

384606

RAN 4008/159 k

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>P.07C</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>A</u> <u>K</u>

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

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

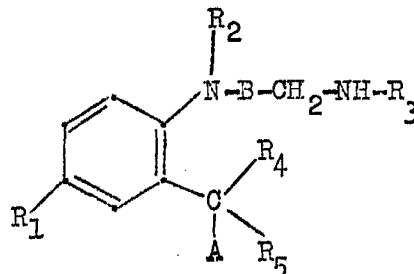
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a derivados de diarilmetano y a un procedimiento para prepararlos.

Los derivados de diarilmetano proporcionados por este invento son compuestos de la fórmula general

5.



I

10.

en la que R₁ representa halógeno, nitro o trifluorometilo; R₂ representa hidrógeno, al



- quilo inferior, hidroxialquilo inferior o dialquilaminoalquilo inferior; R_3 representa hidrógeno o alcoxicarbonilo inferior; R_4 y R_5 representan por si solos alcoxilo inferior o, juntos, alquilendioxilo inferior o, cuando R_3 significa alcoxicarbonilo inferior, representan juntos un grupo oxo; A representa fenilo, halofenilo o piridilo; y B representa un grupo de carbonilo o de metileno,
- 5.
10. y las sales de adición de ácido de los compuestos que sean básicos.

- Del modo como se usa en esta descripción, la expresión "alquilo inferior" denota un grupo hidrocarbúrico de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono (como metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, etc.).
15. La expresión "hidroxialquilo inferior" denota grupos alquílicos que contienen 2 o 3 átomos de carbono, los cuales están substituidos por un grupo hidroxílico (como 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, etc). La expresión "dialquilaminoalquilo inferior" denota grupos alquilénicos que contienen 2 o 3 átomos de carbono, los cuales llevan un átomo de nitrógeno substituido por dos grupos alquílicos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono (como, por ejemplo, dietilaminoetilo, dimetilaminopropilo, etc.).
20. La expresión "alcoxilo inferior" denota un grupo alcoxílico que contiene de 1 a 4 átomos de carbono (como, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, etc). La expresión "alcoxicarbonilo inferior" denota un grupo alcoxicarbonílico en el que la fracción molecular alcoxílica tiene el significado que se ha expuesto
- 25.

384606



antes. La expresión "alquilendioxilo inferior" denota un grupo de la fórmula -O-alquileno-O- en el que el grupo alquilénico es de cadena lineal o ramificada y contiene de 2 a 6 átomos de carbono. La expresión "hidroxialcoxilo inferior" denota un grupo alcoxílico que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, el cual está substituido por un grupo hidroxílico. A menos que se advierta otra cosa, la expresión "halógeno" denota flúor, cloro, bromo y yodo

5.

10.

15.

20.

25.

Clases particulares de los derivados de diarilmetano proporcionados por este invento comprenden los compuestos de la fórmula I en los que R_3 representa hidrógeno y R_4 y R_5 representan cada uno alcoxilo inferior, o bien R_4 y R_5 juntos representan alquilendioxilo inferior, y las sales de adición de ácido respectivas; los compuestos de la fórmula I en los que R_3 representa hidrógeno, R_2 representa alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o dialquilaminoalquilo inferior, B representa un grupo carbonílico y R_4 y R_5 representan cada uno alcoxilo inferior o, juntos, representan alquilendioxilo inferior, y las sales de adición de ácido respectivas; los compuestos de la fórmula I en los que R_3 representa alcoxycarbonilo inferior y R_4 y R_5 representan cada uno alcoxilo inferior, o juntos, representan alquilendioxilo inferior, y las sales de adición de ácido de los compuestos que sean básicos; y los compuestos de la fórmula I en que R_3 representa alcoxycarbonilo inferior y R_4 y R_5 , juntos, representan un grupo oxo, y las sales de adición de ácido de los compuestos que sean básicos.

Compuestos preferidos de la fórmula I son aque-



384606

- llos en los que R_1 representa halógeno (particularmente, cloro o bromo) o nitro; R_2 es de preferencia hidrógeno o un grupo de metilo, hidroxietilo, dimetilaminoetilo o dietilaminoetilo; A representa de preferencia fenilo, o-halofenilo (en especial, o-clorofenilo u o-fluorofenilo) o 2-piridilo; y R_4 y R_5 representa cada uno, de preferencia, metoxilo o etoxilo o, juntos, representan de preferencia etilendioxilo o un grupo oxo. Cuando R_3 representa alcoxicarbonilo inferior, los grupos alcoxicarbonílicos inferiores preferidos son metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

10. Ejemplos de los compuestos preferidos de la fórmula I son:

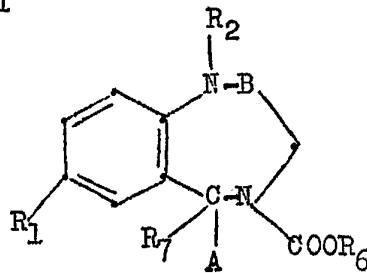
- el carbamato de metil- $\left\{ \left[\left(2\text{-benzoil-4-clorofenil} \right)\text{-metilcarbamoil} \right]\text{-metilo} \right\}$,
15. el carbamato de metil- $\left\{ \left[\left(2\text{-benzoil-4-nitrofenil} \right)\text{-metilcarbamoil} \right]\text{-metilo} \right\}$,
- el carbamato de metil- $\left\{ \left[\left(4\text{-cloro-2-(o-fluorobenzoil)-fenil} \right)\text{-metilcarbamoil} \right]\text{-metilo} \right\}$
- la 2-amino-4'-cloro-2'-(alfa, alfa-dietoxibencil)-N-metilacetanilida,
20. la N-[4-cloro-2-(alfa, alfa-dimetoxibencil)-fenil]-N-metiletildiamina y
- el carbamato de metil- $\left\{ \left[\left(2\text{-(o-clorobenzoil)-4-nitrofenil} \right)\text{-metilcarbamoil} \right]\text{-metilo} \right\}$

25. Según el procedimiento proporcionado por este invento, los derivados de diarilmetano en cuestión (o sea los compuestos de la fórmula I y las sales de adición de ácido de los compuestos de esta índole que sean básicos) se preparan:



(a) para obtener compuestos en los que R₃ representa alcóxicarbonilo inferior, tratando un compuesto de la fórmula general

5.



II

10.

en la que R₁, R₂, A y B tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes, R₆ representa alquilo inferior y R₇ representa hidroxilo, alcóxilo inferior o hidroxialcóxilo inferior,

15.

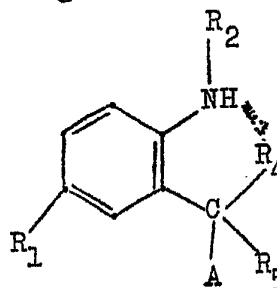
con ácido acuoso o con un ácido y un alcohol inferior, en condiciones anhidras, cuando R₇ represente alcóxilo inferior; o con un ácido, en condiciones anhidras, cuando R₇ representa hidroxialcóxilo inferior;

o bien

20.

(b) para obtener compuestos en los que R₃ represente alcóxicarbonilo inferior, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

25.



III

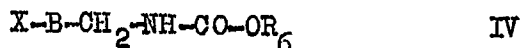
en la que, R₁, R₂, R₄, R₅ y A tienen el mismo significado que se les ha atribuido



384606

antes,

con un compuesto de la fórmula general



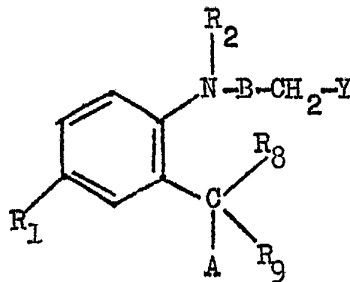
en la que B y R₆ tienen el mismo significado que antes, mientras que X representa un átomo de halógeno;

5.

o bien

(c) para obtener compuestos en los que R₃ represente hidrógeno, desdoblado el grupo protector de un compuesto de la fórmula general

10.



V

15.

en la que R₁, R₂, A y B tienen el mismo significado que antes, R₈ y R₉ representan cada uno alcoxilo inferior o, juntos, alquiledioxilo inferior; e Y representa un átomo de nitrógeno protegido por un grupo escindible;

20.

o bien

(d) para obtener compuestos en los que B represente un grupo carbonílico y R₂ represente alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o dialquilaminoalquilo inferior, tratando un compuesto respectivo en el que B represente

25.

un grupo carbonílico y R₂ represente hidrógeno con un agente apropiado alquilante, hidroxialquilante o dialquilami-

384606



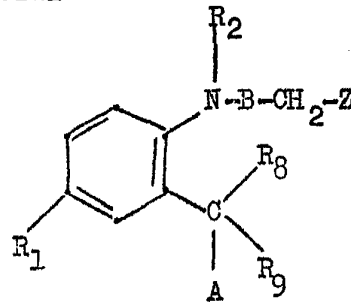
noalquilante;

o bien

5. (e) para obtener compuestos en los que R_4 y R_5 , juntos, representen un grupo oxo, desdoblado en condiciones ácidas el grupo cetálico en un compuesto respectivo en el que R_4 y R_5 representen por si solos alcoxilo inferior o, juntos, alquilendioxilo inferior;

o bien

10. (f) para obtener compuestos en los que R_3 represente hidrógeno, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



15.

en la que R_1 , R_2 , A, B, R_8 y R_9 tienen el mismo significado que se ha expuesto antes, mientras que Z representa el radical ácido de un éster reactivo,

20.

con amoníaco;

o bien

25. (g) para obtener una sal de adición de ácido de un compuesto básico, tratando una base libre correspondiente con un ácido inorgánico u orgánico.

Según una modalidad del procedimiento anterior, los compuestos de la fórmula I en los que R_3 representa alcoxicarbonilo inferior pueden prepararse partiendo de com-

384606



puestos benzodiazepínicos de la fórmula II.

El tratamiento de un compuesto de la fórmula II, por breve tiempo y a temperatura elevada (por ejemplo, 80°C), con ácido acuoso (por ejemplo, con ácido clorhídrico 4 a 8-n aproximadamente o similar) da un compuesto de la fórmula I en el que R₃ representa alcóxicarbonilo inferior y R₄ y R₅, juntos, representan un grupo oxo.

5.

