

AÑO 1959

Expediente núm.



249390

# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

249390

PATENTE DE INVENCIÓN

## MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

F. NOFFMAN-LA ROCHE & Cie, S.A., de nacionalidad  
suiza domiciliado en BASILEA (Suiza)  
calle de \_\_\_\_\_ núm. \_\_\_\_\_

por:

« PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE 4-ÓXIDOS DE LA 1,4-  
-BENZODIACEPINA »



14

2493 90

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

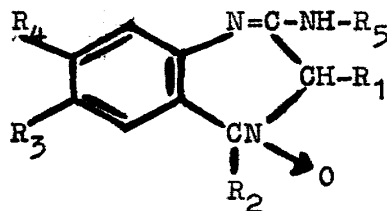
por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 4-OXIDOS DE LA 1,4-BENZODIACEPINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE, S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos 4-óxidos de 1,4-benzodiacetina, y a un procedimiento para la producción de tales compuestos.

Los nuevos 4-óxidos de 1,4-benzodiacetina suministrados por la invención pueden ser representados por la siguiente fórmula general



I

249390



en la que

R<sub>1</sub> representa hidrógeno o alkilo,

R<sub>2</sub> representa fenilo, nitrofenilo, halofenilo, o alcoxi-fenilo,

5. R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan cada uno hidrógeno, halógeno, o alkilo, y

R<sub>5</sub> representa hidrógeno, alkilo, alquenilo, hidroxialkilo, o alcoxialkilo.

Los grupos alkilo y alquenilo, representados por los símbolos R en la fórmula anterior, incluyen grupos de cadena

10. recta y de cadena ramificada, preferentemente grupos alkilo inferiores como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, amilo, isoamilo, o grupos alquenilo inferiores, como alilo, butenilo, isobutenilo, etc.

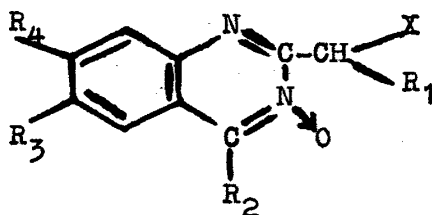
Un grupo preferido de compuestos representados por la fórmula anterior son aquellos en que R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> representan cada uno hidrógeno, R<sub>2</sub> representa fenilo, y R<sub>3</sub> representa halógeno.

15. Constituyen un grupo aún más preferido de compuestos aquellos en que R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> cada uno representan hidrógeno, R<sub>2</sub> representa fenilo, R<sub>3</sub> representa halógeno, y R<sub>5</sub> representa hidrógeno o alkilo inferior.

Los compuestos representados por la fórmula I forman sales con ácidos, como los ácidos minerales, por ejemplo, ácidos halogenohídricos, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y las sales están también dentro del alcance

25. de la presente invención.

El procedimiento para la fabricación del compuesto antes descrito se caracteriza porque un haluro que presenta la fórmula general



II

en la que

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tiene el mismo significado como antes, y X representa halógeno,

5. es llevado a reacción con amoníaco, o con una amina primaria, a cuyo efecto tiene lugar la reagrupación, siendo el anillo de pirimidina amplificado a la estructura de 1,4-diacepina. El producto reaccional, así obtenido, puede ser transformado en una sal con un ácido.

10. El procedimiento es llevado a cabo, preferentemente, a temperatura ambiente en agua o en un disolvente orgánico inerte, como alcoholes alifáticos inferiores, dioxano, tetrahydrofurano, etc. Las aminas primarias que pueden ser utilizadas, incluyen alquil- o alquenilaminas, preferentemente, alquilaminas-inferiores o alquenilaminas inferiores acíclicas, que pueden

15. estar ulteriormente substituídas por grupos hidroxí, alcoxi, u otros grupos. Estas aminas primarias pueden ser, por ejemplo, metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, alilamina, etanolamina, propanolamina, metoxietilamina, etoxibutilamina, etc. Una clase preferida de aminas constituyen aquellas

20. representadas por la fórmula  $R_5-NH_2$  en la que  $R_5$  representa hidrógeno, alkilo inferior, alqueno inferior, hidroxí-alkilo inferior, o alcoxi inferior-alkilo inferior.

25. Para preparar el grupo preferido de compuestos, el material de partida es un 3-óxido de 2-halometil-4-fenil-6-haloquinazolína, si bien 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-6-cloroquinazolína y sus hidroháluros son especialmente preferidos.

Los compuestos que corresponden a la fórmula II ante-

249390



- rior son compuestos nuevos que también forman parte de esta invención. Pueden ser sintetizados, convirtiendo una orto-amino-benzofenona en su oxima con hidroxilamina, acilando la oxima en la oxima de alfa-haloacil-orto-amino-benzofenona, vg. con un haluro de alfa-haloacilo, como cloruro de cloroacetilo, y deshidratando el producto así obtenido por la acción de tales agentes ácidos, como cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico concentrado, etc., a cuyo efecto se produce el cierre de anillo.
5. Los compuestos de este invento son útiles como sedantes. Las sustancias pueden ser administradas por la vía oral o parenteral en forma de la base, o de sales medicamentosamente aceptables de la misma, en formas convencionales de dosificación, como comprimidos, cápsulas, polvos, inyectables, etc. Los compuestos son útiles, asimismo para incrementar el apetito en los animales.
10. Los ejemplos siguientes son ilustrativos de la invención. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados y están corregidas.
- E J E M P L O 1.
20. 98 g de clorhidrato del 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-6-cloro-quinazolina son introducidos en 600 ml de metilamina metanólica al 25% helada. La mezcla inicialmente es enfriada a unos 30° y seguidamente agitada a temperatura ambiente. Al cabo de 15 horas el producto reaccional que se precipita es separado por filtración. El agua madre es concentrada a sequedad al vacío. El residuo es disuelto en cloruro de metileno, lavado con agua y secado con sulfato sódico. La solución de cloruro de metileno es concentrada al vacío y el residuo cristalino es hervido con una pequeña cantidad de acetona para disolver las impurezas más solubles. Entonces la mezcla es enfriada a 5°
- 25.
- 30.

