

272.823.23



372823

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE C-07 A-61  
SUBCLASE D K

- 1 -

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña

a la solicitud de

registro de un PATENTE DE INVENCION, por  
veinte años en España, a favor de SANKYO  
COMPANY LIMITED, de nacionalidad japonesa,  
residente en TOKYO (Japón), 1-6, 3 chome,  
Nihonbashi Honcho, Chou ku,

por:

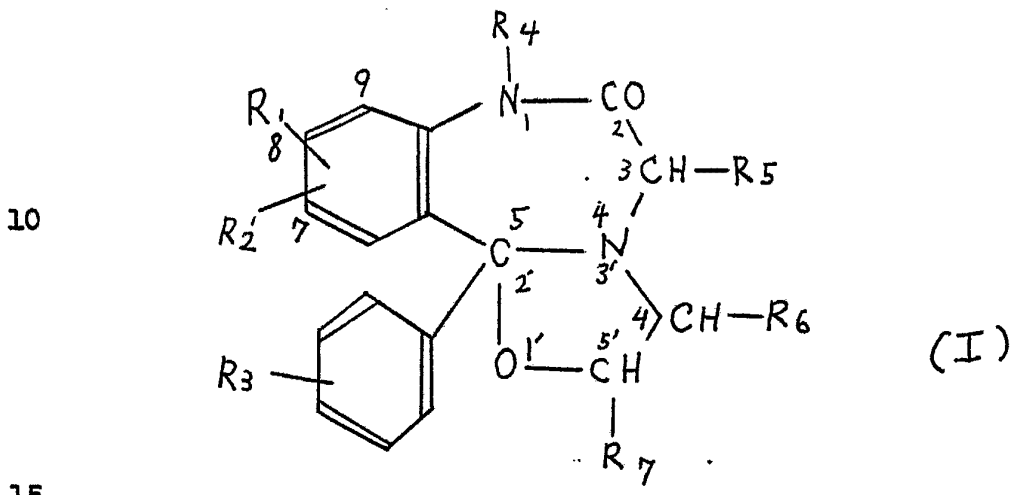
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COM-  
PUESTOS DE BENZODIACEPINA"

-----

372823



Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la  
 preparación de nuevos compuestos 5-fenil-(5,4-b)-oxazolidina-2,  
 3, 4, 5 -tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona. De manera más  
 concreta se refiere a nuevos procedimientos para preparar un nue-  
 vo compuesto de benzodiazepina que tiene la fórmula



en la que  
 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden ser iguales o diferentes, y cada uno represen-  
 ta

- 20
- átomo de hidrógeno
  - un grupo alquilo más bajo
  - un grupo alcoxi más bajo
  - un átomo de halógeno
  - un grupo hidróxi.
  - grupo nitro
  - grupo ciano
  - un grupo acilo
  - grupo trifluorometil
  - grupo amino
  - un grupo acilamino
  - 30 un grupo N-mono (alquilo más bajo) amino,



- un grupo N-di (alquilo más bajo) carbamoil
- un grupo más bajo alquiltio
- un grupo más bajo alquilsulfinil o
- un grupo más bajo alquilsulfonil

5 R<sub>4</sub> representa

- átomo de hidrógeno
- un grupo alquilo más bajo
- un grupo cicloalquilo
- un grupo aralquilo
- 10 un grupo arilo o
- grupo fenacil

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilá más bajo.

En la fórmula (I), el grupo alquilo más bajo puede ser un grupo directo o ramificado alquilo tal como metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, sec-butil, tere.-butil y similares. El grupo alcoxi más bajo puede ser, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y similares. El átomo de halógeno puede ser fluor, cloro, bromo o iodo. El grupo acilo puede ser un grupo alifático o aromático acilo tal como formil, acetil, propionil, butiril, benzoil, toluoil, naftoil y similares. El grupo acil-amino puede ser, por ejemplo acetil-amino, propionil-amino, butiril-amino, benzoil-amino-, toluil-amino, naftoil-amino y similares. El grupo N-mono (alquilo más bajo)-amino puede ser, por ejemplo, N-metil, -etil, -propil o -butil-amino. El grupo N-di (alquilo más bajo) amino, puede ser, por ejemplo, N, N-dimetil, -dietil, -di-propil o dibutil-amino. El grupo aciloxi puede ser, por ejemplo, acetoxi., propioniloxi, butiriloxi, benzoiloxi y similares. El grupo alcoxi-carbonil puede ser, por ejemplo, metoxicarbonil, etoxicarbonil, propoxicarbonil, butoxicarbonil y similares. El grupo N

372023

23 06



5 -mono (alcoxí más bajo) carbamoil puede ser, por ejemplo, N-me-  
til-etil, -propil o -butilcarbamoil. El grupo N-di (alquilo más  
bajo) carbamoil puede ser, por ejemplo, N, N-dimetil, -dietil,  
-dipropil o dibutilcarbamoil. El grupo alquiltio más bajo puede  
10 ser, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio,  
butiltio y similares. El grupo alquilsulfinil más bajo puede ser,  
por ejemplo, metilsulfinil, etilsulfinil, propilsulfinil, butil-  
sulfinil y similares. El grupo alquilsulfonil más bajo puede ser,  
15 por ejemplo metilsulfonil, etilsulfonil, propilsulfonil, butil-  
sulfonil y similares. El grupo cicloalquilo puede ser, por ejm-  
plo, ciclopropil, ciclopentil, cicloexil y similares. El grupo  
aralquil puede ser sustituido o no sustituido en la mitad del arilo  
y puede ser, por ejemplo, bencil, fenetil, p-clorobencil y simi-  
lares. El grupo arilo puede ser, por ejemplo, fenil, naftil y si-  
milares.

