

332954



RAN. 4008/83

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento química para la fabricación de compuestos heterocíclicos y a nuevos intermediarios en dicho procedimiento. Más particularmente, este invento se refiere a un procedimiento para la

5. preparación de 1,4-benzodiazepinas conocidas y a nuevas

**POOR
QUALITY**

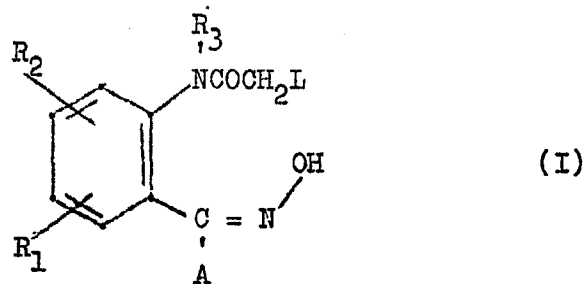


= 2 =

4,1,5-benzoxadiacepinas que son intermediarios que se preparan cuando se efectúa dicho procedimiento.

El procedimiento de este invento comprende tratar una α -oxima de una 2-acetamido-fenil-aril-cetona de la fórmula general

5.

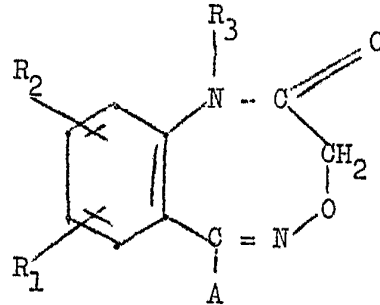


10. en la que A representa R_4 -fenilo o piridilo; R_1 y R_2 representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o nitro; R_3 representa hidrógeno o alquilo inferior; R_4 representa hidrógeno o halógeno; y L representa un grupo partiente,

15. con una base, en presencia de un disolvente orgánico inerte, aislar, ya sea una 4,1,5-benzodiazocina formada, de la fórmula general



= 3 =



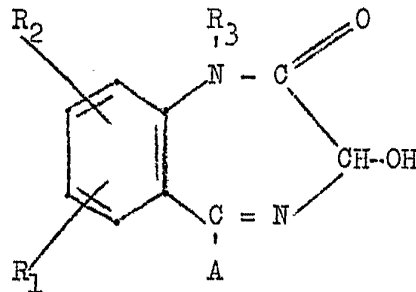
(II)

5.

donde A, R₁, R₂ y R₃ tienen el significado expuesto antes,

ya sea una 1,4-benzodiazepina formada, de la fórmula general

10.



(III)

15.

donde A, R₁, R₂ y R₃ tienen el significado expuesto antes,



y, si se desea, convertir la benzoxadiazocina en la correspondiente benzodiazepina por aplicación de una base.

La expresión "alfa-oximas" se entiende que designa la posición sin del grupo oxímico respecto al grupo fenílico amino-sustituído.

5.

La conversión de los compuestos correspondientes a la fórmula I anterior en compuestos correspondientes a la fórmula III anterior se desarrolla en dos etapas: la primera etapa es la conversión, o sea la ciclización, del compuesto abierto de la fórmula I anterior en un intermediario de la fórmula III que contiene un anillo de 8 miembros. En la segunda etapa de la conversión, este compuesto de la fórmula II se somete a reordenación para convertirlo en el sistema cíclico de 7 miembros de la fórmula III anterior.

10.

15.

La conversión de un compuesto de la fórmula I anterior en el correspondiente compuesto de la fórmula III anterior puede, desde luego, efectuarse con aislamiento o sin aislamiento del compuesto intermediario de la fórmula II anterior. Así, un compuesto de la fórmula I anterior puede tratarse con una base, en presencia de cualquier disolvente orgánico inerte apropiado, e interrumpirse la reacción para efectuar de este modo el aislamiento del compuesto de la fórmula II anterior. El compuesto de la fórmula II anterior así obtenido puede

20.



= 5 =

luego hacerse reaccionar todavía, si se desea, en las mismas condiciones de reacción que se han descrito antes al tratar de la preparación de los compuestos de la fórmula II anterior, es decir, con una base y en presencia de cualquier disolvente

5. orgánico inerte apropiado, para obtener el correspondiente compuesto de la fórmula III anterior.

Por otra parte, un compuesto de la fórmula I anterior puede tratarse como se ha descrito antes, es decir, con una base y en presencia de cualquier disolvente orgánico inerte apropiado, hasta obtener un compuesto de la fórmula III anterior sin interrumpir la reacción ni aislar el intermediario de la fórmula II anterior.

