

351285

P.- 37.834

9999
Tetrahydro IV

Memoria descriptiva



25 MAR 1968

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de A/S DUMEX (DUMEX LIMITED)

entidad / ~~de~~ nacionalidad danesa

con domicilio en 37, Prags Boulevard, Copenhagen, Dinamarca.

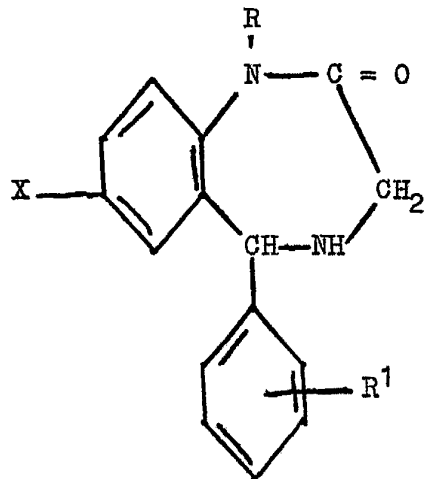
por: "METODO DE PRODUCIR DERIVADOS DE LA 1,3,4,5-TETRAHIDRO-
BENZODIACEPINA".

(Clase Internacional C07d)



Este invento se refiere a un nuevo método de producción de derivados de 1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona de fórmula general:

5



I

10

15

20

en la cual X representa hidrógeno ó un halógeno, R representa hidrógeno ó un grupo alquílico, y R¹ representa hidrógeno, halógeno o un grupo alquílico, un grupo alcoholesilo, o un grupo trifluorometilo, poseyendo cada uno de los grupos R y R¹ como máximo 6 átomos de carbono, en el caso de que lo contengan.

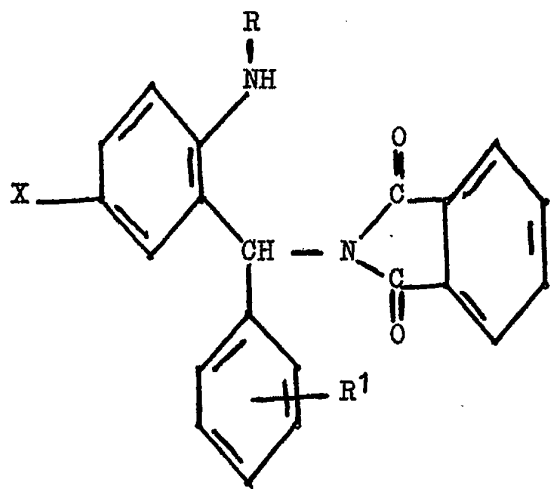
25

Los compuestos de la fórmula I son compuestos conocidos con efectos terapéuticos valiosos y son, además, productos intermedios adecuados para la producción de los derivados también conocidos y terapéuticamente activos de 1,3-dihidro-2H-1,4 benzodiazepin-2-ona.

El método de acuerdo con el invento se caracteriza porque los derivados de 2-amino-bencidril ftalimida de fórmula general:



5

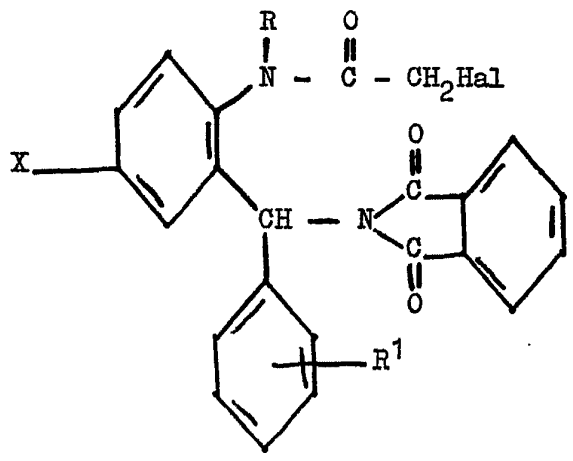


II

10

en la cual X,R y R¹ representan los grupos anteriormente definidos, se hacen reaccionar con un haluro de halogenoacetilo, según Schotten-Baumann, siendo el producto resultante de fórmula general:

