



3 0 6 9 3 8

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVAS 3-ACILAMIDO-5-  
-ARIL-1,3-DIHIDRO-2H-1,4-BENZODIAZEPIN-2-ONAS", a favor de  
la firma estadounidense AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION,  
domiciliada en 685, Third Avenue, New York City 17, New York,  
U.S.A.

= . =

Este invento se refiere a procedimientos para componer  
ciertas benzodiazepinas y a la conversión de éstas en com-  
puestos de utilidad farmacéutica.

- El invento establece un procedimiento para la preparación
5. de una 3-acilamido-5-aril-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-  
-2-ona en el que se hace reaccionar con amoníaco una 2-[2-  
-(N-aciloxiacilamido)acilamido]fenil-aril-cetona, por ejemplo  
una 2-[2-(N-aciloxiacilamido)acetamido]fenil-monocíclico-  
-aril-cetona (preferentemente una o-2-(N-acetoxiacetamido)ace-  
tamidobenzofenona), con aislamiento, si se desea, de una
  - 10.



306938

2-(2-aceilamido-2-amino-acilamido)fenil-aril-cetona intermedia correspondiente y conversión de ésta, por deshidratación, en el producto final deseado.

5. Las 3-acilamido-5-aril-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas en general tienen las propiedades físicas de ser sólidos blancos cristalinos, de punto de fusión relativamente alto, prácticamente insolubles en agua pero solubles en los disolventes polares como los alcanoles inferiores. Presentan espectro ultravioleta y espectro infrarrojo correspondientes a su estructura y en particular exhiben una banda infrarroja correspondiente al grupo amino exocíclico en la posición 3.

10. Una 3-acilamido-5-aril-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona puede, de acuerdo con el invento, ser convertida en una 3-amino-5-aril-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona por hidrólisis, particularmente por hidrólisis con un ácido, por ejemplo cloruro de hidrógeno, en un alcohol inferior, por ejemplo metanol. Los compuestos 3-amino ultimamente citados (revelados en la patente belga Nº 641.547) tienen propiedades anticonvulsivas, sedantes o relajadoras de la musculatura y además son convertibles en 3-hidroxi-5-aril-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas anticonvulsivas, sedantes o relajadoras de la musculatura, algunas de las cuales tienen utilidad clínica demostrada.

20. La preparación de los materiales de partida para los procedimientos de este invento, o sea la 2-[2-(N-aciloxiacilamido)acilamido]fenil-aril-cetonas, se realiza por ejemplo acilando una 2-(2-hidroxi-aminoacilamido)fenil-aril-cetona con un agente acilante, por ejemplo anhídrido acético, cloruro

25.



300939

- de acetilo, acetato de isopropenilo (ceteno), cloroformiato de etilo, carbonato de tercibutoxi-p-nitro-fenilo y carbo-tercibutoxiazida. Puede prepararse una 2-(2-hidroxiamino-acilamido)-fenil-aril-cetona por tratamiento de la 2-(2-haloacilamido)-fenil-aril-cetona apropiada con hidroxilamina.
- 5.

- Al ser tratada con amoniaco, una 2-[2-(N-aciloxiacilamido)acilamido]fenil-aril-cetona experimenta, de modo sorprendente e inesperado, una reacción singular, que aparentemente implica la eliminación de una mitad aciloxi, adición de amoníaco y cierre del anillo; la eliminación y la adición se desarrollan de manera imprevisible y en forma contraria a lo que la práctica anterior indica que debería ocurrir.
- 10.

- Cuando la reacción se efectua a temperatura baja, por ejemplo 0°C, se produce eliminación de la mitad aciloxi sin cierre del anillo, originándose una 2-[2-(N-acilamido)-2-amino-acilamido]fenil-aril-cetona, y a temperaturas superiores esos compuestos experimentan cierre del anillo con pérdida de los elementos de agua.
- 15.

- Preferentemente la reacción se efectua a la temperatura ambiente, tratando una solución del compuesto de partida con disolvente alcohólico saturado con amoníaco gaseoso. Del mismo modo, dan también buenos rendimientos hidróxido amónico concentrado/etanol y el amoníaco líquido. La reacción puede realizarse en cualquier dispersión en una fase líquida inerte, y no se limita a los líquidos en que son solubles los compuestos de partida; y puede usarse amoníaco líquido sin ningún otro líquido. Aunque el desarrollo de la reacción resulta rápido, para asegurar buenos rendimientos debe dejarse reposar la
- 20.
- 20.

