

RAN 4008/46 A k



303260

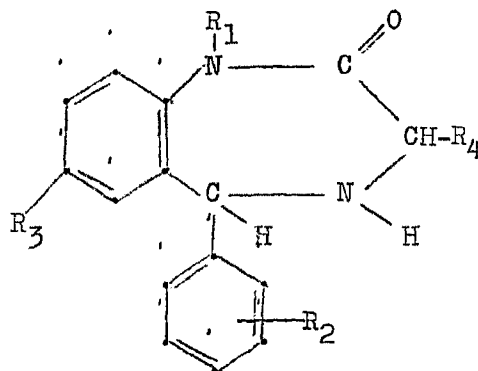
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
BENZODIAZEPIN", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE
& CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la
preparación de 1,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona de la fórmula general





= 2 =

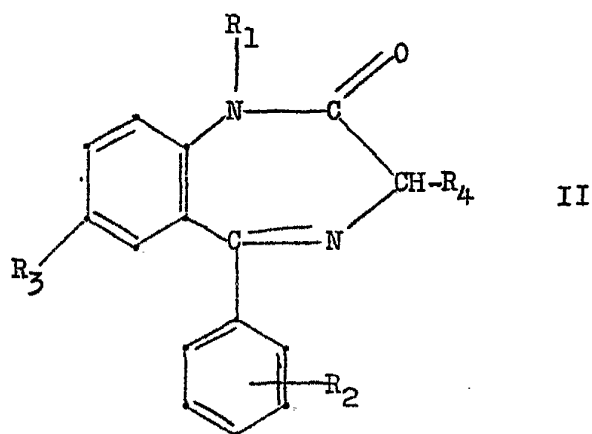
10 AGO

303260

5. donde R_1 y R_4 representan hidrógeno o alquilo inferior, R_2 representa hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo inferior o alcoxi inferior y R_3 representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilo inferior o alcoxi inferior, y sus productos de oxidación, de la fórmula general

10.

15.



20.

donde R_1 representa hidrógeno y R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado expuesto antes.

25.

Los únicos métodos descritos en la práctica anterior para la formación de estos últimos compuestos implican la preparación de otras 1,4-benzodiazepinas, seguida por conversión a las 1,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas deseadas. De acuerdo con el invento aquí expuesto,

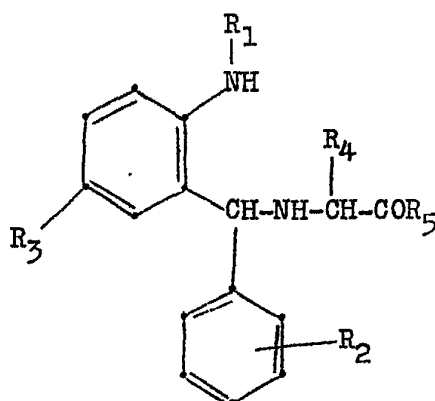


303260

los últimos compuestos pueden prepararse directamente a partir de compuestos no heterocíclicos. Así pues, este invento comprende un procedimiento que proporciona una vía fácil para la preparación de las 1,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas.

El procedimiento de este invento consiste en condensar intramolecularmente un compuesto de la fórmula general

10.



III

15.

20.

25.

donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado expuesto en la fórmula I y R_5 representa alcoxi inferior, hidroxí, ariloxi o amino, y, si se desea y con tal de que R_1 represente hidrógeno, en oxidar los productos obtenidos, por medio de un sistema oxidante cuyo potencial de oxidación sea mayor de 0,32 voltios y, si se desea, en convertir en una sal de adición de ácido los productos que sean de naturaleza básica.



