

P.- 42.040

| | |
|------------------------|---------|
| SECCION TECNICA | |
| CLASIFICACION I. P. C. | |
| CLASE | COM AGI |
| SUBCLASE | D K |

F-1620 B

369319

9 JUL 1969

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad / ~~de nacionalidad~~ japonesa

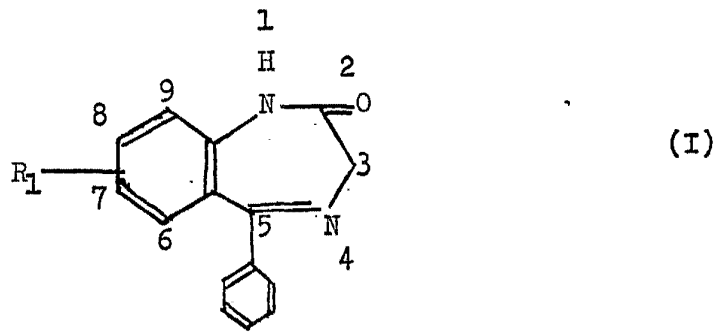
con domicilio en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka,
Japón

por: "PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR DERIVADOS DE BENZODIAZE
PINA" (Clase Internacional Co7d)

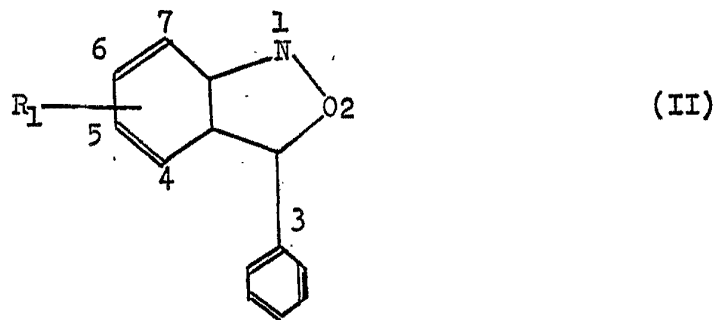


Procedimiento para producir derivados de
benzodiazepina

5 La presente invención se refiere a un nuevo y útil procedimiento para producir derivados de benzodiazepina de fórmula general:



15 donde R₁ es un miembro elegido del grupo que consta de hidrógeno, halógeno y nitro, partiendo de un derivado de antranilo de fórmula general:

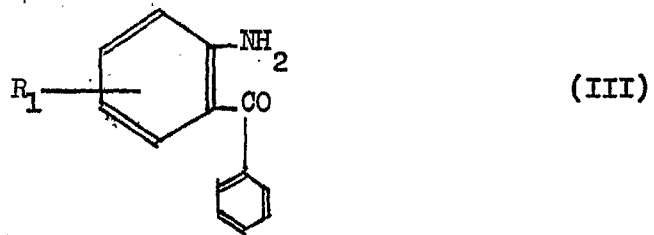




donde R_1 tiene el mismo significado antes definido.

Es bien sabido que los compuestos de fórmula general (I) tienen efectos sedantes o de amansamiento, y otros efectos farmacológicos útiles. Como métodos para producir estos derivados (I) de benzodiazepina, se han conocido los siguientes:

(A) Un procedimiento que comprende hacer reaccionar un derivado de aminobenzofenona, de fórmula general:



donde R_1 tiene el mismo significado antes definido, con un éster de glicina.

(B) Un procedimiento que comprende hacer reaccionar: (1) un derivado (III) de aminobenzofenona con un halogenuro de halogenoacetilo, (2) dejar reaccionar con amoniaco el derivado resultante de halogenoacetil-amino-benzofenona, y (3) someter el producto resultante a una reacción de cierre de anillo.

