



322243

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

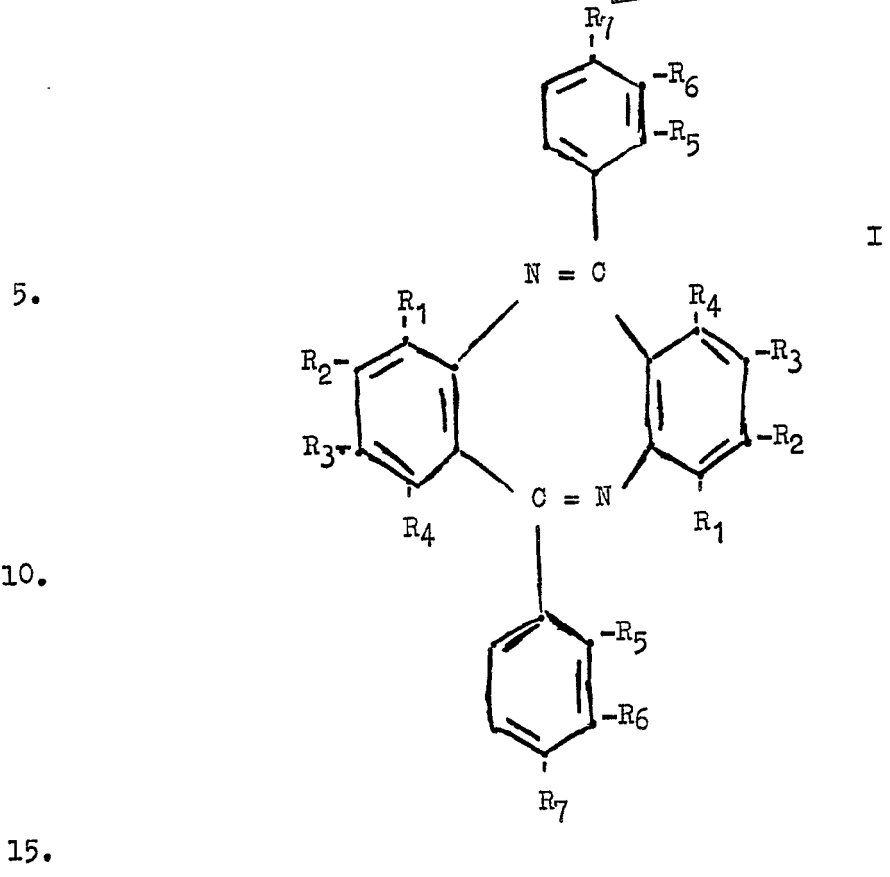
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE DIAZOCINA", a
favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIE. S.A.,
residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a derivados de diazocina.
Más particularmente, se refiere a difenildibenzo[\bar{b} ,f][1,5]-
diazocinas substituídas de la fórmula general

**POOR
QUALITY**



20.

25.

en la que R_1 a R_4 son hidrógeno, halógeno (por ejemplo, fluor, cloro o bromo), alcoxi inferior, alkiltio inferior o trifluorometilo y pueden ser iguales o diferentes, con tal de que uno, por lo menos, de estos radicales R_1 a R_4 se elija entre halógeno, alcoxi inferior, alkiltio inferior o trifluorometilo; y R_5 a R_7 son hidrógeno, halógeno (por ejemplo, fluor, cloro o bromo), alcoxi inferior, alkiltio inferior, alkilo inferior o trifluorometilo y pueden ser iguales o diferentes.



322243

Los compuestos de la fórmula I manifiestan acción antigonadotrópica, disminuidora del colesterol en el suero y estrógena, y son útiles como antigonadotropinas, agentes disminuidores del colesterol en el suero y estrógenos.

5. Las diazocinas preferidas de este invento son las de la fórmula I anterior,

en la que R₃, R₄, R₅ y R₇ tienen el significado expuesto antes, con uno por lo menos de los radicales R₃ y R₄ significando halógeno, trifluorometilo, alcoxi inferior o alkiltio inferior, y R₁, R₂ y R₆ representan hidrógeno.

10.

Los compuestos preferidos aquí mencionados tienen

marcada actividad estrógena. Complementariamente, muchos de ellos tienen también marcada actividad antigonadotrópica y/o disminuidora del colesterol en el suero. Por ejemplo, tanto la 2,8-dicloro-6,12-difenildibenzo[b,f]/[1,5]diazocina como la 2,8-dibromo-6,12-difenildibenzo[b,f]/[1,5]diazocina tienen marcada actividad lo mismo como agentes disminuidores del colesterol en el suero que como antigonadotropinas; la

15.

