

275601



R. 1962

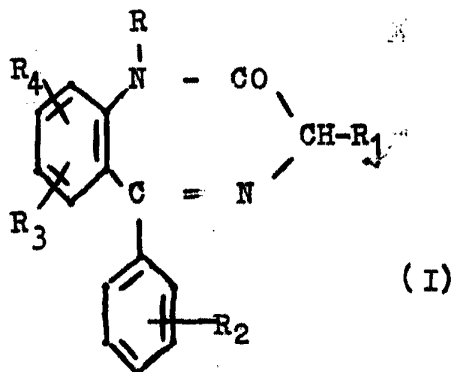
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I Ó N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS DE BENZODIAZEPINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a derivados de benzodiazepina de la fórmula general





2756 01

17

en que

R y R<sub>1</sub> representan hidrógeno o alkilo, y

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan hidrógeno, halógeno, alkilo, alcoxi, alkiltio, nitro, trifluorometilo, carboxi, carbalcoxi, carbamilo o ciano, siendo uno por lo menos de los radicales designados por R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> un grupo carboxi, carbalcoxi, carbamilo o ciano,

y a sus sales de adición de ácido.

10.

Una modalidad especial de realización de este invento comprende los compuestos de la fórmula I anterior en que R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan hidrógeno, halógeno, alkilo, alcoxi, alkiltio, nitro, trifluorometilo o ciano, siendo uno por lo menos de dichos substituyentes R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> un grupo ciano, y los radicales alkilo, si están presentes

15.

en la molécula, son radicales de alkilo inferior. Otra modalidad especial de realización de este invento comprende los compuestos de la fórmula I en que R<sub>2</sub> representa hidrógeno o halógeno, R<sub>3</sub> representa un grupo carboxi, carbalcoxi, carbamilo o ciano en la posición 7, R<sub>4</sub> representa hidrógeno y los radicales alkilo, si están presentes en la molécula, son radicales de alkilo inferior.

20.

En la forma como se usa en esta memoria, la expresión "alkilo" se refiere a radicales hidrocarburos tanto de cadena recta como ramificada, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo y análogos. La expresión "carbalcoxi" se refiere a radicales carboxi esterificados, por ejemplo carbometoxi, carbetoxi y análogos.

25.

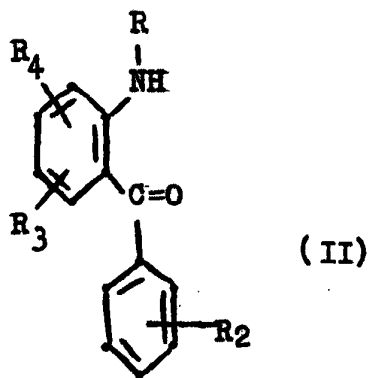


375601 17 MAR

5. Los compuestos heterocíclicos de nitrógeno de este invento conformes a la fórmula I anterior son de carácter básico y forman sales de adición de ácido. Los compuestos de la fórmula I forman sales de adición de ácido tanto con los ácidos inorgánicos como con los ácidos orgánicos, como por ejemplo el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido fumárico, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido fórmico, el ácido acético y análogos.

10. Este invento se refiere también a un procedimiento para la fabricación de derivados de benzodiazepina de la fórmula anterior I. Este procedimiento comprende el hacer reaccionar un derivado de benzofenona de la fórmula general

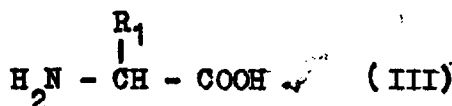
15.



20.

con un ácido alfa-amino de la fórmula general

25.



30.

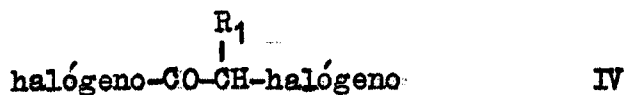
o un éster alquílico de dicho ácido, o bien el hacer reaccionar el derivado de benzofenona mencionado con un haluro



halo-acilo de la fórmula general

275801

17M



5.

y el tratar la haloacilamido-benzofenona obtenida con amoníaco, así como, si se desea, el transformar el producto de la reacción en una sal de adición de ácido.

10.

La reacción de la 2-amino-benzofenona y el ácido alfa-amino se efectúa de preferencia en un disolvente, tal como la piridina, la dimetilformamida o similar. También es preferible utilizar uno de los materiales presentes en forma de una sal o un ácido fuerte orgánico o inorgánico, por ejemplo clorhidrato de glicina, clorhidrato del éster etílico de glicina, clorhidrato de alanina, clorhidrato de piridina o análogos.

15.

20.

