



263 125

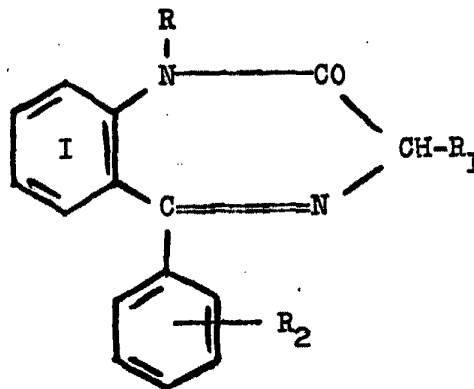
P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

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

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

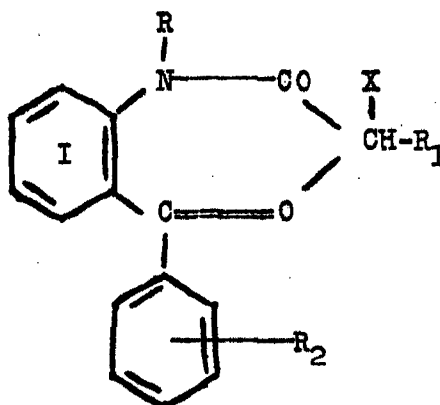
Este invento se refiere a un procedimiento para
la fabricación de derivados de 1,4-benzodiazepina de la
fórmula general





283125

5. en la que R representa hidrógeno, alkilo, alkenilo, hidroxialkilo o aralkilo, R₁ representa hidrógeno, alkilo o arilo y R₂ representa hidrógeno, alkilo, alcoxi, trifluorometilo o halógeno, mientras el núcleo designado por I está insustituído, mono sustituido con trifluorometilo o mono- o bisustituido con alkilo, alcoxi, alkiltio, hidroxialkiltio, halógeno, nitro, amino, alkilsulfinilo, alkilsulfonilo, hidroxi o acilamino.
10. Los radicales alkilo y alkenilo antes relacionados son de preferencia radicales de alkilo inferior y alkenilo inferior, respectivamente, que incluyen grupos de cadena recta y cadena ramificada, tales como metilo, etilo, propilo, isoprepilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, amilo, hexilo, alilo o butenilo. El cloro y el bromo se prefieren entre los halógenos en ambos anillos bencénicos. El radical aralkílico es de preferencia un grupo bencilo. El grupo hidroxialkilo puede ser, por ejemplo, el grupo hidroximetilo. El grupo arilo puede ser un grupo fenilo.
- 15.
20. El procedimiento de este invento comprende el tratar un derivado benzofenónico de la fórmula general





en la que los símbolos I, R, R₁ y R₂ tienen el significado indicado antes, mientras X representa halógeno, por ejemplo un átomo de cloro o de bromo,

5. con amoníaco, si se desea en un disolvente inerte tal como el metanol, el dioxano o el nitrometano, de preferencia a temperatura ambiente, pudiéndose luego nitrarse cualquier producto obtenido, reducirse los grupos nitro a grupos amino y acilarse estos últimos.
10. El tratamiento con amoníaco se desarrolla a través de un compuesto alfa-amino-acilamido que puede aislarse, si se desea. Este compuesto puede convertirse en el compuesto de anillo cerrado mediante la aplicación de calor. Tal deshidratación puede efectuarse fundiendo el material
15. o calentándolo en un disolvente inerte tal como la piridina. La nitración puede efectuarse por medio de ácido nítrico, y de esta manera pueden introducirse uno o dos grupos nitro. La reducción de los grupos nitro puede llevarse a cabo convenientemente por vía catalítica en presencia de níquel Raney. Al grupo amino puede fijarse un grupo acilo
20. por reacción con un anhídrido de ácido, por ejemplo con un anhídrido de ácido alcanoico inferior tal como el anhídrido acético.
25. La benzofenona acilada que se emplea como material de partida en el procedimiento de este invento puede producirse a base de la correspondiente 2-aminobenzofenona, por reacción de ésta con un haluro de alfa-halogen-acilo tal como el cloruro de cloroacetilo. Algunas de las 2-aminobenzofenonas substituídas o insubstituídas en el grupo
30. amino en la posición 2 son nuevas. El método para produ-

263125



cir tales compuestos resulta evidente de los ejemplos de elaboración, que revelan su síntesis en detalle.

- Los compuestos producidos en conformidad con el invento que aquí se expone son útiles como sedantes, relajadores musculares o anticonvulsivos. Se les puede emplear para aliviar la tensión. Cabe administrarlos incorporando una dosis terapéutica del compuesto, ajustada según su naturaleza y requerimientos individuales, en un vehículo convencional, líquido o sólido, a fin de formar elixires, suspensiones, cápsulas, tabletas o polvos, conforme a la práctica farmacéutica convencional.
5. 10.

Los ejemplos que siguen tienen por objeto ilustrar el invento. Las temperaturas están todas registradas en la escala centígrada.

15. EJEMPLO 1.

- 5 gramos de 2-cloracetamido-5-clorobenzofenona en 200 cc de amoníaco metanólico se agitaron a temperatura ambiente hasta que se hubo disuelto todo el compuesto. Luego se dejó reposar la solución durante 5 días a temperatura ambiente. La solución ambarina, límpida, se concentró luego hasta sequedad en vacío. El residuo se distribuyó entre 300 cc de éter dietílico y 100 cc de agua.
- 20.

- La capa etérea se diluyó con 150 cc de benceno y se extrajo con 180 cc de ácido clorhídrico 2-n en varias porciones. El extracto de ácido clorhídrico que contenía el producto de la reacción se neutralizó con solución de hidróxido sódico y hielo y luego se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en vacío. El residuo, por adición de éter dietílico, dió la 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina.
25. 30.



263125

pin-2(1H)-ona.

5. A una solución de 13,5 gramos de 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en 65 cc de ácido sulfúrico concentrado, se añadió con agitación vigorosa una mezcla de 2,3 cc de ácido nítrico fumante y 3 cc de ácido sulfúrico concentrado, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 0°. Se agitó la mezcla reaccional durante 1 hora a 0° y se la vertió sobre hielo. La mezcla se neutralizó con hidróxido amónico. El producto reaccional
10. bruto precipitado se separó por filtración y se lavó con éter. Después de cristalización en cloruro de metileno, el producto, 9-nitro-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, formó láminas ligeramente amarillas, que funden a 234-235°.

15. El material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

20. En una solución agitada y enfriada (10-15°) de 92,4 gramos (0,4 moles) de 2-amino-5-clorobenzofenona en 500 cc de dioxano, se introducen simultáneamente, en pequeñas porciones, 56,5 gramos (0,5 moles) de cloruro de cloroacetilo y 166 cc de hidróxido sódico 3-n, a un ritmo tal que se mantenga neutra la reacción. Una vez terminada la adición, la mezcla se acidifica, se concentra en vacío hasta pequeño volumen y se diluye con agua. El producto
25. reaccional, 2-cloroacetamido-5-clorobenzofenona, se extrae con benceno y se cristaliza en una mezcla de benceno, éter y éter de petróleo; punto de fusión, 117-118°.

E J E M P L O 2.

30. 3 gramos de 2-(alfa-bromopropionamido)-5-clorobenzofenona se disolvieron en 100 cc de amoníaco metanólico a temperatura ambiente. Al cabo de 4 días, la solución



283125

5. ambarina, límpida, se concentró hasta sequedad en vacío y el residuo se distribuyó entre 100 cc de éter y 100 cc de agua. Se separó por filtración un poco del producto reaccional y se obtuvieron dos partidas más de la solución etérea por concentración. El producto, 7-cloro-3-metil-5-fenil-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, se cristalizó en una mezcla de benceno y éter de petróleo; punto de fusión 220-221°.

El material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

10. 14 gramos (65 mmol.) de bromuro de alfa-bromo-propionilo y una cantidad equivalente de hidróxido sódico 3-n se introducen en pequeñas porciones en una solución agitada y enfriada (10°) de 11,6 gramos (50 mmol.) de
15. 2-amino-5-clorobenzofenona en 200 cc de dioxano. El bromuro de alfa-bromo-propionilo e hidróxido sódico se introducen alternativamente con un ritmo tal que la temperatura se mantenga por debajo de 10° y la mezcla sea neutra o ligeramente alcalina. La reacción se termina al cabo de 30 minutos. El pH final de la solución es neutro. La mezcla se diluye con hielo y agua, y luego se extrae con cloruro de metileno. El extracto se lava con agua, se seca y se concentra en vacío. El residuo gomoso se cristaliza en
20. una mezcla de éter/éter de petróleo. La 2-(alfa-bromo-propionamido)-5-clorobenzofenona se recristaliza en éter/éter de petróleo en forma de agujas incoloras, de punto de fusión 114-115°.
- 25.

E J E M P L O 3.

30. Una solución de 2 gramos de 2-bromoacetamido-5-nitrobenzofenona en 30 cc de dioxano se trató con 10 cc



263125

de una solución al 13% de amoníaco en metanol. Se dejó reposar la solución a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se la concentró en vacío a una temperatura de baño maría de 25°. El residuo se distribuyó entre 50 cc de éter y 50 cc de ácido clorhídrico 0,3-n. La solución etérea volvió a extraerse con 50 cc de ácido clorhídrico 0,3-n y los extractos ácidos combinados se filtraron y alcalinizaron con hidróxido amónico. El producto precipitado se filtró y se secó en vacío, para obtener la 2-aminoacetamido-5-nitro-benzofenona, que funde a 156-158° (descomposición). La recrystalización en cloroformo/éter dio agujas de color paja claro, que funden a 166-167° (descomposición).

La solución acjosa se neutralizó con ácido clorhídrico y, con el reposo, depositó cristales de color amarillo tostado de 7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-(1H)-ona.

Se calentó 2-aminoacetamido-5-nitrobenzofenona durante 5 minutos a 165-187°. El compuesto fundió, formó espuma y se resolidificó. Se disolvió la masa en cloroformo y se la decoloró con carbón. La solución clorofórmica se concentró en vacío y se trató con éter, para obtener 7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona cristalina.

El material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

A una solución de 7,26 gramos (30 mmol.) de 2-amino-5-nitrobenzofenona en 350 cc de benceno se añaden 2,8 cc (60 mmol.) de bromuro de bromoacetilo. Se sopla aire seco a través de la solución hasta haber eliminado



263125

5. todo el bromuro de hidrógeno. La solución bencénica se lava con agua hasta que las lavazas son neutras y luego se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. El residuo se cristaliza en una mezcla de benceno y éter de petróleo, para obtener 2-bromoacetamido-5-nitrobenzofenona en forma de agujas incoloras, que funden a 155-156°.

E J E M P L O 4.

10. Una solución de 2,03 gramos (5,6 mmol.) de 2-bromoacetamido-4-nitrobenzofenona en una mezcla de 100 cc de éter y 50 cc de una solución al 10% de amoníaco en metanol (peso/volumen) se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se concentró luego hasta sequedad en vacío con una temperatura de baño maría de 30°. El residuo se distribuyó entre éter y agua,
15. y se separó por filtración un poco de material insoluble. La solución éterea se secó sobre sulfato sódico y se concentró en vacío. El residuo se extrajo con benceno caliente para dejar material no disuelto, que fundió a 243° (descomposición). Las dos partidas de material insoluble se combinaron y se recrystalizaron en etanol después
20. de tratamiento con carbón, para obtener prismas incoloros de 8-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, que funden a 252° (descomposición).

