



CAS 4008/146

375486

SECCION TECNICA	
CLASE	C-07
SUBCLASE	D

PATENTE DE INVENCION

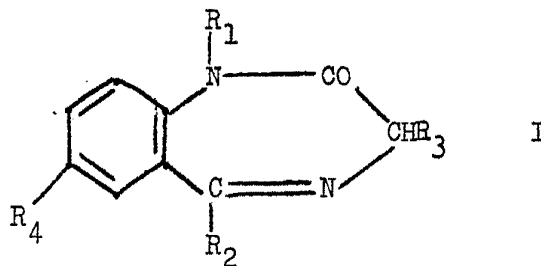
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZODIACEPINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparaci3n de derivados de benzodiacetina de la f3rmula general

5.



10.

en la que R1 significa hidr3geno, alquilo o dialquilamino-alquilo; R2 significa fenilo, halofenilo

POOR QUALITY



o piridilo; R_3 significa hidrógeno o el grupo $-COOR_6$ (donde R_6 significa alquilo o el catión de una base); y R_4 significa hidrógeno, halógeno o nitro.

Una modalidad preferida de realización se refiere

5. a la preparación de los compuestos de la fórmula general I en los que R_1 significa hidrógeno o metilo, R_2 significa fenilo, R_3 significa hidrógeno y R_4 significa cloro o nitro. Cuando R_2 representa un grupo halofenílico, se prefiere entonces 2-halofenilo. Cuando R_2 representa piridilo, se prefiere entonces 2-piridilo. En otra modalidad preferida, R_1 es un grupo dietilaminoetílico y R_2 es flúor. Particularmente preferida es la preparación de:

10. 7-cloro-5-fenil-1-metil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,
 15. 7-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y
 7-cloro-1-(dietilaminoetil)-1,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

20. La expresión "alquilo" que se emplea en esta descripción (sola o en combinación, como "alcoxilo") se refiere a los grupos de hidrocarburo con 1 a 4 átomos de carbono, tanto de cadena lineal como ramificados. La ex-



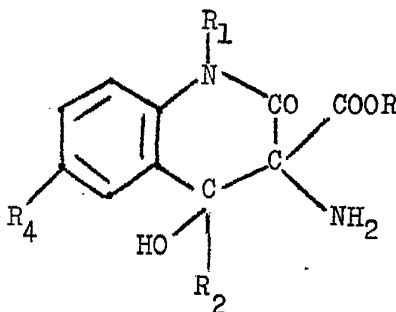
375486

presión "halógeno" abarca todos los cuatro halógenos, o sea flúor, cloro, bromo y yodo.

5. Ejemplos de bases de las que puede derivarse el catión en el significado R_6 de la fórmula I son los hidróxidos alcalinos (como el hidróxido sódico y similares), los hidróxidos alcalinotérreos (como el hidróxido cálcico y el hidróxido amónico), las aminas terciarias, etc.

10. El procedimiento de este invento se caracteriza por tratarse con un ácido o termicamente un compuesto de la fórmula general

15.



II

20. en la que

R_1 , R_2 y R_4 tienen el significado expuesto antes, mientras que R significa alquilo,



375486

y, si se quiere, saponificarse un compuesto de la fórmula I resultante, en el que R_3 signifique carboalcoxílo, y, si es preciso, descarboxilarse un compuesto así obtenido.

5. Los compuestos de la fórmula II pueden utilizarse también en forma de una sal de adición de ácido.

10. El tratamiento con ácido se efectúa convenientemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, como los hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, etcétera) y los hidrocarburos clorados (como el clorofor-
mo, el tetracloruro de carbono, etcétera). En esta reacción, la temperatura y la presión no son factores críticos y se actúa convenientemente a temperatura entre la del ambiente y la de reflujo de la mezcla reaccional, aunque puede recurrirse igualmente a temperaturas por debajo de
15. la del ambiente. Para la realización del procedimiento de este invento son ácidos apropiados los orgánicos y los inorgánicos; por ejemplo, ácidos alcanenrboxílicos como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, etcétera, ácidos aromáticos como el ácido benzoico, ácidos halohídricos como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el
20. ácido fosfórico, etcétera.

25. El ácido puede emplearse también en forma de una sal de ácido, como el clorhidrato de piridina. La cantidad de ácido no es crítica, pero debe evitarse la protonización completa del amino-nitrógeno en el material de parti-



375486

da. Con el empleo de ácido acético, éste puede servir también de disolvente.

5. Los compuestos de la fórmula II pueden transformarse también en compuestos de la fórmula I en los que R_3 significa carboalcoxilo por calentamiento en presencia o ausencia de un disolvente orgánico inerte.

10. En presencia de un disolvente orgánico inerte, la conversión puede efectuarse calentando a temperaturas entre 40° y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional; aunque los compuestos de la fórmula general II se calientan más convenientemente a temperaturas entre 100 y 200°C . En calidad de disolventes pueden emplearse en este caso los que se han indicado antes para el tratamiento con ácido.

15. Los compuestos de la fórmula I en que R_3 significa carboalcoxilo son conocidos y pueden saponificarse de manera conocida mediante tratamiento con ácidos o bases, como hidróxidos alcalinos (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, etcétera), hidróxidos alcalinotérreos, etanolamina o bases orgánicas terciarias (como la trietilamina y similares).
- 20.

Cuando se emplea un ácido como agente saponificante, puede ocurrir al mismo tiempo una descarboxilación.

25. Si el ensanchamiento del anillo se efectúa con empleo de un ácido acuoso, durante la reacción puede ya



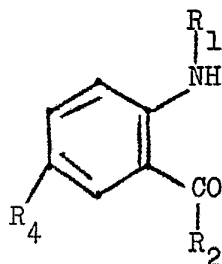
375486

producirse saponificación y descarboxilación y se llega di-
rectamente a compuestos de la fórmula I en los que R₃ signifi-
ca hidrógeno.

