

339702



ABR. 1967

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL SUCCINATO ACIDO DE LA 3-HIDROXI-5-FENIL -7-CLORO-1,3-DIHI-DRO-2H-1,4-BENZODIACEPIN-2-ONA" a favor de la firma italiana SCHIAPPARELLI, S.p.A. STABILIMENTI CHIMICI FARMACEUTICI RIUNITI, residente en 86, Corso Belgio, TURIN (Italia).

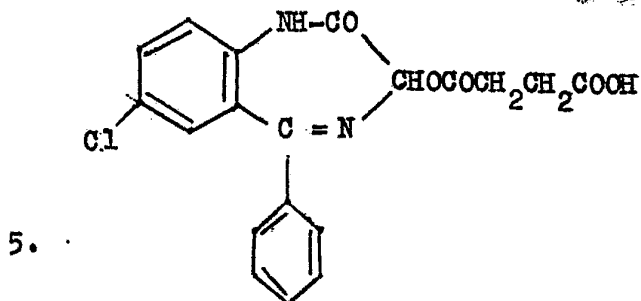
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación del succinato ácido de la 3-hidroxi-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiacetina-2-ona, producto utilizable en terapéutica como medicamento ansiolítico, tranquilizante, relajador de la musculatura y anticonvulsivante, representado por la siguiente fórmula estructural:



339708



10. Este producto ha sido ya descrito en la patente francesa M. 3314, expedida el 17 de Mayo 1965, según la cual se obtiene como dihidrato de punto de fusión 110-112°C por condensación de la 3-hidroxi-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona con anhídrido succínico en presencia de piridina.

15. En el curso de las experiencias tendentes a reproducir el método descrito en dicha patente, se ha observado que tal método implica una elaboración más bien compleja y proporciona rendimiento escaso. Tales inconvenientes se deben ambos al hecho de que la reacción en piridina entre la 3-hidroxi-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y el anhídrido succínico, además de desarrollarse en el sentido deseado de la esterificación del producto de partida, se desarrolla prevalentemente en el sentido de la deshidratación de éste por obra del anhídrido succínico, con formación de un

20. compuesto $C_{15}H_9ClN_2O$, de punto de fusión 177-179°C (a partir del benceno), al que hemos atribuido la estructu-

25.

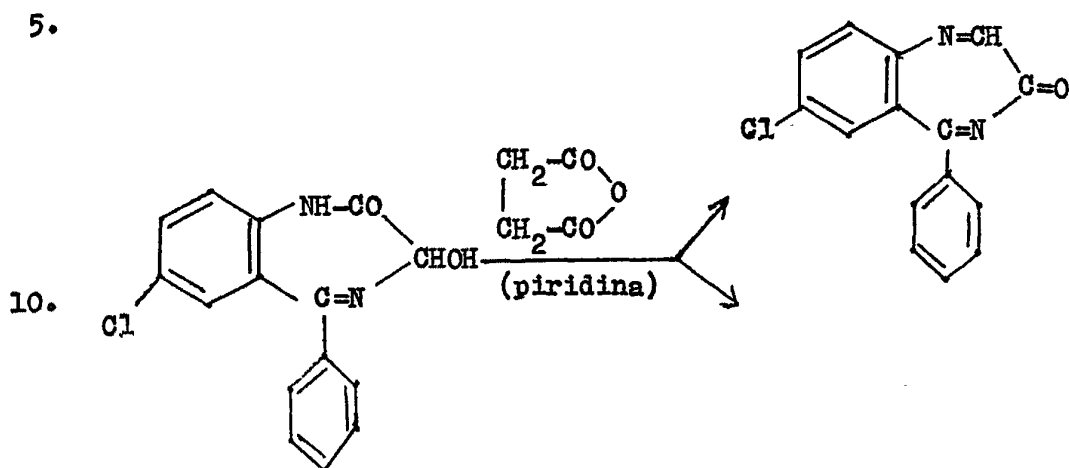
339708



1967

ra de la 5-fenil-7-cloro-1,4-benzodiazepin-3-ona

(II). Este mecanismo puede esquematizarse así:



15. Con el fin de realizar una síntesis única del hemisuccinato (I), se ha descubierto ahora un nuevo procedimiento que constituye precisamente el objeto del invento que aquí se expone,

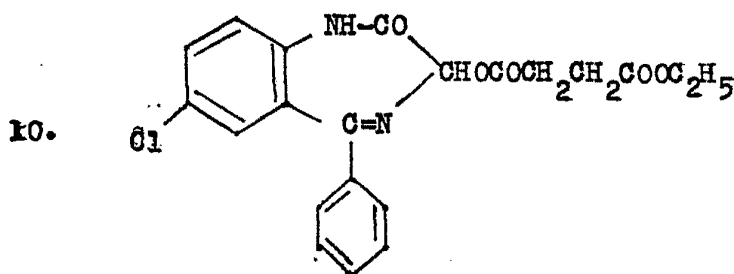
20. Tal procedimiento utiliza como producto de partida la propia 3-hidroxi-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, preparada según cuanto se ha descrito en la literatura (véase S.C. Bell y S.J. Childress, J. Org. Chem. 27, 1961-1962); este producto de partida, por condensación con una cantidad equimolecular de cloruro ácido del hemisuccinato de etilo, en presencia de una