15



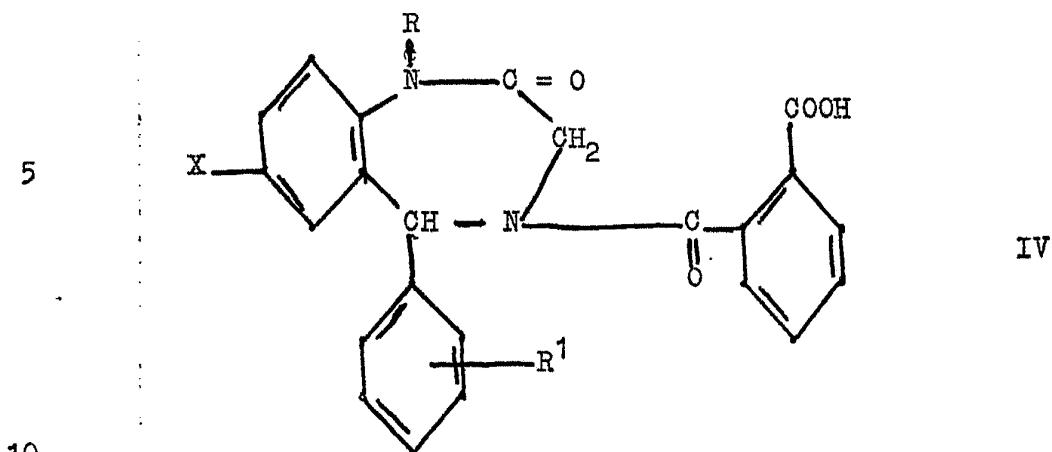
III

20

en la cual X,R y R¹ representan los grupos anteriormente definidos y Hal representa un átomo de halógeno, siendo sometido a reflujo con una solución acuosa de un carbona-



to alcalino para formar un compuesto de fórmula general:



en la cual X, R y R¹ representan los grupos anteriormente definidos, después de lo cual se elimina el grupo de ácido ftálico mediante tratamiento con bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial.

15 El método que se ilustra más detalladamente en lo que sigue mediante un ejemplo, presenta la ventaja de producir buenos rendimientos y productos fácilmente purificados.

EJEMPLO

20 A una solución de 23 g de 2-metilamino-5-clorobencidril ftalimida en 300 ml de benceno se añaden 50 ml de NaOH 2N. Se enfría la mezcla a 10°C, y se añade con agitación una solución de 15,8 g de bromuro de bromoaceti-

25 se mantiene entre 10° y 15°C. Después se deja la mezcla durante una hora a temperatura ambiente. Entonces se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, y se concentra a 100 ml. Se añaden 100 ml de



hexano-n con agitación, y se enfría la mezcla a 10°C durante 2 á 3 horas. Los cristales que precipitan se filtran, se lavan con hexano-n, y se evaporan en vacío a 40°C. El rendimiento son 28,5 g. de cristales finos blancos de

5 2-(bromo-acetil-metilamino) - 5 - clorobencidril ftalimida con un punto de fusión de 160 á 163°C.

Se someten a reflujo durante 20 horas 25g. de 2-(bromo-acetil-metilamino)-5-clorobencidril ftalimida y 7g. de carbonato potásico en 200 ml de agua. Se obtiene

10 una solución amarilla clara, que es enfriada a 5-10°C y que se acidula hasta rojo Congo con HCl 1N. Se filtra el precipitado fino blanco, se lava con agua y se evapora en vacío sobre cloruro potásico, dando un rendimiento de 18,5

15 g. de 1-metil-4-ftalil-5-fenil-7-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en forma de polvo fino blanco con un punto de fusión de 270°C (desc.)

