



1973

RAN4008/252

Int. Cl.<sup>2</sup>: 007D

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

**418014**

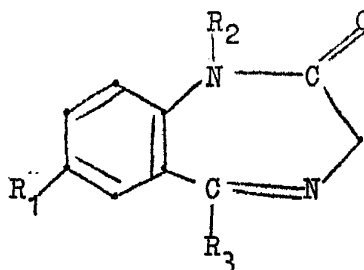
por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZODIA-  
CEPINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE &  
CIE., S.A., residente en BASILEA (Suiza).

- o -

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedimiento  
para la preparación de derivados benzodiazepínicos de la  
fórmula general

5.



(I)

en la que

10.

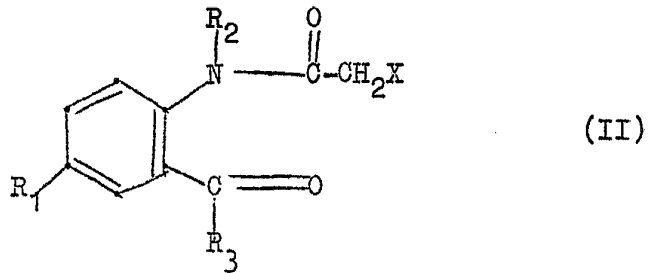
$R_1$  representa hidrógeno, halógeno, nitro o trifluo-

rometilo,

R<sub>2</sub> representa hidrógeno o alquilo inferior y

R<sub>3</sub> representa fenilo, o-halofenilo ó 2-piridilo.

5. El procedimiento del presente invento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



en la que

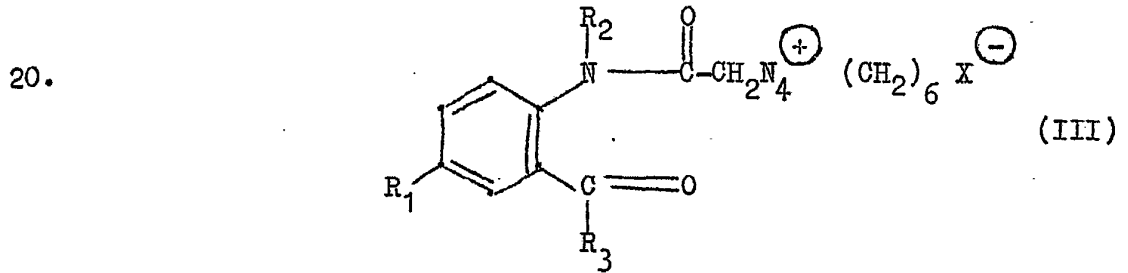
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado indicado antes,

y

X representa cloro, bromo o yodo, de preferencia cloro,

15.

con hexametilentetramina en un disolvente orgánico inerte, con el posible aislamiento de un intermediario de la fórmula general



en la que

25. R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y X tienen el significado indicado antes,



por lo que se utiliza amoníaco en el procedimiento.

5. Por el término "alquilo inferior", como aquí se utiliza, se designan grupos hidrocarburos alifáticos de cadena lineal o ramificada, como metilo, etilo, propilo, butilo y similares. Cuando  $R_2$  es alquilo inferior éste es de preferencia metilo.

10. Por el término "halógeno", como aquí se utiliza, se preven las cuatro formas, cloro, bromo, flúor y yodo, a menos que se indique de otro modo. Cuando  $R_1$  es halógeno, se prefieren los halógenos cloro o bromo, prefiriéndose en especial el cloro. Cuando  $R_3$  es o-halofenilo se prefiere o-clorofenilo y o-fluorofenilo, prefiriéndose en especial o-fluorofenilo.

15. En un aspecto preferido del presente invento se preparan los compuestos siguientes:

- 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,  
7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-  
-2-ona,  
1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,  
20. 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-  
-2-ona,  
5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-  
-2-ona,  
25. 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-  
-2-ona,

20



7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona,

y los derivados 1-metílicos de estos compuestos.