- 5- 2493 90

15  
14



durante 10 horas y filtrada. El producto cristalino, el 4-óxido de 2-metilamino-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina, es recristalizado de etanol, formando placas de un amarillo claro; punto de fusión 236 - 236,5°.

5. Una solución de 4-óxido de 2-metilamino-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina en una cantidad equivalente de ácido clorhídrico metanólico es diluida con éter y éter de petróleo. El clorhidrato precipitado es separado por filtración y recristalizado de metanol; punto de fusión 212-213°.
10. El material de partida puede ser producido según el procedimiento siguiente:  

Una mezcla de 202 g de 2-amino-5-cloro-benzofenona, 190 g de clorhidrato de hidroxilamina, 500 ml de piridina y 1200 ml de alcohol son sometidos a reflujo durante 16 horas, luego concentrados al vacío a sequedad. El residuo es tratado con una mezcla de éter y agua. El agua es separada, la capa etérea que contiene una cantidad considerable de producto reaccional precipitado, es lavada con un poco de agua y diluida con éter de petróleo. El producto reaccional cristalino, la
15. 2-amino-5-clorobenzofenon-alfa-oxima es separada por filtración. El producto es recristalizado de una mezcla de éter y éter de petróleo, formando prismas incoloros; punto de fusión 164 - 167°.
20. El agua madre de éter-éter de petróleo es concentrada, el residuo es disuelto en éter y lavado varias veces con agua para remover toda la piridina. La solución etérea es secada con sulfato sódica, filtrada, diluida con éter de petróleo y mantenida a 0° durante 20 horas. Los cristales precipitados que comprenden una mezcla de alfa- y beta-oximas son separados por
25. filtración y apartados. El agua madre es concentrada hasta que
- 30.

- 7 -

249390



5. da de carbonato sódico. La solución orgánica es secada, concentrada al vacío a un reducido volumen y diluida con éter y éter de petróleo. Se precipitan finas agujas amarillas de 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-6-cloroquinazolina. La base pura es recristalizada de una mezcla de cloruro de metileno, éter y éter de petróleo, punto de fusión 133 - 134°.

10. Una solución de 1 g de oxima de 2-cloroacetamido-5-cloro-benzofenona en 25 ml de ácido acético es saturada con cloruro de hidrógeno gaseoso. La mezcla es calentada hasta a unos 60° y es dejada a temperatura ambiente durante 16 horas. Entonces la mezcla es concentrada al vacío. El residuo consiste en 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-6-cloro-quinazolina puro.

E J E M P L O 2.

15. Una suspensión de 40 g de 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-6-cloro-quinazolina en 400 ml de amoníaco etanólico al 15%, es agitada durante 5 horas a temperatura ambiente. El 4-óxido de 2-amino-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina precipitado es separado por filtración y lavado con agua y éter. El producto es recristalizado de metanol, formando prismas ligeramente amarillentos; punto de fusión 255 - 256°.

20. Una solución de la base en una cantidad equivalente de ácido clorhídrico metanólico 1-n es diluida con éter y éter de petróleo. El clorhidrato de 4-óxido de 2-amino-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina se precipita como placas incoloras hidrosolubles; punto de fusión 245 - 246°.

E J E M P L O 3.

30. Una suspensión de 20 g de 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-6-cloro-quinazolina en 100 ml de etilamina etanólica al 33% es agitada durante 14 horas a temperatura ambiente. El producto reaccional precipitado entonces es separado por filtración y

-8- 249390



14 MAY 6

recristalizado de acetona. El producto, 4-óxido de 2-etilamino-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina, forma prismas ligeramente amarillentos; punto de fusión 231 - 233°.

5. Una solución de la base en una cantidad equivalente de ácido clorhídrico etanólico es diluida con éter y éter de petróleo. El clorhidrato de 4-óxido de 2-etilamino-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina se precipita como prismas incoloros, hidrosolubles; punto de fusión 208 - 209°.

E J E M P L O 4.

10. Una solución de 15 g de 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-6-cloro-quinazolina en 60 ml de metanol y 30 ml de butilamina es dejada a temperatura ambiente durante 14 horas. El producto reaccional que se ha precipitado es separado por filtración y el agua madre es concentrada al vacío. El residuo es disuelto en un exceso de ácido clorhídrico helado diluido.
15. Las impurezas neutras son extraídas con éter y descartadas. La mezcla entonces es alcalinizada con solución de hidróxido sódico helada y los productos básicos son extraídos en éter. La solución etérea es concentrada a un volumen reducido y dejada para que se cristalice el producto. El 4-óxido de 2-butilamino-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina así obtenido es cristalizado de acetona como prismas ligeramente amarillos; punto de fusión 202 - 203°.

20. Una solución de 4-óxido de 2-butilamino-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina en una cantidad equivalente de ácido clorhídrico metanólico 1-n es diluida con acetona, éter y éter de petróleo. El producto precipitado es recristalizado de isopropanol con adición de acetona y éter. El clorhidrato forma placas incoloras delgadas; punto de fusión 171 - 173°.

25.



19

14 MA

249390

EJEMPLO 5.

5. Se deja a temperatura ambiente durante 24 horas una solución de 30 g de 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-6-cloro-quinazolina en una mezcla enfriada de 120 ml de metanol y 60 ml de alilamina. El 4-óxido de 2-alilamino-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina precipitado es separado por filtración. El agua madre es concentrada al vacío y el residuo es disuelto en ácido clorhídrico 1-n helado. Las impurezas neutras son extraídas con éter. La fase acuosa de ácido es alcalinizada por
10. adición de solución de hidróxido sódico helada, y el producto reaccional básico es extraído con éter. La capa etérea es secada con sulfato sódico, concentrada al vacío y después de la adición de acetona y éter de petróleo cristaliza el producto, suministrando cristales adicionales de 4-óxido de 2-alilamino-
15. -5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina. El material es recristalizado de metanol, formando prismas ligeramente amarillentos; punto de fusión 202 - 204°.