306938



mezcla reaccional durante varias horas. La temperatura a que se efectua la reacci3n no es cr3tica; pero no debe ser tan alta que cause la descomposici3n del producto final deseado.

5. La hidr3lisis de una 3-acilamido-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se efectua preferentemente en metanol que contiene un gran exceso de cloruro de hidr3geno, a la temperatura ambiente. Pueden emplearse tambi3n otras condiciones semejantes de hidr3lisis suave, pero deben evitarse las concentraciones de agentes hidrolizantes fuertes que abrir3an el anillo heteroc3clico del producto deseado. La temperatura en esta reacci3n tampoco es cr3tica, pero, como en la etapa de cierre del anillo, no debe ser tan alta que cause la descomposici3n del producto final deseado.
10. Para asegurarse buenos rendimientos, la mezcla reaccional de hidr3lisis se deja reposar durante varias horas.
- 15.

La expresi3n "grupo alquilo", tal como se usa aqui, incluye los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isoamilo, alquenilo y alquinilo, tales como alilo, metalilo, propargilo, propenilo y vinilo; y grupos cicloalqu3licos como ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

20. Por "alquilo inferior" o "alcoxi inferior" se significa un grupo alqu3lico con 6 3tomos de carbono a lo sumo. Por "aralquilo inferior" se significa un grupo aralqu3lico con 9 3tomos de carbono a lo sumo, por ejemplo bencilo o fenetilo.

25. En los compuestos de partida que se han mencionado, en general los grupos acilo y aciloxi del 3romo aciloxiacilamido-nitr3geno pueden ser iguales o diferentes; por ejemplo, pueden ser alcanoil inferior o alcanoiloxi inferior, como

306070



formilo, acetilo o propionilo, formiloxi, acetoxi o propionoxi; arilo inferior o ariloxi, como benzoilo o halobenzoilo, benzoiloxi o halobenzoiloxi; o aralcanoilo inferior o aralcanoiloxi inferior, como fenilacetilo o fenilacetoxi.

5. En los compuestos de partida citados, puede existir en general substitución con grupos no interferentes en varias posiciones de los grupos fenílicos y arílicos de la fenil-aril-cetona y también en el átomo puente de nitrógeno; y por un solo substituyente en el átomo de carbono 2 del grupo acetamido en la posición -2 de la fenil-aril-cetona. Debe hallarse por lo menos un átomo de hidrógeno en la posición -2 del grupo acetamido, para que sea posible la formación de un intermediario 2-amino y la ciclización. En esta memoria, por lo tanto, cuando se use la expresión "acilamido" o "acetamido" en relación con este grupo, se la define como provista de un átomo de hidrógeno por lo menos en la citada posición -2. Así pues, el átomo de carbono 2 acetamido puede estar substituido exclusivamente, por ejemplo por un grupo de alquilo inferior, como metilo o etilo. Asimismo, por ejemplo, el átomo de nitrógeno acetamido puede estar substituido por hidrógeno, un grupo alquilo, como metilo, etilo, isopropilo, alilo o metalilo, o un grupo aralquilo inferior, como bencilo o fenetilo; salvo que, cuando el nitrógeno acetamido está substituido por hidrógeno, el acilo del grupo N-acilamido no puede ser aciloxicarbonilo.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Por ejemplo, también el anillo fenílico que lleva el grupo 2-(N-aciloxiacilamido)acilamido puede tener substituyentes como alquilo inferior (por ejemplo, 5-metilo), halógeno (por



306079

ejemplo, 5-cloro, 5-bromo, 4,5-dicloro y 5,6-dicloro), nitro (por ejemplo, 5-nitro), halo-alquilo inferior (por ejemplo, 5-trifluorometilo) o alquilsulfonilo (por ejemplo, 5-metil-sulfonilo) en las posiciones 3, 4, 5 o 6. Estos substituyentes no interfieren el curso de las reacciones que aquí están implicadas. El citado anillo fenílico puede también estar insubstituido.