Cuando se usa como material de partida un compuesto de la fórmula II en el que R₇ representa alcóxilo inferior (por ejemplo, éster metílico de ácido 5-etóxi-7-cloro-1,2,3,5-tetrahidro-1-metil-5-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-carboxílico) y dicho compuesto se trata en un alcohol inferior anhidro con un ácido anhidro (como, por ejemplo, cloruro de hidrógeno y similares), se obtiene un compuesto de la fórmula I en el que R₃ representa alcóxicarbonilo inferior y R₄ y R₅ representan cada uno alcóxilo inferior. Según la naturaleza del grupo alcóxico inferior R₇ en el material de partida de la fórmula II y el alcohol inferior usado, pueden obtenerse por este procedimiento compuestos de la fórmula I en los que R₄ y R₅ representan grupos alcóxicos inferiores semejantes o diferentes.

10.

15.

20.

25.

Cuando se usa como material de partida un compuesto de la fórmula II en el que R₇ representa un grupo hidroxialcóxico inferior y dicho compuesto se trata en condiciones anhidras con un ácido (por ejemplo, cloruro de hidrógeno), preferentemente utilizando como disolvente el alquilenglicol inferior correspondiente al radical R₇ o un disolvente orgánico que sea inerte en las condicio-

384606



- nes de la reacción, se obtiene como producto un compuesto de la fórmula I en el que R_3 representa alcoxicarbonilo inferior y R_4 y R_5 , juntos, representan alquilendioxilo inferior; como, por ejemplo, el carbamato de metil- $\left\{ 2-[4\text{-cloro-N-metil-2-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)-anilino}] \text{-etil-10} \right\}$
- 5.

- Si en los dos procedimientos ultimamente expuestos se halla presente solo una pequeña cantidad de agua, se obtiene, a lo menos como producto secundario, un compuesto de la fórmula I en el que R_3 representa alcoxicarbonilo inferior y R_4 y R_5 , juntos, representan un grupo oxo.
- 10.

- Según una segunda modalidad del procedimiento anterior, los compuestos de la fórmula I en los que R_3 representa alcoxicarbonilo inferior pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula IV. Ejemplos de compuestos de la fórmula III que pueden usarse son el acetal dietílico de 5-cloro-2-metilaminobenzofenona, la 5-cloro-2-metilaminobenzofenona, la 2-amino-2'-fluoro-5-nitrobenzofenona, la 2-amino-2'-cloro-5-nitrobenzofenona, la 2-amino-5-clorobenzofenona, etc. El símbolo X en la fórmula IV representa un átomo de halógeno (de preferencia, cloro, bromo, o yodo). Las condiciones de reacción dependen primordialmente de la naturaleza del componente reactivo de la fórmula IV.
- 15.
- 20.
- 25.

Cuando se usa un compuesto de la fórmula IV en el que B representa un grupo carbonílico (como el cloruro de N-carbometoxiglicina), puede tratarse despacio

384606



- con él un compuesto de la fórmula III, en presencia de un disolvente orgánico apropiado y de una base, con refrigeración y agitación, y una vez terminada la adición, agitarse todavía la mezcla por algún tiempo (por ejemplo por
5. 1 a 15 horas) a la temperatura del ambiente. En este caso se usa como disolvente, por ejemplo, un hidrocarburo clorado (como el cloruro de metileno) y como base, por ejemplo, el bicarbonato sódico, que puede emplearse en forma de solución acuosa y/o en forma sólida. El aislamiento
10. del compuesto de la fórmula I resultante se efectúa elaborando la mezcla reaccional de la manera ordinaria. Según otro procedimiento, puede disolverse o suspenderse un compuesto de la fórmula III en un hidrocarburo clorado (como el cloruro de metileno), por ejemplo, añadirse a la solución o suspensión el compuesto de la fórmula IV y, después de añadir a la mezcla pequeñas cantidades (normalmente, unas gotas) de un disolvente aprótico polar (como la dimetilformamida), evaporarse despacio, con lo cual queda
15. como residuo el compuesto de la fórmula I deseado.
20. Cuando se usa un compuesto de la fórmula IV en el que B representa un grupo metilénico, su reacción con un compuesto de la fórmula III puede efectuarse en presencia de una base en un disolvente orgánico inerte. Bases apropiadas para esta reacción son las bases inorgánicas (como
25. el acetato sódico) y las bases orgánicas (como la trietilamina, la piridina, etc). Disolventes apropiados son, por ejemplo, los alcoholes inferiores (como el metanol, el etanol, el propanol, etc.), los hidrocarburos aromáticos (como el benceno, el tolueno, el xileno, etc.), los



384606

- ésteres de cadena abierta o cíclicos (como el éter dietílico, el tetrahydrofurano, el dioxano, etc.) y las amidas (como la dimetilformamida y similares). Cuando se usa un compuesto de la fórmula IV en el que X representa cloro o bromo, puede ser ventajoso añadir yoduro sódico a la mezcla reaccional, para reemplazar el átomo de cloro o de bromo por el átomo de yodo, más reactivo. La temperatura de reacción se halla con ventaja entre más o menos la del ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional; de preferencia, en la región superior de esta escala.
- 5.
- 10.

- Según otra modalidad del procedimiento que antecede, los compuestos de la fórmula I en los que R_3 representa hidrógeno pueden prepararse desdoblado de un compuesto de la fórmula V que lleve en la cadena lateral un átomo de nitrógeno protegido el grupo protector. En concepto de grupos protectores son aptos todos los grupos protectores ordinarios que pueden desdoblarse en condiciones que no afecten a otros grupos de la molécula. Especialmente aptos son los grupos protectores que pueden desdoblarse en condiciones alcalinas; por ejemplo, los grupos de alcóxicarbonilo inferior, como metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, etc., u otros grupos acíclicos apropiados. El grupo protector puede formar también un anillo con el átomo de nitrógeno, como, por ejemplo, un grupo ftalimídico o succinimídico.
- 15.
- 20.
- 25.

El desdoblamiento de un grupo acíclico se efectúa por hidrólisis alcalina. Esta hidrólisis alcalina se realiza con ventaja tratando el compuesto de la fórmula V en un disolvente orgánico aprótico miscible con el agua



(por ejemplo, sulfóxido de dimetilo y similares) con álcali cáustico acuoso (por ejemplo, con sosa cáustica 0,5 a 4-n). En este procedimiento la temperatura y la presión no son críticas; por ejemplo, la hidrólisis puede efectuarse a la temperatura del ambiente o a temperatura elevada

5. (de preferencia, a la temperatura de reflujo de la mezcla) y con presión normal. El tiempo necesario para completar la hidrólisis dependerá, como es lógico, de la temperatura, de la naturaleza del grupo protector que se haya de desdoblar y del agente alcalino que se emplee.
- 10.

Un grupo ftalimídico se desdobla ventajosamente por hidracinólisis. Esta puede efectuarse, por ejemplo, recogiendo en un disolvente orgánico apropiado (como el dioxano) un compuesto de la fórmula V en el que Y represente un grupo ftalimídico, añadiendo hidrato de hidracina y dejando que la mezcla repose por algún tiempo a la temperatura del ambiente.

- 15.

Según otra modalidad del procedimiento proporcionado por este invento, los compuestos de la fórmula I en los que B representa un grupo carbonílico y R_2 representa alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o dialquilaminoalquilo inferior pueden prepararse tratando un compuesto respectivo de la fórmula I en el que R_2 representa hidrógeno con un agente apropiado alquilante, hidroxialquilante o dialquilaminoalquilante. Agentes alquilantes apropiados son, por ejemplo, los haluros de alquilo inferior (como el yoduro de metilo, etc), los sulfatos de di-(alquilo inferior) (como el sulfato de dimetilo, etc.) y los ésteres alquílicos inferiores de ácidos alcansulfó-

- 20.
- 25.

384606



- nicos o arilsulfónicos (como el éster metílico de ácido p-toluensulfónico y similares). El óxido de etileno es un ejemplo de un agente de hidroxialquilación inferior. En calidad de agentes de dialquilaminoalquilación inferior pueden usarse, por ejemplo, cloruros de dialquilaminoalquilo inferior (como el cloruro de dietilaminoetilo, el cloruro de dimetilaminopropilo, etc.) y ésteres dialquilaminoalquílicos inferiores de ácidos alcansulfónicos o arilsulfónicos, etc.) El tratamiento con el agente de alquilación inferior, hidroxialquilación inferior o dialquilaminoalquilación inferior se efectúa en condiciones tales que no se ataque o a penas de ataque un grupo amínico primario que pueda hallarse en la posición terminal de la cadena lateral. Así, el tratamiento se efectúa con ventaja en condiciones alcalinas; por ejemplo, en presencia de un hidruro alcalino (como el hidruro sódico), de un alcóxido alcalino (como el metóxido sódico), etc., y en un disolvente apropiado para dicho tratamiento, como la dimetilformamida y similares. La temperatura y la presión no son críticas y el tratamiento puede realizarse a la temperatura del ambiente, a temperatura inferior a la del ambiente o a temperatura elevada.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Según otra modalidad todavía del procedimiento anterior, los compuestos de la fórmula I en los que R_3 representa alcoxicarbonilo inferior y R_4 y R_5 representan cada uno alcóxido inferior o, juntos, alquilendioóxido inferior pueden ser convertidos en los respectivos compuestos de la fórmula I en los que R_4 y R_5 representan juntos un grupo oxo. En esta modalidad, el grupo cetálico se
- 25.

384606



5. desdobla en condiciones ácidas. Este desdoblamiento puede efectuarse por los métodos que son usuales para tales desdoblamientos de cetal; por ejemplo, mediante tratamiento con ácido mineral acuoso (como ácido clorhídrico diluido o ácido sulfúrico diluido).

10. Según otra modalidad más del procedimiento proporcionado por este invento, la preparación de los compuestos de la fórmula I en los que R_3 representa hidrógeno se efectúa por reacción de un compuesto de la fórmula VI con amoníaco. El símbolo Z en la fórmula VI representa un radical ácido de un éster reactivo; por ejemplo, cloro, bromo o yodo, un grupo alquilsulfoniloxílico (como metansulfoniloxilo) o un grupo arilsulfoniloxílico (como bencen-, p-bromobencen- o p-toluen-sulfoniloxilo), etc., que se separa como grupo partiente en el tratamiento con amoníaco.

15. La reacción de un compuesto de la fórmula VI con amoníaco se efectúa ventajosamente en un disolvente orgánico inerte; por ejemplo, en un alcohol inferior (como metanol, etanol, etc.), en un éter de punto de ebullición alto (como tetrahydrofurano, dioxano, etc.) o en cloruro de metileno, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, dietilformamida, etc. No obstante, no hay necesidad de que el campo de reacción sea anhidro y el amoníaco puede emplearse, por ejemplo, en forma de una solución acuosa (de preferencia, concentrada).

20. También es posible utilizar el amoníaco en forma líquida. Cuando se usa como material de partida un compuesto de la fórmula VI en el que Z representa cloro, bromo, alquilsulfoniloxilo, arilsulfoniloxilo, etc., puede ser ventajoso añadir yoduro sódico a la mezcla reaccio-

25.

