

10 ABR 1965

308038

P.- 28.295

File nº 1323-58 "H" db



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 12 de Enero de 1.965, con el número 308.038

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de DELMAR CHEMICALS LIMITED, entidad canadiense, establecida en 9321 Airlie Street, LaSalle, Quebec, Canadá, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 5-FENIL-1,4-3H-BENZODIAZEPIN-2(1H)-ONAS"

El presente invento se refiere a un método mejorado para la producción de 5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-onas y 5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-onas sustituidas, y más particularmente a la producción de 5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-onas sustituidas en uno o en

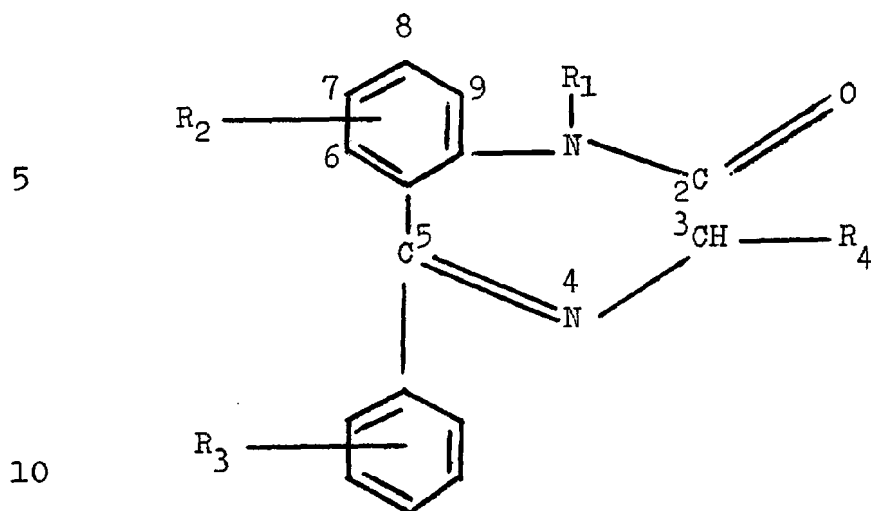
5 ambos anillos aromáticos. Se refiere además, a un método mejorado para la preparación de los compuestos antedichos, sustituidos en el átomo N-amido o átomo de nitrógeno del grupo amido y/o en la posición 3.

10

Los compuestos de diazepinonas referidos son de



la siguiente fórmula general I:



en que R_1 representa hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, y R_2 y R_3 son iguales o diferentes y son hidrógeno, metilo, halogenometilo, metoxilo o halógeno y R_4 representa hidrógeno, alcoholo inferior, arilo o un aralcoholo que contiene 1-2 átomos de carbono en el grupo alcoholo.

15

Las diazepinonas de fórmula general I son útiles como productos quimioterapéuticos, particularmente para el tratamiento de algunos desórdenes nerviosos.

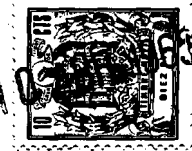
20

Los métodos conocidos para la preparación de los antedichos compuestos, comprenden, entre otros, la condensación de una 2-aminobenzofenona con ester etílico de glicina o clorhidrato de glicina y ciclización de la aminoacetil amida intermedia (patente canadiense número 660.724). Es bien conocido, sin embargo, que la amonólisis de esteres carboxílicos con aminas aromáticas produce pobres rendimientos en las amidas deseadas. Otro método (patente canadiense nº. 647.703) describe el tratamiento de 2-halogenoacetilaminobenzofenonas con soluciones de

25

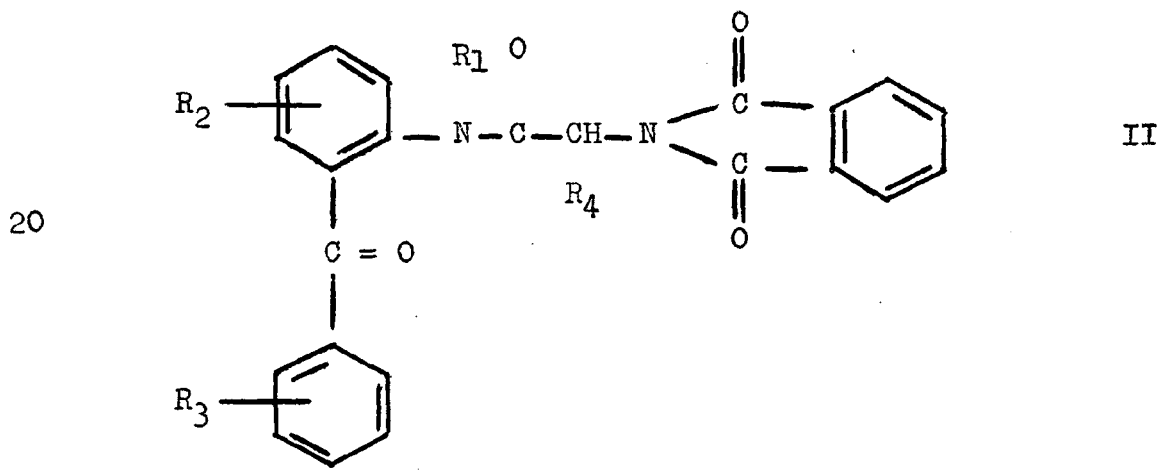
30

308038



amoníaco, acuosas o en disolvente orgánico. Aquí también los rendimientos son pobres debido al hecho bien conocido de que la alcoholación de amoníaco da como resultado una mezcla de aminas mono- di- y trisustituídas. Otro método más describe el tratamiento de 2-halogenoacetilamido-benzofenonas con amoníaco líquido a la temperatura de reflujo del último. Aunque se reivindica que los rendimientos son superiores a los de los dos métodos conocidos antes mencionados, el procedimiento es evidentemente impracticable para operaciones a gran escala.

De acuerdo con el presente invento, las diazepinonas de la fórmula general I se preparan con altos rendimientos tratando ftalimido-acetamidas, representadas por la fórmula general II siguiente, con hidrato de hidrazina:

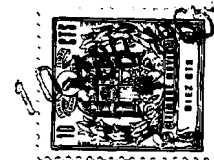


25 en que R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen la significación arriba indicada.

El tratamiento antedicho se verifica calentando, y preferiblemente poniendo en reflujo una mezcla de la ftalimido-acetamida y un disolvente apropiado en presen-

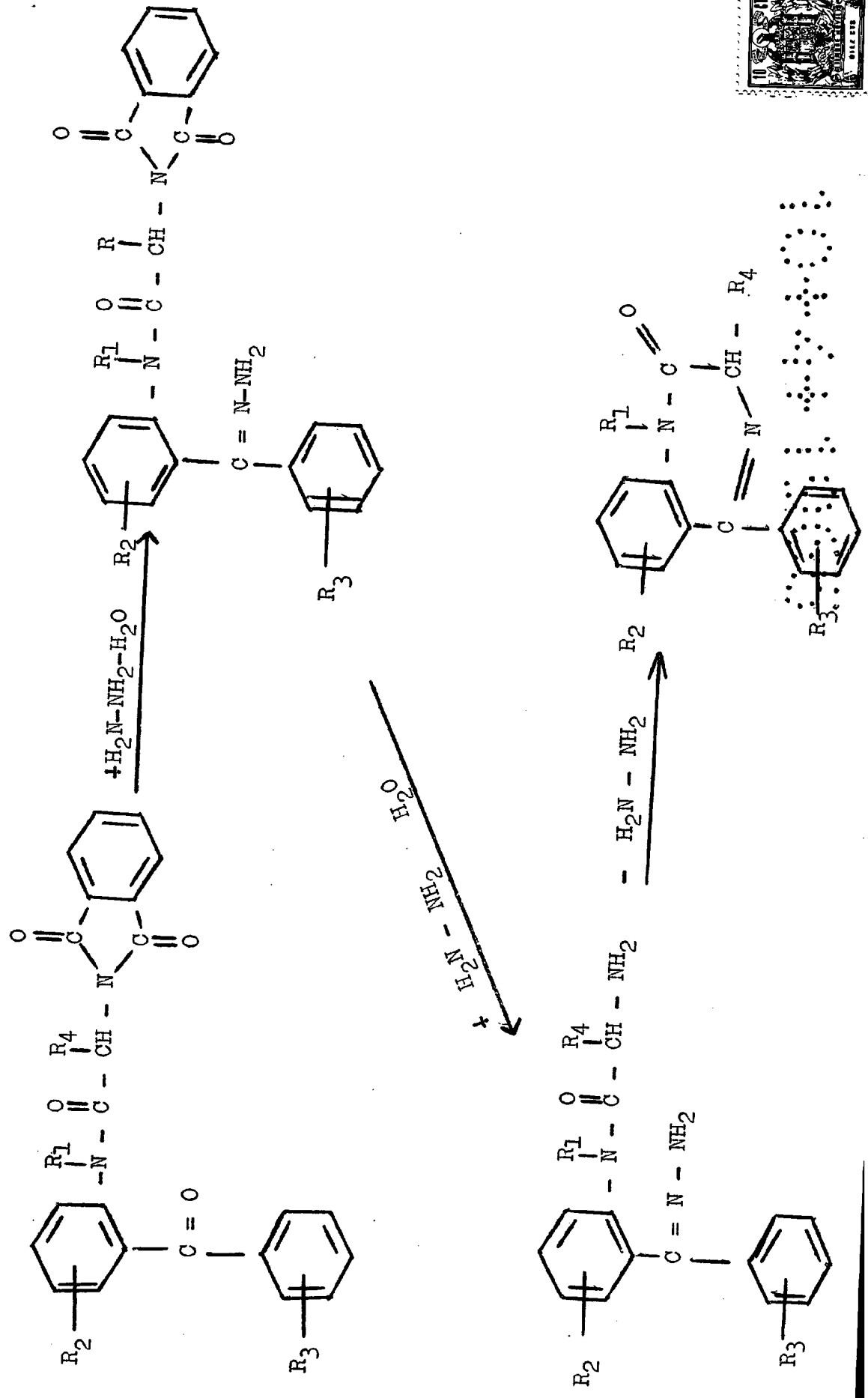
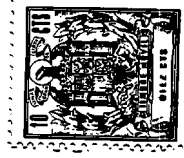
30