25. El material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

30. Una solución de 2,2 gramos (9,1 mmol.) de 2-amino-4-nitrobenzofenona en 150 cc de benceno y 30 cc de éter se trata con 0,75 cc (9,1 mmol.) de bromuro de bromoacetilo. Después de 5 minutos de reposo, se lava la solución con 150 cc de agua y se repite la operación con



263125

ulteriores cantidades de bromuro de bromoacetilo y agua, hasta que desaparece el color amarillo de la solución. La capa orgánica se lava con agua, hasta que todas las lavas sales neutras, y luego se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. El residuo se cristaliza primeramente en hexano/éter y luego en hexano/cloroformo, para obtener 2-bromo-acetamido-4-nitrobenzofenona en forma de láminas de color de paja que funden a 120-121°.

5.

E J E M P L O 5.

10.

Una solución de 2,37 gramos (6,3 mmol.) de 2-(alfa-bromopropionamido)-5-nitrobenzofenona en 40 cc de dioxano y 10 cc de solución al 13% de amoníaco en metanol (peso/volumen) se dejó reposar durante 24 horas a temperatura ambiente. Se concentró la solución hasta sequedad en vacío y el residuo se distribuyó entre agua

15.

y una mezcla de éter/cloruro de metileno. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico, se la trató con carbón y luego se la concentró en vacío. El residuo se cromatografió en una columna de 10 gramos de alúmina, empleando primeramente un eluente de benceno/hexano, que eliminó el material de partida y la 2-amino-5-nitrobenzofenona. La columna se eluyó luego con éter, para obtener la 7-nitro-5-fenil-3-metil-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, que se aisló y fundió a 219-221°.

20.

25.

El material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

30.

Una solución de 2,25 gramos (9,3 mmol.) de 2-amino-5-nitrobenzofenona en 150 cc de benceno se trata con 2 cc (18,6 mmol.) de bromuro de alfa-bromopropionilo. Se sopla aire seco a través de la solución, durante una hora,



263125

5. hasta haber eliminado el bromuro de hidrógeno. Luego se concentra en vacío la solución y se cristaliza el residuo en éter. La 2-(alfa-bromopropionamido)-5-nitro-benzofenona se recrystaliza en una mezcla de cloroformo y hexano, para obtener agujas de color paja claro, que funden a 116-117°.

E J E M P L O 6.

10. Una solución de 3,2 gramos de 2-(2-bromo-N-alilacetamido)-5-clorobenzofenona en 25 cc de metanol y 30 cc de una solución al 21% de amoníaco en metanol se dejó reposar durante la noche a 25°C. Se concentró la solución en vacío (temperatura del baño maría, 20-25°C). Al residuo se añadieron 100 cc de éter y se separó por filtración la cantidad teórica de bromuro amónico. La solución etérea se trató con carbón durante 1 hora, se filtró
15. se concentró en vacío y el residuo se cristalizó en una mezcla de éter y éter de petróleo (1:9). Esto proporcionó la 1-alil-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, que funde a 97-100°. La recrystalización en hexano da racimos de prismas incoloros, que funden a 105-106°C.
- 20.

El material de partida puede prepararse de la manera siguiente:

25. Una solución de una mezcla de 231,5 gramos (1 mol) de 2-amino-5-clorobenzofenona y 231,5 gramos (1,2 moles) de cloruro de p-tolisulfonilo en 1 litro de piridina, se refluieron durante 1 1/2 horas. Luego se separan por destilación 5 cc de piridina y el residuo se vierte en agua y se agita hasta que está solidificada el producto de la reacción. El material sólido se separa por filtración y se disuelve en 600 cc de benceno hirviente,
- 30.

263125



- luego se convierte en la sal sódica por adición cuidadosa en 150 cc de una solución al 40% de hidróxido sódico. La agitación y el reflujo se prosiguen durante 1 hora, depositándose la sal sódica en forma de masa sólida, que por
5. ulterior agitación se convierte en una pasta de color crema. Se enfría la suspensión hasta 25°, se la filtra, se la lava con cinco porciones de 200 cc de benceno caliente y luego con tres porciones de 200 cc de agua. La sal sódica de la 2-(p-tolil-sulfonamido)-5-clorobenzofenona
10. se seca en vacío a 80°C, para obtener 348,5 gramos de un polvo de color crema. Después de recristalización en una mezcla de dimetilformamida y cloroformo, constituye agujas amarillentas, que funden a 298-299°C.
- Una suspensión de 31,5 gramos (76,8 mmol.) de la
15. sal sódica de 2-tosilamido-5-clorobenzofenona se refluje en 300 cc de acetonitrilo anhidro con 13,3 cc (18,7 gramos = 155 mmol.) de bromuro de alilo, durante 1 1/2 horas. La sal sódica, voluminosa y cremosa, pronto reacciona y se forma un fino precipitado blanco de bromuro sódico.
20. Este se separa por filtración y la solución incolora se concentra en vacío para obtener un aceite incoloro. Una solución de 25 gramos de este aceite en 40 cc de ácido acético glacial se añade a 300 cc de ácido sulfúrico al 70% a 105°C. Se agita la mezcla y se la calienta a 145°C
25. en el curso de 8 minutos. La solución límpida y oscura resultante se vierte sobre 2 litros de hielo triturado y se diluye con 1 litro aproximadamente de agua. El sólido gomoso se disuelve en 1,5 litros de éter y la capa etérea se lava con hidróxido sódico 1-n y luego con
30. agua. La solución etérea se seca, se concentra en vacío



263125

y el residuo se cristaliza en 75 cc de metanol, para obtener 2-alilamino-5-clorobenzofenona en forma de agujas amarillas, que funden a 75°. Después de cristalización en metanol, el material funde a 76-77°C.

5. Una solución de 3,07 gramos (11,3 mmol.) de 2-alilamino-5-clorobenzofenona en 100 cc de éter se trata con 1,1 cc (6 mmol.) de bromuro de bromoacetilo. La solución etérea se lava con 100 cc de agua. Esta operación se repite una vez más con 0,5 cc y luego por tres veces con 0,3 cc de bromuro bromoacético. Por último, la solución etérea se lava con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico y se concentra, para obtener 2-(bromo-N-alilacetamido)-5-clorobenzofenona incolora, que funde a 81-82°C. Por recristalización en hexano se obtienen prismas planos incoloros, que funden a 85-86°C.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 7.

- Una solución de 5,0 gramos de 2-(2-bromo-N-metilacetamido)-5-clorobenzofenona en 22,5 cc de metanol se añadió a 52,5 cc de una solución de amoníaco metanólico al 15% (peso/volumen). Esta mezcla se dejó durante 45 minutos a temperatura ambiente, se diluyó con 75 cc de metanol y se dejó reposar durante 2-1/4 horas más. Luego se diluyó la mezcla con unos 200 cc de agua y se extrajo con tres porciones de 100 cc de cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó para eximirla de amoníaco, se secó sobre sulfato sódico y se dejó reposar a temperatura ambiente con carbón durante dos horas. Luego se concentró la solución en vacío hasta constituir un aceite. El residuo se cristalizó en 25 cc de éter, obteniéndose 7-cloro-1-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-(1H)-
- 20.
- 25.
- 30.



263125

-ona; punto de fusión, 125-126° (láminas incoloras).

El material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

- Parte de la sal sódica descrita en el Ejemplo 6
5. se disuelve en hidróxido sódico 0,2-n caliente. Se enfría la solución, se la filtra y se la acidifica con ácido clorhídrico diluído. Se deja que el precipitado solidifique, se le separa por filtración, se le lava con agua y se le recrystaliza en etanol, para obtener, en
10. rendimiento casi cuantitativo, agujas de 2-(p-tolilsulfonamido)-5-clorobenzofenona, que funden a 120-121°.
- Una solución de 15,5 gramos (0,0413 moles) de 2-(p-tosilamido)-5-clorobenzofenona en 200 cc de tolueno se seca, eliminando por destilación 50 cc de tolueno.
15. Se enfría la solución hasta 65° y se añaden 11,5 cc de una solución de 10 gramos de sodio en 100 cc de metanol. La solución amarilla, límpida, deposita rápidamente la sal sódica, de color cremoso. Se separa por destilación el metanol y la mezcla reaccional se refluje 1 1/2 horas para asegurar la formación completa de la sal sódica. Se eliminan por destilación unos 10 cc de tolueno al final del período de reflujo, para eliminar todo el metanol restante. A la mezcla reaccional se añaden 4,6 cc (0,066 moles) de sulfato de dimetilo y se prosigue la agitación y el reflujo durante 1 hora y 20 minutos. El exceso de sulfato de dimetilo se destruye refluendo con 100 cc de hidróxido sódico 3-n durante 1 1/2 horas. Se enfría la mezcla y se separa la capa orgánica, que luego se lava con agua y se concentra en vacío. El residuo se cristaliza
25. en una mezcla de benceno y éter de petróleo, para obte-
- 30.

263125



ner la 2-(N-metil-p-tolilsulfonamido)-5-clorobenzofenona, en forma de agujas incoloras que funden a 150°C. Después de cristalización en etanol, el producto funde a 151-152°C.

5. A 200 cc de ácido sulfúrico al 70% calentado a 105°C se añaden 10 gramos de 2-(N-metil-p-tolilsulfonamido)-5-clorobenzofenona. Se prosigue el calentamiento y se agita la mezcla hasta que se produce una solución límpida. Esto requiere unos 8 minutos y el calentamiento se interrumpe a 145°C. La solución límpida se vierte sobre 1 litro de hielo triturado y se diluye con agua. El producto reaccional, amarillo, se separa por filtración, se lava perfectamente con agua y se seca. Por recristalización en metanol se obtienen prismas amarillos (punto de fusión, 93-94°) o agujas que funden a 95-96° de 2-metil-
10. -amino-5-clorobenzofenonas.
15. Una solución de 24,5 gramos (0,1 mol) de 2-metil-amino-5-clorobenzofenona en 100 cc de éter, se mezcla con 5,5 cc (0,06 moles) de bromuro de bromoacetilo. Se deja reposar la mezcla durante 5 minutos y luego se la lava con 100 cc de agua. Después de separación, se repite la operación con 2,2 cc (0,025 moles) de bromuro de bromoacetilo y a continuación con porciones menores, hasta que el color amínico amarillo ha desaparecido prácticamente y las ulteriores adiciones de agente acilante
20. no causen variaciones perceptibles en el color. Se emplea un total de 0,18 moles de bromuro de bromoacetilo. La capa etérea se seca y se concentra en vacío. El aceite se trata con agua (para destruir el bromuro de bromoacetilo no reaccionado) y hexano. Los cristales formados se separan por filtración, se lavan con agua y luego con
- 25.
- 30.



263125

hexano hasta que resultan incoloros, para obtener un producto que funde a 95-96°. La 2-(2-bromo-N-metilacetamido)-5-clorobenzofenona obtenida se cristaliza en una mezcla de éter y éter de petróleo para obtener prismas incoloros que funden a 95-96°.

5.

EJEMPLO 8:

Una solución de 2,27 gramos (5,14 mmol.) de 2-(2-bromo-N-bencilacetamido)-5-clorobenzofenona en 120 cc de éter y 60 cc de una solución al 30% peso/volumen de amoníaco en metanol, se dejó reposar durante 18 horas a temperatura ambiente. La solución resultante, ligeramente amarilla, se concentró en vacío con una temperatura de baño inferior a 25°C. El residuo se distribuyó entre 100 cc de éter y 100 cc de agua. La solución etérea se secó sobre sulfato sódico y se concentró, con lo que se obtuvo 1-bencil-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, casi incolora, que funde a 173-174°C.