Ejemplos de los haluros de halo-acilo empleados en el procedimiento de este invento son el bromuro de bromo acetilo, el bromuro de alfa-bromopropionilo, el cloruro de cloroacetilo o análogos. El tratamiento de una haloacilamido-benzofenona con amoníaco se desarrolla a través de un derivado de aminoacetamido-benzofenona formado intermedariamente, que a veces puede aislarse. Este último compuesto se cicliza con la aplicación de calor. Es sumamente conveniente, desde el punto de vista de la economía de operación y la facilidad de manejo, emplear amoníaco alcohólico; sin embargo, pueden emplearse también otras soluciones amoniacales, así como el amoníaco líquido, como resulta fácilmente evidente para los expertos de la especialidad.

25.



275601

- Algunos de los radicales designados con  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  en la fórmula I anterior son interconvertibles. Un grupo carboxi puede esterificarse para formar un grupo carbalcoxi, por ejemplo mediante tratamiento con un alcohol apropiado, de preferencia en presencia de un catalizador ácido, tal como el ácido p-toluensulfónico. Además, los grupos carboxi pueden transformarse en grupos carbamilo por deshidratación de una sal amónica del ácido carboxílico o por tratamiento de un cloruro de ácido o un anhídrido mixto con amoníaco. Anhídridos mixtos apropiados son los anhídridos con clorocarbonatos de alkilo. Los compuestos con grupos carbalcoxi dan, por el tratamiento con amoníaco, los derivados carbamilo correspondientes. Estos últimos pueden ser transformados en derivados ciano por deshidratación, por ejemplo mediante tratamiento con oxicloriguro de fósforo. Las conversiones mencionadas en este párrafo pueden realizarse todas o en parte en cualquier fase del proceso de este invento.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los compuestos correspondientes a la fórmula I anterior en que R es hidrógeno pueden alquilarse en la posición 1, por ejemplo formando el derivado sódico con un alcoholato de sodio, tal como el metóxido sódico, en un disolvente inerte, tal como el tolueno, y haciendo reaccionar luego el derivado sódico con un sulfato de dialkilo o un haluro de alkilo en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o dimetilformamida.
- 20.
- 25.

- Los derivados de carboxi-2-amino-benzofenona empleados como material de partida pueden prepararse a base de las correspondientes metil-2-amino-benzofenonas. Estos compuestos pueden acilarse para obtener una metil-2-acetamido-benzofenona, que a su vez puede oxidarse para obtener
- 30.

275601



una carboxi-2-acetamido-benzofenona. Este último compuesto puede hidrolizarse luego para formar una carboxi-2-amino-benzofenona.

5. Los nuevos compuestos heterocíclicos de nitrógeno de este invento conformes a la fórmula I anterior tienen propiedades medicinales valiosas y son útiles como sedantes, tranquilizadores, relajadores de la musculatura y anticonvulsivos. Se prefieren en especial los compuestos de la fórmula I anterior en que  $R_3$  es ciano en la posición 7.

10. Los compuestos de este invento pueden usarse como medicamentos en forma de preparaciones farmacéuticas que contienen los compuestos, o sus sales, en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica (por ejemplo, oral) o parentérica. Para confeccionar la preparación pueden emplearse substancias que no reaccionen con los compuestos, tales como

15. agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato magnésico, talco, aceites vegetales, gomas, polialkilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se emplee para la preparación de medicamentos. Las preparaciones farmacéuticas pueden tener forma sólida, por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas, o forma líquida, por ejemplo de soluciones, emulsiones o suspensiones. Si se desea, pueden esterilizarse y/o contener substancias auxiliares, tales como agentes preservadores, agentes estabilizadores,

20. agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. También pueden contener, en combinación, otras substancias de utilidad terapéutica.

25.

30. Los ejemplos que siguen ilustran el invento, pero sin limitarlo. Todas las temperaturas están registradas en



grados centígrados.

EJEMPLO 1.