5. La descarboxilación de las sales 3-carboxílicas
resultantes se produce despacio con el reposo, más rapida-
mente con el calentamiento y espontáneamente con la acidi-
ficación.

Los compuestos de la fórmula II pueden prepararse
haciendo reaccionar una benzofenona de la fórmula general

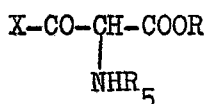
10.



III

15. donde

R₁, R₂ y R₄ tienen el mismo significado que antes, con
un compuesto de la fórmula general



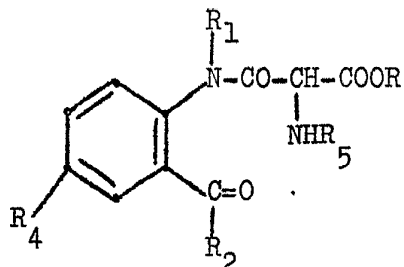
IV

20.

donde R tiene el mismo significado que antes;
X significa halógeno; y R₅ significa un grupo
carbobenzoxílico,

y tratando un compuesto resultante, de la fórmula general

375486

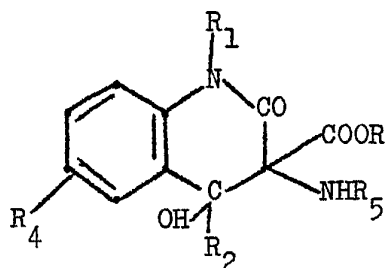


V

donde R, R₁, R₂, R₄ y R₅ tienen el mismo significado que antes,

con un ácido halohídrico (como el ácido bromhídrico) y ácido acético glacial; o bien tratando este compuesto con una base y tratando un compuesto resultante, de la fórmula general

10.



VI

donde R, R₁, R₂, R₄ y R₅ tienen el mismo significado que antes,

con un ácido halohídrico.

20.

La conversión de un compuesto de la fórmula V en un compuesto de la fórmula VI puede realizarse con bases orgánicas (como trietilamina, piridina, alcoholatos

375486



como el alcoholato sódico, etcétera) o con bases inorgánicas (como carbonato potásico, etcétera).

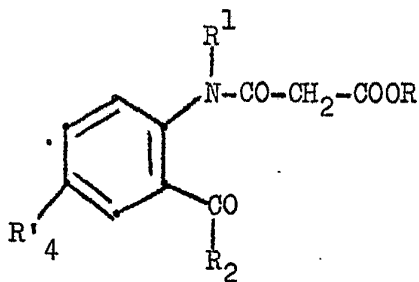
Los compuestos de la fórmula II pueden prepararse además haciendo reaccionar una benzofenona de la fórmula III en la que R₄ signifique hidrógeno o halógeno con un compuesto de la fórmula general

5.



donde R y X tienen el mismo significado que antes, nitrando o nitrosando un compuesto resultante, de la fórmula general

10.



VIII

15.

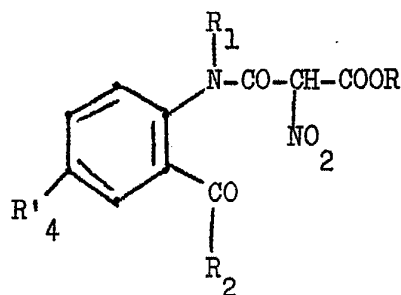
donde R₁, R₂ y R tienen el mismo significado que antes, mientras que R'₄ significa hidrógeno o halógeno,

y reduciendo un compuesto resultante, de la fórmula general

375486

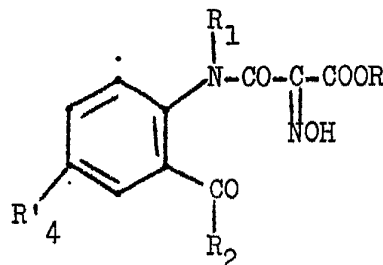


5.



IXa

ó



IXb

donde R_1 , R_2 , R'_4 y R tienen el mismo significado que antes.

10.

La reacción de una benzofenona de la fórmula III con un semihaluro de éster malónico de la fórmula VII se efectúa de conveniencia en un disolvente orgánico inerte; como los hidrocarburos (por ejemplo, benceno o tolueno), los hidrocarburos clorados (como el cloruro de metileno), los éteres (como el dioxano), etcétera, y a temperaturas entre -40°C y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

15.

Por otra parte, puede actuarse en presencia o ausencia de un aceptor de ácido. Aceptores de ácido apropiados son, por ejemplo, los bicarbonatos (como el bicarbonato sódico), los carbonatos (como el carbonato sódico) la trietilamina, etcétera.

20.

La nitración o nitrosación de un compuesto de la fórmula VIII se efectúa convenientemente con ácido nítrico o un nitrito en solución ácida (por ejemplo,



375486

- nitrito sódico en ácido acético glacial) y a la temperatura ambiente, aunque también pueden utilizarse temperaturas por encima y por debajo de la del ambiente. En calidad de disolvente se emplean de ordinario el ácido acético glacial o este ácido en mezcla con hidrocarburos (como benceno o tolueno) o con hidrocarburos clorados (como el cloruro de metileno y similares).
- 5.