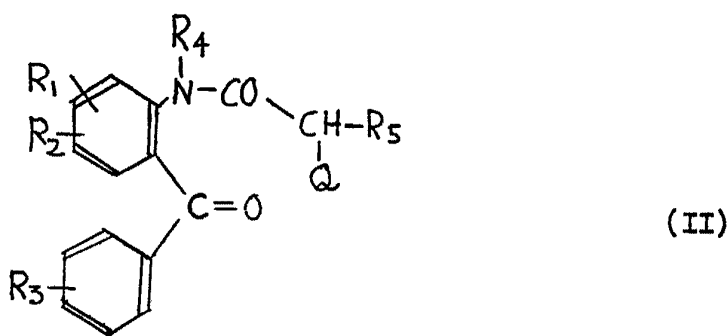
20 Los compuestos de benzodiazepina de la fórmula anterior (I)  
son todos compuestos nuevos desconocidos en el arte anterior, Tie-  
nen una actividad psicosedante alta. De manera más concreta, ejer-  
cen actividades tranquilizantes y antidepresivas sobre el sistema  
nervioso central y producen tranquilidad y relajamiento. Además  
de dichas propiedades psicolépticas favorables, los compuestos de  
benzodiazepina de este invento tienen una toxicidad extraordina-  
riamente baja para el hombre y menos tendencia a producir efectos  
25 secundarios. Así los compuestos de benzodiazepina de este invento  
son muy útiles como tranquilizante menor en el alivio de diversas  
depresiones psiconeuróticas.

30 Estos compuestos activos pueden ser empleados para el trata-  
miento de trastornos psiconeuróticos en forma de una preparación  
farmacéutica que comprenda el compuesto de benzodiazepina (I) y  
un vehículo farmacéuticamente aceptable.



Por lo tanto, es un objeto de este invento aportar un nuevo procedimiento para la preparación de los compuestos de benzodiazepina (I) que son drogas tranquilizantes menores valiosas. De conformidad con este invento, el compuesto de benzodiazepina de la fórmula anterior (I) puede ser preparado por medio de un procedimiento que comprende la reacción de un derivado del acil-amino-benzofenona que tiene por fórmula

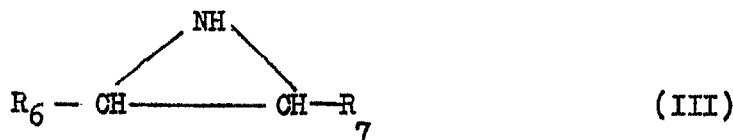
5



15

en la que R<sub>1</sub> a R<sub>5</sub> son según se define arriba y Q es un radical ácido de un éster reactivo con un derivado de etileno-imina que tiene la fórmula

20



en la que R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son según se define arriba.

En la fórmula anterior (II) el grupo Q es decir "un radical ácido de un éster reactivo" significa que incluye un radical de un ácido de tales ésteres como los ésteres de ácido hidrohalogénico, en los ésteres del ácido sulfónico y los ésteres del ácido fosfórico; son representantes de tales radicales ácidos el cloro, el bromo, el iodo, el grupo p-toluenosulfoniloxi, el grupo bencenosulfoniloxi, el grupo metansulfoniloxi, el grupo difenilfosforil y similares. Al poner en práctica el procedimiento de

25

30



este invento, la reacción puede ser preferiblemente llevada a cabo en presencia de un agente de ligamiento de ácido y un disolvente orgánico inerte. Como disolvente inerte pueden ser empleados satisfactoriamente cualquier disolvente orgánico que no afecte de manera adversa a las reacciones del proceso de este invento. Son ejemplos representativos de estos disolventes orgánicos inertes un alcanol más bajo tal como etanol, propanol o isopropanol; una di-(alquilo más bajo) quetona tal como acetona, metil, etil, quetona o dietil quetona; un éster de ácido acético tal como acetato de etilo; acetonitrilo; una di-(alquilo más bajo) formamida tal como dimetilformamida o dietilformamida y similares. La reacción en el proceso de este invento según se explica arriba, puede ser realizada con preferencia en presencia de un agente de ligamiento ácido. Como el derivado de amina de la fórmula anterior (III) pueden actuar también como agente del ligamiento de ácido, no es necesario para el procedimiento de este invento introducir además otro agente de ligamiento de ácido en el sistema de reacción. Cuando se emplea el derivado de amina para los fines de actuar como reactivo y como agente de ligamiento de ácido, no es crítico, sino prácticamente conveniente utilizar dichos derivados de amina en exceso de cantidades equimolares para el compuesto (II).

Quando se emplea otro agente de ligamiento de ácido en la reacción, los ejemplos representativos de dichos agentes de ligamiento ácido incluyen las bases orgánicas e inorgánicas, siendo la base orgánica, por ejemplo amina terciaria, es decir trimetil-amina, trietil-amina, tributil-amina, N-metil-morfolina, N-metil-piperidina, N, N'-dimetil-piperacina o dimetil-anilina; base heterocíclica no saturada es decir piridina, picolina o



quinolina y similares, y siendo la base inorgánica, por ejemplo, un compuesto metálico álcali básico tal como hidróxido de metal álcali, es decir hidróxido de sodio, hidróxido de litio o hidróxido de potasio; carbonato o bicarbonato metálico álcali, es decir carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio; la sal metálica álcali de un ácido carboxílico débil es decir acetato de sodio, acetato de potasio y similares.

La temperatura de reacción del procedimiento de este invento no es crítica, pero se ha hallado que el calentamiento puede acelerar de manera favorable la reacción y el proceso de este invento. Es preferible realizar la reacción usualmente a una temperatura de reflujo del disolvente de reacción empleado. El periodo de reacción es el de varias horas a decenas de horas y, por la clase y tipo del material de partida y disolvente de reacción empleado se puede determinar la temperatura de reacción aplicada y otros factores, Por lo general es aproximadamente de 18 a 50 horas.