20 g. de 1-metil-4-ftalil-5-fenil-7-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona disuelta en 200 ml de una solución de HBr al 20% en ácido acético glacial

20 se somete a reflujo durante 45 minutos. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se vierte en una mezcla de un kilo de agua y hielo.

Se alcaliniza la mezcla con NaOH 2N y se extrae con dos partes de 100 ml de cloruro de metileno. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a sequedad.

25

El rendimiento son 13 g. de 1-metil-4-ftalil-5-fenil-7-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Su recristalización a partir de isopropanol da la sustancia pura con un punto de fusión de 143°C.

30



De forma análoga se obtiene la 7-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona de punto de fusión 185-185,5°C y la 1,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona de punto de fusión 147-148°C

5

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Dinamarca, con fecha 7 de Marzo de 1967, bajo el número 1183/67, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

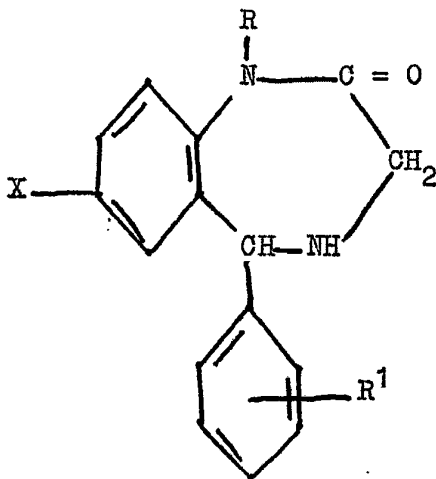
N O T A

10

Los puntos de Invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España por Veinte años, son los siguientes:

15

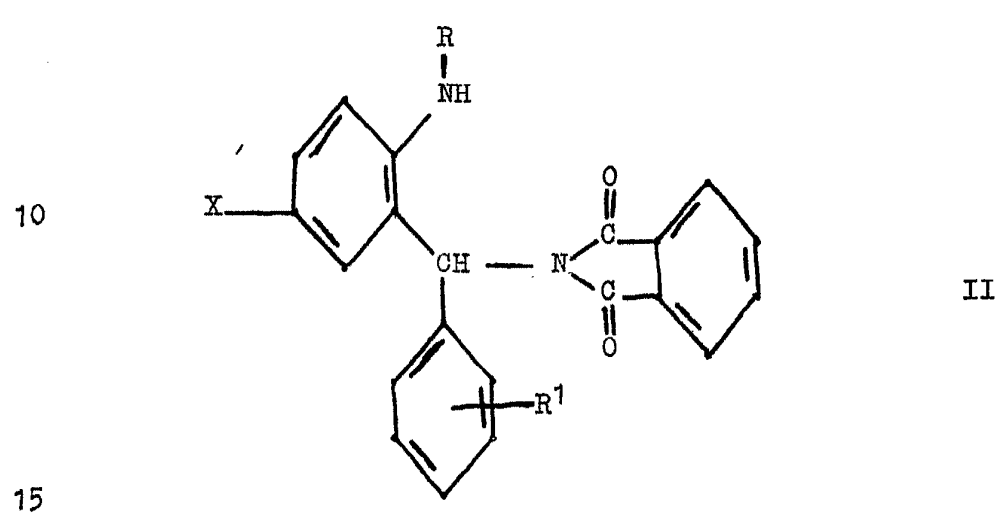
1º.- Método de producir derivados de la 1,3,4,5-tetrahidro-benzodiazepina de fórmula general:



