

322439

RAN 4008/62



322439

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 7-NITRO-3H-  
-1,4-BENZODIAZEPIN-2(1H)-ONAS", a favor de la firma suiza  
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA  
(Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento  
para la preparación de 7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-  
-onas.

Se conocen procedimientos de la práctica anterior  
5. para la preparación de 7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-  
-onas. Sin embargo, estos procedimientos no han resultado  
muy satisfactorios porque el producto se obtiene con escaso  
rendimiento y es de baja calidad.

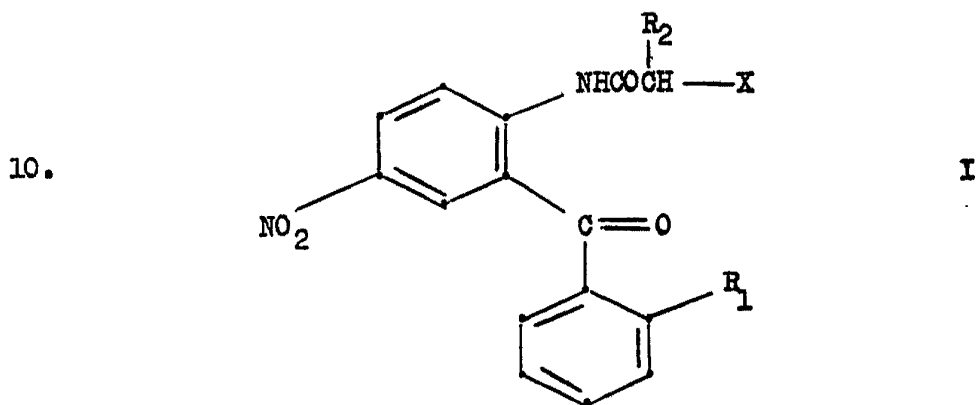
En consecuencia, un objeto de este invento es pro-



322439

porcionar un método para la fácil producción técnica de 7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-onas de alta calidad, con buenos rendimientos y en gran escala.

El procedimiento de este invento consiste en  
5. hacer reaccionar una benzofenona de la fórmula general I



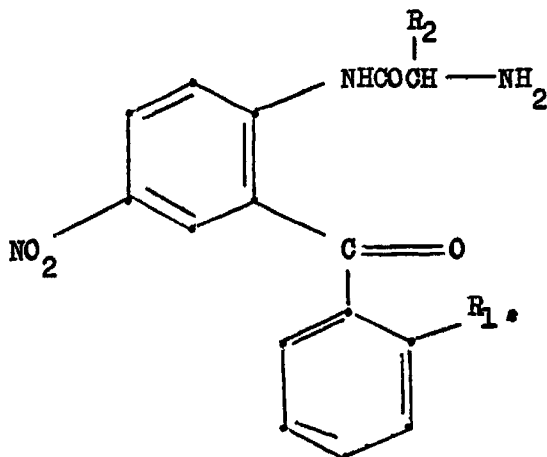
15. donde  $R_1$  representa hidrógeno, trifluorometilo o halógeno;  $R_2$  representa alquilo inferior o hidrógeno; y X representa cloro, bromo o yodo,

20. con gas amoniacal, en presencia de un disolvente en el que el amoníaco sea escasamente soluble, para así formar un compuesto de la fórmula general II

322439



5.



II

10.

donde  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  tienen el mismo significado que antes,

15.

y ciclizar este último compuesto para convertirlo en la benzodiazepina correspondiente. En la modalidad preferida, X de la fórmula I anterior es bromo.

20.

Aunque los procedimientos de la práctica anterior han utilizado las soluciones amoniacales para llevar a cabo la aminación de los compuestos correspondientes a la fórmula I anterior, estos procedimientos; como se ha señalado antes, no han resultado satisfactorios, porque se obtienen escasos rendimientos de los deseados productos finales 7-nitro y porque los productos finales deseados resultantes de tales procedimientos preparatorios están contaminados con diversos productos secundarios indeseables, que requieren, para ser separados, procedimientos de purificación que consumen tiempo. Así pues, es fácil de ver que antes de que dichos compuestos 7-nitro puedan

25.