Después de terminar la reacción, el producto deseado (I) puede ser recuperado fácilmente de la mezcla de reacción por medio convencional. Por ejemplo, el producto de reacción puede ser recuperado por la eliminación del disolvente de reacción por destilación, extracción del residuo con un disolvente de extracción adecuado, por ejemplo, cloroformo, el lavado y el secado de los extractos y la eliminación subsiguiente del disolvente de extracción y, si se desea, el producto crudo así obtenido puede ser purificado por un medio convencional, por ejemplo técnica de recristalización de cromatografía.

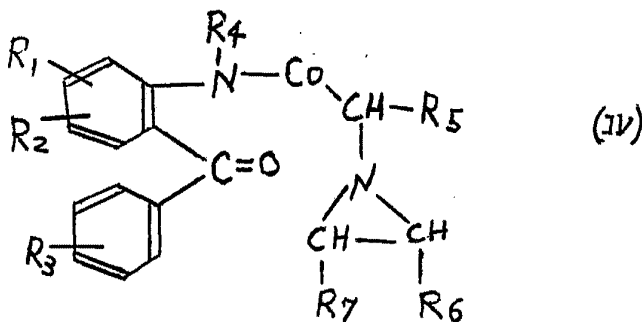
En la reacción del procedimiento de este invento se ha pro-



372823

bado que el compuesto de benzodiazepina de la fórmula anterior (I) está formada a partir del compuesto de benzofenona de la fórmula anterior (II) a través del derivado de etileno-imino acilamino benzofenona intermedio que tiene la fórmula

5



10

en la que R<sub>1</sub> a R<sub>7</sub> es según se define arriba, y también que el compuesto de benzodiazepina de la fórmula anterior (I) y el compuesto de benzofenona intermedio de la fórmula anterior (IV) puede ser formado en diversas proporciones, dependiendo de la temperatura de reacción y del periodo empleado.

15

Así, el procedimiento de este invento puede ser llevado a cabo de manera satisfactoria sin aislamiento del intermedio (IV) según se explica plenamente con anterioridad. Y, alternativamente, en especial cuando se forma una mezcla de una porción mayor del intermedio (IV) con una porción menor del compuesto benzodiazepina (I) a una temperatura relativamente baja y corto plazo, el procedimiento puede ser puesto en práctica entonces gradualmente por aislamiento del intermedio (IV) de la mezcla de reacción por un medio convencional, por ejemplo cristalización fraccional o cromatografía y la subsiguiente conversión del intermedio (IV) en el compuesto de benzodiazepina(I) de éste invento,

20

25

Al poner en práctica la realización alternativa arriba mencionada de éste invento, el primer paso consiste en la reacción

30



del conjunto de benzofenona inicial (II) con el compuesto amina (III) por debajo de la temperatura ambiente, durante varias horas, para formar el compuesto benzofenona intermedio (IV) o una mezcla de dicho intermedio (IV) con el compuesto de benzodiazepina (I) y, si es necesario, la separación subsiguiente del intermedio (IV) del compuesto de benzodiazepina (I). La reacción en este paso puede ser llevada a cabo con preferencia en presencia de un agente de ligamiento de ácido y de un disolvente orgánico inerte. El disolvente orgánico inerte y el agente de ligamiento de ácido que pueden ser empleados en este paso puede ser cualquiera de los descritos arriba con respecto a la producción directa del compuesto de benzodiazepina (I) sin aislamiento del intermedio (IV).

Ejemplos del disolvente orgánico inerte son el tetrahydrofurano, el benceno, el tolueno y similares, y ejemplos del agente de ligamiento del ácido preferible son el carbonato de sodio, el carbonato de potasio y similares.

El periodo de reacción no es crítico y puede ser variado, dependiendo de la clase y tipo del material de partida, y del disolvente de reacción empleado y de la temperatura de reacción aplicada, pero es preferible llevar a cabo la reacción desde una hora a 20 horas. Después de terminar la reacción, el producto de reacción puede ser recuperado de la mezcla de reacción por un medio convencional. Por ejemplo el producto de reacción puede ser recuperado con facilidad y purificado por eliminación del disolvente con destilación, extracción del residuo con un disolvente adecuado, eliminación del disolvente de extracción con destilación y recristalización o cromatografía del residuo.

El segundo paso, en esta puesta en práctica, consiste en la conversión del compuesto de benzofenona intermedio de la fórmula anterior (IV) al compuesto de benzodiazepina (I) de este invento.

372823

23



5 La reacción en este último paso puede ser realizada sometiendo el intermedio (IV) aislado del primer paso al tratamiento térmico, con preferencia en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico. La reacción en este paso puede ser llevada a cabo de manera satisfactoria en presencia o ausencia de un disolvente orgánico inerte. Como disolvente orgánico inerte que puede ser empleado en este paso, puede mencionarse cualquiera de los relacionados arriba en la producción directa del compuesto de benzodiazepina (I).

10 Con preferencia la reacción se realiza bajo reflujo, empleando disolventes de ebullición más alta tales como dimetil-formamida o n-butanol. Cuando no se emplea el disolvente inerte, la temperatura de reacción es con preferencia de 150 a 200°C aproximadamente. El periodo de reacción puede ser variado a una  
15 amplia gama, dependiendo del tratamiento térmico y la clase y tipos de material inicial y, si lo hay, el disolvente de reacción empleado. Por lo general, el periodo de reacción se encuentra en la gama de 15 a 50 horas. Después de terminar la reacción, el producto de reacción, el compuesto de benzodiazepina (I) puede  
20 ser recuperado perfectamente de la mezcla de reacción. Por ejemplo, el producto de reacción puede ser recuperado y purificado por eliminación del disolvente con destilación y la subsiguiente recristalización del residuo de un disolvente adecuado.