5. Asimismo, el grupo arílico puede llevar substituyentes inertes a las reacciones que aquí se describen. Así, este grupo puede ser un grupo fenílico substituido por halógeno (por ejemplo, cloro, y bromo, particularmente un grupo o-cloro); por alquilo inferior (por ejemplo, p-metilo); por alcoxi inferior (por ejemplo, p-metoxi); por halo-alquilo inferior (por ejemplo, m-trifluorometilo); o por alquilsulfonilo (por ejemplo, p-metilsulfonilo). Otros grupos arílicos monocíclicos que pueden estar presentes sin afectar el curso de las reacciones implicadas en el cierre del anillo y la hidrólisis consecutiva pueden ser los grupos 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo o 2-, 3- o 4-piridilo.

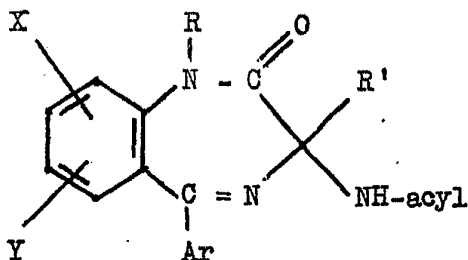
10. Como se comprende, cuando los materiales de partida están substituidos como se ha indicado en lo que precede, todos los intermediarios, los compuestos 3-acilamido y los compuestos 3-amino finales llevan substituyentes respectivos en las posiciones apropiadas.

15. Por ejemplo, una 3-acilamido-5-aril-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona pueda tener la fórmula general



306078

5.



10.

15.

en la que X e Y son hidrógeno, alquilo inferior, cloro, bromo, nitro, halo-alquilo inferior (por ejemplo, trifluorometilo) o alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo); R y R<sup>1</sup> son hidrógeno, alquilo (por ejemplo, alquilo inferior) o aralquilo (por ejemplo, aralquilo inferior); y Ar es un grupo arilo (por ejemplo, 1- o 2-naftilo), pero de preferencia arilo monocíclico (por ejemplo, fenilo o fenilo sustituido, como sustituido por halógeno, por ejemplo cloro o bromo), alquilo inferior, alcoxi inferior, halo-alquilo inferior (por ejemplo, trifluorometilo) o alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo), 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo o 2-, 3- o 4-piridilo.

E J E M P L O 1

20.

A 100 cc de etanol, saturados con amoníaco, añádese 1,0 g de 2-[2-(N-acetoxiacetamido)acetamido]-5-clorobenzofenona, agitando. Déjese reposar durante unas 12 horas. Conséntrese en vacío y disuélvase el residuo en benceno. Enfríese y recójase en forma de un sólido blanco la 3-acetamido-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 272-273°C (0,65 g). Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>:

306038



C, 62.29; H, 4.30; N, 12,8%. Hallado: C, 62,24;  
H, 4,51; N, 12,3%.

E J E M P L O 2

5. Disuélvase 1 g de 3-acetamido-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en metanol que contenga exceso de cloruro de hidrógeno. Déjese reposar durante 18 horas. Dilúyase la solución con agua y alcalinícese con hidróxido amónico. Recójase el sólido que se separa y recristalicé en etanol, para obtener 3-amino-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 202-203°C (0,45 g).
- 10.

E J E M P L O 3

15. Agréguese despacio una lechada de 2 g de 2-[2-(N-acetoxiacetamido)acetamido]-5-clorobenzofenona en 20 cc de metanol a 100 cc de metanol saturado con amoníaco a 50-60°. Déjese en reflujo durante 2.1/2 horas. Evapórese la solución en vacío y procédase como en el Ejemplo 1, para obtener el mismo producto (1,1 g).

E J E M P L O 4

20. A 0°, se añade 2-[2-(N-acetoxiacetamido)acetamido]-5-clorobenzofenona (1,0 g) a 100 cc de alcohol saturado con amoníaco y se agita durante 15 horas. Después de evaporar el disolvente en vacío, se disuelva el residuo en benceno y se enfría. Se recoge el precipitado resultante, de punto de

308038



5. fusión 125-130°, (0,31 g) y se le recristaliza rápidamente en acetonitrilo hasta punto de fusión constante 140-142°, para obtener la 2-(2-acetamido-2-aminoacetamido)-5-cloro-benzofenona (0,13 g). Análisis: calculado para  $C_{17}H_{16}ClN_2O_3$  : C, 59,05; H, 4,67; N, 12,15; Cl, 10,25; Hallado: C, 58,76; H, 4,40; N, 11,87; Cl, 10,4.