- La base obtenida del modo antes descrito es disuelta en una cantidad equivalente de ácido clorhídrico metanólico 1-n
20. y la sal clorhídrica es precipitada por adición de acetona, éter y éter de petróleo. El clorhidrato es obtenido en la forma de placas incoloras que se ponen oscuras a 180° y funden a 221 - 227° (con descomposición).

EJEMPLO 6.

25. Una mezcla de 10 g de 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-6-cloro-quinazolina, 40 ml de etanolamina y 100 ml de metanol, es agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución entonces es diluída con éter y éter de petróleo y dejada a 5° durante 16 horas. Los prismas formados precipitados son separados por filtración y el agua madre es concentrada al vacío. El
- 30.

-10- 249390

20  
14 MAY. 6  
CENTIMOS  
ESP. ESPECIAL MONT.

residuo es disuelto en un exceso de una mezcla de hielo y ácido clorhídrico 3-n. Las impurezas neutras son extraídas con éter y descartadas. La fracción acuosa es alcalinizada con solución de hidróxido sódico 3-n y extraída con éter. La solución etérea que contiene el producto reaccional básico, 4-óxido de 2-hidroxi-etilamino-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina, es secada, concentrada al vacío a un pequeño volumen y combinada con los prismas anteriormente obtenidos. El producto es recristalizado de metanol, formando prismas ligeramente amarillentos; punto de fusión 216 - 218°.

Una solución de 4-óxido de 2-hidroxi-etilamino-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina en una cantidad equivalente de ácido clorhídrico metanólico 1-n es diluida con éter y éter de petróleo. El clorhidrato precipitado es separado por filtración y recristalizado de una mezcla de metanol y éter; punto de fusión 210-211° (con descomposición).

E J E M P L O 7.

Una solución de 12 g de 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-6-cloro-quinazolina en 70 ml de dioxano caliente, es enfriada y combinada con 30 ml de beta-metoxi-etilamina que contiene un aproximadamente 30 por ciento de agua. Después de estar en reposo durante 3 días a temperatura ambiente, la mezcla es concentrada al vacío y el residuo es disuelto en ácido clorhídrico 1-n helado. Las impurezas neutras son extraídas con éter. La fracción acuosa ácida es enfriada, alcalinizada con solución de hidróxido sódico y el producto reaccional básico es extraído con éter. La capa etérea es secada sobre sulfato sódico y rápidamente filtrada. El filtrado es parcialmente concentrado al vacío y suministra un precipitado cristalino del producto reaccional crudo. El producto, 4-óxido de 2-metoxietilamino-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina, es purificado mediante repetida cristali-



zación de acetona, formando prismas amarillentos; punto de fusión 225 - 226°.

5. La base, 4-óxido de 2-metoxietilamino-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina es disuelta en una cantidad equivalente de ácido clorhídrico metanólico 1-n y la sal clorhídrica cristalina es precipitada por la adición de éter; punto de fusión 207 - 209°.

E J E M P L O 8.

10. Una solución de 7 g de 3-óxido de 2-(alfa-bromoetil)-4-fenil-6-cloro-quinazolina en 30 ml de dioxano caliente es enfriada y adicionada a una solución al 20% helada de metilamina en dioxano. La mezcla es dejada a temperatura ambiente durante 48 horas y entonces concentrada a sequedad al vacío. Al residuo es añadido éter y el producto reaccional es extraído con 15. ácido clorhídrico diluido helado. La solución ácida es alcalinizada con solución de hidróxido sódico y el producto reaccional básico es extraído con éter. La solución etérea es secada y concentrada al vacío, y el residuo es cristalizado de acetona. Se obtiene 4-óxido de 2-metilamino-3-metil-5-fenil-7-cloro-20. -3H-1,4-benzodiazepina como prismas ligeramente amarillos; punto de fusión 246 - 247°.

25. La base obtenida de la manera antes descrita es disuelta en una cantidad equivalente de ácido clorhídrico metanólico 1-n. Se precipita el clorhidrato de 4-óxido de 2-metilamino-3-metil-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina por adición de acetona, éter y éter de petróleo y se recrystaliza de metanol por adición de acetona y éter; punto de fusión 190 - 191°.

El material de partida puede ser producido según el siguiente procedimiento:

30. 24,6 g (0,1 mol) de 2-amino-5-cloro-benzofenon-alfa-oxima,

22



12- 249390

14 MAR

obtenida como se describe en el ejemplo 1, son disueltos con calentamiento en 120 ml de ácido acético glacial. La solución es enfriada y se adiciona 34,2 g (0,2 mol) de cloruro alfa-bromo-propionilo, manteniendo la temperatura a unos 30°. Al cabo de 48 horas a temperatura ambiente se concentra la mezcla al vacío. El residuo es disuelto en cloruro de metileno y lavado a neutralidad con solución helada de carbonato sódico. La solución de cloruro de metileno es secada con sulfato sódico y en parte concentrada al vacío. El 3-óxido de 2-(alfa-bromoetil)-4-fenil-6-cloro-quinazolina precipita en forma cristalina después de la adición de éter y éter de petróleo. El producto es recristalizado de cloruro de metileno-éter de petróleo; punto de fusión 183-184°.

E J E M P L O 9.