5. Se agita y se hierve en reflujo durante 2 horas una mezcla constituida por 170 g de 2-amino-5-metil-benzofenona, 300 cc de anhídrido acético y 600 cc de benceno. Se enfría la mezcla reaccional en un baño de hielo y el precipitado formado se recoge en un embudo de succión y se lava con éter, con lo que se obtiene la 2-acetamido-5-metil-benzofenona, de punto de fusión 154-155°.
10. En un período de 30 minutos, 71 g de permanganato potásico se añaden en porciones pequeñas a una mezcla en reflujo y agitada de 50 g de 2-acetamido-5-metil-benzofenona y 2,5 litros de agua. La mezcla resultante, que contiene material de partida, el producto de oxidación y dióxido de manganeso, se deja hervir en reflujo durante dos horas más y luego se filtra en caliente mediante un elemento filtrante.
10. El filtrado límpido se acidifica con 100 cc aproximadamente de ácido clorhídrico 3-n y se enfría en un refrigerador durante la noche. El producto precipitado, 2-acetamido-5-carboxi-benzofenona, se filtra, se lava con agua y se seca en vacío durante 12 horas a 50°. Después de cristalización en etanol, el producto forma agujas ligeramente amarillas, que funden a 211°.
20. Se hierve en reflujo durante 24 horas una mezcla de 40 g de 2-acetamido-5-carboxi-benzofenona, 400 cc de metanol absoluto y 8 g de ácido p-toluensulfónico. Mientras está todavía caliente, se evapora alrededor de 1/4 del disolvente, evaporación que da por resultado la precipitación del producto de la reacción, la 2-amino-5-carbometoxi-benzofenona.
30. Después de enfriar durante la noche a 0°, se separa por fil-



27061547

tración el producto precipitado, se le lava con éter frío y se le seca en vacío a 60°. Cristalizado en etanol, el producto forma prismas que funden a 173-174°.

5. En el curso de 30 minutos, una solución de 7,8 cc de bromuro bromoacetílico en 20 cc de dioxano se añade en porciones a una solución de 20,4 g de 2-amino-5-carbometoxi-benzofenona en 200 cc de dioxano, solución que se mantiene a 20°. Después se añaden, en el curso de 1 hora aproximadamente, 20 cc de hidróxido sódico 3-n. Se deja reposar la
10. mezcla reaccional durante la noche y a continuación se la extrae con éter; la capa etérea se lava cuatro veces con agua. Después de secar sobre sulfato sódico, se concentra la solución etérea hasta unos 50 cc. Seguidamente se añaden 100 cc de benceno y la solución resultante se concentra
15. hasta unos 100 cc. Dicha solución concentrada se permite luego reposar durante la noche a 0° y a continuación se filtra. El producto precipitado se cristaliza en acetona, con lo que se obtienen agujas ligeramente amarillas de 2-bromoacetamido-5-carbometoxi-benzofenona, que funden a 151-152°.
20. 5 g de 2-bromoacetamido-5-carbometoxi-benzofenona se hacen reaccionar durante 20 horas, a temperatura ambiente, con 100 cc de una solución al 40% de amoníaco en metanol. El producto de reacción bruto resultante se purifica por cromatografía sobre alúmina activada (cantidad 25 veces mayor)
25. que contiene 6% de agua. Después de eluir con benceno y luego con éter para eliminar los contaminantes no identificados, se obtiene la 5-fenil-7-carbometoxi-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona por elución con acetona. Tras cristalización en metanol, el producto forma prismas que funden a
30. 219-220°.



27501

4,275 g del producto anterior se disuelven con calentamiento en una mezcla de 43 cc de dioxano y 43 cc de etilenglicol. Después de enfriar hasta 20°, se añaden 86 cc de amoniaco acuoso concentrado (58% de hidróxido amónico en agua) y la solución resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante 8 días. Luego se filtra la solución y el precipitado así obtenido se lava con metanol y éter, y se seca en vacío para obtener la 7-carbamil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, que funde a 268-271° (descomposición).

EJEMPLO 2.

42,5 g de 2-acetamido-5-carboxi-benzofenona se disuelven en 700 cc de cloroformo que contienen 15 g de trietilamina. A esta solución se añaden en frío, gota a gota, 16 g de clorocarbonato de etilo. Se agita la mezcla reaccional durante 3 horas y después se introduce en frío amoniaco gaseoso. A continuación se mantiene la mezcla reaccional a temperatura ambiente durante dos días y luego se la filtra. El filtrado se acidifica y la capa clorofórmica se evapora hasta sequedad. El residuo obtenido se lava con agua y el producto así obtenido, insoluble en agua, se recristaliza en alcohol para obtener 2-acetamido-5-carbamil-benzofenona, que funde a 207-208,5°.

34 g de 2-acetamido-5-carbamil-benzofenona se disuelven en 250 cc de bicloruro de etileno y se tratan con 33 cc de oxiclорuro fosfórico; este último reactivo se introduce gota a gota a 65°. Se prosigue el calentamiento a 65° durante 2 horas y después de este tiempo se enfría la mezcla reaccional y se la vierte en 600 cc de una mezcla de hielo y agua. Se separa la capa orgánica y se la lava con



275001

agua hasta neutralidad; luego se la seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío, con lo que se obtiene 2-acetamido-5-ciano-benzofenona bruta, que se filtra y se lava con una mezcla de benceno/éter de petróleo (1:1) para obtener una primera cosecha del producto. El filtrado se concentra hasta sequedad, para obtener una segunda cosecha del producto reaccional.