25 Los ejemplos siguientes serán únicamente a los fines de ilustrar el invento, pero no deben ser interpretados como limitadores del alcance del mismo.

Ejemplo 1

7. 8-dicloro-5-fenil-(5,4-b)-5'-metiloxazolidina-2, 3, 4, 5, -tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

30 A una solución de 3,9 gr. de 4,5-dicloro-2-bromo-acetila-



minobenzofenona en 100 ml. de etanol se añadieron 0,9 gr. de 2-  
metiletileno imina y 1,0 gr. de acetato de sodio. La mezcla resul-  
tante fue calentada bajo reflujo durante 48 horas. Despues de ter-  
minar la reacción, el disolvente fué destilado y el residuo fue  
5 extraído con cloroformo. El extracto fue lavado con agua, secado  
y el disolvente se destilo. El residuo disuelto en benceno, fue  
absorbido sobre una columna de gel de sílice. Despues de la elución  
con benceno, dicha columna fue eluada con una mezcla de benceno y  
acetato de etilo, las fracciones con dicha mezcla fueron recog-  
10 das y el disolvente se destiló. El residuo fue recristalizado en  
etanol para dar el producto deseado en forma de cristales con pun-  
to de fusión a 196 a 197,5°C.

Ejemplo 2

3,7, 9-trimetil-5-fenil-(5,4-b)-oxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-  
15 1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

A una solución de 7, 2 gr. del 3,5-dimetil-2-(bromopropionila-  
mino-benzofenona en 100 ml. de n-butanol se añadieron 1,9 gr. de  
acetato de sodio y 1,0 gr. de etilenoimina. La mezcla resultante  
fue calentada bajo reflujo durante 38 horas. La mezcla de reacción  
20 fue tratada en la misma forma que en el ejemplo 1, para dar el  
producto deseado con punto de fusión a 218 a 221°C., como cris-  
tales.

Ejemplo 3

7-cloro-5-fenil-(5,4-b)-oxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4  
25 -benzodiazepina-2-ona

(I) A una solución de 3,5 gr. de 5-cloro-2-bromo-acetil-amino-  
benzofenona en 100 ml. de benceno se añadieron 0,6 gr. de etilenoimi-  
na y 0,8 gr. de carbonato de potasio. La mezcla resultante fue agi-  
tada por debajo de 20°C durante 3 horas. Despues de terminar la reac-  
30 ción, la mezcla de reacción fue lavada con agua y secada so-

372823



bre sulfato de sodio anhidroso y se destiló el disolvente. El residuo fue recristalizado en etanol para dar 2,8 gr. de 5-cloro-2-etileno-imino-acetil-amina-benzofenona con punto de fusión a 126°C.

5 (2) Se calentaron 3,8 gr. de 5-cloro-2-etilenoiminoacetilamina-benzofenona a 170 a 180°C durante 15 horas. La mezcla resultante fue extraída con benceno y el extracto fue condensado. El extracto condensado fue absorbido en una columna de gel de sílice, Después de la elución con benceno, dicha columna fue eluada  
10 con una mezcla de benceno y acetato de etilo, se recogió la fracción de dicha mezcla y se destiló el disolvente. El residuo fue recristalizado de etanol para dar el producto deseado con punto de fusión a 175 a 176,5°C.

Ejemplo 4

15 7-cloro-5-fenil-(5,4-b)-5'-metiloxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4-benzociacepina-2-ona

A una solución de 5,2 gr. de 5-cloro-2-bromoacetilaminabenzofenona en 100 ml. de benceno se añadieron 1,0 gr. de 2-metil-etileno-imina y 1,6 gr. de carbonato de potasio. La mezcla resultante fue agitada a unos 20°C., durante 3 horas. Después de  
20 terminar la reacción la mezcla de reacción fue lavada con agua y secada sobre sulfato de sodio anhidroso y se destiló el disolvente. El residuo disuelto en 20 ml. de dimetilformamida fue calentado durante 28 horas. Después de terminar la reacción, el  
25 disolvente fue destilado y el residuo se extrajo con benceno. El extracto de benceno fue condensado y absorbido en una columna de gel de sílice. Después de la elución con benceno, dicha columna fue eluada con una mezcla de benceno y etil-acetato, se recogió el extracto y se destiló el disolvente. El residuo fue  
30 recristalizado en etanol para dar el producto deseado con punto



372823

de fusión a 136 a 138°C.

Ejemplo 5

9-metil-7-cloro-5-fenil-(5,4-b)-5'-metiloxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

5           A una solución de 4,0 gr. de 3-metil-5-cloro-2-bromoacetilamina-benzofenona en 80 ml. de tolueno se añadieron 0,8 gr. de 2-metil-etil-eneimina y 0,7 gr. de carbonato de sodio. La mezcla resultante fue agitada por debajo de los 20°C durante 3 horas. Después de terminar la reacción, se lavó la mezcla de reacción con  
10           agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidroso y se destiló el disolvente. El residuo disuelto en 20 ml. de dimetil-formamida fue calentado bajo reflujo durante 25 horas. La mezcla de reacción fue tratada en la misma forma que en el ejemplo 4 para dar el producto deseado en forma de cristales con fusión a 251,5 a  
15           253°C.

Ejemplo 6

7-bromo-5-fenil-(5,4-b)-oxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

20           A una solución de 4,3 gr. de 5-bromo-2-bromo-acetil-amino-benzofenona en 100 ml. de benceno se añadieron 0,6 gr. de etileno-imina y 0,8 gr. de carbonato de sodio. La mezcla resultante fue agitada por debajo de 20°C durante 3 horas. Después de terminar la reacción el disolvente fue destilado y el residuo, disuelto en 20 ml. de dimetil-formamida, se calentó bajo reflujo durante 28 horas, la  
25           mezcla de reacción fue tratada en la misma forma que en el ejemplo 4 para dar el producto deseado en forma de cristales, con punto de fusión a 189 a 191°C.