505050

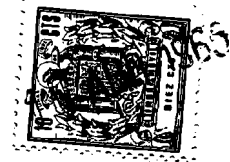


cia de al menos 2 equivalentes molares y preferiblemente aproximadamente 3 equivalentes molares de hidrato de hidrazina basados sobre la ftalimidoacetamida particularmente utilizada. En esto se ha hecho un descubrimiento sorprendente. Hasta ahora se aceptaba que un equivalente molar de hidrazina era suficiente para separar el grupo ftaloilo de las ftalimidas sustituidas y producir rendimientos de 90-95% de aminas primarias (ver H.R. Ing y R.H. F Manske, -Journal of the Chemical Society, 1926, pag. 2342). Cuando se aplicó esta enseñanza con vistas a separar el grupo ftaloilo de las 2-ftalimido-acetamido-benzofenonas, se recuperó el material de partida inalterado casi cuantitativamente, incluso después de varias horas de reflujo en etanol. Se descubrió, sin embargo, que si se aumentaba la cantidad de hidrato de hidrazina hasta al menos dos equivalentes molares aproximadamente o más, se obtenían altos rendimientos en diazepinonas después de solamente 15 minutos aproximadamente de tiempo de reacción. Por esto puede parecer que el primer equivalente molar de hidrato de hidrazina es utilizado para la formación de una hidrazona de corta vida y por ello no puede ser utilizado para disociar el grupo ftaloilo; solamente el exceso del hidrato de hidrazina conseguirá esto. El grupo amino libre así formado reemplaza entonces al hidrato de hidrazina formando una cetimina cíclica más estable. La secuencia de la reacción puede ser representada como sigue:

308038



308038



7
Disolventes apropiados son, entre otros, los disolventes orgánicos comunes en que la ftalimidoacetamida y el hidrato de hidrazina son ambos solubles al menos parcialmente y que son inertes para ambos componentes. Los disolventes preferidos son los alcoholes alifáticos inferiores de bajo punto de ebullición.

5
Por el presente método se obtienen, bajo condiciones ideales (es decir temperatura de reflujo de disolventes similares al etanol), diazepinonas de alta pureza y con excelentes rendimientos. La superioridad del método se demuestra claramente con la siguiente comparación de rendimientos de 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2-(1H)-ona, cuando se produce por los métodos conocidos y por el método de acuerdo con el invento.

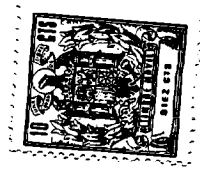
10
15

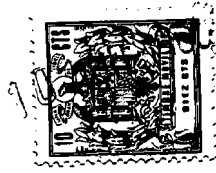
308036

<u>Método</u>	<u>Tiempo de reacción</u>	<u>Rendimiento basado en la carga</u>	<u>P. de F. del producto bruto</u>
2-metilamino-5-cloro-benzofenona + ester etilico de glicina + ester de glicina + piperidina	24 horas	3,5%	123-4°C.
" + clorhidrato de glicina	24 horas	12%	122-4°C.
2-cloroacetamido-5-cloro-benzofenona + NH ₃	24 horas	<3%	120-23°C.
El método del invento	5 días	33%	114-15°C.
	2 horas	82%	127-8°C.

300038

300038

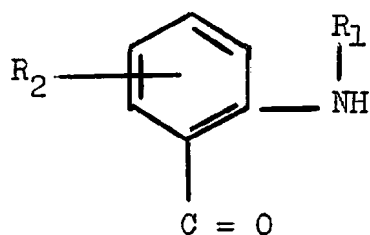




Por ésto, el objeto del presente invento es proporcionar un método mejorado para la preparación de diazepinonas de la fórmula general I anterior.

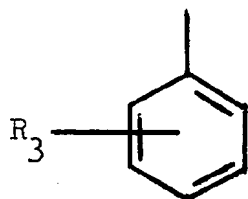
Las nuevas ftalimido-acetamidas representadas por la fórmula general II pueden ser preparadas condensando una 2-aminobenzofenona representada por la fórmula general III siguiente:

10



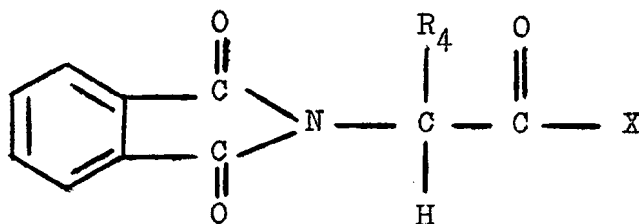
III

15



en que R_1 , R_2 y R_3 son tal como se definen en la fórmula general I, con un haluro de un ácido alfa-ftalimido-carboxílico de acuerdo con la siguiente fórmula general IV:

20



IV

25

en que R_4 es tal como se define en la fórmula general I y en que X representa un halógeno, preferiblemente cloro o bromo, en presencia o en ausencia de un compuesto que fije hidrohalegeno alcalino. Las condensaciones se desarrollan en disolventes apropiados en los que al menos un componente es soluble, por ejemplo cloroformo, cloruro de metile-

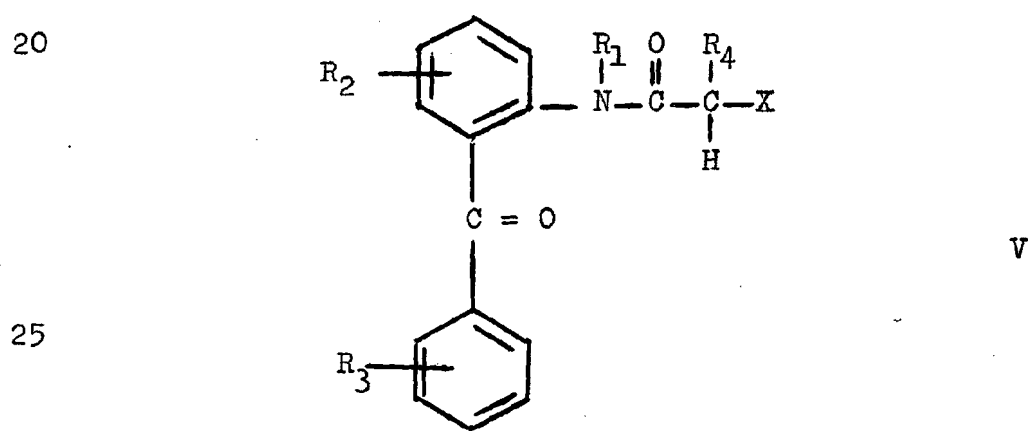
30

308038



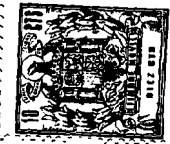
no, piridina, siendo el disolvente inerte a los reaccio-
 nantes, a temperaturas que oscilan entre la temperatura
 ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente utili-
 zado. Los productos de la reacción son aislados fácilmen-
 5 te de las mezclas de reacción por procedimientos conoci-
 dos, por ejemplo reduciendo el volumen de disolvente y en-
 friando, con lo que cristalizan fácilmente y pueden ser se-
 parados por filtración. También, el disolvente es separa-
 do enteramente de la mezcla de reacción y se induce la
 10 cristalización del residuo por tratamiento con otro disol-
 vente. Generalmente se necesita solamente una recrystaliza-
 ción para obtener productos de pureza analítica.

Las nuevas ftalimidoacetamidas representadas
 por la fórmula general II pueden ser obtenidas también
 15 por la condensación de una 2-aminobenzofenona acilada, en
 que el grupo acilo lleva un átomo de halogeno en la posi-
 ción alfa, tal como la representada por la siguiente fór-
 mula general V:



en que R₁, R₂, R₃ y R₄ son tal como se define en la fórmu-
 la general I y en que X representa un halogeno, preferible-
 30 mente cloro o bromo, con ftalimida o preferiblemente una

308038



sal de metal alcalino de ésta, tal como ftalimida potásica. Los productos son aislados por los métodos usuales tal como se describe anteriormente y son idénticos en todos los aspectos a los obtenidos por el primer método.

5 Los siguientes ejemplos son ilustrativos, solamente, del invento, y no se han de considerar como limitativos del mismo de ninguna manera.

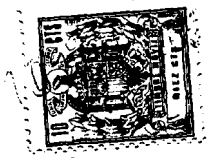
Ejemplo 1

10 Se calentó bajo reflujo durante dos horas una solución de 2-(N-metilftalimidoacetamido)-5-clorobenzofenona (0,5 g.) en etanol del 95% (25 ml) que contenía hidrato de hidrazina (0,174 g.). Entonces se separaron por destilación aproximadamente 10 ml. de etanol. La mezcla
15 de reacción turbia fue enfriada a la temperatura ambiente y filtrada. El filtrado fue acidificado por adición de ácido clorhídrico al 5%, se calentó la mezcla a 70-80°C y se enfrió inmediatamente a la temperatura ambiente. Esta fue hecha alcalina con hidroxido sódico diluido y extraída
20 exhaustivamente con cloruro de metileno. El extracto fue lavado con agua, el disolvente fue separado por destilación y la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona remanente (0,27 g., 82% de la teoría) fue recristalizada en éter. El producto puro fundió a 130°C.

25

Ejemplo 2

Se agitó y calentó bajo reflujo durante 90 minutos una suspensión de 2-ftalimidoacetamido-5-cloro-benzofenona (3,02 g.) en etanol (75 ml) que contenía hidrato de hidrazina (1,08 g.). Después de enfriar a la temperatura
30



ambiente la mezcla de reacción fue acidificada con ácido clorhídrico diluïdos, calentada en baño de agua durante 15 minutos, enfriada a la temperatura ambiente y filtrada. El filtrado fue hecho alcalino con hidróxido sódico diluïdo y extraïdo exhaustivamente con cloroformo. La separación del disolvente dejó un alto rendimiento de 7-cloro-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona, que fue recristalizada en acetona. P. de F. 200-201°C.