= 4 =

303260

- Tal como aquí se usa, la expresión "alquilo inferior" abarca los grupos hidrocarburos saturados tanto de cadena recta como de cadena ramificada, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo y análogos. La expresión "halógeno" abarca los cuatro halógenos, es decir, yodo, bromo, flúor y cloro (con preferencia por este último). Las expresiones "alquil-tio inferior", "alquil-sulfinilo inferior", "alquil-sulfonilo inferior" y "alcoxi inferior" comprenden mitades en las que la parte de alquilo inferior es tal como se ha definido antes para el alquilo inferior, por ejemplo metoxi, etoxi, metil-tio, metil-sulfinilo, metil-sulfonilo y análogos. "Amino" abarca los grupos amino insustituídos y sustituidos, tales como $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo inferior})$ y $-N(\text{alquilo inferior})_2$.
5. abarca los cuatro halógenos, es decir, yodo, bromo, flúor y cloro (con preferencia por este último). Las expresiones "alquil-tio inferior", "alquil-sulfinilo inferior", "alquil-sulfonilo inferior" y "alcoxi inferior" comprenden mitades en las que la parte de alquilo inferior es tal como se ha
10. definido antes para el alquilo inferior, por ejemplo metoxi, etoxi, metil-tio, metil-sulfinilo, metil-sulfonilo y análogos. "Amino" abarca los grupos amino insustituídos y sustituidos, tales como $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo inferior})$ y $-N(\text{alquilo inferior})_2$.
15. Tal como se ha dicho antes, el invento abarca la preparación de los compuestos de la fórmula I con condensación intramolecular de los compuestos de la fórmula III. Los compuestos de la fórmula III son, según el sentido de R_5 , ácidos aminoacéticos, aminoacetatos (o sea ésteres) o aminoacetamidas. Aunque la condensación intramolecular puede efectuarse con cualquiera de estos compuestos, se prefiere efectuar la condensación intramolecular utilizando compuestos de la fórmula III que sean ácidos aminoacéticos (es decir, donde R_5 es hidroxilo). En tales casos, la conden-
20. aminoacetamidas. Aunque la condensación intramolecular puede efectuarse con cualquiera de estos compuestos, se prefiere efectuar la condensación intramolecular utilizando compuestos de la fórmula III que sean ácidos aminoacéticos (es decir, donde R_5 es hidroxilo). En tales casos, la conden-



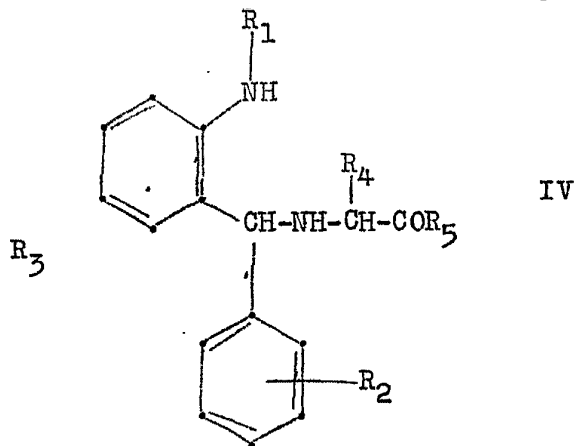
303260

- sación intramolecular constituye una deshidratación. La condensación intramolecular puede efectuarse convenientemente calentando un compuesto de la fórmula III en un disolvente orgánico inerte. La modalidad de deshidratación (o sea,
5. cuando R₅ es hidroxilo) constituye un ejemplo específico de la condensación intramolecular. Esta deshidratación puede efectuarse por cualquier medio apropiado, pero preferentemente se realiza mediante calentamiento en un disolvente orgánico inerte. Este calentamiento puede realizarse a temperaturas
10. de unos 25°C a unos 300°C; pero se prefieren en especial las temperaturas de unos 80°C a unos 200°C. Ejemplos de disolventes orgánicos útiles son los hidrocarburos, por ejemplo los hidrocarburos aromáticos como el xileno y análogos, los hidrocarburos que contienen halógeno, como el cloruro de metileno y análogos, los éteres como el éter, la diglima,
15. el tetrahidrofurano y análogos, y los heterocíclicos que contienen nitrógeno básico, como la piridina, la piperidina o análogos. También pueden emplearse con ventaja mezclas de disolventes orgánicos inertes.
20. Los compuestos de la fórmula III que son ácidos 2-amino-benzohidrilamino-acéticos constituyen materiales de partida preferidos para el procedimiento que acaba de describirse y pueden prepararse por una variedad de métodos. Más particularmente, se los puede preparar por hidrólisis de los
25. ésteres o las amidas correspondientes de la fórmula:



303260

5.