10.

15.

El material de partida puede producirse de la manera siguiente:

20.

Una mezcla de 61,2 gramos (0,2 moles) de la sal sódica de 2-(p-tolilsulfonamido)-5-clorobenzofenona, 30 cc (0,24 moles) de cloruro de bencilo y 0,5 gramos de yoduro sódico se refluxe con agitación en 250 cc de acetonitrilo. Al cabo de 4 horas. la sal sódica, voluminosa ya amarilla, se ha cambiado en un fino precipitado blanco de cloruro sódico. Se prosigue al reflujo durante una hora más y luego se separa por filtración el cloruro sódico y se concentra la solución en vacío. El residuo se disuelve en éter y se lava con agua para eliminar todas las sales minerales. La solución etérea se seca

25.

30.



263125

- y se concentra parcialmente, con lo que se obtiene grandes prismas incoloros que funden a 116-117°. La cristalización en hexano/éter da prismas incoloros de 2-(N-bencil-p-tolilsulfonamido)-5-clorobenzofenona, que funde a 116-118°C.
- 5.
- 20 gramos del material obtenido se añaden con agitación a 600 cc de ácido sulfúrico al 70%, a 105°, y se remonta la temperatura hasta 145° en el curso de 10 minutos. Luego se vierte la mezcla reaccional sobre 1,5 litros de hielo triturado y el sólido gomoso que se precipita se recoge en éter. La solución etérea se lava con solución de carbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío para obtener un aceite amarillo. Este cristaliza en etanol para obtener 2-bencilamino-5-clorobenzofenona. La recristalización en etanol da prismas amarillos que funden a 86-87°C.
- 10.
- 15.
- Una solución de 3,22 gramos (10 mmol.) de 2-bencilamino-5-clorobenzofenona en 100 cc de éter, se trata con 0,54 cc (6 mmol.) de bromuro de bromoacetilo. Después de 2 a 3 minutos de reposo, la solución etérea se lava con 100 cc de agua. Esta operación se repite primeramente con 0,36 cc (4 mmol.) y luego con tres porciones de 0,18 cc (2 mmol.) de bromuro de bromoacetilo. A continuación se lava perfectamente con agua la solución etérea y cristaliza una primera partida, que funde a 159-160°. Una segunda partida, que funde a 152-154°, se obtiene concentrando la solución etérea. Por recristalización en mezcla de cloroformo/hexano se obtienen prismas incoloros de 2-(2-bromo-N-bencilacetamido)-5-clorobenzofenona, que fun-
- 20.
- 25.
- 30.



den a 159-160°C.

283125

E J E M P L O 9.

5. 5,0 gramos de 2-bromoacetamido-5-trifluorometil-benzofenona se disolvieron en 150 cc de éter anhidro y se añadieron, en un período de 1 hora, con agitación, a 50 cc de amoníaco líquido seco. La solución resultante se agitó durante 5 horas a la temperatura de reflujo del amoníaco, empleando un condensador de hielo seco/acetona. Este se substituyó luego por un condensador corriente
10. de agua y se dejó destilar en amoníaco durante la noche. La suspensión resultante, después de 5 días de reposo a temperatura ambiente, se elaboró para obtener 2-aminoacetamido-5-trifluorometil-benzofenona bruta. La cristalización en 6 cc de benceno y 15 cc de hexano dio un producto puro, que funde a 97-99°C.
15. 1,00 gramos del material obtenido, en 10 cc de piridina, se refluó durante 2 horas. La evaporación del disolvente y la cristalización del residuo en benceno/hexano proporcionaron prismas incoloros de 5-fenil-7-trifluorometil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, que funden a 205-206°C.
20. El derivado bromoacético empleado como material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:
25. 80 gramos de nitrito sódico se añaden lentamente con agitación, a 460 cc de ácido sulfúrico concentrado. Después de calentar hasta 70°C, se obtiene una solución límpida. Esta solución se enfría y se le añade lentamente a temperatura entre 10 y 20°, 200 gramos de 2-cloro-5-trifluorometil-anilina. Se agita la mezcla reaccional durante 1 hora a 20° y luego se la vierte sobre una mezcla de 200 gramos de cloruro sódico y 1,6 kg de hielo.
30. Se extrae por filtración el exceso de cloruro sódico. Se



233125

- añade al filtrado una solución de 280 gramos de cloruro de zinc en 300 cc de agua y a continuación precipita una sal doble de cloruro de zinc del correspondiente compuesto diazónico. Después de reposar durante la noche a 0°,
5. la sal doble se extrae por filtración y se lava con una solución de sal saturada fría.
- A una solución de 120 gramos de cianuro sódico y 72 gramos de cianuro cúprico en 300 cc de agua se añaden con agitación y enfriamiento por hielo, 291 gramos
19. de la sal doble de cloruro de zinc, húmeda. Después de la adición de 24 gramos de carbonato sódico, se agita la mezcla primeramente durante 1 hora a 20° y luego a 70° durante 1/2 hora más. Se enfría la mezcla reaccional y se la extrae con éter para obtener 2-cloro-5-trifluorometil-benzonitrilo bruto. El producto se purifica por
15. destilación al vapor y cristalización de la parte orgánica del destilado en hexano, para obtener el compuesto puro que funde a 39-40°.
- A una solución de bromuro fenílico de magnesio preparada a base de 9,5 gramos de magnesio, 58,5 gramos
20. de bromobenceno y 500 cc de éter anhidro, se añade con agitación una solución de 39 gramos de 2-cloro-5-trifluorometil-benzonitrilo en 200 cc de benceno. Se extraen por destilación 400 cc de disolvente y luego se refluje
25. la mezcla reaccional durante 16 horas. El complejo Grignard se descompone con 40 gramos de cloruro amónico y 200 gramos de hielo. Luego se extrae la mezcla con benceno. De la solución bencénica se precipita clorhidrato de imina de 2-cloro-5-trifluorometil-benzofenona por
30. adición de 40 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se



263125

extrae el producto por filtración, se le lava con benceno y se le seca en vacío; punto de fusión, 248-251°.

5. 60 gramos de clorhidrato de imina de 2-cloro-5-trifluorometil-benzofenona se refluyen durante la noche con una mezcla de 300 cc de tolueno y 300 cc de ácido sulfúrico al 25%, mientras se agita. Se separa la capa toluénica, se lava con agua, se seca, se concentra en vacío y se cristaliza el residuo en hexano, para obtener 10. 2-cloro-5-trifluorometil-benzofenona pura, de punto de fusión 39-40°.

15. 50 gramos de 2-cloro-5-trifluorometil-benzofenona y 500 cc de amoníaco acuoso concentrado se hacen reaccionar en recipiente cerrado durante 10 horas a 140°, en presencia de 10 gramos de catalizador de cloruro cúprico. El producto de la reacción se extrae con éter. El extracto etéreo se concentra en vacío, se disuelve el residuo en hexano y se le purifica por cromatografía empleando una cantidad 10 veces mayor de alúmina neutra (actividad Brockmann, estado II). La elución con 20. una mezcla de hexano-éter (1:1) y la evaporación del disolvente dan 2-amino-5-trifluorometil-benzofenona, que se recrystaliza en hexano para obtener cristales amarillos, de punto de fusión 81-82°.

25. 26,5 gramos de 2-amino-5-trifluorometil-benzofenona se disuelven en 250 cc de éter anhidro y 7,9 cc de piridina. La solución resultante se agita y enfría a 0°C y luego se trata, en un período de 30 minutos, con una solución de 23,2 gramos de bromuro de bromoacetilo en 50 cc de éter anhidro. Después de agitar durante otra 30. media hora a 0°C, la suspensión resultante se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y se acaba de elabo-

263125



rar. Se obtienen 39,2 gramos de un aceite. La cristalización en 60 cc de benceno y 90 cc de hexano proporciona una primera partida de 2-bromoacetamido-5-trifluorometil-benzofenona, en forma de agujas que funden a 102-103°C.

5. Del agua madre puede obtenerse una segunda partida, que funde a 98-100°C. La recrystalización en benceno/hexano da una muestra analítica, que funde a 103-104°C.

E J E M P L O 10.

10. A una solución de 5,0 gramos de 2-amino-2'-trifluorometil-benzofenona en 25 cc de éter anhidro, enfriada a 0°C, se añadieron con agitación 1,7 cc de bromuro de bromoacetilo; se desarrolló una precipitación y el color amarillo de la solución se desvaneció gradualmente. La suspensión, que contenía 2-bromoacetamido-2'-trifluorometil-benzofenona (no aislada), se agitó durante media hora a 0°C y durante dos horas a temperatura ambiente. Después de eso se condensaron en el matraz, por introducción de gas amoníaco y empleando un condensador eficaz de hielo seco-acetona, 25 cc de amoníaco líquido. La mezcla resultante se agitó y reflujo (punto de ebullición del amoníaco líquido) durante 3 horas. Después de retirar el condensador, se dejó evaporar el amoníaco hasta el día siguiente. La mezcla reaccional se extrajo con éter (habiéndose lavado las capas etéreas por 3 veces con agua) y proporcionó la 2-amino-2'-(2-trifluorometilbenzoil)-acetanilida bruta, que funde a 139-141°C. La recrystalización en una mezcla de 15 cc de benceno y 15 cc de hexano dio el producto puro, que funde a 141-142°C (láminas rómicas, incoloras).



21- 263125

- 3,0 gramos del producto así obtenido se calentaron en un tubo abierto a 200-205°C, durante 15 minutos, empleando un baño de aceite. Se separó agua. Al enfriar, se obtuvo un cristal pardo que, por cristalización en una mezcla de metanol y éter, dio 5-(2-trifluorometilfenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona bruta, que funde a 182-185°. El licor madre se evaporó hasta sequedad, se disolvió en benceno y se cromatografió sobre 60 gramos de alúmina neutra (actividad de grado III, p.e. con 6% de agua). La elución con benceno (300 cc) dio un producto que pudo cristalizarse para obtener algo del material de partida. Luego pudo eluirse, con una mezcla (1:1) de benceno/éter (400 cc), un producto bruto. Este, por cristalización en éter/hexano, dio la 5-(2-trifluorometilfenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona pura, que funde a 187-188° (prismas casi incoloros).
- 7,3 gramos de 5-(2-trifluorometilfenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona se disolvieron a 0° en 58,4 cc de ácido sulfúrico concentrado. A esta mezcla se añadieron con agitación, en un período de unos 15 minutos, 3,22 gramos de nitrato potásico. Después de mantener la mezcla reaccional a 0° durante 30 minutos, se la dejó reposar durante una hora a 25°. Por último, se la calentó hasta 50° durante 3 horas. Después de reposar durante la noche a 25°, la solución amarilla se vertió sobre 250 gramos de hielo y el precipitado obtenido se filtró y se lavó por completo con solución diluida de hidróxido amónico, con ácido acético diluido y con agua. La cristalización en acetona/benceno del producto bruto así obtenido proporcionó la 7-nitro-5-(2'-trifluorometilfenil)-3H-1,4-



benzodiazepin-2(1H)-ona, que funde a 233-235° (micro-cristalina, ligeramente teñida de color anaranjado).