Ejemplo 7

7-cloro-1-etil-5-fenil-(5,4-b)-oxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

30           Se hizo reaccionar a 7,6 gr. de 5-cloro-2-bromo-acetil-etil-amino-



372823

benzofenona en 150 ml. de benceno con 1,0 de etileno-imina en presencia de 1,55 gr. de carbonato de potasio en el mismo procedimiento que en el ejemplo 4 para dar el producto deseado en forma de cristales con fusión a 118 a 120°C.

5

Ejemplo 8

7-cloro-5-fenil-(5,4-b)-oxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

10

Se hizo reaccionar a 3,8 gr. de 5-cloro-2-bromo-acetil-amino-benzofenona en 120 ml. de tolueno, con 0,6 gr. de etileno-imina, en presencia de 1,0 gr. de piridina, en el mismo procedimiento que en el ejemplo 4, para dar el producto deseado en forma de cristales con punto de fusión a 175 a 176,5°C.

Ejemplo 9

15

7-nitro-5-fenil-(5,4-b)-oxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

20

Se hizo reaccionar 3,6 gr. de 5-nitro-2-bromo-acetil-amino-benzofenona en 80 ml. de benceno, con 0,5 gr. de etileno-imina en presencia de 0,7 gr. de carbonato de sodio, en el mismo procedimiento que en el ejemplo 4, para dar el producto deseado con fusión a 218 a 221°C (con descomposición).

Ejemplo 10

25

7-bromo-5-(2-clorofenil)-(5,4-b)-5'-metil-oxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

Se hizo reaccionar a 5,2 gr. de 5-bromo-2-tosiloxi-acetil-amino-cloro-benzofenona en 100 ml. de tolueno, con 0,7 gr. de 2-metil-etileno-imina en presencia de 0,9 gr. de carbonato de potasio en el mismo procedimiento que en el ejemplo 4, para dar el producto deseado en forma de cristales con fusión a 196 a 198°C. (con descomposición)

30

Ejemplo 11

372023<sup>-23 OCT</sup>



7-cloro-3-etil-5-fenil-(5,4-b)-oxazolidina-2, 3, 4, 5.-tetrahidro  
-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

5 Se hizo reaccionar a 3,8 gr. de 5-cloro-2-alfa-bromo-n-butiril-amino-benzofenona en 80 ml. de benceno, con 0,6 gr. de etileno-imina en presencia de 1,0 gr. de piridina en el mismo procedimiento que en el ejemplo 4, para dar el producto deseado con fusión a 183 a 184°C.

Ejemplo 12

10 7-cloro-5-(2-clorofenil)-(5,4-b)-oxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro  
-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

15 Se hizo reaccionar a 4,8 gr. de 5-cloro-2-tosiloxi-acetil-amino-o-cloro-benzofenona en 120 ml. de benceno, con 0,6 gr. de etileno-imina en presencia de 0,8 gr. de carbonato de potasio a 30 a 40°C. durante 22 horas, con agitación. La mezcla resultante fue tratada en la misma forma que en el ejemplo 4 para dar el producto deseado con fusión a 201 a 204°C (con descomposición)

Ejemplo 13

20 7-cloro-1-metil-5-fenil-(5,4-b)-oxazolidina-2,3,4, 5-tetrahidro  
-1H,1,4-benzodiazepina-2-ona

Se hizo reaccionar a 3,7 gr. de 5-cloro-2-bromo-acetil-metil-aminobenzofenona en 80 ml. de benceno, con 0,6 gr. de etileno-imina en presencia de piridina, con el mismo procedimiento que en el ejemplo 4, para dar el producto deseado con punto de fusión a 181 a 183°C.

25 Ejemplo 14

7-bromo-5-(2-clorofenil)-(5,4-b)-oxazolidina-2, 3, 4, 5.-tetrahi-  
dro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

30 Se hizo reaccionar 4,6 gr. de 5-bromo-2-bromo-acetil-amino-o-clorobenzofenona en 100 ml. de tolueno con 0, 7 gr. de etileno-imina en presencia de 0,9 gr. de carbonato de potasio con el mismo

372823

23



procedimiento que en el ejemplo 4, para dar el producto deseado con fusión a 205 a 207°C (con descomposición)

Ejemplo 15

5 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-(5,4-b)-oxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

Se hizo reaccionar a 7,4 gr. de 5-cloro-2-bromoacetilamino-o-fluorobenzofenona en 150 ml. de benceno con 1,0 gr. de etilenoimina en presencia de 1,6 gr. de carbonato de potasio con el mismo procedimiento que en el ejemplo 4, para dar el producto deseado con fusión a 181 a 183°C.

Ejemplo 16

10 7-cloro-5-o-tolil-(5,4-b)-5'-metiloxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

Se hicieron reaccionar 4,0 gr. de 5-cloro-2-bromoacetilamino-o-tolilfenona en 120 ml. de benceno con 0,8 gr. de 2-metiletilenoimina en presencia de 1,0 gr. de piridina, con el mismo procedimiento que en el ejemplo 4, para dar el producto deseado con fusión a 203 a 205°C (con descomposición).

Ejemplo 17

20 7-cloro-5-(4-nitrofenil)-(5,4-b)-5'-metiloxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

Se hicieron reaccionar a 3,9 gr. de 5-cloro-2-bromoacetilamino-p-nitrobenzofenona en 80 ml. de benceno con 0,7 gr. de 2-metiletilenoimina en presencia de carbonato de sodio 0,6 gr., con el mismo procedimiento que en el ejemplo 4, para dar el producto deseado con punto de fusión a 193 a 195°C (con descomposición).