10

Ejemplo 3

Se calentó bajo reflujo durante dos horas una solución de 2-ftalimido-fenilacetamido-5-clorobenzofenona (28 g.) en etanol (300 ml) que contenía hidrato de hidrazina (9,2 g.). Después de enfriar, el material cristalino precipitado fue recogido por filtración, suspendido en hidróxido sódico acuoso al 15% y agitado durante 30 minutos a la temperatura ambiente con lo que la ftalil-hidrazina pasó a solución. La 7-cloro-3,5-difenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona no disuelta (13,4 g) fue lavada con agua y purificada por cristalización en cellosolve. P. de F. 273°C.

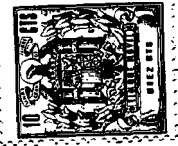
20

Ejemplo 4

Se calentó bajo reflujo durante 90 minutos una solución de 2-(N-metil) ftalimidofenilacetamido-5-cloro-benzofenona (13,1 g) en etanol (150 ml.) que contenía hidrato de hidrazina (4,15 g.). La mezcla de reacción fue enfriada, el precipitado cristalino fue recogido por filtración, suspendido en hidróxido sódico acuoso diluïdo y agitado durante 30 minutos a la temperatura ambien-

30

308038



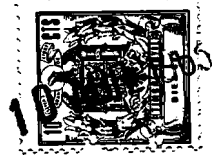
te. El producto no disuelto fue recogido por filtración y lavado con agua (rendimiento: 6,5 g.). La 7-cloro-1-metil-3,5-difenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona pura tenía un p. de f. de 223-4°C. después de cristalización en metanol-
5 -benceno.

Ejemplo 5

Se calentó bajo reflujo durante dos horas una solución de 2-(alfa-ftalimido-propionamido)-5-clorobenzofenona (17,3 g.) en etanol (200 ml) que contenía hidrato de hidrazina (6,85 g.). El precipitado cristalino fue separado por filtración y lavado con etanol. La dilución del filtrado y las aguas de lavado combinados, con agua, originó la precipitación del producto de reacción (3,1 g) p. de f. 216°C. Otros 3,5 g. del mismo producto se obtuvieron cuando el primer precipitado cristalino, que contenía principalmente ftalil-hidracida, fue suspendido en hidróxido sódico acuoso diluido y agitado para separar la hidrazida. Las recogidas combinadas de 7-cloro-3-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona fueron purificadas por cristalización en etanol, p. de f. 224-5°C.
10
15
20

Ejemplo 6

Se calentó bajo reflujo durante dos horas una solución de 2-(N-metil-alfa-ftalimido-beta-(p-hidroxifenil)-propionamido)-5-clorobenzofenona (7 g) en etanol (100 ml) que contenía hidrato de hidrazina (2,1 g.). Después de enfriar se separó por filtración el precipitado blanco y se lavó con etanol. El filtrado y las aguas de lavado combinados fueron acidificados con ácido clorhídrico
25
30



co al 5%, la solución fue calentada a 60°C, enfriada a la temperatura ambiente, diluída con agua y hecha básica con hidróxido sódico acuoso. La 7-cloro-1-metil-3(p-hidroxifenil)-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona cristalina (4,7 g.) fue purificada por cristalización en metanol, p. de f. 217-8°C.

Los ejemplos siguientes 7-15 muestran, a título de ilustración, la preparación de algunas de las nuevas ftalimidoacetamidas representadas por la fórmula general II. Todos los productos finales mostrados en estos ejemplos mostraron los valores esperados por análisis elementales. Las estructuras atribuídas fueron confirmadas, además, por espectroscopia en infrarrojo y ultravioleta.

Ejemplo 7

A una solución agitada de cloruro de tionilo (4,2 ml) en cloroformo seco (250 ml.) se añadió, en porciones a la temperatura ambiente, ácido ftalimidoacético (10 g.). Después de poner en reflujo durante la noche resultó una solución de cloruro de ftalimido-acetilo. A 100 ml. de esta solución se añadió 2-metilamino-5-cloro-benzofenona (4,7 g.) y se puso a reflujo la mezcla durante 7 horas. Después de reposar a la temperatura ambiente durante la noche se separó el disolvente por destilación a vacío y el residuo siruposo fue cristalizado en metanol. El rendimiento en 2-(N-metil)ftalimido-acetamido-5-clorobenzofenona fue de 5,7 g. (68%), p. de f. 190-1°C. Algunas veces se obtuvo otra modificación cristalina, p. de f. 170-2°C.

301074



Ejemplo 8

5 A 125 ml de la solución en cloroformo de cloruro de ftalimidoacetilo (descrita en el ejemplo 1) se añadió 2-amino-5-clorobenzofenona (5 g.). Después de poner a reflujo durante 3 horas, la mezcla de reacción fue dejada reposar durante 48 horas a la temperatura ambiente. La separación del disolvente a vacío dejó 2-ftalimidoacetamido-5-clorobenzofenona cristalina (7,3 g, 81%), p. de f. 207-8°C.

10

Ejemplo 9

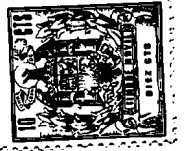
15 A una solución de 2-(N-metil-cloroacetamido)-5-clorobenzofenona (1 g.) en dimetil formamida (20 ml.) se añadió ftalimida potásica (0,5 g.) y la suspensión se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. Se separó por filtración cloruro potásico y el filtrado se llevó hasta sequedad en vacío. El residuo fue disuelto en una mezcla de eter-cloruro de metileno y la solución fue lavada con agua. El disolvente fue separado por destilación a vacío y el residuo cristalino, 2-(N-metil)-ftalimidoacetamido-5-clorobenzofenona, (0,9 g., 67%) fue recristalizado en una mezcla de acetato de etilo-hexano, p. de f. 190-19°C.

20

Ejemplo 10

25 Se calentó bajo reflujo durante dos horas una solución de d, l-2-fenilglicina (25 g) y anhídrido ftálico (24,4 g) en ácido acético glacial (125 ml.). Aproximadamente 60 ml. de ácido fueron separados por destilación bajo presión reducida y se añadieron 50 ml. de agua a la

30



mezcla de reacción. Después de reposar durante algún tiempo a la temperatura ambiente, el producto de reacción, ácido ftalimido fenil-acético, fue recogido por filtración, lavado con agua, y secado. El rendimiento fue de 34 g. p. de f. 172-3°C.

5

El ácido anterior (19,8 g.) fue suspendido en cloruro de metileno (200 ml), se añadió cloruro de tionilo (5,3 ml.) y la mezcla se puso a reflujo durante la noche. Se añadió 2-amino-5-clorobenzofenona (16,0 g.) a la solución de cloruro de ácido y se continuó el calentamiento bajo reflujo durante 24 horas más. Entonces el disolvente fue separado por destilación a vacío, y el aceite rojo remanente fue calentado con metanol. El producto, 2-ftalimido fenilacetamido-5-clorobenzofenona, correspondiente a la fórmula general II ($R_1, R_3 = H, R_2 = Cl, R_4 = C_6H_5$) se obtuvo en forma de agujas que después de cristalización en cellosolve tenía un p. de f. de 210°C. El rendimiento fue de 30,2 g.

10

15

Ejemplo 11

20

Se puso a reflujo durante la noche una mezcla de ftaloilfenilglicina (11,4 g.), cloruro de metileno (200 ml.) y cloruro de tionilo (5,1 g.). Se añadió entonces 2-metil-amino-5-clorobenzofenona (10 g) y se continuó el reflujo durante 36 horas más. El disolvente fue separado por destilación a vacío, el residuo fue disuelto en metanol y la solución fue calentada con carbón vegetal. Después de la filtración, se separó metanol por destilación bajo presión reducida. El residuo fue tratado con éter y se dejó cristalizar. El producto, 2-(N-metil)-ftalimido-

25

30

300038



fenilacetamido-5-clorobenzofenona, correspondiente a la fórmula general II ($R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{C}_6\text{H}_5$), tenía un p. de f. de 156-7°C después de recristalización, en metanol. En el rendimiento fue de 13,1 g.

5

Ejemplo 12

10

Se calentó bajo reflujo durante 20 horas una solución de l-(-)-tirosina (54,36 g) y anhídrido ftálico (44,43 g.) en ácido acético glacial (200 ml). La solución fue concentrada a vacío y el producto cristalino de reacción fue recogido por filtración. Se obtuvo una segunda recogida por dilución de las aguas madres con agua. Los resultados combinados (82 g.) tenían un p. de f. de 165°C después de recristalización en ácido acético acuoso.

15

La suspensión del producto anterior (27 g.) en cloroformo (300 ml.) que contenía cloruro de tionilo (6,8 ml) fue calentada bajo reflujo durante 32 horas. Se añadió entonces otra porción de cloruro de tionilo (4 ml) y se continuó el reflujo durante otras 12 horas.

20

A la solución transparente resultante se añadió 2-metilamino-5-clorobenzofenona (20 g) y se calentó la solución bajo reflujo durante 32 horas. Se separó un producto cristalino y fue recogido por filtración (25,3 g.). El filtrado fue evaporado hasta sequedad a vacío y el residuo fue tratado con metanol. La segunda recogida (12 g) así obtenida fue combinado con la primera recogida y el producto fue purificado por cristalización en ácido acético glacial. El producto, 2-(N-metil-alfa-ftalimido-beta-(p-hidroxifenilpropionamido))-5-clorobenzofenona, correspondiente a la fórmula general I ($R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 =$

30

308038



$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{OH}$), tenía un p. de f. de 229-30°C.

