evapora a vacío. Se añaden 200 ml. de agua y 200 ml. de éter. Se agita para que la extracción sea completa y se separa la capa etérea. Se evapora el éter y el residuo se disuelve en caliente en 1.000 ml. de ciclohexano. Cristaliza el compuesto I. Se filtra, obteniéndose 34 g. Punto de fusión 119-21° C y que corresponde a la fórmula empírica  $C_{16}H_{13}ClN_2O_2$ .

FARMACOLOGIA

45.- La actividad de este compuesto sobre el sistema nervioso central se ha estudiado, comparativamente con el clordiazepóxido y el diazepam, utilizando una serie de test psicofarmacológicos. Los resultados se resumen en el cuadro siguiente:





ANMS

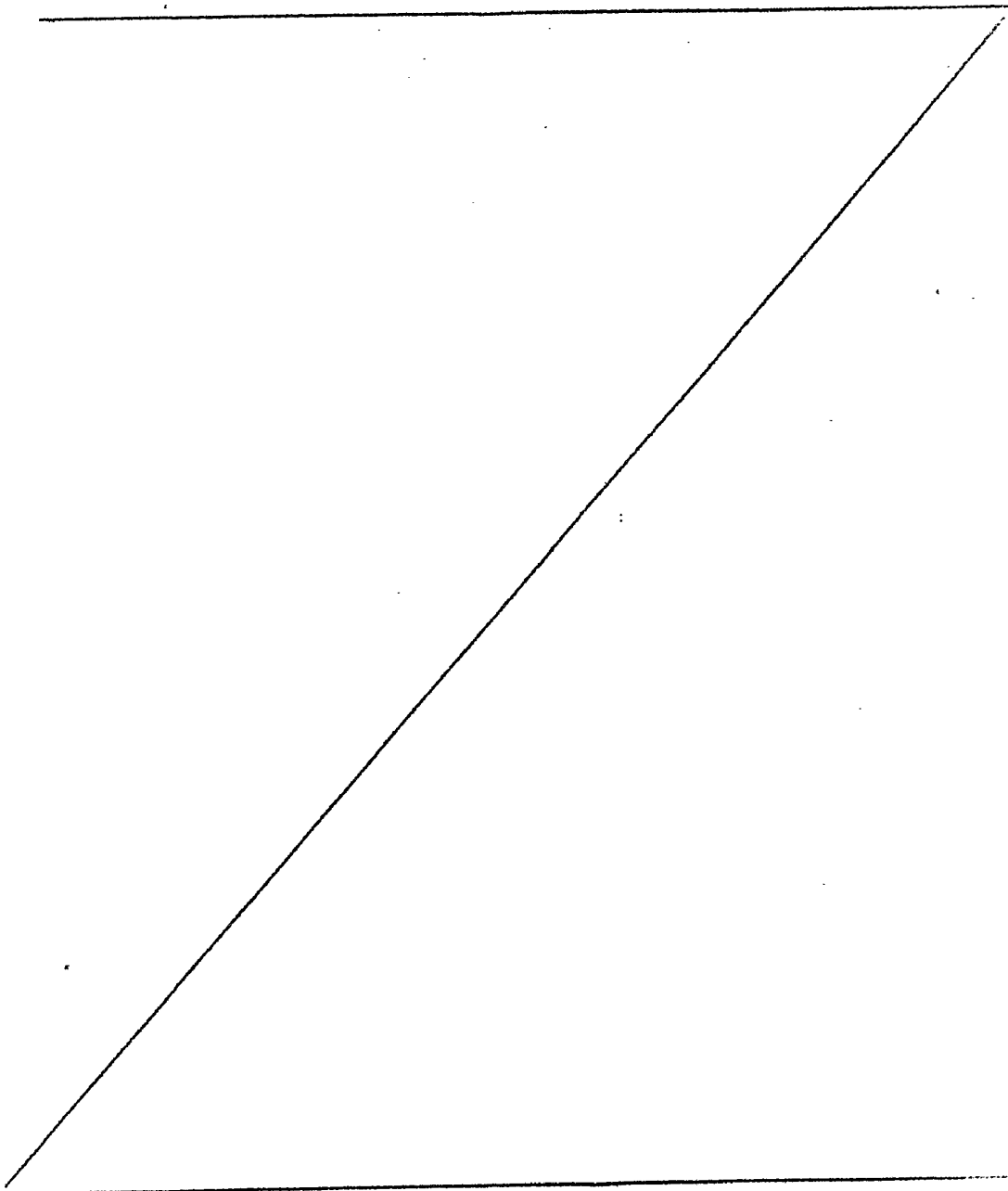
EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Compuesto	Actividad motora D.E.M. mg/Kg.	Actividad motora D.E.50 Mg/Kg.	Coordinación motora D.E.50 mg/Kg.	Pasividad D.E.M. mg/Kg.	Efecto hipnótico D.E.50 mg/Kg.	Prevención de la agresividad D.E.50 mg/Kg.	Actividad anticonvulsiva (cardiazol) D.P.E. 50 Mg/Kg.	Toxicidad aguda D.L. 50 mg/Kg.
C.D.P.	0'75	5	6'5	30	860	8'2	0'75	1000
Clordiazepoxido	3'2	--	22	--	--	15	3'1	720
Diazepam	0'5	--	4'6	--	--	6	0'9	850