10.

En el tratamiento de los compuestos de la fórmula I anterior en los que A es fenilo con una base, en presencia de un disolvente orgánico inerte, se prefiere dejar que la reacción prosiga hasta los compuestos de la fórmula III, dado que los compuestos de la fórmula II anterior en los que A es fenilo experimentan con facilidad reordenación en presencia de una base. Así pues, una vez se ha formado tal com-

15.

puesto, se le puede reordenar muy expeditamente convirtiéndolo in situ en el correspondiente compuesto de la fórmula III anterior. En consecuencia, cuando se tratan tal como se ha señalado antes compuestos de la fórmula I anterior en los que A es fenilo, se prefiere seguir hasta los correspondientes

20.

25.

compuestos de la fórmula III anterior, sin interrumpir la reac-



ción ni aislar el intermediario de la fórmula II anterior.

- En el tratamiento de los compuestos de la fórmula I anterior en los que A es piridilo, los correspondientes intermediarios de la fórmula II anterior pueden aislarse
5. más fácilmente que en el caso de los correspondientes compuestos en los que A es fenilo. Así pues, en este aspecto del procedimiento, es optativo que se deje seguir la reacción hasta obtener un compuesto de la fórmula III anterior, sin aislar intermediario de la fórmula II anterior, o se la interrumpa, para permitir el aislamiento de este último. Como
10. resulta evidente por lo dicho, el compuesto de la fórmula II aislado citado últimamente puede en algún momento ulterior ser reordenado convirtiéndolo en el correspondiente compuesto de la fórmula III.
15. El tratamiento con una base en cualquiera de las diversas etapas anteriores, es decir, en la ruta que sigue la trayectoria de I \rightarrow II \rightarrow III ó en la ruta que va de I \rightarrow II y luego seguidamente de II \rightarrow III, puede efectuarse a la temperatura ambiente o a temperatura superior o inferior a la ambiente:
20. En el aspecto más preferido, la reacción se lleva a cabo en el intervalo de temperatura de 0°C aproximadamente a 40°C aproximadamente, con mayor preferencia de 15°C aproximadamente a 30°C aproximadamente y, con todavía mayor preferencia, alrededor de la temperatura ambiente. Asimismo, aunque la canti-



- dad de base empleada no es un aspecto crítico de este invento, los mayores rendimientos del producto deseado de la fórmula III anterior se obtienen cuando existen en el medio de reacción más de 2 equivalentes molares de la base por cada mol del material de partida de la fórmula I anterior utilizado. Aunque en lo que precede se prefieren un grupo de halógeno y un grupo de sulfonilo como grupo partiente en los compuestos de la fórmula I anterior, se antiende, desde luego, que en los compuestos de la fórmula I anterior puede hallarse, en lugar de las agrupaciones que se han ilustrado, cualquier grupo partiente equivalente. Todo lo que se requiere del grupo partiente es que actúe eficazmente en el aspecto del procedimiento aquí revelado, es decir, que sea un grupo partiente idóneo para los fines de este invento.
5. En un aspecto preferido, R_2 , en los compuestos de las fórmulas I, II y III anteriores, es hidrógeno. En el aspecto más ventajoso de este invento, R_1 está unido a la porción benzóica fundida del anillo benzodiazepínico de un compuesto de la fórmula III anterior en la posición 7 del mismo (y, correspondientemente, en la posición 4, de la oxima sin de acetanilida de la fórmula I anterior y en la posición 8 de las 4,1,5-benzodiazocin-2-onas de la fórmula II anterior). Cuando A es fenilo y R_4 es halógeno, el grupo de halógeno últimamente mencionado está ventajosamente unido al grupo fenílico en la posición 2 de éste. Sin
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



= 8 =

embargo, cuando A es fenilo, R_4 es, de preferencia, hidrógeno. Cuando A es piridilo, el grupo piridílico, según un aspecto ventajoso de este invento, está unido a la porción restante de las moléculas representadas por las fórmulas I, II y III anteriores en la posición 2 del grupo piridílico.