384606



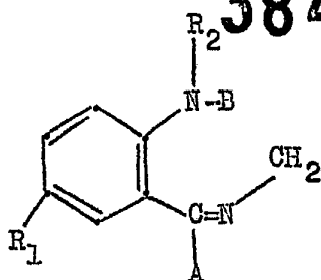
- nal para reemplazar el substituyente Z por el átomo de yodo, más reactivo. En la reacción de un compuesto de la fórmula VI con amoníaco, se desprende ácido, que es recogido por el amoníaco que se usa en exceso. La temperatura y la presión no son críticas, pero dependen una de otra lo mismo que las demás condiciones de la reacción. Así, por ejemplo, el punto de ebullición del amoníaco no puede ser rebasado cuando la reacción se efectúa con presión normal y el amoníaco se emplea en forma líquida sin adición de disolvente. Cuando la reacción ha de efectuarse a temperatura más alta (por ejemplo, a la temperatura del ambiente debe añadirse un disolvente apropiado y/o efectuarse la reacción con presión, en un recipiente cerrado.
- 5.
- 10.

- Los compuestos de la fórmula I que sean básicos pueden ser convertidos en sales de adición de ácido, sobre todo en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, según los métodos de conocimiento general, por tratamiento con ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos y orgánicos que forman sales aceptables farmacéuticamente son el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido maléico, el ácido p-toluen-sulfónico, etc.
- 15.
- 20.

- Los materiales de partida de la fórmula II que se han expuesto son nuevos y se advertirá que forman también parte del invento. Se los puede preparar a partir de los derivados de benzodiazepina de la fórmula general
- 25.
-



384606



VII

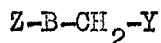
5. en la que R₁, R₂, A y B tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes.
- Cuando se hace reaccionar un compuesto de la fórmula VII con un éster alquílico inferior de ácido clorofórmico en presencia de agua (por ejemplo, en una mezcla de un disolvente orgánico, como el benceno, el cloruro de metileno, etc., y una solución acuosa de bicarbonato sódico), se obtiene un compuesto de la fórmula II en el que R₇ representa hidroxilo. Por otra parte, el tratamiento de un compuesto de la fórmula VII, en condiciones anhidras, con un éster alquílico inferior de ácido clorofórmico y un alcohol inferior o un alquilenglicol inferior da un compuesto de la fórmula II en el que R₇ representa alcoxilo inferior o hidroxialcoxilo inferior. Los compuestos resultantes de la fórmula II no necesitan ni pueden ser recogidos o aislados en todos los casos, dado que en las condiciones utilizadas para prepararlos a menudo se los puede convertir directamente en los compuestos de cadena abierta de la fórmula I en que R₃ representa alcoxicarbonilo inferior.
- 10.
- 15.
- 20.
25. Los compuestos de la fórmula III en que R₄ y R₅ representan juntos un grupo oxo pertenecen a una clase conocida de compuestos. Los compuestos respectivos de la fórmula III en que R₄ y R₅ representan cada uno alco-

384606



- xilo inferior o juntos, alquilendioxilo inferior pueden prepararse a partir de los compuestos respectivos en que R_4 y R_5 representan juntos un grupo oxo, por reacción de manera conocida con un éster de ácido ortofórmico (por ejemplo, éster trietilico de ácido ortofórmico) en un alcohol inferior (por ejemplo, metanol o etanol) o en un alquilenglicol inferior. En esta reacción, es conveniente que se hallen cantidades catalíticas de ácido (por ejemplo, de ácido sulfúrico concentrado). Se obtiene una 2-formilaminoarilcetona, y de ellas se separa luego el grupo formilico por hidrólisis alcalina (por ejemplo, con sosa cáustica o potasa cáustica en sulfóxido de dimetilo).
- 5.
- 10.

- Un método para la preparación de los compuestos de la fórmula V consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula
- 15.



VIII

en la que B, Y y Z tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

por ejemplo, con cloruro de ftalimidoacetilo.

20. Los compuestos de la fórmula V pueden prepararse también por reacción de un compuesto de la fórmula VI en el que Z representa halógeno, con ftalimida potásica y similares.

25. Los compuestos de la fórmula V en que Y representa benciloxicarbonilo pueden prepararse por el método que se ha descrito antes utilizando como materiales de partida compuestos de la fórmula VII y éster bencílico de ácido clorofórmico.

384606

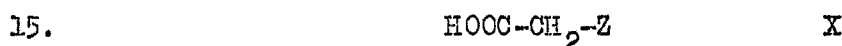


Los compuestos de la fórmula VI pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula



5. en la que X y Z tienen el mismo significado que antes.

Ejemplos de compuestos de la fórmula IX apropiados son el 1,2-dicloroetano, el cloruro de cloroacetilo, el bromuro de bromoacetilo, el cloruro de metansulfoniloxiacetilo, el bromuro de bencensulfoniloxiacetilo, el cloruro de p-toluensulfoniloxiacetilo, etc. Para la preparación de un compuesto de la fórmula VI en el que B represente un grupo carbonílico, puede utilizarse un anhídrido de un ácido carboxílico de la fórmula



donde Z tiene el mismo significado que antes, (por ejemplo anhídrido de ácido cloroacético) en lugar de un compuesto de la fórmula IX.

20. Los compuestos de la fórmula I y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos que son básicos tienen propiedades sedantes, anti-convulsivantes, relajadoras de la musculatura y/o ansiolíticas.

25. La actividad anticonvulsivante se demuestra cuando se someten a la prueba del pentametilentetrazol ratones a los que se han administrado compuestos de la fórmula I o las sales de éstos mencionadas antes. Por ejemplo, comprobando la actividad anticonvulsivante en la prueba del pen-

384606



- tetrazol según el método de ORLOFF (Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 70, 254-257, 1949), el carbamato de metil- $\left\{ \left[\left(2\text{-benzoil-4-clorofenil} \right)\text{-metilcarbamoil} \right]\text{-metil} \right\}$, que en los ratones despliega una DL_{50} entre 1250 y 2500 mg/kg per os (valor de 24 horas) muestra una APR 2,0 de 5 mg/kg per os (por APR 2,0 se significa la dosis de un anticonvulsivante, en mg/kg que ocasiona alrededor del doble del consumo de pentetrazol, en comparación con el grupo de control no tratado). Del mismo modo, la 2-amino-4'-cloro-2'-(alfa,alfa-dietoxibencil)-N-metilacetanilida, que despliega una DL_{50} de 2500 mg/kg per os, muestra una APR 2,0 de 8 mg/kg per os. En contraste con ello, el fenobarbital, un anticonvulsivante convencional, muestra una APR 2,0 de 30 mg/kg.
- 5.
- 10.
15. La actividad relajadora de la musculatura puede demostrarse en la prueba de la varilla giratoria. Por ejemplo, el carbamato de metil- $\left\{ \left[2\text{-benzoil-4-clorofenil} \right)\text{-metilcarbamoil} \right]\text{-metilo} \right\}$ mencionado antes muestra una DL_{50} de 5 mg/kg per os en administración a los ratones;
20. y la 2-amino-4'-cloro-2'-(alfa,alfa-dietoxibencil)-N-metilacetanilida muestra una DL_{50} de 15 mg/kg per os.
25. Los compuestos de la fórmula I y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta índole que son básicos pueden en consecuencia usarse como medicamentos; por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un material compatible de vehículo farmacéutico. Este material de vehículo puede ser un vehículo inerte orgánico o inorgánico que resulte apto para aplica-

384606



- ción enteral o parenteral; como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo, etc. Los preparados farmacéuticos pueden hacerse en forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o en forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Pueden estar esterilizados y/o contener aditivos tales como agentes de preservación, de estabilización, humectantes o emulgentes,
5. sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener todavía otras sustancias de utilidad terapéutica. Las formas convenientes de dosificación farmacéutica contienen alrededor de 1 a 200 mg de un compuesto de la fórmula I. La dosificación se efectúa según las necesidades individuales, pero para la administración a los mamíferos se prefiere una dosis de 0,1 mg/kg a 5 mg/kg aproximadamente per os, o de 0,01 mg/kg a 0,5 mg/kg i.v., por día.
10. 15.

- Los Ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por este invento. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados (sin corregir).
- 20.

EJEMPLO 1

- Se añaden a la temperatura del ambiente 28 cc de éster metílico de ácido clorofórmico a una solución de 24,4 g de 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina en 200 cc de benceno. Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente por 5 minutos, se la enfría en un baño de hielo, se la trata con 200 cc de solución acuosa de bicarbonato sódico al 10% aproximadamente, se la agita por una
- 25.

- 21 -
384606



5. noche a la temperatura ambiente y a continuación se la trata con solución de hidróxido sódico, hasta alcalinidad. Se descarta la fase bencénica y se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se combinan con la fase bencénica, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan, lo que deja 32 g de un residuo bruto.

10. Este residuo se calienta brevemente a 80° con 100 cc de ácido clorhídrico 6-n. Se enfría en un baño de hielo la mezcla resultante, se la basifica con carbonato sódico y se la extrae con cloruro de metileno. Se seca el extracto de cloruro de metileno sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo, recristalizado en metanol/agua, da carbamato de metil-[2-(2-benzoil-4-cloro-N-metil-anilino)-etilo]
15. de punto de fusión 82-83°.

EJEMPLO 2

20. Se añaden 56 cc de éster metílico de ácido cloroformico a una solución de 48,6 g de 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina en 400 cc de benceno. Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente por 5 minutos, se la trata luego con 400 cc de solución de bicarbonato sódico al 10%, a gotas y refrigerando con hielo, y se la agita por una noche a la temperatura del ambiente. A continuación se separa la fase bencénica, se la lava una
25. vez con solución de bicarbonato sódico al 10% y dos veces con agua, se la seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se trata el residuo con éter absoluto y se separa por filtración el sólido no disuelto. Se lava éste cuatro o cinco veces con éter absoluto y se le seca, lo



384606

que da éster metílico de ácido 7-cloro-1,2,3,5-tetrahidro-5-hidroxi-1-metil-5-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-carboxílico, en forma de cristales incoloros, de punto de fusión 115-116°.

5. Calentando este producto con ácido clorhídrico y elaborándolo a continuación de la manera que se ha descrito en el segundo párrafo del Ejemplo 1, se obtiene carbamato de metil[2-(2-benzoil-4-cloro-N-metilanilino)-etilo], de punto de fusión 82-83° (después de cristalización en metanol/agua).
- 10.