2,6-di(trifluorometil)-6,12-difenildibenzo[b,f]/[1,5]diazocina tiene marcada actividad como agente disminuidor del colesterol en el suero; y la 1,7-dicloro-6,12-difenildibenzo[b,f]/[1,5]diazocina, la 2,8-dicloro-6,12-di(o-metoxifenil)-dibenzo[b,f]/[1,5]diazocina y la 2,8-dicloro-6,12-di(p-fluorofenil)-dibenzo[b,f]/[1,5]diazocina tienen marcada actividad como antigonadotropinas; etc.

20.

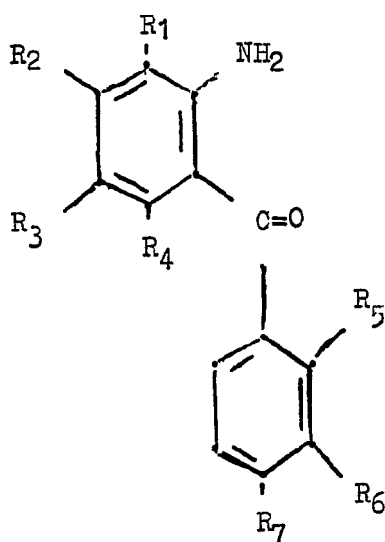
25.



322243

La expresión "alkilo inferior" que se usa en la descripción y las reivindicaciones, debe entenderse que significa un grupo alquílico de cadena recta o ramificada, con 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, hexilo, heptilo, etc.

Los compuestos de la fórmula I se preparan tratand^o una aminobenzofenona substituída de la fórmula general



II

15. en la que R₁ a R₇ tienen el significado expuesto antes,

en un disolvente y en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts, como por ejemplo AlCl₃, TiCl₄, SnCl₄, SbCl₃, BF₃, etc. También pueden emplearse combinaciones de los catalizadores anteriores, por ejemplo BF₃ más TiCl₄, etc.

20.

322243



5. El disolvente empleado en la reacción anterior es de preferencia un disolvente orgánico inerte; por ejemplo, un disolvente hidrocarburo alifático o aromático, como el éter de petróleo, el benceno, el tolueno, etc., un hidrocarburo halogenado, como el tetracloroetano, el clorobenceno, etc.

10. La temperatura de la reacción no es crítica, aunque pueden emplearse de ordinario temperaturas del orden de unos 60°C a unos 160°C. Pueden usarse temperaturas más bajas, aunque el tiempo de la reacción aumenta entonces. Asimismo pueden emplearse temperaturas más altas, aunque, como es lógico, deben evitarse las temperaturas superiores al punto en que se descomponen el reactivo o el producto. El tiempo de reacción no es crítico, aunque por lo general se emplean tiempos del orden de 30 minutos a 20 horas.

20. Entre los catalizadores de Friedel-Crafts aptos para usar en el procedimiento que se ha descrito, cabe distinguir en particular el BF_3 y el TiCl_4 , así como las mezclas de estos dos, a causa del mayor rendimiento de producto que se obtienen cuando se los emplea.

Un procedimiento preferido para realizar la preparación de los compuestos de la fórmula I es someter a reflujo una aminobenzofenona de la fórmula II en clorobenceno y en presencia de BF_3 , TiCl_4 o una mezcla de BF_3 y TiCl_4 .

25. En alternativa, los compuestos de la fórmula I pueden prepararse tratando un compuesto de la fórmula II en

322243



un disolvente y en presencia de una base fuerte como catalizador, por ejemplo hidruros de metal alcalino y amidas de metal alcalino (como hidruro sódico, amida sódica, amida potásica, etc.) y alcóxidos de metal alcalino (como metóxido sódico, butóxido potásico, etc.). Las bases preferidas

5. como catalizadores con el hidruro sódico y la amida sódica. Los disolventes preferidos empleados en este aspecto del procedimiento del invento son los disolventes orgánicos inertes, como los hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, xileno, tolueno, etc.). Los éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, etc.) y análogos. La reacción se efectúa convenientemente

10. a temperatura del orden de unos 60°C a unos 160°C, aunque pueden usarse también temperaturas mayores o menores.