Ejemplo 18

30 7-cloro-5-(2-clorofenil)-(5,4-b)-5'-metiloxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

Se hicieron reaccionar a 7,7 gr. de 5-cloro-2-bromoacetilamino-clorobenzofenona en 200 ml. de benceno con 1,3 gr. de 2-metiletilenoimina en presencia de 1,3 gr. de carbonato de sodio,

372-23



con el mismo procedimiento que en el ejemplo 4 para dar el producto deseado con fusión a 190 a 192°C (con descomposición).

Ejemplo 19

5 7-cloro-1-metil-5-(2-clorofenil)-(5,4-b)-oxazolidina-2, 3, 4, 5,-  
tétrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

Se hicieron reaccionar 8,0 gr. de 5-cloro-2-bromoacetil-metilamino-o-clorobenzofenona en 150 ml. de tolueno con 1,0 gr. de etilenoimina en presencia de 1,8 gr de piridina con el mismo procedimiento que en el ejemplo 4, para dar el producto deseado con fusión de 155 a 158°C.

10 Ejemplo 20

7-cloro-1-bencil-5-fenil-(5,4-b)-5'-metiloxazolidina-2, 3, 4, 5-  
tétrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

15 Se hicieron reaccionar 4,4 gr. de 5-cloro-2-bromoacetil-bencilamino-benzofenona en 120 ml. de benceno con 0,7 gr. de 2-metil-etileno-imina en presencia de 0,9 gr. de carbonato de potasio, con el mismo procedimiento que en el ejemplo 4 para dar el producto deseado con punto de fusión a 154 a 157°C.

Ejemplo 21

20 7-cloro-5-fenil-(5,4-b)-5'-metiloxazolidina-2, 3, 4, 5-tétrahidro-  
1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

25 Se calentó una mezcla de 4,7 gr. de 5-cloro-2-(2-metiletilenoimina)-acetilaminobenzofenona y 20 ml. de dimetilformamida, bajo reflujo, durante 27 horas. Después de terminar la reacción, destiló el disolvente y el residuo se extrajo con benceno. El extracto de benceno fue condensado y absorbido en una columna de gel de sílice. Después de la elusión con benceno, dicha columna fue eluada con una mezcla de benceno y acetato de etilo, se recogió la fracción con dicha mezcla y se destiló el disolvente. El residuo fue recristalizado de etanol para dar el producto deseado con fusión a 186 a 188°C.

30 Ejemplo 22

372023



9-metil-7-cloro-5-fenil-(5,4-b)-5'-metiloxazolidina-2, 3, 4, 5-  
-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

5 Se calentó una mezcla de 2,8 gr. de 5-cloro-3-metil-2-(2-metiletilenoimina) acetilaminobenzofenona y 15 ml. de n-butanol, bajo reflujo, durante 30 horas. Después de terminar la reacción, se destiló el disolvente y se extrajo el residuo con diclorometano. El disolvente en el extracto fue destilado y el residuo se recristalizó de etanol, para dar el producto deseado con fusión a 251,5 a 253°C.

10

Ejemplo 23

7-nitro-5-fenil-(5,4-b)-oxazolidina-2, 2, 4, 5-tetrahidro-1H-  
1,4-benzodiazepina-2-ona

15 Se calentó una mezcla de 3,5 gr. de 5-nitro-2-etilenoimina-acetilaminobenzofenona y 20 ml. de n-butanol bajo reflujo durante 32 horas. La mezcla de reacción fue tratada de la misma forma que en el ejemplo 21, para dar el producto deseado con fusión a 218 a 221°C. (con descomposición)

Ejemplo 24

20 7,8-dicloro-5-fenil-(5,4-b)-5'-metiloxazolidina-2, 3, 4, 5-tetra-  
dro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

25 Se calentó una mezcla de 4,1 gr. de 4,5-dicloro-2-(2-metiletilenoimina) acetilaminobenzofenona y 20 ml. de dimetilformamida bajo reflujo, durante 26 horas. La mezcla de reacción fue tratada de la misma forma que en el ejemplo 22, para dar el producto deseado con fusión a 196 a 197,5°C.

Ejemplo 25

7-bromo-5-fenil-(5,4-b)-oxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4-  
-benzodiazepina-2-ona

30 Se calentaron 2,1 gr. de 5-bromo-2-etilenoiminoacetilaminobenzofenona y 10 ml. de n-butanol, bajo reflujo, durante 32 horas



La mezcla de reacción se trató en la misma forma que en el ejemplo 21 para dar el producto deseado con punto de fusión a 189 a 191°C.

Ejemplo 26

5 7-cloro-5-fenil-1-etil-(5,4-b)-oxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

Se calentó una mezcla de 5,6 gr. de 5-cloro-2-etilenoiminaacetil-etilamino-benzofenona, 30 ml. de n-butanol y 0,1 gr. de p-toluenosulfónico ácido, bajo reflujo, durante 25 horas. La  
10 mezcla de reacción fue tratada de la misma forma que en el ejemplo 21, para dar el producto deseado con fusión a 118 a 120°C.

Ejemplo 27

7-cloro-3-etil-5-fenil-(5,4-b)-oxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

15 Se calentó una mezcla de 1,8 gr. de 5-cloro-2-alfa-etilenoimina-n-butirilamino-benzofenona y n-butanol bajo reflujo, durante 32 horas. La mezcla de reacción fue tratada de la misma forma que en el ejemplo 21 para dar el producto deseado con fusión a 183 a 184°C.

Ejemplo 28

20 3, 7, 9-trimetil-5-fenil-(5,4-b)-oxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

Se calentó una mezcla de 1,5 gr. de 3,5-dimetil-2-alfa-etilenoiminapropionil-aminobenzofenona y 10 ml. de dimetil-formamida  
25 bajo reflujo, durante 27 horas. La mezcla de reacción fue tratada de la misma forma que en el ejemplo 22 para dar el productos deseado con fusión a 218 a 221°C.