Ejemplo 13

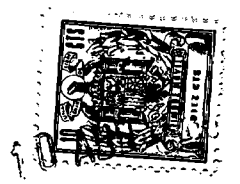
5 Repitiendo el ejemplo anterior, pero utilizando
2-amino-5-clorobenzofenona en lugar de 2-metilamino-5-clorobenzofenona, se obtuvo el producto, 2-(alfa-ftalimido-
-beta-(p-hidroxifenilpropionamido))-5-clorobenzofenona,
correspondiente a la fórmula general I ($R_1, R_3 = \text{H}, R_2 = \text{Cl}, R_4 = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{OH}$), p. de f. 165-7°C (en metanol).

10

Ejemplo 14:

Se calentó bajo reflujo durante dos horas una
solución de d, l-alanina (35,6 g) y anhídrido ftálico
(59,25 g.) en ácido acético glacial (250 ml.). Se separa-
15 ron por destilación aproximadamente 100 ml. de ácido de
la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al enfriar
se separó una primera recogida de ftaloil-alanina (65 g)
en forma cristalina. Fue recogido por filtración, el fil-
trado fue reducido hasta pequeño volumen a vacío, y diluí-
do con agua. Se obtuvo así una segunda recogida (11 g)
20 del ácido.

El ácido anterior (44,5 g) fue suspendido en
cloroformo (400 ml) que contenía cloruro de tionilo
(25,3 g) y la mezcla fue calentada bajo reflujo durante
25 7 horas. Resultó una solución transparente. A 280 ml. de
esta solución se añadió 2-amino-5-clorobenzofenona (33 g)
y se continuó el reflujo durante 32 horas. Entonces el di-
solvente fue separado a vacío, el residuo fue disuelto en
metanol y la solución fue calentada en presencia de carbón
30 vegetal. Después de filtrar y enfriar, se obtuvo el pro-



ducto, 2-(alfa-ftalimido-propionamido)-5-clorobenzofenona, correspondiente a la fórmula general II ($R_1, R_3 = H, R_2 = Cl, R_4 = CH_3$), con un p. de f. de 122-3°C después de purificación en acetato de etilo-hexano.

5

Ejemplo 15

A una solución de cloruro de ftaloil alanilo (preparada a partir de 10,1 g. de ftaloilalanina y 4 ml. de cloruro de tionilo) en cloroformo (100 ml) se añadió 2-metilamino-5-clorobenzofenona (12 g). Después de poner a reflujo durante 36 horas el disolvente fue separado por destilación a vacío y el residuo fue tratado con eter. El material cristalino (18 g.) fue recogido por filtración y purificado por cristalización en metanol. El producto puro, 2-(N-metil-alfa-ftalimidopropionamido)-5-clorobenzofenona, correspondiente a la fórmula general II ($R_1, R_4 = CH_3, R_2 = Cl, R_3 = H$) tenía un p. de f. de 170-1°C.

10

15

20

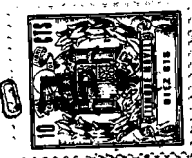
La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 14 de Enero de 1.964, bajo el número 1692/64, 14 de Enero de 1.964, número 1693/64 provisionales y 7 de Abril de 1.964 completa, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

N O T A

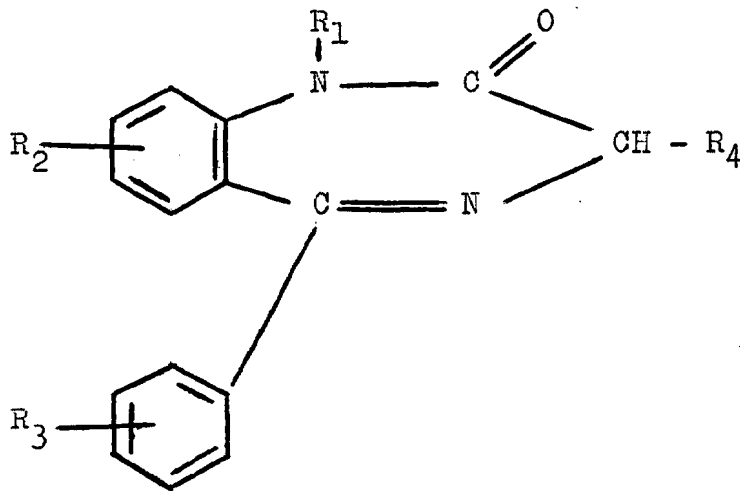
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten

30



te de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

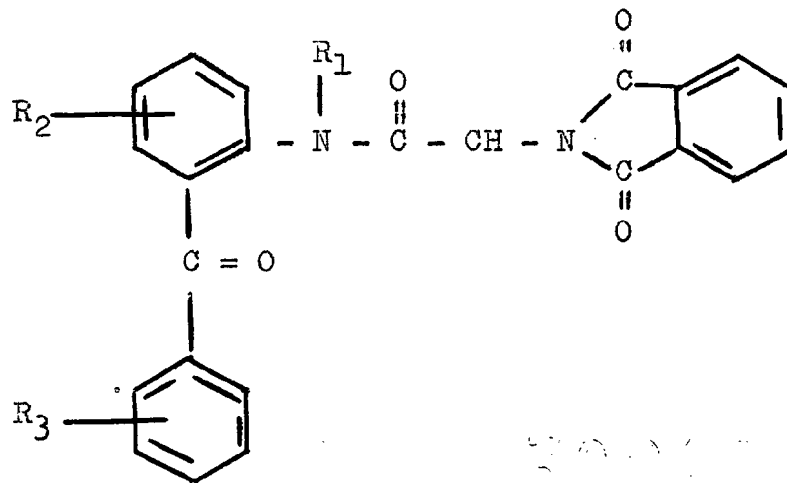
1.- Un procedimiento para la producción de 5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-onas de la fórmula general

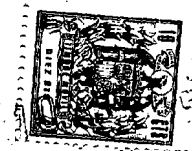


15

20

en la que R_1 representa hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, R_2 y R_3 representan un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo halogenometilo, un grupo metoxilo o un halogeno, y R_4 representa hidrógeno, un grupo alcoholo inferior, un grupo arilo o un grupo aralcoholo que contiene 1-2 átomos de carbono en la unidad alcoholo, el cual comprende el tratamiento de una 2-ftalimido-acilamido-benzofenona representada por la fórmula general



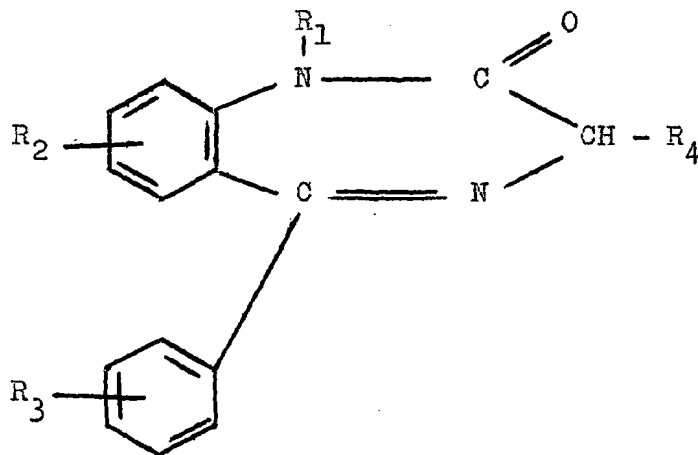


en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado indicado anteriormente, por calentamiento de dicha 2-ftalimido-acilamido-benzofenona con al menos aproximadamente 2 equivalente molares de hidrato de hidrazina.

5

2.- Un procedimiento para la producción de 5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-onas de la fórmula general

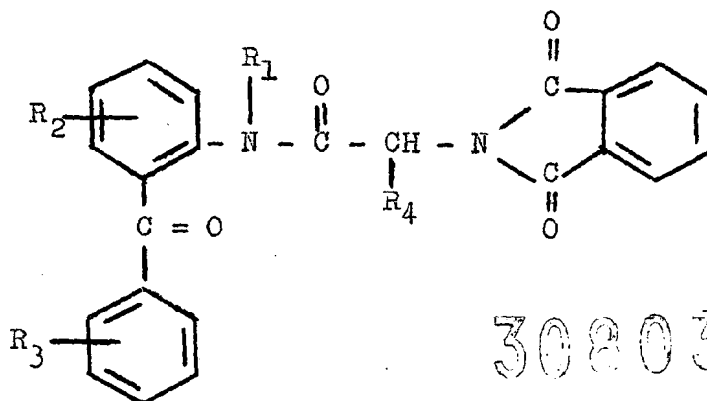
10



15

en la que R_1 representa hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, R_2 y R_3 representan un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo halogenometilo, un grupo metoxilo, un grupo nitro o un halogeno, y R_4 representa hidrógeno, un grupo alcoholo inferior, un grupo arilo o un grupo aralcoholo que contiene 1-2 átomos de carbono en la unidad alcoholo, que comprende el tratamiento de 2 2-ftalimido-acilamido-benzofenona representada por la fórmula general

25



30

308038



en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado indicado anteriormente con un disolvente adecuado en presencia de al menos aproximadamente 2 equivalentes molares de hidrato de hidrazina basados en dicha 2-ftalimido-acilamido benzofenona.

5

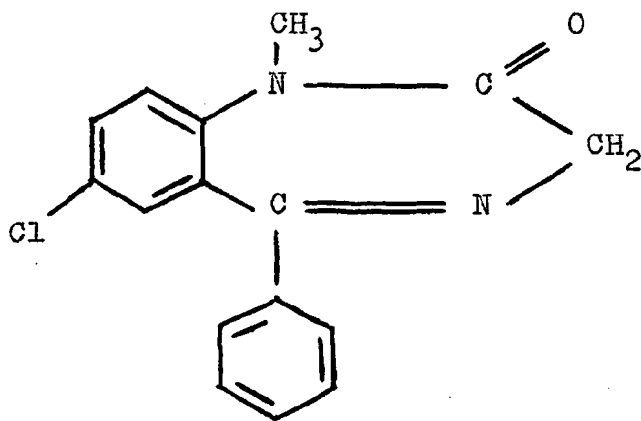
3.- El procedimiento según la reivindicación 2, en el que dicha mezcla es calentada en presencia de aproximadamente 3 equivalentes molares de hidrato de hidrazina basados en dicha 2-ftalimido-acilamido-benzofenona.