29 ENE 1968

322439

prepararse eficazmente en gran escala se necesita un procedimiento que no padezca del defecto de dar un producto final de mala calidad.

- Este invento remedia tales defectos inherentes a los procedimientos de la práctica anterior porque se ha descubierto que al preparar 7-nitro-benzodiazepinas la reacción se desarrolla con buen rendimiento de un producto de alta calidad si se utiliza una cantidad mínima de amoníaco en la amonólisis de los compuestos de la fórmula I anterior durante la primera etapa. La presencia de una cantidad mínima de amoníaco en su forma gaseosa y en presencia de un disolvente en el que el amoníaco es escasamente soluble.
- 5.
- 10.

- La aminólisis de los compuestos de la fórmula I anterior dentro del ámbito de este invento puede efectuarse por cualquier técnica apropiada. Por ejemplo, puede hacerse pasar continuamente por el medio de la reacción una corriente lenta de gas amoniacal. En alternativa, la reacción puede efectuarse en un sistema cerrado. Así, pueden depositarse los materiales de partida de una autoclave y luego se introduce en ésta, con ligera presión, el amoníaco gaseoso. De preferencia, en esta técnica preparatoria, la presión se mantiene por encima de 1/2 atmósfera aproximadamente, a poder ser en la gama de 1/2 atmósfera aproximadamente a 2 atmósferas.
- 15.
- 20.
- 25.

En la primera etapa puede emplearse cualquier disolvente de asequibilidad conveniente que no solubilice

322439

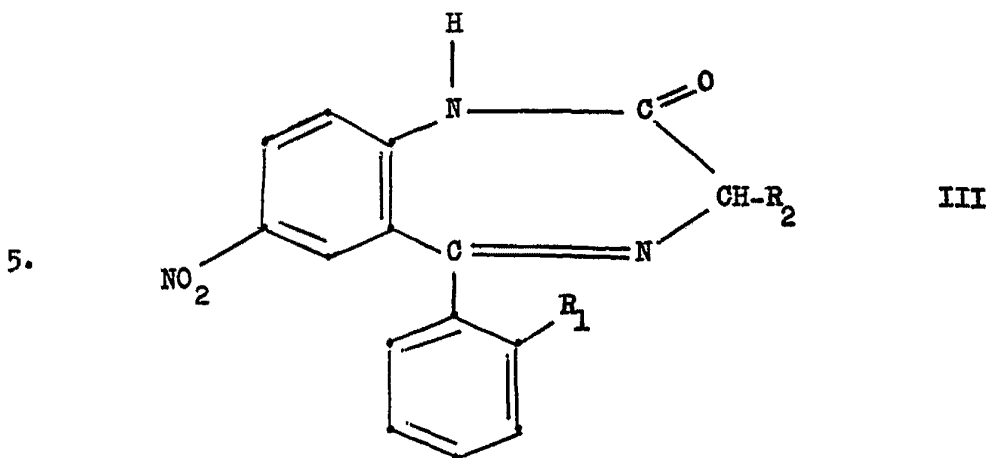


5. el amoníaco en grado apreciable y que sea capaz de disolver los compuestos de la fórmula I anterior en medida adecuada a los fines de este invento. Utilizando tal tipo de disolventes, se reduce al mínimo la disociación del grupo acílico lábil de la fórmula I anterior por el amoníaco, excluyendo así la formación de una cantidad excesiva de productos secundarios indeseables.