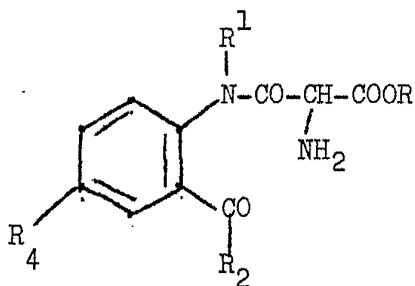
- La reducción de compuestos de la fórmula IXa o IXb puede efectuarse, por ejemplo, con zinc en ácido acético glacial o cloruro de amonio. La reacción se desarrolla convenientemente en un disolvente orgánico inerte, como los hidrocarburos (por ejemplo, benceno o tolueno), los hidrocarburos clorados (como el cloruro de metileno), los éteres (como el dioxano), los alcoholes (como el metanol y el etanol), etcetera, y a temperaturas entre 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. Es de suponer que esta reacción se desarrolla pasando por un producto intermedio de hidroxilamina formado intermediariamente.
- 10.
- 15.

20. Los compuestos de la fórmula II pueden hallarse presentes parcialmente en forma de los respectivos compuestos abiertos isómeros, de la fórmula general

= II =



375486



5.

donde R, R₁, R₂ y R₄ tienen el mismo significado que antes.

10. Los compuestos de la fórmula II pueden ser convertidos también en los respectivos compuestos de la fórmula I sin aislarlos de la mezcla reaccional.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento del invento. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.



375486

EJEMPLO 1

5. Se calentaron en reflujo durante tres horas 0,5 g de 3-amino-3-carbometoxi-6-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina en 20 cc de benceno absoluto y 2 cc de ácido acético glacial. Después de la evaporación en vacío, se recristalizó en cloruro de metileno/metanol el residuo cristalino y se obtuvo el 3-carboxilato de metil-7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 224-226°.

10. De manera análoga se obtuvo a partir de 3-amino-3-carboetoxi-6-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, el 3-carboxilato de etil-7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina.

El material de partida puede prepararse así:

15. Se trata con 12,6 g de pentacloruro de fósforo una suspensión, enfriada hasta -20°, de 16 g de 2-carbometoxi-N-(benciloxicarbonil)-glicina en 100 cc de cloruro de metileno seco, y se agita durante 30 minutos a temperatura de -20° a -10°; añadiéndose luego a la solución límpida 9,8 g de 5-cloro-2-metilamino-benzofenona.

20. A continuación, a 0-5°, agitando energicamente y en el curso de 15 minutos, se instilan 200 cc de solución acuosa de carbonato sódico al 10%. Después de la instilación, se prosigue agitando la mezcla reaccional



375486

- durante 15 minutos a 10-15° se separa la fase de cloruro de metileno, se la lava con solución saturada de bicarbonato sódico, se la seca sobre sulfato sódico anhidro y se la evapora obteniéndose una resina ligeramente amarilla de 2'-benzoil-2-[(benciloxicarbonil)-amino]-2-carbometoxi-4'-cloro-N-metil-acetanilida bruta. Una solución de 7,5 g de esta resina en 40 cc de metanol absoluto se trata con 0,2 cc de trietilamina y se deja reposar durante 18 horas a la temperatura ambiente. Luego se separa por succión el producto cristalizado, se le lava con metanol y se le seca en vacío. La recrystalización del residuo en cloruro de metileno/hexano da 3-[(benciloxicarbonil)amino]-3-carbometoxi-6-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, de punto de fusión 177-180°C.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 10 g de la 3-[(benciloxicarbonil)-amino]-3-carbometoxi-6-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina se disuelven en una mezcla de 50 cc de cloruro de metileno y 50 cc de ácido acético glacial y se trata la solución con 40 cc de ácido bromhídrico en ácido acético glacial (al 30% aproximadamente). Después de una noche de reposo a la temperatura ambiente, se concentra en vacío, lo que da en forma cristalina el bromhidrato de 3-amino-3-carbometoxi-6-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. Se suspende este bromhidrato en éter, se le separa por succión, se le lava con éter y se le seca, lo que da producto puro,



375486

con punto de fusión de 143-147° (descomposición).

5. Para preparar la base, se divide el bromhidrato entre cloruro de metileno y solución acuosa de carbonato sódico. La fase orgánica se seca y concentra. Se cristaliza el residuo en éter, lo que da 3-amino-3-carbometoxi-6-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, de punto de fusión 125-128°C.

10. De manera análoga puede prepararse, partiendo de la 2-carboetoxi-N-(benciloxicarbonil)-glicina, la 3-amino-3-carboetoxi-6-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, de punto de fusión 150-152°C.

EJEMPLO 2

15. Se calientan en reflujo durante 20 horas 361 mg de 3-amino-3-carbometoxi-6-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina en 10 cc de ácido acético al 80%. Se evaporó en vacío la mezcla reaccional se distribuyó el residuo entre ácido clorhídrico 2-n y éter. Se extrajo otra vez la fase etérea con ácido clorhídrico 2-n y se lavó con éter. La solución acuosa se alcalinizó con amoniaco y se la extrajo por tres veces con cloruro de metileno. Se secaron los extractos de cloruro de metileno sobre sulfato sódico y se concentraron. Después de cebar, del residuo cristalizó 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,

20.

25.

375486

- 15 -

de punto de fusión 127-129°C.



EJEMPLO 3

375486

5. Se calentó en reflujo durante 4 horas en 20 cc de benceno y en presencia de 2 cc de ácido acético glacial 1 g de 3-amino-3-carbometoxi-6-cloro-4-hidroxi-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina. Después de concentrar en vacío, se cristalizó el residuo en cloruro de metileno/metanol, lo que dió 3-carboxilato de metil-7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de fusión 217-219°C.
- 10.

El material de partida puede prepararse así:

15. A una suspensión, enfriada hasta -20°, de 16 g de 2-carbometoxi-N-(benciloxicarbonil)-glicina en 100 cc de cloruro de metileno se añaden 12,6 g de pentacloruro de fósforo. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura de -20° a -10°, se introducen 9,3 g de 2-amino-5-cloro-benzofenona. Con agitación enérgica, se añaden 100 cc de solución de carbonato sódico al 10% y se prosigue agitando a 5-10° por 30 minutos. Luego se separa la fase de cloruro de metileno, se la lava con solución de bicarbonato, se la seca sobre sulfato sódico y se la concentra. La cristalización del residuo en metanol da 2'-benzoil-2-carbometoxi-2-[(benciloxicarbonil)-amino]-4'-cloro-acetanilida, que después de recristalización en metanol funde a 110-112°.
- 20.