- 5.
- 8,7 g de 2-acetamido-5-ciano-benzofenona obtenida como segunda cosecha según el procedimiento mencionado antes, se recogen en 100 cc de metanol y se tratan, mientras la solución está todavía caliente, con 50 cc de solución acuosa al 30% de hidróxido sódico, con lo que se separa casi inmediatamente un producto cristalino. Cuando la mezcla reaccional se ha enfriado hasta la temperatura ambiente (o sea al cabo de 2 a 3 horas de reposo), se separa el producto por filtración, se le lava con agua, se le seca y se le cristaliza por dos veces en alcohol, para obtener 2-amino-5-ciano-benzofenona, que funde a 165,5-166,1°.

- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 5 g de 2-amino-5-ciano-benzofenona se disuelven en una mezcla de 100 cc de benceno y 100 cc de éter. Se añaden luego a la solución fría 2,7 g de piridina y 6,8 g de bromuro de bromoacetilo y la mezcla reaccional resultante se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. Se agrega un exceso de cloruro de hidrógeno en éter y se separa por filtración una primera cosecha del producto, que se lava con agua. El agua madre, después de concentración, proporciona una segunda cosecha del producto. La recrystalización en cloruro de metileno y alcohol da 2-bromoacetamido-5-ciano-benzofenona, que funde a 144-145°.

- 30.
- 10,5 g del producto así obtenido se disuelven en



2756 01

17V

5. 35 cc de dimetilformamida y se vierten en 525 cc de amoníaco líquido. Se deja evaporar el amoníaco y se trata el residuo con agua y cloruro de metileno. El producto se transfiere de la solución de cloruro de metileno a ácido clorhídrico al 10%, que a su vez se alcaliniza con carbonato sódico, y se extrae el producto con tolueno y cloruro de metileno. Después de secar la solución resultante, se separa el cloruro de metileno por destilación y la solución toluénica se hierve en reflujo durante la noche empleando un separador Dean-Stark para eliminar el agua formada en el cierre del anillo. El producto, 7-ciano-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, se obtiene después de añadir éter de petróleo a la solución toluénica, y después de cristalización en nitrometano funde a 253-255°.
10. 3,5 g del producto así obtenido se disuelven en 47 cc de metóxido sódico metanólico, preparado a base de 0,33 g de sodio. Se añaden 4,7 g de yoduro de metilo y luego se agita la mezcla reaccional durante 3 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente en vacío y se trata el residuo con agua. La recristalización en benceno/éter, seguida por extracción con éter solo, proporciona la 1-metil-5-fenil-7-ciano-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, que funde a 158-160°.
15. EJEMPLO 3.
20. 6,66 g de 2-amino-5-ciano-benzofenona se tratan, en 70 cc de piridina y 1,5 g de piperidina, con 11,2 g de clorhidrato del éster etílico de glicina. Se hierve en reflujo la mezcla reaccional durante 16 horas y después se elimina el disolvente por destilación y se reparte el residuo entre éter y agua. El extracto etéreo, después de secado,
25. ...
30. ...



275601

se concentra para las cosechas 1 y 2. La cosecha 2 es en gran parte material de partida recuperado, mientras que la cosecha 1, después de recristalización en cloruro de metileno, proporciona el producto, clorhidrato de 5-fenil-7-ciano-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona. Tras varias recristalizaciones en alcohol, el producto funde a 238° (descomposición).

5.

EJEMPLO 4.

160 g de cloruro de o-fluoro-benzoilo se calientan con agitación a 110°. Se añaden, en un período de unos 30 minutos, 47,2 g de p-toluidina. La mezcla resultante se calienta despacio a 138° y luego se le agregan 100 g de cloruro de zinc en un período de unos 30 minutos. Para completar la reacción, se eleva gradualmente la temperatura en el curso de 1 hora a 225-230° y se la mantiene durante 2 horas a este nivel. Después de enfriar la mezcla reaccional hasta 100°, se añaden despacio 800 cc de agua caliente y se separa por sifonación la fase acuosa caliente. Esta extracción con agua caliente se repite por tres veces. La materia sólida residual, de color pardo e insoluble en agua, se hidroliza hirviéndola en reflujo durante 6 horas con una mezcla de 70 cc de agua, 100 cc de ácido acético y 130 cc de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla reaccional resultante se extrae con éter y éter de petróleo. Las capas orgánicas se lavan con agua 4 veces, con hidróxido sódico 3-n 3 veces y de nuevo con agua 3 veces. Después de secar sobre sulfato sódico, se concentran en vacío los extractos orgánicos, con lo que se obtiene 2-amino-5-metil-2'-fluoro-benzofenona bruta, que, después de cristalización en benceno/hexano, funde a 68,5-69,5° (agujas amarillas).

