

414741



414741

Int. Cl.<sup>2</sup> C07D

PATENTE  
DE  
INVENCION

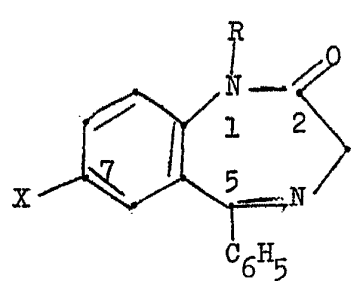
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZODIACEPIN-2-  
-ONAS", a favor de la firma española HEBRON S.A., domici-  
liada en LA LLAGOSTA (Barcelona), calle Cadaqués, s/n.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

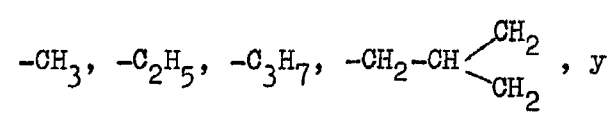
La presente invención se refiere a un proce-  
dimiento para la preparación de benzodiacépin-2-onas, co-  
rrespondientes a la fórmula general

5.



en la que R representa un radical alquilo inferior, como

10.



X representa F-, Cl-, F<sub>3</sub>C-.

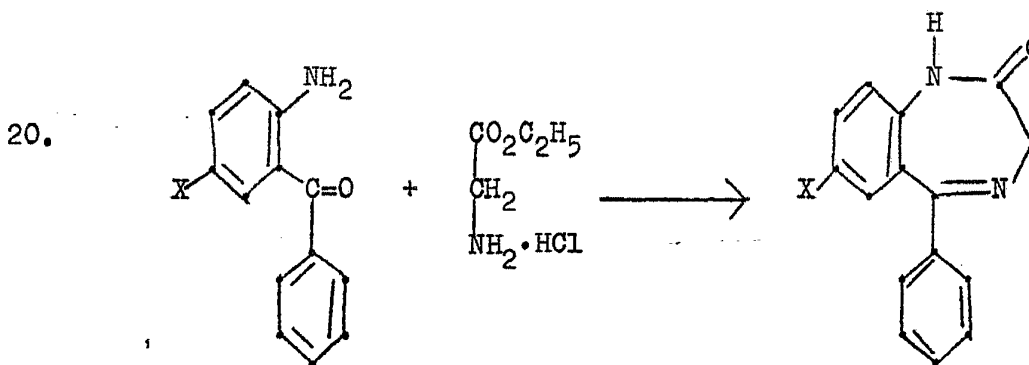


El procedimiento comprende las siguientes etapas sucesivas de reacción.

5. El producto de partida, constituido por 2-amino-5-X-benzofenona, donde X representa uno de los radicales antes enunciados, se condensa con el clorhidrato del éster dietílico de la glicina en medio disolvente piridina anhidra. Durante las primeras horas de la reacción se va destilando lentamente la piridina con objeto de eliminar el etanol y agua producidos en ella, desplazando la reacción en el
10. sentido deseado. Posteriormente se reemplaza la piridina destilada por nueva adición de piridina anhidra y se hace reflujar el conjunto durante unas horas más.

15. Seguidamente se elimina el disolvente, resultando el producto de condensación intermedio constituido por el 7-X-1,3-dihidro-5-fenil-(2H)-1,4-benzodiazepin-2-ona, en la que X tiene el significado ya expresado con anterioridad.

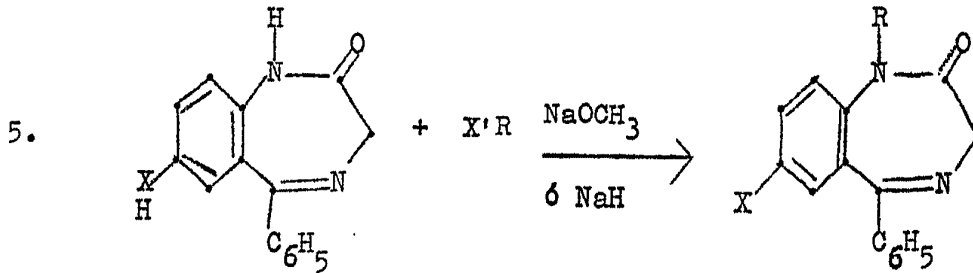
La reacción ha transcurrido según el esquema



25. La introducción del radical R en posición 1 sobre el producto antes obtenido se efectúa por tratamiento con el correspondiente haluro o sulfato de alquilo, en medio disolvente orgánico y utilizando como agente condensante el



metilato sódico o hidruro sódico, según el esquema reaccional



De este modo se obtiene el producto final, objeto de la invención, que se purifican por cristalización, bien directamente, o bien de sus sales inorgánicas, reconvertidas posteriormente en la base libre.