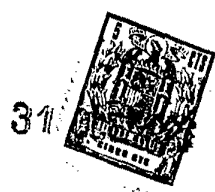
5. Como representantes de las bases utilizables en cualquiera de los aspectos de procedimiento que se han descrito aquí, pueden incluirse los hidróxidos de metal alcalino, como el hidróxido sódico y el hidróxido potásico, los hidróxidos de metal alcalinotérreo, como el hidróxido cálcico y análogos, los alcoholatos de metal alcalino, como el metóxido sódico, los hidruros de metal alcalino, por ejemplo el hidruro sódico, y las amidas de metal alcalino, por ejemplo la amida sódica, o cualquier otra base apropiada.
10. Todo lo que se requiere de la base para que sea apta para los fines de este aspecto del procedimiento es que actúe eficazmente en él, es decir, que el tratamiento con ella ^{los} compuestos de la fórmula I anterior dé por resultado los correspondientes compuestos de la fórmula III anterior. Entre las muchas bases que aportan el fin deseado se prefieren en particular los
15. hidróxidos de metal alcalino, como, sobre todo, el hidróxido sódico y los alcoholatos de metal alcalino como el metóxido sódico.
20. hidróxidos de metal alcalino, como, sobre todo, el hidróxido sódico y los alcoholatos de metal alcalino como el metóxido sódico.

Tal como se ha dicho antes, el aspecto de procedi-



miento últimamente expuesto se desarrolla en cualquier disolvente orgánico inerte apropiado. Entre los disolventes aptos para este invento cabe incluir los alcanoles inferiores, como el metanol y el etanol, los éteres, como el dioxano, el dimetoxietano y el tetrahidrofurano, y cualquier disolvente similar de tipo orgánico e inerte. Se prefieren sobre todo los disolventes orgánicos inertes miscibles con el agua.

5. Precedentemente se ha revelado en la literatura que el tratamiento, por ejemplo, de la beta-oxima de una 2-haloacetamidobenzofenona (anti con respecto al grupo fenílico amino-sustituído) con álcali da por resultado un 4-óxido de 5-aril-3H-1,4-benzodiazepina. Si se deseaba una 5-aril-1,3-dihidro-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona de la fórmula III anterior, era necesario hacer reaccionar primeramente dicho 4-óxido con un agente acilante, para obtener así una 5-aril-3-aciloxi-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina, y luego hidrolizar esta última para eliminar el grupo acílico y efectuar la preparación del compuesto 3-hidroxiílico de la fórmula III anterior. Ahora se ha descubierto inesperadamente que los compuestos 3-hidroxiílicos de la fórmula III anterior pueden prepararse con buenos rendimientos por el procedimiento que aquí se describe con detalle. Este descubrimiento, inesperado e impronosticable, es lo que constituye el principal aspecto de este invento. Además, las técnicas de la práctica anterior no eran particularmente aptas para preparar compuestos de la fórmula III anterior en los que A sea piridilo. En consecuencia,



una de las características particularmente relevantes de este invento es que proporciona un acceso fácil a los compuestos de la fórmula III anterior en los que A es piridilo, dando estos compuestos con buenos rendimientos a partir de materiales de partida de asequibilidad conveniente.

5.

La expresión "halógeno", tal como se usa en toda esta descripción, se entiende que abarca todas sus cuatro formas, o sea el cloro, el fluor, el bromo y el yodo, a menos que se indique otra cosa. Cuando R_1 denota halógeno, se prefieren entre los halógenos el cloro y el bromo. Cuando R_4 designa halógeno, se prefiere el fluor. La expresión "alkilo inferior", tal como se usa en toda la descripción, comprende los grupos hidrocarburos tanto de cadena recta como de cadena ramificada, como metilo, etilo, N-propilo, isopropilo y análogos.

10.

La expresión "alkilsulfonilo" denota una agrupación sulfonílica que tiene unido a ella un grupo alquílico inferior la cadena recta o ramificada; por ejemplo, mesilo. La expresión "arilsulfonilo" denota un grupo sulfonílico que tiene unido a él, de preferencia, un grupo fenílico o fenílico sustituido (por ejemplo, con alkilo inferior) o un grupo naftílico, tal como bencensulfonilo o tosilo. Según resulta evidente de lo que precede, la expresión "arilo", tal como aquí se emplea, se entiende que denota preferentemente un grupo fenílico, un grupo fenílico sustituido (por ejemplo, un grupo fenil-alkílico inferior, como toloilo) y análogos. La expres-

15.

20.

25.



= 11 =

sión "inferior" se entiende que designa radicales con 7 átomos de carbono a lo sumo.

