

327408

P A T E N T E
D E
I N T R O D U C C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FENIL-ARIL-
-CETONAS", a favor de la firma estadounidense AMERICAN
HOME PRODUCTS CORPORATION, residente en 685 Third Avenue,
NUEVA YORK 17, (USA).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar ciertas fenil-aril-cetonas substituidas y a su conversión en compuestos útiles farmacéuticamente.

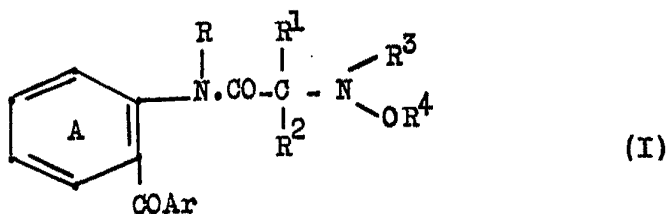
- La invención proporciona un procedimiento para la
5. preparación de una o-(2-hidroxi-amino- o 2-N-aciloxi-N-acil-amino- acil-amino)-fenil-aril-cetona, en el que la hidroxilamina se hace reaccionar con una o-(2-acil-amino substituido)-fenil-aril-cetona en la que el substituyente 2 está sometido a desplazamiento nucleofílico por hidroxilamina y, si
 10. se requiere, la o-(2-hidroxi-amino-acil-amino)-fenil-aril-cetona

327408

formada es acilada bajo condiciones no ciclizantes.

Ejemplos de o-(2-hidroxi-amino- o 2-N-aciloxi-N-acil-amino- acil-amino)-fenil-aril-cetonas son las que tienen la fórmula:

5.



10.

en la que el anillo A puede ser insustituido o sustituido por uno o más substituyentes no interferentes, por ejemplo uno o dos grupos de hidrógeno, alquilo inferior, cloro, bromo,

15.

nitro, haloalquilo inferior, por ejemplo trifluorometilo, o alquilsulfonilo, por ejemplo metilsulfonilo; R es hidrógeno, alquilo, por ejemplo alquilo inferior, o aralquilo inferior; R¹ y R² son hidrógeno o uno o dos grupos alquilo, por ejemplo alquilo inferior, aralquilo, por ejemplo aralquilo inferior o

20.

arilo; R³ y R⁴ son tanto ambos hidrógeno como ambos acilo, por ejemplo acetilo; y Ar es un grupo arílico, por ejemplo 1-naftilo o 2-naftilo, pero preferentemente arilo monocíclico, por ejemplo fenilo, fenilo substituido por uno o más grupos no interferentes tales como halógeno, por ejemplo cloro o

25.

bromo, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, por ejemplo trifluorometilo o alquilo, por ejemplo metilsulfo-

nilo, 2-furilo o 3-furilo, 2-tienilo o 3 -tienilo, o 3-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo.

5. Se apreciará que, de acuerdo con la invención, algunos de los átomos de carbono y nitrógeno de las o-(2-acilamino substituido)-fenil-aril-cetonas precedentes pueden ser substituidas con grupos que no interfieran con la reacción de hidroxiaminación y que, excepto para algunas limitaciones aquí expresadas, pueden ser utilizados todos estos compuestos.

10. La expresión grupo alquílico aquí empleado incluye el metilo, el propilo, el isopropilo, el n-butilo, el iso-amilo; los grupos alquenilo y alquinilo tales como el alilo, el metalilo, el etinilo, el propenilo y el vinilo; y los grupos cicloalquílicos tales como el ciclopropilo, el ciclobutilo y el ciclopentilo. Por alquilo inferior se significa un grupo alquílico que tiene hasta 6 átomos de carbono. Por aralquilo inferior se significa un grupo aralquílico que tiene hasta 9 átomos de carbono, por ejemplo bencilo o fenetilo. Por alcoxi inferior se significa un grupo tal teniendo hasta 6 átomos de carbono.

20. En particular, cada uno o ambos R^1 y R^2 pueden, a fines de ilustración, ser grupos alquílicos, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, tercibutilo, iso-amilo, y cuando ambos son tales grupos éstos pueden ser el mismo o diferente o pueden estar concatenados para formar un anillo
25. hidrocarburo, radicales cicloalquílicos inferiores tales como ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo y grupos alquílicos

327408

- insaturados tales como vinilo, etinilo y propenilo y pueden ser grupos arílicos tales como fenilo o fenilo sustituido con grupos no interferentes tales como halógeno, alquilo inferior e hidroxilo y pueden ser grupos aralquílicos tales como bencilo o fenetilo, en los que el grupo fenilo puede ser similarmente insustituido o sustituido.
- 5.

- En el procedimiento antes mencionado, el sustituyente 2 en la o-acilamino-fenil-aril-cetona puede ser un halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo; cuando el sustituyente es cloro o bromo, la reacción se efectúa de preferencia en presencia de una pequeña cantidad de una sal de yoduro soluble en agua.
- 10.