15. 8 g de 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-6,7-dicloro-quinazolina son disueltos bajo agitación en 135 ml de una solución al 35% de metilamina en metanol. Después de estar en reposo durante 20 horas a temperatura ambiente, el producto reaccional cristalino es separado por filtración. El agua-madre entonces es concentrada al vacío. El concentrado es disuelto en ácido clorhídrico 1-n helado y lavado con éter. El producto reaccional es precipitado de la solución acuosa ácida mediante álcali helado y extraído con éter. La solución etérea es concentrada al vacío y los cristales remanentes son suspendidos en metanol y separados por filtración. Las dos partidas de material cristalino crudo, 4-óxido de 2-metilamino-5-fenil-7,8-dicloro-3H-1,4-benzodiazepina son recristalizadas de metanol, formando prismas amarillentos que se funden a 233-234°.

30. A una suspensión de 4-óxido de 2-metilamino-5-fenil-7,8-dicloro-3H-1,4-benzodiazepina en metanol es adicionada una cantidad equivalente de ácido clorhídrico metanólico. La solución

249390



- en parte es concentrada al vacío y el clorhidrato cristalino es precipitado mediante adición de éter y éter de petróleo. Después de la recristalización de metanol, por adición de éter y éter de petróleo, funde el clorhidrato incoloro a 231 - 232°.
5. El material de partida puede ser producido según el siguiente procedimiento:
- A 400 g de 3,4-dicloro-anilina fundida (80-100°) se añade por porciones 600 ml de cloruro de benzóilo bajo agitación. Se presenta una fuerte evolución de cloruro de hidrógeno. Se sigue agitando y calentando y se introduce, a 180°, 400 g de cloruro de cinc anhidro. Se presenta otra vez una evolución de cloruro de hidrógeno. Entonces la mezcla es calentada durante 1 1/2 horas a 220 - 235°. Después del enfriamiento a 120° la mezcla es tratada con un litro de ácido clorhídrico 0,5-n en ebullición. La mezcla es agitada sometida a reflujo durante unos pocos minutos, seguidamente enfriada por adición de hielo. La capa acuosa es decantada y la resina residual es tratada con un litro de agua hirviendo. Después del enfriamiento el agua es decantada y la resina refluja durante 72 horas con una mezcla de 2 litros de alcohol y 1 litro de ácido clorhídrico concentrado. Un precipitado cristalino que se ha formado es separado por filtración y descartado. El filtrado es concentrado al vacío a un pequeño volumen. Entonces se añade 300 ml de alcohol y se añade suficiente hidróxido potásico bajo calentamiento, para mantener una reacción alcalina. La mezcla es agitada y calentada durante 2 horas. Parte del alcohol es separado por destilación y el producto reaccional es extraído con benceno. La capa bencénica es lavada con ácido clorhídrico 1-n hasta que la adición de álcali al extracto ácido produzca solamente un ligero enturbiamiento. La capa bencénica entonces es
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

-14- 249390

24

14 MAR



5. lavada con agua, secada, concentrada al vacío a un volumen pequeño, y diluida con éter de petróleo. El producto reaccional crudo, la 2-amino-4,5-dicloro-benzofenona precipita en prismas amarillos. Es recristalizado de una mezcla de alcohol y éter de petróleo; punto de fusión 107 - 108°.
10. Una mezcla de 106,5 g (0,4 mol) de 2-amino-4,5-dicloro-benzofenona, 108 g de clorhidrato de hidroxilamina, 600 ml de alcohol y 200 ml de piridina es agitada y sometida a reflujo durante 24 horas. Entonces es concentrada al vacío a un volumen pequeño, diluida con agua y extraída con éter. El extracto etéreo es lavado con pequeñas cantidades de ácido clorhídrico 1-n durante tanto tiempo hasta que la neutralización de dicho extracto ácido mediante hidróxido sódico presenta enturbiamiento. El extracto etéreo es secado y concentrado al vacío. El
15. residuo oleaginoso oscuro es disuelto en etanol y la solución es diluida con agua para suministrar producto reaccional cristalino crudo que es separado por filtración y purificado por tratamiento con carbón vegetal en éter. El producto es precipitado en forma cristalina de la solución etérea por la adición
20. de éter de petróleo. Las aguas-madre diluidas de alcohol y éter-éter de petróleo son combinadas, concentradas al vacío y disueltas bajo calentamiento en hidróxido potásico 5-n. Después del enfriamiento precipita la sal potásica de la 2-amino-4,5-dicloro-benzofenon-oxima. La sal es separada por filtración y lavada
25. con éter, suspendida en agua y acidulada al pH 5 con ácido clorhídrico diluido. La 2-amino-4,5-dicloro-benzofenon-oxima es extraída con éter y precipitada por la adición de éter de petróleo. El producto es recristalizado de una mezcla de éter y éter de petróleo en forma de agujas incoloras; punto de fusión 150 -
30. 151°.

A una solución de 15,5 g (55,2 moles) de 2-amino-4,5-di-

249390

25  
14 MAR



- cloro-benzofenon-oxima en 75 ml de ácido acético son adicionados 8,4 ml (110,8 milimoles) de cloruro de cloroacetilo. La mezcla es dejada a temperatura ambiente durante 14 horas, seguidamente calentada a 60° durante 30 minutos y concentrada al vacío. El residuo es disuelto en cloruro de metileno, lavado con una mezcla de carbonato sódico 3-n e hielo, lavado con agua, secado y concentrado al vacío a un volumen reducido. Después de la adición de éter y éter de petróleo cristaliza el producto, 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-6,7-dicloro-quinazolina, en finas agujas amarillentas. El producto es recristalizado de una mezcla de cloruro de metileno, éter y éter de petróleo; punto de fusión 159-160°.
- 5.
- 10.

E J E M P L O 10.