Un método preferido para efectuar la reacción catalizada por base que se ha descrito antes, consiste en someter

15. a reflujo una solución de un compuesto de la fórmula II en tetrahidrofurano, en presencia de hidruro sódico.

para formar los compuestos de la fórmula I pueden emplearse otros procedimientos afines; por ejemplo, la aminobenzofenona de la fórmula II puede calentarse con ácido

20. polifosfórico. Asimismo, los compuestos de la fórmula I en los que uno o más de los grupos R son nitro (compuestos que pueden obtenerse por los procedimientos antes indicados empleando un material de partida de la fórmula II, en el que uno de los grupos R₁ a R₇ sea nitro) pueden convertirse en el

25. correspondiente derivado halo mediante reducción de los grupos nitro a grupos amino, por ejemplo por hidrogenación; diazoando el compuesto amino con ácido nitroso o un equivalente, para formar la sal de diazonio; y convirtiendo la sal

322243



de diazonio en el correspondiente compuesto halogen-substituído por métodos conocidos, por ejemplo mediante una reacción de Sandmeyer o una reacción de Schieman.

- Los compuestos de este invento pueden usarse como
5. medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica (por ejemplo, oral) o parentérica. Para componer los preparados pueden emplearse substancias que no
 10. reaccionen con los compuestos, como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialkilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma
 15. sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, emulsiones o suspensiones). Si se desea, pueden estar esterilizados y/o contener substancias coadyuvantes, como agentes de preservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o
 20. amortiguadores. Asimismo pueden contener, en combinación, otras substancias de utilidad terapéutica.

- El invento se comprenderá mejor haciendo referencia a los ejemplos que siguen, los cuales se dan únicamente
25. con fines ilustrativos y no implican limitación del invento.

EJEMPLO 1.

A una suspensión, enfriada y agitada, de 0,10 moles



322243

- de cloruro de aluminio en 300 cc de clorobenceno, se añaden en pequeñas porciones 23,2 g (0,10 moles) de 5-cloro-2-aminobenzofenona. Terminada la adición, se calienta la mezcla, lo que hace que se desprenda gran cantidad de cloruro de hidrógeno y se forme una solución oscura. Se somete la mezcla a reflujo durante 3 horas y luego se la enfria, se la vierte sobre cantidad suficiente de hielo, se la basifica con hidrógeno sódico acuoso y se la extrae con diclorometano. Se lava el extracto con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se elimina el disolvente en vacío y se obtiene un residuo, que cristaliza al añadir etanol. Recristalizando el residuo cristalino en una mezcla de diclorometano y etanol, se obtiene 2,8-dicloro-6,12-difenildibenzo[b,f][1,5]diazocina, en forma de prismas amarillos, de punto de fusión 215-217°C.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 2.

- Se sigue el procedimiento del ejemplo 1, salvo que se emplean 12,1 g (0,05 moles) de 5-nitro-2-aminobenzofenona junto con 0,05 moles de cloruro de aluminio y 170 cc de clorobenceno. Se somete la mezcla a reflujo por 2 horas y 45 minutos y, después de la elaboración final como en el ejemplo 1, se obtiene 2,8-dinitro-6,12-difenildibenzo[b,f][1,5]diazocina, de punto de fusión 291-294°C.
- 20.

- Se hidrogena a 25°C y presión atmosférica una solución de 2,2 g (0,005 moles) de 2,8-dinitro-6,12-difenildibenzo[b,f][1,5]diazocina en 200 cc de tetrahidrofurano, empleando alrededor de 0,5 g de níquel Raney como catalizador.
- 25.

322243



- Al cabo de una hora se han absorbido 630 cc (alrededor de 0,026 moles) de hidrógeno y cesa la absorción de éste. Se filtra para separar el catalizador y se evapora la solución en vacío. El residuo cristaliza al añadir éter, formando
5. prismas amarillo de 2,8-diamino-6,12-difenildibenzo[b,f][1,5]diazocina, que, después de recristalización en una mezcla de diclorometano y éter, funde a 268-270°C. Después de resolidificación, el punto de fusión es de 278-280°C probablemente a causa de dimorfismo.
10. A una solución de 3,9 g (0,01 mol) de 2,8-diamino-6,12-difenildibenzo[b,f][1,5]diazocina en 125 cc de ácido clorhídrico aproximadamente 0,5-n, se añade a gotas una solución de 1,4 g (0,02 moles) de nitrito sódico en 15 cc de agua. Durante la adición, se mantiene la temperatura a
15. 5°C. A esta solución se añade, refrigerando y agitando, ácido fluorobórico preparado a base de 2,6 g de ácido bórico y 7 g de ácido fluorhídrico al 48%. Se precipita un sólido que, al cabo de 30 minutos, se recoge en un filtro y se lava con agua. Después de secado y destilado en un tubo de bolas
20. (de 0,2 mm, temperatura del baño 250°C), da un vidrio amarillo que cristaliza al ser rascado. La recristalización en metanol da cristales de 2,8-difluoro-6,12-difenildibenzo[b,f][1,5]diazocina, fundentes a 185-187°C. El producto es idéntico al obtenido por el método descrito en el ejemplo que
25. sigue.