10.

15.

20.

25.

30.

275301



5. 68,3 g del producto bruto preparado antes y una mezcla constituida por 130 cc de benceno anhidro, 130 cc de anhídrido acético y 130 cc de piridina se calientan en baño de vapor durante 2 horas, después de cuyo tiempo se añaden 200 cc de metanol para destruir el exceso de anhídrido acético. Esto hace que la mezcla reaccional hierva durante varios minutos. Después de evaporar un tercio de los disolventes, la solución resultante se mantiene a 0° durante la noche. El precipitado que se deposita se separa por filtración y se lava con éter de petróleo. Después de secar en vacío, se obtiene 5-metil-2-acetamido-2'-fluoro-benzofenona, que tras la cristalización en benceno forma prismas casi incoloros, que funden a 162-163°.

15. Se calienta en reflujo una suspensión de 50 g de 5-metil-2-acetamido-2'-fluoro-benzofenona en una solución de 50 g de sulfato magnésico en 2,5 litros de agua. A esto se añaden, con vigorosa agitación y en un período de 5 horas, 100 g de permanganato potásico. Se forma alguna espuma y todo el reactivo queda consumido. Después de dejar que la suspensión, de color pardo, se enfríe hasta unos 70°, se la filtra mediante un embudo de succión. Luego se eliminan los últimos vestigios de dióxido de manganeso por filtración sin vacío. Después de acidificar el filtrado limpio con ácido clorhídrico concentrado (a rojo congo), se produce una voluminosa precipitación de 2-acetamido-5-carboxi-2'-fluoro-benzofenona. Se recoge ésta en un embudo, se la lava perfectamente con agua y se la seca a 70° en una estufa de vacío. La cristalización en metanol da agujas incoloras, que funden a 251-252°.

30. 30,1 g de 2-acetamido-5-carboxi-2'-fluoro-benzo-



17

25601

- fenona se disuelve en 400 cc de cloroformo que contienen 11 g de trietilamina. A esto se añade, agitando y en un período de 1 hora, a temperatura de 0 a 5<sup>o</sup>, una solución de 12 g de clorocarbonato de etilo en 50 cc de cloroformo. Luego se agita la mezcla reaccional a temperatura ambiente durante 3 horas, después de cuyo tiempo se introduce amoníaco gaseoso a 0-5<sup>o</sup>. La mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se recoge en un embudo un precipitado de 2-acetamido-5-carbamil-2'-fluoro-benzofenona, que se lava con agua y se seca en vacío a 60<sup>o</sup>. El filtrado se extrae con cloroformo y se lava en 3 porciones con un total de 300 cc de hidróxido sódico 1-n y luego con agua. Luego se seca sobre sulfato sódico el extracto clorofórmico y se le evapora hasta sequedad, para obtener una cantidad adicional de 2-acetamido-5-carbamil-2'-fluoro-benzofenona, la cual forma placas hexagonales, incoloras, que funden a 221-222<sup>o</sup> después de cristalización en metanol.

- Se calienta hasta reflujo, durante 5 horas, una suspensión constituida por 38,09 g de 2-acetamido-5-carbamil-2'-fluoro-benzofenona, 380 cc de dicloruro de etileno y 38 cc de oxiclorigo fosfórico. La solución resultante se enfría y se vierte en 700 cc de hielo y agua. Se separa la capa orgánica y se la lava con agua, con hidróxido sódico 1-n y con agua, y luego se la seca sobre sulfato sódico y se la concentra en vacío hasta sequedad. El producto bruto se cristaliza en metanol, con lo que se obtienen agujas finas, de color amarillo pálido, de 2-acetamido-5-ciano-2'-fluoro-benzofenona, que funde a 144-145<sup>o</sup>.

- Se agita a temperatura ambiente, durante 2 1/2 días, una suspensión de 33,3 g de la 2-acetamido-5-ciano-2'-fluoro-