EJEMPLO 3

- Se agita a la temperatura del ambiente una mezcla de 10 g de 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, 30 cc de metanol y 11,5 cc de éster metílico de ácido clorofórmico. Se enfría en un baño de hielo la solución resultante, de color rojo oscuro, se la trata con 6 cc de trietilamina, se la agita a la temperatura del ambiente por una hora, se la trata con 5 cc de éster metílico de ácido clorofórmico y se la agita a la temperatura del ambiente por otra hora más. Se vuelve a enfriar en un baño de hielo la mezcla resultante, se la neutraliza despacio por adición de unos 20 cc de trietilamina, se la vierte en 400 cc de agua helada y se la agita por una hora. Luego se separa por filtración el precipitado cristalino y, recristalizándolo dos veces en metanol, se obtiene carbamato de metil- $\left[2-[4\text{-cloro-2-(alfa, alfa-dimetoxibencil)-N-metilanilino]}\text{-etilo}\right]$, de punto de fusión 128-130°.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 4

Se hace reaccionar 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-

384606



5. -fenil-1H-1,4-benzodiazepina con éster metílico de ácido clorofórmico en etilenglicol, de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, lo que da carbamato de metil- γ -[4-cloro-N-metil-2-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)-anilino]-etilo γ . El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (elución con cloruro de metileno) y a continuación se recristaliza en metanol/agua; punto de fusión, 117-120°.

EJEMPLO 5

10. De acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el primer párrafo del Ejemplo 2, a partir de 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina, etanol y éster metílico de ácido clorofórmico se obtiene éster metílico de ácido 5-etoxi-7-cloro-1,2,3,5-tetrahidro-1-metil-15. -5-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-carboxílico, que funde a 126-128° después de recristalización en etanol/agua.

- 1,5 g del éster metílico de ácido 5-etoxi-7-cloro-1,2,3,5-tetrahidro-1-metil-5-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-carboxílico se disuelven en 20 cc de etanol absoluto, se añaden 2 cc de solución etanólica saturada de cloruro de hidrógeno, se deja reposar la mezcla por 1/2 hora, se la trata con éter, se la neutraliza añadiéndole solución de bicarbonato sódico al 10% y se la sacude a fondo. Se separa la fase orgánica, se la lava con agua, se la seca sobre sulfato de magnesio y se la evapora. Después de recristalización en etanol, el carbamato residual de metil- γ -[4-cloro-2-(alfa,alfa-dietoxibencil)-N-metilanilino]-etilo γ , funde a 100-103°.

EJEMPLO 6



- Se agitan por una noche a la temperatura del ambiente, en 2l cc de etanol absoluto y 2,1 cc de solución etanólica saturada de cloruro de hidrógeno, 1,5 g de éster metílico de ácido 5-etoxi-7-cloro-1,2,3,5-tetrahidro-2-oxo-
5. -5-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-carboxílico (preparado a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, etanol y éster metílico de ácido clorofórmico de acuerdo con el procedimiento del primer párrafo del Ejemplo 5). Va formándose gradualmente una solución límpida. Se
10. trata esta solución con cloruro de metileno, se la neutraliza con solución de bicarbonato sódico al 10% y se la sacude a fondo. Se separa la fase orgánica, se la lava con agua, se la seca sobre sulfato de magnesio y se la evapora. El carbamato residual de metil- $\left\{ \left[4\text{-cloro-2-(alfa,alfa-dietoxibencil)-fenil} \right] \text{-carbamoyl} \right\}$ -metilo
15. se purifica por aplicación a una columna que contiene 40 g de gel de sílice, elución con cloruro de metileno y recristalización consecutiva en éter; punto de fusión, 138-140°.

EJEMPLO 7

20. Se agita enérgicamente durante una noche, a la temperatura ambiente, una mezcla de 10 g de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 10 cc de metanol, 10 g de éster metílico de ácido clorofórmico, 30 cc de cloruro de metileno, 15 cc de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 10% y 12 g de carbonato sódico sólido. Se
25. añaden a continuación 50 cc de cloruro de metileno y 50 cc de solución de bicarbonato sódico al 10%. Se separa la fase de cloruro de metileno y se extrae con cloruro de metileno la fase acuosa. Se combinan las fases metilénicas,



384606

se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan. El residuo (11 g) se aplica a una columna que contiene 250 g de gel de sílice y se eluye con (cloruro de metileno) / (acetato de etilo) (9:1) y luego con (cloruro de metileno) / (acetato de etilo) (5:1). El carbamato de metil-~~4~~(2-benzoil-4-nitrofenil)-carbamoil]-metilo~~7~~ así aislado funde a 144-146° después de recristalización en metanol.

EJEMPLO 8

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, a partir de 2,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina se obtiene un producto bruto que, por cromatografía en una columna de gel de sílice y elución con cloruro de metileno, se separa en carbamato de metil-~~2~~[2-(alfa, alfa-dimetoxibencil)-4-nitroanilino]-etilo~~7~~, de punto de fusión 164°-165° (en metanol) y carbamato de metil-[2-(2-benzoil-4-nitroanilino)-etilo], de punto de fusión 122-124° (en metanol).

EJEMPLO 9

Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, a partir de 2,3-dihidro-1-metil-7-nitro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina se obtiene un producto bruto que por cromatografía en una columna de gel de sílice y elución con (cloruro de metileno) / (acetato de etilo) (10:1) se separa en carbamato de metil-~~2~~[2-(alfa, alfa-dimetoxibencil)-N-metil-4-nitroanilino]-etilo~~7~~, de punto de fusión 146-148° (en metanol), y metil-2-(2-benzoil-N-metil-4-nitroanilino)-etil carbamato de punto de fusión 106-108° (en metanol).

EJEMPLO 10



- A partir de 7-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina y siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, se obtiene carbamato de metil- \int 2-[4-cloro-2-(o-fluoro-alfa, alfa-dimetoxibencil)-N-metilanilino]-etilo \int , que funde a 124-125° después de recristalización en metanol/agua.
- 5.

EJEMPLO 11

- Se disuèven en 0,5 cc de solución etanólica saturada de cloruro de hidrógeno 100 mg de éster etílico de ácido 5-etoxi-7-cloro-1,2,3,5-tetrahidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-carboxílico (preparado según el procedimiento del primer párrafo del Ejemplo 5 a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, etanol y éster etílico de ácido clorofórmico. La solución resultante se deja reposar por 1/2 hora y luego se evapora en un evaporador giratorio. Se trata el residuo con solución de bicarbonato sódico, hasta alcalinidad, y luego se extrae con cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se la filtra y se la evapora. El residuo, recristalizado en éter/(éter de petróleo), da carbamato de etil- \int [(2-benzoil-4-clorofenil)-metil-carbamoil]-metilo \int , que funde a 95-97°.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 12

- Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, a partir de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se obtiene un producto bruto que, purificado por cromatografía en una columna de gel de sílice y elución con cloruro de metileno que contiene 20% de acetato de etilo, da carbamato de metil- \int [(2-benzoil-4-
- 25.



clorofenil)-metilcarbamoil]-metilo $\overline{7}$, de punto de fusión 110-112°.

EJEMPLO 13

5. Por tratamiento de éster etílico de ácido 5-etoxi-7-cloro-1,2,3,5-tetrahidro-2-oxo-5-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-carboxílico con solución etanólica de ácido clorhídrico, de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 11, se obtiene una mezcla reaccional que se cromatografía en una columna de gel de sílice. La elución con
10. cloruro de metileno da carbamato de etil- $\overline{7}$ [(2-benzoil-4-clorofenil)-carbamoil]-metilo $\overline{7}$, que funde a 93-95° después de cristalización en éter/hexano normal.

EJEMPLO 14

15. Se agita por 24 horas 3 g de 7-bromo-1,3-dihidro-1-metil-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona con 2,6 g de carbonato potásico y 2,6 cc de éster etílico de ácido clorofórmico en 30 cc de cloruro de metileno. Se añaden luego 2,6 g más de carbonato potásico y 2,5 cc de éster etílico de ácido clorofórmico y se agita la mezcla a la
20. temperatura ambiente por unos días. Luego se la vierte en agua helada y se la extrae con cloruro de metileno. Se seca el extracto de cloruro de metileno sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. La recristalización del residuo en acetato de etilo da éster etílico de ácido 5-etoxi-
25. -7-bromo-1,2,3,5-tetrahidro-1-metil-2-oxo-5-(2-piridil)-4H-1,4-benzodiazepin-4-carboxílico, de punto de fusión 220°.

Cuando se cromatografía el producto bruto sobre gel de sílice y se le eluye con (cloruro de metileno) / (ace

384606



tato de etilo) (10:1), además del derivado de ácido benzo-
diacepin-carboxílico mencionado en el párrafo anterior pue-
de aislarse también carbamato de etil- $\left\{ \left[(4\text{-bromo-2-picolinoilfenil})\text{-metilcarbamoil}\right]\text{-metilo} \right\}$, que funde a 143° des-
pués de cristalización en éter.

5.

EJEMPLO 15

Se hierven en reflujo por 3 horas 3,6 g de 1,3-
dihidro-1-metil-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona
en 60 cc de benceno absoluto con 1,4 g de éster etílico de
10. ácido clorofórmico y 5 gotas de etanol. Se ajusta a pH 7-8
con trietilamina la mezcla resultante y se deja reposar és-
ta por 4 días, comprobando de cuando en cuando el pH y mante-
niéndolo a 7-8 por medio de trietilamina. Luego se vierte
la mezcla en agua y se la extrae con cloruro de metileno.

15. El extracto de cloruro de metileno se seca sobre sulfato
magnésico, se filtra y se evapora. El residuo, cromatogra-
fiado en gel de sílice y cristalizado en ligroina/ (cloruro
de metileno), de carbamato de etil- $\left\{ \left[(2\text{-benzoil-4-nitro-}\right. \right.$
fenil)-metilcarbamoil]-metilo $\left. \right\}$, de punto de fusión 95-97°.

20.