Del agua madre y del filtrado, pudo obtenerse una segunda partida; punto de fusión, 231-233°. Se preparó una

5. muestra analítica por recristalización en acetona/metanol. Se obtuvieron prismas ligeramente amarillentos (hexagonales), que funden a 233-234°.

La 2-amino-2'-trifluorometil-benzofenona empleada como material de partida puede producirse de la manera siguiente:

10.

Se prepara de la manera ordinaria, una solución de bromuro o-trifluorometil-fenílico de magnesio a base de 50,0 gramos de trifluoruro o-bromo-benzoico, 5,55

15.

gramos de magnesio y 110 cc de éter anhidro. Esta solución se añade, con agitación a 20°C y en un período de 3 horas, a una solución de 33,0 gramos de 2-metil-4H-

20.

-3,1-benzoxazin-4-ona en 300 cc de cloruro de metileno. La solución resultante, oscura pero límpida, se deja a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se vierte sobre una mezcla de 50 gramos de cloruro amónico y 600

25.

gramos de hielo triturado. La extracción con éter da un producto de reacción bruto que se hidroliza directamente refluyéndolo durante una hora en una mezcla de 240 cc de etanol y 240 cc de hidróxido sódico 3-n. Después de reposar durante la noche, la mezcla reaccional se extrae con éter. La capa etérea se lava con agua y se concentra en vacío, con lo que se obtiene un aceite. Este se purifica en dos porciones por cromatografía sobre una cantidad 20 veces mayor de alúmina neutra (actividad de grado III; p.e. con 6% de agua). La elución con éter da

30.



23-263125

petróleo (60-70°C) y una mezcla de éter de petróleo (60-70°C) y éter (9:1), seguida por cristalización en una mezcla de éter y hexano, proporciona 2-amino-2'-trifluorometil-benzofenona, que funde a 94-96° (prismas amarillos).

5.

E J E M P L O 11.

10. 11,64 gramos de 2-amino-2',5-bis-(trifluorometil)-benzofenona disueltos en 56 cc de éter anhidro y 2,84 cc de piridina, se trataron a 0°C con 3,0 cc de bromuro de bromoacetilo. Se produjo precipitación inmediata que contenía el derivado 2-bromoacetamido, que no fue aislado. Después de agitar la mezcla reaccional, primeramente durante 1 hora a 0°C y luego durante 3 horas a 25°C se introdujeron en el matraz de reacción 50 cc de amoníaco líquido empleando un condensador de hielo seco/acetona.
15. Después de agitar durante 3 horas a temperatura de reflujo del amoníaco líquido, el condensador de hielo seco se substituyó por un condensador corriente y se dejó que el amoníaco se evaporara durante la noche. Se obtuvo un producto de reacción bruto, oleoso, de la manera ordinaria. Este producto se disolvió en una mezcla de 50 cc de benceno y 50 cc de hexano y se cromatografió en 280 gramos de óxido de alúmina (actividad de grado III). El material de partida se regeneró empleando por tres veces 300 cc de mezcla benceno/hexano (1:1) como eluente. Luego se eluyó con benceno puro, seguido por éter, la 2-aminoacetamido-2',5-bis-(trifluorometil)-benzofenona. La cristalización en benceno/hexano dio un producto que funde a 102-106°C. Se preparó una muestra analítica por recristalización en benceno/hexano; resultaron prismas cúbicos, ligeramente ama-
- 20.
- 25.
- 30.

263125



rillos, que funden a 108-109°C.

- 3,33 gramos del material así obtenido se calentaron en un tubo abierto a 210°C durante 30 minutos, empleando baño de aceite. (La temperatura del material de reacción de unos 203-205°C). Al principio, el material fundido burbujeó fuertemente, a causa del agua desdoblada durante la deshidratación. El desprendimiento de gas cesó casi por completo al cabo de 30 minutos. Después de enfriamiento, se obtuvo un vidrio. Este se disolvió en benceno caliente y se cromatografió sobre 100 gramos de alúmina (actividad de grado III). La elución con tres porciones de benceno de 100 cc dio un aceite que se desechó. La elución con una mezcla de benceno/éter (1:1) proporcionó un material oleoso, que cristalizó fácilmente con la adición de unas gotas de benceno. Ulteriormente se le purificó disolviendo en éter y extrayendo con ácido clorhídrico l-n. El extracto etéreo se cristalizó luego en una pequeña cantidad de éter y se obtuvo la 2',5-bis-(trifluorometil)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, en dos fracciones, que funden a 224-226°C y 223-225°C. Una muestra analítica, preparada por recristalización en benceno/hexano, fundió a 226-227°C. (Láminas incoloras.)

- El material de partida puede prepararse de la manera siguiente:

- 100,0 gramos de 2-cloro-5-trifluorometil-benzonitrilo se agitan y refluyen durante una hora en una solución preparada a base de 200 gramos de hidróxido sódico y 400 cc de agua. Después de enfriar, la suspensión se diluye con 2 litros de agua y se extrae con éter pa-



263125

- ra obtener un aceite rojo, neutro, que se desecha. La capa acuosa alcalina se acidifica luego (al rojo Congo) con ácido sulfúrico y se extracta con éter. Se obtiene un material sólido, bruto, que funde a 82-83°C. Este
5. se calienta con 300 cc de hexano a 60°C durante 10 minutos y luego se enfría a 0°C. Después de filtración en un embudo de succión, se obtiene ácido 2-cloro-5-trifluorometilbenzoico, que funde a 91-94°C. La recristalización en hexano da una muestra analíticamente pura, de láminas incoloras, que funden a 93-94°C.
10. Una mezcla de 100,0 gramos de ácido 2-cloro-5-trifluorometil-benzoico y 340 cc de cloruro de tionilo se agita y se refluje durante 4 horas. Después de evaporación del reactivo en vacío, el ácido bruto 2-cloro-5-trifluorometil-benzoico se fracciona en vacío empleando una columna Vigreux de 15 cm; punto de ebullición, 59-61°C/1 mm (líquido incoloro).
15. Primeramente se prepara de la manera usual una solución de bromuro o-trifluorometil-fenílico de magnesio, empleando 13,5 gramos de doladuras de magnesio, 255,0 cc de éter anhidro y 122,5 gramos de trifluoruro o-bromobenzoico. Luego, en un período de 30 minutos, se añade, con agitación a 20°C a la solución Grignard, una solución de 120,0 gramos de cloruro del ácido 2-cloro-
20. -5-trifluorometil-benzoico en 1 litro de benceno. Después de agitar durante 30 minutos más a 20°C, se separa por destilación una parte del disolvente, es decir, todo el éter, hasta que la temperatura de destilación alcanza los 78°C. Seguidamente se refluje la mezcla reaccional durante
25. 3 horas. Se la deja a temperatura ambiente hasta el
- 30.



283125

- día siguiente y luego se la vierte sobre una mezcla de 100 gramos de cloruro amónico y 500 gramos de hielo. Después de una hora de reposo, se extrae con éter. Las capas etéreas se lavan con agua, con hidróxido sódico 3-n
5. y otra vez con agua. La evaporación del disolvente en vacío, después de secar sobre sulfato sódico, da un aceite, que se purifica en 2 porciones por cromatografía, sobre un total de 2,4 Kg de óxido de aluminio (actividad de grado II). La elución con hexano (25,4 litros en total) y mezcla (6 litros en total) de éter/hexano (9:1 y 4:1) proporciona 2-cloro-2',5-bis-(trifluorometil)-benzofenona. Esta se recristaliza en 200 cc de hexano (punto de fusión, 48-50°C). La recristalización en hexano da una muestra analíticamente pura (agujas incoloras), que funden a 49-50°C.
- 10.
15. Una mezcla constituida por 50,0 gramos de 2-cloro-2',5-bis-(trifluorometil)-benzofenona, 300 cc de dioxano, 300 cc de hidróxido amónico concentrado (58% de NH_4OH , correspondiente a 28-30% de NH_3) y 5 gramos de cloruro cuproso se calienta a 140°C durante 10 horas en una autoclave. La mezcla reaccional se extrae con éter y se obtiene un aceite. Este se purifica de la manera siguiente: el producto de reacción bruto se disuelve en 800 cc de hexano, filtrado por algodón a un matraz Erlenmeyer de 2 litros, colocado en baño de hielo. Se añaden 200 cc de ácido sulfúrico al 50% (en peso) y se deja la mezcla en agitación durante 30 minutos. Esto origina una voluminosa precipitación (amina-sulfato) que se recoge por succión en un embudo de vidrio sinterizado. El material sólido así obtenido se introduce en 200 cc de hidróxi-
- 20.
- 25.
- 30.



283125

5. do sódico 3-n para obtener la amina libre. Este se extrae con éter de la manera ordinaria, se obtiene un aceite que se purifica alteriormente disolviéndolo en 500 cc de hexano y filtrándolo por 50 gramos de óxido de aluminio (actividad de grado I). La columna se lava por tres veces con 100 cc de hexano cada vez. Los eluentes hexánicos se combinan, se concentran hasta unos 80 cc y se mantienen hasta el día siguiente a 0°C. De esta manera se obtienen prismas de color amarillo claro de 2-amino-2',5-bis-(trifluorometil)-benzofenona, que funde a 75-76°C. La recristalización en hexano da una muestra analíticamente pura que funde a 76-78°C.

EJEMPLO 12.

15. 2,8 gramos de 2-bromoacetamido-6-cloro-benzofenona bruta se disolvieron en 125 cc de amoníaco al 16% (peso/volumen) en metanol y se mantuvieron 18 horas a temperatura ambiente. Luego se concentró la mezcla reaccional en vacío, hasta sequedad, y el residuo se distribuyó entre agua y benceno. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y luego se evaporó el disolvente en vacío, quedando un residuo que se disolvió en 25 cc de benceno/hexano (1:1) y se paso por una columna de 15 gramos de alúmina (actividad de grado I, neutra). El producto se eluyó de la columna con benceno/etanol (95:5) y se cristalizó con benceno, con lo que se obtuvo 6-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; punto de fusión, 234-239°C.
20. La recristalización del acetato de etilo elevó el punto de fusión a 244-245°C.

30. El material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:



263125

5. Se refluye durante 1 hora una solución de 75 gramos de ácido 2-acetamido-6-clorobenceno en 300 cc de anhídrido acético. Luego se concentra la mezcla reaccional hasta sequedad, en vacío, y el residuo se cristaliza en una mezcla de benceno y hexano, para obtener 5-cloro-2-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona, de punto de fusión 142-147°. La recrystalización en benceno/hexano eleva el punto de fusión a 143,5-146°.
10. Un reactivo Grignard preparado a base de 23,6 gramos de bromobenceno y 3,9 gramos de magnesio en 400 cc de éter se añaden lentamente a una suspensión, enfriada por hielo, de 29,3 gramos de 5-cloro-2-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona en 450 cc de benceno y 150 cc de éter. La suspensión, de color pardo, vira gradualmente a un amarillo tostado. Se agita la reacción durante 1 hora en baño de hielo, después de terminada la adición de reactivo Grignard, y seguidamente se la agita durante otra hora más a temperatura ambiente. Después de templar a 0° en baño de hielo y sal, se descompone el complejo magnésico por
15. adición cuidadosa de 250 cc de ácido clorhídrico 2-n. Se separa por filtración un sólido blanco. La capa orgánica se separa y se lava consecutivamente con agua, hidróxido sódico diluido y agua; luego se seca sobre sulfato sódico y se elimina el disolvente por destilación en vacío.
20. El aceite residual de 2-acetamido-6-clorobenzofenona bruta se hidroliza por reflujo durante 3 horas en 500 cc de etanol y 250 cc de ácido clorhídrico 6-n. Después de concentración en vacío hasta sequedad, el residuo blanco, cristalino, se mezcla con agua, se alcaliniza con amoníaco y se extrae con benceno. Se obtiene un sólido de color
- 25.
- 30.