Calentando este compuesto en xileno durante 2.1/2 horas, se le convierte en 3-acetamido-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 272-273°C.

10. EJEMPLO 5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, 7-cloro-1,3-dihidro-3-formamido-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 243-245°C, se convierte en 3-amino-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15. EJEMPLO 6

20. A 2 litros de metanol saturado con amoníaco a 25°C, agréguese 1,5 litros de metanol y 70 g de 2-[2-(N-acetoxiacetamido)acetamido]-5-clorobenzofenona y caliéntese a 60° durante 2 horas, la solución resultante. Déjesela en reflujo durante 1.1/2 horas, concéntrese hasta 350 cc, a presión atmosférica, y enfríese hasta 40°. Añádase 8,4 cc de ácido acético glacial. Enfríese hasta 20°, despacio y agitando, y agítese durante 4 horas. Témplese hasta 0° durante 1 hora, fíltrese y lávese la torta de filtro con 3 x 20 cc de metanol,
25. para obtener 38,4 g de 3-acetamido-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 272-274°.

306038



con descomposición. Este compuesto presentó propiedades anticonvulsivas al ser ensayado en animales de laboratorio.

EJEMPLO 7

- A 50 cc de ácido clorhídrico concentrado, agréguese
5. 10 g del producto del Ejemplo 6, en porciones, durante 5 minutos y a 25°. Déjese en agitación durante 19 horas y enfríese hasta 15°. Añádase 20 g de hielo, 120 cc de agua y, con precaución, 35 cc de hidróxido amónico (neutralización incompleta). Agítese durante 1 hora a 10° y sepárense por filtración
10. 8,6 g de clorhidrato de 3-amino-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 204-205°, con descomposición. La cristalización en agua aumenta el punto de fusión hasta 211-212°.



306038

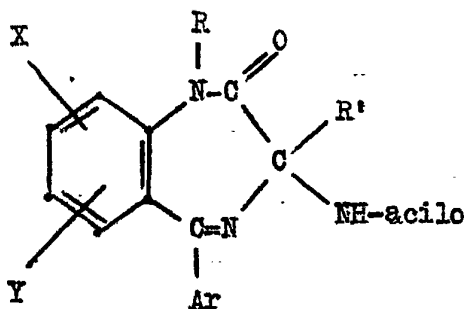
NOTA

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense N° 327.674 del 3 de diciembre de 1.963.

5.

1. Un procedimiento para preparar nuevas 3-acilamido-5-aril-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas, por ejemplo de la fórmula general

10.



15.

20. en que X e Y son hidrógeno, alquilo, cloro, bromo, nitro, halo-alquilo inferior o alquilsulfonilo; R y R<sup>1</sup> son hidrógeno, alquilo o aralquilo; y Ar es un grupo arilo,

25. y, si se desea, una 3-amino-5-aril-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona correspondiente, que se caracteriza por hacerse reaccionar con amoníaco una 2- $\sqrt{2}$ -(N-aciloxiacilamido)acilamido/fenil-aril-cetona y por hidrolizarse, si se desea, la 3-acilamido-5-aril-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

306038



pin-2-ona obtenida, a fin de formar una 3-amino-5-aril-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

5. 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, que se caracteriza por aislarse una 2-(2-acilamido-2-amino-acetamido) fenil-aril-cetona correspondiente y someterla a deshidratación con cierre del anillo, a fin de formar una 3-acilamido-5-aril-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
10. 3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o la 2, que se caracteriza por efectuarse la reacción con amoníaco en un alcohol inferior saturado con amoníaco.
15. 4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que existe hidrólisis subsiguiente de una 3-acilamido-5-aril-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona a una 3-amino-5-aril-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que se caracteriza por efectuarse la hidrólisis con ácido, por ejemplo con cloruro de hidrógeno, en un alcohol inferior.
20. 5. Un procedimiento para preparar nuevas 3-acilamido-5-aril-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 2 de diciembre de 1.964.

P. a.

JAIMÉ ISERN

p. p.