

RAM 4008/26 k



278486

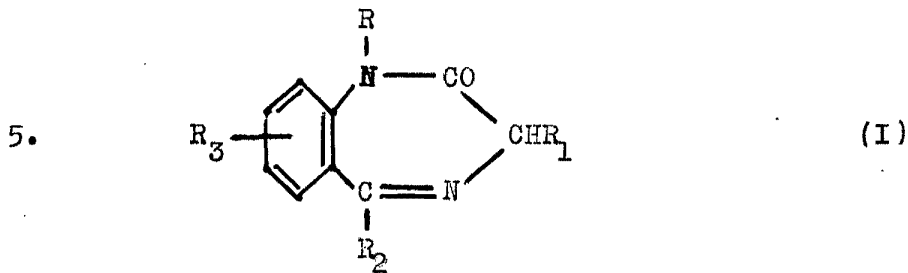
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE
BENZODIAZEPINA", a favor de la firma F. HOFFMANN-LA ROCHE
Y CIE. SOCIÉTÉ ANONYME, residente en BASILEA (Suiza), y de
nacionalidad suiza.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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



en que



278433

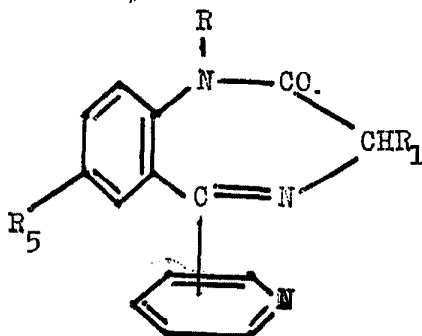
- R y R₁ representan hidrógeno o grupos alquilo,
- R₂ representa un radical furilo, pirrilo, tienilo o piridilo, y
- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro o un radical alcoxi,

5.

así como a sus sales de adición de ácido.

- Una modalidad especial de este invento comprende los compuestos de la fórmula I anterior en que R₂ representa un radical furilo, pirrilo o tienilo y, si R y R₁ significan grupos alquilo, éstos son grupos de alquilo inferior. Otra modalidad especial comprende los compuestos de la fórmula general

15.



en que

- 20. R y R₁ representan hidrógeno o grupos de alquilo inferior y
- R₅ representa hidrógeno, halógeno o un grupo nitro.

- Especialmente preferidos son los compuestos que
- 25. tienen un radical alfa-piridilo en la posición 5.

La expresión "alquilo" se entiende que significa



278430

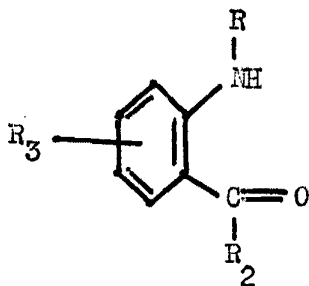
grupos alquilo tanto de cadena recta como ramificada, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y análogos. El término "halógeno" incluye todos los cuatro halógenos, pero se prefiere el cloro.

5. Los compuestos de la fórmula I anterior forman sales de adición de ácido tanto con ácidos inorgánicos como orgánicos, tales como los ácidos minerales, por ejemplo los ácidos halohídricos, verbigracia el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido acético, el ácido fórmico, el ácido fumárico, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido para-toluensulfónico, el ácido metilsulfónico y análogos.

15. Este invento se refiere también a un procedimiento para la preparación de los derivados de benzodiazepina de la fórmula I anterior. Este procedimiento consiste en:

a) hacer reaccionar una cetona de la fórmula general

20.



en que

R representa hidrógeno o grupos alquilo,

R₂ representa un radical furilo, pirrilo, tienilo o pirídilo y

25.



278486

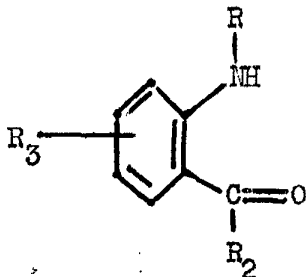
R₃ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro o un radical alcoxi, con un alfa-aminoácido de la fórmula general



en que R₁ representa hidrógeno o grupos alquilo, o con un éster de dicho alfa-aminoácido, o bien

b) hacer reaccionar una cetona de la fórmula general

10.



15. en que

R representa hidrógeno o grupos alquilo,

R₂ representa un radical furilo, pirrilo, tienilo o piridilo y

R₃ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de

20.

halógeno, un grupo nitro o un radical alcoxi, con un haluro de haloacilo de la fórmula general

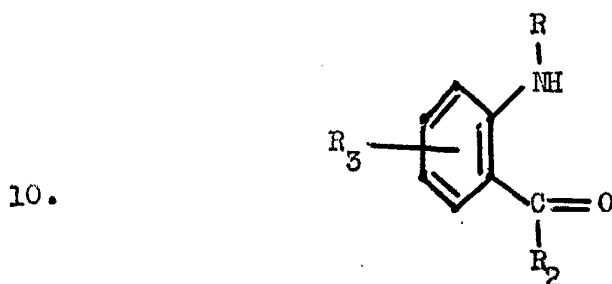


R_1
halógeno-CO-CH-halógeno 278486

calentar con amoníaco el derivado haloacilamido resultante
y ciclizar el derivado amino-acil-amino formado,

5. o bien

c) hacer reaccionar una cetona de la fórmula general



en que

R representa hidrógeno o grupos alquilo,

R_2 representa un radical furilo, pirrilo, tienilo
o piridilo y

15.

R_3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo
de halógeno, un grupo nitro o un radical alcoxi,

con una carbobenzoxi-glicina, hidrolizar el derivado carbo-
benzoxiamino-acil-amino obtenido con una mezcla de ácido

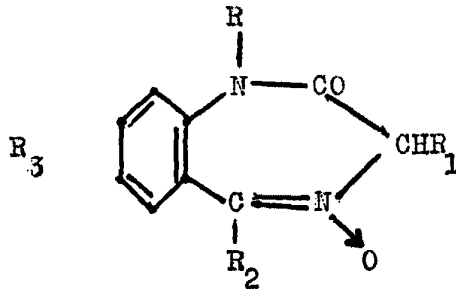
20. bromhídrico y ácido acético y ciclizar el derivado amino-acil-
amino formado,