10. Entre los disolventes aptos para los fines de la primera etapa de este invento pueden incluirse los ésteres de los ácidos alcanóicos inferiores, como el acetato de etilo y el acetato de butilo, los hidrocarburos como el benceno, el tolueno, el éter de petróleo y similares, el tetrahidrofureno, los hidrocarburos clorados del tipo del clorobenceno, del diclorometano, 15. del cloroformo y similares y sus mezclas entre sí, igualmente como con éteres como el éter etílico. Durante la primera etapa, crítica, del procedimiento de este invento puede emplearse cualquier temperatura apropiada. Sin embargo, es evidente que una temperatura apropiada 20. resulta ser cualquier temperatura, por ejemplo, que evite la licuefacción y/o el aumento de la solubilidad del amoníaco en el medio disolvente elegido. De preferencia, la primera etapa de la reacción se efectúa alrededor de la temperatura ambiente o por debajo de ésta.

25. En la segunda etapa del procedimiento de este invento, se ciclizan los compuestos de la fórmula II anterior a la correspondiente benzodiazepina de la fórmula

322439



10.

donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes.

15.

20.

25.

Como puede verse por una comparación de las fórmulas de los compuestos de la fórmula II anterior y los compuestos de la fórmula III anterior, la ciclización comprende la deshidratación del compuesto benzofenónico de la fórmula II anterior. La deshidratación puede efectuarse calentando al compuesto benzofenónico, de preferencia después de convertirlo primeramente en una sal, por ejemplo en una sal con un ácido mineral con un ácido halohídrico, tal como el ácido clorhídrico. El calentamiento puede efectuarse en presencia o ausencia de disolvente. En una modalidad, la deshidratación puede efectuarse mezclando una benzofenona de la fórmula II anterior en un disolvente, después de formar primeramente una sal de ella y calentar la mezcla resultante. Son numerosos, los disolventes diversos que pueden usarse en esta etapa,

322439



y el cloroformo, la piridina y la dimetilformamida pueden citarse a título de ilustración. Otros disolventes resultarán obvios para los expertos en la materia.

5. La expresión "alquilo inferior", tal como se usa en toda esta descripción, se entiende que denota grupos alquílicos inferiores, lo mismo de cadena recta que de cadena ramificada, con siete átomos de carbono a lo sumo, como metilo, etilo, isopropilo y análogos. La expresión "halógeno", tal como se utiliza en toda esta descripción, indica cloro, bromo, flúor y yodo.

10. Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, de los métodos de este invento. Todas las temperaturas están señaladas en grados centígrados.

15.

E J E M P L O 1

20. En un matraz de tres tubuladuras y de 5 litros de capacidad, provisto de agitador mecánico, tubo para la introducción de gas y condensador de reflujo, equipado con un tubo secador de hidróxido sódico conectado a una trampa de gas, se cargan 180 g (0,454 moles) de 2-bromo-2'-(2-clorobenzoil)-4'-nitroacetanilida finamente molida y 3500 cc de una mezcla 1:1 (en volumen) de acetato de etilo y diclorometano. Se agita la solución enérgicamente
25. a la temperatura ambiente y se introduce, en un período de 7 horas, una corriente lenta de amoníaco gaseoso. Luego se deja la mezcla reaccional en reposo durante la noche.

322439



- Se separa por filtración un precipitado que se ha formado y se lava la torta por dos veces con 100 cc de cicloro-  
metano. Luego se evapora en vacío el filtrado (incluyendo  
las lavazas). El residuo, 2-amino-2'-(2-clorobenzoil)-4'-  
nitroacetanilida, funde a 150-153° (con descomposición).  
5. El producto, recristalizado en ligroina (de punto de  
ebullición 90-120°), funde a 166-168°.
- Los 156,5 gramos de 2-amino-2'-(2-clorobenzoil)-  
4'-nitro-acetanilida se disuelven en 4000 cc de dicloro-  
10. metano y luego se enfría la solución con un baño de hielo.  
Agitando, se añade con precaución ácido clorhídrico al  
24% aproximadamente, hasta que el papel rojo congo indica  
pH ácido. Para ello se requieren alrededor de 72 cc de  
este ácido clorhídrico. Después de agitar durante 4 horas  
15. más, se filtra la materia sólida, se la lava con 200 cc  
de éter y se exprime la torta con un pisón de goma. El  
clorhidrato de 2-amino-2'-(2-clorobenzoil)-4'-nitroace-  
tanilida así obtenido muestra, después de secado en vacío  
y a la temperatura ambiente sobre  $\text{CaCl}_2$ , un punto de fu-  
20. sión de 140-150° (descomposición). Una vez recristalizado  
en isopropanol, el clorhidrato funde a 154-156°.