Ejemplo 29

30 7-bromo-5-(2-clorofenil)-(5,4-b)-5'-metiloxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

23 OCT



372823

5 Se calentó una mezcla de 3,5 de 5-bromo-2-(2-metiletilenoimina) acetilamino-o-clorobenzofenona y 30 ml. de n-butanol bajo reflujo durante 40 horas. La mezcla de reacción fue tratada en la misma forma que en el ejemplo 21 para dar el producto deseado con fusión a 196 a 198°C (con descomposición).

Ejemplo 30

7-bromo-5-(2-clorofenil)-(5,4-b)-oxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

10 Se calentó una mezcla de 2,5 gr. de 5-bromo-2-etilenoimina acetilamino-o-clorobenzofenona y 20 ml. de n-butanol bajo reflujo, durante 36 horas. La mezcla de reacción fue tratada de la misma forma que en el ejemplo 21 para dar el producto deseado con fusión a 205 a 207°C (con descomposición).

Ejemplo 31

15 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-(5,4-b)-oxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

20 Se calentó una mezcla de 1,9 gr. de 5-cloro-2-etilenoimina acetilamino-fluorobenzofenona y 10 ml. de dimetil-formamida bajo reflujo durante 30 horas. La mezcla de reacción fue tratada de la misma forma que en el ejemplo 22 para dar el producto deseado con fusión a 181 a 183°C.

Ejemplo 32

7-cloro-5-O-tolil-(5,4-b)-5'-metiloxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

25 Se calentó una mezcla de 4,2 gr. de 5-cloro-2-(2-metiletilenoimina) acetilamino-o-tolilfenona y 30 ml. de n-butanol bajo reflujo durante 40 horas. La mezcla de reacción fue tratada de la misma forma que en el ejemplo 21 para dar el producto deseado con fusión a 203 a 205°C (con descomposición)

30

Ejemplo 33

372823

23 OCT



7-cloro-5-(4-nitrofenil)-(5,4-b)-5'-metiloxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiacetina-2-ona

5 Se calentó una mezcla de 3,6 gr. de 5-cloro-2-(2-metiletile-noimina) acetil-amino-p-nitrobenzofenona y 20 ml. de n-butanol bajo reflujo, durante 40 horas. La mezcla de reacción fue tratada de la misma forma que en el ejemplo 21 para dar el producto deseado con fusión a 193 a 195°C.

Ejemplo 34

10 7-cloro-5-(2-clorofenil)-(5,4-b)-5'-metiloxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiacetina-2-ona

15 Se calentó una mezcla de 6,5 gr. de 5-cloro-2-(2-metiletile-noimina) acetil-amino-o-cloro-benzofenona y 40 ml. de n-butanol bajo reflujo durante 45 horas. La mezcla de reacción fue tratada de la misma forma que en el ejemplo 21 para dar el producto deseado con fusión a 190 a 192°C (con descomposición).

Ejemplo 35

7-cloro-5-(2-clorofenil)-(5,4-b)-oxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiacetina-2-ona

20 Se calentó una mezcla de 5,8 gr. de 5-cloro-2-etilenoimina-acetil-amino-o-clorobenzofenona y 40 ml. de n-butanol bajo reflujo, durante 42 horas. La mezcla de reacción fue tratada de la misma forma que en el ejemplo 21 para dar el producto deseado con fusión a 201 a 204°C (con descomposición)

Ejemplo 36

25 7-cloro-1-metil-5-(2-clorofenil)-(5,4-b)-oxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiacetina-2-ona

30 Se calentó una mezcla de 1,8 gr. de 5-cloro-2-etilenoimina-acetil-metil-amino-o-clorobenzofenona y 10 ml. de dimetil-formamida bajo reflujo durante 28 horas. La mezcla de reacción fue tratada de la misma forma que en el ejemplo 22 para dar el producto

23 OCT.



deseado con punto de fusión a 155 a 158°C.

Ejemplo 37

7-cloro-1-metil-5-fenil-(5,4-b)-oxazolidina-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-2-ona

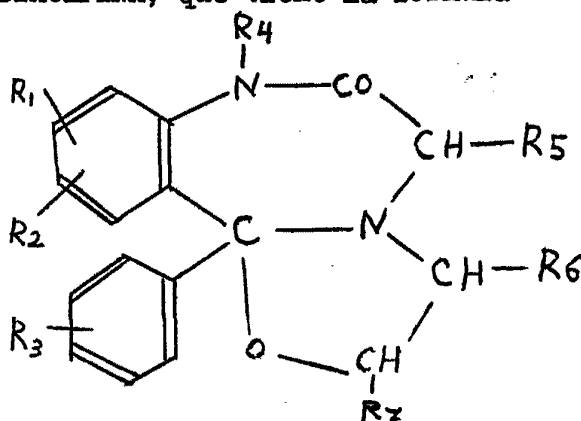
5 Se calentaron 5,1 gr. de 5-cloro-2-etilencimina-acetil-metilaminobenzofenona a 170 a 180°C durante 18 horas. La mezcla de reacción fue extraída con benceno y el extracto fue tratado en la misma forma que en el ejemplo 21 para dar el producto deseado con fusión a 181 a 183°C.