- El sustituyente 2 puede también ser un sulfonoxi orgánico, por ejemplo un alquilo inferior o un sustituyente aril-sulfonoxi tal como un metil-sulfonoxi o un sustituyente fenilsulfonoxi, por ejemplo fenilsulfonoxi, p-halofenilsulfonoxi o p-toluensulfonoxi. La reacción con hidroxilamina incluye la reacción con una sal soluble de la misma.
- 15.

- Esta reacción, contrariamente a lo que podría esperarse normalmente, resulta, incluso en presencia de un gran exceso de hidroxilamina, en un desplazamiento substancialmente selectivo del sustituyente 2 en vez de la formulación esperada de una oxima para formar una o-(2-hidroxi-amino-acilamino)-fenil-aril-cetona con buen rendimiento. La reacción se realiza preferentemente a un pH desde substancialmente 4 a substancialmente 9 y de preferencia en una mezcla de disolvente que comprende
- 20.
- 25.

327408

- agua y un disolvente orgánico acuoso tal como el metanol, el etanol, el dioxano o la dimetilformamida, con el fin de obtener un rendimiento óptimo. La reacción puede asimismo realizarse en medio no acuoso, tanto con como sin disolvente orgánico acuoso. De preferencia, la reacción se conduce a una temperatura que fluctua desde unos 30°C hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de disolvente durante un período de tiempo del orden de alrededor un cuarto hasta unas 2 horas. La mezcla reaccional puede luego diluirse con agua para precipitar la o-(2-hidroxi-amino-acilamino)-fenil-aril-cetona en una forma fácilmente aislable. La reacción se realiza convenientemente con cantidades substancialmente estequiométricas de los reactivos.

- Los materiales de partida, o-(2-acilamino sustituido)-fenil-aril-cetonas, pueden prepararse haciendo reaccionar una o-aminofenil-aril-cetona con un haluro o un anhídrido o una carbodiimida 2-acilílica substituida, por ejemplo con un haluro, un anhídrido o una carbodiimida 2-haloacilica, o un haluro, anhídrido o una carbodiimida 2-orgánico-sulfónico-acilica, por ejemplo un haluro, un anhídrido o una carbodiimida 2-alquilo inferior o 2-aril-sulfonoxi-acilo.

- Así, por ejemplo, puede prepararse una o-(2-alquilo- o arilo-inferior-sulfonoxi-acetamido)-benzofenona por tratamiento de una o-aminobenzofenona en cloroformo con un haluro alquilsulfonílico o arilsulfonílico inferior, asimismo en cloroformo, adicionado en forma de gotas. Una vez completada la

327408

adición, la mezcla reaccional es calentada en un baño de vapor por aproximadamente 15 minutos para asegurar rendimientos óptimos. La eliminación del disolvente y la recristalización proporciona el producto deseado.

5. Alternativamente, pueda prepararse un material de partida o-(2-orgánico-sulfonoxi-acilamino)-fenil-aril-cetona mediante una secuencia de reacciones que incluyen la conversión de una o-amino fenil-aril-cetona en una o-(2-aciloxi-acilamino)-fenil-aril-cetona por tratamiento con un haluro, anhídrido o carbodiimida acil-glicólico o un ácido acil-glicólico, eliminación del grupo 2-acílico mediante hidrólisis para obtener la correspondiente o-(2-hidroxi-acilamino)-fenil-aril-cetona y convertir ésta, mediante reacción con un haluro, anhídrido o carbodiimida orgánico-sulfonilo, en la o-(2-orgánico-sulfonoxi-acilamino)-fenil-aril-cetona deseada.
- 10.
- 15.

- Por ejemplo, cuando una o-amino benzofenona es tratada con un haluro acil-glicólico, se obtiene una o-(2-aciloxi-acetamido)-benzofenona. Para rendimientos óptimos, la benzofenona se disuelve en el disolvente tal como cloroformo y el haluro acil-glicólico se adiciona a gotas. La solución deviene caliente durante la adición, y de preferencia la mezcla reaccional es calentada durante aproximadamente 15 minutos en un baño de vapor una vez completada la adición. Puede utilizarse cualquier haluro acil-glicólico porque el grupo acílico es eliminado por hidrólisis subsiguiente. De manera similar, pueden emplearse anhídridos de un ácido glicólico acilado. También
- 20.
- 25.

327408

pueden emplearse otros medios para acilación de las aminas, por ejemplo puede emplearse el ácido glicólico y la carbodiimida.