EJEMPLO 3.

Los compuestos que figuran en la tabla I adjunta se prepararon todos por el procedimiento siguiente:

322243



5. A una 2-aminobenzofenona de la fórmula II, en la que los grupos R tienen el significado expuesto en la Tabla I que sigue, disuelta en clorobenceno, se añade éter etílico de fluoruro bórico y la solución resultante se somete a reflujo por el tiempo que indica la Tabla. Después del enfriamiento, se diluye la solución con diclorometano y se lava con hidróxido sódico acuoso. La evaporación en vacío da un residuo cristalino, que, con la recristalización en una mezcla de diclorometano y alcohol, proporciona prismas amarillos, del punto de fusión indicado en la Tabla I.

322243

= 11 = 12 =

TABLA I

2-aminoacetofenona (todos los grupos R no indicados aquí debajo son hidrógeno)	Cantidad de 2-aminoacetofenona	moles	Catalizador EF ₃ .B ₂ O ₃	moles	Volumen de clorobenceno en cc	tiempo de reacción en horas	producto	Punto de fusión en °C
R ₃ = Cl	23,2	0,10	1,3	0,01	100	16	2,8-dicloro-6,12-difenildibenzo- [b, f][1, 5]diazocina	215-217°C
R ₃ = F	0,5	0,0023	0,05	0,0004	15	17	2,8-difluoro-6,12-difenildibenzo- [b, f][1, 5]diazocina	167-169°C
R ₃ = Br	6,9	0,025	0,4	0,003	25	16	2,8-dibromo-6,12-difenildibenzo- [b, f][1, 5]diazocina	229-232°C
R ₃ = OCH ₃	3,9	0,018	0,2	0,0015	60	6	2,8-dimetoxi-6,12-difenildibenzo- [b, f][1, 5]diazocina	202-204°C
R ₃ = Br, R ₅ = F	5,9	0,02	0,5	0,0039	20	16	2,8-dibromo-6,12-bis(o-fluorofenil)- dibenzo[<u>b</u> , <u>f</u>][1, 5]diazocina	230-232°C
R ₃ = Cl, R ₅ = OCH ₃	1,0	0,0038	0,1	0,0008	15	16	2,8-dicloro-6,12-bis(o-metoxifenil)- dibenzo[<u>b</u> , <u>f</u>][1, 5]diazocina	256-258°C
R ₃ = Cl, R ₆ = Cl	13,3	0,05	0,7	0,0055	50	16	2,8-dicloro-6,12-bis(m-clorofenil)- dibenzo[<u>b</u> , <u>f</u>][1, 5]diazocina	189-192°C
R ₃ = Cl, R ₇ = F	2,7	0,011	0,25	0,0020	15	16	2,8-dicloro-6,12-bis(p-fluorofenil)- dibenzo[<u>b</u> , <u>f</u>][1, 5]diazocina	250-252°C
R ₂ = Cl	46,4	0,20	2,6	0,020	200	16	3,9-dicloro-6,12-difenildibenzo[<u>b</u> , <u>f</u>] diazocina	253-254°C
R ₄ = Cl	11,6	0,05	0,65	0,005	50	16	1,7-dicloro-6,12-difenildibenzo- [<u>b</u> , <u>f</u>][1, 5]diazocina	242-243°C
R ₂ = Cl, R ₃ = Cl	6,0	0,03	0,4	0,003	30	16	2,3,6,9-tetracloro-6,12-difenil- dibenzo[<u>b</u> , <u>f</u>][1, 5]diazocina	348-350°C