- Los compuestos de la fórmula II anterior, además de ser útiles como intermediarios en la preparación de compuestos de valor farmacéutico, son también útiles como agentes sedantes, relajadores de la musculatura y anticonvulsivos. Los compuestos de la fórmula II anterior en los que A es piridilo son nuevos, y de ahí que constituyan parte de este invento. Entre tales compuestos nuevos se prefieren aquellos en los que el grupo 6-piridílico está unido al núcleo benzoxadiazocínico en la posición 2 del grupo piridílico. Se prefieren todavía más los compuestos nuevos en los que R_2 es hidrógeno y R_1 es halógeno (sobre todo, bromo o cloro) y está unido al núcleo benzoxadiazocínico en la posición 8 de éste.
5. Los nuevos compuestos de este invento pueden usarse como 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 sustancias que no reaccionen con los compuestos, como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas polialkilenglicoles, jales de petróleo o cualquier otro vehículo
- 10.
- 15.
- 20.



= 12 =

conocido de los que se usan para la preparación de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, soluciones, emulsiones o

5. suspensiones). Si se desea, pueden estar esterilizados y/o contener sustancias coadyuvantes, como agentes de preservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilización terapéutica.
- 10.

Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones de este invento. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

31 OCT



= 13 =

EJEMPLO 1.

A una solución de 20 gramos (61,9 milimoles) de oxima sin (la forma alfa) de 2'-benzoil-2,4'-dicloroacetanilida en 190 cc de dioxano, se añadieron cuidadosamente y
5. agitando 62 cc de hidróxido sódico l-n. Se prosiguió la agitación de la mezcla reaccional durante 20 horas y luego se filtró la mezcla. El filtrado dioxánico así obtenido se concentró bajo presión reducida, para eliminar el dioxano, con adición simultánea de agua. Se extrajo con cloroformo
10. el filtrado así concentrado y el extracto clorofórmico se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. La cristalización en una mezcla de cloruro de metileno y hexano del residuo así obtenido dio 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-
15 -benzodiazepin-2-ona bruta. El producto se purificó recristalizándolo ulteriormente en etanol.

EJEMPLO 2.

A una solución de 25 g (77,4 milimoles) de oxima sin (la forma alfa) de 2'-benzoil-2,4'-dicloroacetanilida en 238 cc de dioxano, se añadieron cuidadosamente y agi-
20. tando 77,4 cc de hidróxido sódico 2-n, en un período de 10 minutos. Después de dejar la mezcla reaccional en reposo durante 22 horas, se separó por filtración un producto que había



= 14 =

- cristalizado. Se lavó dicho producto con metanol y se le secó, lo que dio la sal sódica de 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 220-238° (descomposición). Se extrajo el producto bruto con
5. cloroformo caliente y quedó un material que fundió a 210-225°, con la descomposición. La cristalización de este último material en etanol acuoso acidificado hasta pH 1-2 aproximadamente con ácido clorhídrico diluido dio 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
10. El filtrado dioxánico obtenido en los primeros pasos del procedimiento que se ha descrito se neutralizó con ácido acético y se concentró bajo presión reducida, para eliminar el dioxano, con adición simultánea de agua. Distribuyendo entre cloroformo y agua el residuo insoluble en agua,
15. se formó un material insoluble, que fue separado por filtración y resultó ser 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona bruta.

EJEMPLO 3.

20. A una solución de 10 g (27,2 milimoles) de oxima sin de 2'-benzoil-2-bromo-4'-cloroacetanilida en 95 cc de dioxano se añadieron, agitando, 31 cc de hidróxido sodico 2-n. Después de 18 horas a la temperatura ambiente, se filtró la mezcla resultante y se acidificó el filtrado a pH 1,6 con
25. ácido clorhídrico diluido. Se filtró el medio así acidificado



= 15 =

y se concentró el filtrado bajo presión reducida, mientras se añadía agua, para eliminar el dioxano. Con la adición de 100 cc de cloroformo al residuo acuoso se separó una materia sólida. Apartando ésta por filtración, se obtuvo 7-cloro-

5. -1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Este producto se purificó recristalizándolo en dimetilformamida acuosa.

EJEMPLO 4.