- 16,4 g de 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-6-bromo-quinazolina son agitados a temperatura ambiente con 80 ml de una solución al 30% de metilamina en metanol. El producto reaccional precipitado, el 4-óxido de 2-metilamino-5-fenil-7-bromo-3H-1,4-benzodiazepina es separado por filtración después de 24 horas y recristalizado de acetona; punto de fusión 242-243°.
- 15.
- 20.
- La base obtenida como se describe antes, es disuelta en una cantidad equivalente de ácido clorhídrico metanólico. La solución es concentrada al vacío y el residuo es cristalizado de una mezcla de metanol y éter. El clorhidrato de 4-óxido de 2-metilamino-5-fenil-7-bromo-3H-1,4-benzodiazepina es obtenido en forma de prismas incoloros; punto de fusión 239 - 240° (con descomposición).
- 25.

El material de partida puede ser producido según el siguiente procedimiento:

- Una mezcla de 66 g de 2-amino-5-bromo-benzofenona, 66 g de clorhidrato de hidroxilamina, 350 ml de alcohol y 120 ml
- 30.

-16- 249390

25  
14 M



- de piridina es refluja durante 20 horas, luego concentrada al vacío a un pequeño volumen. A la mezcla son añadidos agua, éter y éter de petróleo. Los cristales que se forman son separados por filtración después de unas cuantas horas. Después
5. de estar en reposo durante pocos días, se precipita una nueva partida de cristales que son separados por filtración. La 2-amino-5-bromo-benzofenon-oxima cristalina así obtenida es recristalizada de éter en forma de prismas incoloros, punto de fusión 192 - 193°.
10. A una suspensión caliente (50°) de 20,3 g (70 milimoles) de 2-amino-5-bromo-benzofenon-oxima en 100 ml de ácido acético son adicionados 15,8 g (140 milimoles) de cloruro de cloroacetilo. La solución es dejada a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla reaccional que contiene grandes prismas del
15. producto reaccional, el clorhidrato del 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-6-bromo-quinazolina, es concentrada al vacío. El residuo es disuelto en cloruro de metileno y neutralizado, sacudiendo con solución helada de carbonato sódico. La fase de cloruro de metileno es separada, secada, concentrada al vacío
20. a volumen reducido y entonces es diluida con éter de petróleo. El producto cristaliza en forma de agujas y es recristalizado de acetona. El 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-6-bromo-quinazolina funde a 189 - 190°.
- E J E M P L O 11.
25. Una suspensión de 14 g de 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-6-bromo-quinazolina en 400 ml de amoníaco etanólico al 15% es agitada a temperatura ambiente durante 20 horas. El producto reaccional precipitado es separado por filtración y recristalizado de metanol. El 4-óxido de 2-amino-5-fenil-7-bromo-
30. -3H-1,4-benzodiazepina es obtenido en forma de agujas planas

27  
14



249390

blancas; punto de fusión 261 - 262°.

5. 8,8 g de la base obtenida del modo descrito antes son suspendidos en 200 ml de metanol y tratados con una cantidad equivalente de ácido clorhídrico metanólico 5-n. La solución resultante es diluída con éter y éter de petróleo. Las agujas finas que se precipitan son separadas por filtración y recristalizadas de metanol por adición de éter y éter de petróleo. El clorhidrato de 4-óxido de 2-amino-5-fenil-7-bromo-3H-1,4-benzodiazepina es obtenido en forma de agujas finas; punto de fusión 243 - 244°.

E J E M P L O 12.

15. 25 g de 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-quinazolina son introducidos en 200 ml de metilamina metanólica helada al 25%. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 15 horas y seguidamente concentrada al vacío. Se adiciona éter al residuo y los cristales precipitados son separados por filtración y lavados con agua y éter. Después de recristalización de acetona, el 4-óxido de 2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina puro forma rosetas de agujas incoloras que funden a 190 - 191°.

25. Una solución de 4-óxido de 2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina en una cantidad equivalente de ácido clorhídrico metanólico 1-n es diluída con acetona, éter y éter de petróleo. El clorhidrato precipitado es separado por filtración y recristalizado de la propia mezcla de disolvente. El clorhidrato puro forma prismas incoloros que funden a 225 - 226°.

El material de partida puede ser producido según el siguiente procedimiento:

30. A una solución caliente (50°) de 70 g (0,33 mol) de una mezcla de alfa- y beta-oximas de 2-amino-benzofenona en 400 ml



-18- 249390

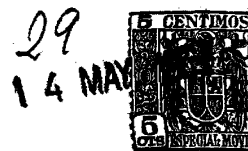
14 MAR 1953

de ácido acético glacial son adicionados 74,5 g (0,66 mol) de cloruro de cloroacetilo. La mezcla es dejada a temperatura ambiente durante 14 horas, saturada con cloruro de hidrógeno gaseoso y concentrada al vacío. Se adiciona éter, y se separa por filtración los cristales precipitados de 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-quinazolina. El agua-madre que contiene el resto del producto reaccional es concentrado al vacío. El residuo es disuelto en cloruro de metileno y lavado con solución helada de carbonato sódico. La solución orgánica es secada, concentrada a pequeño volumen y diluída con éter de petróleo, suministrando una cantidad adicional de producto reaccional. El 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-quinazolina es recrystalizado de una mezcla de cloruro de metileno y éter de petróleo, formando agujas amarillas que funden a 160 - 161°.

15. EJEMPLO 13.

Una solución de 15 g de 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-6-metil-quinazolina en 50 ml de benceno es añadida a 150 ml de metilamina metanólica al 35%. La mezcla es dejada a temperatura ambiente durante 16 horas y entonces concentrada al vacío a sequedad. El residuo es disuelto en un exceso de ácido clorhídrico diluído helado y se extrae impurezas neutras con éter, descartándolas. La mezcla entonces es alcalinizada con solución helada de hidróxido sódico y el producto reaccional básico es extraído con éter. La solución éterea es secada y concentrada al vacío y el residuo es cristalizado de acetona con la adición de éter de petróleo. El producto, 4-óxido de 2-metilamino-5-fenil-7-metil-3H-1,4-benzodiazepina, es recrystalizado de acetona, formando prismas ligeramente amarillos que funden a 214 - 215°.