EJEMPLO 16

Se agitan con 120 g de carbonato potásico 150 g
de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona
en 600 cc de cloruro de metileno y, a 40°, se trata la so-
lución a gotas con 120 cc de éster metílico de ácido cloro-
25. fórmico. Se hierve en reflujo por 3 horas la mezcla resul-
tante, se la deja reposar por unos días, se la vierte en
agua helada y se la extrae con cloruro de metileno. El ex-
tracto de cloruro de metileno se seca sobre sulfato de mag-
nesio, se filtra y se evapora. Se recoge el residuo en un



384606

- poco de cloruro de metileno y se filtra de la solución el material de partida, que se separa. Una vez terminada la cristalización, se filtran las aguas madres sobre óxido de aluminio y se lava el óxido de aluminio con cloruro de metileno hasta que el filtrado sale incoloro. Evaporando el filtrado resultante y cristalizando el residuo en éter, se obtiene éster metílico de ácido 7-cloro-1,2,3,5-tetrahidro-5-metoxi-2-oxo-5-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-carboxílico, de punto de fusión 240°.
- 5.
10. A partir de éster metílico de ácido 7-cloro-1,2,3,5-tetrahidro-5-metoxi-2-oxo-5-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-carboxílico y por el procedimiento que se ha descrito en el segundo párrafo del Ejemplo 5, se obtiene un producto bruto, que se cromatografía en gel de sílice. La elución con (cloruro de metileno)/(acetato de etilo) (10:1) da carbamato de metil- $\left\{ \left[(2\text{-benzoil-4-clorofenil})\text{-carbamoil} \right]\text{-metilo} \right\}$ que funde a 112-113° después de cristalización en éter.
- 15.
- EJEMPLO 17
20. Se tratan en 400 cc de ácido clorhídrico acuoso (1:1) 64 g de éster metílico de ácido 7-cloro-1,2,3,5-tetrahidro-5-hidroxi-1-metil-5-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-carboxílico y se calienta a 80° por 10 minutos. Se enfría en hielo la solución resultante y se la neutraliza con solución concentrada de hidróxido sódico. El aceite que se separa es extraído con cloruro de metileno y el extracto de cloruro de metileno se seca sobre sulfato de magnesio se filtra y se evapora. Después de cristalización en metanol/agua, el carbamato residual de metil-[2-(2-benzoil-
- 25.



384606

-4-cloro-N-metilanilino)-etilo], funde a 80°.

EJEMPLO 18

5. A partir de 7-cloro-1,3-dihidro-1-(2-hidroxi-etil)-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, se obtiene un producto bruto, que se cromatografía en gel de sílice con (cloruro de metileno)/(acetato de etilo) (10:1). El espectro infrarrojo del carbamato de metil-[(2-benzoil-4-clorofenil)-(2-hidroxi-etil)-carbamoil]-metilo tiene bandas características en 1730, 1670 y 1525 cm^{-1} .
- 10.

EJEMPLO 19

15. Se añade una gota de ácido sulfúrico concentrado a 12 g de 2-metilamino-5-clorobenzofenona, 8,3 g de éster trietílico de ácido ortofórmico y 15 g de etanol absoluto y se deja reposar la mezcla resultante a la temperatura del ambiente, en recipiente cerrado y por tres semanas. Luego se evapora la solución hasta sequedad, se recoge el residuo en éter y se extrae con solución acuosa de bicarbonato sódico la solución resultante. Se lava con agua la solución
20. etérea, se la seca sobre sulfato magnésico y se la evapora. El residuo, recristalizado en éter de petróleo y en éter/(éter de petróleo), da 4'-cloro-alfa,alfa-dietoxi-N-metil-alfa-fenil-o-formotoluidida, que funde a 104-106° (con descomposición).
25. 6 g de la 4'-cloro-alfa,alfa-dietoxi-N-metil-alfa-fenil-o-formotoluidida se calientan a 120° y agitando, durante 2 horas, con 50 cc de sulfóxido de dimetilo y 13 cc de solución acuosa al 28% (peso/peso) de hidróxido sódico. Se vierte en 300 cc de agua helada la mezcla resultante y se la

384606



extrae en éter. El extracto etéreo se seca sobre sulfato magnésico y se evapora. El residuo, recristalizado en etanol/agua, da acetaldietílico de 5-cloro-2-metilaminobenzofenona, el cual funde a 77-80°.

5. Se agitan a -20° (enfriamiento con anhídrido carbónico sólido), 4,8 g de N-carbometoxiglicina, 50 cc de cloruro de metileno y 7,5 g de pentacloruro de fósforo, hasta que se forma una solución límpida (al cabo de unos 15 minutos). Luego se añade a gotas esta solución a una mezcla, enfriada a 0°, de 9,6 g de acetaldietílico de 5-cloro-2-metilaminobenzofenona, 50 cc de cloruro de metileno y 250 cc de solución acuosa de bicarbonato sódico al 10%. La solución obtenida se agita a 0° por 15 minutos y a continuación se agita enérgicamente y a la temperatura ambiente por 1 hora. Se separan las fases, y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo, recristalizado en etanol, de carbamato de metil- $\left\{ \begin{array}{l} \text{[4-cloro-2-(alfa, alfa-dietoxibencil)-fenil]-metilcarbamoil} \\ \text{7-metilo} \end{array} \right\}$, que funde a 161-162°.
- 10.
- 15.

20. EJEMPLO 20

- Se prepara una solución de cloruro de N-carbometoxiglicina suspendiendo 24 g de N-carbometoxiglicina en 250 cc de cloruro de metileno absoluto, enfriando hasta -20°, añadiendo 37,5 g de pentacloruro de fósforo y agitando a -20° hasta que se forma una solución límpida (al cabo de 1 a 2 horas).
- 25.

Se agita con 1 litro de solución de bicarbonato sódico al 10% una solución de 36,8 g de 5-cloro-2-metilaminobenzofenona en 250 cc de cloruro de metileno y se la en-

384606



- fría hasta 0°. Se añade a gotas, despacio, con agitación vigorosa y enfriando a 0° la solución de cloruro de N-carbometoxiglicina preparada tal como se ha expuesto en el párrafo anterior. Terminada la adición, se deja subir la temperatura de la mezcla hasta la del ambiente y se agita la mezcla a esta temperatura por una hora más. A continuación se separa la fase de cloruro de metileno y se extrae con cloruro de metileno la fase acuosa. Las fases combinadas de cloruro de metileno se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El residuo, cristalizado en éter y recristalizado en etanol, da carbamato de metil- $\left[\left(2\text{-benzoil-4-clorofenil} \right)\text{-metilcarbamoil} \right]\text{-metil}$, de punto de fusión 110-111°.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 21

15. Se prepara una solución de cloruro de N-carbometoxiglicina a partir de 670 mg de N-carbometoxiglicina y 1,1 g de pentacloruro de fósforo en 5 cc de cloruro de metileno, siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el primer párrafo del Ejemplo 20.
20. Se añade una gota de N,N-dimetilformamida a una solución de 520 mg de 2-amino-2'-fluoro-5-nitrobenzofenona en 20 cc de cloruro de metileno. Se añade luego la solución de cloruro de N-carbometoxiglicina obtenida tal como se ha descrito en el párrafo anterior y se evapora despacio y a 60° la mezcla resultante. El residuo, recristalizado en etanol/éter, da metil- $\left\{ \left[2\text{-(2-fluorobenzoil)-4-nitrofenil} \right]\text{-carbamoil} \right\}\text{-metilo}$, que funde a 142°.
- 25.

EJEMPLO 22

Se prepara una solución de cloruro de N-carbome-



toxiglicina a partir de 5 g de N-carbometoxiglicina y 7,5 g de pentacloruro de fósforo en 50 cc de cloruro de metileno, siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el primer párrafo del Ejemplo 20.

- 5. Se trata con 3 gotas de N,N-dimetilformamida una suspensión de 8 g de 2-amino-2'-cloro-5-nitrobenzofenona en 50 cc de cloruro de metileno y la suspensión resultante se añade a la solución de cloruro de N-carbometoxiglicina obtenida tal como se ha descrito en el párrafo anterior.
- 10. Se evapora despacio en un evaporador giratorio y a 40° la mezcla obtenida y se distribuye el residuo entre cloruro de metileno y solución al 10% de bicarbonato sódico. Se separa la fase de cloruro de metileno, se la seca sobre sulfato de magnesio, se la filtra y se la evapora. El residuo, recristalizado dos veces en etanol, da carbamato de metil- $\left\{ \left[2-(2\text{-clorobenzoil})-4\text{-nitrofenil} \right] \text{-carbamoil} \right\}$ -metilo que funde a 177-178°.
- 15.

EJEMPLO 23

- 20. Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 20, a partir de 2-amino-4-clorobenzofenona y cloruro de N-carbometoxiglicina se obtiene carbamato de metil- $\left[(2\text{-benzoil-4-clorofenil}) \text{-carbamoil} \right]$ -metilo, que, después de recristalizado en etanol/éter, manifiesta un punto de fusión doble, en 117° y 130°.

25. EJEMPLO 24

A -20°, se agitan enérgicamente 4 g de N-carbometoxiglicina en 10 cc de cloruro de metileno con 6,2 g de pentacloruro de fósforo, hasta que se forma una solución límpida.



384606

- A una solución de 5,6 g de 5-cloro-2-metilamino-2'-clorobenzofenona en 20 cc de cloruro de metileno se añaden 10,6 g de carbonato sódico en 20 cc de agua. Se enfría hasta 0° la mezcla resultante y, agitando vigorosamente, se le
5. añade a gotas la solución de cloruro de N-carbometoxiglicina preparada tal como se ha descrito en el párrafo anterior. Al cabo de media hora, se decanta la fase acuosa, se lava con agua la fase de cloruro de metileno, se la seca sobre sulfato de magnesio, se la filtra y se la evapora. El resi-
10. duo, cristalizado en éter y recristalizado en metanol, da carbamato de metil- $\left\{ \begin{array}{l} \diagup [4\text{-cloro-2-(o-clorobenzoil)-fenil]-me- \\ \diagdown \text{tilcarbamoil} \end{array} \right\}$ -metilo, de punto de fusión 113-114°.

EJEMPLO 25

15. Se prepara una solución de cloruro de N-carbometoxiglicina a partir de 1,5 g de N-carbometoxiglicina, siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 24.

- A una solución de 2,6 g de 2-metilamino-5-nitrobenzofenona en 20 cc de cloruro de metileno se añaden 5 gotas de N,N-dimetilformamida. Luego se agrega la solución
20. de cloruro de N-carbometoxiglicina que se ha descrito en el párrafo anterior. La mezcla resultante se evapora en vacío y a 40°, y se disuelve el residuo en cloruro de metileno. Se lava la solución con solución acuosa de carbonato sódico, se la seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora.
25. El residuo se cromatografía en gel de sílice con (cloruro de metileno)/(acetato de etilo) (9:1) y se cristaliza en éter lo que da carbamato de metil- $\left[\begin{array}{l} \diagup [(2\text{-benzoil-4-nitrofenil})-me \\ \diagdown \text{tilcarbamoil}] \end{array} \right]$ -metilo, de punto de fusión 112-113°.