Estos procedimientos conocidos requieren el uso de un derivado (III) de aminobenzofenona como mate



rial de partida. Para producir derivados (III) de amino-
benzofenona se requiere la siguiente operación, concreta-
mente someter a reducción catalítica un derivado antraní-
lico de la fórmula general (II) antes mencionada, usando
5 un catalizador de reducción e hidrógeno a presión eleva-
da, durante un período de tiempo bastante largo. Sin em-
bargo, la operación de reducción catalítica no es desea-
ble cuando la producción se efectúa a escala industrial,--
dado que la operación de reducción catalítica requiere --
10 necesariamente unos catalizadores de reducción bastante --
caros y gran cantidad de hidrógeno gaseoso, y además se --
ha de efectuar la reducción durante un largo período de --
tiempo, mientras se mantiene el sistema de reacción a una
presión elevada, lo que hace inevitable el uso de una se-
rie de aparatos y/o instalaciones robustos y de construc-
15 ción complicada.

Además, los derivados de aminobenzofenona
de fórmula (III), donde R_1 es el grupo NO_2 , no pueden --
ser producidos por reducción catalítica de un derivado --
20 antranílico de fórmula (II) donde R es NO_2 , ya que en la
reacción es inevitable la reducción del grupo nitro per-
se. Así, el derivado (III) de aminobenzofenona en el que
 R_1 es NO_2 se ha de producir a través de muchas operacio-
nes, es decir: (1) nitrar ácido -o-clorobenzoico, (2)
25 clorar con cloruro de tionilo el resultante ácido 2-cloro
-5-nitrobenzoico, (3) someter el resultante cloruro de -
2-cloro-5-nitrobenzoico a reacción de Friedel-Crafts con
benceno, y (4) aminor finalmente la 2-cloro-5-nitrobenzo-
fenona resultante. Ni que decir tiene que un método que
30 requiere tantas operaciones como las de antes es indesea-



ble desde el punto de vista industrial.

Como se ve por lo que antecede, los procedimientos conocidos para producir el compuesto de fórmula (I) no son ventajosos desde el punto de vista industrial.

5 Bajo tales circunstancias, con el fin de proporcionar un método para producir los derivados (I) de benzodiazepina ventajosamente desde el punto de vista industrial, los autores de la presente invención han hecho extensos estudios, llegando al hallazgo inesperado de - -
10 que los derivados antranílicos de fórmula (II) se pueden convertir directamente, en una operación, en derivados de benzodiazepina de fórmula (I), calentando los derivados antranílicos con una sal de ácido de un éster de glicina, en presencia de una base orgánica.

15 El principal objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para producir derivados (I) derivados de benzodiazepina, partiendo de derivados antranílicos (II).

 Según el presente método, el compuesto buscado puede ser producido en una sola operación, partiendo de un derivado antranílico, por un método simple, sin convertir el derivado antranílico en el correspondiente derivado de aminobenzofenona, y por tanto el presente método es muy ventajoso desde el punto de vista industrial.

25 El objeto de la presente invención se consigue haciendo reaccionar una sal de ácido de un éster de glicina con el derivado antranílico (II), por calentamiento en presencia de una base orgánica.

 Haciendo referencia a las fórmulas antes mencionadas, R₁ puede estar unido en cualquier posición -



opcional del anillo de benceno. El halógeno representado por R_1 está ejemplificado por el cloro, bromo, yodo, -- etc.

5 Además, la presente reacción puede transcu
rrir también en el caso de que se usen como material de -
partida compuestos tales como los representados por la an
terior fórmula general (II), donde R_1 es otros grupos --
(por ejemplo trifluorometilo y alcoholo tal como metilo,
10 etilo, propilo e isopropilo) distintos de los antes de--
finidos, y/o haya un sustituyente unido al anillo de ben-
ceno en la posición 3 de la estructura antranfílica, estan
do ejemplificado el sustituyente por nitro, halógeno - -
(por ejemplo cloro, bromo, yodo, etc), trifluorometilo y
alcoholo (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo,
15 etc).

