

P.- 36856

9659

Benzodiazepine IX

347463

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de A/S DUMEX (DUMEX LTD)

entidad / ~~denominada~~ danesa

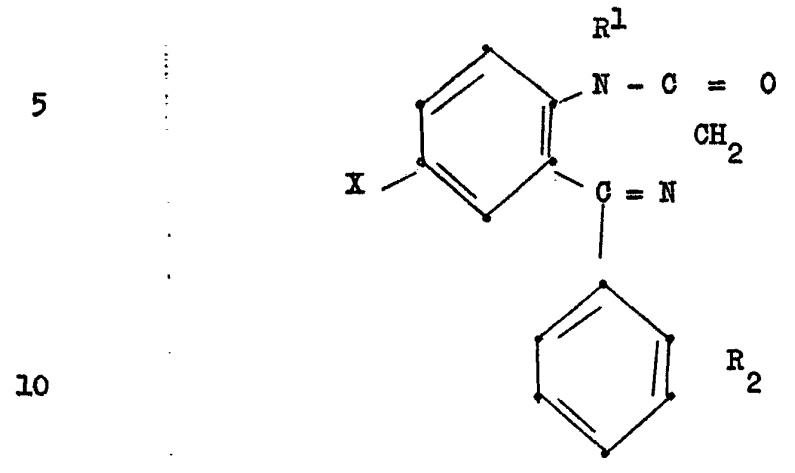
con domicilio en 37 Prags Boulevard, Copenhagen,
Dinamarca

por: "METODO DE PRODUCIR UNA 1,2-DIHIDRO-3H-1,4-BENZODIAZE-
PIN-2-ONA" (Clase Internacional C07d)

13.12.67

- 1 -

Esta invención se refiere a un nuevo método de producir 1,2-dihidro 3H- 1,4 -benzodiazepin-2- onas de fórmula:

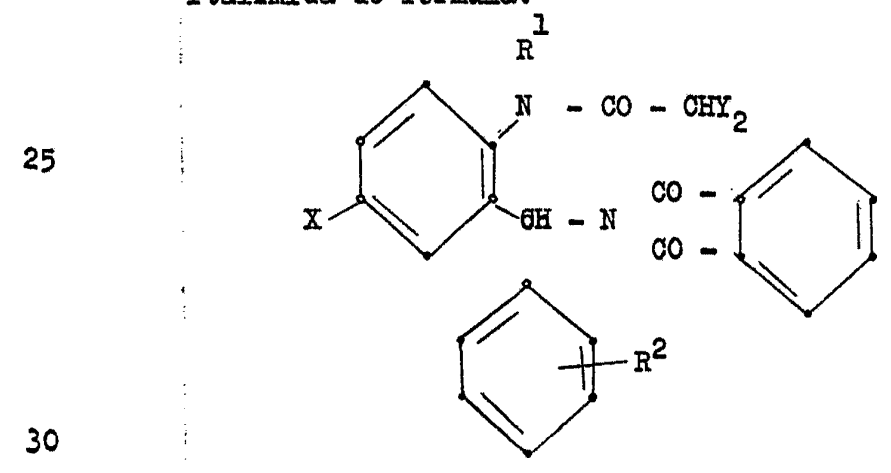


en la cual X es hidrógeno, halógeno, un grupo trifluorometilo, o un grupo nitro, R¹ es un grupo alcoholo de no más de 6 átomos de carbono, y R² es hidrógeno, halógeno, un grupo trifluorometilo, o un grupo alcoholo o alcoxi de no más de 6 átomos de carbono. Los compuestos de esta fórmula son compuestos conocidos que tienen un efecto sedante anticonvulsivo y de relajamiento de músculos.

15

Se ha descubierto de modo sorprendente que dichos compuestos pueden producirse con un rendimiento satisfactorio haciendo reaccionar una dihaloacetaminobenzohidril ftalimida de fórmula:

20



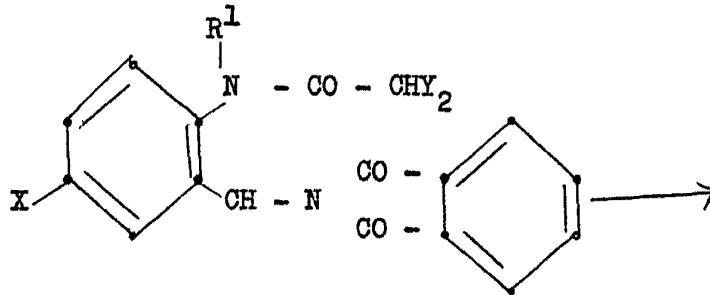


20 DIC

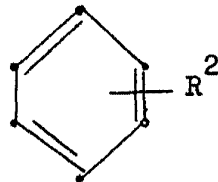
en la cual X, R¹ y R² son como se define anteriormente e
y es hálgeno, con un alcóxido de metal alcalino en disolu-
ción alcohólica.