10.

donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el mismo significado que en la fórmula III y R_5 es alquilo inferior, amino o ariloxi,

15.

Los compuestos de la fórmula III (con inclusión de los de la fórmula IV) pueden prepararse por reacción de las correspondientes 2-amino-benzohidrilaminas con un haloacetato de alquilo inferior o arilo (se prefieren en especial el bromoacetato y el cloroacetato), una haloacetamida o un ácido haloacético. Esta reacción puede efectuarse a temperatura ambiente o a temperatura superior o inferior a la ambiente. Además, se la realiza convenientemente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un hidrocarburo como el benceno, el tolueno o análogos, de preferencia en presencia de un agente combinador o aceptor de ácido; pueden usarse

25.



10 AGU

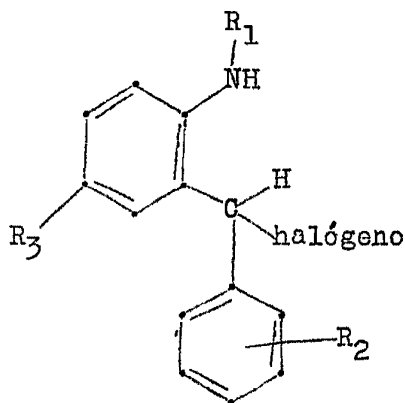
= 7 =

202280

agentes aceptores de ácido inorgánicos u orgánicos, por ejemplo carbonatos como el carbonato sódico, aminas como las aminas de alquilo inferior, por ejemplo trietilamina, etc.

5. En otra modalidad todavía, los compuestos de la fórmula III pueden prepararse a partir de haluros de benzohidrilo de la fórmula:

10.

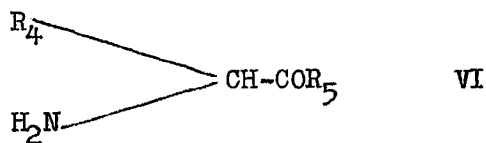


V

15.

donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que en la fórmula I,

20. por reacción con un compuesto de glicina de la fórmula



VI

25.

donde R_4 y R_5 tienen el mismo significado que en la fórmula III.



260

Los haluros de benzohidrilo de la fórmula V pueden prepararse por tratamiento de los correspondientes benzohidrolitos con un agente halogenante (prefiriéndose los agentes yodantes, clorantes y bromantes, con especial predilección por los agentes clorantes). Como ejemplos de agentes halogenantes cabe citar los haluros de tionilo, como el cloruro de tionilo y el bromuro de tionilo; los trihaluros o pentahaluros de fósforo, como el tricloruro fosfórico, el tribromuro fosfórico o el pentacloruro fosfórico; o los haluros de hidrógeno como el cloruro de hidrógeno o el bromuro de hidrógeno; etc. El haluro de benzohidrilo así formado puede luego aislarse (ventajosamente en la forma de su sal de adición de ácido, por ejemplo como sal de adición de ácido formada durante la reacción de halogenación) o, preferentemente, se hace todavía reaccionar añadiendo el compuesto de glicina de la fórmula VI directamente a la mezcla reaccional en que se ha formado el haluro de benzohidrilo de la fórmula V. Una modalidad preferida de la reacción con un haluro de benzohidrilo de la fórmula V consiste en usar como compuesto de glicina de la fórmula VI un éster de glicina (es decir, con R₅ como alcoxi inferior o ariloxi).

La hidrólisis del éster de aminoacetato o de la aminoacetamida de la fórmula IV para formar el ácido acético de la fórmula III se efectúa convenientemente mediante hidró-



303230

5. lisis alcalina o ácida y puede realizarse, ya sea a la temperatura ambiente, ya sea a temperatura superior o inferior a la ambiente. De preferencia, se la realiza a temperatura superior a la ambiente, sometiendo a reflujo el éster de la fórmula IV en un medio acuoso ácido o básico.

10. De acuerdo con este invento, un compuesto de la fórmula general I, en que R_1 represente hidrógeno, puede ser oxidado por medio de un sistema oxidante cuyo potencial de oxidación sea mayor de 0,32 voltios, para formar un compuesto de la fórmula II. Esta oxidación da por resultado la pérdida de 1 mol de hidrógeno de la 5-fenil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona de la fórmula I, con la formación consiguiente de una 1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona correspondiente de la fórmula I.