EJEMPLO 26



384606

5. A partir de 2'-cloro-2-metilamino-4-nitrobenzofenona y siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 25, se obtiene carbamato de metil- $\left\{ \left[2-(o\text{-clorobenzoyl})-4\text{-nitrofenil} \right] \text{-metilcarbamoil} \right\}$ -metilo que funde a 90-92° después de purificación cromatográfica en gel de sílice y cristalización en (cloruro de metileno)/éter.

EJEMPLO 27

10. A partir de 4-cloro-2'-fluoro-2-metilaminobenzofenona y siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 25, se obtiene carbamato de metil- $\left\{ \left[4\text{-cloro-2-(o-fluorobenzoyl)-fenil} \right] \text{-metilcarbamoil} \right\}$ -metilo, que funde a 100° después de recristalización en éter/(éter de petróleo).

EJEMPLO 28

15. A partir de 4-cloro-2-(2-dietilaminoetil)-2'-fluorobenzofenona y siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 25, se obtiene carbamato de metil- $\left\{ \left[4\text{-cloro-2-(o-fluorobenzoyl)-fenil} \right] \text{-(2-dietilaminoetil)-carbamoil} \right\}$ -acetilo. El espectro infrarrojo del compuesto manifiesta bandas características en 1727 y 1676 cm^{-1} . Espectro de resonancia magnética nuclear: triplete de 6 protones en 1 ppm; multiplete de 6 protones en 2,6 ppm; multiplete de 2 protones en 3,2 ppm; etc.

EJEMPLO 29

25. A partir de 2-(2-amino-5-bromobenzoyl)-piridina y siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 25 se obtiene carbamato de metil- $\left[(4\text{-bromo-2-picolinoilfenil}) \text{-carbamoil} \right]$ -metilo, que funde a 163° después de cristalización en etanol.

384606

EJEMPLO 30

A partir de 2-(5-bromo-2-metilaminobenzoil)-piridina y siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, se obtiene carbamato de metil- $\left[\left[(4\text{-bromo-2-picolinoilfenil})\text{-metilcarbamoil} \right]\text{-metilo} \right]$, que funde a 111-112° después de cristalización en éter/(éter de petróleo).

EJEMPLO 31

Se calientan en reflujo por 5 horas 4,3 g de 2-(2-metilamino-5-bromobenzoil)-piridina, 7,5 cc de etanol absoluto, 2,6 g de éster etílico de ácido ortofórmico y 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado. Se deja reposar a la temperatura del ambiente por una noche, se vierte en solución acuosa de carbonato sódico, enfriada con hielo, y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El residuo se aplica a una columna de gel de sílice y se eluye con cloruro de metileno y luego con cloruro de metileno que contiene 40% de acetato de etilo. Después de cristalización en éter de petróleo, la 4'-bromo-2'-(dietoxi-2'-piridil-metil)-N-metilformanilida resultante funde a 113-115°.

Procediendo como en el segundo párrafo del Ejemplo 19, a partir de 4'-bromo-2'-(dietoxi-2'-piridil-metil)-N-metilformanilida se obtiene acetal dietílico de 5-bromo-2-metilaminofenil-2-piridil-cetona, que funde a 106-108° después de cristalización en éter de petróleo.

De acuerdo con el procedimiento descrito en el tercer párrafo del Ejemplo 19, a partir de acetal dietílico de 5-bromo-2-metilaminofenil-2-piridil-cetona se obtiene

- 37 -
384606



carbamato de metil- $\left\{ \left[\left[4\text{-bromo-2-(di\text{etoxi-2-piridil-metil})- \right. \right. \right.$
 $\left. \left. \left. \text{-fenil} \right] \right] \text{-metilcarbamoil-metilo} \right\}$, que funde a 132°-134° después
de cristalización en éter/(éter de petróleo).

EJEMPLO 32

5.

A partir de 5- cloro-2-(2-hidroxi-etilamino)-benzo-
fenona y siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo
24, se obtiene carbamato de metil- $\left[\left[4\text{-cloro-2-benzoilfenil} \right] \right.$
 $\left. \left. \left. \text{-(2-hidroxi-etil)carbamoil} \right] \right] \text{-metilo} \right]$, que se cromatografía en
una columna de gel de sílice con (cloruro de metileno)/(ace-
tato de etilo)(3:1) y luego con acetato de etilo. El espec-
tro infrarrojo del compuesto obtenido muestra bandas caracte-
rísticas en 1726 y 1672 cm^{-1} .

10.

EJEMPLO 33

15.

Agitando, se calientan a 100° (temperatura del
baño de aceite) 15 g de carbamato de metil- $\left[\left[2\text{-} \left[4\text{-cloro-} \right. \right. \right.$
 $\left. \left. \left. \text{-2-(alfa,alfa-dimetoxibencil)-N-metilanilind} \right] \right] \text{-etilo} \right]$ 240
cc de sulfóxido de dimetilo y 60 cc de solución 2-r. de hidró-
xido sódico. Al cabo de breve tiempo se forma una solución
límpida. Se calienta esta solución a 80° (temperatura del
baño de aceite) con agitación, durante 2 horas, y luego se
la vierte en 3500 cc de agua helada y se la extrae repetida-
mente con éter. Los extractos etereos, combinados, se lavan
tres veces con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y
se evaporan. La N- $\left[4\text{-cloro-2-(alfa,alfa-dimetoxibencil)-fenil} \right]$ -
N-metiletildiamina cristalina que queda tiene un punto de
fusión de 81-85°. Este punto de fusión no cambia con la
recristalización en metanol/agua.

20.

25.

Por neutralización de la base libre con la can-
tidad equimolar de una solución 0,1-n de cloruro de hidró-



geno en metanol absoluto, se obtiene el clorhidrato respectivo, que funde a 100° (con descomposición) después de cristalización en metanol/éter.

EJEMPLO 34

- 5. A partir de carbamato de metil- $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2-[4\text{-cloro-2-(alfa, alfa-dietoxibencil)-N-metilanilino]-etilo}$ y por tratamiento con hidróxido sódico en sulfóxido de dimetilo siguiendo el procedimiento descrito en el primer párrafo del Ejemplo 33, se obtiene N-[4-cloro-2-(alfa, alfa-dietoxibencil)-fenil]-N-metiletildiamina, que funde a 65° después de recristalización en etanol/agua.

- 10. El clorhidrato de este compuesto, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el segundo párrafo del Ejemplo 33, funde a 170° (con descomposición) después de cristalización en etanol/éter.

EJEMPLO 35

- 15. Se agitan a 80° por una hora 14,8 g de carbamato de metil- $\left\{ \left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] [4\text{-cloro-2-(alfa, alfa-dietoxibencil)-fenil]-metilcarbamoi} \right\}$ -metilo, 120 cc de sulfóxido de dimetilo y 30 cc de solución 2-n de hidróxido sódico. Luego se vierte la mezcla en 200 cc de agua helada y se extrae con dos porciones de 100 cc de cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno, combinados, se lavan 5 ó 6 veces con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan.
- 20. La 2-amino-4'-cloro-2'-(alfa, alfa-dietoxibencil)-N-metilacetanilida residual funde a 158-159° después de recristalización en acetato de etilo.

EJEMPLO 36

A partir de carbamato de metil- $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2-[4\text{-cloro-N-me-}$



384606

5. til-2-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)-anilino]-etilo] y procediendo según se ha descrito en el primer párrafo del Ejemplo 33, se obtiene N-[4-cloro-2-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)-fenil]-N-metiletildiamina, que funde a 82-84° después de cristalización en éter/(éter de petróleo).

EJEMPLO 37

10. A partir de carbamato de metil-2-[2-(alfa,alfa-dimetoxibencil)-4-nitroanilino]-etilo] y procediendo tal como se ha descrito en el primer párrafo del Ejemplo 33, se obtiene N-[2-(alfa,alfa-dimetoxibencil)-4-nitrofenil]-etildiamina, que funde a 150-152° después de cristalización en metanol/agua.

EJEMPLO 38

15. A partir de carbamato de metil-2-[4-cloro-2-(o-fluoro-alfa,alfa-dimetoxibencil)-N-metilanilino]-etilo] y procediendo de acuerdo con lo descrito en el primer párrafo del Ejemplo 33, se obtiene N-[4-cloro-2-(o-fluoro-alfa,alfa-dimetoxibencil)-fenil]-N-metiletildiamina, cuyo espectro infrarrojo muestra una banda característica en 1057 cm^{-1} .

20. EJEMPLO 39

25. A partir de carbamato de metil-2-[2-(alfa,alfa-dimetoxibencil)-N-metil-4-nitroanilino]-etilo] y siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el primer párrafo del Ejemplo 33, se obtiene N-[2-(alfa,alfa-dimetoxibencil)-4-nitrofenil]-N-metiletildiamina, cuyo espectro infrarrojo muestra bandas características en 1110 y 1054 cm^{-1} .

EJEMPLO 40

- A partir de cloruro de ftalimidoacetilo y acetal-dietílico de 5-cloro-2-metilaminobenzofenona y siguiendo el

384606



procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 19, se obtiene N-{[4-cloro-2-(alfa,alfa-dietoxibencil)-fenil]-metilcarbamoil}-metil}-ftalimida, que funde a 176° después de cristalización en éter.

5. 10 mg de la N-{[4-cloro-2-(alfa,alfa-dietoxibencil)-fenil]-metilcarbamoil}-metil}-ftalimida se disuelven en 1 cc de dioxano y se trata la solución con 2 gotas de hidrato de hidracina. Se la deja reposar a la temperatura del ambiente por 3 a 4 horas, se la vierte en agua y se la extrae con cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El residuo, cristalizado en éter, de 2-amino-4'-cloro-2'-(alfa,alfa-dietoxibencil)-N-metilacetanilida, de punto de fusión 156°.
- 10.

15. EJEMPLO 41

A partir de carbamato de metil-{[4-bromo-2-(dietoxi-2-piridil-metil)-fenil]-metilcarbamoil}-metilo} y siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 35, se obtiene 2-amino-N-[4-bromo-2-(dietoxi-2-piridil-metil)-fenil]-N-metilacetamida, que funde a 148-150° después de cristalización en éter.

20.

EJEMPLO 42

Se agitan a la temperatura del ambiente 100 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, 500 cc de cloruro de metileno, 50 cc de etanol y 80 g de carbonato potásico y se trata la mezcla con 100 cc de éster bencilico de ácido clorofórmico. Luego se la agita por una noche a la temperatura del ambiente, se la vierte en agua helada y se la extrae con cloruro de metileno. El extracto

25.

384606



de cloruro de metileno se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El residuo, cromatografiado en gel de sílice con cloruro de metileno, da éster bencílico de ácido 5-etoxi-7-cloro-1,2,3,5-tetrahidro-2-oxo-5-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-carboxílico, que funde a 210-212° después de cristalización y recristalización en éter/(éter de petróleo).