25. A una solución de 5 g de 2'-benzoil-2-[(bencilo-



375486

- xicarbonil)-amino]-2-carbometoxi-4'-cloro-acetanilida en 30 cc de cloruro de metileno y 30 cc de ácido acético glacial se añaden 20 cc de una solución al 30% de ácido bromhídrico en ácido acético glacial. Después de 16
5. horas de reposo a la temperatura ambiente, se concentra en vacío la mezcla reaccional y se distribuye el residuo entre agua y éter. Se lava con éter la fase acuosa y se la alcaliniza con solución de carbonato sódico al 10%. Luego se extrae con cloruro de metileno la base segregada.
10. Los extractos de cloruro de metileno se secan sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. El residuo, cristalizado en éter, da 3-amino-3-carbometoxi-6-cloro-4-hidroxi-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, de punto de fusión 162-167°C. Después de recristalización en
15. cloruro de metileno/metanol/éter, el producto funde a 168-170°C.

EJEMPLO 4

- Se agitaron a 60°C durante 4 horas 50 g de 3-amino-3-carboetoxi-6-nitro-4-hidroxi-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (bruta) en una mezcla de 400 cc de tolueno absoluto y 160 cc de ácido acético glacial. El
20. producto cristalizado se separó por filtración y se lavó con tolueno, lo que dió 3-carboxilato de etil-2,3-dihidro-7-nitro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, de punto de
25. fusión 245° (descomposición). De las aguas madres puede hacerse cristalizar más producto mediante evaporación en

375486

375486



vacío y cristalización en etanol.

El material de partida puede prepararse así:

- Se añaden 47 g de pentacloruro de fósforo a una suspensión, enfriada hasta -20°C , de 74 g de 2-carboe-
5. toxi-4-(benciloxicarbonil)-glicina en 400 cc de cloruro de metileno. Se agita la mezcla reaccional a -20°C por 2 horas y luego se introducen 58 g de 2-amino-5-nitro benzofenona y 2 cc de dimetilformamida en 150 cc de cloruro de metileno. Con agitación enérgica se evapora
10. ($\sim 70^{\circ}\text{C}$) el cloruro de metileno. Se extrae el residuo con cloruro de metileno/solución de carbonato sódico al 10%, se seca sobre sulfato magnésico la fase de cloruro de metileno y se la concentra. La resina amarilla se agita, por dos horas y a la temperatura ambiente, en
15. 200 cc de ácido bromhídrico/ácido acético (al 30%) y se concentra en vacío. Cristalizando en etanol/éter una muestra analítica, se obtiene el bromhidrato de 3-amino-3-carboetoxi-6-nitro-4-hidroxi-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, de punto de fusión 188° (descomposición).
20. Para preparar la base, se distribuye la mezcla bruta entre éter y agua y se la extrae tres veces con éter. Se alcaliniza la fase acuosa con solución de carbonato sódico al 10% y se la extrae con cloruro de metileno. Luego se seca y se concentra la fase orgánica
25. y se pasa el residuo directamente a la elaboración ulterior.

EJEMPLO 5

5. Se recubrió con 100 cc de solución saturada de bicarbonato sódico una solución de 23 g de 2-amino-5-cloro-benzofenona en 200 cc de cloruro de metileno. A 0-5° y con agitación enérgica, se instilaron 19,3 g de cloruro de 2-carboetoxi-acétilo. Terminada la instilación, se prosiguió agitando la mezcla reaccional por 10 minutos más. Luego se separó la fase de cloruro de metileno, se la lavó con solución de bicarbonato, se la secó sobre sulfato sódico y se la concentró. El residuo se
10. cristalizó de éter/hexano por enfriamiento hasta -10°. Después de separar por succión y secar en vacío, se obtuvo 4'-cloromalonanilato de etil-2'-benzoilo, incoloro y con punto de fusión de 54-55°.

15. A) Se trató a 20° con 30 cc de ácido nítrico fumante (al 98 %) una solución de 34,6 g del 4'-cloro-malonanilato de etil-2'-benzoilo en 250 cc de ácido acético glacial. Después de 2 1/2 horas de reposo a la temperatura ambiente, se virtió la mezcla reaccional en 1 litro de agua. Se separó la resina precipitada, se lavó ésta con agua y
20. se la disolvió en éter. La solución etérea se extrajo varias veces con solución saturada de bicarbonato y los extractos, lavados con éter, se acidificaron con ácido clorhídrico. Se extrajo con cloruro de metileno el compuesto nitro segregado y se secaron los extractos sobre
25. sulfato sódico. Estos extractos, después de la concen-



tración, dieron una resina amarilla de 4'-cloro-2-nitro-malonanilato de etil-2'-benzoílo, que se pasó directamente a la reacción ulterior.

5. Se trató consecutivamente con 2 cc de ácido acético glacial y 2 g de zinc en polvo una solución de 2 g del 4'-cloro-2-nitro-malonanilato de etil-2'-benzoílo bruto en 50 cc de cloruro de metileno y, después de la reacción intensamente exotérmica (reflujo del disolvente), se prosiguió la agitación por 10 minutos todavía. A continuación se filtró, se concentró el filtrado, se disolvió el residuo en 70 cc de benceno, se le trató con 2 cc de ácido acético glacial y se calentó por 2 horas en reflujo. Se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico la mezcla reaccional, se la secó sobre sulfato sódico y se la concentró. La cristalización del residuo en alcohol dió 3-carboxilato de etil-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 288-290°. De las aguas madres puede obtenerse más 3-carboxilato de etil-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 10.
- 15.
- 20.