275001

5. -benzofenona mencionada antes en 333 cc de metanol y 120 cc de hidróxido sódico 3-n. El producto se separa por filtración, se lava con agua y se cristaliza en unos 250 cc de benceno para obtener 2-acetamido-5-ciano-2'-fluoro-benzofenona en forma de agujas amarillas finas, que funden a 128-129° después de cristalización en benceno.
10. 12 g del producto así obtenido, disueltos en 200 cc de éter anhidro que contienen 3,96 g de piridina, se tratan a 0° con 11,2 g de bromuro de bromoacetilo en 50 cc de éter anhidro. La suspensión resultante se agita durante 1/2 hora, a 0°, y durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego se introducen unos 100 cc de amoníaco líquido en el matraz de la reacción empleando un condensador de hielo seco/acetona.
15. Después de agitar durante 3 horas en reflujo, se substituye el condensador de hielo seco por un condensador corriente y se deja evaporar el amoníaco durante la noche. A continuación se agregan 100 cc de agua y se agita la mezcla reaccional durante 1 hora a temperatura ambiente. Se separa por filtración el material insoluble y se lava con agua y éter.
20. Después de secar en vacío, se obtiene una materia sólida de color pardo, que, después de cristalización en una mezcla de cloruro de metileno y benceno, da una materia microcristalina, rosada. Se calienta ésta a 170°, durante 30 minutos, en un tubo abierto. Después de enfriar, se obtiene una substancia sólida de color pardo, que se cristaliza
25. por 3 veces en metanol empleando carbón activado para decolorarla. Este procedimiento proporciona agujas incoloras de 5-(2-fluoro-fenil)-7-ciano-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, que funde a 239-240°.



355601

EJEMPLO 5.

5. Se calienta a  $110^{\circ}$  39 g de cloruro de o-clorobenzilo y luego, con agitación, se añaden 10,7 g de p-toluidina y se calienta la mezcla a  $182^{\circ}$ . Se agregan 20 g de cloruro de zinc anhidro y se eleva la temperatura a  $220^{\circ}$ . La mezcla reaccional se mantiene a  $220^{\circ}$  durante una hora todavía. Después de enfriar hasta  $130^{\circ}$ , se añaden 200 cc de agua y se calienta la mezcla hasta reflujo, durante 5 minutos, con agitación vigorosa. Se decanta la capa de agua caliente y se repite la operación por tres veces.
10. El residuo, insoluble en agua, se hierve luego en reflujo durante 10 horas con una mezcla de 25 cc de agua, 35 cc de ácido acético y 50 cc de ácido sulfúrico concentrado. La solución obscura resultante se enfría, se vierte en agua helada y se extrae la mezcla con éter. La solución etérea se sacude con hidróxido sódico 2-n. La concentración de la solución etérea, obscura, da 2-amino-5-metil-2'-cloro-benzofenona en forma de un aceite amarillo, que, después de recristalizado por 3 veces con hexano, funde a  $106-107^{\circ}$ .
15. Una mezcla de 10 g del producto anterior, 10 cc de anhídrido acético, 5 cc de piridina y 100 cc de benceno se calienta hasta reflujo durante 2 horas. El disolvente se elimina en vacío y el residuo se recristaliza por dos veces en acetona/hexano, con lo que se obtienen cristales de 2-acetamido-5-metil-2'-cloro-benzofenona que funden a  $158^{\circ}$ .
20. Se calienta hasta reflujo una suspensión de 10 g del producto así obtenido en 500 cc de agua. En pequeñas porciones y con agitación vigorosa, se añaden a la mezcla en reflujo 10 g de permanganato potásico. La mezcla se mantiene a temperatura de reflujo durante 8 horas. Luego se
25. filtra la mezcla reaccional caliente por medio de un filtro
- 30.



4750 01

- de tierra de diatomeas y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico 2-n. El precipitado blanco resultante se separa por filtración, se lava con agua y se seca en vacío, con lo que se obtiene 2-acetamido-5-carboxi-2'-cloro-benzofenona
5. en forma de polvo blanco, que funde a 263-265° después de tres cristalizaciones en cloruro de metileno/etanol.
- Una solución de 3,2 g del producto así obtenido, 50 cc de cloroformo y 1 cc de trietilamina se trata en frío con 1,1 g de clorocarbonato de etilo. Se agita la mezcla reaccional durante 2 horas y después se introduce, durante
10. 1/4 de hora, una enérgica corriente de amoníaco gaseoso. La mezcla reaccional se mantiene durante la noche a temperatura ambiente y luego se añade más cloroformo para disolver el precipitado. Se lava la solución clorofórmica con ácido
15. clorhídrico 2-n, agua, hidróxido sódico 2-n y otra vez agua. Luego se la seca con sulfato sódico y se la concentra hasta sequedad. Esto proporciona cristales blancos de 2-acetamido-5-carbamil-2'-cloro-benzofenona, que forman prismas fundentes a 216-217° después de cristalización en etanol.
20. Se introducen 6 cc de oxiclорuro fosfórico en una solución de 5,9 g de 2-acetamido-5-carbamil-2'-cloro-benzofenona en 40 cc de dicloruro de etileno calentada a 65°. Una vez terminada la adición, se mantiene la solución a 65° durante 1 1/2 horas más. A continuación se la vierte sobre hielo
25. y agua, se lava la capa orgánica hasta neutralidad con solución de bicarbonato sódico y se seca con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtiene un producto cristalino casi blanco, que forma agujas blancas de 2-acetamido-5-ciano-2'-cloro-benzofenona fundentes a
30. 153-154° después de dos cristalizaciones en etanol.