- El arte anterior revela la preparación de benzodiazepinas de la fórmula I utilizando hexametilentetramina y un compuesto de la fórmula II. Sin embargo, por ejemplo, cuando  $R_2$  es hidrógeno en el material de partida, no se obtienen rendimientos convenientemente buenos en dicho procedimiento del arte anterior.
- 5.
10. Se ha descubierto que si está presente amoníaco durante la reacción de un compuesto de la fórmula II con hexametilentetramina, o si esta reacción es seguida de tratamiento con amoníaco, se obtienen, por lo general, mejores rendimientos de los compuestos de la fórmula I, cuando se comparan con el procedimiento citado del arte anterior descrito en el Journal of Heterocyclic Chemistry, 7, 1173 (1970), independientemente del carácter del material de partida utilizado. De aquí que el presente invento perfecciona el arte anterior, según se desprende del artículo que precede, al
- 15.
20. proporcionar un acceso general hacia la clase del compuesto ilustrado en la fórmula I utilizando un compuesto de la fórmula II y hexametilentetramina, que es sencillo y accesible y que proporciona rendimientos más elevados que con el procedimiento del arte anterior referido precedentemente. Además
25. más se obtiene un compuesto de la fórmula I de buena pureza



siguiendo las técnicas que aquí se describen.

- En un aspecto del presente invento, o sea la reacción de un compuesto de la fórmula II con hexametilentetramina en presencia de amoníaco, la reacción se efectúa en presencia de cualquier disolvente orgánico inerte que sea apropiado para los fines del presente invento. Entre los muchos disolventes orgánicos inertes que son apropiados se encuentran los alcanoles inferiores, como el metanol, el etanol, el n-butanol y similares, la dimetilformamida y disolventes orgánicos inertes análogos, así como sus mezclas acuosas, por ejemplo, etanol acuoso (95%), butanol acuoso. Todo cuanto se precisa del disolvente es que los materiales de partida sean solubles en él y que no interfiera el desarrollo de la reacción. Los preferidos son los alcanoles inferiores, como el metanol o el etanol. Además, las propiedades del disolvente deben ser tales que tenga tendencia a solubilizar el amoníaco de forma que penetre en la zona reaccional.
- 5.
- 10.
- 15.

- Si bien la temperatura y la presión no son críticas para el perfecto desarrollo de este aspecto del procedimiento, es preferible llevar a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre alrededor de la temperatura ambiente y alrededor de la temperatura de reflujo del medio reaccional. Con mayor preferencia se utilizan las temperaturas elevadas y más preferentemente una temperatura alrededor de
- 20.
- 25.



la temperatura de reflujo del medio reaccional. Además, en una realización, la reacción se efectúa bajo presión para aumentar la concentración del amoníaco presente en la zona reaccional.

5. De preferencia se adiciona el amoníaco al medio reaccional en cantidades que saturen el disolvente orgánico inerte. Según se ha indicado anteriormente, es preferible llevar a cabo esta reacción a la temperatura de reflujo del disolvente, puesto que, por lo general, se requerirá menos amoníaco para saturar el disolvente cuando se utilicen temperaturas elevadas. Por lo común, sólo se precisan cantidades molares reducidas de amoníaco para efectuar un desarrollo apropiado de la reacción deseada de un compuesto de la fórmula II anterior con hexametilentetramina. Así pues, en un aspecto preferido, se elige un disolvente que solubilice los materiales de partida, volviéndose supersaturado con amoníaco cuando se le adicionan cantidades molares relativamente reducidas de éste.
- 10.
- 15.

20. Por ejemplo, en una realización preferida, se utiliza etanol. Este se satura cuando se encuentra presente en la zona reaccional una cantidad molar del 1%, aproximadamente; este porcentaje se determina según una relación cuyo numerador es la cantidad molar del amoníaco requerido para supersaturar el medio disolvente y su denominador es la suma de las cantidades molares de hexametilentetramina, un com-
- 25.



- puesto de la fórmula II y el amoníaco presente en la zona reaccional. La solubilidad del amoníaco en cualquier disolvente orgánico inerte utilizable para los fines del presente invento puede determinarse fácilmente tomando como referencia los textos convencionales. Partiendo de esta determinación pueden hallarse fácilmente los disolventes orgánicos inertes apropiados. Según se ha indicado anteriormente, el empleo de presión aumentará la concentración del amoníaco presente en la zona reaccional por encima de la requerida para saturar normalmente el disolvente orgánico inerte. Así pues, en una realización, la reacción se lleva a cabo bajo una presión de 1, aproximadamente, a 2 atmósferas, aproximadamente. Pueden adicionarse cantidades superiores de amoníaco a la zona reaccional bastando para ello el empleo de disolventes orgánicos inertes acuosos apropiados.
- 5.
- 10.
- 15.

- Se ha observado que cuando se realiza el procedimiento del presente invento, se obtiene un intermediario de la fórmula III anterior. Este intermediario puede hacerse reaccionar con amoníaco, aislándolo o no del medio reaccional en que se prepara para obtener el compuesto deseado de la fórmula I anterior.
- 20.