Con objeto de facilitar la explicación se acompañan a la presente memoria los siguientes ejemplos, dados con carácter ilustrativo y no limitativo de la invención.

EJEMPLO 1

7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-(2H)-1,4-benzodiazepin-2-ona

En un reactor de 500 litros de acero inoxidable, provisto de columna de destilación de reflujo regulable, con posibilidad de pasar a reflujo total, se introducen:

30,88 gr de 2-amino-5-clorobenzofenona,

28,00 gr de clorhidrato del éster etílico de glicina y

266 litros de piridina anhidra.

Se calienta la masa y se mantiene una destilación lenta durante las primeras cuatro horas, regulando el reflujo para que durante este tiempo destilen aproximadamente 40 litros de piridina.



Al cabo de este tiempo se repone con piridina anhidra nueva el volumen inicial de disolvente, manteniendo seguidamente la reacción bajo reflujo durante 20 horas más.

- Finalmente se destila la piridina a vacío y el
5. residuo obtenido se trata con 50 litros de éter y 50 litros de agua en el mismo reactor, filtrándose para separar el in soluble. El filtrado, formado por dos capas, se alcaliniza y se mantiene en agitación en un reactor, se deja decantar y se separa la fase etérea. La fase acuosa se reextrae con
10. 20 litros de éter, que se reúnen con la capa etérea anterior. Los extractos etéreos se lavan con agua, decantan y secan con sulfato sódico, filtrándose y concentrando por destilación del éter.

- El residuo contiene el producto deseado junto
15. con parte de la materia prima de partida no reaccionada. Su purificación se realiza por recristalización en acetona, de la cual resultan finalmente 18,6 gr de un material cristalino en escamas incoloras, que funde a 215-217°C.

EJEMPLO 2

20. 1-metil-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-(2H)-1,4-benzodiazepin-2-ona.

- En un reactor de 1.500 litros se introducen
- 18,6 kg del producto obtenido en la etapa anterior, adicionando 1.000 litros de benceno y 3,72 kg de metilato sódico. Se
25. destilan 344 litros de benceno para eliminar el metanol formado y se añaden 6,5 kg de sulfato de dimetilo.

Se calienta la masa durante una hora a reflujo, se adiciona posteriormente agua de lavado y una vez separadas las capas, se seca la fase bencénica con sulfato sódico. Se fil-



tra, y concentra destilando el benceno a vacío. El residuo se disuelve en éter y se hace cristalizar por adición lenta de éter de petróleo.

5. El producto obtenido puede recrystalizarse en una mezcla de acetona-éter de petróleo, donde 9,8 kg de punto de fusión 124-126°C. Si la purificación del producto obtenido en la reacción se verifica del modo indicado a continuación se logra aumentar su punto de fusión y su pureza:

10. Se disuelven 28,4 Kg de producto en 85 litros de ácido clorhídrico 3 N a temperatura ambiente, se filtra y al filtrado se añaden 43 litros de ácido nítrico al 70%, enfriando. Se separan cristales que se centrifugan y secan. Dichos cristales se vierten sobre 85 litros de metanol, calentando a 70°C y manteniendo esta temperatura durante un
15. cuarto de hora aproximadamente y en tratamiento con carbón activo. Se filtra el producto para separar el carbón y el filtrado se deja cristalizar por enfriamiento. Se obtiene así un producto de pureza superior al 99%, con un punto de fusión de 128-129°C.

20. EJEMPLO 3

1-metil-7-trifluorometil-1,3-dihidro-5-fenil-(2H)-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25. En un reactor esmaltado de 500 litros se introducen 31,82 kg de 7-trifluorometil-1,3-dihidro-5-fenil(2H)-1,4-benzodiazepin-2-ona y 100 litros de dimetilformamida. Seguidamente se adiciona la cantidad necesaria de una suspensión de hidruro sódico en parafina equivalente a 2,8 kg de hidruro sódico del 100%. La masa se agita intensamente y se calienta manteniendo el refrigerante en situación de desti-



lar para eliminar el agua formada. A la masa resultante se incorporan después 17 kg de yoduro de metilo y se calienta una hora a 80°C. Se deja enfriar y se destila el disolvente a 5 mm de Hg. El residuo se trata como en el ejemplo 2.