También pueden prepararse o-(2-aciloxi-acetamido)-fenil-aril-cetonas, por ejemplo benzofenonas, mediante reacción, por ejemplo

5. bajo reflujo, de una mezcla de una o-(2-yodo-acetamido)-fenil-aril-cetona, por ejemplo benzofenona, con una sal de metal alcalino de un ácido carboxílico, por ejemplo acetato sódico, verbigracia en ácido acético glacial.

El grupo arílico puede ser eliminado por hidrólisis.

10. Este puede ser realizado disolviendo la o-(2-aciloxi-acetamido)-benzofenona en un disolvente no polar acuosoluble, por ejemplo alcohol, y adicionar, con agitación, un hidróxido de metal alcalino o una amina, por ejemplo hidróxido sódico acuoso.

15. Sorprendentemente, durante la reacción puede ocurrir, tanto en el enlace del éster como en el de la amida, o en ambos, que se realice la hidrólisis selectiva del éster. Cuando es completada la reacción, como se indica por la clarificación de la solución, la dilución con agua precipita el producto o-(2-hidroxi-acetamido)-benzofenona.

20. A la o-(2-hidroxi-acetamido)-benzofenona puede adicionarse, por ejemplo, un haluro, anhídrido o carbodiimida alquil-sulfonílico inferior o aril-sulfonílico inferior y, por ejemplo, la mezcla reaccional puede ser calentada en un baño de vapor por aproximadamente 30 - 60 minutos. Al enfriar la solución con agua helada se obtiene la correspondiente o-(2-alquil- o aril-(inferior)-sulfonoxi-acetamido)-benzofenona. El último
- 25.

- compuesto puede, por ejemplo, utilizarse para la reacción con hidroxilamina mediante disolución en un disolvente, por ejemplo metil cellosolve, calentando a aproximadamente 85°C y adicionando una solución de clorhidrato de hidroxilamina y agua conteniendo hidróxido sódico. Se mantiene la temperatura a aproximadamente 85-90°C durante unos 15 minutos y al enfriar y diluir con agua precipita la o-(2-hidroxi-amino-acetamido)-benzofenona.
- 5.

- Los materiales de partida o-amino-fenil-aril-cetona pueden substituirse por cualesquiera grupos que no interfieran las reacciones subsiguientes que impliquen el grupo amino, por ejemplo, los grupos substituyentes mencionados como substituyendo el anillo fenílico A en la fórmula I. El grupo arílico puede, por ejemplo, ser un grupo fenilo, 2- o 3-tienilo; 2- o 3-furilo; 2-, 3-, o 4-piridilo; o 1- o 2-naftilo que puede a su vez estar substituido como se indica anteriormente (Ar en la fórmula I).
- 10.
- 15.

- Considerando que estos materiales de partida se convierten preferentemente a compuestos acetamido 2-substituidos (que corresponden a R, R¹ y R² = H en la fórmula I) y considerando que R¹ y R² son hidrógeno si el producto final deseado es una 3-aciloxi- o 3-hidroxi-1,3-dihidro-5-aril-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, el átomo 2 de carbono del grupo acetamido, por ejemplo aquel al que se fija el grupo carbonílico, puede substituirse como se indica antes con referencia a la fórmula I si se desea la conversión a un 4-óxido de 1,3-dihidro-5-aril-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. El átomo de nitrógeno del
- 20.
- 25.

327408

grupo acetamido puede también ser substituido como ya mencionó con referencia a la fórmula I.

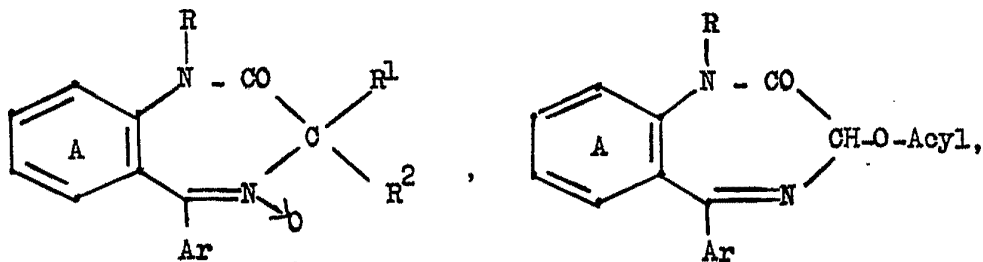
- Las o-(2-N-aciloxi-N-acilamino-acilamino)-fenil-aril-cetonas se preparan convenientemente en ausencia de un agente ciclizante mediante tratamiento del compuesto o-(2-hidroxiamino) correspondiente con un exceso de un agente acilante, tal como anhídrido acético, cloruro acetílico, cetena, acetato isopropenílico u otro generador de cetena, cloroformato etílico, carbonato tercibutoxi-p-nitrofenílico, y carbo-tercibutiloxiacida.
5. La acilación puede realizarse en presencia o ausencia de un disolvente y llevarse a cabo con calentamiento suave, y si utiliza un disolvente es inerte al agente acilante. Cuando no se utiliza disolvente el curso de la reacción puede seguirse por la desaparición del reactivo o-(2-hidroxiamino-acetamido).
10. Generalmente la reacción se realiza a rápida velocidad, pero para asegurar un buen rendimiento la mezcla reaccional se deja permanecer durante varias horas a calentamiento suave aunque la temperatura a la que se realiza la reacción no debe ser tan alta que se verifique la descomposición del producto final deseado.
15. Las o-(2-hidroxiamino- o 2-N-aciloxi-N-acilamino-acilamino)-fenil-aril-cetonas de la invención pueden, bajo apropiadas condiciones ciclizantes, experimentar el cierre del anillo para formar 4-óxidos de 1,3-dihidro-5-aril-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona o 3-aciloxi-1,3-dihidro-5-aril-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas (las cuales, si se desea, pueden hidrolizarse para llegar a las 3-hidroxi-1,3-dihidro-5-aril-2H-1,4-
- 20.
- 25.