10. Se sometió a reflujo y agitación durante 20 horas una solución de 10 g (40 milimoles) de 2-amino-5-cloro-4'-hidroxibenzofenona y 5,6 g (80 milimoles) de clorhidrato de hidroxilamina en una mezcla de 55 cc de etanol y 7 cc de piridina. Se eliminó el disolvente por destilación bajo presión reducida y se distribuyó el residuo entre agua y éter.
15. Se lavó con agua la fase orgánica, se la secó sobre sulfato sódico anhidro y se la concentró hasta sequedad. El calentamiento del residuo con benceno dio oxima sin de 2-amino-5-cloro-4'-hidroxibenzofenona, cristalina y con punto de fusión
20. de 151-153°. La recristalización en una mezcla de acetato de etilo y hexano dio rombos incoloros del producto, fundentes a 151-153°.

- Una solución de 16,1 g (61 milimoles) de la oxima sin de 2-amino-5-cloro-4'-hidroxibenzofenona en 500 cc de
25. éter se sometió a agitación con 200 cc de agua y se enfrió



- en un baño de hielo hasta 0-5°. Se añadió cuidadosamente cloruro de cloroacetilo (5,1 cc, 67 milimoles), mientras se mantenía la mezcla reaccional ligeramente básica por adición de bicarbonato sódico al 5%. Una vez se hubo añadido todo
5. el cloruro de ácido, se agitó la mezcla reaccional durante 30 minutos, se separó la capa etérea, se la lavó con agua, se la secó sobre sulfato sódico y se la concentró hasta sequedad. El residuo, cristalizado en una mezcla de acetato de etilo y hexano, dio oxima sin bruta de 2,4'-dicloro-2'-(4-
10. -hidroxibenzoil)-acetanilida, de punto de fusión 135-150° (descomposición). La recrystalización en acetonitrilo dio una muestra pura, fundente a 169-170°, con descomposición.

- A una solución de 7,2 g (21,3 milimoles) de oxima sin de 2,4'-dicloro-2'-(4-hidroxibenzoil)-acetanilida en 75 cc
15. de dioxano, se añadieron 31,8 cc de hidróxido sódico 2-n. Al cabo de 15 minutos empezó a formarse un sólido. Después de agitar durante una noche, se separó por filtración el sólido que se había formado. Se disolvió dicho material sólido en agua y se acidificó la solución añadiendo ácido clorhídrico
20. 3-n. Se separó un sólido cristalino, de punto de fusión 149-150°. La recrystalización en dioxano acuoso dio 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-(4-hidroxifenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 178-179°.



EJEMPLO 5.

Una solución de 5 g (20 milimoles) de oxima sin de 2-amino-5-clorobenzofenona en 100 cc de dioxano se enfrió hasta 12° y a gotas y en un período de 40 minutos, se le

5. añadieron 1,6 cc (2,4 g, 21 milimoles) de cloruro de cloroacetilo, mientras se mantenía la mezcla reaccional ligeramente básica por la adición simultánea de hidróxido sódico al 10%. Después de un período de 45 minutos más, se añadieron 20,3 cc de hidróxido sódico 2-n y se prosiguió la agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. La filtración separó un

10. sólido fundente a 196-255°, con descomposición. Se disolvió este sólido en etanol acuoso al 50% (pH 11,5) y se acidificó la solución a pH 2,2 por adición de ácido clorhídrico 3-n. Separando por filtración el producto cristalino

15. formado, se obtuvo 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 195-196°.

EJEMPLO 6.

A una solución de 5 g (15 milimoles) de oxima sin de 2'-benzoil-2,4'-dicloroacetanilida en 200 cc de dioxano,

20. se añadieron 15 cc de hidróxido sódico 2-n y se agitó la mezcla durante 3 horas a la temperatura ambiente. Añadiendo 200 cc de agua a la solución amarilla límpida, se formó un precipitado blanco, que fue separado por filtración (punto de fusión, 296-299°, con descomposición). Se acidificó el



- filtrado a pH 6 por adición de ácido clorhídrico 3-n y se eliminó el dioxano por destilación bajo presión reducida. El aceite amarillo que se separó fue extraído con cloruro de metileno y, después de secar sobre sulfato sódico, se destiló el disolvente orgánico. La cristalización del residuo en benceno dio un material fundente a 165-166°. Por adición de hexano al filtrado, se separó una pequeña cantidad de material amorfo, que fue eliminado decantando el líquido límpido. La ulterior adición de hexano dio por resultado la cristalización de un material fundente a 122-135°, que se separó por filtración. La concentración hasta sequedad del filtrado así obtenido y la cristalización del residuo en benceno dieron 8-cloro-1,3-dihidro-6-fenil-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona, fundente a 197-199°.
- 5.
- 10.
15. Se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente una solución de 1 g de la 8-cloro-1,3-dihidro-6-fenil-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona en 50 cc de metanol que contenían 2,5 cc de metóxido sódico 2,79-n en metanol. Se separó por filtración el sólido formado (punto de fusión, 196-210°, con descomposición) y se le disolvió en etanol acuoso al 50%. Acidificando a pH 2 con ácido clorhídrico 3-n, cristalizó 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (punto de fusión 198-200°). De las aguas madres metanólicas se aisló, después de acidificación, una cantidad adicional del producto.
- 20.
- 25.