o bien

d) tratar un derivado de benzodiazepina de la fórmula general



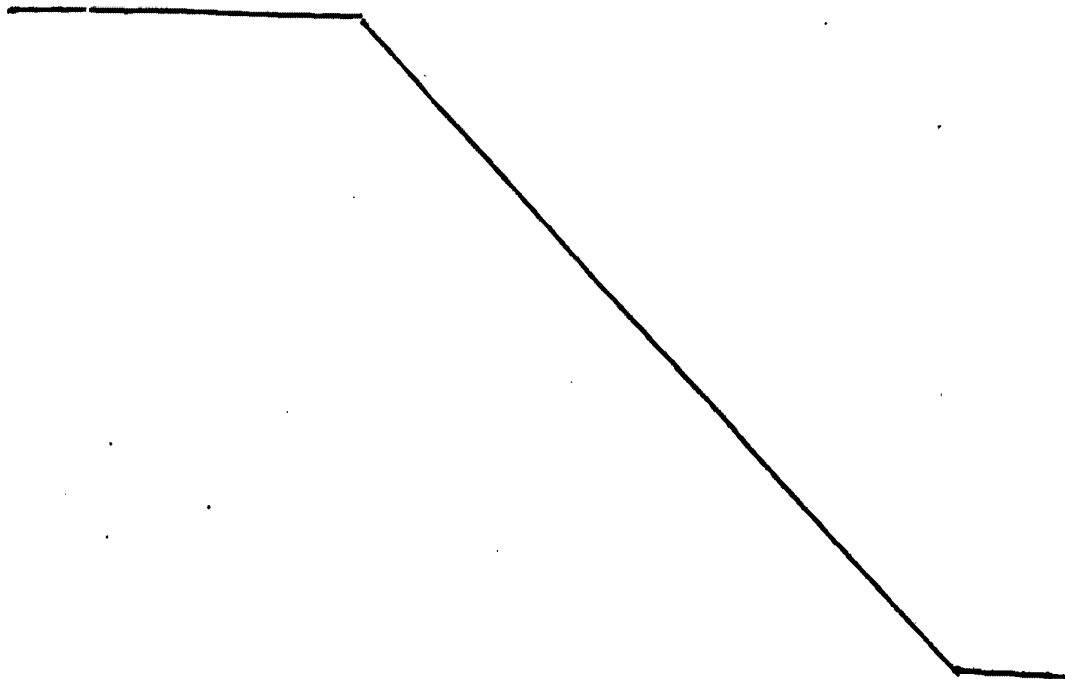
273486

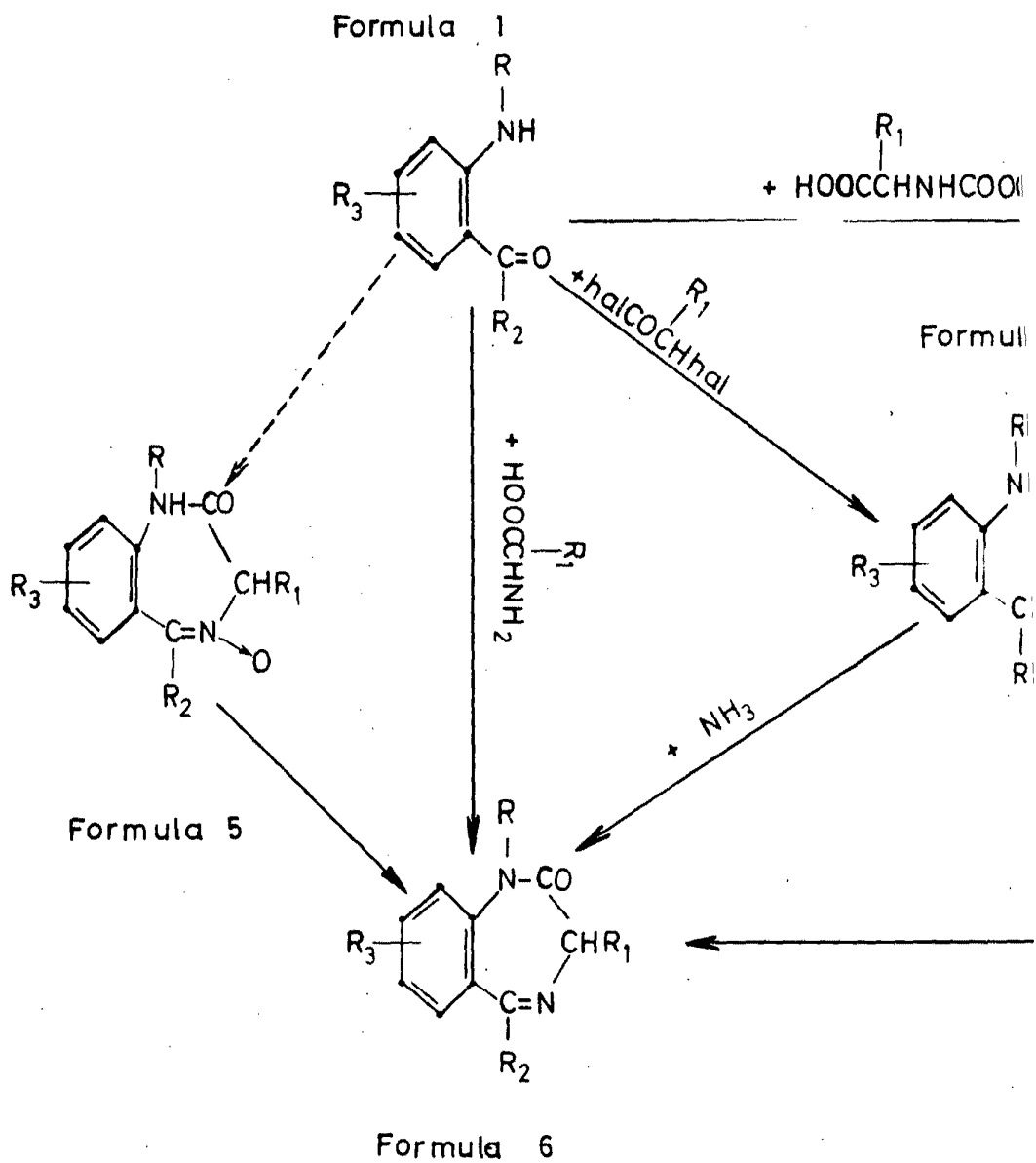


5.

con un haluro de fósforo o con hidrógeno, en presencia de un catalizador, y, si se desea, transformar el producto de la reacción en una sal de adición de ácido.

10. El procedimiento que acaba de describirse ilustra gráficamente mediante el diagrama de circulación que sigue, en el que los símbolos empleados tienen el mismo significado que se ha expresado antes.

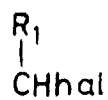
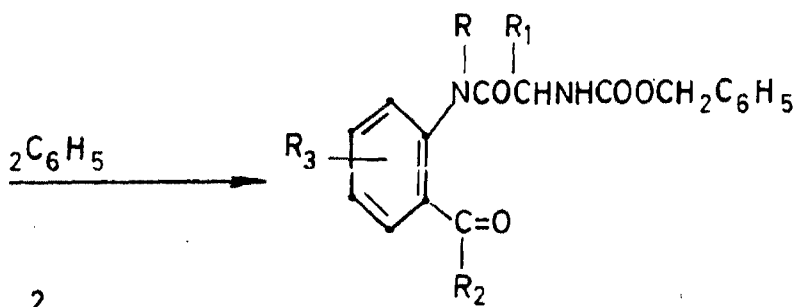






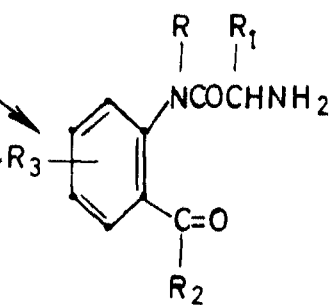
278486

Formula 3



+ HBr/ CH_3COOH

+ NH_3



Formula 4



180

- Como ya se ha dicho, los nuevos compuestos de este invento pueden sintetizarse directamente por reacción de una 2-amino-fenil- R_2 -cetona de la fórmula ^I expuesta en la gráfica de circulación con glicina, glicina substituída por alfa-alquilo inferior o con los ésteres correspondientes (véase el paso 1 \rightarrow 6 de la gráfica de circulación mencionada).
5. De preferencia, se calienta la cetona con el alfa-aminoácido o un éster suyo, tal como el éster alquílico inferior de glicina, por ejemplo el éster etílico de glicina. La reacción
10. se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente tal como la piridina, la dimetilformamida o similar. También es preferible la presencia de un anión de un ácido fuerte en la mezcla reaccional y por consiguiente se prefiere emplear reactivos en forma de una sal de un ácido orgánico o inorgánico fuerte,
15. por ejemplo clorhidrato de glicina o clorhidrato del éster etílico de glicina; en el caso de usar piridina, puede ser ventajoso utilizar una parte de ella en forma de clorhidrato de piridina.

- Como se ha expuesto antes, pueden producirse compuestos de 3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona correspondientes a la fórmula VI anterior haciendo reaccionar una cetona de la fórmula I anterior con un haluro de haloacilo, tal como el cloruro de cloroacetilo, el bromuro de bromoacetilo y análogos, para producir una 2-haloacil-amino- R_2 -cetona de
20. la fórmula II anterior (paso 1 \rightarrow 2). Los compuestos obtenidos no necesitan aislarse, pero pueden hacerse reaccionar directamente con amoníaco de modo que el átomo de halógeno sea reemplazado por el grupo amino, con lo que se obtiene una 2-amino-acil-amino-fenil- R_2 -cetona de la fórmula IV anterior (paso 2 \rightarrow 4). Los compuestos de la fórmula IV an-
25. 30.

272486



- terior pueden ciclizarse para formar los productos finales de la fórmula VI anterior, ya sea dejándolos en reposo a temperatura ambiente, ya sea por la aplicación de calor, ya sea por el tratamiento con una base, tal como el amoníaco, ya sea por aplicación de calor y tratamiento con una base a la vez (paso 4 \longrightarrow 6). El compuesto de la fórmula IV anterior no necesita aislarse antes del cierre del anillo, pues el cierre del anillo para formar los compuestos de la fórmula VI anterior puede efectuarse in situ en la mezcla reaccional que contiene el compuesto de la fórmula IV (paso 2 \longrightarrow 6).

- Como ya se ha manifestado, otra modalidad del procedimiento de este invento consiste en hacer reaccionar la cetona de partida de la fórmula I anterior con carbobenzoxi-glicina, formando así una 2-carbobenzoxi-amino-acilamino-fenil- R_2 -cetona de la fórmula III anterior (paso 1 \longrightarrow 3). Esta cetona se trata luego con una mezcla de ácido bromhídrico/ácido acético para hidrolizar el grupo carbobenzoxi a fin de formar una 2-amino-acilamino-fenil- R_2 -cetona de la fórmula IV anterior (paso 3 \longrightarrow 4), que después, con aislamiento o sin él, se convierte, como se ha descrito antes, en el correspondiente compuesto de la fórmula 6 anterior (paso 4 \longrightarrow 6).