10

4.- Un procedimiento según las reivindicaciones 2 ó 3, en el que dicho disolvente es etanol.

5.- Un procedimiento para la producción de 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2-(1H)-ona representada por la fórmula general

15

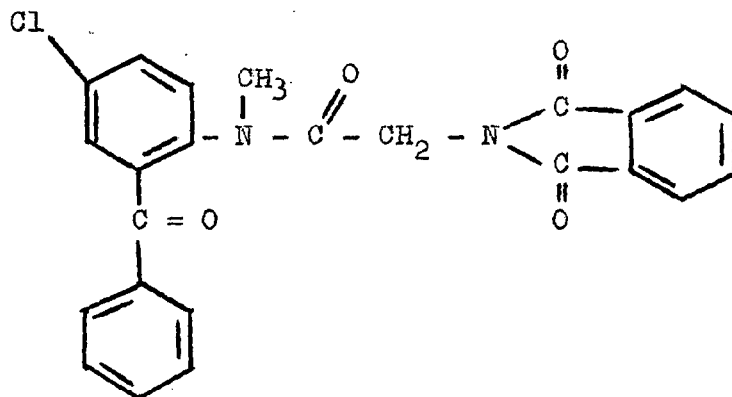
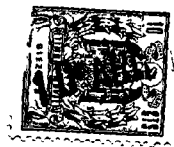


20

que comprende calentar una mezcla de 2-(N-metil)-ftalimido-acetamido-5-clorobenzofenona representada por la fórmula estructural

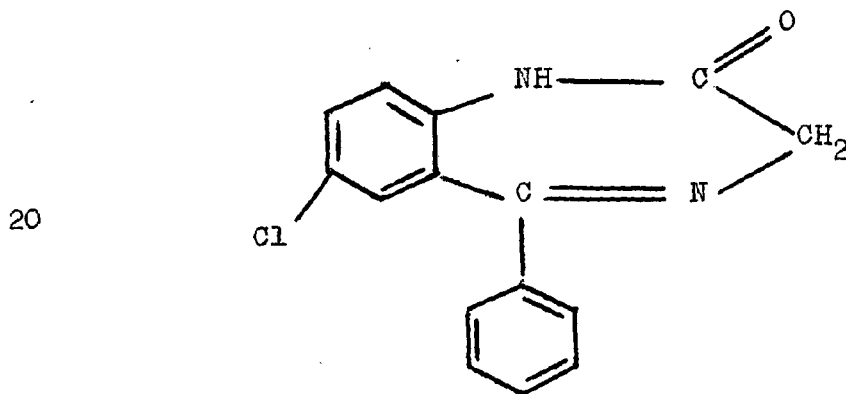
25

308038



10 y un disolvente adecuado en presencia de al menos aproximadamente 2 equivalentes molares de hidrato de hidrazina basados en dicha 2-(N-metil)-ftalimidoacetamido-5 cloro-benzofenona.

15 6.- Un procedimiento para la producción de 7-cloro-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona representado por la fórmula general

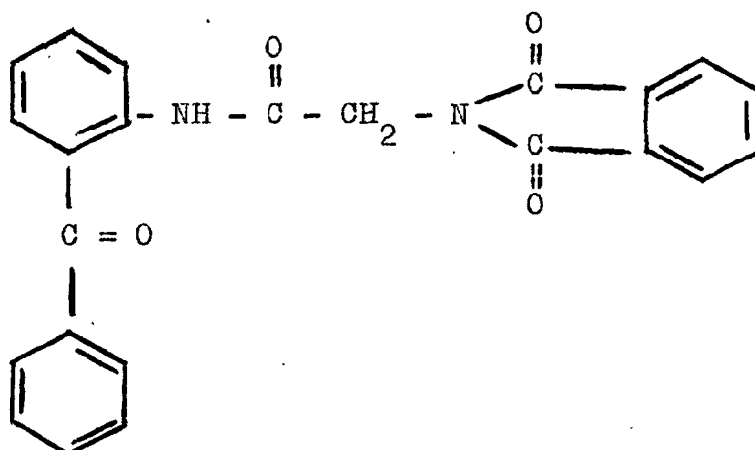


25 que comprende calentar una mezcla de 2-ftalimidoacetamido-5-clorobenzofenona representada por la fórmula estructural

30.008



5



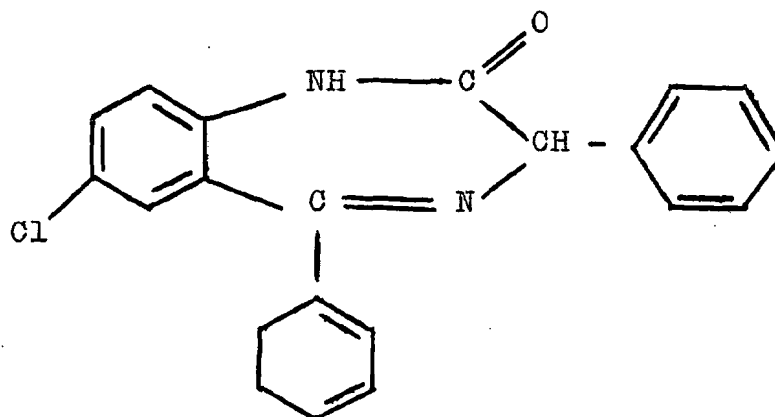
10

y un disolvente adecuado en presencia de al menos aproximadamente 2 equivalentes molares de hidrato de hidrazina basados en dicha 2-ftalimido-acetamido-5-clorobenzofenona.

15

7.- Un procedimiento para la producción de 7-cloro-3,5-difenil-1,4-3H-benzodiazepin-2-(1H)-ona representada por la fórmula estructural

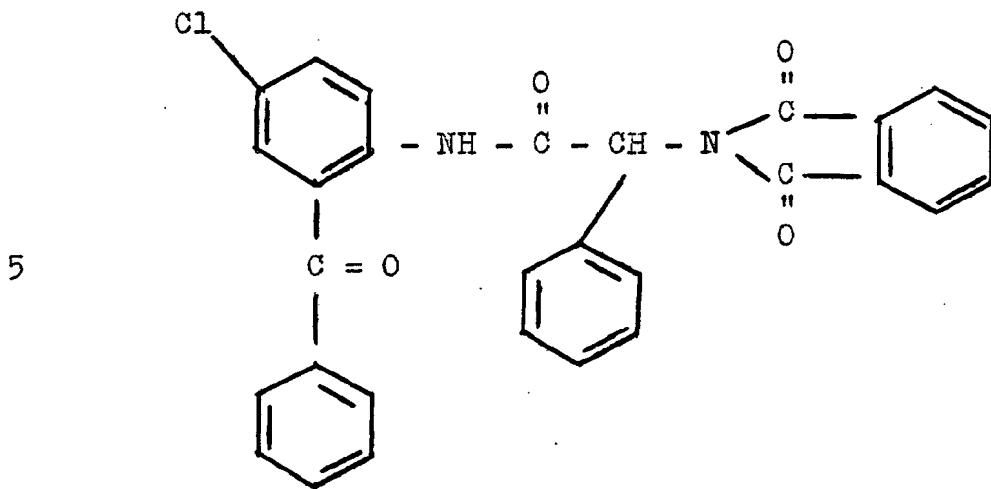
20



25

que comprende calentar una mezcla de 2-ftalimido-fenilacetamido-5-clorobenzofenona representada por la fórmula estructural

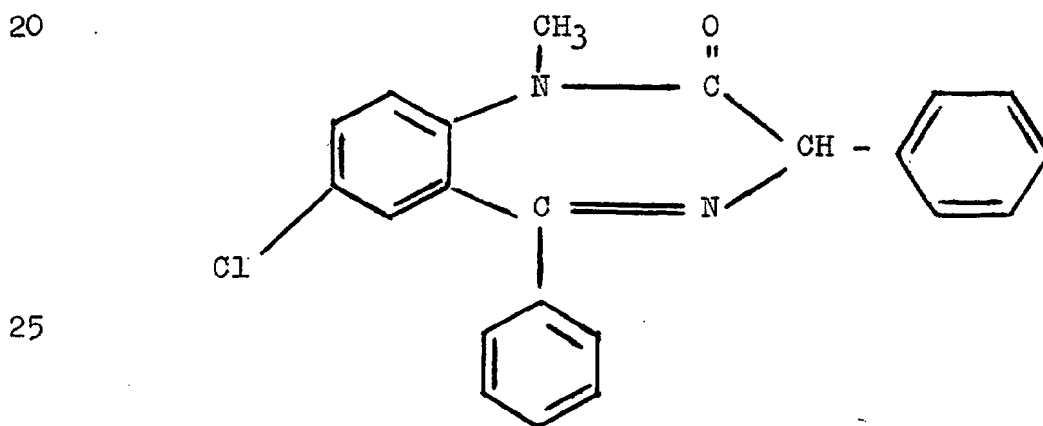
308038



10 y un disolvente adecuado en presencia de al menos aproximadamente dos equivalentes molares de hidrato de hidrazina basados en dicha 2-ftalimido-fenilacetamido-5-clorobenzofenona.

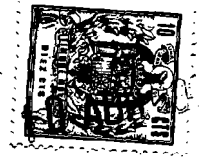
15 8.- Un procedimiento según las reivindicaciones 5, 6 ó 7, en el que dicho disolvente es etanol.