30. La base obtenida anteriormente es disuelta en una can-



249390

5. tidad equivalente de ácido clorhídrico metanólico 1-n. La solución es concentrada al vacío y el residuo cristaliza de una reducida cantidad de metanol con adición de acetona, éter y éter de petróleo. El clorhidrato puro de 4-óxido de 2-metilamino-5-fenil-7-metil-3H-1,4-benzodiazepina forma prismas rombales incoloros que funden a 224 - 225°.

El material de partida puede ser producido según el procedimiento siguiente:

10. Una mezcla de 90 g de 2-amino-5-metil-benzofenona cruda, 90 g de clorhidrato de hidroxilamina, 50 ml de piridina y 400 ml de alcohol es refluja durante 16 horas, luego en parte concentrada al vacío. Al residuo es añadido algo de metanol, agua, éter y éter de petróleo. La mezcla es agitada hasta que se haya formado una cantidad considerable de precipitado cristalino.
15. Los cristales son separados por filtración y lavados con una mezcla de éter y éter de petróleo. La capa de éter-éter de petróleo del filtrado es separada, lavada con agua, secada y concentrada al vacío. El residuo es cristalizado de éter y éter de petróleo. La 2-amino-5-metil-benzofenon-oxima pura,
20. después de cristalización de una mezcla de etanol y éter de petróleo forma prismas incoloros que funden a 186 - 187°.

25. A una solución caliente (50°) de 33,9 g (0,15 mol) de 2-amino-5-metil-benzofenon-oxima en 150 ml de ácido acético glacial son adicionados 33,8 g (0,3 mol) de cloruro de cloroacetilo. Se deja la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente, seguidamente se la calienta durante 30 minutos a 60° y se la concentra al vacío a sequedad. El aceite residual es disuelto en cloruro de metileno y la solución es lavada con carbonato sódico acuoso helado. La solución orgánica es secada,
30. concentrada a volumen reducido y el 3-óxido de 2-clorome-

20- 249390

30 14 MAY.



til-4-fenil-6-metil-quinazolina es precipitado por adición de éter. Después de cristalización de una mezcla de cloruro de metileno y éter, el producto forma placas largas que funden a 152 - 153°.

5. EJEMPLO 14.

Una suspensión de 10 g de 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-6,7-dimetil-quinazolina en 100 ml de metilamina metanólica al 35% es agitada durante 16 horas a temperatura ambiente. El 4-óxido de 2-metilamino-5-fenil-7,8-dimetil-3H-1,4-benzodiazepina precipitado es separado por filtración y recristalizado de acetona, formando prismas ligeramente amarillentos que funden a 259 - 261°.

10. La base es disuelta en una cantidad equivalente de ácido clorhídrico metanólico 1-n. La solución es concentrada al vacío a volumen reducido y diluido con acetona. El clorhidrato de 4-óxido de 2-metilamino-5-fenil-7,8-dimetil-3H-1,4-benzodiazepina que se precipita en prismas incoloros es separado por filtración y lavado con acetona y éter, punto de fusión 230 - 231°.

15. El material de partida puede ser producido según el método siguiente:

20. Una solución de 70 g de 2-amino-4,5-dimetil-benzofenona y 70 g de clorhidrato de hidroxilamina en 120 ml de piridina y 400 ml de alcohol es refluja durante 3 horas. La mezcla entonces es en parte concentrada al vacío, diluida con un poco de agua enfriada y tildada. Después de iniciar la cristalización son agregadas cantidades adicionales de agua. La mezcla es enfriada a 5° durante 20 horas y los cristales precipitados son separados por filtración. La 2-amino-4,5-dimetil-benzofenon-alfa-oxima cruda se ablanda a 120° y funde a 173 - 177°

25.

30.



249390

- Una cantidad más grande de oxima cruda es recristalizada de una mezcla de dioxano y éter de petróleo. Los prismas precipitados que funden a alrededor de  $180^{\circ}$  son separados por filtración. Después de recristalización de una mezcla de éter y éter de petróleo, el producto forma prismas de un amarillo pálido que funden a  $183 - 184^{\circ}$ .
- 5.
- El agua-madre de dioxano - éter de petróleo es concentrado al vacío y el residuo es cristalizado de éter mediante adición de éter de petróleo. La mezcla de prismas y agujas que se precipitan es segregada por filtración y separada mecánicamente. Las agujas son recristalizadas de una mezcla de éter y éter de petróleo. El producto, la 2-amino-4,5-dimetil-benzofenon-beta-oxima forma agujas ligeramente amarillas que funden a  $124 - 125^{\circ}$ .
- 10.
- A una solución agitada de 7,2 g de 2-amino-4,5-dimetil-benzofenon-oxima (30 milimoles) en 300 ml de éter son adicionados 50 ml de agua, y luego, alternativamente con enfriamiento exterior mediante hielo, 2,5 ml (33 milimoles) de cloruro de cloroacetilo y 11 ml de hidróxido sódico 3-n, de tal modo que se mantiene neutra la solución. El producto reaccional puro precipitado, la 2-cloroacetamido-4,5-dimetil-benzofenon-oxima es separado por filtración, la capa etérea es separada y concentrada al vacío y el residuo es recristalizado de una mezcla de dioxano y éter de petróleo; punto de fusión  $182 - 183^{\circ}$ .
- 15.
- 20.
- 25.
- A una solución caliente ( $50^{\circ}$ ) de 30 g (0,125 mol) de una mezcla de alfa- y beta-oxima de la 2-amino-4,5-dimetil-benzofenona en 300 ml de ácido acético glacial se adiciona 18,8 ml (0,25 mol) de cloruro de cloroacetilo. La mezcla es dejada a temperatura ambiente durante 14 horas y concentrada al va-
- 30.