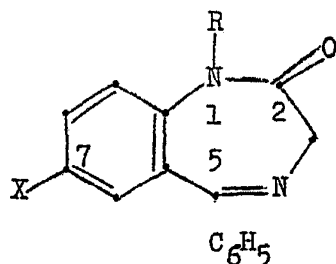
- . -

N O T A

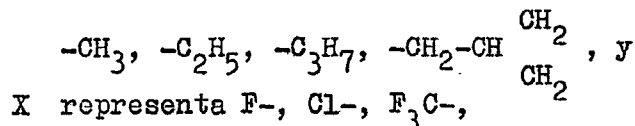
5. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento para la preparación de benzo-diacepín-2-ona, de la fórmula general

10.

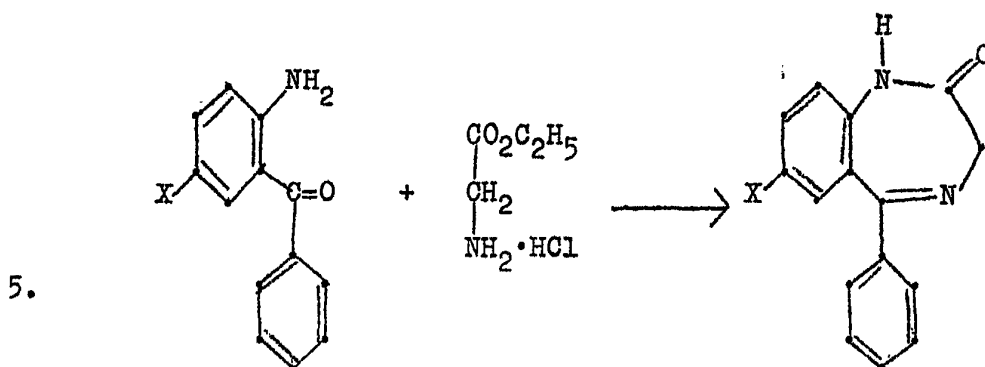


15. en la que R representa un radical alquilo inferior, como



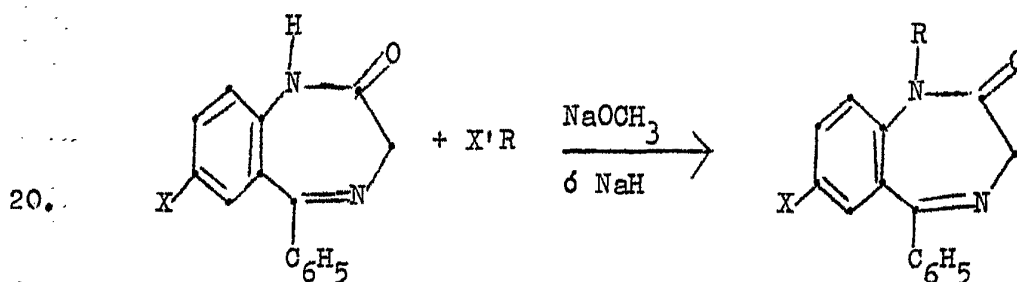
20. caracterizado porque una 2-amino-5-X-benzofenona, donde X tiene el significado antes anunciado, se condensa con clorhidrato de éster dietílico de glicina, en un medio anhidro, según el esquema:

*mfe*



10. destilándose durante la reacción parte del disolvente conjuntamente con el etanol y agua formados, reemplazándose la piridina destilada por nuevas fracciones de piridina anhidra y reflujiéndose posteriormente hasta completar la reacción; sometiendo finalmente el producto de condensación, obtenido anteriormente, a un proceso de alquilación, con introducción del radical R en posición 1, por tratamiento con haluro o sulfato de alquilo en presencia de metilato o hidruro sódico, según la ecuación

15.



25. recristalizando el producto final obtenido, directamente o de sus sales inorgánicas y, opcionalmente, reconvirtiéndolo en su base libre.

2. Procedimiento para la preparación de benzo-diacepin-2-onas.

mg

13-5-73

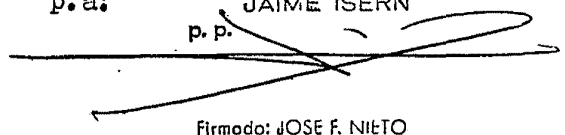
- 8 - 414741

16 JUL 1973  
BIEZ ONE

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

Madrid, a 14 MAYO 1973

p.a. JAIME ISERN  
p.p.



Firmado: JOSE F. NIETO

ME