- Otra modalidad todavía del procedimiento de este invento consiste en tratar un 4-óxido de 5- R_2 -3H-1,4-benzodiazepin-2(LH)-ona con un tricloruro fosfórico o con hidrógeno activado catalíticamente, con lo que se obtienen compuestos de la fórmula 6 anterior en que el átomo de oxígeno presente en posición 4 está eliminado (paso 5 \longrightarrow 6). Esta conversión se efectúa convenientemente con tricloruro fosfórico o con hidrógeno en presencia de níquel Raney.

- El material de partida en esta última modalidad

278489



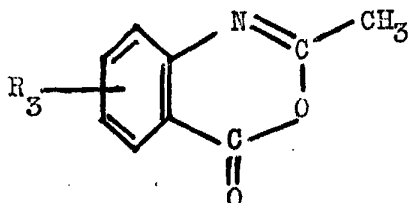
- puede prepararse a base de la cetona correspondiente de la fórmula I anterior, por tratamiento de ésta con clorhidrato de hidroxilamina para formar la correspondiente 2-amino-fenil- R_2 -cetoxima, reacción de este último compuesto con cloruro de cloroacetilo para producir un derivado cloroacetamino que, al formarse el anillo, proporciona un 3-óxido de 2-clorometil-4-fenil-quinazolina y reacción luego de este compuesto con un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcali-notérreo, de preferencia en un disolvente orgánico inerte, tal como el etanol o el dioxano, con lo que se amplía el anillo para producir un 4-óxido de 5- R_2 -3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona correspondiente a la fórmula 5 anterior (paso 1 \rightarrow 5).
- 5.
- 10.

- Los compuestos de la fórmula I anterior en que R representa hidrógeno pueden convertirse por alquilación en los compuestos correspondientes en que R representa un grupo alquilo. Esta alquilación puede efectuarse con diazoalcanos, sulfatos de alquilo o haluros de alquilo, en un medio tal como éter, benceno, alcohol, dimetilformamida o dioxano y en presencia de un metal alcalino o un derivado de éste en forma de alcoholato, hidruro o amida, por ejemplo metóxido sódico, hidruro lítico, amida sódica o análogos.
- 15.
- 20.

Además, los compuestos de la fórmula I anterior en que R_2 es hidrógeno pueden halogenarse o nitrarse de cualquier modo convencional.

25. Algunas de las cetonas utilizadas como materiales de partida son nuevas y pueden prepararse haciendo reaccionar una 2-metil-3,1-benzoxazina-4-ona de la fórmula

278486



5. con un reactivo Grignard heterocíclico en que la porción heterocíclica corresponda al radical R_2 , tal como un compuesto de haluro de magnesio heterocíclico. Alternativamente puede usarse un compuesto de litio heterocíclico. Ejemplos de esos compuestos son el furil-litio, el pirril-litio, el tienil-litio,
10. el bromuro de 2-tienil-magnesio, el bromuro de 2-pirril-magnesio, el bromuro de 2-furil-magnesio y análogos.
- Los compuestos de benzotiazepinas correspondientes a la fórmula I anterior son valiosos agentes terapéuticos. Resultan útiles como sedantes, relajadores de la musculatura y anticonvulsivos. Estos compuestos pueden usarse como medicamentos en forma de preparaciones farmacéuticas que contengan 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
15. hacer las preparaciones, pueden emplearse substancias que no reaccionen con los compuestos, tales como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jales de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se utilice 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
- 20.
- 25.



278486

- este rilizarse y/o contener sustancias auxiliares, tales como agentes conservadores, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Pueden contener también, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.
- 5.

Los ejemplos que siguen son ilustrativos del invento, pero no lo limitan. Todas las temperaturas estén expresadas en grados centígrados.

E J E M P L O 1

10. A una solución de 4,4 g de 2-amino-5-clorofenil-2-furil-cetona disueltos en 300 cc de éter, se añadió 1 cc (11 milimoles) de bromuro de bromoacetilo. Se agitó la mezcla reaccional y al cabo de 7 minutos se lavó con 300 cc de agua la solución etérea turbia. Se repitió por cuatro veces la
15. adición del bromuro de bromoacetilo. A continuación de la última adición de haluro de ácido, se lavó la mezcla reaccional varias veces con agua hasta neutralizar la solución etérea. Luego se secó la solución etérea sobre sulfato sódico, se eliminó el secante por filtración y se concentró el filtrado en
20. baño maría, El residuo se trituroó primeramente con un disolvente de petróleo, de punto de ebullición 60-68° (Skellysolve "B") y luego se le recristalizó de 1 litro de dicho disolvente de petróleo, con lo que se obtuvo 2-bromoacetilamino-5-clorofenil-2-furil-cetona, de punto de fusión 87-88° (sin corregir).
25. A una solución de 2,1 g de 2-bromoacetilamino-5-clorofenil-2-furil-cetona en 200 cc de metanol se añadieron 200 cc de amoníaco al 20% en metanol. Luego se agitó la solución y se la dejó en reposo durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se concentró la mezcla reaccional a



278429

- presión reducida y en baño maría. La temperatura del baño maría no excedió de 60°. El residuo se lexivó con éter C.P. hirviente y se hizo burbujear en la solución etérea gas cloruro de hidrógeno seco. El producto bruto, clorhidrato de 7-cloro-5-(2-furil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, se recogió en un embudo de Buchner y se disolvió en agua, y la solución resultante se saturó con carbonato potásico. La base sólida, 7-cloro-5-(2-furil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, se aisló por filtración, se secó al aire durante varias horas y luego se cristalizó de la cetona; punto de fusión, 245-246° (sin corregir).

El material de partida utilizado en este ejemplo puede prepararse de la manera siguiente:

15. En un matraz de tres cuellos se prepara con ligero calentamiento una solución de 52,0 g de 2-metil-6-cloro-4H-3,1-benzoxazin-4-ona en 250 cc de benceno seco. Se enfría la solución y se añaden 50 cc de éter seco. En otro matraz de tres cuellos y de fondo redondo se prepara, en condiciones anhidras, una solución de furil-litio, de la manera siguiente:
20. 5,0 g de alambre de litio cortado se hacen reaccionar con 52,5 g de bromobenceno en 150 cc de éter en condiciones de reflujo (2 horas) para formar fenil-litio. Luego se enfría la solución hasta temperatura ambiente, se añaden 17,0 g de furano recién destilado, en 100 cc de éter seco, y se hierve la mezcla en reflujo durante 3 horas. A continuación la solución que contiene el furil-litio se añade a la solución de la benzoxazina, en condiciones anhidras y a temperatura ambiente, y se hierve la mezcla en reflujo durante 1,5 horas hasta completar la reacción.
- 25.
30. Se enfría la mezcla reaccional y se la trata con 60



278492

- ce de ácido clorhídrico 6-n y hielo. La mezcla resultante se concentra hasta sequedad. El residuo se disuelve en 230 cc de alcohol etílico que contienen 35 cc de ácido clorhídrico concentrado y se hierve en reflujo durante 4 horas. Luego se
5. concentra la solución hasta sequedad, se la suspende en agua y se la hace básica con exceso de carbonato potásico. El material básico que se ha separado se disuelve en benceno. Se seca la solución bencénica sobre sulfato sódico anhidro, se la filtra y se concentra hasta sequedad. El aceite residual
10. se hierve con un litro de heptano (punto de ebullición, 85-100°) y el material soluble en heptano se separa y se recupera por concentración. El aceite residual cristaliza en la trituración con metanol y es recrystalizado del metanol para obtener 2-amino-5-clorofenil-2-furil-cetona, que funde a 113-114°.

15. EJEMPLO 2

- 4,4 g de 2-amino-5-clorofenil-2-pirril-cetona se disolvieron en 350 cc de éter anhidro con un agitador eficaz, para obtener buen contacto. A esto se añadieron, en cinco porciones iguales y alternadas, una cantidad total de 6,05 g de
20. bromuro de bromoacetilo en 125 cc de éter seco y 30 cc de hidróxido sódico 1-n. Se separó la capa etérea y se extrajo la solución acuosa con éter cinco minutos después de la adición final de los reactivos. Se concentró el extracto etereo hasta un sólido, que fue cristalizado del metanol (carbón), con
25. lo que se obtuvo 2-bromoacetilamino-5-clorofenil-2-pirril-cetona en forma de un material incoloro, de punto de fusión 149-150°.

30 g de 2-bromoacetilamino-5-clorofenil-2-pirril-cetona se disolvieron en 250 cc de éter. Esta solución se



278486

añadió despacio a 250 g de amoníaco líquido, agitando. Con el reposo durante la noche, el exceso de amoníaco y todo el éter se evaporaron para dejar un polvo blanco. Este polvo blanco residual se lavó con agua y se recristalizó del etanol, con lo que se obtuvo 2-aminoacetilamino-5-clorofenil-2-pirril-cetona, que fundió a 196-197°.