327408

5. -benzodiazepin-2-onas correspondientes). Estos compuestos ciclizados muestran efectos psicolepticos en los mamíferos, como se muestra por los procedimientos de ensayo estandarizados. Dichos compuestos son de valor para fines medicinales, teniendo actividad como anticonvulsivos, sedantes o relajadores musculares. Algunos de ellos tienen actividad como depresores del sistema nervioso central.

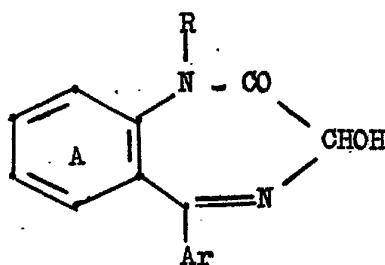
Para fines de ilustración, estos compuestos ciclizados pueden tener las fórmulas siguientes (respectivamente):

10.



15.

20.



25.

En medio ácido, las o-(2-hidroxi-amino- o 2-N-aciloxi-N-acilamino-acilamino)-fenil-cetonas de la invención se ciclizan para llegar a los 4-óxidos de 1,3-dihidro-5-aril-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona correspondientes, cuyos compuestos o sus sales, por ejemplo sales alcalinometálicas, se forman

- también mediante el tratamiento de los compuestos o-(2-hidroxi-amino) con bases. Cuando se obtiene una sal, el tratamiento con ácido proporciona el 4-óxido de 1,3-dihidro-5-aril-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona libre. Así, el medio ciclizante puede
5. ser uno que contenga un ácido ionizable tal como el ácido acético, sulfúrico, bencensulfónico, p-toluensulfónico o clorhídrico, o uno que contenga un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, potásico o cálcico. En el caso de los compuestos o-(2-N-aciloxi-N-
10. -acilamino), la ciclización se realiza de preferencia en presencia de un ácido mineral no oxidante tal como el ácido clorhídrico. Los reactivos se suspenden o disuelven preferentemente en un disolvente no reactivo, por ejemplo etanol, y la mezcla se lleva a ebullición durante algunos minutos. Al
15. enfriar, se separa el producto ciclicizado.
- Los 4-óxidos de 1,3-dihidro-5-aril-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (en los que R¹ y R² son hidrógeno) pueden convertirse en las 3-aciloxi-1,3-dihidro-5-aril-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas correspondientes mediante tratamiento con un agente
20. acilante.
- La o-(2-hidroxi-amino- o 2-N-aciloxi-N-acilamino-
- acilamino)-fenil-aril-cetona intermedia no precisa aislarse de la mezcla reaccional en la que se forma y ésta puede, por ejemplo, acidificarse con ácido fuerte o en el caso de las
25. o-(2-hidroxi-amino-acilamino)-fenil-aril-cetonas hacerse básicas con hidróxido alcalinometálico, cuando el compuesto ciclicizado

327408

correspondiente es formado y esto es ventajoso por reducir el número de fases del procedimiento que se requieran para el aislado de un intermediario. Si la mezcla reaccional se diluye meramente con agua, se obtiene el intermediario y éste puede ser redissuelto en un disolvente orgánico acuoso o no acuoso humectable y luego tratarse con el agente ciclizante.

5.

En medio ácido, en presencia de un agente acilante, se cicliza una o-(2-hidroxiamino-acilamino)-fenil-aril-cetona (en la que R^1 y R^2 son hidrógeno) para llegar a la correspondiente 3-aciloxi-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona directamente con ventajas al evitar el aislado de intermediarios y la reducción del número de fases de procedimiento.

10.

El agente acetilante puede tener la fórmula R^5-CO-X , en la que R^5 es alquilo, arilo, haloalquilo o aralquilo inferior y X es halógeno, isopropeniloxi, o R^5-COO- y puede ser cetena (donde en la fórmula R^5-CO-X , R^5 y X, cuando se toman juntos, son metileno).