- B) Se instiló una solución de 50 g de nitrito sódico en una solución de 34,6 g de 4'-cloro-malonanilato de etil-2'-benzoílo en 250 cc de ácido acético glacial. Después de 1 1/2 horas de agitación a la temperatura ambiente, se separó por succión la oxima cristalizada, se la lavó con agua y se la secó en vacío. Se obtuvo 2-oxima de etil-2'-benzoil-4'-cloro-mesoxalanilato, de punto
- 25.



de fusión 98-105°. **375486**

Instilando en el filtrado agua, con agitación, se hizo cristalizar todavía más oxima.

5. El producto bruto consta, según el cromatograma de capa delgada, de una mezcla de las dos oximas estereoisoméricas. Estas se pueden separar por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20% en cloruro de metileno. El isómero eluido primeramente funde, después de cristalización en alcohol/agua, a 115-117°. La oxima eluida más tarde muestra, después de cristalización en éter/hexano, un punto de fusión de 131-132°.

15. Se trató con 2 g de polvo de zinc una solución de 2 g de 2-oxima de etil-2'-benzoil-4'-cloromesoxalanilato en 40 cc de cloruro de metileno. Agitando, se instilaron en el curso de 5 minutos 4 cc de ácido acético glacial, y después de la instilación se agitó la mezcla reaccional por una hora a la temperatura ambiente. A continuación se filtró la mezcla reaccional y se concentró el filtrado. Se calentó en reflujo el residuo en 20 cc de benceno y 2 cc de ácido acético glacial, durante 2 horas. Se lavó la mezcla reaccional con solución de carbonato sódico al 10%, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La cristalización del residuo en alcohol dio 3-carboxilato de etil-7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona, de punto de fusión 232-234°.



375486

De las aguas madres cristalizó todavía más material.

EJEMPLO 6

5. A 0°, se instilaron 39,2 g de cloruro de 2-carboetoxi-acetilo en una solución de 49,2 g de 5-cloro-2-metilamino-benzofenona en 400 cc de cloruro de metileno. Al cabo de 30 minutos se añadieron a 0-5°, con agitación vigorosa y en el curso de 15 minutos, 400 cc de solución saturada de bicarbonato. Se separó la fase orgánica, se la lavó con solución de bicarbonato y con agua, se la secó sobre sulfato sódico y se la concentró en vacío. El residuo, cristalizado en éter/hexano, dio cristales incoloros de malonanilato de étil-2'-benzoil-4'-cloro-N-metilo, con punto de fusión de 98-100°.
- 10.
15. A) Se trató con 30 cc de ácido nítrico fumante (al 98 %) una solución de 36 g de malonanilato de etil-2'-benzoil-4'-cloro-N-metilo en 250 cc de ácido acético glacial y, después de 2 horas de reposo a la temperatura ambiente, se virtió la mezcla reaccional en 1 litro de agua. Se separó la resina, se la lavó con agua y se la disolvió en benceno. Se lavó con agua la solución bencénica, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo resinoso de malonanilato de etil-2'-benzoil-4'-cloro-2-nitro-N-metilo pasó directamente a la reacción ulterior.
- 20.
25. A una solución de 2 g de malonanilato de etil-2'-benzoil-4'-cloro-2-nitro-N-metilo y 2 cc de ácido acético



- glacial en 50 cc de cloruro de metileno se añadieron con agitación 2 g de polvo de zinc. Después de la reacción exotérmica, se agitó la mezcla reaccional durante 10 minutos, se filtró y se concentró. Luego se disolvió el
5. residuo en benceno y se extrajo la solución por tres veces con ácido clorhídrico 2-n. Los extractos, vueltos a lavar con éter, se alcalinizaron con solución de carbonato sódico al 10% y las bases que se separaron se extrajeron con cloruro de metileno.
10. Se secaron los extractos sobre sulfato sódico, se concentraron y se disolvió el residuo en 20 cc de benceno. Luego de añadir a la solución 2 cc de ácido acético glacial, se la calentó en reflujo por 2 horas. La solución enfriada se lavó con solución de carbonato sódico,
15. se secó sobre sulfato sódico y se concentró. Cristalizando en alcohol el residuo resultante, se obtuvo 3-carboxilato de etil-7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 196-199°.
- B)
20. Se trató con una solución de 25 g de nitrito sódico en 50 cc de agua una solución de 18 g de malonanilato de etil-2'-benzoil-4'-cloro-N-metilo en 125 cc de ácido acético glacial y se instilaron en la mezcla reaccional, agitada, 10 cc de ácido sulfúrico concentrado. Después de agitar la mezcla reaccional a la temperatura ambiente por
25. 2 horas, se hizo cristalizar el producto por adición de agua, se le separó por succión y se le secó en vacío. Se



375486

obtuvo 2-oxima de etil-2'-benzoil-4'-cloro-N-metil-meso-xalanilato, con punto de fusión de 196-198°. La oxima pura, recristalizada en benceno/acetato de etilo, fundió a 203-205°.

5. A una solución de 2 g de la 2-oxima de etil-2'-benzoil-4'-cloro-N-metil-mesoxalanilato en 40 cc de cloruro de metileno se añadieron 2 g de polvo de zinc. Agitando, se instilaron en el curso de 5 minutos 4 cc de ácido acético glacial y, después de la adición, se prosiguió la agitación de la mezcla reaccional durante 30 minutos, a la temperatura ambiente. Luego se filtró la mezcla reaccional, se la concentró y se calentó el residuo en reflujo durante 2 horas, en 20 cc de benceno y 2 cc de ácido acético glacial. A continuación se lavó la solución bencénica con solución de carbonato sódico al 10 %, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La cristalización del residuo en alcohol/éter dio 3-carboxilato de etil-7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 195-197°.
- 10.
- 15.