5.

10,5 g de 2-aminoacetilamino-5-clorofenil-2-pirril-cetona se disolvieron en 300 cc de piridina. Después de media hora de ebullición en reflujo, se separaron por destilación 50 cc de piridina y se reemplazaron luego por piridina fresca

10.

y seca. Al cabo de 2 1/2 horas de ebullición en reflujo se retiraron 100 cc de piridina y se reemplazaron por piridina fresca. Se prosiguió entonces la ebullición en reflujo durante 5 horas y se concentró la solución en vacío hasta formar un sólido. El residuo fue cristalizado por dos veces del etanol, para obtener 7-cloro-5-(2-pirril)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 262-263°.

15.

El material de partida utilizado en este ejemplo puede prepararse de la manera siguiente:

20.

Se prepara un reactivo Grignard por adición de 7,8 g de yoduro de etilo a 1,2 g de magnesio en 200 cc de éter seco que contiene 2 mg de yodo. A esta solución reaccional se añaden 3,4 g de pirrol destilado, seco, en 25 cc de éter seco.

25.

La solución pirrólica Grignard anterior se añade a 10 g de 6-cloro-2-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona y 100 cc de éter seco. La reacción Grignard terminada se mantiene a 30° durante una hora y se descompone con cloruro amónico en agua helada. Se separa de la capa etérea la capa acuosa y se extrae ésta con éter. Los extractos etéreos combinados se

30.



179186

concentran hasta materia sólida y se trata ésta con 100 cc de metanol, 40 cc de hidróxido sódico al 30% y 60 cc de agua, en reflujo, durante 1 hora. Se cristaliza el producto de un disolvente de petróleo con punto de ebullición 60-68°

5. (Skellysolve "B"), con lo que se obtiene 2-amino-5-clorofenil-2-pirril-cetona, de punto de ebullición 148-149°.

E J E M P L O 3

10. Se hirvió en reflujo durante 1 hora una solución de 1,3 g de 2-amino-4-metoxifenil-2-tienil-cetona y 1,3 g de clorhidrato de éster glicimetílico en 25 cc de piridina. Después de separar por destilación 5 cc de piridina, se añadieron 1,3 g más de clorhidrato de éster glicinetílico y la mezcla reaccional se agitó e hirvió en reflujo durante 16 horas. Después de concentrar en vacío hasta sequedad, se re-
15. partió el residuo entre benceno y agua. La capa bencénica se concentró en vacío hasta sequedad y el residuo se cristalizó de una mezcla de benceno/hexano para obtener 8-metoxi-5-(2-tienil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona que, después de decoloración en acetona, fue recristalizada de una mezcla de
20. benceno/hexano y fundió a 212,5-214°. Se obtuvo producto adicional alcalinizando la capa acuosa.

El material de partida empleado en este ejemplo puede prepararse de la manera siguiente:

25. 37 g de cloruro de aluminio anhidro se añaden despacio y en porciones a una suspensión de 27,4 g de cloruro de 2-tenoilo y 31,0 g de m-acetoanisidina en 150 cc de bisulfuro de carbono, mantenida a 20-25°. Se agita la suspensión durante 3/4 de hora después de terminada la adición, y seguidamente se la mantiene a temperatura ambiente durante la noche.



278486

En el matraz se separa una masa viscosa y oscura. A continuación se agita la mezcla reaccional y se la calienta en reflujo durante 1 hora. Después de enfriar, se decanta el disulfuro de carbono y se descompone el residuo con hielo y ácido

5. clorhídrico diluido. El aceite que se ha separado se extrae con benceno y luego se lava la capa orgánica con ácido clorhídrico diluido, con agua, con hidróxido sódico diluido y con agua. Después de secar sobre sulfato sódico, se elimina el disolvente por concentración en vacío. El residuo se disuelve
10. en 500 cc de benceno y se separa por cromatografía una parte alícuota de 100 cc. Los 100 cc de la alícuota en benceno se pasan por una columna que contiene 150 g de alúmina Woelm, grado I. Las primeras fracciones, eluidas con benceno, se cristalizan del hexano y dan 2-acetilamino-4-metoxifenil-2-tienil-estona que, después de recristalización del hexano,
15. funde a 93-93,5°.

Se hierve en reflujo durante 3 horas una solución de 2,7^g de 2-acetilamino-4-metoxi-fenil-2-tienil-estona en 30 cc de ácido acético y 30 cc de ácido clorhídrico. Se concentra la mezcla reaccional en vacío, hasta sequedad, y el residuo se agita con amoníaco diluido y se extrae con cloroformo. El extracto cloroformico se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se elimina luego en vacío. El residuo se cristaliza de una mezcla de benceno y hexano, con lo que

20. se obtiene 2-amino-4-metoxifenil-2-tienil-estona que, después de recristalización del hexano, funde a 75-76°.

25.



278486

EJEMPLO 4

- Se hirvió en reflujo durante 1 hora una solución de 9,0 g de 2-aminofenil-2-tienil-cetona y 9,3 g de clorhidrato de éster glicinetílico en 100 cc de piridina y luego se separaron despacio, por destilación, 15 cc de piridina. Se añadieron 9,3 g más de clorhidrato de éster glicinetílico y 15 cc de piridina y se prosiguió la ebullición en reflujo durante un total de 10 horas. Después de concentrar en vacío hasta sequedad, se repartió el residuo entre benceno y agua.
5. La capa bencénica se sacó sobre sulfato sódico y se concentró en vacío hasta sequedad. El residuo, después de cristalización en una mezcla de benceno/hexano, dio 5-(2-tienil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona que, después de recristalización de benceno/heptano, fundió a 197-198°. Se obtuvo producto adicional neutralizando la capa acuosa obtenida antes. También las aguas madres orgánicas procedentes de la cristalización se llevaron hasta sequedad y se hirvieron durante 17 horas en 50 cc de piridina, con 5,0 g de clorhidrato de éster glicinetílico, para obtener más producto adicional.
10. A una solución de 1,12 g de metóxido sódico en 100 cc de metanol, se añadieron 5,0 g de 5-(2-tienil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona. Después de agitar durante 30 minutos, se concentró la mezcla en vacío hasta sequedad. El residuo fue disuelto en 50 cc de dimetilformamida y concentrado hasta pequeño volumen, en vacío, para eliminar los vestigios de metanol. Se volvió a disolver el residuo en 50 cc de dimetilformamida y se añadieron 2 cc de yoduro de metilo. La temperatura se remontó rápidamente hasta 35°. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente,
15. se separó el disolvente por destilación en vacío. Luego se
- 20.
- 25.
- 30.

278486



disolvió el residuo en éter, se le lavó perfectamente con agua y se le secó sobre sulfato sódico. A continuación se destiló el éter y se cristalizó el residuo de benceno y hexano, para obtener la 1-metil-5-(2-tienil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, que fundió a 107-109°.

El material de partida utilizado en este ejemplo puede prepararse de la manera siguiente:

10. Bromuro de tiofén-magnesio, preparado por reacción de 11,8 g de 2-bromo-tiofeno con 2,6 g de magnesio en 200 cc de éter, se añade despacio a 16,1 g de 2-metil-3,1-4H-benzoxazin-4-ona disueltos en 300 cc de benceno y 100 cc de éter, mientras se mantiene la temperatura a 5°. Se forma un precipitado amarillo. La mezola reaccional se mantiene a 0-5° durante 3/4 de hora y luego a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se la temple en un baño de sal y hielo y se la descompone por adición de 200 cc de ácido clorhídrico 2-n. Se separa la capa orgánica y se concentran hasta sequedad las aguas madres, con lo que queda un residuo que se disuelve en 900 cc de éter y 300 cc de hexano y se pasa por una columna que contiene 250 g de alúmina Woelm, de grado neutro I. Por elución con éter, y después de cristalización en hexano, se obtiene 2-acetaminofenil-2-tienil-cetona que, después de recristalización en hexano, funde a 95-96°.

25. Se hierve en reflujo durante 2 1/2 horas una solución de 11,0 g de 2-acetoaminofenil-2-tienil-cetona en 200 cc de etanol y 100 cc de ácido clorhídrico 6-n. Al enfriar, cristalizan 8,0 g de clorhidrato de 2-aminofenil-2-tienil-cetona. Se libera la base libre (6,8 g), pero no se la cristaliza. De las aguas madres alcohólicas se aíslan 2,2 g más de 2-aminofenil-2-tienil-cetona.

30.