= 19 =

Se repitió el mismo procedimiento que se ha descrito antes, pero empleando respectivamente como material de partida:

5. 1) oxima sin de 2-bromo-2'-benzoil-4'-cloro-acetanilida (punto de fusión, 148-149°); y

2) 2'-benzoil-4'-cloro-2-yodoacetanilida (punto de fusión, 146-148°),

en lugar de la oxima sin de 2'-benzoil-2,4'-dicloroacetanilida indicada antes.

10. EJEMPLO 7.

A una solución de 20 g (62 milimoles) de oxima sin de 2'-benzoil-2,4'-dicloroacetanilida en 300 cc de dioxano, se añadieron 125 cc de hidróxido sódico 2-n. Después de agitar durante 15 horas, se separó por filtración el sólido formado y se obtuvo una sal sódica de 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 180-260°. Durante esta reacción se preparó primeramente 8-cloro-1,3-dihidro-6-fenil-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona. Se disolvió dicha sal sódica en 350 cc de etanol al 70% y se filtró para eliminar un poco de material insoluble; el filtrado se acidificó luego a pH 1,5 por adición de ácido clorhídrico 3-n. Separando por filtración el producto cristalino formado se obtuvo 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-



-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 191-193,5°. Con el reposo se formó una segunda cosecha, de punto de fusión 179-183°.

La solución dioxánica obtenida en la filtración original se acidificó a pH 1,6 por adición de ácido clorhídrico 3-n. Luego se concentró bajo presión reducida, para eliminar el dioxano. El residuo se distribuyó entre cloroformo y agua. La filtración secaró 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona bruta, de punto de fusión 171-176°, que se formó en la interfaz. Purificando las fracciones brutas por cristalización en dimetilformamida acuosa, se obtuvo 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 196-197,5°, con descomposición.

15. EJEMPLO 8.

Procediendo como en el ejemplo 7, se convirtió oxima sin de 2'-benzoil-2-cloro-4'-trifluorometilacetanilida, de punto de fusión 174-176°, en 1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-7-trifluorometil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, pasando por la 1,3-dihidro-6-fenil-8-trifluorometil-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona, de punto de fusión 212-214° después de recristalización en metaxol.



EJEMPLO 9.

De la manera descrita en el ejemplo 4, se preparó oxima sin de 2'-benzoil-4'-cloro-2-(p-tolilsulfoniloxi)-acetanilida, de punto de fusión 159-160°, por reacción de 5. cloruro de tosiloxiacetilo con oxima sin de 2-amino-5-cloro-benzofenona. La oxima sin así formada se convirtió en 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona pasando por el intermediario 8-cloro-1,3-dihidro-6-fenil-2H-4,1,5-benzodiazocin-2-ona, de la manera que se ha 10. descrito en el ejemplo 7.

EJEMPLO 10.

Haciendo reaccionar 2-amino-5-cloro-benzofenona con cloruro de mesiloxiacetilo de la manera que se ha descrito en el ejemplo 4, se obtuvo oxima sin de 2'-benzoil-4'-cloro-2-15. -mesiloxiacetanilida, de punto de fusión 136-138° después de recristalización en cloruro de metileno/hexano. La oxima sin así formada se convirtió en 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona pasando por el intermedia-rio 8-cloro-1,3-dihidro-6-fenil-2H-4,1,5-benzodiazocin-2-20. -ona, de la manera que se ha descrito en el ejemplo 7.

31



= 22 =

EJEMPLO 11.

Utilizando la técnica descrita antes en el ejemplo 4 y partiendo de oxima sin de 2-amino-(5-cloro)-benzofenona, se obtuvo oxima sin de 2'-benzoil-2-cloroacetanilida, de punto de fusión 136-137° después de recristalización en cloruro de metileno/hexano. El tratamiento de la oxima sin con una base tal como se ha descrito antes en el ejemplo 7 dio 1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, pasando por la 1,3-dihidro-6-fenil-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona, de punto de fusión 236-238° (después de recristalización en metanol).