322243

= 11 = 12 =

TABLA I

	2-aminobenzofenona (todos los grupos R no indicados aquí debajo son hidrógeno)	Cantidad de 2-aminobenzofenona		Catalizador $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$		Volumen clorobenc. en cc
		g	moles	cc	moles	
5.	$R_3 = \text{Cl}$	23,2	0,10	1,3	0,01	100
	$R_3 = \text{F}$	0,5	0,0023	0,05	0,0004	15
10.	$R_3 = \text{Br}$	6,9	0,025	0,4	0,003	25
	$R_3 = \text{OCH}_3$	3,9	0,018	0,2	0,0015	80
	$R_3 = \text{Br}, R_5 = \text{F}$	5,9	0,02	0,5	0,0039	20
15.	$R_3 = \text{Cl}, R_5 = \text{OCH}_3$	1,0	0,0038	0,1	0,0008	15
	$R_3 = \text{Cl}, R_5 = \text{Cl}$	13,3	0,05	0,7	0,0055	50
20.	$R_3 = \text{Cl}, R_7 = \text{F}$	2,7	0,011	0,25	0,0020	15
	$R_2 = \text{Cl}$	46,4	0,20	2,6	0,020	200
	$R_4 = \text{Cl}$	11,6	0,05	0,65	0,005	50
25.	$R_2 = \text{Cl}, R_3 = \text{Cl}$	8,0	0,03	0,4	0,003	30



Por	Volumen de clorobenceno en cc	tiempo de reacción en horas	producto	Punto de fusión en °C
,01	100	16	2,8-dicloro-6,12-difenildibenzo- /b,f/1,5/ diazocina	215-217°C
,0004	15	17	2,8-difluoro-6,12-difenildibenzo- /b,f/1,5/ diazocina	187-189°C
,003	25	16	2,8-dibromo-6,12-difenildibenzo- /b,f/1,5/ diazocina	229-232°C
,0015	80	6	2,8-dimetoxi-6,12-difenildibenzo- /b,f/1,5/ diazocina	202-204°C
,0039	20	16	2,8-dibromo-6,12-bis(o-fluorofenil)- -dibenzo/b,f/1,5/ diazocina	230-232°C
,0008	15	16	2,8-dicloro-6,12-bis(o-metoxifenil)- -dibenzo/b,f/1,5/	256-258°C
,0055	50	16	2,8-dicloro-6,12-bis(m-clorofenil)- -dibenzo/b,f/1,5/ diazocina	189-192°C
,0020	15	16	2,8-dicloro-6,12-bis(p-fluorofenil)- -dibenzo/b,f/1,5/ diazocina	250-252°C
,020	200	16	3,9-dicloro-6,12-difenildibenzo/b,f/ /b,2/ diazocina	253-254°C
,005	50	16	1,7-dicloro-6,12-difenildibenzo- /b,f/1,5/ diazocina	242-243°C
.003	30	16	2,3,8,9-tetracloro-6,12-difenil- -dibenzo/b,f/1,5/ diazocina	348-350°C

322243



EJEMPLO 4.

5. Se sigue el procedimiento del ejemplo 3 con los compuestos indicados en la Tabla I, con la excepción de emplear xileno como disolvente en lugar de clorobenceno. El tiempo requerido para la reacción (de ordinario, 4 a 6 horas) lo indica la cantidad de agua recogida en un colector de Dean Stark.

EJEMPLO 5.

10. Se sigue el procedimiento del ejemplo 3, con la excepción de usarse tetracloruro de titanio en lugar de éter etílico de fluoruro bórico. Los resultados figuran en la Tabla II que sigue.

322243

14 = 15 =



TABLA II

2-amino- benzofenona (todos los grupos R no indicados aquí abajo con hidrógeno)	Cantidad de 2-amino- benzofenona g	moles	Catalizador TiCl ₄ cc	moles	volumen de cloroben- ceno en cc	tiempo de reacción en horas	producto	Punto de fusión en °C
R ₃ = Cl	23,2	0,10	5,2	0,047	100	16	2,8-dicloro-6,12-difenildiben- zo[5,5']diazocina	215-217°C
R ₃ = F	10,8	0,05	2,6	0,024	50	16	2,8-difluoro-6,12-difenildiben- zo[5,5']diazocina	187-189°C
R ₃ = CF ₃	13,3	0,05	2,2	0,02	150 (+)	2	2,8-bis(trifluorometil)-6,12- difenildibenzo[5,5']diazocina	202-203°C
R ₃ = R ₅ = Cl	13,3	0,05	2,7	0,025	50	16	2,8-dicloro-6,12-bis(o-cloro- fenil)-dibenzo[5,5']diazocina	211-213°C
R ₃ = Cl, R ₅ = CH ₃	2,4	0,01	0,4	0,004	10	16	2,8-dicloro-6,12-di-o-tolil-di- benzo[5,5']diazocina	185-187°C
R ₃ = NO ₂	24,2	0,10	5,8	0,053	100	16	2,8-dinitro-6,12-difenildibenzo- [5,5']diazocina	291-294°C
R ₃ = SO ₂ H ₅	5,4	0,02	1,1	0,10	20	16	2,8-bis(etiltio)-6,12-difenildi- benzo[5,5']diazocina	123-125°C

15. (+) En este caso se empleó benceno en lugar del clorobenceno.