E J E M P L O 2

- Se deja en reflujo durante 4 horas, con agita-  
25. ción, una mezcla de 202 g (0,544 moles) de clorhidrato  
de 2-amino-2'-(2-clorobenzoil)-4-nitroacetanilida, 54 cc  
(0,07 moles) de piridina y 3 litros de etanol. Al cabo de

322439



dicho tiempo se añaden 10 g de Norit. Se prosiguen el reflujo y la agitación durante 15 minutos más y se filtra la mezcla reaccional en caliente. Enfriando despacio el filtrado hasta 0°, cristaliza 5-(2'-clorofenil)-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona blanca, que muestra un punto de fusión de 235-237°.

10. 146 g de la 5-(2-clorofenil)-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona obtenida antes se reocrystalizan disolviéndolos en una mezcla en reflujo de 2700 cc de etanol y 1200 cc de diclorometano. Cuando la solución es completa, se filtra por gravedad y se calienta el filtrado en un baño de vapor para eliminar todo el diclorometano. Al enfriar el filtrado hasta 0° se separa 5-(2-clorofenil)-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona casi blanca, con punto de fusión de 236,5-238,5°.

### EJEMPLO 3

20. En un matraz de tres tubuladuras y de 5 litros de capacidad, se depositan 100 g (0,026 moles) de 2-bromoacetamido-2'-fluoro-5-nitrobenzofenona y 3600 cc de una mezcla 1:1 de acetato de etilo y diclorometano. Se agita la solución enérgicamente a la temperatura ambiente y se introduce, durante 7 horas, una corriente lenta de amoníaco gaseoso. Se añaden 500 cc de diclorometano y se deja la mezcla reaccional en reposo durante 25. la noche. Al cabo de un período de 4 horas se reanuda la introducción de amoníaco gaseoso. Se filtra el precipitado blanco que se ha formado, se suspende la torta con

322439



1000 cc de agua caliente, se filtra y se lava con agua hasta que las lavazas estén desprovistas de bromuro amónico, con lo que se obtiene 2-amino-2'-(2'-fluorobenzoil)-4-nitroacetanilida, de punto de fusión 153-155°.

5. Se evaporan en vacío las aguas madres orgánicas originales, se tritura el residuo con 100 cc de benceno y, por filtración, se obtiene más 2-amino-2'-(2'-fluorobenzoil)-4'-nitroacetanilida, fundente a 159-161°. Después de re-  
cristalización en benceno, este producto funde a 168-170°.
10. Se disuelve 2-amino-2'-(2'-fluorobenzoil)-4'-nitroacetanilida (150 g, 0,473 moles) en 4000 cc de diclorometano y se clarifica, filtrándola por succión, la solución ligeramente turbia. Se añaden 111 cc de cloruro de hidrógeno metanólico 8,5-n (0,95 moles) y se deja reposar la mezcla durante la  
15. noche. Después del enfriamiento, se separa por filtración el precipitado blanco que se ha formado y se le lava con 50 cc de diclorometano. El precipitado así lavado es clorhidrato de 2-amino-2'-(2'-fluorobenzoil)-4'-nitroacetanilida, que funde a 207-209°. Después de recristalización en iso-  
20. propanol, este clorhidrato manifiesta un punto de fusión de 213-215°.

#### E J E M P L O 4

25. Se somete a suave reflujo durante 15 minutos una solución de 150 g (0,425 moles) de clorhidrato de 2-amino-2'-(2'-fluorobenzoil)-4'-nitroacetanilida en 1000 cc de piridina. Se destila en vacío la solución rojiza y se elimi-



322439

- nan los últimos vestigios de piridina triturando el residuo por dos veces con 200 cc de etanol frío y destilando el disolvente cada vez. El residuo cristalino se vuelve a suspender en 200 cc de etanol frío, se filtra y se lava con 30 cc de etanol frío; resulta 5-(2-fluorofenil)-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, de punto de fusión 222-224°.