10

NOTA REIVINDICATORIA

1ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE BENZODIAZEPINA, que tiene la fórmula

15



20

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden ser iguales o diferentes y cada una representa

25

- átomo de hidrógeno
- un grupo alquilo más bajo
- un grupo alcoxi más bajo
- un átomo de halógeno
- un grupo hidróxi
- grupo nitro
- grupo ciano
- un grupo acilo
- grupo trifluorometil

30

23 OC



372823

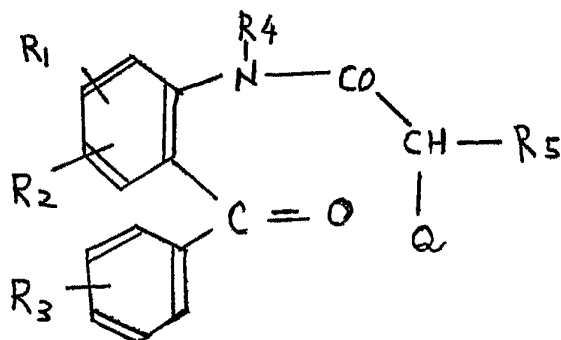
- grupo amino
- un grupo acilamino
- un grupo N-mono(alquilo más bajo)amino
- un grupo N-di(alquilo más bajo)amino
- 5 un grupo aciloxi
- grupo carboxil
- un grupo alcoxicarbonilo
- grupo carbamoil
- un grupo N-modo (alquilo más bajo) carbamoil.
- 10 un grupo N-di (alquilo más bajo) carbamoil
- un grupo más bajo alquiltio
- un grupo más bajo alquilsulfinil o
- un grupo más bajo alquilsulfonil

R<sub>4</sub> representa

- 15 átomo de hidrógeno
- un grupo alquilo más bajo
- un grupo cicloalquilo
- un grupo aralquilo
- un grupo arilo o
- 20 grupo fenacil

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> pueden ser iguales o diferentes y cada una representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo más bajo, que comprende la reacción de un derivado del acilaminobenzofenona con la fórmula

25

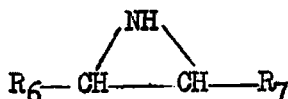


30



en la que R<sub>1</sub> a R<sub>5</sub> son según se definen arriba y Q es un radical ácido de un éster reactivo con un derivado de etilenoimina que tiene la fórmula

5



en la que R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son según se define arriba.

2<sup>a</sup>.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE BENZODIACEPINA, según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de ligamiento de ácido.

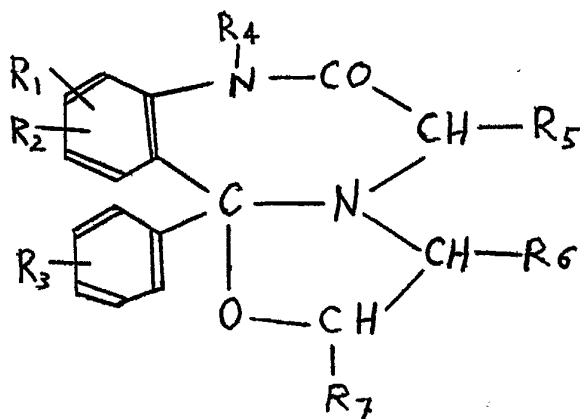
10

3<sup>a</sup>.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE BENZODIACEPINA, según la reivindicación 2<sup>a</sup>, en que el agente de ligamiento de ácido es carbonato de metal álcali, sal de metal álcali de ácido acético o piridina.

15

4<sup>a</sup>.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE BENZODIACEPINA, con la fórmula

20



en la que

25

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden ser iguales o diferentes y cada una representa

átomo de hidrógeno

un grupo alquilo más bajo

un grupo alcoxi más bajo

un átomo de halógeno

un grupo hidróxi

30

grupo nitro



372823

- grupo ciano
- un grupo acilo
- grupo trifluorometil
- grupo amino
- 5 un grupo acilamino
- un grupo N-mono(alquilo más bajo)amino
- un grupo N-di(alquilo más bajo)amino
- un grupo aciloxi
- grupo carboxil
- 10 un grupo alcoxicarbonilo
- grupo carbamoil
- un grupo N-mono(alquilo más bajo)carbamoil
- un grupo N-di(alquilo más bajo)carbamoil
- un grupo más bajo alquiltio
- 15 un grupo más bajo alquilsulfinil o
- un grupo más bajo alquilsulfonil

R<sub>4</sub> representa

- átomo de hidrógeno
- un grupo alquilo más bajo
- 20 un grupo cicloalquilo
- un grupo aralquilo
- un grupo arilo
- grupo fenacil

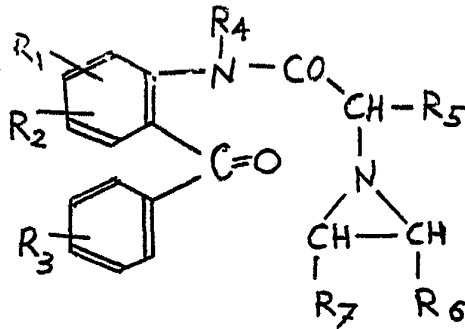
R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> pueden ser iguales o diferentes y cada una representa

- 25 átomo de hidrógeno o
- un grupo alquilo más bajo

que comprende someter un derivado de etileno-imino-acil-amino-  
30 benzofenona con la formula



372823



5 en la que R<sub>1</sub> a R<sub>7</sub> son según se define arriba, a tratamiento térmico.

5<sup>a</sup>.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE BENZODIACEPINA, según la reivindicación 4<sup>a</sup>, en el que la etilenoimino-acil-amino-benzofenona se calienta bajo reflujo en presencia de un disolvente orgánico inerte.

6<sup>a</sup>.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE BENZODIACEPINA. según la reivindicación 5<sup>a</sup>, en el que el disolvente orgánico inerte es dimetilformamida o n-butanol.

7<sup>a</sup>.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE BENZODIACEPINA, según la reivindicación 4<sup>a</sup>, en el que la etilenoimino-acil-amino-benzofenona se calienta a aproximadamente 150 a 200°C en ausencia de un disolvente.

8<sup>a</sup>.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE BENZODIACEPINA.

20 Todo ello tal y como se describe en la presente memoria que consta de veintiseis hojas escritas a máquina.

Madrid, 23 de Octubre de 1.969

JOSE MARIA DEL CORRAL,