

18 Dic. 1976

CONCEDIDA

434706

CERTIFICADO DE ADICION

cuyo privilegio se solicita para todo el territorio nacional a favor de LABORATORIOS FERRER S.L., Sociedad española con residencia en la calle Avda. Capitán López Varela nº 106 de Barcelona, por "MEJORAS - EN EL OBJETO DE LA PATENTE DE INVENCION Nº 425.842 que se refiere a PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA NUEVA 1,4-BENZODIAZEPINA".

Int. Cl.:	C07D

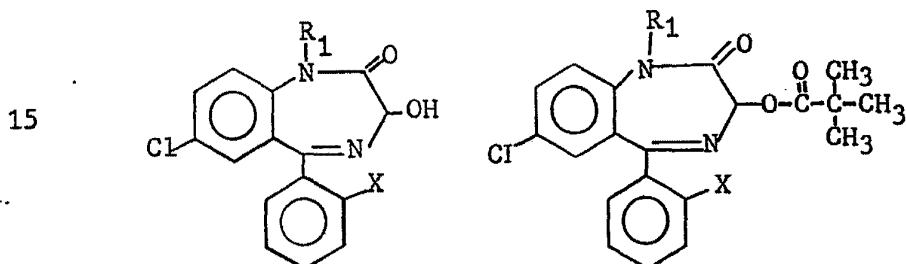
~~MEMORIA DESCRIPTIVA~~

5 En nuestra solicitud de patente nº 425.842 se reivindica la obtención de la 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenilo-1H-2-oxo-3-pivaloil-oxi-1,4-benzodiazepina por reacción de la 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenilo-1H-2-oxo-3-hidroxi-1,4-benzodiazepina con ácido piválico en presencia de coadyuvantes tales como la N,N'-

434706

5 diciclohexil-carbodiimida o el carbodiimidazol en un disolvente principalmente del tipo cloruro de metileno, cloroformo ó éter ó bien por reacción de dicho compuesto con una forma activa del ácido pivalico como su anhídrido o cloruro, en solución piridínica preferentemente.

10 El mismo procedimiento constitutivo de la esencia lidad de la Patente Principal se ha aplicado a los compuestos de fórmula general I para la obtención de productos de fórmula general II:



I a. $R_1 = CH_3$, $X = H$

II a. $R_1 = CH_3$, $X = H$

20 I b. $R_1 = H$, $X = Cl$

II b. $R_1 = H$, $X = Cl$

que son el objeto del presente certificado de adición.

25 A título ilustrativo no limitativo dentro de la esencia de la invención, se describen algunos ejemplos referidos a los posibles caminos para la obtención de compuestos de fórmula general II, según las líneas del procedimiento preconizado, industrializable, empleando cantidades mayores a las expuestas.

EJEMPLO 1.- Obtención de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-

1H-1-metil-2-oxo-3-pivaloil-oxi-1,4-benzodiazepina (II a)

En un matraz de 500 ml se introducen 250 ml de piridina anhidra y 22,43 g (0,186 moles, 40% de exceso molar) de cloruro de pivaloilo. Se adicionan lentamente 40 g (0,133 moles) de temazepam. Esta solución se calienta durante 1 hora a 50°C. Se enfría y se vierte, bajo intensa agitación, sobre 1500 ml de heptano. Se filtran los cristales que hayan precipitado y se lavan cuatro veces con ClH 1N y dos veces con agua. Se obtienen 45,0 g (0,117 moles) de producto en forma de cristales blancos de p.f.= 201-203°C. El rendimiento es del 88%. En cromatografía de capa fina (soporte: sílica-gel, eluyente: cloroformo metanol 9 a 1), este material proporciona una sola mancha. Recristalizado de etanol, el p.f. es 199-201°C. El análisis elemental da los siguientes resultados:

	Hallado (%)	Calculado (%)
C :	65,20	63,53
H :	5,41	5,50
N :	7,62	7,28
Cl:	9,51	9,21

El espectro infrarrojo presenta bandas fuertes a 1741 cm⁻¹, 1691 cm⁻¹, 1478 cm⁻¹, 1139 cm⁻¹ y 700 cm⁻¹.