EJEMPLO 12.

Se agitó durante 15 horas a la temperatura ambiente una solución de 3 g (9 milimoles) de oxima sin de 2'-benzoil-2-cloro-4'-nitroacetanilida en 150 cc de dioxano y 18 cc de hidróxido sódico 2-n. Después de añadir 150 cc de agua, se ajustó a pH 5 por adición de ácido clorhídrico 3-n. Luego se eliminó el dioxano por destilación bajo presión reducida y se repartió el residuo entre agua y cloruro de metileno. Una vez separada la capa orgánica, se la secó sobre sulfato sódico y luego se concentró el disolvente por destilación bajo presión reducida. Se formó un sólido, que fue separado por filtración (punto de fusión, 185-190° con descomposición).



- Se concentró el filtrado hasta sequedad y se trituro el residuo en éter. El sólido obtenido por filtración (punto de fusión 247-249°) fue recristalizado en una mezcla de cloruro de metileno y hexano, lo que dio 1,3-dihidro-8-nitro-5-fenil-
5. -2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona, de punto de fusión 254-255°. El sólido de punto de fusión 185-190° (con descomposición) obtenido antes se trituro también con éter, lo que dio 1,3-dihidro-3-hidroxi-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-
10. -2-ona, fundente a 214-215°, con descomposición. La recristalización en acetonitrilo no alteró el punto de fusión.

EJEMPLO 13.

- Se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente una solución de 20 g (62 milimoles) de oxima sin de 2'-benzoil-
15. -2,4'-dicloroacetanilida en una mezcla de 400 cc de etanol y 125 cc de hidróxido sódico 2-n. El sólido que se separó fue apartado por filtración (punto de fusión 200-220°, con descomposición) y luego se le disolvió en 300 cc de etanol acuoso al 66% (pH 11,8) y se le acidificó a pH 1,8 con ácido clorhídrico 3-n. La filtración separó 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-
20. -5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 197-198°, con descomposición.



EJEMPLO 14.

- A una solución de 21 g (56 milimoles) de oxima sin de 4'-bromo-2-cloro-2'-piconiloilacetanilida en 700 cc de dioxano, se añadieron 39,9 cc de metóxido sódico 2,79-n
5. y se agitó la solución a la temperatura ambiente durante 20 horas. Después de filtrar para eliminar un poco de material gelatinoso, se diluyó el filtrado con agua y se le acidificó a pH 4,1 por adición de ácido clorhídrico 3-n. Cristalizó un sólido de color amarillo claro, que fue separado por filtra-
10. ción (punto de fusión, 322-323°, con descomposición). Se eliminó el dioxano por destilación del filtrado bajo presión reducida y se repartió el residuo entre cloroformo y agua. Luego se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico, se la concentró hasta pequeño volumen, se la disolvió en acetato de
15. etilo y se la hizo pasar por una columna de "Florisil" (14 x 3/4). Concentrando los eluatos de acetato de etilo, cristalizó 8-bromo-1,3-dihidro-6-(2-piridil)-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona, de punto de fusión 225-228°. La
20. recrystalización en una mezcla de tetrahydrofurano y hexano dio varillas incoloras del producto, fundentes a 229-231°. Prosiguiendo la elución con acetato de etilo, se separó una segunda fracción, que al ser concentrada dio cristales. La recrystalización del material en acetonitrilo dio un
25. producto que fue separado por filtración.
- El filtrado de acetonitrilo cristalizó dando 7-bromo-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodia-



= 25 =

cepin-2-ona, de punto de fusión 198-200°, con descomposición. La recristalización en una mezcla de tetrahidrofurano y hexano, seguida por secado a 100°, dio el producto en forma analíticamente pura.

5. EJEMPLO 15.

- A una solución de 3,0 g (9 milimoles) de 8-bromo-1,3-dihidro-6-(2-piridil)-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-ona en 300 cc de dioxano, se añadieron 9 cc de hidróxido sódico 2-n y luego se agitó la mezcla reaccional durante 20 horas.
10. Se añadió un volumen igual de agua y se ajustó el pH a 3,95 por adición de ácido clorhídrico 3-n. Luego se eliminó el dioxano por destilación a presión reducida. Se formó un sólido amarillo, que fue separado por filtración. Se extrajo el filtrado acuoso con cloruro de metileno y se concentró la
15. capa orgánica hasta sequedad después de secarla sobre sulfato sódico. Añadiendo benceno al residuo oleoso, se obtuvo un material cristalino, fundente a 183-184°. La recristalización de este material en acetonitrilo dio 7-bromo-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto
20. de fusión 197-198°.