402314



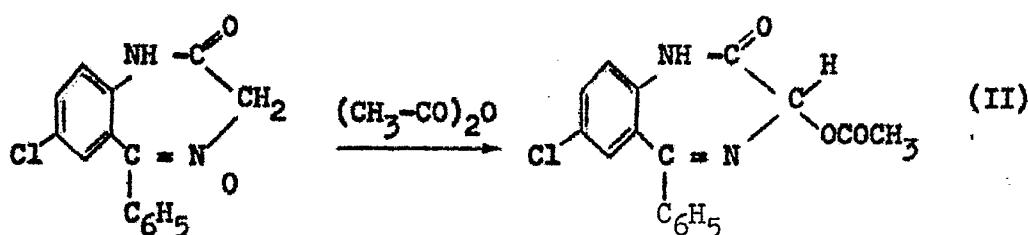
Descrita suficientemente la naturaleza del invento y su realización material para la industrialización, solo cabe añadir que son susceptibles modificaciones de forma operatoria y materia que, dentro del ámbito de la protección registral, no afectan a la esencialidad del procedimiento y resultado industrial propuesto.



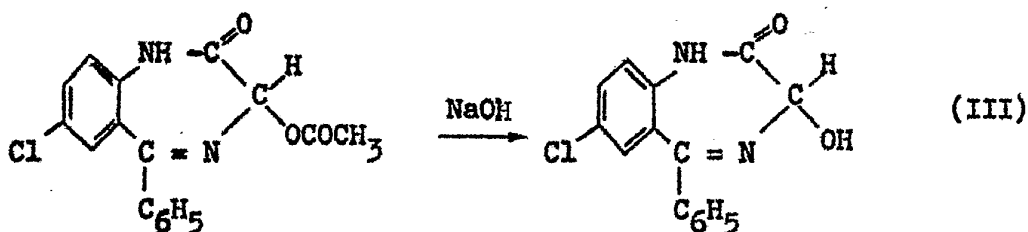


REIVINDICACIONES

50.- 1ª).- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 7-CLORO-1-METIL-3 HIDROXI-5-FENIL-1,3-DIHI-DRO-2H-1,4 BENZODIAZEPINA 2-ONA" que se caracteriza porque en una primera fase se hace reaccionar 7-CLORO-5-FENIL-1,3-DIHI-DRO-3H-1,4-BENZODIAZEPINA-2-(1H)-ONA con anhídrido acético, obteniéndose el compuesto 3-acetoxi-7-cloro-55.- 5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2 ona, según el siguiente esquema:

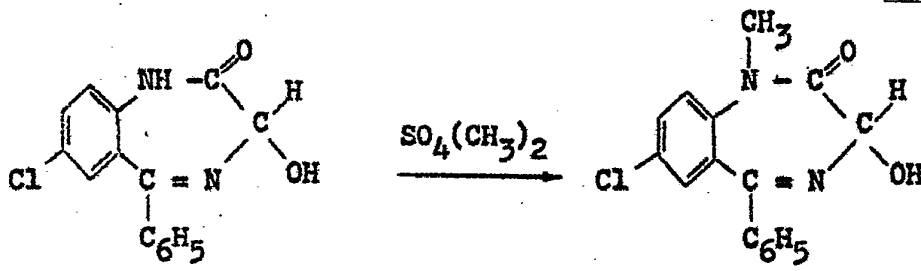


2ª).- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 7-CLORO-1-METIL-3 HIDROXI-5-FENIL-1,3-DIHI-DRO-2H-1,4 BENZODIAZEPINA 2-ONA" según la anterior reivindicación, que se caracteriza porque el 60.- compuesto obtenido se hace reaccionar con hidróxido sódico, obteniéndose el derivado 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2 ona, según la reacción que se pone a continuación:



3ª).- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 7-CLORO-1-METIL-3 HIDROXI-5-FENIL-1,3-DIHI-DRO-2H-1,4 BENZODIAZEPINA 2-ONA" según las anteriores reivindicaciones, que se caracteriza porque el compuesto resultante se hace reaccionar con sulfato de dimetilo, se obtiene el derivado objeto de la presente patente, según el esquema de la reacción que se pone a continuación:

*me*



42).- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 7-CLORO-1-70.- METIL-3 HIDROXI-5-FENIL-1,3-DIHI-DRO-2H-1,4 BENZODIAZEPINA 2-ONA".

La presente memoria descriptiva consta de ocho hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, componiendo un total de setenta y tres líneas, incluidas las presentes.

Madrid, 3 de Mayo de 1.972.-

JOSE LUIS TORRES  
P. E.

*onca*