15. La eliminación de hidrógeno de un compuesto de la fórmula I puede efectuarse con oxidantes débiles o fuertes. La expresión "oxidante débil", tal como aquí se usa, significa un sistema oxidante cuyo potencial sea de 0,32 a 0,74 voltios; y la expresión "oxidante fuerte" significa un sistema oxidante cuyo potencial sea mayor de 0,74 voltios.

20. Con los oxidantes fuertes, el resultado se logra convenientemente por medio de un agente que contenga, en combinación con oxígeno, un metal en valencia superior a su valencia principal, metal que se toma del grupo constituido por el vanadio, el cromo, el manganeso y el plomo. Por

25.



303260

valencia principal se entiende la valencia del metal en que este tiene el mayor número de compuestos estables, o sea que los compuestos que contienen el metal en la valencia principal tienden a ser más estables que los compuestos que contienen el mismo metal en una valencia distinta. Así pues, la valencia principal para el vanadio y el cromo es 3, mientras que la valencia principal para el manganeso y el plomo es 2. Ejemplos de oxidantes para el fin antes expuesto son los peróxido de plomo, el pentóxido de vanadio, el ácido crómico y el ión permanganato. Oxidantes preferidos son los formados de cromo y manganeso en combinación con oxígeno en sus valencias más altas, por ejemplo el ácido crómico o el ión permanganato. Se prefiere en particular el ácido crómico, que aquí se usa para incluir H_2CrO_4 (es decir, una solución acuosa de trióxido crómico) así como el trióxido crómico disuelto en disolventes orgánicos, por ejemplo en ácido acético, piridina o análogos.

Los oxidantes que se han mencionado pueden añadirse a una solución que contenga el compuesto de la fórmula I que ha de oxidarse, o bien puede añadirse el compuesto que ha de oxidarse a una solución que contenga el oxidante, o bien puede formarse el oxidante in situ. Se prefiere en particular el uso del ácido crómico formado in situ. Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante la adición de trióxido crómico y un ácido, por ejemplo el ácido sulfúrico, a la



303260

mezcla reaccional.

Con los oxidantes débiles puede efectuarse también la conversión de un compuesto de la fórmula I a un compuesto de la fórmula II. Agentes de deshidrogenación apropiados son, por ejemplo, el acetato mercurico, el cloruro férrico, el ión ferricianuro, el óxido de mercurio, el bióxido de manganeso, el bióxido de selenio, el óxido argéntico y el ácido crómico. Se prefieren los tres últimos agentes.

La concentración de los reactivos no es crítica; pero el oxidante debe usarse preferentemente en ligero exceso estequiométrico sobre el compuesto de la fórmula I que se ha de oxidar. Por "ligero exceso estequiométrico" se entiende una cantidad en exceso sobre un equivalente estequiométrico, pero menor de dos equivalentes estequiométricos. La temperatura conveniente para la reacción varía según el reactivo específico y, en especial, según el oxidante específico que se use. Los oxidantes de por sí son ya conocidos en la práctica y se han usado previamente en reacciones de oxidación. Se ha comprobado que las condiciones empleadas convencionalmente en la práctica para el uso de estos oxidantes realizan eficazmente la deshidrogenación de la posición 4,5 de un compuesto de la fórmula I son disociación concomitante de la mitad benzodiazepínica. Los medios de reacción utilizados pueden ser convenientemente los que se usan en general en la práctica con el oxidante que se emplee. De preferencia,



303260

el medio reaccional debe ser inerte respecto al oxidante. Cabe observar que la elección de la temperatura (en términos de rendimiento y de facilidad de reacción) a que debe efectuarse la reacción depende también del medio reaccional elegido.

5. Los productos obtenibles por el procedimiento de este invento son útiles como sedantes, tranquilizadores, anticonvulsivantes y relajadores de la musculatura.

10. Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, del invento. Todas las temperaturas están señaladas en grados centígrados y todos los puntos de fusión están corregidos.

EJEMPLO 1.