EJEMPLO 5

279486

- Una solución de 3,0 g de 2-aminofenil-2-tienil-cetona en 150 cc de éter se agitó con 50 cc de hidróxido sódico 0,5-n e 5° y luego se añadieron despacio 3,1 g de bromuro de bromoacetilo. Al cabo de 30 minutos en el baño de hielo, se separó la capa orgánica, se la diluyó con benceno, se la lavó con agua y se la secó sobre sulfato sódico. Después de destilar el disolvente en vacío, el residuo de 2-bromoacetilamino-2-tienil-cetona bruta fue disuelto en 100 cc de amoníaco al 20% en metanol (w/v) y se dejó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se evaporó el disolvente en vacío y se extrajo el residuo con benceno caliente. Al añadir hexano al extracto bencénico, cristalizó la 5-(2-tienil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(LH)-ona.
5. Una solución de 5,0 g de 2-aminofenil-2-tienil-cetona en 150 cc de éter se agitó con 50 cc de hidróxido sódico 0,5-n e 5° y luego se añadieron despacio 3,1 g de bromuro de bromoacetilo. Al cabo de 30 minutos en el baño de hielo, se separó la capa orgánica, se la diluyó con benceno, se la lavó con agua y se la secó sobre sulfato sódico. Después de destilar el disolvente en vacío, el residuo de 2-bromoacetilamino-2-tienil-cetona bruta fue disuelto en 100 cc de amoníaco al 20% en metanol (w/v) y se dejó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se evaporó el disolvente en vacío y se extrajo el residuo con benceno caliente. Al añadir hexano al extracto bencénico, cristalizó la 5-(2-tienil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(LH)-ona.
10. 5,5 g de 5-(2-tienil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(LH)-ona se añadieron despacio a 50 cc de ácido sulfúrico concentrado, enfriado a 5-10°. Cuando todo estuvo disuelto, se añadió gota a gota y manteniendo la temperatura entre 0° y -5°, una solución de 1,45 cc de ácido nítrico (d = 1,42) en 5 cc de ácido sulfúrico concentrado. Terminada la adición del ácido, se mantuvo la mezcla reaccional a 0° durante 1 hora y luego se la volvió sobre hielo y se la alcalinizó ligeramente con amoníaco. Se separó por filtración el producto bruto y se recristalizó de acetonitrilo. De esta manera se obtuvo 7-nitro-5-(2-tienil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(LH)-ona, que, después de recristalización de acetonitrilo, fundió a 265-266°.
15. 5,5 g de 5-(2-tienil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(LH)-ona se añadieron despacio a 50 cc de ácido sulfúrico concentrado, enfriado a 5-10°. Cuando todo estuvo disuelto, se añadió gota a gota y manteniendo la temperatura entre 0° y -5°, una solución de 1,45 cc de ácido nítrico (d = 1,42) en 5 cc de ácido sulfúrico concentrado. Terminada la adición del ácido, se mantuvo la mezcla reaccional a 0° durante 1 hora y luego se la volvió sobre hielo y se la alcalinizó ligeramente con amoníaco. Se separó por filtración el producto bruto y se recristalizó de acetonitrilo. De esta manera se obtuvo 7-nitro-5-(2-tienil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(LH)-ona, que, después de recristalización de acetonitrilo, fundió a 265-266°.
20. 5,5 g de 5-(2-tienil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(LH)-ona se añadieron despacio a 50 cc de ácido sulfúrico concentrado, enfriado a 5-10°. Cuando todo estuvo disuelto, se añadió gota a gota y manteniendo la temperatura entre 0° y -5°, una solución de 1,45 cc de ácido nítrico (d = 1,42) en 5 cc de ácido sulfúrico concentrado. Terminada la adición del ácido, se mantuvo la mezcla reaccional a 0° durante 1 hora y luego se la volvió sobre hielo y se la alcalinizó ligeramente con amoníaco. Se separó por filtración el producto bruto y se recristalizó de acetonitrilo. De esta manera se obtuvo 7-nitro-5-(2-tienil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(LH)-ona, que, después de recristalización de acetonitrilo, fundió a 265-266°.
25. 5,5 g de 5-(2-tienil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(LH)-ona se añadieron despacio a 50 cc de ácido sulfúrico concentrado, enfriado a 5-10°. Cuando todo estuvo disuelto, se añadió gota a gota y manteniendo la temperatura entre 0° y -5°, una solución de 1,45 cc de ácido nítrico (d = 1,42) en 5 cc de ácido sulfúrico concentrado. Terminada la adición del ácido, se mantuvo la mezcla reaccional a 0° durante 1 hora y luego se la volvió sobre hielo y se la alcalinizó ligeramente con amoníaco. Se separó por filtración el producto bruto y se recristalizó de acetonitrilo. De esta manera se obtuvo 7-nitro-5-(2-tienil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(LH)-ona, que, después de recristalización de acetonitrilo, fundió a 265-266°.



EJEMPLO 6

278486

- Se calentó en reflujo durante 1 hora una solución de 4 g de 2-amino-5-clorofenil-2-tienil-cetona y 3,5 g de clorhidrato de éster glicín-etílico en 75 cc de piridina. Después de separar por destilación 10 cc de piridina, se añadieron 3,5 g más de clorhidrato de éster glicín-etílico y se hirvió la mezcla en reflujo durante un total de 17 horas. Se evaporó el disolvente en vacío y se repartió el residuo entre benceno y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró en vacío hasta sequedad, y el residuo se cristalizó de benceno/hexano para obtener 7-cloro-5-(2-tienil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, que, después de recristalización en benceno/hexano, fundió a 212-213,5°.

- El material de partida utilizado en este Ejemplo puede prepararse de la manera siguiente:

- Un reactivo Grignard, preparado por reacción de 26,1 g de 2-bromotiofeno y 3,9 g de magnesio en 200 cc de éter, se añade despacio a una suspensión de 29,3 g de 6-cloro-2-metil-3,1-4H-benzoxazin-4-ona en 450 cc de benceno y 150 cc de éter, mientras se mantiene la temperatura a 0-5°. Se forma un precipitado amarillo. La mezcla reaccional es agitada durante 3/4 de hora en baño de hielo y durante 3/4 de hora a temperatura ambiente, luego se temple en un baño de sal y hielo y se descompone por adición de 250 cc de ácido clorhídrico 2-n frío. Se separa la capa orgánica, se la lava con agua, con hidróxido sódico diluido y con agua y luego se seca sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente en vacío, se obtiene un aceite amarillo verdusco. La cristalización en benceno/hexano da producto bruto que, después de recristalización en hexano, en el que una porción es insoluble,

278486



da 2-acetilamino-5-clorofenil-2-tienil-cetona, que funde a 112-115°. Del agua madre primitiva de benceno/hexano puede recuperarse producto adicional.

5. 2-acetilamino-5-clorofenil-2-tienil-cetona bruta, preparada como se ha expuesto antes en una prueba de 0,05 moles, se hidroliza por ebullición en reflujo durante 2 horas con 150 cc de etanol y 50 cc de ácido clorhídrico concentrado. Después de evaporar en vacío la mezcla reaccional hasta sequedad, se agita el residuo con agua y por filtración se separa el producto cristalino amarillo resultante. La cristalización en hexano da 2-amino-5-clorofenil-2-tienil-cetona, que, después de otra recristalización en hexano, funde a 94,5-96°.
- 10.

E J E M P L O 7

15. 20,8 g de 2-acetilamino-5-clorofenil-2-tienil-cetona se hidrolizaron por ebullición en reflujo en 400 cc de etanol y 200 cc de ácido clorhídrico 6-n durante 3 horas. Se separó el disolvente por destilación en vacío y se agitó el residuo con 200 cc de éter y 200 cc de agua. Se alcalinizó ligeramente la mezcla reaccional con hidróxido sódico al 40%, se la enfrió hasta 0-5° y se le añadieron 15,0 g de bromuro de bromoacetilo, desoxico y con adición simultánea de hidróxido sódico 1-n para mantener alcalina la reacción. Una vez terminada ésta, se agregó benceno para diluir la capa orgánica y el sólido que se había separado en la capa acuosa se filtró y se sécó. El producto fue 2-bromo-acetilamino-5-clorofenil-2-tienil-cetona, que, después de recristalizada por dos veces de benceno/hexano, fundió a 148-149,5°.
- 20.
- 25.