9.- Un procedimiento para la producción de 7-cloro-1-metil-3,5-difenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-ona representada por la fórmula estructural

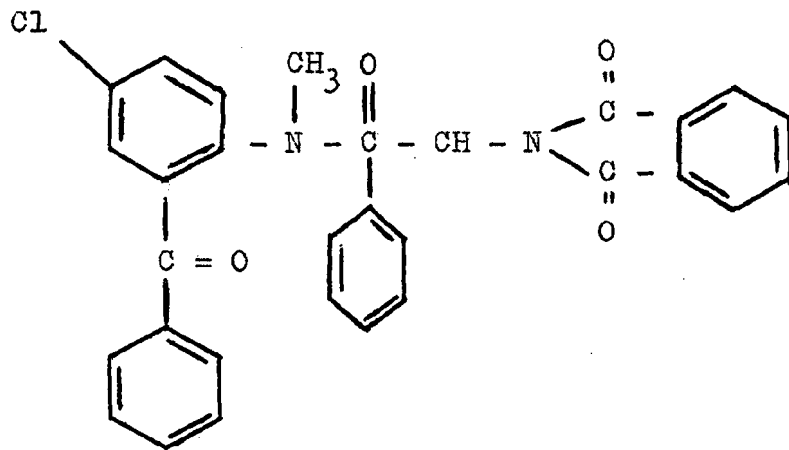


30 que comprende calentar una mezcla de 2-(N-metil)-ftalimidofenil-acetamido-5-clorobenzofenona representada por la fórmula estructural

308038



5



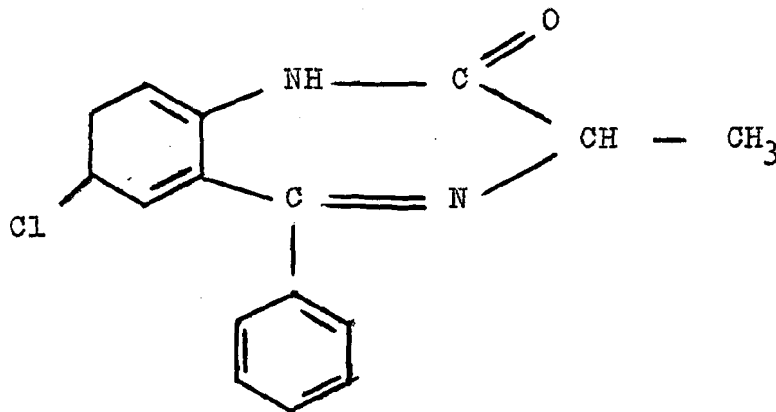
10

y un disolvente adecuado en presencia de al menos aproximadamente 2 equivalentes molares de hidrato de hidrazina basados en dicha 2-(N-metil)-ftalimidofenilacetamido-5-clorobenzofenona.

15

10.- Un procedimiento para la producción de 7-cloro-3-metil-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2 (1H)-ona representada por la fórmula estructural

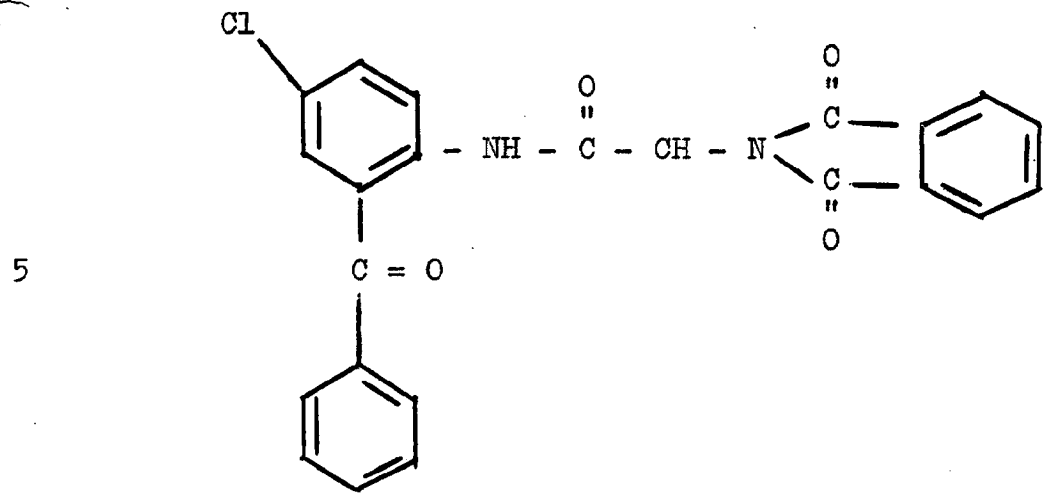
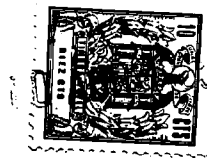
20



25

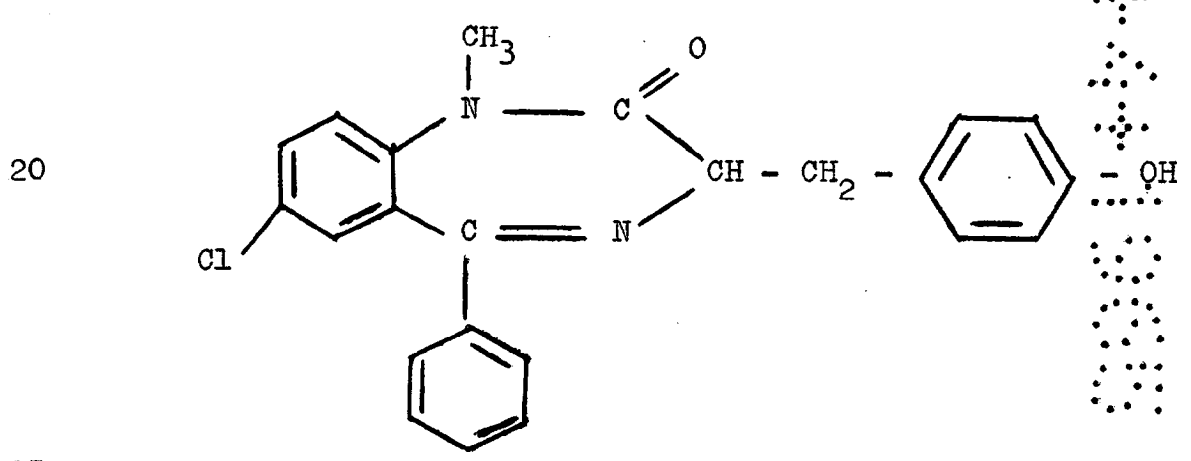
que comprende calentar una mezcla de 2-(alfa-ftalimidopropionilamido)-5-clorobenzofenona representada por la fórmula estructural

308038



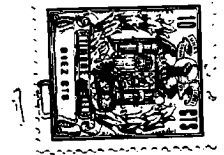
10 y un disolvente adecuado en presencia de al menos 2 equivalentes molares de hidrato de hidrazina basados en dicha 2-(alfa-ftalimidopropionilamido) 5-clorobenzofenona.

15 11.- Un procedimiento para la producción de 7-cloro-1-metil-3-(p-hidroxibencil)-5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2 (1H)-ona representada por la fórmula estructural

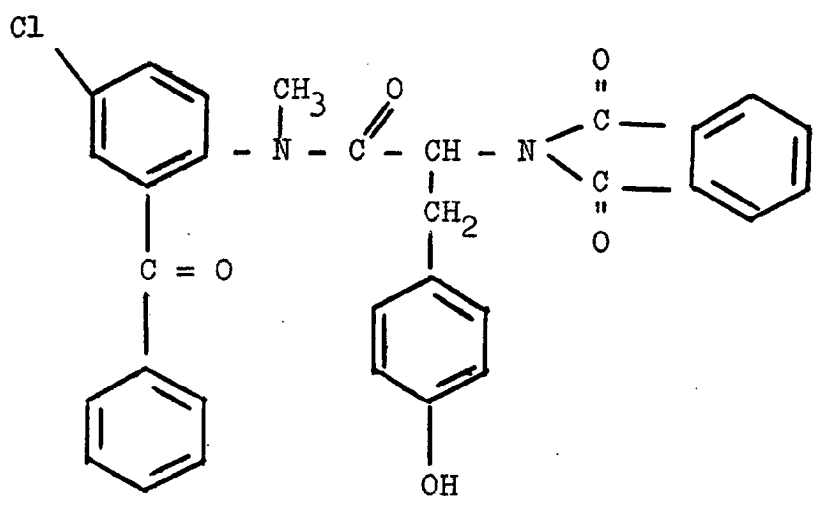


que comprende calentar una mezcla de 2-(N-metil-alfa-ftalimido-beta-(p-hidroxifenil)-propionamido)-5-clorobenzofenona representada por la fórmula estructural

308038



5



10

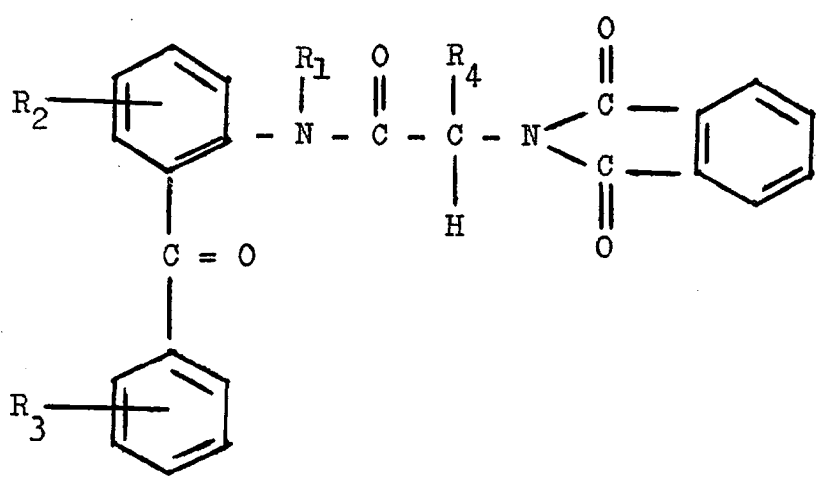
y un disolvente adecuado en presencia de al menos 2 equivalentes molares de hidrato de hidrazina basados en dicha 2(N-metil-alfa-ftalimido-beta-(p-hidroxifenil)-propionamido)-5-clorobenzofenona.