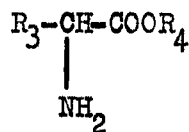
El ácido que forma la sal de ácido del és-
ter de glicina del material de partida, puede ser un áci-
do inorgánico o un ácido orgánico. Los ácidos inorgáni--
cos están ejemplificados por el ácido clorhídrico, ácido
20 sulfúrico, ácido bromhídrico y ácido fosfórico. El ácido
orgánico está ejemplificado por un ácido monocarboxílico
alifático (por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, áci-
do propiónico, etc), ácido carboxílico divalente alifá-
tico (por ejemplo ácido oxálico, ácido succínico, ácido -
25 malónico, etc), ácido sulfónico (por ejemplo ácido ben-
cenosulfónico, ácido toluensulfónico) y ácido carboxíli--
co aromático (por ejemplo ácido benzoico). Como dichas -
sales de ácido de ésteres de glicina son preferibles las
sales de ácido inorgánico, y entre ellas la sal de ácido
30 clorhídrico es la más deseable. El éster de glicina que



forma la sal con el ácido antes mencionado puede ser un éster hidrocarbonado de glicina, teniendo el hidrocarburo de 1 a 8 átomos de carbono, tal como ésteres alcohólicos en los que el alcohol tiene de 1 a 6 átomos de carbono -
5 (por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, etc), ésteres arílicos (por ejemplo éster fenílico) y ésteres aralcohólicos (por ejemplo éster bencílico, éster fenético, etc) de glicina.

10 Como ésteres de glicina, son deseables los ésteres de alcohol inferior (C_1 a C_6) de glicina, y prácticamente se utiliza el éster etílico de glicina.

Además, la presente reacción puede trans-
currir también en el caso de que se use una sal de ácido de glicina o una sal de ácido de otro éster de alfa-aminoácido distinto del éster de glicina, en vez de usar una
15 sal de ácido del éster de glicina. Otros ésteres de alfa-aminoácido distintos del éster de glicina pueden ser los representados por la fórmula:

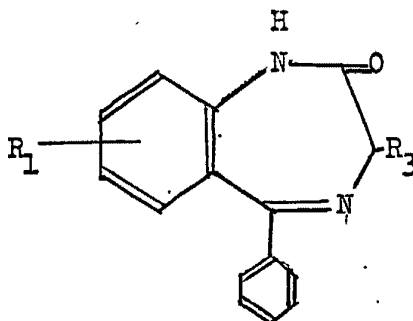


25 donde R_4 es un resto de hidrocarburo, y R_3 puede ser carboxilo, alcóxicarbonilo (por ejemplo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, etc), carbamoilo, carbamoilo sustituido (por ejemplo mono- o dimetilcarbamoilo, mono- o dietilcarbamoilo, mono- o diacetilcarbamoilo, etc), arilo (por
30 ejemplo fenilo), aralcoholo (por ejemplo bencilo), y



alcoholo (por ejemplo metilo, etilo, propilo, etc), que
tienen o no tienen sustituyente(s) tal(es) como alcoxi --
(por ejemplo metoxi, etoxi, etc), alcoholitio (por ejem-
plo metiltio, etiltio, etc), amino sustituido (por ejem-
5 plo mono- o dimetilamino, mono- o dietilamino, mono- o --
dipropilamino, etc) y heterocíclicos (por ejemplo pipe-
ridino, piperazino, pirrolidino, morfolino, etc).

En este caso, la reacción da el producto --
de fórmula:



(R₁ tiene el mismo significado que en la fórmula (I), y --
20 R₃ el mismo significado que antes).