14,9 g de 2-bromoacetilamino-5-clorofenil-2-tie-



278486

nil-jetona se agitaron durante 17 horas con 500 cc de amoníaco al 20% (w/v) en metanol. Se separó por filtración una pequeña cantidad de material insoluble y se concentró el filtrado en vacío hasta sequedad. El residuo se repartió entre benceno y agua y la capa orgánica fué separada, secada sobre sulfato sódico y concentrada en vacío hasta sequedad. Los 5,2 g residuales que no cristalizaron fueron redisueltos en benceno y extraídos con ácido clorhídrico diluído. En la capa bencénica quedaron solamente 600 mg de material amarillo. Se alcalinizó ligeramente la capa ácida con hidróxido sódico diluído y se volvió a extraer con benceno. El residuo de 4,5 g, obtenido por evaporación del disolvente, fué cristalizado de acetona/hexano para obtener la 7-cloro-5-(2-tienil)-5H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona.

5.

10.

15.

E J E M P L O 8

2 g de 2-(2-aminobenzoil)-piridina y 2,1 g de clorhidrato de éster glicín-etílico en 100 cc de piridina se hirvieron en reflujo durante 4 horas y luego se destilaron 50 cc de piridina. Se añadieron 2,1 g más de sal de éster glicínico y 50 cc de piridina y se reanudó la ebullición en reflujo durante 4 horas, seguida por destilación de 60 cc de piridina.

20.

La solución residual, oscura, se evaporó a presión disminuída, hasta obtener un residuo sólido y obscuro, al que se añadieron agua y 50 cc de benceno. La separación, la extracción de la capa acuosa con otros 50 cc de benceno, el lavado de los extractos bencénicos combinados con 50 cc de agua, la concentración hasta 25 cc y la adición de 25 cc de éter de petróleo a la solución bencénica dieron, al templar, cristales brutos de color pardo. La capa acuosa procedente de la extracción

25.

278499



- depositó, con el reposo, un polvo de color canela. Estos dos productos se combinaron y cristalizaron dos veces en acetona, con lo que se obtuvieron cristales de color canela de 5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 231-232°, con descomposición. Las aguas madres de la cristalización en acetona dieron producto adicional.
5. 11,2 g de 5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona se disolvieron en 100 cc de ácido sulfúrico concentrado frío y se agitaron a 5°. Luego se añadió despacio, en un período de una hora, una solución de 5,04 g de nitrato potásico en 30 cc ácido sulfúrico concentrado. Se agitó 1,5 horas más a 5° y se vertió la mezcla de nitración sobre hielo, en un recipiente enfriado por medio de un baño de hielo y sal.
10. La solución resultante, de color amarillo claro, se agitó a 5° mientras se añadían 450 cc de hidróxido amónico concentrado. El pH final fué de 8,0 aproximadamente. La filtración del precipitado dió un sólido crudo, de color amarillo pálido, que fué recristalizado en 1,1 litros aproximadamente de alcohol (se añadió un poco de agua para efectuar la solución final), con lo que se obtuvo 7-nitro-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en forma de cristales incoloros que, después de ulterior cristalización, primeramente en alcohol y luego en acetona, fundieron a 253,5-254,5°, con descomposición.
15. 20. 25.

273486



E J E M P L O 9

- 2,12 g de bromuro de bromoacetilo se disolvieron en éter anhidro (C.P.) hasta un volumen total de 12 cc. Porciones de esta solución se añadieron alternativamente con cantidades equivalentes de hidróxido sódico 1-n (10,5 cc en total)
5. a 1,4 g de 2-(2-amino-benzoil)-piridina, agitados en 50 cc de éter. Se mantuvo la mezcla lo más cerca posible de la neutralidad. La mezcla final fué separada y la capa etérea lavada varias veces con agua, secada sobre sulfato sódico anhidro
10. y evaporada. El residuo oleoso se trató con unos 40 cc de amoníaco al 15% en metanol y, al cabo de una hora, se filtró y se evaporó. El residuo semisólido se dirigió con agua y éter. Quedó algo de materia sólida sin disolver. Se separaron los disolventes y se lavó la capa acuosa con éter dos
15. veces más. La filtración del material no disuelto, para separarlo de la porción acuosa, dió una pequeña cantidad de sólido verduzco que, después de recristalización en acetona, dió 5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en forma de cristales incoloros, de punto de fusión 230-231°, con descomposición.
- 20.

E J E M P L O 10

- Se hirvieron en reflujo durante 4,5 horas, en 100 cc de piridina, 1 g de 2-(2-amino-5-bromobenzoil)-piridina y 0,75 g de clorhidrato de éster glicín-etílico. Luego se eliminaron por destilación, en un período de 3 horas, 55 cc de piridina. Se añadieron otros 0,75 g de sal de éster glicínico
25. y 75 cc de piridina y se prosiguió la ebullición en reflujo durante 2 horas, seguida por destilación lenta de 80 cc de

278486



- piridina en un período de 2 horas. La solución concentrada se evaporó a presión reducida hasta formar un residuo flúido, de color obscuro, al que se añadieron 25 cc de benceno y 25 cc de agua. Se extrajo la capa bencénica, se la lavó con 25 cc de agua, se la diluyó con 25 a 50 cc de éter de petróleo y se la templó, con la que se obtuvieron cristales de color canela que, después de cristalización en acetona (con adición de carbón decolorante), dieron 7-bromo-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en forma de cristales incoloros, de punto de fusión 237-238,5°, con descomposición. La ulterior elaboración de las aguas madres proporcionó producto adicional.
- 5.
- 10.

El material de partida puede prepararse de la manera siguiente:

- 32,8 g de 2-(2-aminobenzoil)-piridina y 200 cc de anhídrido acético se agitan a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se dejan en reposo durante la noche. La evaporación hasta sequedad y la digestión del residuo con 200 cc de agua que contiene un poco de bicarbonato sódico para hacer el pH ligeramente alcalino proporcionan 2-(2-acetoaminobenzoil)-piridina en forma de un polvo de color canela claro que, después de cristalización en metanol, forma cristales incoloros que funden a 151-153°.
- 15.
- 20.

- En un período de 3,5 horas se añade despacio una solución de 8,6 cc de bromo en 100 cc de ácido acético a una solución agitada de 38,5 g de 2-(2-acetoaminobenzoil)-piridina en 200 cc de ácido acético. Se agita la solución, de color obscuro, durante 3 horas más, se la deja en reposo durante la noche, se la agita durante 1 hora con lavado gaseoso de N_2 y se la evapora a presión reducida en la campana. El residuo gomoso (75 g) se trata con agua y con éter, se alcaliniza con
- 25.
- 30.

278486



solución diluida de bicarbonato sódico y se separa. Ambas fases contienen un producto sin disolver, que se separa por filtración. Se obtienen recogidas adicionales mediante ulterior extracción de la fase acuosa con éter y evaporación de las soluciones etéreas resultantes. Todos estos materiales se recristalizan del metanol (adición de carbón decolorante), con lo que se obtiene 2-(2-acetoamino-5-bromobenzoil)-piridina en forma de cristales amarillos que funde a 131,5-133°.

5.

10.

15.

20.

20,85 g de 2-(2-acetoamino-5-bromobenzoil)-piridina en 250 cc de ácido clorhídrico al 20% en etanol se calientan en reflujo durante 2 horas. Al cabo de una hora, para mantener la fluidez, se añaden 100 cc de alcohol. Se deja la mezcla en reposo durante la noche, se la templea y se la filtra, con lo que se obtienen 20,5 g de clorhidrato, cristalino e incoloro, de 2-(2-amino-5-bromobenzoil)-piridina. La digestión de este clorhidrato con 0,5 litros de agua caliente hidroliza este producto convirtiéndolo en la base libre, 2-(2-amino-5-bromobenzoil)-piridina, que forma cristales amarillos, de punto de fusión 98-100°.

La evaporación del agua madre alcohólica, digestión del residuo en agua y alcalinización de las digestiones acuosas proporciona recogidas adicionales de 2-(2-amino-5-bromobenzoil)-piridina.

E J E M P L O 11

25.