27- 263125

anaranjado y después de la evaporación del benceno. La cristalización en hexano da 2-amino-6-clorobenzofenona, de punto de fusión 101-102,5°. La recristalización no altera el punto de fusión.

5. Una solución de 10,6 gramos de 2-amino-6-clorobenzofenona en 400 cc de éter se enfría en baño de hielo y se agita con 100 cc de agua. Mientras se mantiene la temperatura a 0-5°, se añaden lentamente 9,25 gramos de bromuro bromoacético y se mantiene la mezcla ligeramente alcalina por adición simultánea de hidróxido sódico l-n. Se prosigue la agitación durante 15 minutos después de terminada la reacción. Seguidamente se diluye la mezcla reaccional con 250 cc de benceno, se separa la capa orgánica y se la lava con agua. El disolvente se evapora en vacío después de secado sobre sulfato sódico, con lo que quedan 15,5 gramos de un residuo viscoso de color anaranjado. La cristalización en una mezcla de acetato de etilo y hexano da 2-bromoacetamido-6-clorobenzofenona; punto de fusión 97-98°. La ulterior cristalización no altera el punto de fusión.
- 10.
- 15.
- 20.

E J E M P L O 13.

- Una solución de 2,0 gramos de 2-bromoacetamido-3-clorobenzofenona en 75 cc de amoníaco al 20% (peso/volumen) en metanol, se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 horas. El residuo, después de evaporación en vacío hasta sequedad, se distribuyó entre benceno y agua. Se separó por filtración el material insoluble y la capa bencénica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se la concentró en vacío hasta sequedad. El residuo se cristalizó por dos veces con benceno/hexano, para obtener
- 25.
- 30.



30- 263125

9-cloro-5-metil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; punto de fusión, 174-175,5°.

El material de partida puede prepararse de la manera siguiente:

5. A una solución de 2,0 gramos de 2-amino-6-clorobenzofenona en 100 cc de benceno, se añaden 2,6 gramos de bromuro bromoacético y la mezcla reaccional se calienta en reflujo durante dos horas. El color amarillo primitivo de la solución desaparece y se desprende ácido bromhídrico. Después de enfriar, se lava la solución bencénica con hidróxido sódico diluido, frío, y agua y luego se seca y se concentra en vacío hasta sequedad. El residuo se cristaliza en benceno/hexano para obtener 2-bromoacetamido-3-clorobenzofenona; punto de fusión 129-130°. No hay cambio en el punto de fusión al recristalizar.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 14.

20. 4,2 gramos de 2-(2-bromo-acetamido)-2',5-diclorobenzofenona se disolvieron en 75 cc de tetrahidrofurano en un matraz de tres cuellos, equipado con agitador, tubo de admisión de gas y condensador de hielo seco. Se añadió amoníaco líquido y se reflujo durante varias horas. Se agitó la solución durante la noche y se dejó evaporar el exceso de amoníaco. Se eliminaron en vacío el tetrahidrofurano y el amoníaco y se trató con agua el residuo causando la precipitación de cristales de 2-(2-amino-acetamido)-2',5-diclorobenzofenona, que después de recristalización en metanol fundió a 122-124°.
- 25.

30. 1,2 gramos de 2-(2-amino-acetamido)-2',5-diclorobenzofenona se refluieron en 50 cc de piridina durante



31-263125

5. 17 horas. Después de evaporación de la piridina en vacío, se trató el residuo con éter y agua. Una vez lavado y concentrado el extracto etéreo, se obtuvieron, después de cristalización en metanol, cristales de 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona (punto de fusión, 199-201°).

La 2-(2-bromo-acetamido)-2',5-diclorobenzofenona empleada como material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

10. 600 gramos de cloruro de *o*-clorobenzoylo se calientan a 110° en un matraz de tres cuellos y 5 litros de capacidad, equipado con termómetro, agitador mecánico y condensador de reflujo. Se añaden con agitación 175 gramos de *p*-cloroanilina. Luego se calienta la mezcla hasta 180° y se agregan 230 gramos de cloruro de zinc. Se eleva entonces gradualmente la temperatura hasta 220-230° y se la mantiene en ese punto hasta que cesa el desprendimiento de ácido clorhídrico (1-2 horas). Después de enfriar hasta 120°, se añade agua con precaución y se calienta la mezcla en reflujo. La capa de agua caliente se decanta y se repite este procedimiento dos o tres veces.

25. La masa parda, insoluble en agua, se calienta por último con una mezcla de 350 cc de agua, 500 cc de ácido acético y 650 cc de ácido sulfúrico concentrado y se calienta en reflujo durante 17 horas. Después de enfriar, se vierte la solución homogénea, de color oscuro, en agua helada, se extrae la mezcla con éter y el extracto etéreo se neutraliza con hidróxido sódico 2-n. La concentración



263125

de la solución etérea y la adición de una pequeña cantidad de éter de petróleo proporciona cristales amarillos de 2-amino-2',5-diclorobenzofenona (punto de fusión, 85-88°).

5. La recristalización en éter/éter de petróleo da el compuesto puro; punto de fusión, 88-89°.

10. 100 gramos de 2-amino-2',5-diclorobenzofenona se tratan con 100 gramos de bromuro bromoacético en 500 cc de benceno. Al cabo de unas horas, se lava la mezcla reaccional con solución de bicarbonato sódico y agua. Se filtran los cristales que se han separado de la solución bencénica y se recoge una partida adición después de concentrar el agua madre. La 2-(2-bromo-acetamido)-2',5-diclorobenzofenona obtenida funde a 120-136°. La recristalización en benceno da la sustancia pura; punto de fusión, 136°.

15. E J E M P L O 15.

20. Se mantuvo durante la noche a temperatura ambiente una solución de 5,6 gramos de 2-bromoacetamido-4-metoxibenzofenona en 250 cc de amoníaco al 20% (peso/volumen) en metanol. Después de eliminar el disolvente en vacío, se distribuyó el residuo entre benceno y agua. La capa bencénica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta sequedad en vacío. El residuo cristalizó en benceno/hexano para dar un producto que funde a 173-175°. La cristalización en acetona/hexano dio 8-metoxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; punto de fusión, 190-191,5°.

25. El material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

30. Una solución de 16,5 gramos (0,1 mol) de aceto-m-anisidina y 17,5 gramos (0,125 moles) de cloruro de benzoilo en 95 cc de bisulfuro de carbono se enfría a 7° en



75-263125

- baño de hielo y se añaden lentamente, en porciones, 19 gramos (1,4 moles) de cloruro de alumina anhidro. Cuando la mitad aproximadamente del cloruro de alumina ha sido añadido empieza a separarse un complejo de cloruro de alumina verde y viscoso. Se calienta la mezcla reaccional a 35° y se añade el resto del cloruro de alumina. En este punto, el precipitado verde oscuro impide la agitación. Se decanta el bisulfuro de carbono en el material viscoso y se le desecha. Luego se descompone el residuo con hielo y ácido clorhídrico diluido. La capa oleosa que se separa se extrae con benceno y la capa bencénica se lava con ácido clorhídrico diluido, con agua y luego por dos veces con hidróxido sódico diluido y agua. A continuación del secado sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente en vacío y queda un residuo viscoso. La recrystalización en benceno/hexano da 4-acetamido-2-metoxibenzofenona, que se desecha.
- El agua madre de benceno/hexano se concentra hasta sequedad y el residuo se cristaliza en etanol acuoso para obtener 2-acetamido-4-metoxibenzofenona; punto de fusión 116-117°. (El compuesto se menciona en la literatura, pero no ha sido aislado). La ulterior cristalización en etanol diluido eleva el punto de fusión a 118-119,5°.
- 6,5 gramos de 2-acetamido-4-metoxibenzofenona se hidrolizan por reflujo durante 3 horas con 200 cc de etanol y 100 cc de ácido clorhídrico 6-n. Luego se concentra la mezcla hasta sequedad en vacío, se suspende el residuo en 50 cc de agua y 200 cc de éter y se alcaliniza ligeramente con hidróxido sódico. Luego se enfría la mezcla reaccional a 8-10° y se añaden lentamente 2,3 cc de bromuro bromoacético, mientras se mantiene la
5.
10.
15.
20.
25.
30.



10123

mezcla ligeramente alcalina por la adición de hidróxido
sódico l-n. A continuación se separa la capa orgánica,
se la diluye con benceno y se la seca sobre sulfato sódico.
Después de evaporación del disolvente en vacío, se
5. cristaliza el residuo en benceno/hexano, para obtener
2-bromoacetamido-4-metoxi-benzofenona; punto de fusión,
106-107,5°. La ulterior recristalización no altera el
punto de fusión.

E J E M P L O 16.

10. Se agitó durante 24 horas, a temperatura ambiente,
una suspensión de 3,7 gramos de 5-bromo-2-bromoaceta-
mido-4-metoxibenzofenona en 200 cc de amoníaco al 20%
(peso/volumen) en metanol. Se separó por filtración el
material insoluble. Varias recristalizaciones en benceno
15. o cloruro de metileno/hexano dieron 5-bromo-2-aminoaceta-
mido-4-metoxibenzofenona, que fundió a 161-163°, resolidi-
ficó a 165-168° y luego volvió a fundir a 248-251°.

El filtrado de amoníaco metanólico obtenido se
concentró en vacío hasta sequedad. El residuo se crista-
lizó en etanol diluido para obtener 1,25 gramos de 7-bro-
20. mo-8-metoxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de
punto de fusión 248-252°. La recristalización en bence-
no/hexano dio el producto puro; punto de fusión, 260,5-
-261,5°.

25. 75 mg de 5-bromo-2-aminoacetamido-4-metoxibenzo-
fenona se calentaron en baño de aceite a 200° por varios
minutos. El material fundió a unos 160° y se resolidificó
a 180°. La cristalización en una mezcla de benceno y hexa-
no dio 7-bromo-8-metoxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-



33 263125

-ona; punto de fusión, 249,5-251,5°.

La 5-bromo-2-bromoacetamido-4-metoxibenzofenona empleada como material de partida puede producirse de la manera siguiente:

5. Una solución de 5,2 gramos de 2-acetamido-4-metoxibenzofenona en 100 cc de ácido acético se calienta a 50-55° y se añaden lentamente 3,1 gramos de bromo en 25 cc de ácido acético. El bromo decolora rápidamente. Se mantiene la mezcla reaccional a 50-55° durante 1 hora
10. después de haberse añadido todo el bromo. A continuación se elimina el disolvente por destilación en vacío y el residuo cristalino se recrystaliza en etanol diluido, con lo que se obtiene 2-acetamido-5-bromo-4-metoxibenzofenona; punto de fusión, 144-146°. La recrystalización no cambia el punto de fusión.
15. 5,5 gramos de 2-acetamido-5-bromo-4-metoxibenzofenona se hidrolizan por reflujo durante 3 horas en 250 cc de etanol y 250 cc de ácido clorhídrico 6-n. Se concentra la mezcla reaccional hasta sequedad en vacío, se mezcla el residuo con agua, se le alcaliniza con amoníaco y luego se extrae con benceno. Después de secar sobre sulfato sódico, se elimina el disolvente por destilación en vacío. La recrystalización en benceno/hexano da 2-amino-5-bromo-4-metoxibenzofenona; punto de fusión, 150-151,5°.
20. La recrystalización no altera el punto de fusión.
25. A una solución de 3,8 gramos de 2-amino-5-bromo-4-metoxibenzofenona en 150 cc de éter, se añaden con agitación 40 cc de hidróxido sódico 1-n y 3,5 gramos de bromuro bromoacético. El color amarillo de la capa etérea desaparece casi completamente al mezclar. Al cabo
- 30.