25. amina terciaria (por ejemplo, trimetilamina, trietilami-

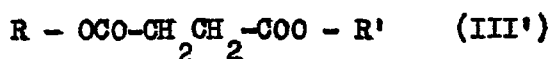
339708



na, dimetilanilina, piridina, etc.) y eventualmente de un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etc.), a temperaturas comprendidas entre 70 y 100°C, suministra el intermediario etil-succinato de 3-hidroxi-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiacetina-2-ona (III):



15. que es un éster mixto, representable en forma simplificada por la fórmula:



Este éster mixto, aislado de la mezcla de reacción con métodos clásicos, se utiliza directamente en estado bruto para el paso sucesivo de hidrólisis selectiva del grupo $-\text{OC}_2\text{H}_5$. La hidrólisis se realiza suspendiendo el producto (III) en una solución acuosa equimolecular de álcali (por ejemplo, NaOH, KOH) y agitando a 20-30°C hasta disolución completa de (III). Por sucesiva acidificación oportuna con ácido clorhídrico diluido, se precipita el hemisuccinato (I) bruto. Este se extrae con ace-



- tato de etilo y a la solución orgánica obtenida se añade un volumen igual de hexano, con lo que suscita la cristalización del hemisuccinato (I) puero, en estado anhidro. El rendimiento es superior al 90%. El procedimiento que
5. acaba de describirse aporta, en definitiva, una mejora decisiva respecto al método descrito en la patente anterior, por cuanto:
- evita la formación de productos secundarios;
 - consiste en una elaboración simplificada y fácil de reproducir;
- 10.
- proporciona un rendimiento elevado de hemisuccinato (I), con tal grado de pureza que permite su empleo directo en las preparaciones farmacéuticas.
- El ejemplo que sigue ilustra las modalidades con que puede ponerse en práctica este invento.
- 15.

EJEMPLO

20. A una solución de 28,6 g (0,1 mol) de 3-hidroxi-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y 10,1 g (0,1 mol) de trietilamina en 250 cc de benceno anhidro, mantenida a 50-60°C y agitada vivamente, se añade en 15 minutos una solución de 16,4 g (0,1 mol) de cloruro ácido de hemisuccinato de etilo en 50 cc de benceno anhidro. A continuación se calienta la mezcla reaccional en reflujo por una hora, agitando. Después del enfriamiento hasta

339708

24

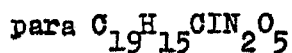


- la temperatura ambiente, se filtra por succión el clorhidrato de trietilamina que se ha formado, se lava con agua el filtrado bencénico y se elimina por último el disolvente bajo presión reducida. El residuo sólido, constituido por el etilsuccinato bruto de la 3-hidroxi-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, se suspende directamente en 100 cc de NaOH 1-n y se agita esta suspensión a 30°C hasta disolución completa (8 horas aproximadamente). Llegado este momento, se acidifica con ácido clorhídrico 2-n hasta pH 2 y se obtiene un precipitado, que se separa por filtración, se lava con agua y por último se disuelve en 500 cc de acetato de etilo. La solución orgánica, secada sobre sulfato de magnesio y decolorada con carbón animal, se trata en porciones con 500 cc de hexano hasta turbidez incipiente. Se la pone a hervir por algunos minutos y luego se la deja enfriar despacio hasta 20°C. Cristalizan así 35,5 g (92% de la teoría) de succinato ácido de 3-hidroxi-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (I) polvo cristalino blanco, de punto de fusión 151-153°C.

Análisis:

% hallado: C 58,83; H 4,11; N 7,21; Cl 9,21;

% calculado: 58,99; 3,91; 7,24; 9,16;



= . =



339708

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la demanda de patente Italiana nº 9778/66 del 28 de Abril de 1966.

5. 1. Procedimiento para la preparación del succinato ácido de la 3-hidroxi-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, caracterizado por el hecho de que: se condensa 3-hidroxi-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona con una cantidad equimolecular de cloruro ácido del hemisuccinato de etilo, en presencia de una amina terciaria, a 70-100°C, para obtener el éster mixto del compuesto de partida; y se somete dicho éster mixto a la hidrólisis selectiva del grupo $-OC_2H_5$ por medio de álcali.
10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el éster mixto se aísla de la mezcla de condensación antes de la hidrólisis.
15. 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado en que la hidrólisis selectiva alcalina se realiza suspendiendo el éster mixto en una solución acuosa equimolecular de álcali y agitando a 20-30°C
- 20.



339708

hasta disolución completa, con acidificación sucesiva por medio de un ácido mineral, para precipitar el hemiéster succínico que se ha formado.

4. Procedimiento para la preparación del succinato ácido de la 3-hidroxi-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 5.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 8 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 24 ABR. 1967

D.A.

JAIME ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