15.

Así, el tratamiento de una solución caliente de la o-(2-hidroxiamino-acilamino)-fenil-aril-cetona aislada en medio ciclizante ácido, por ejemplo uno conteniendo un ácido tal el ácido acético, sulfúrico, bencensulfónico o p-toluensulfónico o ácido clorhídrico, con un agente acilante, de conveniencia en cantidad substancialmente estequiométrica, tal como un anhídrido o un haluro de un ácido carboxílico, por ejemplo ácido acético, propiónico, caprónico, benzoico, toluico, fenilacético, beta-fenilpropiónico, cinámico, aminobenzoico, cloroacético, clorobenzoico o bromobenzoico o un generador de cetena

20.

25.

327408

5. in situ tal como el acetato isopropenílico, bajo condiciones substancialmente anhidras y calentando, forma la 3-aciloxi-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona correspondiente. El disolvente utilizado podrá no ser reactivo con respecto al agente acilante, y por consiguiente no puede ser un disolvente que tenga grupos hidroxílicos tal como agua o alcohol. Al enfriar y diluir con agua, se precipita el compuesto del producto.

10. EJEMPLO 1

15. A una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (2,1 g) e hidróxido sódico (4N, 5 cc) en alcohol (75 cc) y agua (25 cc) se adiciona 5-cloro-2-(2'-yodo-acetamido)-benzafenona (3,6 g) y la mezcla reaccional se refluje durante 20 minutos. Se añade hidróxido sódico a la solución resultante para neutralizar cualquier clorhidrato no reaccionado. Se diluye la solución con 100 cc de agua. Después de filtración de las impurezas, se acidifica la solución con ácido acético y el sólido resultante se recoge y recristaliza en etanol dando 4-óxido de 20. 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona; punto de fusión 235-237°C.

EJEMPLO 2

25. El 4-óxido de 7-bromo-5-(p-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 260-261° (descom-

327408

posición), se prepara, como en el Ejemplo, 1, a partir de 5-bromo-2-(2'-bromo-acetamido)-4"-clorobenzofenona e hidroxilamina.

5. EJEMPLO 3

El 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 178°-180°, se prepara a partir de 5-cloro-2-(2'-yodo-N-metilacetamido)-benzofenona e hidroxilamina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

EJEMPLO 4

Una mezcla de 5-cloro-2-(2'-yodoacetamido)-benzofenona (5,0 g), clorhidrato de hidroxilamina (7,0 g), agua (20 cc), solución de hidróxido sódico (4N, 20 cc) y dimetilformamida (60 cc) se agita a temperatura ambiente durante media hora, en cuyo tiempo resulta una solución clara. Se adiciona agua (100 cc) y el sólido resultante se recoge y recristaliza en benceno para dar 5-cloro-2-(2'-hidroxiamino-acetamido)-benzofenona, de punto de fusión 129-131°. Análisis calculado para $C_{15}H_{13}ClN_2O_3$: C, 59,10; H, 4,30; Cl, 11,64; N, 9,21%.
Hallado: C, 59,38; H, 4,16; Cl, 11,70; N, 9,00%.

25. EJEMPLO 5

Una mezcla de 5-cloro-2-(2'-cloro-acetamido)-benzofe-

327408

5. nona (4,0 g), clorhidrato de hidroxilamina (7,0 g), agua (10 cc), hidróxido sódico (4N, 20 cc), dimetilformamida (100 cc) y yoduro sódico (0,2 g) se agita a 50° durante media hora en cuyo tiempo resulta una solución clara. Se adiciona agua (100 cc) con refrigeración y el precipitado recristaliza en alcohol y luego en benceno para dar 5-cloro-2-(2'-hidroxiamino-acetamido)-benzofenona, de punto de fusión 129-131°.

EJEMPLO 6

10. En la reacción del Ejemplo 5, al acidificar la solución clara con ácido clorhídrico y calentar, precipita el 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 235-237°.

15.

EJEMPLO 7

20. A una suspensión de 5-cloro-2-(2'-hidroxiamino-acetamido)-benzofenona (1,0 g) en alcohol al 50% (30 cc) se adiciona ácido clorhídrico (6N, 2 cc) y la mezcla se calienta luego en baño de vapor durante 10 minutos. La solución resultante se diluye con un volumen igual de agua y se enfría, y el 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona sólido se recoge y lava con éter.

25.

EJEMPLO 8

Una solución de 5-cloro-2-(2'-hidroxiamino-acetamido)-

-benzofenona en ácido acético que contiene ácido clorhídrico gaseoso se calienta en baño de vapor y luego se diluye con agua para dar el 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona.

5.