Como base orgánica a emplear en el presen--
te método, son deseables las aminas terciarias. Entre --
las aminas terciarias que se pueden emplear se incluyen,
por ejemplo, aminas cíclicas (por ejemplo piridina, pi--
25 colina, quinolina, colidina, N-metilpiperidina, N-etilpi-
peridina, N-propilpiperidina, emidazol, 2-metilimidazol, --
2-etilimidazol, 2-propilimidazol, 1,2,4-triazol, N,N'-di-
metilpiperazina, N,N'-dietilpiperazina, N-metilpirrolidi-
na, N-etilpirrolidina, N-metilmorfolina, N-etilmorfolina,

30



etc), aminas alifáticas (por ejemplo trimetilamina, tri-
butilamina, trietilamina, N-metil-ciclohexilamina etc),
y aminas aromáticas (por ejemplo dimetilanilina, dieti-
lanilina, dipropilanilina, etc). Entre las aminas terci-
5 rias, se hace uso ventajosamente de aquellas que tienen -
un punto de ebullición no menor de aproximadamente 100°
C, o de aquellas que tienen un punto de fusión de aproxi-
madamente 100 a aproximadamente 150°C.

Como tales aminas deseables se pueden men-
10 cionar las siguientes: piridina, metilimidazol y 2-metil-
imidazol entre las cíclicas, tributilamina como alifáti-
ca, y dimetilanilina como aromática. La cantidad de base
orgánica a emplear en el procedimiento de la presente in-
vención es generalmente no menor de aproximadamente 1 --
15 mol, prácticamente de aproximadamente 1 a aproximadamen-
te 10 moles, y preferiblemente de aproximadamente 4 a --
aproximadamente 6 moles, en relación a 1 mol del derivado
antranílico (II) de partida. La cantidad de la sal de --
ácido del éster de glicina es generalmente de aproximada-
20 mente 1 a aproximadamente 5 moles, preferiblemente de --
aproximadamente 3 a aproximadamente 5 moles, en relación
a 1 mol del derivado antranílico (II) de partida.

La reacción de la presente invención se --
efectúa bajo calentamiento. La temperatura de calenta-
25 miento no es menor de aproximadamente 100° C, preferible-
mente de aproximadamente 100 a aproximadamente 150° C, --
y más deseablemente de aproximadamente 120 a aproximada-
mente 130° C.

La base orgánica empleada puede tomar el --
30 papel de disolvente de reacción, siempre que sea líqui-



da. En tal caso, la reacción transcurre en fase de solución o suspensión ; de otra forma, la reacción puede --
 transcurrir en fase fundida. Sin embargo, si es necesario, se puede usar conjuntamente con la base orgánica --
 5 cualquier otro disolvente adecuado, inerte para la reacción, tal como tolueno, xileno, etc.

Al efectuar la reacción se puede añadir --
 al sistema de reacción un ácido, junto con la base orgánica. El ácido puede ser el antes mencionada como formador de sal con un éster de glicina. Sin embargo, este --
 10 ácido puede no ser necesariamente el mismo ácido que constituye la sal de ácido de glicina. La cantidad de ácido es generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente --
 10 moles, preferiblemente alrededor de 5 moles, en relación al derivado antranílico (II) de partida.

Los derivados (I) de benzodiazepina así --
 producidos se pueden aislar fácilmente, de manera conocida per sé, en forma de base libre o de sal de adición de ácido adecuada de la misma.

Por ejemplo, la extracción de la mezcla --
 20 de reacción resultante con un disolvente adecuado, seguida por destilación del disolvente, es uno de los métodos más convenientes para aislar el derivado (I) de benzodiazepina.

Los derivados típicos de benzodiazepina --
 25 producidos por el procedimiento de la presente invención se ejemplifican como sigue:

- (1) 5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.
- 30 (2) 6-cloro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-



- ona.
- (3) 7-cloro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.
- 5 (4) 8-cloro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.
- (5) 9-cloro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.
- (6) 6-bromo-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.
- 10 (7) 7-bromo-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.
- (8) 8-bromo-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.
- (9) 9-bromo-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.
- 15 (10) 6-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.
- (11) 7-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.
- 20 (12) 8-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.
- (13) 9-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.
- (14) 6-trifluorometil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodia
25 zepín-2-ona.
- (15) 7-trifluorometil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodia
zepín-2-ona.
- (16) 8-trifluorometil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodia
zepín-2-ona.
- 30 (17) 9-trifluorometil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodia



zepin-2-ona.