Se supone que la reacción se produce de acuerdo
con el siguiente esquema de reacción

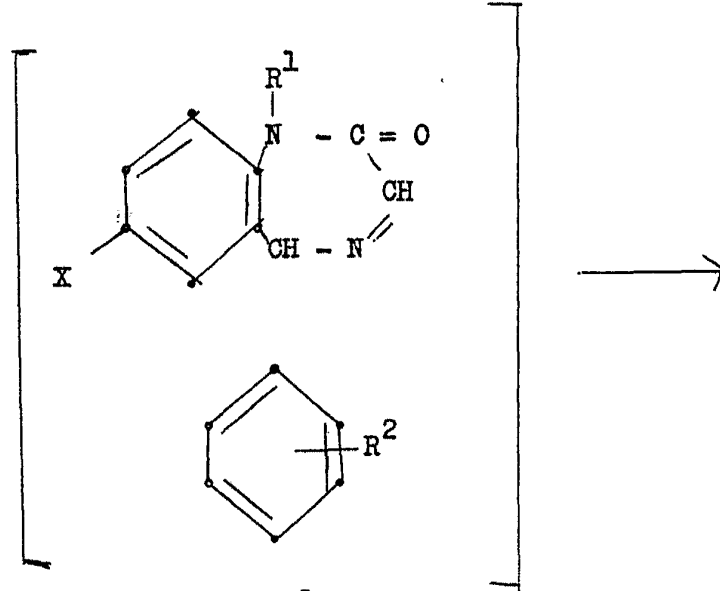
5



10

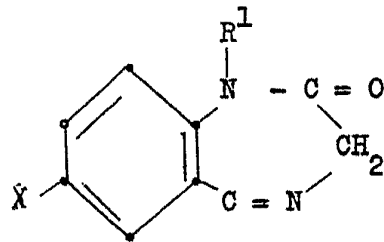


15

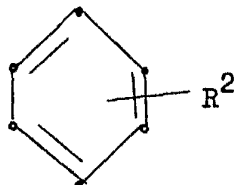


20

25



30



pero hasta ahora no ha sido posible aislar el producto intermedio señalado entre corchetes.

5 Los materiales de partida son hasta ahora productos desconocidos que pueden producirse haciendo reaccionar la aminobenzohidril amina correspondiente con anhídrido de ácido ftálico o cloruro de aminobenzohidrido con potásico ftalimida y haciendo reaccionar la ftalimida resultante con, por ejemplo, cloruro de dicloroacetilo.

10 El método de la invención se ilustra por el siguiente ejemplo:

Se somete a reflujo una suspensión de 10 gramos de 2-dicloro-acetil-metil-amino-5-clorobenzohidril ftalimida en 200 ml de etanol durante 2 horas y media con una disolución de 4,65 gramos de etóxido sódico en 100 ml de etanol. La mezcla de reacción se enfría entonces y se vierte en 500 ml de agua hielo ajustándose el pH a 7-7,5.

15 Después de la evaporación en vacío a la mitad de su volumen, se extrae la mezcla de reacción con cloruro de metileno y la fase orgánica se lava primero con una disolución acuosa normal de carbonato sódico y luego con agua, después de lo cual se seca sobre sulfato sódico y se repara por destilación el disolvente.

20 El rendimiento es 2,8 gramos de 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona cruda, que después de la recristalización a partir de isopropanol funde a 128-130°C.

25 Para producir el material de partida, se calienta una mezcla de 33 gramos de 2-metil-amino-5-clorobenzohidril amina y 19,8 gramos de anhídrido de ácido ftálico a 180-185°C, durante 15 minutos, a continuación de lo cual se



enfria la masa fundida resultante y se recristaliza con etanol, produciendo 34,5 gramos de 2-metilamino-5-clorobenzohidril ftalimida con un punto de fusión de 191,2-191,9°C.

5 Calculado para $C_{22}H_{17}O_2N_2Cl$:
C 70,2%; H 4,55%; N 7,44%; Cl 9,40%

Hallado:

C 69,97%; H 4,46%; N 7,42%; Cl 9,30%

10 A una disolución fria de 21 gramos de dicha ftalimida en 260 ml de benzeno se añaden 18 gramos de cloruro de dicloroacetil y, simultaneamente, una disolución acuosa normal de hidróxido sódico a una velocidad que mantenga la temperatura en la mezcla de reacción entre 5 y 10°C, y el pH ligeramente por encima de 7. Se separa entonces
15 la fase orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, y se concentra a 80 ml. Entonces se añaden 80 ml de hexano, y la mezcla se agita durante una hora a 10°C. Los cristales así precipitados se separan por filtración y se secan, produciendo 25 gramos de 2-dicloroacetil-metila
20 mino-5-clorobenzohidril ftalimida con un punto de fusión de 206-207°C. Una prueba con nitrógeno de acuerdo con Kjeldahl dió 5,59% frente al valor teórico de 5,74%.