- Así pues, un compuesto de la fórmula III, particularmente donde  $R_2$  es alquilo inferior, puede aislarse del medio reaccional y tratarse con amoníaco para obtener el compuesto correspondiente de la fórmula I. Alternativamente,
- 25.



- puede adicionarse un compuesto de la fórmula II anterior y hexametilentetramina a un medio reaccional y a ello se le puede proporcionar amoníaco sin aislar un compuesto de la fórmula III. En una realización preferida, no se aísla el
5. intermediario de la fórmula III, sino que se hace reaccionar con amoníaco sin aislarlo del medio reaccional en el que se prepara. Esto es particularmente efectivo cuando  $R_2$  es hidrógeno en la fórmula III anterior.
10. Un compuesto de la fórmula III puede prepararse también con técnicas distintas de las aquí descritas. Por ejemplo, de forma análoga a la descrita en el artículo antes referido del Journal of Heterocyclic Chemistry, puede
15. adicionarse un compuesto de la fórmula II anterior y hexametilentetramina a un disolvente de baja polaridad, como acetonitrilo, con agitación y a la temperatura del ambiente y puede aislarse el intermediario de la fórmula III anterior. El compuesto así obtenido de la fórmula III, después de aislarlo del disolvente en que se prepara, puede hacerse reaccionar con amoníaco, con lo que se obtiene un compuesto de
20. la fórmula I anterior con buenos rendimientos y de elevada pureza. La reacción de un compuesto de la fórmula III con amoníaco se efectúa bajo las mismas condiciones reaccionales que se han descrito anteriormente para la preparación de un compuesto de la fórmula I mediante el tratamiento de
25. un compuesto de la fórmula II con hexametilentetramina y amo-



niaco, tal como resultará obvio para un experto en el arte.

- Así pues, todo cuanto se ha expuesto anteriormente sobre las condiciones reaccionales y disolventes en conexión con la preparación de un compuesto de la fórmula I mediante el empleo de hexametilentetramina es aplicable, con igual eficacia, al tratamiento del intermediario de la fórmula III con amoníaco, a excepción de que la hexametilentetramina no se adiciona a la zona reaccional.
- 5.

- Según resulta obvio de cuanto antecede, el invento radica en adicionar amoníaco a un medio reaccional en el que estén presentes hexametilentetramina y un compuesto de la fórmula II o un intermediario de la fórmula III. La forma de adicionar el amoníaco a la zona reaccional no es crítica. Por ejemplo, puede adicionarse la hexametilentetramina a un disolvente orgánico inerte del tipo antes referido y luego puede adicionarse el amoníaco a la zona reaccional antes de la adición del compuesto de la fórmula II anterior. De forma alternativa, el amoníaco puede disolverse en un disolvente orgánico inerte y a continuación puede adicionarse a la zona reaccional un compuesto de la fórmula II anterior y la hexametilentetramina o un intermediario de la fórmula III.
- 10.
- 15.
- 20.

- Además, la forma con que se introduce el amoníaco en la zona reaccional no es crítica. En un aspecto preferido, se proporciona el amoníaco a la zona reaccional mediante
- 25.

20 AGO. 1971



- el simple burbujeo de amoníaco gaseoso a su través. Asimismo, puede proporcionarse amoníaco a la zona reaccional, en una realización menos preferida, utilizando un reactivo generador de amoníaco, por ejemplo, carbonato amónico que
5. se disocia para formar amoníaco cuando está presente un medio disolvente como es el etanol que se calienta en reflujo. Los rendimientos, por lo general, no son tan satisfactorios cuando se utiliza un reactivo que genere amoníaco en vez del amoníaco de por sí.
10. Una característica particularmente notable de un aspecto del procedimiento del presente invento radica en el hecho de que no se precisa un gran exceso molar de hexametilentetramina para llevarlo a cabo con éxito. Por ejemplo, según este aspecto, si por cada mol del material
15. de partida de la fórmula II utilizado se emplea una cantidad tan reducida como 0,10 moles de hexametilentetramina, más preferentemente una cantidad tan reducida como 0,50 moles, se obtiene el compuesto deseado de la fórmula I anterior. Así pues, el presente invento logra un fin adicional
20. y particularmente sorprendente y notable debido a que se reduce al mínimo la cantidad de hexametilentetramina utilizada y, por consiguiente, se reduce el coste de las materias primas utilizadas para llevar a cabo el procedimiento que se describe sin que se produzca una disminución correspondiente del rendimiento. Esta característica particular-
- 25.



mente destacada del presente invento proporciona por tanto, además, un procedimiento particularmente viable en el aspecto comercial. Debe hacerse constar que los rendimientos empiezan a disminuir cuando se utiliza menos de 0,50 moles de hexametilentetramina. Sin embargo, cuando se utilizan 0,50 moles de hexametilentetramina se obtiene el compuesto deseado de la fórmula I con rendimientos muy satisfactorios y de elevada calidad.