EJEMPLO 9

10. A una suspensión de 5-cloro-2-(2'-hidroxiamino-acetamido)-benzofenona (1,0 g) en alcohol al 50% (30 cc) se adiciona hidróxido sódico (2 cc). La solución se diluye con un volumen igual de agua y se acidifica con ácido acético. El 4-óxido sólido de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona se recoge y se lava con éter.

EJEMPLO 10

15.

20. Una mezcla de 5-cloro-2-(2'-hidroxiamino-acetamido)-benzofenona en anhídrido acético se calienta en baño de vapor, durante 10 minutos, hasta que se disuelve todo el sólido y luego se enfría. Se recoge el precipitado resultante, 2-(2'-N-acetoxi-N-acetilamino-acetamido)-5-clorobenzofenona, de punto de fusión 151-153°. Análisis: Calculado para $C_{19}H_{17}ClN_2O_5$: C, 58,70; H, 4,41; N, 7,41; Cl, 9,12%. Hallado: C, 58,68; H, 4,42; N, 7,11, Cl, 9,1%.

25.

Cuando se ensaya farmacológicamente, este compuesto exhibe actividad sedante.

327408

EJEMPLO 11

5. La 2-(2'-N-acetoxi-N-acetilamino-acetamido)-5-cloro-benzofenona se suspende en alcohol etílico, al cual ha sido adicionado un exceso de ácido clorhídrico. Se hierve la mezcla durante unos pocos minutos y se deja enfriar. Se recoge el precipitado resultante, 4-óxido de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 238-239°.

EJEMPLO 12

10. A. Una solución de 5-cloro-2-(2'-hidroxiamino-acetamido)-benzofenona (1,0 g) y ácido acético (10 cc) se calienta en baño de vapor durante media hora y luego se adiciona anhídrido acético (1 cc) y el calentamiento se continúa durante media hora. La mezcla reaccional se enfría y se diluye con agua (10 cc) y el sólido que precipita se recoge para dar la 3-acetoxi-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 241-243°.
15. B. Este procedimiento también puede realizarse mediante adición del anhídrido acético a una solución refluente de la 5-cloro-2-(2'-hidroxiamino-acetamido)-benzofenona en ácido acético con calentamiento durante 30 minutos más.
- 20.

EJEMPLO 13

25. A una solución refluente de 5-cloro-2-(2'-hidroxia-

327408

- mino-acetamido)-benzofenona (1,0 g) en dioxano (10 cc) que contiene ácido clorhídrico, se adiciona 1 cc de anhídrido acético y se calienta durante 30 minutos. La mezcla reaccional se enfría y diluye con 10 cc de agua para precipitar la 3-acetoxi-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 5.

EJEMPLOS 14-18

- Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 B, se obtienen los productos que se especifican a partir de los intermediarios que se especifican:
- 10.

	<u>Intermediario</u>	<u>Producto</u>
14.	2-(2'-hidroxiamino-acetamido)-benzofenona	3-acetoxi-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 229-231°C.
15.	5-cloro-2-(2'-hidroxiamino-acetamido)-fenil-2-tienil-cetona	3-acetoxi-7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-tienil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 269°C.
20.	5-cloro-2-(2'-hidroxiamino-acetamido)-fenil-o-clorofenil-cetona	3-acetoxi-7-cloro-1,3-dihidro-5-o-clorofenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 262-264°C.
25.		

17. Cloro-2-(2'-hidroxiamino- 3-benzoxi-7-cloro-1,3-
-acetamido)-benzofenona. -dihidro-5-fenil-2H-1,4-
Tratado con anhídrido de -benzodiacepin-2-ona, de
ácido benzoico. punto de fusión 251-252°C.
- 5.
18. 5-cloro-2-(2'-hidroxiamino- 7-cloro-1,3-dihidro-3-
-acetamido)-benzofenona. -cloro-acetoxi-5-fenil-2H-
Tratado con anhídrido de -1,4-benzodiacepin-2-ona,
ácido cloroacético. de punto de fusión 230-231°C
- 10.
- E J E M P L O 19.
- a) A una solución de 2-amino-5-clorobenzofenona (40 g)
en cloroformo (150 cc) se adiciona, en forma de gotas, una
15. solución de cloruro acetilglucónico (26 g) en cloroformo (60 cc).
La solución se va calentando durante adición, y cuando es com-
pletada la adición la mezcla reacción se calienta en baño de
vapor durante 15 minutos. Se separa el disolvente bajo pre-
sión reducida y el residuo es recristalizado en etanol para
20. dar 2-(2'-acetoxi-acetamido)-5-cloro-benzofenona, de punto de
fusión 121-123°C. Análisis: Calculado para $C_{17}H_{14}ClNO_4$:
C, 61,5; H, 4,25; N, 4,22; Cl, 10,7%. Hallado: C, 61,48;
H, 4,30; N, 4,07; Cl, 10,9%.
- b) Una solución de 2-(2'-yodo-acetamido)-5-clorobenzo-
25. fenona (100 g), acetato sódico (75 g) y ácido acético glacial
(600 cc) se refluje durante 2 horas. La mezcla reaccional se

diluye y el producto se cristaliza en etanol para dar 2-(2'-acetoxi-acetamido)-5-clorobenzofenona, de punto de fusión 121-123°C.