20. EJEMPLO 7

- Se agitaron a 60°, por 2 horas, 1,6 g de carboxilato de etil-3-amino-1,2,3,4-tetrahidro-4-hidroxi-6-cloro-2-oxo-4-(6-fluorofenil)-3-quinolina en 40 cc de tolueno y 8 cc de ácido acético glacial. Luego se destilaron el tolueno y el ácido acético glacial y se disol-
- 25.



- vió el residuo en cloruro de metileno. Se extrajo la solución con carbonato sódico al 10% y el extracto de cloruro de metileno se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, se concentró y se cromatógrafio en 40 g de gel
5. de sílice (0,05-0,2 mm), utilizando como eluente cloruro de metileno/acetato de etilo (10:1). Se obtuvo 3-carboxilato de etil-7-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepina, fundente a 193-194^o (descomposición).
10. El material de partida puede prepararse así:
- A una suspensión de 17 g de 2-carboetoxi-N-(benziloxicarbonil)-glicina en 150 cc de cloruro de metileno, enfriada hasta -20^o, se añaden 12,5 g de pentacloruro de fósforo. Se agita la mezcla reaccional a -20^o hasta alcanzar la disolución completa (1/2 hora aproximadamente) y
15. luego se añaden 12,5 g de 5-cloro-2-amino-2'-fluoro-benzofenona en 100 cc de cloruro de metileno y a continuación, a gotas, 100 cc de carbonato sódico acuoso (al 10%) mientras se agita enérgicamente. Se prosigue la agitación por 2.1/2 horas aproximadamente y se deja que la
20. temperatura suba hasta la del ambiente, mientras se mantiene el pH a 7-8 por medio de carbonato sódico sólido. Luego se diluye la mezcla reaccional con agua y con cloruro de metileno y se separa la fase metilénica, se lava con
25. agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. El residuo, cristalizado en etanol/éter y recristalizado en etanol, da 4'-cloromalonanilato de etil-2-[1-(benziloxi)-



375486

-formamido]-2'-(o-fluorofenilo), fundente a 106-107°.

- Se suspenden en 15 cc de ácido acético/HBr (al 30-33%) 5 g de 4'-cloromalonanilato de etil-2-[1-(benzoi-loxi)-formamido]-2'-(o-fluorobenzoiilo) y se agita la sus-pensión por 1 a 2 horas a la temperatura ambiente, hasta obtener la disolución completa. Luego se vierte la mez-cla reaccional en 30 cc de una mezcla de hidróxido só-dico 2-n y hielo. Se extrae la mezcla reaccional con cloruro de metileno, se la seca sobre sulfato magnésico,
5. se filtra y se evapora. El residuo se deja cristalizar del etanol en un refrigerador, durante una noche. Se ob-tiene carboxilato de etil-3-amino-1,2,3,4-tetrahidro-4-hidroxi-6-cloro-2-oxo-4-(o-fluorofenil)-3-quinolina, fundente a 169-170° (descomposición).
- 10.
15. EJEMPLO 8
- Se agitan a la temperatura ambiente, por una no-che, 22,2 g de carboxilato de etil-3-amino-4-(o-fluorofe-nil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-hidroxi-2-oxo-6-nitro-3-quinoli-na en 400 cc de tolueno y 100 cc de ácido acético glacial y luego se calienta a 100° y con agitación por 1/2 hora. Se destilan el tolueno y el ácido acético glacial y se reparte el residuo entre cloruro de metileno y bicarbona-to sódico acuoso. Se seca sobre sulfato magnésico la fase de cloruro de metileno, se la filtra y se la concen-tra. El producto así obtenido se purifica en una columna de 500 g de gel de sílice (0,005-0,1 mm), empleando como
- 20.
- 25.



- eluyente en primer lugar el cloruro de metileno y luego una mezcla de cloruro de metileno y acetato de etilo (10:1). Se obtiene 3-carboxilato de etil-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-7-nitro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepina,
5. fundente a 201° (descomposición).

El material de partida puede prepararse así:

- Se añaden 30,8 g de pentacloruro de fósforo a una suspensión, enfriada hasta -20°, de 42 g de 2-carboetoxi-N-(benziloxicarbonil)-glicina en 150 cc de cloruro de metileno anhidro. Se agita la mezcla reaccional por 1/2 hora aproximadamente, hasta obtener la disolución completa. Se añaden luego 25 g de 5-nitro-2-amino-2'-fluorobenzofenona en 150 cc de cloruro de metileno anhidro y 3 gotas de dimetilformamida anhidra. Se evapora la mezcla reaccional a 40-50° en un evaporador giratorio y se distribuye el residuo entre cloruro de metileno y una solución al 10% de bicarbonato sódico, a 0°. Se separa la fase de cloruro de metileno, se la lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra.
- 10.
- 15.
20. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice utilizando cloruro de metileno como eluyente. Después de la cristalización en éter/etanol, se obtiene 4'-nitromalonanilato de etil-2-[1-(benzoiloxi)-formamido]-2'-(o-fluorobenzoilo), fundente a 104°.
25. Se agitan a la temperatura ambiente 56 g del 4'-nitromalonanilato de etil-2-[1-(benzoiloxi)-formamido]-



375486

- 2'-(o-fluorobenzoilo) en 120 cc de ácido acético glacial/HBr (al 30-33%), por 1/2 hora aproximadamente, hasta que cesa el desprendimiento de gas. Luego se concentra la mezcla reaccional en un evaporador giratorio y se reparte el residuo (tres veces) entre agua y éter. Se alcaliniza la fase acuosa con una solución al 10 % de bicarbonato sódico y se la extrae con cloruro de metileno. El extracto de cloruro de metileno se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra. El residuo, cristalizado en éter, da carboxilato de etil-3-amino-4-(o-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-hidroxi-2-oxo-6-nitro-3-quinolina, fundente a 163° (descomposición).
- 5.
- 10.