263125

- de 45 minutos se separa la capa orgánica, se la lava con agua y se la seca sobre sulfato sódico. El residuo obtenido después de evaporación del disolvente se cristaliza en benceno/hexano, con lo que se obtiene 2-bromoacetamido-5-bromo-4-metoxibenzofenona; punto de fusión, 143-144,5°. La recrystalización eleva el punto de fusión a 144 - 145°.

E J E M P L O 17.

- Una solución de 2,4 gramos de 2-bromoacetamido-5-cloro-2'-metoxibenzofenona en 100 cc de amoníaco al 20% (p/v) en metanol se mantiene a temperatura ambiente durante 17 horas. El metanol y el amoníaco se separan por destilación en vacío y el residuo se disuelve en benceno y agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y luego se evapora en vacío el disolvente. El residuo se cristaliza en una mezcla de benceno y hexano para obtener 7-cloro-5-(2-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, que funde parcialmente a 188-190°, se resolidifica y vuelve a fundir a 204°. El secado a 100° en vacío elimina los vestigios de disolvente, proporcionando el producto que funde a 205,5-206,5°.

El material de partida puede producirse de la manera siguiente:

- Un reactivo Grignard preparado a base de 10,3 gramos de o-bromanisol y 1,3 gramos de magnesio en 100 cc de éter se añade lentamente a una solución, enfriada por hielo, de 9,8 gramos de 6-cloro-2-metil-3,1-4H-benzoxazin-4-ona en 150 cc de benceno y 50 cc de éter. Se forma un precipitado amarillo, La mezcla reaccional se agita durante 1 hora en baño helado y durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se la templea en un baño de sal



263125

5. y hielo y se descompone por cuidadosa adición de 100 cc de ácido clorhídrico 2-n frío. La capa orgánica se lava con agua, carbonato sódico diluído y agua y luego se seca sobre sulfato sódico. El residuo, después de evaporación del disolvente en vacío, se cristaliza en benceno/hexano. El agua madre se seca en vacío y el residuo se cristaliza en hexano, para obtener la 2-acetamido-5-cloro-2'-metoxibenzofenona; punto de fusión, 120-125°. La recrystalización en hexano da el producto puro, que funde a 124-126°.
10. Una solución de 3,9 gramos de 2-acetamido-5-cloro-2'-metoxi-benzofenona en 100 cc de etanol y 50 cc de ácido clorhídrico 6-n se refluje durante 2 1/2 horas. El disolvente se separa por destilación en vacío y el residuo se agita con hidróxido sódico diluído y benceno. Se separa la capa bencénica, se la seca sobre sulfato sódico y se la concentra hasta sequedad, con lo que queda un aceite amarillo residual que es la 2-amino-5-cloro-2'-metoxibenzofenona bruta. Luego se disuelve la amina en 150 cc de éter, se temple en baño de hielo y se añaden 20 cc de agua. A continuación se agregan lentamente 3,1 gramos de bromuro de bromoacetilo, con la adición simultánea de hidróxido sódico 1-n para mantener la mezcla reaccional ligeramente alcalina. Se separa la capa orgánica, se la lava con agua y se la seca sobre sulfato sódico. Después de destilación del disolvente, queda un aceite amarillo, que cristaliza con el reposo. La recrystalización en acetonitrilo proporciona 2-bromoacetamido-5-cloro-2'-metoxibenzofenona; punto de fusión, 129-130,5°. La ulterior recrystalización no altera el punto de fusión.
- 10.
- 15.
- 25.



263125

E J E M P L O 18.

5. 11,2 gramos de 2-acetamido-5-cloro-2'-metoxibenzofenona se refluyen durante 8 horas con 200 cc de ácido bromhídrico al 48%. Después de concentrar hasta sequedad en vacío, el residuo obscuro se trató con amoníaco diluído y se extrajo con benceno. La capa bencénica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó en vacío. La 2-amino-5-cloro-2'-hidroxibenzofenona bruta así obtenida se disolvió en 250 cc de éter, se enfrió a 5° en baño de hielo y se le añadieron lentamente 12,3
10. gramos de bromuro bromoacetílico, con la adición simultánea de hidróxido sódico 1-n para mentener ligeramente alcalina la reacción. Una vez terminada la reacción, se añadió ácido acético hasta punto neutro. Se separó la
15. capa orgánica, se la lavó con agua y se la secó sobre sulfato sódico. Por evaporación del disolvente se obtuvo 2-bromoacetamido-5-cloro-2'-hidroxibenzofenona bruta. Se la disolvió en 250 cc de amoníaco al 20% (peso/volumen) y metanol y se la agitó durante 17 horas a temperatura
20. ambiente. La 7-cloro-5-(2-hidroxifenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona cristalina empezó a separarse al cabo de 1 hora. Se la separó por filtración y se la recristalizó en acetonitrilo; punto de fusión 286-288°.

E J E M P L O 19.

25. 9,5 gramos de 2-bromoacetamido-5-cloro-3'-metoxibenzofenona se disolvieron en 250 cc de amoníaco al 20% (peso/volumen) en metanol y se mantuvo la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas. Se evaporó el disolvente en vacío y luego se agitó el residuo con benceno y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico.
- 30.



37- 263125

co y luego se separó por destilación el disolvente. El residuo se cristalizó en acetona/hexano para obtener 7-cloro-5-(3-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; punto de fusión, 219-221°. La recristalización no alteró el punto de fusión.

5.

El material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

10. Un reactivo Grignard preparado por la reacción de 30,8 gramos de m-bromanisol y 3,9 gramos de magnesio en 400 cc de éter se añade lentamente a una suspensión, enfriado por hielo, de 29,3 gramos de 6-cloro-2-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona en 450 cc de benceno y 150 cc de éter. Se agita la mezcla reaccional durante 1 hora en baño de hielo después que todo el reactivo Grignard ha sido añadido y luego 1 hora a temperatura ambiente. Seguidamente se temple en baño de hielo/sal y se le descompone por la adición de 250 cc de ácido clorhídrico 2-n. Se separa la fase orgánica, se la lava con agua, se la diluye con hidróxido sódico y luego con agua y a continuación se seca sobre sulfato sódico. Después de evaporación del disolvente en vacío, se obtiene un aceite residual amarillo oscuro, de 2-acetamido-5-cloro-3'-metoxibenzofenona bruta.

15.

20.

25. Una solución de 15 gramos de 2-acetamido-5-cloro-3'-metoxibenzofenona bruta en 300 cc de etanol y 150 cc de ácido clorhídrico 6-n se calienta en reflujo durante 3 horas y luego se concentra en vacío hasta sequedad. El residuo sólido se suspende en 75 cc de agua y 400 cc de éter y luego se alcaliniza ligeramente por adición de hidróxido sódico al 40%. A continuación se en-

263125



- fría la mezcla en baño de hielo y se añaden lentamente 10 gramos de bromuro bromoacético, con adición simultánea de hidróxido sódico 1-n para mantener la reacción ligeramente alcalina. Luego se separa la capa orgánica, se la diluye con benceno, se la lava con agua y se la seca sobre sulfato sódico. El residuo obtenido después de evaporación del disolvente en vacío, se cristaliza en hexano para obtener 2-bromoacetamido-5-cloro-3'-metoxibenzofenona; punto de fusión, 93-96°. La recristalización en hexano eleva el punto de fusión a 97-98,5°.

E J E M P L O 20.

- Se agitó durante 19 horas, a temperatura ambiente una suspensión de 3,9 gramos de 2-bromoacetamido-5-cloro-4'-metoxibenzofenona en 125 cc de amoníaco al 20% (peso/volumen) en metanol. Se separó por filtración una pequeña cantidad de material insoluble y se evaporó el filtrado en vacío hasta sequedad. El residuo se sacudió con agua y benceno y la capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico y se concentró en vacío hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en acetona-hexano y se obtuvo 7-cloro-5(4-metoxifenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; punto de fusión 212-214°. De las aguas madres se obtuvo una partida adicional. La ulterior cristalización no alteró el punto de fusión.
- El material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:
- Se calienta en reflujo durante 3 horas una solución de 4,7 gramos de 2-acetamido-5-cloro-4'-metoxibenzofenona en 100 cc de etanol y 50 cc de ácido clorhídrico 6-n. Luego se separa el disolvente por destilación en



263125

- vacío. La 2-amino-5-cloro-4'-metoxibenzofenona (compuesto conocido) así formada no se aísla, pero el material bruto se agita con 200 cc de éter y 50 cc de agua y luego se alcaliniza ligeramente con hidróxido sódico al 40%. Seguidamente se enfría la mezcla en baño de hielo y se añaden lentamente 3,14 gramos de bromuro de bromoaceto con adición simultánea de hidróxido sódico 1-n, para mantener la reacción ligeramente alcalina. Se diluye con benceno la capa orgánica, se la separa, se la lava con agua y se la seca sobre sulfato sódico. El residuo, después de evaporación del disolvente en vacío se cristaliza en benceno/hexano para obtener 2-bromoacetamido-5-cloro-4'-metoxibenzofenona; punto de fusión, 116-118°. La recrystalización no altera el punto de fusión.
- 5.
- 10.

E J E M P L O 21.

15. Una solución de 1 gramo (2,75 mmoles) de 2-bromoacetamido-3-nitrobenzofenona en 40 cc de nitrometano se enfrió en baño de hielo y se saturó con amoníaco durante 20 minutos. Al cabo de tres horas de reposo, se concentró la solución en vacío. El residuo se extrajo de las sales inorgánicas con una mezcla de éter y cloruro de metileno.
20. Se trató la solución con carbón, se la filtró y se la concentró en vacío. El residuo se cristalizó en una mezcla de benceno-hexano, para obtener un producto que funde a 135-137°. La recrystalización en etanol dio agujas de color amarillo pálido de 9-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, punto de fusión 144-145°.
- 25.

El material de partida puede producirse de la manera siguiente:



26312

- Una solución de 1,95 gramos (7,75 mmoles) de 2-amino-3-nitro-benzofenona en 60 cc de nitrometano se trata con 2,15 cc (23,25 mmol) de bromuro de bromoacetilo. Después de 15 minutos de reposo, el color se aclara perceptiblemente y entonces se insufla aire seco a través de la solución durante 1 1/2 horas, a fin de eliminar el bromuro de hidrógeno. La solución se concentra parcialmente, se diluye con éter y se lava con agua hasta que las lavazas salen neutras. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se concentra en vacío y el residuo se cristaliza en éter, para obtener prismas de color paja claro de 2-bromoacetamido-3-nitrobenzofenona, de punto de fusión 120,5-121,5°.
- 5.
- 10.

E J E M P L O 22.