22- 2493 90



cío. Después de cristalización de benceno, el 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-6,7-dimetil-quinazolina forma prismas o agujas amarillos que funden a 169 - 170°.

5. El mismo producto es obtenido, tratando una solución de 2-cloroacetamido-4,5-dimetil-benzofenon-oxima en ácido acético glacial con cloruro de hidrógeno.

E J E M P L O 15.

10. 15 g de 3-óxido de 2-clorometil-4-(4'-metoxifenil)-quinazolina son introducidos bajo agitación en 150 ml de metilamina metanólica al 35%. La solución completa ocurre al cabo de 20 minutos. La solución es concentrada al vacío después de dos horas y se adiciona agua y éter al residuo. Los cristales precipitados son separados por filtración. Después de recristalización de una mezcla de etanol y éter de petróleo, el 4-óxido de 2-metilamino-5-(4'-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepina forma prismas incoloros que funden a 251-252°.

20. Una solución de la base anterior en una cantidad equivalente de ácido clorhídrico metanólico 1-n es concentrada al vacío y el residuo es cristalizado de una pequeña cantidad de metanol con adición de acetona y éter. El clorhidrato así obtenido del 4-óxido de 2-metilamino-5-(4'-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepina forma rosetas incoloras de placas que funden a 219°.

25. El material de partida puede ser producido según el procedimiento siguiente:

30. Una mezcla de 82 g de 2-amino-4'-metoxi-benzofenona, g de clorhidrato de hidroxilamina, 150 ml de piridina y 400 de alcohol es reflujaada durante 16 horas. Entonces la mezcla es concentrada a sequedad y diluída con agua y éter. La capa acuosa es separada y descartada. La solución etérea es lava



249390

- varias veces con agua, separada y diluida con éter de petróleo. El producto reaccional que se ha cristalizado es separado por filtración al cabo de dos días y purificado por tratamiento con carbón vegetal en metanol en ebullición. La solución caliente es filtrada y concentrada. El producto, la 2-amino-4'-metoxi-benzofenon-oxima precipita en prismas incoloros que son recristalizados de metanol, punto de fusión 123 - 126°.
5. A una solución caliente (50°) de 48,4 g (0,2 mol) de 2-amino-4'-metoxi-benzofenon-oxima en 500 ml de ácido acético son adicionados 47,4 g (0,42 mol) de cloruro de cloroacetilo. La mezcla es dejada a temperatura ambiente durante 72 horas. Los prismas amarillos precipitados del clorhidrato de la 2-clorometil-4-(4'-metoxifenil)-quinazolin-3-oxima son separados por filtración; punto de fusión 175 - 177°.
10. La base libre, 3-óxido de 2-clorometil-4-(4'-metoxifenil)-quinazolina, es preparada, suspendiendo el clorhidrato en cloruro de metileno y tratándolo con un exceso de solución diluida helada de hidróxido sódico acuoso. La solución de cloruro de metileno es separada, secada, concentrada al vacío y el residuo es recristalizado de cloruro de metileno con adición de éter de petróleo; punto de fusión 179 - 180°.
15. El agua-madre de ácido acético, después de la separación del clorhidrato de 3-óxido de 2-clorometil-4-(4'-metoxifenil)-quinazolina es concentrada al vacío a sequedad, el residuo es disuelto en cloruro de metileno y lavado con solución helada de carbonato sódico. La solución orgánica es secada y concentrada en parte al vacío. El material cristalino, la 2-cloroacetoamido-4'-metoxi-benzofenon-oxima que precipita de esta solución es separada por filtración y funde a 167 - 169°.
20. Este producto es convertido en el clorhidrato de 3-óxido de 2-
- 25.
- 30.

24-

249390



-clorometil-4-(4'-metoxifenil)-quinazolina, por tratamiento con cloruro de hidrógeno gaseoso, en una solución de ácido acético glacial.

E J E M P L O 16.

5. Una suspensión de 25 g de 3-óxido de 2-clorometil-4-(4'-clorofenil)-6,7-dimetil-quinazolina en 250 ml de metilamina metanólica al 30% es agitada a temperatura ambiente durante 15 horas. El 4-óxido de 2-metilamino-5-(4'-clorofenil)-7,8-dimetil-3H-1,4-benzodiazepina es separado por filtración y recristalizado de metanol; punto de fusión 258-259°.

10. La base es suspendida en 20 veces la cantidad de metanol y disuelta por adición de una cantidad equivalente de ácido clorhídrico metanólico 1-n. La solución es concentrada al vacío y el residuo es recristalizado de una pequeña cantidad de agua con adición de etanol, acetona y éter. El clorhidrato de 4-óxido de 2-metilamino-5-(4'-clorofenil)-7,8-dimetil-3H-1,4-benzodiazepina forma agujas incoloras que funden a 247 - 248°.

El material de partida puede ser producido según el siguiente procedimiento:

20. Una mezcla de 130 g de 2-amino-4,5-dimetil-4'-clorobenzofenona, 130 g de clorhidrato de hidroxilamina, 700 ml de alcohol y 240 ml de piridina es refluja durante 17 horas. La mezcla es concentrada al vacío a volumen reducido, diluida con agua y concentrada otra vez para eliminar la mayor parte de la piridina. Se añade benceno y se separa por filtración la parte del producto reaccional que se ha precipitado. La capa bencénica entonces es separada del agua, secada y concentrada a sequedad al vacío. El residuo es cristalizado de una mezcla de éter y éter de petróleo y suministra una cantidad adicional de producto reaccional. Después de recristalización de éter y éter de
- 25.
- 30.

37

- 37 - 249390



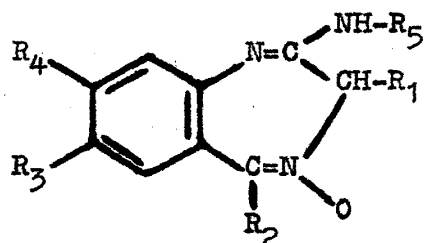
3. Procedimiento según las reivindicación 2 en el que el compuesto de haluro es un 3-óxido de 2-halometil-4-fenil-6-cloro-quinazolina.