5. A partir de éster bencílico de ácido 5-etoxi-7-cloro-1,2,3,5-tetrahidro-2-oxo-5-fenil-4H-1,4-benzodiazepin-4-carboxílico y siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 6, se obtiene carbamato de bencil-
10. $\left\{ \left[4\text{-cloro-2-(alfa, alfa-dietoxibencil)-fenil} \right]\text{-carbamoil} \right\}$ -metilo, que funde a 120-123° después de cromatografía en una columna de gel de sílice con (cloruro de metileno)/(acetato de etilo) (20:1) y cristalización en éter/(éter de petróleo).

15. Se disuelven en 15 cc de etanol absoluto 150 mg del carbamato de bencil-
20. $\left\{ \left[4\text{-cloro-2-(alfa, alfa-dietoxibencil)-fenil} \right]\text{-carbamoil} \right\}$ -metilo, se añaden 50 mg de carbón paladiado al 5% y se hidrogena la mezcla a la temperatura del ambiente y con presión normal. Al cabo de una hora se separa por filtración el carbón paladiado, se evapora el filtrado y se recoge el residuo en cloruro de metileno. Se lava la solución con solución de bicarbonato sódico al 10%,
25. se la seca sobre sulfato de magnesio, se la filtra y se la evapora. El residuo, cristalizado en éter/(éter de petróleo), funde a 124-126°; el espectro infrarrojo muestra bandas características en 3414, 3294, 1677, 1527 y 1077 cm^{-1} . Según el espectro de masas, el producto es 2-amino-4'-clo-

384606



ro-2'-(alfa, alfa-dietoxibencil)-acetanilida contaminada por el respectivo compuesto 4'-insustituido.

EJEMPLO 43

5. Se disuelve en 7 cc de N,N-dimetilformamida 1 g de carbamato de metil- \int [(2-benzoil-4-clorofenil)-carbamoil]-metilo \int , se trata la solución con 200 mg de metilato sódico, a -40°, y se la agita por 1/2 hora. Se añaden luego 500 mg de yoduro de metilo, se deja la mezcla en el congelador por una noche, se la neutraliza con ácido acético glacial, se la vierte en solución acuosa de bicarbonato sódico al 10% aproximadamente y se la extrae con éter. El extracto etéreo se lava tres veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Mediante cristalización se elimina la mayor parte del material de partida que no ha reaccionado. El residuo que queda después de la evaporación de las aguas madres se cromatografía en una columna de gel de sílice con cloruro de metileno, lo que da carbamato de metil- \int [(2-benzoil-4-clorofenil)-metilcarbamoil]-metilo \int , que funde a 106-107° después de recristalización en etanol.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 44

25. A partir de carbamato de metil- \int [(2-benzoil-4-nitrofenil)-carbamoil]-metilo \int y siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 43, se obtiene carbamato de metil- \int [(2-benzoil-4-nitrofenil)-metilcarbamoil]-metilo \int , que funde a 110-112° después de cromatografía en gel de sílice con cloruro de metileno y cristalización en éter.

EJEMPLO 45



- Se disuelven en 1 cc de etanol 10 mg de carbamato de metil- $\left\{ \left[4\text{-cloro-2-(alfa, alfa-dietoxibencil)-fenil} \right] \text{-metilcarbamoi} \right\}$ -metilo y se trata la solución con 2 gotas de ácido clorhídrico etanólico. Se calienta ligeramente la mezcla resultante, se la sacude, se la trata con agua y se la extrae con cloruro de metileno. El extracto se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora, lo que da carbamato de metil- $\left[(2\text{-benzoil-4-clorofenil}) \text{-metilcarbamoi} \right]$ -metilo, que funde a 110° después de cristalización en etanol.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 46

- Se disuelve 1 g de acetal dietílico de 5-cloro-2-metilaminobenzofenona en 10 cc de cloruro de metileno, se recubre con 10 cc de solución de carbonato sódico al 10% aproximadamente y se trata con 0,6 cc de bromuro de bromoacetilo, agitando vigorosamente. Al cabo de media hora se decanta la fase orgánica, se la lava con agua, se la seca sobre sulfato de magnesio, se la filtra y se la evapora. Después de cristalización en éter, la 2-bromo-4'-cloro-2'-(alfa, alfa-dietoxibencil)-N-metilacetanilida residual funde a 141°.
- 15.
- 20.

- Se disuelven en 2 cc de N,N-dimetilformamida 300 mg de la 2-bromo-4'-cloro-2'-(alfa, alfa-dietoxibencil)-N-metilacetanilida y se trata la solución con una pizca de yoduro sódico. Se introduce luego en la mezcla amoníaco gaseoso, con agitación y a la temperatura del ambiente. A continuación se deja reposar la mezcla por una noche, se la vierte en agua y se la extrae con cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se lava por dos veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Tra-
- 25.

384606



tando el residuo con éter, cristaliza material, que se separa por filtración. Se concentra el filtrado y se trata el residuo con ciclohexano. El sólido resultante, recristalizado en acetato de etilo, da 2-amino-4'-cloro-2'-(alfa, alfa-dietoxibencil)-N-metilacetanilida, de punto de fusión 156-158°.

EJEMPLO 47

Se disuelven en 10 cc de benceno absoluto 960 mg de acetal dietílico de 5-cloro-2-metilaminobenzofenona. A la temperatura del ambiente, se trata la solución con 96 cc de trietilamina y 570 mg de anhídrido cloroacético y se la deja reposar por una noche. A continuación se la evapora y se recoge el residuo en benceno. La solución obtenida se trata con carbón activo, se filtra y se evapora. El residuo, cromatografiado en gel de sílice y eluido con cloruro de metileno, da 2-cloro-4'-cloro-2'-(alfa, alfa-dietoxibencil)-N-metilacetanilida, que funde a 170° después de cristalización en éter.

Por tratamiento de 2-cloro-4'-cloro-2'-(alfa, alfa-dietoxibencil)-N-metilacetanilida con amoníaco según el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 46, se obtiene 2-amino-4'-cloro-2'-(alfa, alfa-dietoxibencil)-N-metilacetanilida, que funde a 158-159° después de recristalización en acetato de etilo.

Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones de preparaciones farmacéuticas que contienen los nuevos derivados proporcionados por este invento.

EJEMPLO A

Se preparan pastillas que contienen cada una 10



384606

- mg de carbamato de metil- \sphericalangle [(2-benzoil-4-clorofenil)-metil-carbamoil]-metilo \sphericalangle humedeciendo el ingrediente activo, el almidón de maíz (53 mg por pastilla) y la lactosa (150 mg por pastilla) con solución de gelatina al 10% (6 mg de gelatina por pastilla), desmenuzando la pasta resultante, secando a 43° en una bandeja apropiada el granulado obtenido, pasando el granulado seco por una máquina desmenuzadora, mezclándolo con talco (6 mg por pastilla), estearato de magnesio (6 mg por pastilla) y almidón de maíz (9 mg por pastilla) y comprimiendo en pastillas de 240 mg de peso cada una la mezcla resultante.
- 5.
- 10.

EJEMPLO B

- Se preparan supositorios que contienen cada uno 10,0 mg de carbamato de metil- \sphericalangle [(2-benzoil-4-clorofenil)-metilcarbamoil]-metilo \sphericalangle fundiendo aceite hidrogenado de nuez de coco (1245,0 mg por supositorio) y cera de carnauba (45,0 mg por supositorio) en un recipiente apropiado forrado de vidrio, enfriando la mezcla hasta 45°, añadiendo con agitación el ingrediente activo, agitando hasta lograr la dispersión completa y vertiendo la mezcla en moldes para supositorios que dan un supositorio de 1,3 g de peso:
- 15.
- 20.

EJEMPLO C

- Se prepara una forma de dosificación parenteral que contiene carbamato de metil- \sphericalangle [(2-benzoil-4-clorofenil)-metilcarbamoil]-metilo \sphericalangle (5 mg por cc), N,N-dimetilacetamida (10%), alcohol bencílico (1,5%), etanol (10%) y agua para inyección en cantidad suficiente, disolviendo el ingrediente activo en la N,N-dimetilacetamida, mezclando con el alcohol bencílico, el etanol y el agua, filtrando la
- 25.

384606



mezcla por un filtro de candelilla, envasando el filtrado en ampollas apropiadas y cerrando y esterilizando éstas.

EJEMPLO D

Se preparan pastillas, supositorios o formas de dosificación parenteral de acuerdo con los Ejemplos A, B y

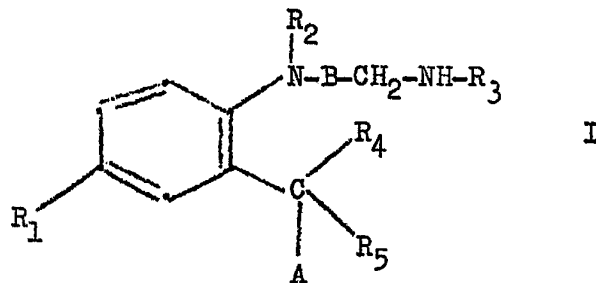
- 5. C pero en lugar de carbamato de metil-[(2-benzoil-4-clorofenil)-metilcarbamoil]-metilo se usa como ingrediente activo uno de los compuestos siguientes: carbamato de metil-[(2-benzoil-4-nitrofenil)-metilcarbamoil]-metilo, carbamato de metil -{ [cloro-2-(o-fluorobenzoil)-fenil]-metilcarbamoil}-metilo, 2-amino-4'-cloro-2'-(alfa,alfa-dietoxibencil)-N-metilacetanilida, N-[4-cloro-2-(alfa,alfa-dimetoxibencil)-fenil]-N-metiletildiamina o carbamato de metil-{ [2-(o-clorobenzoil)-4-nitrofenil]-metilcarbamoil}-metilo

REIVINDICACIONES

- 15. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de diarilmetano de la fórmula general

20.