275801

5. 4,3 g de 2-acetamido-5-ciano-2'-cloro-benzofenona se disuelven en 70 cc de metanol caliente (50°). A esta solución caliente se añaden 25 cc de hidróxido sódico acuoso al 30%. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se seca con sulfato sódico y se evapora. El residuo se cristaliza en benceno, y se obtienen así prismas amarillentos de 2-amino-5-ciano-2'-cloro-benzofenona, que funden a 151-152°.
10. En una suspensión de 13 g de 2-amino-5-ciano-2'-cloro-benzofenona y 250 cc de éter absoluto se introducen, a 25°, 13 g de bromuro de bromoacetilo. Una vez terminada la adición, se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. El precipitado amarillento resultante se separa luego por filtración, se lava con agua y se seca en vacío. El residuo da 2-bromoacetamido-5-ciano-2'-cloro-benzofenona, que funde a 158-159° después de dos recristalizaciones.
15. 14 g del producto así obtenido se añaden a 200 cc de amoníaco líquido. Se forma una solución amarilla. Se deja que el amoníaco se evapore durante la noche y se trata el residuo con agua y cloroformo. La capa clorofórmica se extrae con ácido clorhídrico 2-n, y el extracto ácido se diluye con hidróxido sódico, tras lo cual se separa 2-amino-acetamido-5-ciano-2'-cloro-benzofenona en forma de un precipitado blanco, que se separa por filtración, se lava con agua y se seca en vacío. Después de dos cristalizaciones en etanol/hexano, el compuesto funde a 170-172°.
20. Se hierve en reflujo durante 16 horas una solución de 4 g de 2-aminoacetamido-5-ciano-2'-cloro-benzofenona en
- 25.
- 30.



275601

40 cc de piridina. Se elimina la piridina en vacío y el residuo se recristaliza en etanol. Se obtiene así una primera fracción de 1,5 g de cristales que funden a 277-279°. Esta fracción se desecha. La segunda fracción proporciona 5-(2-cloro-fenil)-7-ciano-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, que funde a 232-233° después de ser recristalizada por dos veces en etanol.

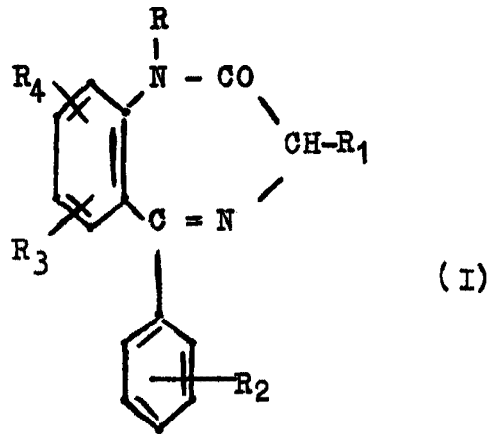


# NOTA 275601

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades estadounidenses nº 96 663 del 20 de Marzo de 1961 y nº 114 038 del 1 de Junio de 1961, existiendo en ambas unidad de invención:

- 5. 1. Un procedimiento para la fabricación de derivados de benzodiazepina de la fórmula general

10.



15.

en que

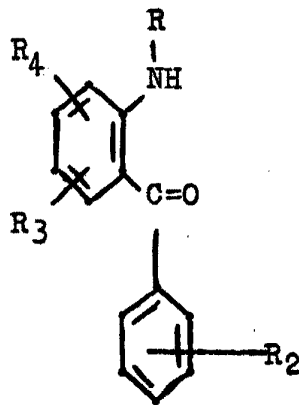
- R y R<sub>1</sub> representan hidrógeno o alkilo, y
- 20. R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan hidrógeno, halógeno, alkilo, alcoxi, alkiltio, nitro, trifluorometilo, carboxi, carbalcoxi, carbamilo o ciano, siendo uno por lo menos de los radicales designados por R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> un grupo carboxi, carbalcoxi, carbamilo o ciano,
- 25.



275601

y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque comprende el hacer reaccionar un derivado de benzofenona de la fórmula general

5.



(II)

10.

con un ácido alfa-amino de la fórmula general

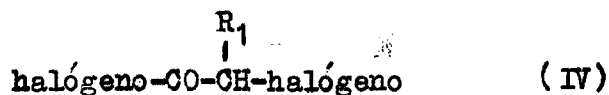
15.