EJEMPLO 9

- Se disuelven en agua 2 g de carboxilato de etil-3-amino-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-4-hidroxi-2-oxo-4-(2-piridil)-3-quinolina, se alcaliniza la solución con carbonato sódico y se la extrae con cloruro de metileno. La fase de cloruro de metileno se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra. El residuo se disuelve en 10 cc de tolueno y 10 cc de ácido acético glacial y se agita a 60° por 1.1/2 horas. Luego se concentra la mezcla reaccional y se reparte el residuo entre cloruro de metileno y carbonato sódico. La fase de cloruro de metileno se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra. El residuo, lavado con éter y recristalizado en acetato de etilo,
- 15.
- 20.
- 25.



da 3-carboxilato de etil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-7-bromo-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepina, fundente a 224-225°.

5. Se disuelven en 1 cc de etanol, con calentamiento, 10 mg del 3-carboxilato de etil-5-(2-piridil)-2,3-dihidro-7-bromo-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepina y se añaden 2 gotas de hidróxido sódico 2-n. Se calienta la mezcla reaccional a 80° por 2 minutos y luego se añaden cloruro de metileno y una pequeña cantidad de ácido acético glacial (como amortiguador). Se sacude la mezcla reaccional con
10. agua, se separa la fase de cloruro de metileno, se la seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra. El residuo, cristalizado en éter, da 7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 254-255°.

El material de partida puede prepararse así:

15. A una suspensión de 2,81 g de 2-carboetoxi-N-(benciloxicarbonil)-glicina en 20 cc de cloruro de metileno se añaden 2,81 g de pentacloruro de fósforo, a -20°. Se agita la mezcla reaccional hasta obtener la disolución completa y se agregan entonces 2,5 g de 2-(5-bromo-2-amino)-
20. benzoil-piridina en 40 cc de cloruro de metileno. Se agita la mezcla reaccional con una solución al 10% de carbonato sódico, a 0° y por unas 2 horas. Se separa la fase de cloruro de metileno, se la lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra. El
25. residuo, cristalizado en etanol, da carbamato de bencil-6-bromo-3-(etoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-hidroxi-2-oxo-4-(2-piridil)-3-quinolina, fundente a 204-208°.

375486



5. Se agitan a la temperatura ambiente 1,5 g del carbamato de bencil-6-bromo-3-(etoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-hidroxi-2-oxo-4-(2-piridil)-3-quinolina en 10 cc de ácido acético/HBr (al 30-33%), por una hora, y luego se concentra. Se lava el residuo repetidamente y a fondo con éter anhidro y luego se decanta, lo que da dibromhidrato de carboxilato de etil-3-amino-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-4-hidroxi-2-oxo-4-(2-piridil)-3-quinolina, fundente a 220° (descomposición).
10. EJEMPLO 10
15. Se agitó a -20°, por 1/2 hora, una mezcla de 2,7 g de carboxilato de etil-3-amino-1,2,3,4-tetrahidro-4-hidroxi-6-cloro-2-oxo-4-(o-fluorofenil)-3-quinolina, 15 cc de dimetilformamida y 0,8 g de metóxido sódico y luego se enfrió la mezcla reaccional hasta -40°. Se le añadieron 1,5 g de cloruro de dietilaminoetilo y se agitó la mezcla a -40° por una hora. Luego se dejó subir la temperatura hasta la del ambiente, se agitó a esta temperatura la mezcla reaccional durante una hora, se la vertió en agua helada y se extrajo con cloruro de metileno. Se secó la fase de cloruro de metileno sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. Luego se disolvió el residuo en benceno y se extrajo por dos veces con ácido clorhídrico 2-n. Se separó la capa ácida, se la alcalinizó con carbonato sódico y se la extrajo con cloruro de metileno. Se secó la capa orgánica sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró, con lo que se obtuvo car-
- 20.
- 25.