15. Se sometió a reflujo durante 17 horas una solución de ácido 2- $\sqrt{1}$ -(2-amino-5-clorofenil)-1-fenil-metilaminc/acético (1,00 g) en piridina anhidra (10 cc) y piperidina (0,02 cc). Se evaporó la mezcla en vacío y se distribuyó el residuo entre ácido clorhídrico diluido y éter. Se hizo básica la capa ácidoacuosa con solución de hidróxido sódico, se separó 20. por filtración el precipitado resultante y se le recristalizó a partir de etanol, lo que dió 7-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en forma de prismas incoloros, de punto de fusión 183-185°C.

25. Se calentó a 60°C durante 30 minutos una mezcla de 1,28 g de la 7-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-2H-1,4-



303260

benzodiazepin-2-ona, 1,0 g de dióxido de selenio, 1,4 cc de piridina y 100 cc de butanol terciario. Luego se enfrió la mezcla y se la filtró sobre un material filtrante. La evaporación de los disolventes dió un residuo rosado, que fué

5. recristalizado a partir de metanol y dió 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 216-217°.

El material de partida puede prepararse así:

Se disuelve en agua (150 cc) diclorhidrato de 2-amino-5-clorobenzohidrilamina (30,6 g) y se hace básico con solución de hidróxido sódico al 20%. La extracción de la mezcla con cloruro de metileno da 2-amino-5-cloro-benzohidrilamina en forma de un aceite viscoso, de color amarillo pálido.

10.

2-amino-5-clorobenzohidrilamina (11,64 g, 0,050 moles), disuelta en benceno seco (100 cc), se trata con trietilamina

15. (7,2 cc, 10,1 g, 0,100 moles). Luego se agita la mezcla reaccional en un baño de hielo a 0-5° durante la adición a gotas (en el curso de 20 a 30 minutos) de una solución de bromoacetato de etilo (5,52 cc, 8,35 g, 0,050 moles) en benceno seco (20 cc). Se prosigue la agitación durante 16

20. horas a temperatura ambiente y sigue el tratamiento de la mezcla en reflujo en un baño de vapor, durante 1 hora. Después del enfriamiento, se vierte la mezcla reaccional en agua y se la extrae con cloruro de metileno, para obtener un aceite amarillo brillante. Se distribuye este entre

25. ácido clorhídrico diluido y éter, se hace básica con solución



303260

de hidróxido sódico la capa ácidoacuosa y se la extrae con cloruro de metileno para obtener el producto bruto en forma de una goma amarilla y viscosa. La trituration con hexano, seguida por varias recristalizaciones a partir de hexano y 5. a partir de etanol, dan éster etílico de ácido 2- $\sqrt{1}$ -(2-amino-5-clorofenil)-1-fenilmetilamino $\sqrt{7}$ -acético en forma de varillas incoloras, de punto de fusión 103-104°C.

El éster etílico de ácido 2- $\sqrt{1}$ -(2-amino-5-clorofenil)-1-fenilmetilamino $\sqrt{7}$ -acético (1,81 g) se somete a reflujo 10. en una mezcla de hidróxido de bario metanólico saturado (30 cc, alrededor de 1-n) y agua (10 cc) durante 17 horas. La sal de bario precipitada que resulta es separada por filtración después del enfriamiento de la mezcla y recristalizada a partir de agua, lo que da agujas incoloras (punto 15. de fusión, 206-210°C). Luego se disuelve la sal de bario en dimetilformamida (20 cc) y se la convierte en el ácido libre por adición de la cantidad calculada de ácido sulfúrico 1-n, seguida por filtración para apartar el sulfato de bario precipitado. La concentración del filtrado y la dilución 20. con agua dan ácido 2- $\sqrt{1}$ -(2-amino-5-clorofenil)-1-fenilmetilamino $\sqrt{7}$ -acético en forma de prismas de color amarillo pálido (a partir del metanol). El punto de fusión es bastante indefinido, alrededor de 234-242°C, con descomposición.



303280

EJEMPLO 2.