- (18) 6-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 5 (19) 7-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- (20) 8-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- (21) 9-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 10 (22) 6-etil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- (23) 7-etil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- (24) 8-etil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 15 (25) 9-etil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- (26) 6-propil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 20 (27) 7-propil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- (28) 8-propil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- (29) 9-propil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 25 (30) 5-p-clorofenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- (31) 5-m-clorofenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 30 (32) 5-o-clorofenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-



1969

ona.

- 5
- (33) 5-p-nitrofenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.
- (34) 5-p-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.
- (35) 5-p-metilfenilo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.
- (36) 5-p-etilfenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.
- 10
- (37) 7-cloro-5-p-clorofenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.
- (38) 7-nitro-5-p-clorofenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.
- (39) 7-nitro-5-p-nitrofenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.
- 15
- (40) 7-trifluorometil-5-p-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.
- (41) 7-metil-5-p-metil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.
- 20
- (42) 7-etil-5-p-etil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona.

25

Para una explicación más detallada de la presente invención se presentan los siguientes ejemplos, en los que el término "parte(s)" significa "parte(s) en peso" a no ser que se indique otra cosa; y la relación entre "parte(s)" y "parte(s) en volumen" corresponde a la que hay entre gramo(s) y mililitro(s).

30



Ejemplo 1

5

10

15

20

25

Una mezcla de 6 partes de 3-fenil-5-cloro-antranilo, 17 partes de clorhidrato del éster etílico de glicina, y 20 partes de 2-metilimidazol es fundida por calentamiento a una temperatura de 120 a 130° C durante 11 horas. Se añaden a la mezcla resultante 7 partes de clorhidrato de éster etílico de glicina, y esta mezcla es fundida en el mismo intervalo de temperaturas que antes, durante 2 horas. Tras enfriar, el producto resultante es mezclado a fondo con 500 partes en volumen de cada una de las sustancias agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo es recuperada, lavada con 100 partes de agua, y secada sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución así tratada es decolorada con carbono activo, y concentrada bajo presión reducida, con lo que se produce una sustancia aceitosa amarilla. La sustancia es tratada con 200 partes en volumen de ligroína. La parte insoluble en ligroína es recogida y mezclada con una mezcla de etanol y éter de petróleo, con lo que precipitan cristales incoloros de 7-cloro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona; punto de fusión, 213° C; rendimiento, 4,2 partes (60%).

Ejemplo 2

30

Una mezcla de 1,15 partes de 3-fenil-5-cloroantranilo, 3,8 partes de 2-metilimidazol, 3,5 partes de clorhidrato del éster etílico de glicina, y 0,63 par-

tes de ácido acético, es fundida por calentamiento a de -
120 a 130° C durante 12 horas. Se añaden a la mezcla re-
sultante 95 partes de cada una de las sustancias agua y -
acetato de etilo, seguido por agitación a fondo. La capa
5 de acetato de etilo es recuperada, lavada con 20 partes -
de agua, secada sobre sulfato de magnesio y decolorada --
con carbón activo. La solución así tratada es destilada
bajo presión reducida, dando una sustancia aceitosa amari-
10 lla. La sustancia es tratada como en el ejemplo 1, dando
cristales incoloros de 7-cloro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-
-benzodiazepin-2-ona, que funde a 212° C. Rendimiento, -
0,82 partes (60%).

15 Ejemplo 3

Una mezcla de 7,2 partes de 3-fenil-5-ni-
troantranilo, 21 partes de clorhidrato del éster etílico
de glicina, 25 partes de 2-metilimidazol y 5 partes en -
20 volumen de ácido fórmico al 99 % es fundida por calenta-
miento a una temperatura de 120 a 130° C durante 7 horas.
Se añaden a la mezcla 8 partes de clorhidrato del éster -
etílico de glicina, y esta mezcla es fundida a la misma -
temperatura que antes, durante 2 horas. Se añaden a la -
mezcla resultante 5 partes en volumen de ácido fórmico --
25 al 99 % y 16 partes de clorhidrato del éster etílico de -
glicina, seguido por fusión a la misma temperatura que an-
tes, durante 4 horas.