EJEMPLO 2.- Obtención de 7-cloro-2,3-dihidro-5-(2'-cloro)-fenil-1H-2-oxo-3-pivaloil-oxi-1,4-benzodiazepina (II b)

En un matraz de 500 ml se introducen 250 ml de

piridina anhidra y 21,10 g (0,175 moles, 40% de exceso molar) de cloruro de pivaloilo. Se adicionan lentamente 40 g (0.125 moles) de lorazepam, los cuales pasan a solución. Esta solución se calienta durante 1 hora a 50°C bajo agitación. Se deja enfriar y se vierte, bajo fuerte agitación, sobre 1500 ml de heptano. Se filtran los cristales que hayan precipitado y se lavan cuatro veces con ClH 1N y dos veces con agua. Se obtienen 44,0 g de producto en forma de cristales blancos de p.f. = 195-197°C. El rendimiento es del 87%. En cromatografía de capa fina (soporte: sílica-gel, eluyente: cloroformo-metanol 9 a 1), este material proporciona una sola mancha. Recristalizado de etanol, el p.f. es 198,5-200°C. El análisis elemental da los siguientes resultados:

	Hallado (%)	Calculado (%)
C :	59,24	59,26
H :	4,52	4,47
N :	7,29	6,91
Cl :	17,35	17,33

El espectro infrarrojo presenta bandas fuertes a 1705 cm^{-1} , 1471 cm^{-1} , 1128 cm^{-1} , y 741 cm^{-1} .

EJEMPLO 3.- Obtención de 7-cloro-2,3-dihidro-5-(2'-cloro)-fenil-1H-2-oxo-3-pivaloil-oxi-1,4-benzodiazepina (II b)

Es un matraz de 100 ml con agitación magnética, se introducen 15 g (0,0467 moles) de lorazepam y 75 ml de piridina. Se adicionan lentamente 13,55 g (0,0607

moles, 30% de exceso molar) de anhídrido píválico. La mezcla se calienta a 75°C con agitación durante 4 horas. La mezcla reaccionante se vierte bajo enérgica - agitación sobre otra de 150 ml de ácido clorhídrico -
5 concentrado, 100 ml de agua y 100 g de hielo. Los cris-
tales blancos precipitados se filtran y se lavan cua-
tro veces con 50 ml de agua. Después de desecarse al
vacío sobre cloruro cálcico, se obtienen 18,3 g (0,0453
moles) de producto de p.f. = 190-192°C. El rendimien-
10 to es del 97%. Recristalizado de etanol, se obtienen
14,5 g (79% de rendimiento) de p.f. = 198-201°C. En -
cromatografía de capa fina (soporte: sílica-gel, elu-
yente: cloroformo-metanol 9 a 1), este material propor-
ciona una sola mancha. Los restantes datos analíticos
15 están de acuerdo con los observados para el Ejemplo 2.

EJEMPLO 4.- Obtención de 7-cloro-2,3-dihidro-5-(2'-clo-
ro)-fenil-1H-2-oxo-3-pivaloil-oxi-1,4-ben-
zodiazepina (II b)

Se disuelven 5,2 g (0,0513 moles) de ácido pivá-
20 lico en 75 ml de tetrahidrofurano seco. Se adicionan
8,45 g (0,0513 moles) de carbodiimidazol, produciéndo-
se un desprendimiento de gas. Una vez cesa el despren-
dimiento de gas se adicionan a la mezcla 14,6 g (0,0456
moles) de lorazepam. Se agita a temperatura ambiente
25 durante 5 horas y se vierte la mezcla sobre agua, pre-
cipitando cristales blancos. Se filtran y se lavan cua-
tro veces con 50 ml de agua. Se obtienen 16,9 g de pro-
ducto de p.f. = 194-195°C. El rendimiento es del 92%.
Recristalizado de etanol, se obtienen 13,9 g (82% de

rendimiento) de p.f. = 197,5-199,5°C. En cromatografía de capa fina (soporte: sílica-gel, eluyente: cloroformo-metanol 9 a 1), este material proporciona una sola mancha. Los restantes datos analíticos están de acuerdo con los observados para el Ejemplo 2.