15

12.- Un procedimiento según las reivindicaciones 9, 10 u 11, en el que dicho disolvente es etanol.

13.- Un procedimiento para producir 2-ftalimido-acilamidobenzofenonas correspondientes a la siguiente fórmula general II

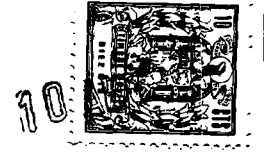
20



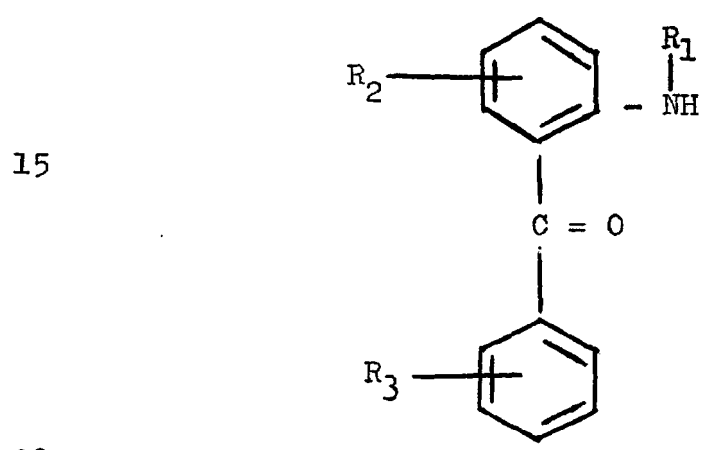
25

30

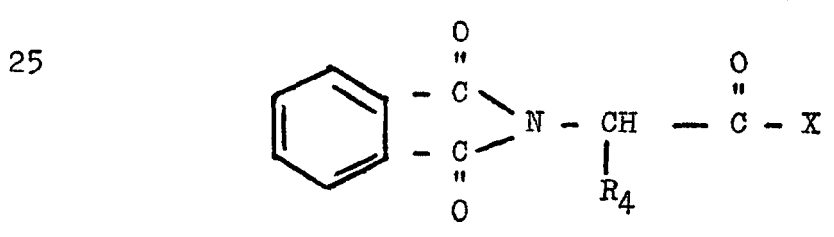
donde R₁ representa hidrógeno, un grupo metilo o un grupo



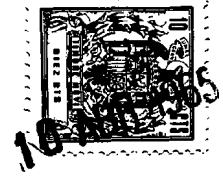
etilo, R_2 y R_3 representan juntos o separados hidrógeno,
 un grupo metilo, un grupo halogenometilo, un grupo metoxi
 lo o un halogeno, y R_4 representa hidrógeno, un grupo al-
 cohilo inferior tal como, por ejemplo, metilo, etilo, un
 5 grupo arilo tal como, por ejemplo un grupo fenil o un gru-
 po fenilo sustituido, o un grupo aralcohilo, en el que la
 unidad alcohilo contiene 1-2 átomos de carbono y la uni-
 dad arilo es un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido,
 el cual comprende hacer reaccionar conjuntamente una
 10 2-aminobenzofenona correspondiente a la siguiente fórmula
 general III



en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se ha definido anteriormen-
 te, con un halogenuro de ftalimidoacilo correspondiente a
 la siguiente fórmula general IV



en. que R_4 es como se ha definido anteriormente y X repre-
 senta halogeno, en un disolvente adecuado a una temperatu



ra que va desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de dicho disolvente.

5 14.- Un procedimiento según la reivindicación 13, en el que dicho disolvente es un disolvente inerte para dichas partes reaccionantes.

15 15.- Un procedimiento según la reivindicación 14 en el que dicho disolvente es cloroformo.

16.- Un procedimiento según la reivindicación 14, en el que dicho disolvente es cloruro de metileno.

10 17.- Un procedimiento para producir 2-ftalimidoacetamido-5-clorobenzofenona que comprende hacer reaccionar conjuntamente 2-amino-5-clorobenzofenona y cloruro de ftalimidoacetilo en presencia de un disolvente orgánico en un margen de temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de dicho disolvente.

15 18.- Un procedimiento para producir 2-(N-metil)-ftalimidoacetamido-5-clorobenzofenona que comprende hacer reaccionar conjuntamente 2-metilamino-5-benzofenona y cloruro de ftalimido-acetilo en presencia de un disolvente orgánico inerte a una temperatura hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

20 19.- Un procedimiento para producir 2-ftalimido-fenilacetamido-5-clorobenzofenona que comprende hacer reaccionar conjuntamente 2-amino-5-clorobenzofenona y cloruro de ftalimidofenil-acetilo en presencia de un disolvente orgánico inerte a una temperatura hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

25 20.- Un procedimiento para producir 2-(N-metil)-ftalimidofenilacetamido-5-clorobenzofenona que comprende hacer reaccionar conjuntamente 2-metilamino-5-clorobenzofenona

308038



fenona y cloruro de ftalimidofenilacetilo en presencia de un disolvente orgánico inerte a una temperatura hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

5 21.- Un procedimiento para producir 2-(alfa-ftalimido-beta-(p-hidroxifenil))-propionamido-5-clorobenzofenona, que comprende hacer reaccionar conjuntamente 2-amino-5-clorobenzofenona y cloruro de alfa-ftalimido-beta-(p-hidroxifenil)-propionilo en presencia de un disolvente orgánico inerte a una temperatura hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

10 22.- Un procedimiento para producir 2-(N-metil-alfa-ftalimido-beta-(p-hidroxifenil-propionamido))-5-clorobenzofenona, que comprende hacer reaccionar conjuntamente 2-metilamino-5-clorobenzofenona y cloruro de alfa-ftalimido-beta-(p-hidroxifenil)-propionilo en presencia de un disolvente inerte a una temperatura hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

15 23.- Un procedimiento para producir 2-(alfa-ftalimidopropionamido)-5-clorobenzofenona, que comprende hacer reaccionar conjuntamente 2-amino-5-clorobenzofenona y cloruro de alfa-ftalimidopropionilo en presencia de un disolvente orgánico inerte a una temperatura hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

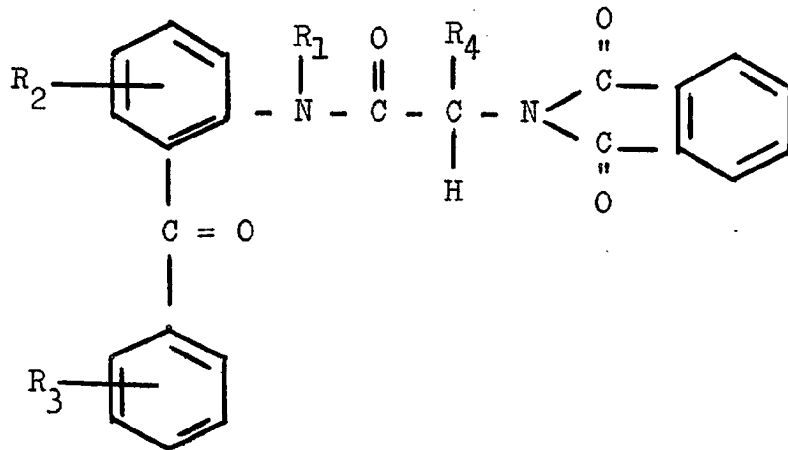
20 24.- Un procedimiento para producir 2-(N-metil-alfa-ftalimidopropionamido)-5-clorobenzofenona, que comprende hacer reaccionar conjuntamente 2-metilamino-5-clorobenzofenona y cloruro de alfa-ftalimidopropionilo en presencia de un disolvente orgánico inerte a una temperatura hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

25 30 25.- Un procedimiento para producir 2-ftalimido



-acetamido benzofenonas correspondientes a la siguiente fórmula general I

5



10

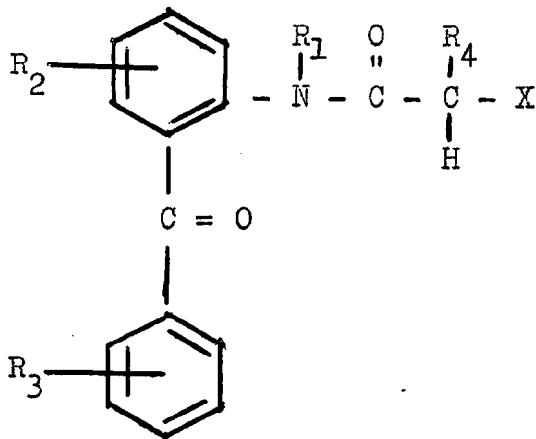
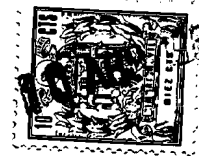
15

20

25

en la que R_1 representa hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, R_2 y R_3 representan juntos o separados hidrógeno, un grupo metilo, un grupo halogeno metilo, un grupo metoxilo o un halogeno, y R_4 representa hidrógeno, un grupo alcoholo inferior, tal como, por ejemplo, metilo, etilo, un grupo arilo, tal como, por ejemplo, un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido, o un grupo aralcoholo en el que la unidad alcoholo contiene 1-2 átomos de carbono y la unidad arilo es un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido, el cual comprende hacer reaccionar conjuntamente una 2-(alfa-halogeno-acilamido) benzofenona correspondiente a la fórmula general

300050



5

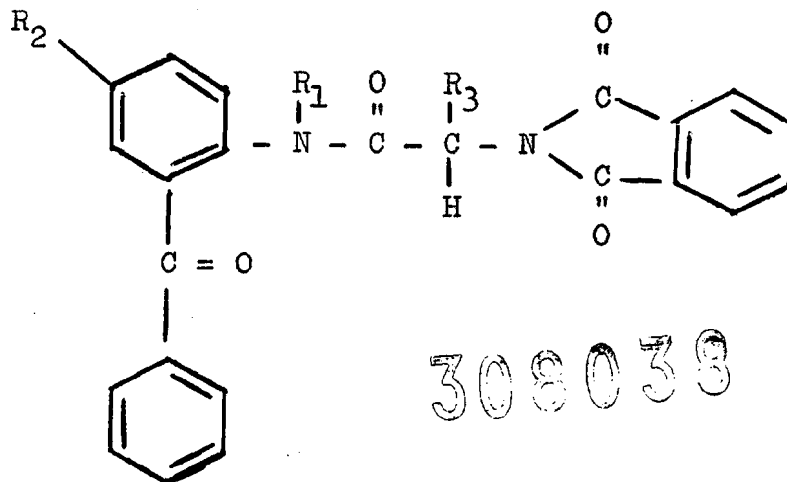
10 en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se ha definido anteriormente y X representa un átomo de halógeno, con una sal de metal alcalino de ftalimida.