20.

o un éster de este ácido, o bien el hacer reaccionar el mencionado derivado de benzofenona con un haluro de haloacilo de la fórmula general

25.



y el tratar la haloacilamido-benzofenona obtenida con amoníaco, así como, si se desea, el transformar el producto de



2756 01

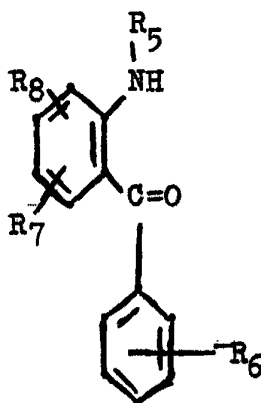
la reacción en una sal de adición de ácido.

5. 2. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que, en cualquier fase del proceso, se convierten grupos carboxi de la molécula en grupos carbalcoxi, grupos carboxi en grupos carbamilo, grupos carbalcoxi en grupos carbamilo y/o grupos carbamilo en grupos ciano.

10. 3. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el sustituyente R, significando alkilo, se introduce en la molécula después de ciclización.

15. 4. Un procedimiento en conformidad con lo definido en las reivindicaciones 1 o 3, caracterizado por el hecho de que un derivado de benzofenona de la fórmula general

15.



(V)

25.

25. en que

R<sub>5</sub> representa hidrógeno o alkilo inferior y R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representan hidrógeno, halógeno, alkilo inferior, alcoxi inferior, alkiltio inferior, nitro, trifluorometilo o ciano, siendo ciano uno por lo menos de los sustituyentes R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>.

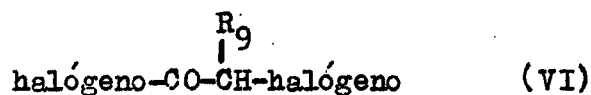
30.



275001

se hace reaccionar con un haluro de haloacilo de la fórmula general

5.



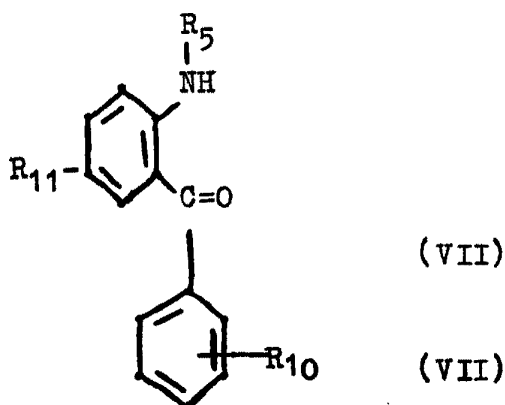
en que R<sub>9</sub> representa hidrógeno o alkilo inferior,

10.

y la haloacilamido-benzofenona formada se hace reaccionar con amoníaco.

5. Un procedimiento en conformidad con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque los materiales de partida empleados son, por una parte, un derivado de benzofenona de la fórmula general

15.



20.

25.

en que

R<sub>5</sub> representa hidrógeno o alkilo inferior,

R<sub>10</sub> representa hidrógeno o halógeno

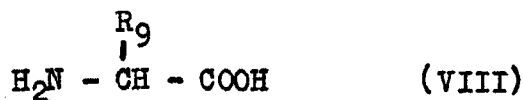
y R<sub>11</sub> representa carboxi, carbo-alcoxi inferior, car-  
bamilo o ciano,

30.



275301

y, por otra parte, un ácido alfa-amino de la fórmula general



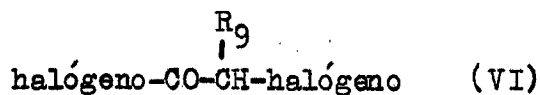
5.

en que  $\text{R}_9$  representa hidrógeno o alkilo inferior,

10.

o un éster de este ácido, o bien un haluro de haloacilo de la fórmula general

15.



en que  $\text{R}_9$  representa hidrógeno o alkilo inferior.

20.

6. Un procedimiento en conformidad con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5, caracterizado por el hecho de que la 2-amino-5-ciano-benzofenona, la N-metil-2-amino-5-ciano-benzofenona o una 2-amino-5-ciano-2'-halo-benzofenona se hacen reaccionar con glicina o un éster de ésta o con un haluro de haloacetilo.

25.

7. Un Procedimiento para la fabricación de derivados de benzodiazepina.

30.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 25 hojas, foliadas y escritas a má-

= 25 =



275601

quina por una sola de sus caras, acompañadas de la documentación correspondiente.

Madrid, a 17 de Marzo de 1962

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AKTIENGESELLSCHAFT

5.

p.a.

JOSÉ IBERN MIRALLES  
PF  
*José Ibern*