EJEMPLO 5.- Obtención de 7-cloro-2,3-dihidro-5-(2'-cloro)-fenil-1H-2-oxo-3-pivaloil-oxi-1,4-benzodiazepina (II b)

Se disuelven 18,7 g (0,0583 moles) de lorazepam en 75 ml de cloruro de metileno seco. Se adicionan 6,61 g (0,0648 moles) de ácido pivalico y 12,93 g (0,0648 moles) de N,N'-d ciclohexil-carbodiimida. La mezcla se mantiene a 40°C, con agitación, durante 24 horas y se filtra. El filtrado se evapora a sequedad y se lava dos veces con agua. Se obtienen 20,8 g (0,0513 moles) de producto de p.f. = 192,0-194,5°C. El rendimiento es del 88%. Recristalizado de etanol, se obtienen 17,7 g (85% de rendimiento) de p.f. = 199-200°C. En cromatografía de capa fina (soporte: sílica-gel, eluyente: cloroformo-metanol 9 a 1), este material proporciona una sola mancha. Los restantes datos analíticos están de acuerdo con los observados para el Ejemplo 2.

Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la materia, se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a las variaciones de detalle que no alteren a la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en la siguiente

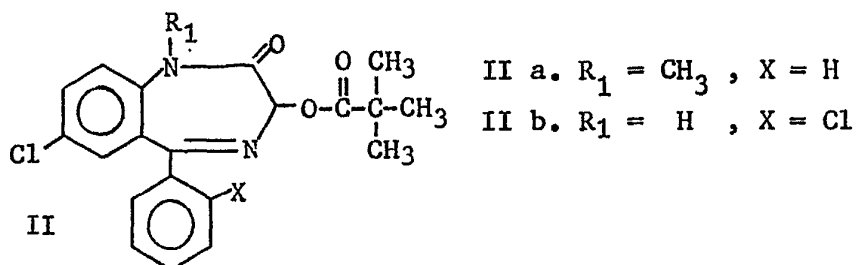
nota reivindicatoria que extracta, resume y completa a la memoria que antecede.

NOTA REIVINDICATORIA

1) - Procedimiento de obtención de nuevos compuestos de fórmula II:

5

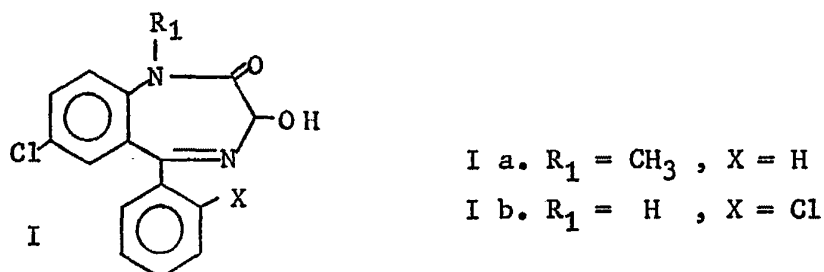
10



15

que se caracteriza por la reacción de acilación de -
compuestos de fórmula I:

20



25

con una forma activa del ácido piválico, preferente-
mente su cloruro o su anhídrido en medio básico anhi-
dro, por ejemplo, piridina, pudiéndose emplear también
el mismo ácido en presencia de un agente condensante,
como la N,N'-diciclohexil-carbodiimida o el carbodiimi-
dazol, en cuyo caso es recomendable usar como disolven

tes, distintos hidrocarburos halogenados tales como el cloruro de metileno, cloroformo o bien sustancias de tipo éter como el tetrahidrofurano.

5 2) - MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE DE IN-
VENCION Nº 425.842 que se refiere a PROCEDIMIENTO -
PARA LA OBTENCIÓN DE UNA NUEVA 1,4-BENZODIAZEPINA.

10 Todo ello tal y como ha quedado descrito y rei-
vindicado en la presente memoria que consta de ocho
hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus
caras.

Barcelona para Madrid, = 7 FEB. 1973