15 26.- Un procedimiento según la reivindicación 25, en el que dicha reacción es efectuada en un medio disolvente adecuado.

27.- Un procedimiento según la reivindicación 26, en el que dicha sal de metal alcalino es potasio.

28.- Un procedimiento según la reivindicación 27, en el que dicho disolvente es dimetil formamida.

20 29.- Un procedimiento para producir 2-ftalimido-acilamidobenzofenonas de acuerdo con la siguiente fórmula estructural general



25

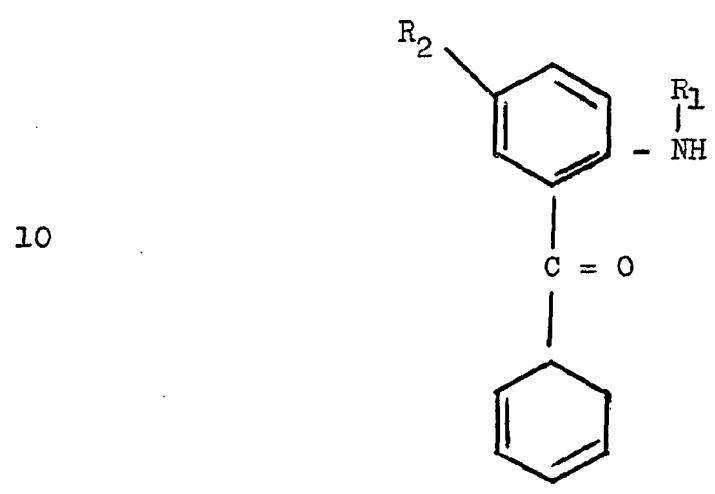
30

308038

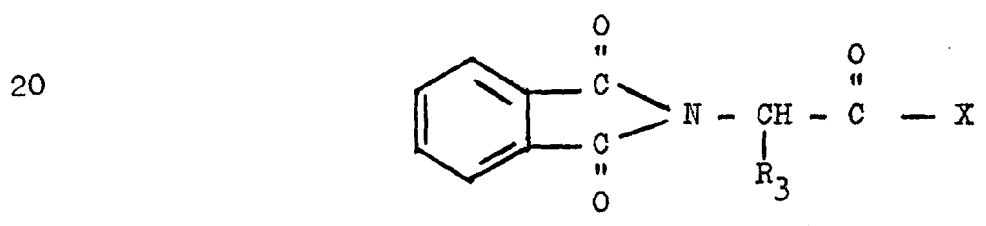


en la que R_1 representa hidrógeno o metilo, R_2 representa cloro y R_3 representa hidrógeno, metilo, fenilo o p-hidroxibencilo, el cual comprende hacer reaccionar conjuntamente una 2-aminobenzofenona correspondiente a la siguiente fórmula general estructural

5



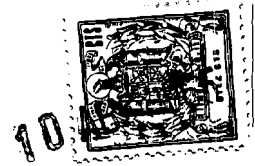
15 en la que R_1 y R_2 son como se ha definido anteriormente, con un halogenuro de ftalimidoacilo correspondiente a la siguiente fórmula estructural general.



25 en la que R_3 es como se ha definido anteriormente y X representa halógeno, en un disolvente adecuado en un margen de temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de dicho disolvente.

30 30.- Un procedimiento según la reivindicación 29, en el que dicho disolvente es un disolvente inerte para dichas partes reaccionantes.

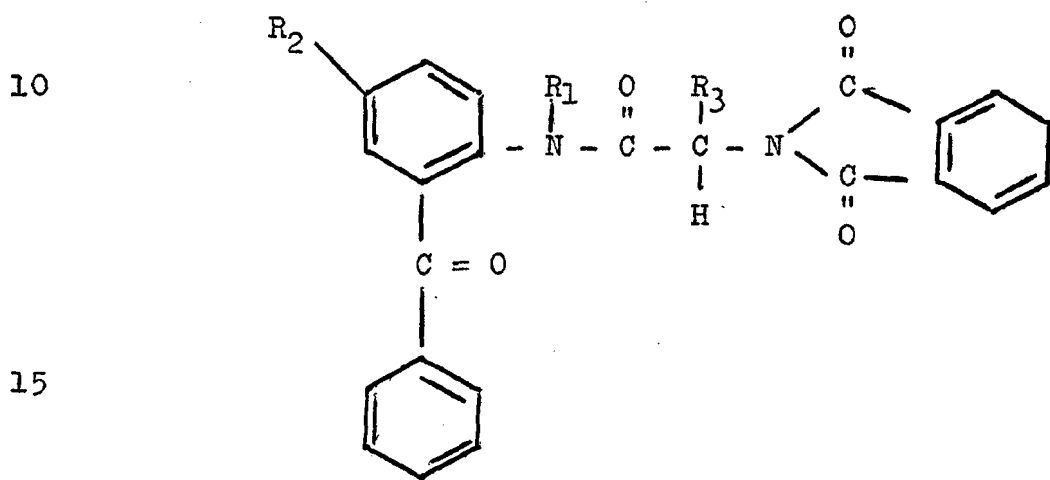
308038



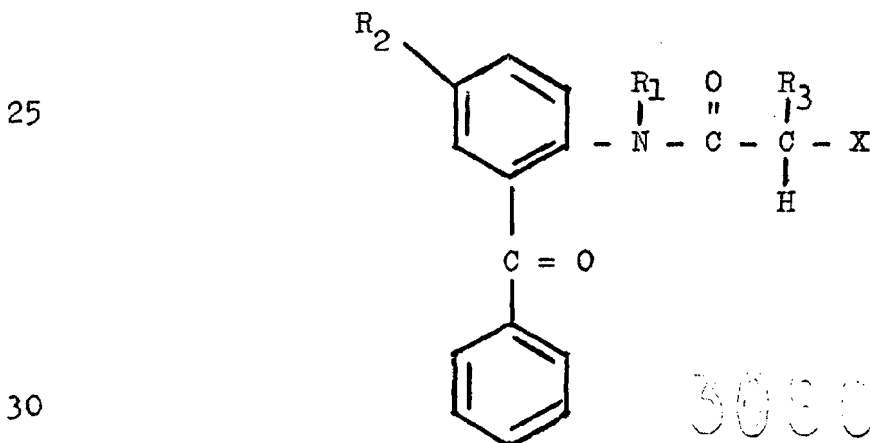
31.- Un procedimiento según la reivindicación 30, en el que dicho disolvente es cloroformo.

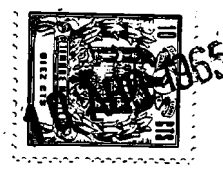
32.- Un procedimiento según la reivindicación 30, en el que dicho disolvente es cloruro de metileno.

5 33.- Un procedimiento para producir 2-ftalimido-acilamidobenzofenonas de acuerdo con la siguiente fórmula estructural general



en la que R_1 representa hidrógeno o metilo, R_2 representa cloro y R_3 representa hidrógeno, metilo, fenilo o p-hidro-
20 xibencilo, el cual comprende hacer reaccionar conjuntamente una 2-(alfa-halogeno-acilamido) benzofenona correspondiente a la siguiente fórmula general





en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se ha definido anteriormente y X representa un átomo de halógeno, con una sal de metal alcalino de ftalimida.

5 34.- Un procedimiento según se define en la reivindicación 33, en el que dicho halógeno es cloro o bromo.

35.- Un procedimiento según la reivindicación 34, en el que dicha reacción es efectuada en un medio disolvente adecuado.

10 36.- Un procedimiento según la reivindicación 35, en el que dicho metal alcalino es potasio.

37.- Un procedimiento según la reivindicación 36, en el que dicha reacción es efectuada a temperatura ambiente.

15 38.- Un procedimiento según la reivindicación 37, en el que dicha reacción es efectuada en dimetilformamida.

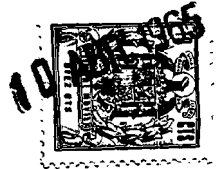
20 39.- Un procedimiento para producir 2-ftalimidoacetamido-5-clorobenzofenona que comprende hacer reaccionar conjuntamente 2-cloroacetamido-5-clorobenzofenona y sal potásica de ftalimida en un medio disolvente adecuado.

25 40.- Un procedimiento para producir 2-(N-metil)-ftalimidoacetamido-5-clorobenzofenona, que comprende hacer reaccionar conjuntamente 2-(N-metil)-cloroacetamido-5-clorobenzofenona y sal potásica de ftalimida en un medio disolvente adecuado.

41.- Un procedimiento para la producción de 5-fenil-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-onas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

308038



Esta Memoria consta de treinta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

10 ABR 1965

P. A.

Alberto de Ezkabar
Alberto

30 4 65

30 4 65

G.D.S.

- 36 -

AM. 200