322243

	2-aminobenzofenona (todos los grupos R no indicados aquí abajo son hidrógeno)	Cantidad de 2-amino- benzofenona g	moles	Catalizador TiCl ₄ cc	Moles	volumen clorobe- ceno en cc
5.	R ₃ = Cl	23,2	0,10	5,2	0,047	100
	R ₃ = F	10,8	0,05	2,6	0,024	50
	R ₃ = CF ₃	13,3	0,05	2,2	0,02	150
	R ₃ = R ₅ = Cl	13,3	0,05	2,7	0,025	50
10.	R ₃ = Cl, R ₅ = CH ₃	2,4	0,01	0,4	0,004	10
	R ₃ = NO ₂	24,2	0,10	5,8	0,053	100
	R ₃ = SO ₂ H ₅	5,4	0,02	1,1	0,10	20

15. (+) En este caso se empleó benceno en lugar del clorobenceno.



= 14 = 15 =

TABLA II

índice	volumen de clorobenceno en cc	tiempo de reacción en horas	producto	Punto de fusión en °C
,047	100	16	2,8-dicloro-6,12-difenildibenzo [b,f] / [1,5] diazocina	215-217°C
,024	50	16	2,8-difluoro-6,12-difenildibenzo [b,f] / [1,5] diazocina	187-189°C
,02	150 (+)	2	2,8-bis(trifluorometil)-6,12-difenildibenzo [b,f] / [1,5] diazocina	202-205°C
,025	50	16	2,8-dicloro-6,12-bis(o-clorofenil)-dibenzo [b,f] / [1,5] diazocina	211-213°C
,004	10	16	2,8-dicloro-6,12-di-o-tolil-dibenzo [b,f] / [1,5] diazocina	185-187°C
,053	100	16	2,8-dinitro-6,12-difenildibenzo [b,f] / [1,5] diazocina	291-294°C
,10	20	16	2,8-bis(etiltio)-6,12-difenildibenzo [b,f] / [1,5] diazocina	123-125°C

enceno.

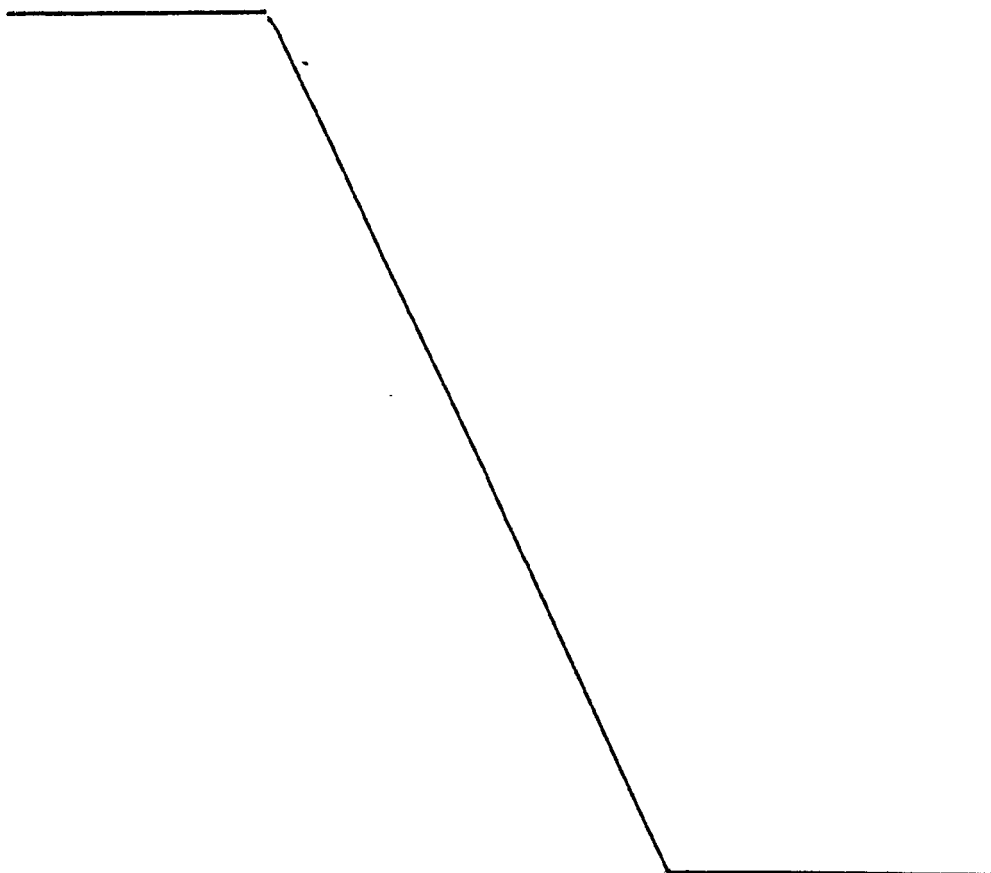


322243

EJEMPLO 6.