5. Se agitó y sometió a reflujo durante 6 horas una suspensión de ácido 2- $\sqrt{1}$ -(2-amino-5-clorofenil)-1-fenilmetilamino-7-acético (1,00 g) en xileno seco (20 cc); quedó sin disolver algo de material sólido. Se enfrió la mezcla y se la filtró, y se obtuvo así 7-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en forma de prismas incoloros; de punto de fusión 181-185°.

10. Una suspensión de 1,43 g de la 7-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en una solución de 1,8 g de nitrato de plata en 0,4 cc de etanol y 4,0 cc de agua se trató con una solución de 0,8 g de hidróxido sódico en 5,6 cc de agua. Se sacudió la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas, se apartó por filtración la materia
15. sólida y se la lavó con diclorometano. Luego se acidificó el filtrado con ácido sulfúrico diluido y se le extrajo con diclorometano. Se combinaron todas las fracciones orgánicas, se lavaron con agua y se concentraron. La recristalización del residuo a partir de metanol dió 7-cloro-1,3-dihidro-5-
20. -fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 216-217°.

El material de partida puede prepararse como sigue:

Una solución de 2-amino-5-clorobenzohidrol (23,4 g, 0,100 moles) en dicloruro de etileno (250 cc) se agita y trata con cloruro de hidrógeno seco, el cual se hace burbujear
25. a través de la mezcla hasta que existe exceso. Luego se añade



10

= 16 =

303260

- piridina (2 gotas) y cloruro de tionilo (14,4 cc, 23,8 g, 0,200 moles) y se somete la mezcla a reflujo hasta que cesa virtualmente el desprendimiento de bióxido de azufre (al cabo de 1/2 hora). Se evapora la mezcla en vacío, reguardándola de la humedad atmosférica, se disuelve el residuo en cloruro de metileno (200 cc) y se vuelve a evaporar para eliminar el exceso de cloruro de tionilo. El residuo así obtenido por evaporación de la mezcla reaccional se disuelve en cloruro de metileno (60 cc). Luego se agita la solución y se la enfria en un baño de hielo mientras se añade a gotas, en el curso de 30 minutos, una solución de éster etílico de glicina recién destilado (10,3 g, 100 milimoles) en cloruro de metileno (25 cc). A continuación se agita la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente y se la vierte en agua helada. Se evapora la capa orgánica y se obtiene el producto bruto en forma de un residuo pardo, parcialmente cristalino. Se distribuye éste entre éter y ácido clorhídrico diluido, se hace básica la capa ácida con solución de hidróxido sódico y se la extrae con cloruro de metileno para obtener el producto casi puro, éster etílico de ácido 2- $\sqrt{1}$ -(2-amino-5-clorofenil)-1-fenil-metilamino $\sqrt{7}$ -acético, en forma de un residuo cristalino de color canela. Una recrystalización a partir de cloruro de metileno/hexano da prismas incoloros, de punto de fusión 102-105°. El éster puede hidrilizarse tal como se describe en el último párrafo del ejemplo anterior.



303260

EJEMPLO 3.

Diclorhidrato de 2-amino-5-clorobenzohidrilamina (30,6g, 0,100 moles), suspendido en etanol (200 cc), se trató con carbonato sódico anhidro (21,2 g, 0,200 moles) y la mezcla se sometió a reflujo y se trató a gotas (en el curso de 1 hora) con una solución de bromoacetato de etilo (11,1 cc, 16,7 g, 0,100 moles) en etanol (25 cc). Se prosiguió la agitación y el reflujo durante 24 horas y luego se filtró la mezcla y los filtrados combinados se concentraron en vacío. El residuo resultante se claboró de la manera descrita en el ejemplo 2 para la preparación del compuesto éster étílico de ácido 2-[1-(2-amino-5-clorofenil)-1-fenilmetilamino]-7-acético, lo que dió un aceite amarillo. Se hidrolizó este sometiénolo a reflujo con una mezcla de solución acuosa 1-n de hidróxido sódico (120 cc) y etanol (240 cc) durante 3 horas. Se concentró en vacío la solución resultante, se la diluyó con agua y se la acidificó con ácido acético 3-n (pH 5-6), lo que dió prismas de color crema que contenían ácido 2-[1-(2-amino-5-clorofenil)-1-fenilmetilamino]-7-acético. El producto bruto así obtenido se ciclizó a 7-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona por tratamiento con xileno en reflujo, según se ha descrito en el ejemplo 2, lo que dió prismas de color canela y punto de fusión 182-186°.