5. c) A una suspensión de 2-(2'-acetoxi-acetamido)-5-clorobenzofenona (66,6 g) en etanol (550 cc) se adiciona, con agitación, una solución de hidróxido sódico (8 g) en agua (60 cc). Se continua la agitación hasta que la solución deviene clara. Se adiciona agua (750 cc) para precipitar el
10. producto, el cual es recristalizado en etanol para dar 2-(2'-hidroxi-acetamido)-5-clorobenzofenona (55 g), de punto de fusión 150-155°C. Análisis: Calculado para $C_{15}H_{12}ClNO_3$: C, 62,18; H, 4,18; N, 4,84; Cl, 12,24%. Hallado: C, 62,29; H, 4,15; N, 4,72; Cl, 12,30%.
15. d) A una solución de 2-(2'-hidroxi-acetamido)-5-clorobenzofenona (15 g) en trietilamina (200 cc) se adiciona cloruro p-bromofenilsulfonílico (28 g). La mezcla reaccional se calienta en un baño de vapor durante unos 30 minutos, se enfría y se diluye con agua helada y el precipitado resultante
20. se recoge y recristaliza en acetonitrilo para dar 2-(2'-p-bromofenil-sulfonoxi-acetamido)-5-clorobenzofenona (17 g), de punto de fusión 150-152°C. Análisis: Calculado para $C_{21}H_{15}BrClNO_5S$: C, 49,58; H, 2,97; N, 2,75; Br, 15,71; Cl, 6,97; S, 6,30%. Hallado: C, 49,98; H, 2,84; N, 2,93; Br, 15,6; Cl, 6,80; S, 6,30%.
- 25.

- e) A una solución de 2-(2'-hidroxi-acetamido)-5-cloro-benzofenona (15 g) en trietilamina (200 cc) se adiciona cloruro p-toluensulfonílico (21 g). Se aísla el producto como se ha descrito anteriormente y recristaliza en acetonitrilo para dar 2-(2'-p-toluensulfonoxi-acetamido)-5-clorobenzofenona (13 g, 76%), de punto de fusión 148-150°C. Análisis: Calculado para $C_{22}H_{18}ClNO_5S$: C, 59,52; H, 4,09; Cl, 7,99, S, 7,22%. Hallado: C, 59,57; H, 3,97; Cl, 8,0; S, 7,2%.
- 5.
- f) De manera similar se prepara 2-(2'-metilsulfonoxi-acetamido)-5-clorobenzofenona, de punto de fusión 120-122°, a partir de 2-(2'-hidroxi-acetamido)-5-clorobenzofenona y cloruro metilsulfonílico. Análisis: Calculado para $C_{16}H_{14}ClNO_5S$: C, 52,24; H, 3,84; N, 3,81, S, 9,64; S, 8,70%. Hallado: C, 52,30; H, 3,78; N, 3,83; Cl, 9,7; S, 9,0%.
- 10.
- 15.
- g) Siguiendo el procedimiento del párrafo precedente (a), se trata una solución de cloruro 2-p-toluensulfonoxi-acetílico (Bull.Soc.Chim. Francia, 1948, 995) en cloroformo, con 2-amino-5-clorobenzofenona en cloroformo para obtener 2-(2'-p-toluensulfonoxi-acetamido)-5-clorobenzofenona, de punto de fusión 148-150°C, tras recristalización en acetonitrilo.
- 20.
- h) Siguiendo el procedimiento del párrafo precedente (a), a una solución de 2-amino-5-clorobenzofenona (14 g) en
- 25.

5. cloroformo (50 cc) se adiciona cloruro 2-fenilsulfonoxi-acetílico (Bull. Soc. Chim. France, 1948, 995) en cloroformo. Se calienta la mezcla en un baño de vapor durante 20 minutos y el disolvente se separa en vacío. El residuo solidifica y es cristalizado en etanol (alrededor de 800 cc) para dar 2-(2'-fenil-sulfonoxi-acetamido)-5-clorobenzofenona (21 g, 81%), de punto de fusión 130-132°C. Análisis: Calculado para $C_{21}H_{16}ClNO_5S$: C, 58,67; H, 3,75; Cl, 8,25; N, 3,26; S, 7,46%. Hallado: C, 58,56; H, 3,62; Cl, 8,56; N, 3,56; S, 7,5%.
- 10.