1,09 g de bromuro de bromoacetilo se disolvieron en éter anhídrido (C.P.) hasta un volumen total de 30 cc, y 5,4 cc de hidróxido sódico l-n se diluyeron con agua hasta 6 cc de volumen total. Cantidades equivalentes de estas soluciones se añadieron alternativamente a 1 g de 2-(2-amino-

278486



- 5-bromobenzoil)-piridina, agitada en 50 cc de éter, y la mezcla final se trató con hielo. Se separó la capa etérea, se la lavó con agua, se la secó y evaporó. El residuo se mezcló con 75 cc de amoníaco al 20,3% de amoníaco en metanol. Al cabo de 2
5. días se evaporó el disolvente y se digirió el residuo con éter y agua. Se apartó la capa acuosa, que contenía algo de materia sólida sin disolver, y se la filtro para obtener un sólido de color canela que, después de cristalización en acetona por dos veces, dió cristales de color canela de 7-bromo-5-(2-piridil)-
10. 3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, con punto de fusión 238-240° (descomposición). La evaporación de la capa etérea y la elaboración de las varias aguas madres proporcionó producto adicional.
15. 7,5 g de 7-bromo-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona se disolvieron en 375 cc de dimetilformamida. A la solución, de color amarillo pálido, se añadieron 1,3 g de metilato sódico, con agitación y a 5°. La solución se ensombreció hasta color amarillo pardusco y se la agitó a 5° durante dos horas, en cuyo transcurso se desarrolló turbidez
20. y se formó gradualmente un precipitado. A continuación se añadieron con una pipeta 1,5 cc de yoduro de metilo. Se volvió a formar pronto una solución límpida y el color se aclaró. Al cabo de dos horas de agitación a 5°, la solución, ligeramente turbia, se evaporó a presión reducida hasta formar un residuo
25. viscoso, que se transformó en una masa cristalina semisólida con el reposo durante la noche. Se agitó el residuo con 100 cc de agua durante cuatro horas y se templó y filtró la mezcla para obtener un polvo de color canela que, después de cristalización en 30 cc de alcohol, dió 7-bromo-1-metil-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en forma de cristales de
- 30.

278486



color canela, los cuales, después de otra cristalización en acetato de etilo, fundieron a 135,5-137°.

E J E M P L O 12

5. A una solución de 14,25 g de 2-(2-amino-5-bromobenzoil)-piridina en 0,7 litros de ácido acético glacial, se añadieron, en un período de diez minutos y agitando a temperatura ambiente, 5,7 cc de bromuro de alfa-bromopropionilo. La solución, al principio roja, se volvió muy oscura y, después de agitar 3,5 horas, se evaporó a presión reducida la solución
10. límpida de color pardo oscuro. El aceite residual, de color pardo, se mezcló con 0,5 litros de amoníaco líquido y esta mezcla se dejó en reposo durante la noche. El sólido que quedó después de la evaporación del amoníaco se digirió con 0,5 litros de agua. Templando y filtrando se obtuvo un producto bruto que
15. fue recristalizado en 300 cc de benceno, con lo que se obtuvo 7-bromo-3-metil-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en forma de un polvo cristalino, color crema, que después de otra cristalización en benceno y por último en acetona fundió a 227,5-229°, con descomposición.

20. E J E M P L O 13

25. A una solución de 4,66 g de 2-(2-amino-5-clorobenzoil)-piridina en 150 cc de ácido acético glacial se añadieron 1,8 cc de bromuro de bromoaceto. Se protegió el sistema con un tubo secador de cloruro de calcio anhidro y se agitó la solución durante varias horas. La evaporación a presión reducida dejó un aceite rojo, que fue mezclado con 225 cc de amoníaco líquido a -70°. La solución que se formó se dejó en re-



278486

poso durante la noche a temperatura ambiente, para permitir la evaporación lenta del amoníaco. El residuo sólido se agitó con 100 cc de agua, se templó y se filtró, para obtener un polvo verde. El producto se recrystalizó en 150 cc de alcohol, para obtener 7-cloro-5-(2-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, en forma de cristales amarillos, de punto de fusión 224,5-225,5°, con descomposición.

El material de partida puede prepararse de la manera siguiente:

10. 1,36 g de cloro, disueltos en 50 g de ácido acético glacial, se añaden en un período de quince minutos a una solución fría y agitada de 3,57 g de 2-o-aminobenzoilpiridina en 25 cc de ácido acético glacial. Después de agitar durante 15 minutos, se deja la solución en reposo durante la noche a temperatura ambiente y luego se la evapora a presión disminuída.
15. El residuo oleoso, de color rojo obscuro, se digiere brevemente en baño de vapor con 50 cc de agua y luego se agita a temperatura ambiente. La mayor parte de la goma se disuelve y la mezcla, después de 3 1/2 días de reposo, deposita un sólido amarillo, que al cristalizar en 40 cc de ligroina (punto de ebullición, 90-120°) da -2-(2-amino-5-clorobenzoil)-piridina en forma de cristales de color amarillo dorado, de punto de fusión 98,5-101°.
- 20.

E J E M P L O 14

25. Una mezcla de 4-(2-aminobenzoil)-piridina (5,0 g) y carbobenzoxiglicina (5,3 g) en cloruro de metileno (200 cc) se enfrió hasta 19°, se le añadió N',N'-diciclohexilcarbodiimida (5,2 g) y se agitó la solución durante dos

278486



el ácido acético se eliminó bajo presión reducida. El residuo se agregó cuidadosamente amoníaco líquido, en unos 500 cc, y se dejó evaporar. Luego se recogió la mezcla reaccional en

5. cloruro de metileno (250 cc), se la lavó con hidróxido sódico 1-n (5 x 50 cc), con agua (3 x 100 cc), con solución de salmuera saturada (2 x 100 cc), se la secó sobre sulfato sódico anhidro, se la trató con carbón decolorante y se la filtró. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se recrystalizó del benceno la masa cristalina, con lo que se obtuvo
10. 5-(4-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en forma de agujas blancas.

Una solución de nitrato potásico (2,53 g) en ácido sulfúrico concentrado (15 cc) se añadió gota a gota a una solución de 5-(4-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona (6,0 g) en ácido sulfúrico concentrado (30 cc). Se agitó la mezcla reaccional a 0°, durante dos horas, y luego se añadieron cuidadosamente 150 g de hielo triturado. Se mantuvo la solución a 0° y se la ajustó a pH 8 por adición de unos 150 cc de solución concentrada de hidróxido amónico. Se extrajo la mezcla

15. con cloruro de metileno (3 x 100 cc) y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (3 x 100 cc) y solución de salmuera saturada (2 x 100 cc). Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente bajo presión reducida. La recrystalización del residuo en acetona dió
20. 7-nitro-5-(4-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona en forma de agujas de color amarillo pálido y punto de fusión 242-242,5°.
- 25.

278486



E J E M P L O 16

- Se saturó con bromuro de hidrógeno una solución de 15 g de 4-(2-amino-5-bromobenzoil)-piridina en 50 cc de N,N-dimetilformamida. Luego se añadieron a la mezcla, gota a gota y agitando, 7,35 g de bromuro de bromoacetilo. A continuación se le agregó, en un período de 5 minutos, una solución de 5,76 g de piridina en 5 cc de N,N-dimetilformamida. Se dejó la mezcla en agitación durante 7 horas y seguidamente se le añadieron unos 500 cc de amoníaco líquido. Se dejó evaporar el amoníaco durante la noche y luego se recogió la mezcla reaccional en 300 cc de benceno. Se separó por filtración el bromuro amónico y se le desechó, y la solución bencénica se lavó con agua (3 x 100) y se evaporó a presión reducida hasta obtener un aceite que, después de cristalización en acetona, formó agujas blancas de 7-bromo-5-(4-piridil)-3H-1,4-benzodiazepin-2-(1H)-ona, de punto de fusión 223-228,5°. El material de partida puede prepararse de la manera siguiente:
- Se enfría hasta 5°, en un baño de hielo y sal, una solución de la 4-(2-aminobenzoil)-piridina (30 g) en ácido acético glacial (200 g). A esta solución se añade, gota a gota y agitando, una solución de bromo (25 g) en ácido acético glacial (5 cc). Se agita la mezcla durante diez minutos, se la diluye con agua (300 cc) y se la alcaliniza con pellas de hidróxido sódico. Se filtra el residuo cristalino y se le lava con agua. La mezcla de cetonas bromadas se disuelve en benceno y se elimina el agua por destilación azeotrópica. Se concentra la solución bencénica hasta pequeño volumen y se la cromatografía en una columna ^{de} alúmina de grado I (Woelm, neutra) (300 g). La elución con benceno/éter al 50 % (v/v) da 4-(5-bro-

278486



mo-2-aminobenzoil)-piridina en forma de prismas amarillos que, después de cristalización en cloroformo, funden a 213-214°.

EJEMPLO 17

5. Se calienta en reflujo durante 30 minutos una solución de 2,5 g de 4-óxido de 7-cloro-5-(2-tienil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona y 5 cc de tricloruro fosfórico en 75 cc de cloroformo. Se vierte la mezcla reaccional sobre hielo, se la agita y se la alcaliniza por adición de hidróxido sódico al 40 %. Se separa la capa orgánica, se la lava con
10. agua, se la seca sobre sulfato sódico y se la concentra en vacío hasta sequedad. El residuo se cristaliza de una mezcla de benceno y hexano para obtener 7-cloro-5-(2-tienil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, que funde a 208-212°. Una ulterior cristalización da un producto que funde a 212-214°.