Una solución de 2,0 g de trióxido crómico en una pequeña cantidad de agua (2 cc) se añadió a una solución de



5,45 g de la 7-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 50 cc de ácido acético glacial. Se dejó la mezcla en reposo a temperatura ambiente durante 12 horas, se la diluyó con agua helada y se la hizo básica (pH 8) con hidróxido amónico. Se filtró el precipitado y se le disolvió en diclorometano. La solución diclorometánica resultante se lavó luego con agua, se secó y se concentró. La recristalización del residuo a partir de acetona dió 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 216-217°.

10. En analogía con cualquiera de los ejemplos que preceden pueden prepararse los compuestos siguientes:

5-fenil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, recristalizada a partir de una mezcla de acetona/éter de petróleo; agujas incoloras, de punto de fusión 147-148°C.

15. 7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-5-fenil-1,4-benzodiazepin-2-ona, recristalizada a partir de una mezcla de dimetilformamida y agua; agujas incoloras, de punto de fusión 236-237°C (descomposición).

20. 7-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-(2-clorofenil)-1,4-benzodiazepin-2-ona, recristalizada a partir de una mezcla de ácido acético y agua; punto de fusión, 235-237°C.

7-bromo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-(2-fluorofenil)-1,4-benzodiazepin-2-ona, recristalizada a partir de metanol; agujas incoloras, de punto de fusión 224-225°C.



EJEMPLO 4.

5. Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el último párrafo del ejemplo 3, se hizo reaccionar 5-(3-nitrofenil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (preparada en analogía con cualquiera de los ejemplos 1 a 3) con trióxido crómico en ácido acético glacial. El tiempo de reacción fué de 12 horas. Se obtuvo así 1,3-dihidro-5-(3-nitrofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 224-227º.

10. EJEMPLO 5.

15. Siguiendo el procedimiento descrito en el último párrafo del ejemplo 3, se hizo reaccionar 1,3,4,5-tetrahidro-5-(4-nitrofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (preparada en analogía con cualquiera de los ejemplos 1 a 3) con trióxido crómico en ácido acético glacial. El tiempo de reacción fué de 12 horas. Se obtuvo así 1,3-dihidro-5-(4-nitrofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 279-281º.

EJEMPLO 6.

20. Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el último párrafo del ejemplo 3, se hizo reaccionar 7-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-5-(4-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (preparada en analogía con cualquiera de los ejemplos 1 a 3) con trióxido crómico en ácido acético glacial. El tiempo de reacción fue de 12 horas. Se obtuvo así 7-fluoro-

25.



230

-1,3-dihidro-5-(4-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 230-232°.

EJEMPLO 7.

- 5. Una solución de 0,01 mol de 1,3,4,5-tetrahidro-5-(3-nitrofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (preparada de manera análoga a cualquiera de los ejemplos 1 a 3) en 200 cc de ácido acético glacial se oxidó a temperatura ambiente con una solución de 0,075 moles de trióxido crómico en 2 cc
- 10. de agua. Se dejó la mezcla en reposo durante 17 horas, se la diluyó con agua (a 0°) y se la hizo básica (pH 8) con hidróxido amónico. El producto resultante se extrajo en diclorometano y el extracto se lavó, se secó, se filtró y se evaporó. Luego se recristalizó el residuo a partir de
- 15. metanol y se obtuvo 1,3-dihidro-5-(3-nitrofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, en forma de prismas blancos, fundentes a 224-227°.

EJEMPLO 8.

- 20. Se oxidó, según el procedimiento del ejemplo 7 anterior, 5-(4-nitrofenil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (preparada de manera análoga a cualquiera de los ejemplos 1 a 3) y se obtuvo 1,3-dihidro-5-(4-nitrofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, en forma de prismas de color amarillo pálido y fundentes a 279-281°.



3-3260

EJEMPLO 9.