375486

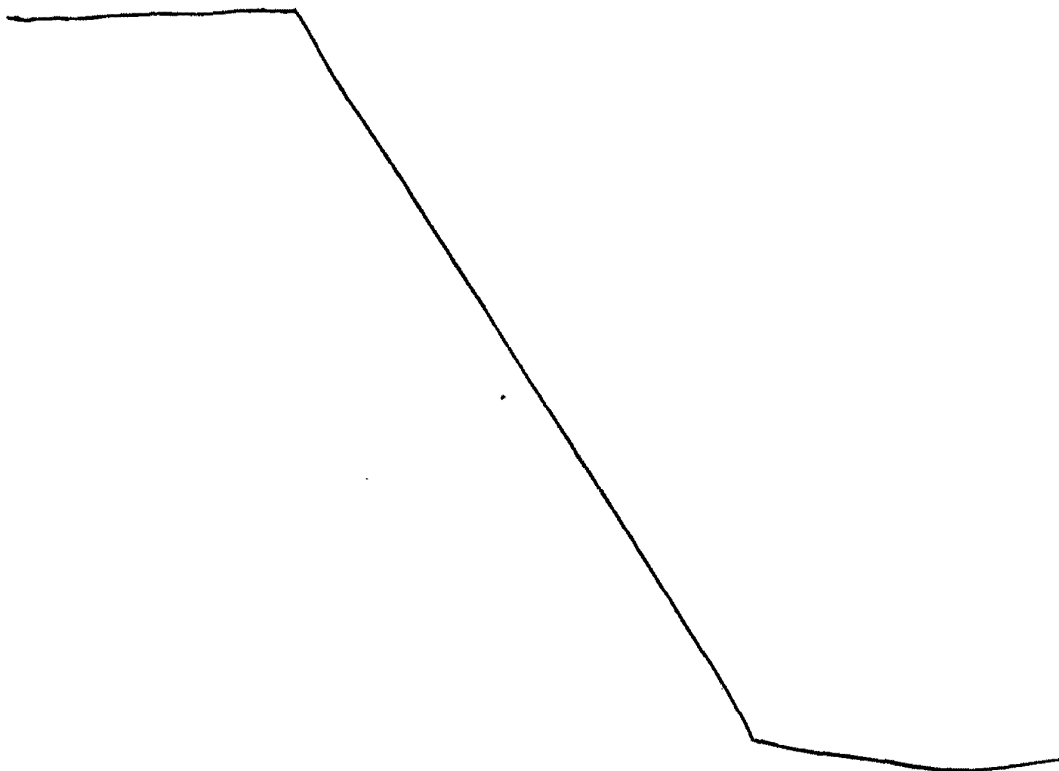


- boxilato de etil-1-(2-dietilaminoetil)-3-amino-1,2,3,4-tetrahidro-4-hidroxi-6-cloro-2-oxo-4-(o-fluorofenil)-3-quinolina, en forma de un aceite. Este aceite se purificó en una columna de gel de sílice (30 g de SiO₂; eluente: cloruro de metileno/acetato de etilo).
5. Espectro molecular: masa 477 (ion molecular)
Espectro infrarrojo: -CO-éster: 1744 cm⁻¹
-CO-amida: 1679 cm⁻¹.
10. Se calentó a 70° por 4 horas una mezcla de 1 g del carboxilato de etil-1-(2-dietilaminoetil)-3-amino-1,2,3,4-tetrahidro-4-hidroxi-6-cloro-2-oxo-4-(o-fluorofenil)-3-quinolina en 3,5 cc de tolueno y 3,5 cc de ácido acético, se concentró la mezcla reaccional en un evaporador giratorio, se alcalinizó el residuo con unos 20 cc de solución al 10% de carbonato sódico y se extrajo con cloruro de metileno. Se secó la capa orgánica sobre sulfato magnésico, se la filtró, se la concentró y se purificó en una columna de gel de sílice (100 g de gel de sílice; eluente: acetona), lo que dio 3-carboxilato de
15. etil-7-cloro-1,3-dihidro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(o-fluorofenil)-2-oxo-2H-1,4-benzodiazepina.
20. Espectro infrarrojo: -CO-éster: 1769 cm⁻¹
-CO-amida: 1685 cm⁻¹
Espectro molecular: 459 de masa molecular
25. Espectro de resonancia magnética molecular: singlete para protón en posición 3 a 4,5 ppm.

375486

EJEMPLO 11

- Se añadió despacio a 15 cc de piridina 1 cc de ácido clorhídrico 5-n en éter y en esta mezcla se disolvió lentamente 1 g de carboxilato de etil-3-amino-1,2,3,4-tetrahidro-4-hidroxi-6-cloro-2-oxo-4-(o-fluorofenil)-3-quinolina. Se calentó la mezcla reaccional a 100° por una hora y se la concentró. Luego se disolvió el residuo en cloruro de metileno y se lavó la solución con agua a la que se habían añadido unas gotas de ácido clorhídrico 2-n. Se secó la capa orgánica sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. La cristalización en éter dio 3-carboxilato de etil-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-2-oxo-7-cloro-1H-1,4-benzodiazepina, ^{de}punto de fusión 193-194°.
- 5.
- 10.



375486

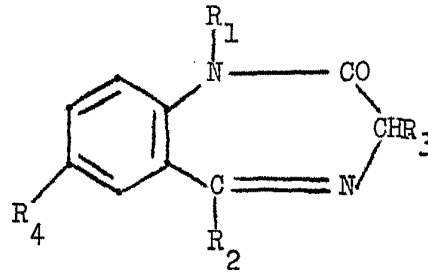


REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 638/69 del 17.1.69 y 6056/69 del 22.4.69.

5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina de la fórmula general

10.

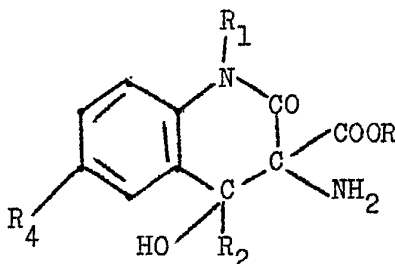


15. en la que R_1 significa hidrógeno, alquilo o dialquilamino-alquilo; R_2 significa fenilo, halofenilo o piridilo; R_3 significa hidrógeno o el grupo $-COOR_6$ (donde R_6 significa alquilo o el catión de una base); y R_4 significa hidrógeno, halógeno o nitro,

20. caracterizado por tratarse con un ácido o térmicamente un compuesto de la fórmula general



375486



5. en la que R_1 , R_2 y R_4 tienen el mismo significado que antes; mientras que R significa alquilo, y, si se quiere, saponificarse, un compuesto obtenido de la fórmula I en la que R_3 signifique carboalcoxilo, y, si es necesario, descarboxilarse un compuesto así obtenido.
10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que R_2 representa fenilo o 2-halofenilo.
3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por usarse, en calidad de ácido, el ácido acético.
15. 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por efectuarse el tratamiento térmico en presencia de un disolvente orgánico inerte.



5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por efectuarse el tratamiento térmico a temperatura entre 100 y 200°C.

5. 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por utilizarse en forma de una sal de adición de ácido el material de partida.

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por prepararse 7-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10. 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por prepararse 7-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15. 9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por prepararse 7-cloro-1,3-dihidro-1-dietilaminoetil-5-(2-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

10. Procedimiento para la preparación de derivados de benzodiazepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 34 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 16 de Enero de 1970

p.a.

JAMIE BERNIN
SECRETARY