Pueden prepararse de análoga manera los siguientes compuestos:

25 7-cloro-1-etil-5-fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona de punto de fusión 127-128°C.

1-metil-5-fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona de punto de fusión 154-155°C.

30 7-nitro-1-metil-5-fenil-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona de punto de fusión 156-157°C.



7-bromo-1-metil-5-(2'-fluorofenil)-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona de punto de fusión 132°C.

7-cloro-1-metil-5-(2'-metilfenil)-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona de punto de fusión 138°C.

5 7-cloro-1-metil-5-(2'-clorofenil)-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona de punto de fusión 137-138°C.

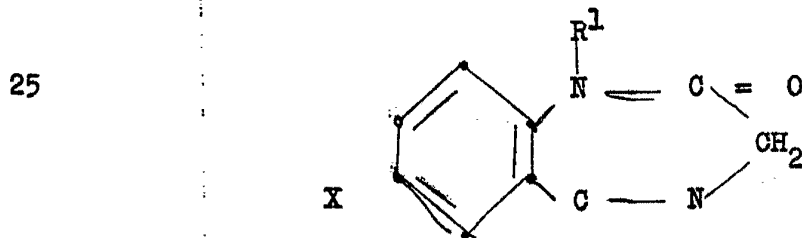
7-cloro-1-metil-5-(2'-metoxifenil)-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona de punto de fusión 161-161,5°C.

10 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Dinamarca con fecha 23 de Noviembre de 1966, bajo el nº 6057/66 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 presenta para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años son los siguientes:

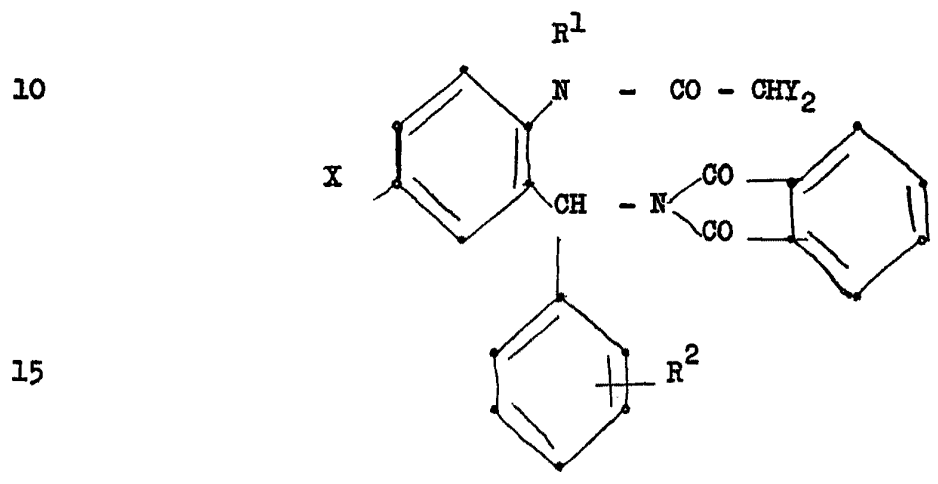
1.- Método de producir una 1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona de fórmula general



13.12.67



en la cual X es un miembro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un grupo trifluorometilo y un grupo nitro
 R¹ es un grupo alcohilo de no más de 6 átomos de carbono
 y R² es un miembro del grupo que consiste en hidrógeno,
 5 halógeno, un grupo fluorometilo y grupos alcohilo y grupos alcoxi de no más de 6 átomos de carbono, caracterizado por la operación de hacer reaccionar una dihaloacetamino-benzohidril ftalimida de fórmula



en la cual X, R¹ y R² son como se describe anteriormente
 e Y es halógeno, con un alcóxido de metal alcalino en disolución alcohólica.

20

2.- Método según la reivindicación 1, en el cual se somete a reflujo 2-dicloroacetil-metilamino-5-clorobenzohidril ftalimida con una disolución etánolica de etóxido sódico.

25

3.- Método de producir una 1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona"



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

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

Madrid, 20 Dic. 67

P.A.

[Handwritten signature]

13.12.67

- 8 -

VHM.