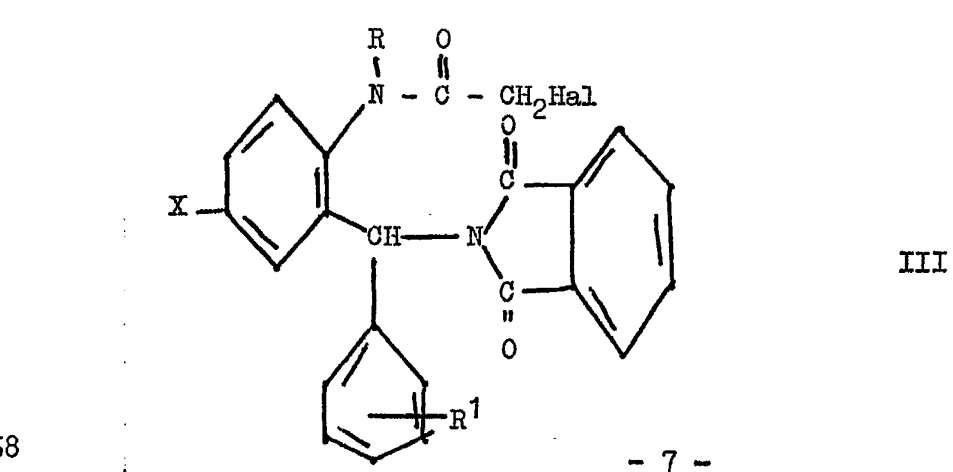
22.4.68



en la cual X representa hidrógeno ó un halógeno, R repre-
 senta hidrógeno ó un grupo alquílico, y R¹ representa hi-
 drógeno, un halógeno ó un grupo alquílico, un grupo alcoho-
 xilo, ó un grupo trifluorometilo, poseyendo cada uno de
 los grupos R y R¹ 6 átomos de carbono como máximo, y ca-
 racterizado porque los derivados de 2-amino-bencidril fta-
 limida de fórmula general:

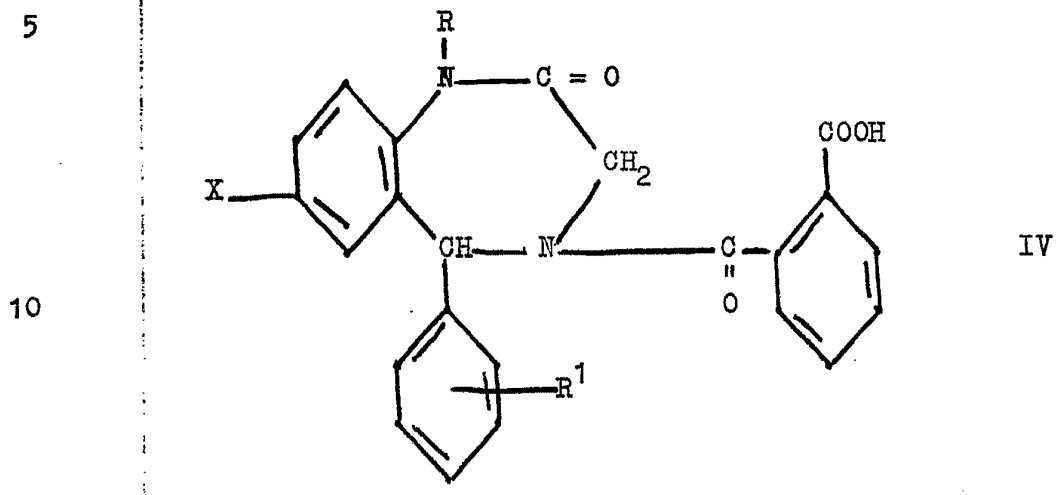


en la cual X, R y R¹ representan los grupos anteriormente
 definidos, se hacen reaccionar con un haluro de halogenoa-
 cetilo según Schotten-Baumann y en el que el producto re-
 sultante de fórmula general:





y en la cual X, R y R¹ representan los grupos anteriormente definidos y Hal representa un átomo de halógeno, se somete a reflujo con una solución acuosa de un carbonato alcalino para dar un compuesto de fórmula general:



15 en la cual X, R y R¹ representan los grupos anteriormente definidos, después de lo cual el grupo de ácido ftálico se elimina por un tratamiento con bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial.

20 2º.- Método de producir derivados de la 1,3,4,5-tetrahidro-benzodiazepina.

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



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

Madrid, 25 ABR. 1968

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poderes

PSO/