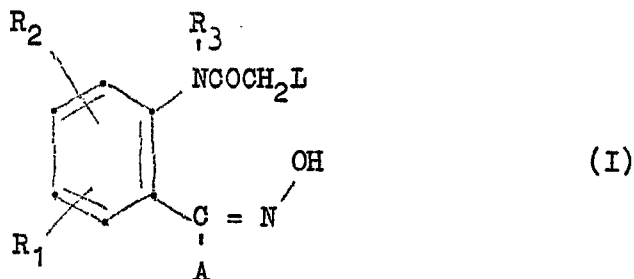


N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades estadounidenses nº 506 129 del 2.11.65 y nº 578 153 del 9.9.66, existiendo en ellas unidad de invención:

5. 1. Un procedimiento para la preparación de compuestos heterociclicos, caracterizado por tratarse una alfa-oxima de una 2-acetamidofenil-aril-cetona de la fórmula general

10.



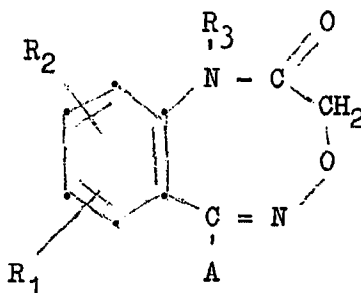
15.

donde A representa R_4 -fenilo o piridilo; R_1 y R_2 representan hidrógeno, halogeno, trifluorometilo o nitro; R_3 representa hidrógeno o alkilo inferior; R_4 representa hidrógeno o halógeno; y L representa un grupo partiente,



con una base, en presencia de un disolvente orgánico inerte.

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por tratarse una alfa-oxima de la fórmula I de la reivindicación 1 con una base, en presencia de un disolvente orgánico inerte, aislarse, ya sea una
5. 4,1,5-benzoxidiazocina formada, de la fórmula general

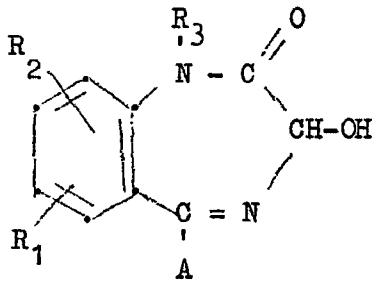


(II)

10.

donde A, R₁, R₂ y R₃ tienen el significado expuesto en la reivindicación 1,

15. ya sea una 1,4-benzodiazepina formada de la fórmula general



(III)

5.

donde A, R₁, R₂ y R₃ tienen el significado expuesto en la reivindicación 1,

y, si se desea, convertirse la benzoxadiazocina en la correspondiente benzodiacepina, por tratamiento con una base.

10.

3. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por usarse una alfa-oxima de la fórmula I de la reivindicación 1, en la que R₂ y R₃ son hidrógeno, mientras R₁ es halógeno y está unido a la alfa-oxima en la posición 5 de ésta.

15.

4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 3, caracterizado en que R₁ es cloro.

5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado por usarse como material de partida una alfa-oxima de una 2-acetamido-fenil-piridil-cetona y por ais-



larse la 4,1,5-benzoxadiazocina formada.

6. Un procedimiento como se define en la reivindicación 5, caracterizado por usarse como material de partida una alfa-oxima de una 2-acetamido-5-halo-5. -fenil-piridil-cetona.

7. Un procedimiento como se define en la reivindicación 6, caracterizado en que la fracción molecular halo es bromo.

8. Un procedimiento como se define en las 10. reivindicaciones 5, 6 o 7, caracterizado por usarse un compuesto de piridilo-(2).

9. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que L representa cloro, bromo o yodo.

15. 10. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que L representa arilsulfoniloxilo o mesilo.

20. 11. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que L representa alquilsulfoniloxilo inferior.

= 30 =



12. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado en que la base utilizada es un hidróxido de metal alcalino.

5. 13. Un procedimiento como se define en la reivindicación 12, caracterizado en que la base utilizada es el hidróxido sódico.

14. Un procedimiento para la preparación de compuestos heterociclicos.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 30 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 31 de octubre de 1966

p.a.

JUANME ISERN

[Handwritten signature]

Firmado: JOSE RODRIGUEZ