15. A. Una solución de 85 gramos (0,229 moles) de 2-(bromoacetamido)-5-cloro-2'-fluorobenzofenona en 2 litros de metanol se añade a 1,3 litros de una solución al 15% (peso/vol.) de amoníaco en metanol. Se deja reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas, se elimina el disolvente en vacío y se disuelve el residuo en cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se extrae completamente con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra hasta un aceite, que cristaliza por la adición de una pequeña cantidad de acetona.
- 20.
25. El producto se recrystaliza en acetona/hexano para obtener agujas blancas de 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; punto de fusión, 205-206°.
- B. Una solución de 34,3 gramos (0,0925 moles) de 2-(bromoacetamido)-5-cloro-2'-fluorobenzofenona en 250 cc de tetrahidrofurano se virtió en 300 cc de amoníaco líqui-
- 30.



263125

- do. La mezcla se dejó reposar durante la noche y luego se virtió en dos litros de agua. El producto se extrajo en cloruro de metileno y se purificó en la forma descrita en A. La 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazapin-2-(1H)-ona obtenida que fundió a 205-206°.
5. C. 35 gramos (0,093 moles) de 2-(bromoacetamido)-5-cloro-2'-fluorobenzofenona se suspendieron en 800 cc de amoníaco líquido y se dejó evaporar el amoníaco en el curso de 15 horas. La mezcla resultante se molió perfectamente en un mortero y se majó con agua para eliminar el bromuro amónico; el producto se recristalizó en benceno/hexano para obtener agujas blancas de 2-(aminoacetamido)-5-cloro-2'-fluorobenzofenona; punto de fusión 115-115,5°.
10. 1. 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2-(1H)-ona se obtuvo el compuesto 2-aminoacetamido en rendimientos hasta el 90% por simple reflujo del compuesto durante 17 horas en cualquiera de los disolventes siguientes: a) piridina, b) tolueno, c) p-cimeno. El producto se obtuvo por eliminación del disolvente en vacío y recristalización del residuo en acetona/hexano; punto de fusión, 205-206°.
15. 2. Suspendiendo el compuesto aminoacetamido en una solución metanólica de amoníaco y agitando durante la noche se obtiene también la 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; punto de fusión 205-206°.
20. La 2-(bromoacetamido)-5-cloro-2'-fluorobenzofenona empleada como material de partida puede producirse de la manera siguiente:
- 25.

263125



- Una mezcla de 176 gramos (1,125 moles) de cloruro de o-fluorobenzoilo y 64 gramos (0,5 moles) de p-cloroanilina se agita y se calienta hasta 180°, y a esta temperatura se introduce 87 gramos (0,64 moles) de cloruro de zinc; luego se eleva la temperatura hasta 200-205° y se mantiene a ese nivel durante cuarenta minutos. La fusión de color dorado se temple por adición cuidadosa de 500 cc de ácido clorhídrico 3-n, y la mezcla resultante se refluje durante 5 minutos. La solución ácida se decanta y la operación se repite por tres veces, a fin de eliminar todo el ácido o-fluorobenzoico. El residuo granular, gris se disuelve en 300 cc de ácido sulfúrico al 75% (vol./vol.) y se refluje durante cuarenta minutos hasta hidrólisis completa. La solución caliente se vierte sobre 1 kg de hielo y se diluye hastados litros con agua. El material orgánico se extrae con cuatro porciones de 300 cc de cloruro de metileno, que a continuación se lavan con dos porciones de 500 cc de ácido clorhídrico 3-n para eliminar los vestigios de p-cloroanilina, tres porciones de 500 cc de solución de hidróxido sódico 5-n para eliminar el ácido o-fluorobenzoico y por último dos porciones de 200 cc de solución saturada de cloruro sódico. El extracto de cloruro de metileno se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina, para obtener la 2-amino-5-cloro-2'-fluorobenzofenona bruta. La recristalización en metanol da el priducto puro, que forma agujas amarillas; punto de fusión, 94-95°.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

- Una solución de 36 cc (0,408 moles) de bromuro de bromoacético en 75 cc de éter de añade a una solución etérea de 68 gramos (0,272 moles) de 2-amino-5-cloro-
- 30.



263125

5. -2'-fluorobenzofenona y se agita. La mezcla resultante se concentra hasta pequeño volumen y el producto cristalino, blanco, se filtra, se lava con agua y se recrystaliza en metanol, para obtener la 2-(bromoacetamido)-5-cloro-2'-fluorobenzofenona (punto de fusión, 132,5-133°) en forma de finas agujas blancas.
- E J E M P L O 23.
10. 60 gramos (0,145 moles) de 2-bromoacetamido)-5-bromo-2'-fluorobenzofenona se suspendieron en 1 litro de amoníaco líquido y se trataron tal como se ha descrito antes para la preparación de la 2-(aminoacetamido)-5-cloro-2'-fluorobenzofenona, con lo que se obtuvieron agujas blancas de 2-(aminoacetamido)-5-bromo-2'-fluorobenzofenona; punto de fusión, 110-111°.
15. 50 gramos (0,142 moles) del compuesto obtenido se fundieron en baño de aceite a temperatura de 180°. La fusión se mantuvo a esa temperatura hasta que hubo cesado todo el desprendimiento de agua. La recrystalización de la mezcla reaccional en acetona proporcionó prismas blancos de 7-bromo-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; punto de fusión, 186-187°.
20. El compuesto bromoacetamido empleado como material de partida puede obtenerse de la forma siguiente:
25. A una mezcla de 580 gramos (3,35 moles) de cloruro de o-fluorobenzilo y 265 gramos (1,54 moles) de p-bromoanilina a 180°, se añaden con agitación 262 gramos (1,93 moles) de cloruro de zinc. Se eleva la temperatura hasta 195-205° y se la mantiene a ese nivel durante dos horas. Se temple la mezcla reaccional por adición cuidadosa de 500 cc de ácido clorhídrico 3-n y la mezcla resul-
- 30.



263125

- tante se refluye durante 5 minutos. La solución ácida se decanta y se repite la operación por tres veces a fin de eliminar todo el ácido o-fluorobenzoico. El residuo se hidroliza durante 20 horas con 1 litro de ácido sulfúrico al 60% (v/v). El material orgánico se extrae con cuatro porciones de 300 cc de cloruro de metileno, que a continuación se lavan con dos porciones de 500 cc de ácido clorhídrico 3-n para eliminar los vestigios de p-bromoanilina, tres porciones de 500 cc de solución 5-n de hidróxido sódico para eliminar el ácido o-fluorobenzoico y por último dos porciones de 200 cc de solución saturada de cloruro sódico. El extracto de cloruro de metileno se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente, para obtener la 2-amino-5-bromo-2'-fluorobenzofenona bruta. La recristalización en metanol da agujas amarillas; punto de fusión, 101-102°.
5. Se prepara una solución etérea a base de 70 gramos (0,246 moles) de 2-amino-5-bromo-2'-fluorobenzofenona y se le añade una solución que contiene 21,5 cc (0,246 moles) de bromuro bromoacetílico en 50 cc de éter. El bromhidrato insoluble que se forma se descompone sacudiendo la mezcla con agua. Se separa el agua y se concentra la solución. El precipitado se filtra y el filtrado se vuelve a tratar por dos veces más con porciones de solución de éter de bromuro bromoacetílico, como antes. Los precipitados combinados se lavan con agua y se recristalizan en metanol, para obtener agujas blancas de 2-(bromoacetamido)-5-bromo-2'-fluorobenzofenona; punto de fusión, 139-140°.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



263125

De manera análoga a la descrita antes pueden producirse los siguientes compuestos:

7-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas incoloros; punto de fusión, 209-210°.

5. 7,9-dimetil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 210-211°.

7,9-dicloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 207-208°.

10. 7-cloro-5-(4-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 247-248°.

7-bromo-5-(p-tolil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 239-240°.

7,8-dimetil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas incoloros; punto de fusión 255-256°.

15. 7-bromo-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas incoloros; p.f. 220-221°.

7-metilmercapto-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; agujas amarillas; p.f. 216-218°.

20. Clorhidrato de 7-metilmercapto-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; agujas amarillas; punto de fusión 273°.

Clorhidrato de 7-butilmercapto-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; agujas amarillas; punto de fusión 247-249°.

25. Clorhidrato de 7-hidroximetilmercapto-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas amarillos; punto de fusión 252-253° (Descomposición).

30. 7-metilsulfonil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; agujas amarillas; punto de fusión 256-258°.



263125

- 7-cloro-9-metilmercapto-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; agujas amarillas; punto de fusión 189-191°.
5. 1-metil-7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-(1H)-ona; agujas; p.f. 156-157°.
- 5-(p-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; láminas blancas; p.f. 262-263°.
10. 7-metilsulfinil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; agujas amarillas; punto de fusión 254° (descomposición).
- 8-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas hexagonales grises; punto de fusión 214-215°.
15. 8-trifluorometil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; agujas incoloras; punto de fusión, 184-186°.
- 5-(4-trifluorometilfenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; agujas incoloras; punto de fusión, 219-220°.
20. 5-(3-trifluorometilfenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; agujas planas incoloras; punto de fusión 204-205°.
- 1-metil-7-cloro-5-(2-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; punto de fusión 135-138°.
25. 7-cloro-5-(o-tolil)-3H-1,4-benzodiazepin-2-(1H)-ona; p.f. 180-181°.
- 1-metil-7-cloro-5-(o-tolil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 137-139°.
30. 1-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas blancos; punto de fusión 153,5-155,5°.



263125

7,8-dimetil-5-(2-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas incoloros; punto de fusión 259-260°.

5. 7-cloro-1-hidroximetil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas incoloros; punto de fusión 201-202°.

7-cloro-1-etil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas incoloros; punto de fusión 127-128°.

10. 7-metoxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 217-218°.

7-hidroxi-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; punto de fusión 282-284°.

15. 7-cloro-5-(2-metoxifenil)-1-metil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; p.f. 161-162°.

7-cloro-3,5-difenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas incoloros; p.f. 269-270°.

20. 7-cloro-5-(3-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; prismas blancos; punto de fusión 200-201°.

7-cloro-1-metil-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; aceite que no pudo inducirse a cristalizar.

25. 7-bromo-1-metil-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; agujas incoloras; punto de fusión 132-132,5°.

E J E M P L O 24.

A. 12 gramos (0,05 moles) de 5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona (obtenida según el método descrito en



263125

5. el ejemplo 6; la substancia forma prismas r6mbicos incoloros; punto de fusi6n, 182-183°) se disolvieron en 16 cc de 6cido sulf6rico concentrado por agitaci6n a temperatura ambiente durante 1/2 hora. A la soluci6n se aadi6 luego, gota a gota, una mezcla enfriada de 3,5 cc de 6cido sulf6rico concentrado y 3,5 cc de 6cido n6trico fumante (90%; gravedad espec6fica, 1,50). La temperatura de la mezcla reaccional se remont6 lentamente hasta 40°. Luego se agit6 la mezcla a 30° durante 2 horas y se la dej6 reposar a temperatura ambiente hasta el d6a siguiente.
10. Se verti6 la mezcla sobre 1 kg de hielo triturado, con agitaci6n, y se prosigui6 la agitaci6n durante 2 horas. El precipitado amarillo fue separado luego por filtraci6n, lavado con 1,5 litros aproximadamente de agua helada y secado durante la noche.
15. El producto bruto se moltur6 y suspendi6 en 200 cc de agua que conten6a 50 cc de soluci6n al 20% de acetato s6dico y unas cuantas gotas de agente antiespumante. Despu6s de agitar durante 1/2 hora aproximadamente, la mezcla no result6 ya 6cida al papel rojo congo. Entonces se separ6 el precipitado por filtraci6n, se le lav6 con agua y se le aspir6 para dejarlo seco. El producto, 7,9-dinitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, fue cristalizado por dos veces en etanol al 40% y se obtuvo en forma de agujas amarillas que funden a 240°.
20. B. 48 gramos (0,2 moles) de 5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona se disolvieron en 250 cc de 6cido sulf6rico concentrado por agitaci6n a 15° durante 1/2 hora. Luego se enfri6 la soluci6n hasta 0° y se aadi6 gota a gota y con agitaci6n, manteniendo la temperatura
- 25.
- 30.