15. 1) A 2-(2'-p-bromofenilsulfonoxi-acetamido)-5-clorobenzofenona (5,1 g) en metilcellosolve (150 cc) calentada a 85°C, se adiciona una solución de clorhidrato de hidroxilamina (10 g), hidróxido sódico (5 g) y agua (20 cc). Se mantiene la temperatura a 80-90°C durante 15 minutos y se enfría luego la mezcla y se diluye con agua. Se recoge el producto y recristaliza en benceno para dar 2-(2'-hidroxiamino-acetamido)-5-clorobenzofenona (punto de fusión, 129-131°C).

20.

EJEMPLO 20

25. A una solución de 2-(2'-p-toluensulfonoxi-acetamido)-5-clorobenzofenona (4,4 g) en metilcellosolve (150 cc) a 85°C, se adiciona una solución de clorhidrato de hidroxilamina (10 g) e hidróxido sódico (5 g) en agua (20 cc). Después de 15 minutos a 85°C, la mezcla se enfría y diluye con agua y

el producto recogido es cristalizado en benceno para dar la 2-(2'-hidroxiamino-acetamido)-5-clorobenzofenona (1,6 g), de punto de fusión 129-131°.

- Siguiendo el mismo procedimiento, se prepara la
5. 2-(2'-hidroxiamino-acetamido)-5-clorobenzofenona a partir de la 2-(2'-fenilsulfonoxi-acetamido)-5-clorobenzofenona e hidroxilamina.

327408

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran como no divulgadas ni practicadas en España, las siguientes reivindicaciones.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de fenil-aril-cetonas y opcionalmente su conversión a 1,3-dihidro-5-aril-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas farmacéuticamente activas, caracterizado por el hecho de que la hidroxilemina se hace reaccionar, de preferencia a un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 9, en una mezcla de disolvente comprendiendo agua y un disolvente orgánico acuoso soluble, con una o-(2-acilamino-substituido)-fenil-aril-cetona en la que el substituyente 2 es tal como un substituyente 2-halo (preferentemente un 2-yodo) o un substituyente 2-orgánico-sulfonoxi
10. [opcionalmente, se prepara el material de partida o-(2-orgánico-sulfonoxi-acilamino)-fenil-aril-cetona haciendo reaccionar una o-aminofenil-aril-cetona con un haluro, anhídrido o carbodiimida 2-orgánico-sulfonoxi-acílico o mediante reacción con un haluro, anhídrido o carbodiimida orgánico-sulfonílico, una o-(2-hidroxi-acilamino)-fenil-aril-cetona que se
15. prepara convenientemente mediante hidrólisis de una o-(2-aciloxi-acilamino)-fenil-aril-cetona correspondiente, preparada ya sea por reacción entre una o-aminofenil-aril-cetona
20. y un haluro, anhídrido o carbodiimida acil-glicolílico o un

327408

- ácido acil-glicólico, ya sea por reacción entre una o-(2-yodo-
-acilamino)-fenil-aril-cetona y una sal alcalinometálica de
un ácido carboxílico] y se somete a desplazamiento nucleofi-
lico mediante hidroxilamina para dar una o-(2-hidroxi-amino-
-acilamino)-fenil-aril-cetona que, si se desea, se acila
5. bajo condiciones no ciclizantes para dar una o-(2-N-acilo-
xi-N-acilamino-acilamino)-fenil-aril-cetona, y opcional-
mente, (a) ciclizar la o-(2-hidroxi-amino-acilamino)-fenil-
-aril-cetona bajo condiciones ácidas o básicas o la o-(2-N-
10. -aciloxi-N-acilamino-acilamino)-fenil-aril-cetona bajo condi-
ciones ácidas para dar un 1,3-dihidro-5-aril-2H-1,4-benzodia-
zepin-2-ona-4-óxido que, si se desea, puede (cuando existen
2 átomos de hidrógeno en posición 3) convertirse por acila-
ción en una 3-aciloxi-1,3-dihidro-5-aril-2H-1,4-benzodiazepin-
15. -2-ona; o bien (b) ciclizar la o-(2-hidroxi-amino-acilamino)-
fenil-aril-cetona (teniendo 2 átomos de hidrógeno en posición
2) en un medio ácido bajo condiciones acilantes para dar direc-
tamente una 3-aciloxi-1,3-dihidro-5-aril-2H-1,4-benzodiazepin-
-2-ona y de nuevo, si se desea, hidrolizar ésta para llegar
20. a la 3-hidroxi-1,3-dihidro-5-aril-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
correspondiente.

2. Un procedimiento para la preparación de fenil-
-aril-cetonas.


- Según se describe y reivindica en la presente memoria
25. descriptiva que consta de 26 páginas foliadas y escritas a

327408

máquina por una sola cara.

Madrid, a 1 de Junio de 1966

p. a.


Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