Tras enfriar, la sustancia resultante es -
30 mezclada a fondo con 500 partes de cada una de las sus--



9 JUL

tancias agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo es recuperada, lavada con agua y secada sobre sulfato de magnesio anhidro.

5 La solución así tratada es descolorada con carbón activo, y concentrada bajo presión reducida, con lo que se obtiene una sustancia aceitosa parduzca. La sustancia es disuelta en una mezcla de benceno y acetona (10:2 en volumen), y esta solución es pasada a través de una columna rellena de gel de sílice. El eluido es reco-
10 gido y destilado bajo presión reducida, para evaporar el disolvente. Se añade al residuo una mezcla de etanol y éster de petróleo, con lo que se obtiene 7-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, en forma de cristales de color amarillo pálido; punto de fusión, 223° C;
15 rendimiento, 2,0 partes (24%).

Ejemplo 4

20 Una mezcla de 4,6 partes de 3-fenil-5-clo-roantranilo, 14 partes de clorhidrato del éster etílico de glicina, 0,92 partes en volumen de ácido fórmico al 99 % y 180 partes en volumen de piridina es sometida a destilación hasta que se recuperan 160 partes en volumen de piridina. El residuo es tratado a reflujo durante
25 2 horas, y destilado para evaporar piridina. El residuo es sometido a extracción con una mezcla de 100 partes de agua y 100 partes en volumen de benceno. La capa acuosa es sometida a extracción con 30 partes en volumen de benceno. El extracto en benceno es secado sobre sulfato
30



sólido anhidro y destilado para evaporar benceno, con lo que se obtiene una sustancia aceitosa de color marrón amarillento. La sustancia aceitosa es mezclada a fondo con 5 partes en volumen de éter etílico, dando cristales de color amarillo pálido de 7-cloro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona; punto de fusión de 210 a 213°C; rendimiento, 3,2 partes (59%).

Ejemplo 5

Una mezcla de 2,3 partes de 3-fenil-5-cloroantranilo, 8,2 partes de 2-metilimidazol, 1,5 partes en volumen de ácido fórmico al 99 % y 7,0 partes de clorhidrato del éster etílico de glicina es fundida por calentamiento a una temperatura de 125 a 130° C durante 7 horas. Se añaden a la mezcla resultante otras 2,8 partes de clorhidrato del éster etílico de glicina, y la mezcla es calentada a la misma temperatura que antes, durante 1,5 horas. Tras enfriar, la sustancia resultante es sometida a extracción con una mezcla de 120 partes de agua y 300 partes en volumen de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo es recuperada, lavada con 100 partes de agua, y secada sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución en acetato de etilo así tratada es destilada, para evaporar el disolvente, dando un residuo aceitoso viscoso marrón. Se añaden al residuo 10 partes en volumen de etanol, y se eliminan los insolubles. La solución en etanol es destilada para evaporar el etanol. El residuo resultante es tratado con 100 partes en volumen de ligroí-



na. La parte insoluble en ligroína es recogida y mezclada con 3 partes en volumen de etanol, seguido por enfriamiento.

5 Este método da cristales de color amarillo pálido de 7-cloro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona; punto de fusión, 213° C; rendimiento, 1,2 partes (44%).