E J E M P L O 5

10. En un matraz de tres tubuladuras y de 3 litros de capacidad se depositan 65 g (0,18 moles) de 2-bromoacetamido-5-nitrobenzofenona y 2400 cc de una mezcla de 60% de acetato de etilo y 40% de diclorometano (volumen/volumen). Se agita la solución con energía a la temperatura ambiente, mientras se introduce una corriente lenta de amoníaco gaseoso durante 7 horas. Se añaden 500 cc de diclorometano fresco y luego se deja reposar la mezcla reaccional durante la noche. Al cabo de unas 4 horas se reanuda la introducción de amoníaco gaseoso. El precipitado blanco que se forma es filtrado y lavado con 30 cc de acetato de etilo, y la torta se suspende en 1000 cc de agua, se agita, se filtra y se lava con agua hasta que el filtrado está desprovisto de bromuro amónico. Resulta 2-aminoacetamido-5-nitrobenzofenona, de punto de fusión 152-155°. Se evapora en vacío las aguas madres (solución orgánica) y se obtiene como residuo más 2-aminoacetamido-5-nitrobenzofenona, que funde a 154-158°.

322439



5. La 2-aminoacetamido-5-nitrobenzofenona obtenida antes se disuelve en 1600 cc de diclorometano. Se añade Norit (3 g) a la solución turbia resultante, que luego se filtra, se mezcla con 70 cc (0,192 moles) de una solución al 10% de cloruro de hidrógeno metanólico y se deja en reposo durante la noche. Luego se enfría la solución, se la filtra y se la lava con 20 cc de diclorometano. Se obtiene clorhidrato de 2-aminoacetamido-5-nitrobenzofenona, en forma de un precipitado blanco, que funde a 195-198°.

10.

E J E M P L O 6

15. Se somete a suave reflujo durante 20 minutos una solución de 51,34 g (0,125 moles) de clorhidrato de 2-aminoacetamido-5-nitrobenzofenona en 800 cc de piridina. Se destila en vacío la solución oscura y se eliminan los últimos vestigios de piridina tratando el residuo por dos veces con 100 cc de etanol y destilando el disolvente cada vez. Se vuelve a suspender el residuo cristalino en 100 cc de etanol frío, se filtra y se lava con 15 cc de etanol. Se obtiene 5-fenil-7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona, fundente a 224-226°.

20.

E J E M P L O 7

25. Se deposita en una autoclave una solución de 5,0 kg de 2-bromoacetamido-5-nitrobenzofenona en 30 litros de diclorometano y se establece en el recipiente una presión de 0,7 atmósferas con amoníaco gaseoso. Se agita la preparación

322439



durante 12 horas a dicha presión, mientras se mantiene la temperatura a 20° por medio de ligera refrigeración. Luego se añaden al recipiente 30 litros de diclorometano fresco y se reanuda la agitación por 8 horas más. Durante este tiempo adicional, se mantienen la temperatura de 20° y la sobrepresión de 0,7 atmósferas de amoníaco. Luego se filtra la mezcla reaccional y se suspende la materia sólida con agua, para obtener, después del secado, 2-aminoacetamido-5-nitrobenzofenona, de punto de fusión 153-154°.

10. La adición de cloruro de hidrógeno seco al filtrado causa la separación de clorhidrato de 2-aminoacetamido-5-nitrobenzofenona.