El procedimiento empleado es idéntico al expuesto en el ejemplo 3, salvo que se usa como catalizador una mezcla de éter etílico de fluoruro bórico y tetracloruro de titanio.

5. Los resultados figura en la Tabla III que sigue.





322243

TABLA III

2-amino- benzofenona (todos los grupos R no indicados aquí debajo son hidróge- no)	Cantidad de 2-ami- nobenzofenona g	moles	Catalizador en cc	volumen de C ₂ H ₅ Cl en cc	tiempo de reacción en horas	Producto	Punto de fusión en °C
R ₁ = Cl	5,8	0,025	1,5 de BF ₃ 1,3 de TiCl ₄	25	16	4,10-dicloro-6,12- difenildibenzocina [b, <u>2</u> , <u>7</u> , <u>5</u>] diazocina	182-183°C
R ₁ = R ₃ = Br	18,0	0,05	3,2 de BF ₃ 2,6 de TiCl ₄	50	16	2,4,8,10-tetrabromo- 6,12-difenildibenzocina [b, <u>2</u> , <u>7</u> , <u>5</u>] diazocina	271-273°C
R ₁ = R = R ₃ = R ₄ = Cl	6,7	0,02	2,5 de BF ₃ 1,5 de TiCl ₄	30	16	1,2,3,4,7,8,9,10-octa- cloro-6,12-difenil- dibenzocina [b, <u>2</u> , <u>7</u> , <u>5</u>]- diazocina	336-338°C

322243

	2-aminobenzofenona (todos los grupos R no indicados aquí debajo son hidróge- no(Cantidad de 2-ami- nobenzofenona g	moles	Catalizador en cc	volumen C ₆ H ₅ Cl cc
5.	R ₁ = Cl	5,8	0,025	1,5 de BF ₃ 1,3 de TiCl ₄	25
	R ₁ = R ₃ = Br	18,0	0,05	3,2 de BF ₃ 2,6 de TiCl ₄	50
10.	R ₁ = R = R ₃ = R ₄ = Cl	6,7	0,02	2,5 de BF ₃ 1,5 de TiCl ₄	30



17 = 18 =

TABLA III

	volumen de C_6H_5Cl en cc	tiempo de reacción en horas	Producto	Punto de fusión en $^{\circ}C$
$\frac{3}{1}_4$	25	16	4,10-dicloro-6,12- -difenildibenzo- $\frac{b,f}{1,5}$ diazocina	182-183 $^{\circ}C$
$\frac{3}{1}_4$	50	16	2,4,8,10-tetrabromo- -6,12-difenildibenzo- $\frac{b,f}{1,5}$ diazocina	271-273 $^{\circ}C$
$\frac{3}{1}_4$	30	16	1,2,3,4,7,8,9,10-octa- cloro-6,12-difenil- dibenzo $\frac{b,f}{1,5}$ - diazocina	336-338 $^{\circ}C$

322243

EJEMPLO 7.

- En un matraz sumergido en un baño de aceite (temperatura, 130-140°C) se calienta durante 18 horas una solución de 9,25 g (0,04 moles) de 2-amino-5-clorobenzofenona
5. en unos 250 cc de ácido polifosfórico. Se enfría la mezcla, se la vierte en hielo y se la extrae con éter. La solución etérea se lava con hidróxido sódico acuoso, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo cristaliza al añadir etanol. Después de recristalización en una mezcla de
10. diclorometano y etanol, se obtienen prismas amarillo de 2,8-dicloro-6,12-difenildibenzo[b,f][1,5]diazocina, fundentes a 215°C. Este compuesto resulta idéntico en todos los aspectos al producto obtenido en el ejemplo 1.

EJEMPLO 8.

- A una solución de 4,6 g (0,02 moles) de 2-amino-
10. -5-clorobenzofenona en 40 cc de tetrahidrofurano se añaden 1,2 g (0,025 moles) de una suspensión al 50% de hidruro sódico en aceite mineral. Se calienta la mezcla en reflujo durante 6 horas y luego se la enfría. Se añade metanol y se concentra la solución en un baño de vapor. Los cristales
20. que se precipitan funden a 216-218°C y se identificaron como 2,8-dicloro-6,12-difenil-dibenzo[d,f][1,5]diazocina.