57 263125

- de la mezcla reaccional entre -5° y 0° , una mezcla de 9,1 cc de ácido nítrico fumante (90%; gravedad específica = 1,50) y 11,8 cc de ácido sulfúrico concentrado. Terminada la adición de la mezcla ácido nítrico/ácido sulfúrico,
5. se prosiguió la agitación durante 1 hora luego se guardó la mezcla reaccional en el refrigerador durante la noche.
- A continuación se añadió la mezcla, gota a gota a 2 kg de hielo triturado, con agitación y enfriamiento,
10. manteniendo la temperatura a 0° . Al cabo de 1 hora de agitación en frío, se añadieron gota a gota a 0° y pH 8, 640 cc de hidróxido amónico concentrado. Se prosiguió la agitación durante 1/2 hora y se separó por filtración el producto bruto; se le lavó con una pequeña cantidad
15. de agua helada y se le aspiró hasta sequedad durante la noche. El producto bruto se suspendió en una mezcla de 100 cc de cloruro de metileno y 1700 cc de alcohol. Se añadieron 50 gramos de carbón decolorante y se refluó la mezcla con agitación durante 2 horas. Después
15. de reposar durante la noche a temperatura ambiente, se añadieron 15 gramos de materia filtrante a base de tierra de diatomeas y se reanudó el reflujo durante 1 1/2 horas. La mezcla se filtró estando caliente. El filtrado límpido se color amarillo claro, se concentró en vacío
20. en baño de vapor, con agitación, hasta unos 600 cc. El concentrado se agitó y se enfrió en hielo durante unas 2 h.; el producto cristalino precipitado se separó por filtración, se lavó con un poco de éter de petróleo y se aspiró hasta sequedad. El producto, 7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, se recrystalizó en una mezcla de 1000
- 30.



263125

cc de alcohol y 50 cc de cloruro de metileno para obtener prismas blancos que funden a 224-225°.

5. C) 12 gramos (0,05 moles) de 5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona se disolvieron en 65 cc de ácido sulfúrico concentrado, por agitación a 10°. Se enfrió la mezcla hasta 0° y se le añadió, gota a gota, en el curso de 1 hora, una solución de 5,3 gramos de nitrato potásico en 30 cc de ácido sulfúrico concentrado, manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de 25°. Se calentó la mezcla hasta 50° durante 2 1/2 horas y luego se le añadió, gota a gota, a 500 gramos de hielo triturado, con agitación y enfriamiento a 0°.

10. Después de reposar durante la noche en el refrigerador, la mezcla reaccional se neutralizó a pH 8 por la adición, gota a gota de 260 cc de amoníaco concentrado a 0°.

15. El material bruto se separó por filtración, se lavó con un poco de agua helada, se a spiró hasta sequedad y luego se cristalizó en 125 cc de clorobenceno hirviente. El producto, 7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, se obtuvo en forma de prismas de color amarillo claro.

20. Una suspensión de 5,6 gramos (0,02 moles) de 7-nitro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona se redujo catalíticamente en una autoclave sacudidora empleando níquel Raney como catalizador a 265 libras de presión de hidrógeno. La absorción de hidrógeno fue de 100% de la teoría a 58°. Se separó por filtración el catalizador y el filtrado límpido, casi incoloro, se concentró en vacío hasta sequedad. El residuo se cristalizó en una

25.

30.



263125

mezcla de 75 cc de acetonitrilo y 25 cc de etanol, para obtener prismas incoloros de 7-amino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona; que funde a 236-239°.

14 gramos (0,056 moles) de 7-amino-5-fenil-3H-1,4-

5. benzodiazepin-2(1H)-ona y 100 cc de piridina se agitan en baño maría a 40° durante 1 hora, para obtener una suspensión fina. Se añaden gota a gota, a 10 - 15°, con ligero enfriamiento, 15 cc de anhídrido acético. Resulta una solución límpida, que se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de reposar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla reaccional, ligeramente pardusca, se evapora en vacío hasta sequedad en baño de vapor. Se añaden varias porciones de etanol y se las destila para eliminar los vestigios de anhídrido acético. El residuo se refluye en 500 cc de etanol y se filtra estando caliente. Después de concentrar el filtrado hasta 200 cc el producto puro, 7-acetamido-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, se separa en agujas blancas, que funden a 278-279°.
- 10.
- 15.

De manera análoga a la descrita en este Ejemplo, en B), puede obtenerse la 7-nitro-5-(p-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona (láminas blancas; punto de fusión, 253-254°).

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.

25.



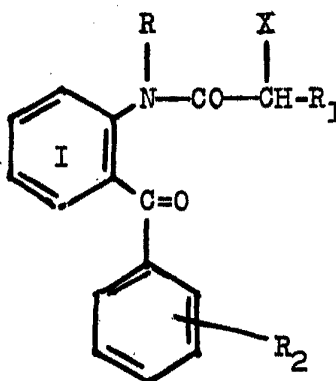
263125

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridades estadounidenses No. 858,564 del 10 de diciembre de 1.959, No. 24,686 del 26 de abril de 1.960 y No. 38,732 del 27 de junio de 1.960, existiendo en todas ellas unidad de invención.

5.

1. Un procedimiento para la fabricación de derivados de 1,4-benzodiazepina, que comprende el tratar un derivado benzofenónico de la fórmula general



10.

en la que R representa hidrógeno, alquilo, alkenilo, hidroxialquilo o aralkilo, R₁ representa hidrógeno, alquilo o arilo, R₂ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo o halógeno, y X representa halógeno, mientras el núcleo designado por I está insustituído, monosustituído con trifluorometilo, o mono- o bisustituído con alquilo, alcoxi, alkiltio,

15.



263125

hidroxialkiltio, halógeno, nitro, amino alkilsulfinilo, alkilsulfonilo, hidroxilo o acilamino, con amoníaco, en un disolvente inerte si se desea, pudiendo luego nitrarse cualquier producto obtenido, reducirse los grupos nitro a grupos amino y acilarse estos últimos.

5.

2. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por emplearse una benzofenona cuyo núcleo I está monosustituído en la posición 5.

10.

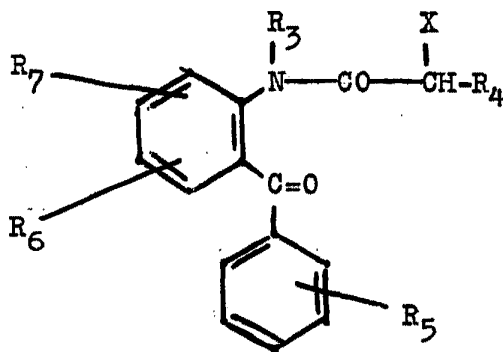
3. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por emplearse una benzofenona cuyo núcleo I está monosustituído en la posición 5 por alkiltio, alkilsulfinilo, alkilsulfonilo, trifluorometilo, halógeno o nitro.

15.

4. Un procedimiento en conformidad con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por emplearse una benzofenona que está sustituida en la posición 2'.

20.

5. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como material de partida una benzofenona de la fórmula general



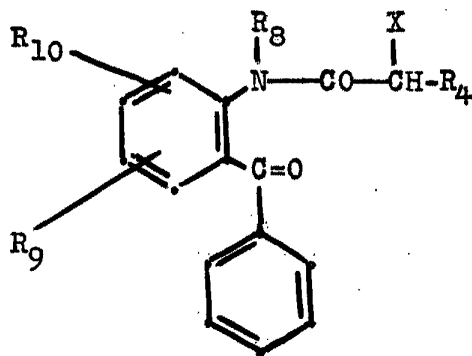


263125

en la que R_3 representa hidrógeno, alquilo inferior o alkenilo inferior, R_4 representa hidrógeno o alquilo inferior, R_5 , R_6 y R_7 representa hidrógeno, halógeno o alquilo inferior y X representa halógeno.

5.

6. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como material de partida una benzofenona de la fórmula general



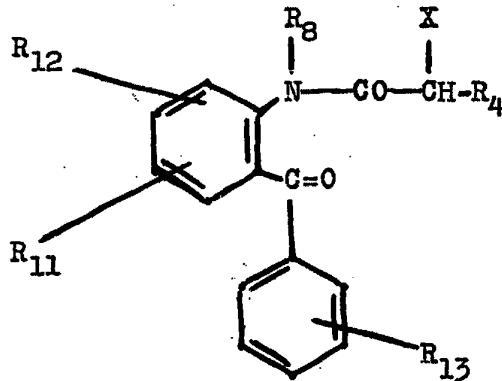
10.

en la que R_4 y R_8 representan hidrógeno o alquilo inferior, R_9 representa alkiltio inferior hidroxi/alkiltio inferior, alkilsulfinilo inferior o alkilsulfonilo inferior, R_{10} representa hidrógeno o halógeno y X representa halógeno.

15.

7. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como material de partida una benzofenona de la fórmula general

263125



5. en la que R_4 y R_8 representan hidrógeno o alquilo inferior, R_{11} y R_{12} representan hidrógeno, halógeno, amino, acilamino inferior o nitro, uno por lo menos de los símbolos R_{11} y R_{12} es un grupo que contiene nitrógeno, R_{13} representa hidrógeno o halógeno y X representa halógeno,
8. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 5, caracterizado por emplearse como material de partida 2-haloacetamido-5-clorobenzofenona.
10. 9. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 7, caracterizado por emplearse como material de partida 2-haloacetamido-5-nitrobenzofenona.
15. 10. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como material de partida 2-(N-metil-haloacetamido)-5-clorobenzofenona.
20. 11. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como material de partida 2-(N-metil-haloacetamido)-5-clorobenzofenona.



263125

12. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como material de partida 2-(N-metil-haloacetamido)-5-nitrobenzofenona.
5. 13. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 5, caracterizado por emplearse como material de partida 2-haloacetamido-5,2'-diclorobenzofenona.
10. 14. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como material de partida 2-(N-metil-haloacetamido)-5,2'-diclorobenzofenona.
15. 15. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como material de partida 2-(N-metil-haloacetamido)-5-nitro-2'-trifluorometilbenzofenona.
20. 16. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 5, caracterizado por emplearse como material de partida 2-haloacetamido-5-cloro-2'-fluorobenzofenona.
25. 17. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 5, caracterizado por emplearse como material de partida 2-haloacetamido-5-bromo-2'-fluorobenzofenona.
30. 18. Un procedimiento en conformidad con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado por emplearse amoniaco alcohólico.
19. Un procedimiento en conformidad con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado por aislarse y ciclizarse mediante la apli-

263125



cación de calor el derivado alfa-aminoacilamido formado intermediariamente por tratamiento con amoníaco.

20. Un procedimiento para la fabricación de derivados de 1,4-benzodiazepina.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 59 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras,

Madrid, a 9 de diciembre de 1.960.

F.HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT.

10.

p. a.

JAIIME IBERN MIBALLES

P.P.



R/pp.
tr:sb.