- - - - -

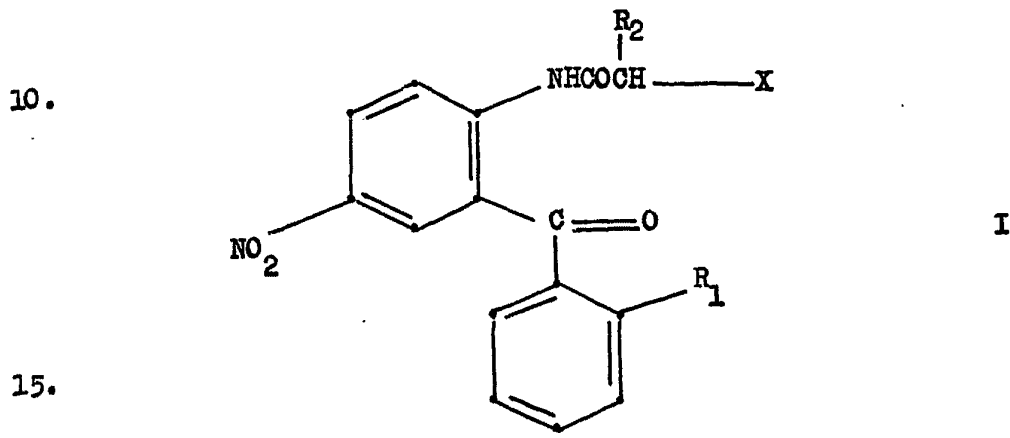


322439

N O T A

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

5. 1.- Un procedimiento para la preparación de 7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-onas, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar una benzofenona de la fórmula general I

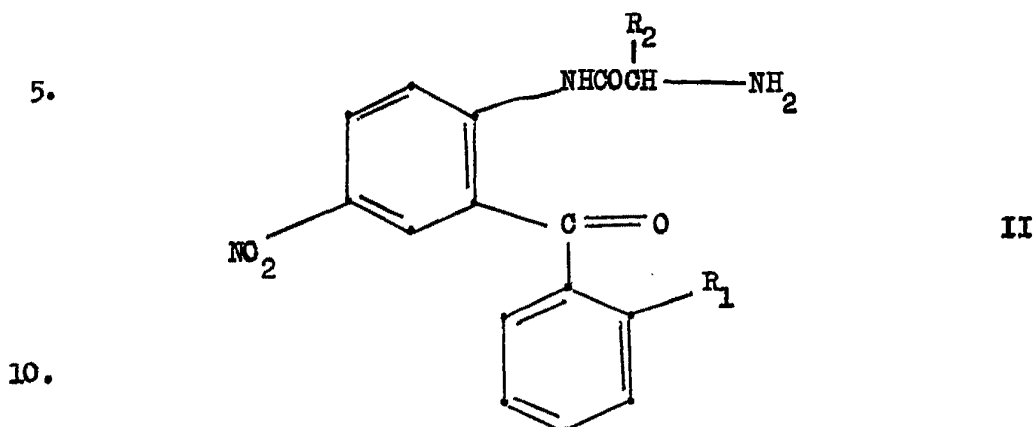


- en la que  $R_1$  representa hidrógeno, halógeno o trifluorometilo,  $R_2$  representa hidrógeno o alquilo inferior y X representa cloro, bromo o yodo,
20. con amoníaco gaseoso, en presencia de un disolvente en el

322439



que el amoníaco sea poco soluble, para formar así un compuesto de la fórmula general II



en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado expuesto antes,

15. y en ciclizar este último compuesto para formar la correspondiente benzodiazepina.

20. 2.- Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por hacerse burbujear continuamente el amoníaco gaseoso en el medio de reacción.

3.- Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la reacción en un sistema cerrado y por suministrarse el amoníaco gaseoso al sistema cerrado bajo presión.

25. 4.- Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado por usarse, como material de



322439

partida, una benzofenona de la fórmula I en la que  $R_1$  y  $R_2$  son hidrógeno.

5.- Un procedimiento como se define en la reivindicación 4, caracterizado por usarse, como material de partida, 2-bromoacetamido-5-nitro-benzofenona.

6.- Un procedimiento para la preparación de 7-nitro-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-onas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, a 20 ENE 1953

p. a.

JAIME ISERN

*[Handwritten signature]*

Firmado: LUIS RUIZ GABALLA