5. Procedimiento según la reivindicación 1 en el que la amina primaria es una alquil-, alquenil-, hidroxialkil o alcoxialkil-amina.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en la cual la amina primaria es una alquilamina inferior.

10. Procedimiento según las reivindicaciones 3 y 5, comprendiendo hacer reaccionar 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-6-cloro-quinazolina con metilamina.

7. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, en el que son obtenidos según el proceso 4-óxidos de 1,4-benzodiazepina de fórmula general



15. en la que

R<sub>1</sub> representa hidrógeno o alkilo,

R<sub>2</sub> representa fenilo, nitrofenilo, halofenilo, o alcoxi fenilo,

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> cada uno representa hidrógeno, halógeno o alkilo, y

20. R<sub>5</sub> representa hidrógeno, alkilo, alquenilo, hidroxialkilo o alcoxialkilo,

y sales ácidas de adición de los mismos.

249390

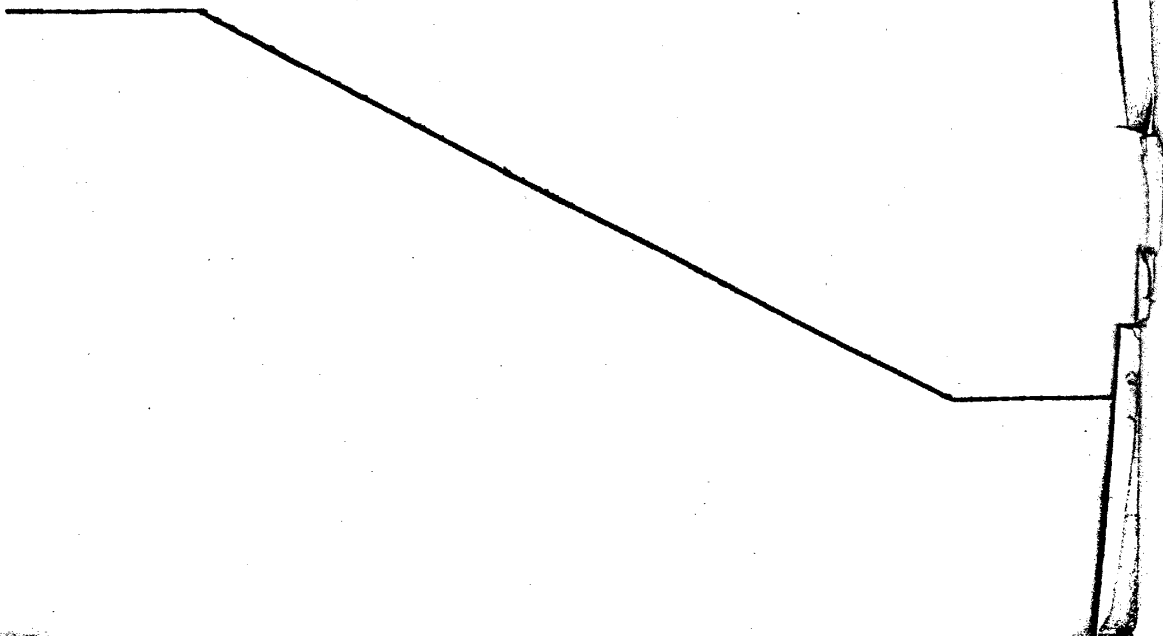
35 14 M



tróleo, la 2-amino-4,5-dimetil-4'-cloro-benzofenon-oxima, forma agujas incoloras que funden a 156 - 157°.

5. A una solución caliente (50°) de 90 g (0,33 mol) de la 2-amino-4,5-dimetil-4'-cloro-benzofenon-oxima en 500 ml de ácido acético glacial son adicionados 74,5 g (0,66 mol) de cloruro de cloroacetilo. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 16 horas, seguidamente es introducido cloruro de hidrógeno durante 1/2 hora. La solución es concentrada al vacío y el residuo disuelto en cloruro de metileno y lavado con solución helada de carbonato sódico. La solución orgánica es secada, concentrada al vacío a un volumen reducido, diluida con acetona y concentrada a presión atmosférica para eliminar la mayor parte del cloruro de metileno. El producto reaccional
10. cristaliza en prismas. El 3-óxido de 2-clorometil-4-(4'-clorofenil)-6,7-dimetil-quinazolina cristaliza de acetona en prismas amarillos que funden a 192 - 193°.
- 15.

20. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.



249390



EF

8. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 5 en el que se obtienen 4-óxidos de 2-(alkilamino inferior)-5-fenil-7-halo-3H-1,4-benzodiazepina y los hidroháluros de los mismos.
5. 9. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 5 en el que se llega a la obtención de 4-óxidos de 2-metilamino-5-fenil-7-halo-3H-1,4-benzodiazepina y los hidroháluros de los mismos.
10. 10. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, por el que su resultado son 4-óxidos de 2-metilamino-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina y el clorhidrato del mismo.
11. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 2, en el que se obtienen 4-óxidos de 2-amino-5-fenil-7-halo-3H-1,4-benzodiazepina y sus hidroháluros.
15. 12. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 3, en el que se obtienen 4-óxidos de 2-amino-5-fenil-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepina y el clorhidrato del mismo.
13. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, por el que se obtienen 4-óxidos de 2-amino-5-fenil-7-bromo-3H-1,4-benzodiazepina y su clorhidrato.
20. 14. Procedimiento para la obtención de 4-óxidos de la 1,4-benzodiazepina.

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

25.

Madrid, a 14 de mayo de 1.959.

p. a.

JOSE IBERN DIGALLAS

P. a.

mem: rm  
not: ag