15. El material de partida usado en este Ejemplo puede prepararse de la manera siguiente:

20. Se hierve en reflujo durante 17 horas una solución de 5,4 g de 2-amino-5-clorofenil-2-tienil-cetona y 2,3 g de clorhidrato de hidroxilamina en 50 cc de etanol. Se destila el disolvente en vacío y se reparte el residuo entre benceno y bicarbonato sódico diluido. La capa bencénica se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío hasta sequedad. La cristalización del residuo en benceno/hexano da 2-amino-5-clorofenil-2-tienil-cetoxima bruta. De las aguas madres se
25. aísla producto adicional. La cristalización repetida de una muestra en benceno da un producto de punto de fusión constante 142-143,5°.

1,2 cc de cloruro de cloroacetilo se añaden a una solución de 1,95 g de 2-amino-5-clorofenil-2-tienil-cetoxima

278486



en 10 cc de ácido acético. Se produce un ligero calor de reacción y la mezcla se mantiene entonces a 60-70° durante 2 horas. A continuación se separa el disolvente por destilación en vacío, y el residuo se disuelve por dos veces en benceno y se concentra en vacío hasta sequedad. El residuo así obtenido se mezcla con éter y se filtra, con lo que se obtiene 3-óxido de 6-cloro-2-clorometil-4-(2-tienil)-quinazolina, que después de cristalización en benceno/hexano, funde a 159-160°.

- 5.
10. Una suspensión de 1,0 g de 3-óxido de 6-cloro-2-clorometil-4-(2-tienil)-quinazolina en una mezcla de 25 cc de etanol, 3,2 cc de hidróxido sódico 1-n y 5 cc de acetona se agita a 35° durante 1/2 hora y luego durante 16 horas a temperatura ambiente. Por filtración se separa un producto cristalino, y el filtrado etanólico se concentra en vacío hasta sequedad, con lo que se obtiene un residuo que, cristalizado en acetonitrilo, da 4-óxido de 7-cloro-5-(2-tienil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona. Después de cristalización en acetonitrilo, este producto funde a 252-254°, con descomposición.
- 15.

278496



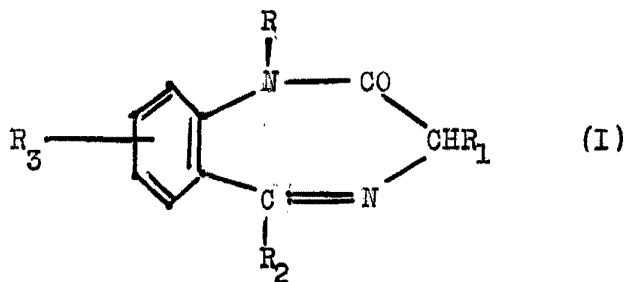
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones con prioridad de las patentes estadounidenses seriales núms. 118.243 del 20 de Junio de 1961 y 130.757 del 11 de Agosto de 1961, existiendo en ellas unidad de invención.

5.

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina de la fórmula general

10.



en que

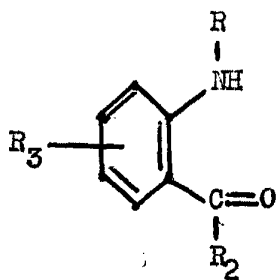
15. R y R₁ representan hidrógeno o grupos alquilo,
R₂ representa un radical furilo, pirrilo, tienilo o piridilo, y
R₃ representa hidrógeno, halógeno o radicales nitro o alcoxi,

20. y sus sales de adición de ácido, caracterizado por el hecho de que consiste en:

- a) hacer reaccionar una cetona de la fórmula general



772136



5.

en que

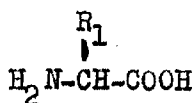
R representa hidrógeno o grupos alquilo,

R₂ representa un radical furilo, pirrilo, tienilo o piridilo y

10.

R₃ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro o un radical alcoxi,

con un alfa-aminoácido de la fórmula general



15.

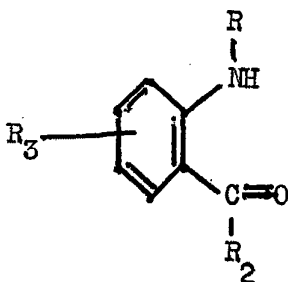
en que R₁ representa hidrógeno o grupos alquilo,

o un éster de dicho aminoácido,

o bien

b) hacer reaccionar una cetona de la fórmula general

20.



en que

278436



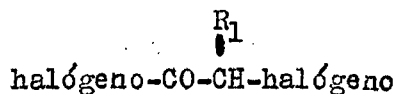
R representa hidrógeno o grupos alquilo,

R₂ representa un radical furilo, pirrilo, tienilo o piridilo y

R₃ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro o un radical alcoxi,

5.

con un haluro de haloacilo de la fórmula general



calentar el derivado haloacil-amino resultante con amoniaco

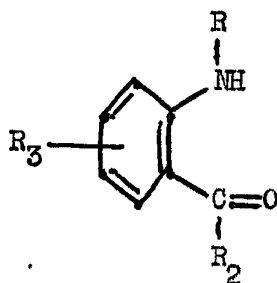
10.

y ciclizar el derivado amino-acilamino formado,

o bien

c) hacer reaccionar una cetona de la fórmula general

15.



en que

R representa hidrógeno o grupos alquilo,

R₂ representa un radical furilo, pirrilo, tienilo o piridilo y

20.

R₃ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro o un radical alcoxi,

con una carbobenzoxi-glicina, hidrolizar el derivado carbobenzoxiamino-acilamino obtenido con una mezcla de ácido brom-



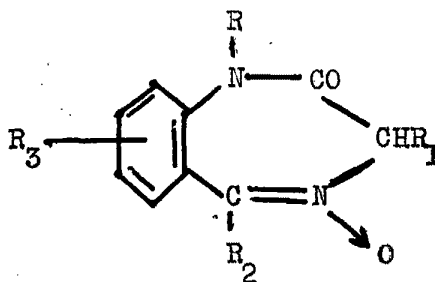
278486

hídrico y ácido acético y ciclizar el derivado amino-acilami-
no formado

o bien

d) tratar un derivado de benzodiazepina de la fórmula

5. general



10.

en que

R y R₁ representan hidrógeno o grupos alquilo,

R₂ representa un radical furilo, pirrilo, tienilo o piridilo y

15. R₃ representa hidrógeno, halógeno, nitro o radicales alcoxí,

con un haluro de fósforo o con hidrógeno en presencia de un catalizador y, si se desea, transformar el producto de la reacción en una sal de adición de ácido.

20. 2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el sustituyente R, que representa alquilo, se introduce en la molécula después de la ciclización.

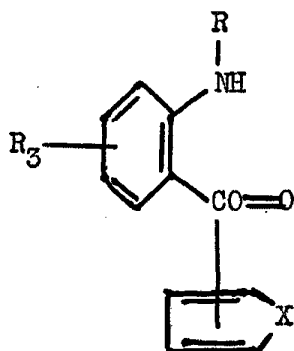
25. 3. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el sustituyente R₃ que representa nitro o halógeno, se introduce en la molécula después de la ciclización.

278486



4. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se usa como material de partida una cetona de la fórmula general

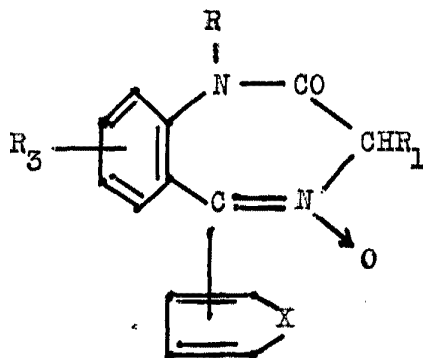
5.



10.

o un derivado benzodiazepínico de la fórmula general

15.



en que

X representa oxígeno, azufre o un grupo imino

R y R₁ representa hidrógeno o grupos de alquilo inferior,

20.

R₂ representa un radical furilo, pirrilo, tienilo o piridilo y

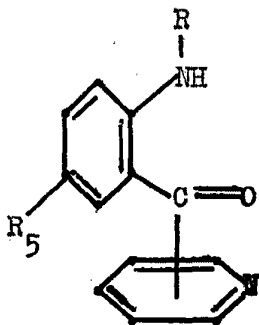
R₃ representa hidrógeno, halógeno, nitro o radicales alcoxi.

278486



5. Un procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado por el hecho de que se usa como material de partida una cetona de la fórmula general

5.



10.

en que

R₅ representa hidrógeno, halógeno o un grupo nitro y R representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior.

15. 6. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que el material de partida es un compuesto alfa-piridílico.

7. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 41 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 19 de Junio de 1962

F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CO. A.G.

p.a.

JANME ISERN MURALLES

F. P.