25:

en la que R₁ representa halógeno, nitro o

ME

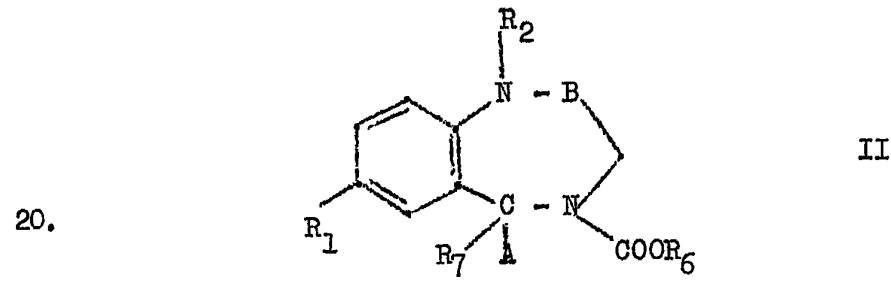
384606



5. trifluorometilo; R₂ representa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o dialquilaminoalquilo inferior; R₃ representa hidrógeno o alcóxicarbonilo inferior; R₄ y R₅ representan cada uno alcóxilo inferior o bien, juntos, alquilendioxilo inferior o, cuando R₃ representa alcóxicarbonilo inferior, R₄ y R₅ juntos representan un grupo oxo; A representa fenilo, halofenilo o piridilo; y B representa un grupo de carbonilo o de metileno,
- 10.

y las sales de adición de ácido de los compuestos de esta índole que sean básicos, procedimiento caracterizado por:

- (a) para la preparación de compuestos en los que
15. R₃ representa alcóxicarbonilo inferior, tratarse un compuesto de la fórmula general



- en la que R₁, R₂, A y B tienen el mismo significado que se ha expuesto antes en esta reivindicación, R₆ representa alquilo inferior y R₇ representa hidroxilo, alcóxilo inferior o hidroxialcóxilo inferior,
25. con ácido acuoso o con un ácido y un alcohol inferior en condiciones anhidras cuando R₇ representa alcóxilo inferior;

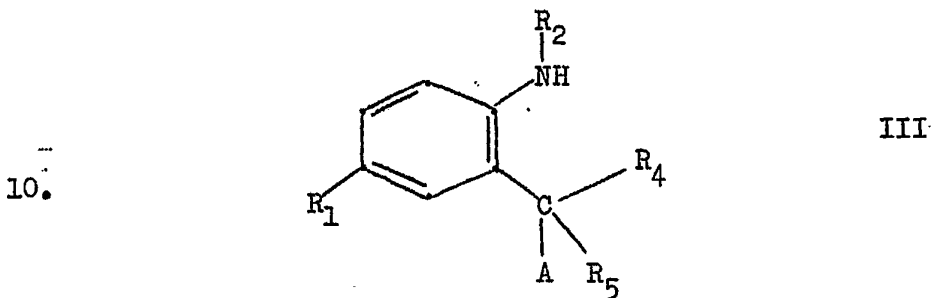
ME



o con un ácido en condiciones anhidras cuando R₇ represente hidroxialcoxilo inferior;

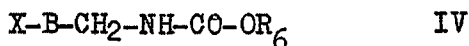
o bien

5. (b) para la preparación de compuestos en los que R₃ representa aloxicarbonilo inferior hacerse reaccionar un compuesto de formula general



en la que R₁, R₂, R₄, R₅ y A tienen el mismo significado que se les ha atribuido anteriormente en esta reivindicación,

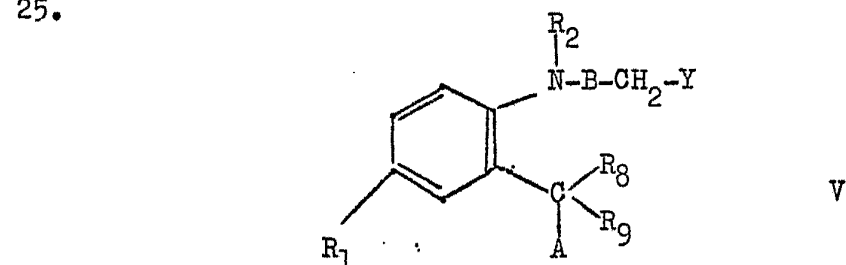
15. con un compuesto de la fórmula general



en la que B y R₆ tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes en esta reivindicación, mientras que X representa un átomo de halógeno;

o bien

20. (c) para la preparación de compuestos en los que R₃ representa hidrógeno, desdoblar el grupo protector de un compuesto de la formula general



ME



en la que R₁, R₂, A y B tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes en esta reivindicación, R₈ y R₉ representan cada uno alcoxilo inferior o, juntos, alquilendio- xilo inferior e Y representa un átomo de ni- trógeno protegido por un grupo escindible;

5.

o bien

(d) para la preparación de compuestos en los que B representa un grupo carbonílico y R₂ representa alquilo

10.

inferior, hidroxialquilo inferior o dialquilaminoalquilo inferior, tratarse un compuesto respectivo en el que B re- presente un grupo carbonílico y R₂ represente hidrógeno, con un agente apropiado de alquilación, hidroxialquilación o dialquilaminoalquilación;

15.

o bien

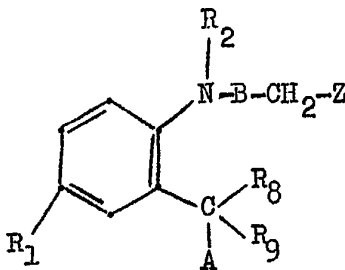
(e) para la preparación de compuestos en los que R₄ y R₅, juntos, representan un grupo oxo, desdoblarse en con- diciones ácidas el grupo cetálico en un compuesto respecti- vo en el que R₄ y R₅ representen cada uno alcoxilo inferior o, juntos, alquilendioxilo inferior;

20.

o bien

(f) para la preparación de compuestos en los que R₃ representa hidrógeno, hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

25.



VI

mE

384606



en la que R_1 , R_2 , A, B, R_8 y R_9 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes en esta reivindicación, mientras que Z representa el radical ácido de un éster reactivo,

5.

con amoníaco;

o bien

(g) para la preparación de una sal de adición de ácido de un compuesto básico, tratarse una base libre respectiva con un ácido inorgánico u orgánico.

10.

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula II en el que R_7 representa alcoxilo inferior o hidroxialcoxilo inferior con un ácido y un alcohol inferior, en condiciones anhidras, cuando R_7 representa alcoxilo inferior, o con un ácido, en condiciones anhidras, cuando R_7 representa hidroxialcoxilo inferior, para formar un compuesto de la fórmula I en el que R_3 represente alcóxicarbonilo inferior y R_4 y R_5 representen cada uno alcoxilo inferior o, juntos, alquilendioxilo inferior.

15.

20.

3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula II en el que R_7 representa hidroxilo con ácido acuoso, para formar un compuesto de la fórmula I en el que R_3 representa alcóxicarbonilo inferior y R_4 y R_5 , juntos, representan un grupo oxo.

25.

4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula III en el que R_4 y R_5 representan cada uno

ME

384606



- alcoxilo inferior, o juntos, alquilendioxilo inferior, con un compuesto de la fórmula IV, para formar un compuesto de la fórmula I en el que R_3 representa alcoxicarbonilo inferior y R_4 y R_5 representan cada uno alcoxilo inferior, o
5. juntos, alquilendioxilo inferior.
5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula III en el que R_4 y R_5 , juntos, representan un grupo oxo, con un compuesto de la fórmula IV, para formar un compuesto de la fórmula I en el que R_3 representa alcoxicarbonilo inferior y R_4 y R_5 , juntos, representan un grupo oxo.
- 10.
6. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por desdoblarse el grupo protector en un compuesto de la fórmula V en el que Y representa un átomo de nitrógeno protegido por un grupo protector escindible alcalinamente, para formar un compuesto de la fórmula I en el que R_3 represente hidrógeno.
- 15.
7. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula I en el que B representa un grupo carbonílico, R_2 representa hidrógeno y R_3 representa hidrógeno, con un agente apropiado de alquilación, hidroxialquilación o dialquilaminoalquilación, para formar un compuesto respectivo de la fórmula I en el que R_2 representa un grupo alquílico inferior, hidroxialquílico inferior o dialquilaminoalquilo inferior.
- 20.
- 25.
8. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por escindirse en condiciones

ME



- ácidas el grupo cetálico en un compuesto de la fórmula I en el que R_3 representa alcoxicarbonilo inferior y R_4 y R_5 representan cada uno alcoxilo inferior o, juntos, alquilen-dioxilo inferior, para formar un compuesto respectivo de
5. la fórmula I en el que R_4 y R_5 , juntos, representan un grupo oxo.
9. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula VI con amoníaco, para formar un
10. compuesto de la fórmula I en el que R_3 representa hidrógeno.
10. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 inclusive, caracterizado en que R_1 representa halógeno o nitro.
11. Un procedimiento como se define en la reivindicación 10, caracterizado en que R_1 significa cloro o bromo.
15. 12. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 8 a 11, inclusive, caracterizado en que R_2 representa hidrógeno.
20. 13. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 inclusive, caracterizado en que R_2 representa un grupo metílico, hidroxietílico, dimetilamino-etílico o dietilaminoetílico.
14. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 inclusive, caracterizado en que A representa fenilo, o-halofenilo o 2-piridilo.
25. 15. Un procedimiento como se define en la reivindicación 14, caracterizado en que A representa o-clorofenilo u o-fluorofenilo.

ME

384606



16. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2, 4, 6, 7 ó 9 a 15 inclusive, caracterizado en que R_4 y R_5 representa cada uno metoxilo o etoxilo o, juntos, etilendioxilo.
5. 17. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 ó 10 a 15 inclusive, caracterizado en que R_4 y R_5 , juntos, representan un grupo oxo.
18. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que R_1 representa cloro,
10. R_2 representa metilo, R_3 representa metoxicarbonilo, R_4 y R_5 , juntos, representan un grupo oxo, A representa fenilo y B representa un grupo carbonílico.
19. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que R_1 representa nitro,
15. R_2 representa metilo, R_3 representa metoxicarbonilo, R_4 y R_5 , juntos, representan un grupo oxo, A representa fenilo y B representa un grupo carbonílico.
20. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que R_1 representa cloro,
20. R_2 representa metilo, R_3 representa metoxicarbonilo, R_4 y R_5 , juntos, representan un grupo oxo, A representa o-fluorofenilo y B representa un grupo carbonílico.
21. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que R_1 representa cloro,
25. R_2 representa metilo, R_3 representa hidrógeno, R_4 y R_5 representan cada uno etoxilo, A representa fenilo y B representa un grupo carbonílico.
22. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que R_1 representa cloro,

ME

384606



R₂ representa metilo, R₃ representa hidrógeno, R₄ y R₅ representa cada uno metoxilo, A representa fenilo y B representa un grupo metilénico.

5. 23. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que R₁ representa nitro, R₂ representa metilo, R₃ representa metoxicarbonilo, R₄ y R₅, juntos, representan un grupo oxo, A representa o-clorofenilo y B representa un grupo carbonílico.

10. 24. Un procedimiento para la preparación de derivados de diarilmetano.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 54 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 16 de Octubre de 1970

p. a.

JAIMESERN

p. p.

~~Elaborador: JOSE F. NIETO~~

ME

MG.