5. Siguiendo el procedimiento del último párrafo del ejemplo 3, se hizo reaccionar 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (preparada de manera análoga a cualquiera de los ejemplos 1 a 3) con trióxido crómico en ácido acético glacial. El tiempo de reacción fué de 3 1/2 horas. Se obtuvo así 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 205-206°.

10. EJEMPLO 10.

15. Siguiendo el procedimiento del último párrafo del ejemplo 3, se hizo reaccionar 5-(4-clorofenil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (preparada de manera análoga a cualquiera de los ejemplos 1 a 3) con trióxido crómico en ácido acético glacial. El tiempo de reacción fué de 12 horas. Se obtuvo así 5-(4-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 268-271° (descomposición).



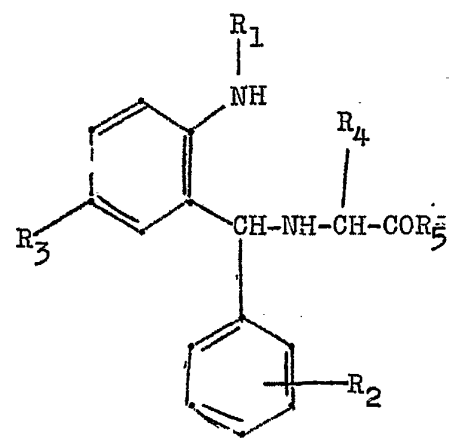
313200

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepin, que consiste en condensar intramolecularmente un compuesto de la fórmula

5.



10.

15.

donde R₁ y R₄ representan hidrógeno o alquilo inferior, R₂ representa hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilo inferior o alcoxi inferior, R₃ representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, alquil-tio inferior, alquil-sulfinilo inferior, alquil-sulfonilo infe-



303260

rior, alquilo inferior o alcoxi inferior, y R_5 representa alcoxi inferior, hidroxí, ariloxi o amino,

- y, si se desea y con tal de que R_1 represente hidrógeno,
5. en oxidar los productos obtenidos, por medio de un sistema oxidante cuyo potencial de oxidación sea mayor de 0,32 voltios, y, si se desea, en convertir en una sal de adición de ácido los productos que sean de naturaleza básica.

 10. 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_5 es hidróxi y la deshidratación se efectúa mediante calentamiento en un disolvente orgánico inerte.

 15. 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el disolvente orgánico inerte es un hidrocarburo aromático.

 20. 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el hidrocarburo aromático es xileno.

 5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el disolvente orgánico inerte es un heterociclo que contiene nitrógeno.

 25. 6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el heterociclo que contiene nitrógeno pertenece



303260

al grupo piperidínico o piridínico.

5. 7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el disolvente orgánico inerte es una mezcla de piperidina y piridina.

10. 8. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de 7-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona o 7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que consiste en calentar ácido 2-[1-(2-amino-5-clorofenil)-1-fenilmetilamino]-7-acético o ácido 2-[1-(2-amino-5-nitrofenil)-1-fenilmetilamino]-7-acético.

15. 9. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de 7-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que consiste en calentar ácido 2-[1-(2-amino-5-clorofenil)-1-(2-fluorofenil)-metilamino]-7-acético.

20. 10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la oxidación se efectúa por medio de un agente que contiene, en combinación con oxígeno o un anión, un metal en valencia superior a su valencia principal.



11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la oxidación se efectúa por medio de ácido crómico, acetato mercurico, óxido mercurico, bióxido de selenio, bióxido de manganeso, cloruro de hierro, ferricianuro y óxido de plata.
12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el agente oxidante es el ácido crómico.
10. 13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el ácido crómico está en forma de trióxido crómico.
15. 14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el ácido crómico se forma in situ.
20. 15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el ácido crómico se forma a base de trióxido crómico y ácido sulfúrico.
16. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la oxidación se efectúa por medio de bióxido de selenio.
25. 17. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la oxidación se efectúa por medio de óxido de plata.



303260

18. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 10 a 16, en el que el agente oxidante se usa en ligero exceso sobre la cantidad estequiométrica.

5. 19. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se oxida 7-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona o 7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10. 20. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se oxida 7-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15. 21. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepin.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 26 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 10 de agosto de 1964.

p. a.

p. p.

JAIMÉ ISERN