322243

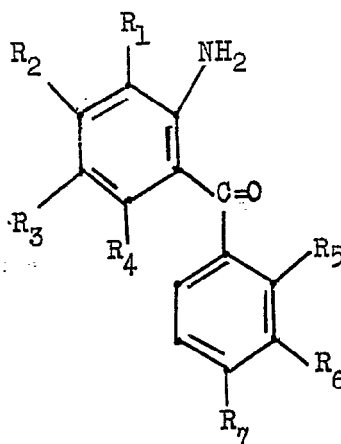


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

1. Un procedimiento para la síntesis de diazocina, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar una benzo-
5. fenona de la fórmula general

10.



II

15.

en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se eligen en el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior, alquiltio inferior y trifluorometilo, con la condición de que uno por lo menos de los radicales R_1 , R_2 , R_3 o R_4 sea distinto de hidrógeno; y R_5 , R_6 y R_7 se eligen en el grupo constituido por
20. hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior, alquiltio

- = 21#
322243



inferior, alquilo inferior y trifluorometilo, en un disolvente y en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts, un catalizador básico fuerte o ácido fosfórico.

5. 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que dicho disolvente se elige en el grupo constituido por los disolventes de hidrocarburo y de hidrocarburo halogenado.
10. 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que la temperatura de la reacción se elige en la escala de unos 60°C a unos 160°C
15. 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el catalizador es un compuesto elegido en el grupo constituido por el BF_3 , el TiCl_4 y las mezclas de BF_3 y TiCl_4 .
20. 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el catalizador es una base fuerte elegida en el grupo constituido por los hidruros de metal alcalino, las amidas de metal alcalino y los alcóxidos de metal alcalino.
25. 6. Un procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado en que la base fuerte es un miembro elegido en el grupo constituido por el hidruro sódico y la amida sódica.
7. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por usarse como material de partida una benzofenona en la que uno o más de los grupos R son nitro y por conver-

322243



5. tirse la diazocina nitro-substituida en el correspondiente derivado halo por reducci3n de los grupos nitro a grupos amino, diazoaci3n del compuesto amino con 3cido nitroso y conversi3n de la sal de diazonio en el correspondiente compuesto halogeno-substituido, mediante m3todos conocidos.

10. 8. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por usarse como material de partida una benzofenona de la f3rmula II de la reivindicaci3n 1, en la que R_3 y R_4 se eligen en el grupo constituido por hidr3geno, hal3geno, alcoxi inferior, alquiltio inferior y trifluorometilo, con la condici3n de que uno por lo menos de los radicales R_3 y R_4 sea distinto de hidr3geno; R_5 y R_7 se eligen en el grupo constituido por hidr3geno, hal3geno, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilo inferior y trifluorometilo y R_1 , R_2 y R_6 representan hidr3geno.
- 15.

9. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por usarse como material de partida 2-amino-5-cloro-benzofenona.

20. 10. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por usarse como material de partida 2-amino-5-bromo-benzofenona.

11. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por usarse como material de partida 2-amino-5-trifluorometil-benzofenona.

25. 12. Un procedimiento como se define en cualquiera de las



322243

reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por usarse como material de partida 2-amino-5-cloro-2'-metoxi-benzofenona.

5. 13. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por usarse como material de partida 2-amino-5-cloro-4'-fluoro-benzofenona.

14. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por usarse como material de partida 2-amino-6-cloro-benzofenona.

10. 15. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por usarse como material de partida 2-amino-5-cloro-2'-metil-benzofenona.

15. 16. Un procedimiento como se define en la reivindicación 7, caracterizado por usarse como material de partida 2-amino-5-nitro-benzofenona y por convertirse los grupos nitro de los intermediarios diazocínicos en grupos cloro.

20. 17. Un procedimiento como se define en la reivindicación 7, caracterizado por usarse como material de partida 2-amino-5-nitro-benzofenona y por convertirse los grupos nitro de los intermediarios diazocínicos en grupos bromo.

18. Un procedimiento para la síntesis de diazocina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 24 páginas foliadas y escritas a máquina



322243

por una sola de sus caras, acompañadas de la documentación
reglamentaria.

Barcelonas, para Madrid, a 15 de Enero de 1966

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

p.e.

JAME ISERN
P. D.

HECHERO