10 Ejemplo 6

Una mezcla de 4 partes de 3-fenilntranilo, 14 partes de clorhidrato del éster etílico de glicina, 2 partes en volumen de ácido fórmico al 99 %, y 16 partes de 2-metilimidazol es fundida por calentamiento a una temperatura de 120 a 130° C durante 4 horas. Se añaden a la mezcla resultante 6 partes de clorhidrato del éster etílico de glicina, y la mezcla es fundida a la misma temperatura que antes, durante 7 horas. Tras enfriar, la sustancia resultante es mezclada a fondo con una mezcla de 500 partes en volumen de acetato de etilo y 500 partes de agua. La capa de acetato de etilo es recuperada, lavada con 100 partes de agua y secada sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución en acetato de etilo es decolorada con carbón activo, y destilada bajo presión reducida para evaporar el disolvente, con lo que se obtiene una sustancia aceitosa de color amarillo pálido. La sustancia aceitosa es disuelta en una mezcla de benceno y acetona (10:1 en volumen), y se hace pasar la solución por una columna rellena de gel de sílice. El eluido - -



9

incolore es recogido y destilado bajo presión reducida, con lo que se obtiene 1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, en forma de prismas incoloros; punto de fusión de 180 a 181^o C; rendimiento 3,3 partes (68%).

5

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Japón, el 17 de julio de 1.968, bajo el número 50306/1968, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

15

20

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

25

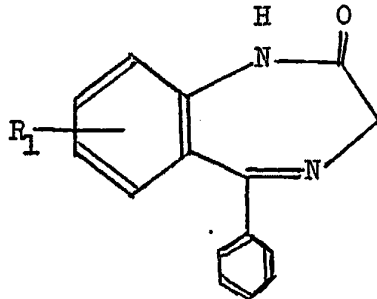
1.- Procedimiento para producir derivados de benzodiazepin de fórmula general:

30

4-7-69



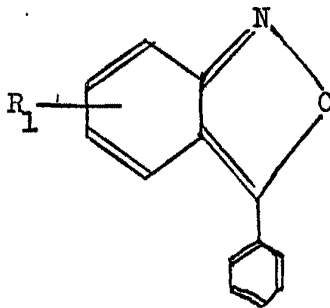
5



10

donde R_1 es hidrógeno, halógeno o nitro, que comprende --
 hacer reaccionar un derivado antranílico de fórmula gene-
 ral:

15



20

donde R_1 tiene el mismo significado antes definido, con
 una sal de ácido de un éster de glicina, en presencia de
 una base orgánica, con calentamiento.

25

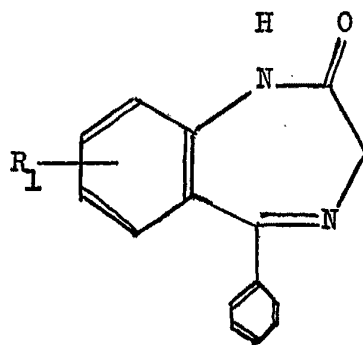
2.- Procedimiento para producir derivados
 de benzodiazepina de fórmula general:

30

9 JU



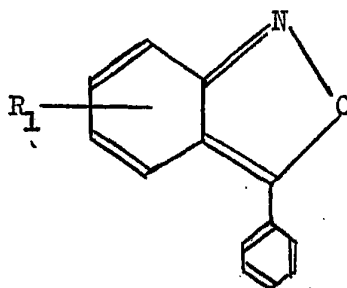
5



10

donde R_1 es hidrógeno, halógeno o nitro, que comprende —
dejar que un derivado antranílico de fórmula general:

15



20

donde R_1 tiene el mismo significado que antes, reaccione
con una sal de ácido de un éster de glicina, con calenta-
miento a de 100 a 150°C, en presencia de una base orgáni-
ca en cantidad de 1 a 10 moles por moles del derivado an-
tranílico.

25

3.- Procedimiento según la reivindicación
1, donde la sal de ácido del éster de glicina es un clor-
hidrato de un éster de glicina.

30

4.- Procedimiento según la reivindica-
ción 1, donde la base orgánica es piridina.

5.- Procedimiento según la reivindicación

9



1, donde la base orgánica en 2-metilimidazol.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, donde la base se emplea en cantidad de 4 a 6 moles, en relación a 1 mol del derivado antranílico.

5 7.- Procedimiento para producir derivados de benzodiazepina.

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

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

Madrid, 9 JUL 1969

P.A.

15

ALBERTO V. BIZCARRA
For Poder

20

25

30