10. Cuando se sigue el proceso preparativo descrito antes, particularmente cuando se utiliza un material de partida de la fórmula II donde  $R_2$  es hidrógeno, se ha observado que la reacción de la hexametilentetramina con el compuesto antes citado de la fórmula II produce la evolución de formaldehído. El amoníaco que está presente reacciona con el formaldehído así formado para regenerar la hexametilentetramina.

20. Se ha descubierto además que el compuesto deseado de la fórmula I puede prepararse tratando un compuesto de la fórmula II con formaldehído en presencia de amoníaco en exceso.

25. En la reacción últimamente citada puede utilizarse formaldehído anhidro (paraformaldehído) o formaldehído acuoso (formalina al 38%). La temperatura y la presión no son críticas para el desarrollo adecuado de este aspecto del procedimiento, pero se prefiere llevar a cabo la reacción a

20 AUG 1970



- temperaturas elevadas, o sea alrededor de la temperatura de reflujo del medio reaccional. La reacción se efectúa, de preferencia, en presencia de un disolvente orgánico inerte y entre los muchos disolventes orgánicos apropiados pueden
5. incluirse los indicados anteriormente en relación con la formación de un compuesto de la fórmula I a partir de un compuesto de la fórmula II con hexametilentetramina y amoníaco. Por consiguiente, entre los muchos disolventes orgánicos inertes apropiados para los fines de este aspecto del
10. presente invento pueden incluirse el metanol, etanol, n-butanol y similares, la dimetilformamida y disolventes orgánicos inertes similares, así como sus mezclas acuosas, por ejemplo etanol acuoso o metanol acuoso. Aquí de nuevo todo cuanto se requiere del disolvente es que los materiales de
15. partida sean solubles en él y que el disolvente no interfiera el desarrollo de la reacción. Se prefieren el metanol y/o el etanol.

- Por consiguiente, puede establecerse, en este aspecto del procedimiento, que el formaldehido reacciona con
20. el amoníaco que está presente en cantidades molares en exceso para formar hexametilentetramina, de lo que resulta un compuesto de la fórmula III que, con o sin aislamiento, de preferencia sin aislamiento, se convierte en un compuesto de la fórmula I. La forma en que se introduce el amoníaco y
25. la cantidad introducida coinciden con lo descrito anterior-



5. mente cuando se prepara un compuesto de la fórmula I utilizando hexametilentetramina y amoníaco. Así pues, en un aspecto preferido, el disolvente de reacción, en esta alternativa del procedimiento, se satura con amoníaco de preferencia, haciendo burbujear simplemente amoníaco a través del disolvente reaccional.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento pero sin limitarlo. Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados.

10.

EJEMPLO 1

15. Se introducen 600 cc de etanol y 31,7 g de hexametilentetramina en un matraz de 4 cuellos y 2 litros de capacidad, equipado con agitador, condensador de reflujo y admisión para amoníaco. Luego se insufla amoníaco a través del medio reaccional resultante, agitándose hasta que el medio queda saturado con amoníaco. Se calienta en reflujo la solución saturada al tiempo que se prosigue la insuflación de amoníaco a través del medio reaccional. A continuación se adicionan cuidadosamente 78 g de 2-bromo-2'-(2-fluorobenzoil)-4'-nitroacetanilida durante un período de dos horas, manteniéndose las condiciones de reflujo. Se somete la mezcla reaccional a reflujo durante tres horas más y luego se concentra en vacío hasta sequedad a 50°C. Al residuo se le adicionan 300 cc de tolueno y 0,4 g de ácido p-toluensulfónico.
- 20.
25. Se calienta el medio resultante en reflujo durante 1



hora. A continuación se enfría la mezcla hasta unos 70° y se lava con agua. Luego se deja enfriar la fase toluénica a la temperatura del ambiente, se aísla el producto cristalino por filtración, luego se lava con tolueno y se seca, lo que da 5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 210-215°.

EJEMPLO 2

Se introducen 600 cc de etanol y 31,2 g de hexametilentetramina en un matraz de 4 cuellos y 2 litros de capacidad, equipado con agitador, condensador de reflujo y admisión para amoníaco. Se insufla amoníaco, al tiempo que se agita, a través del medio reaccional resultante hasta que se satura el etanol con amoníaco. Se calienta el medio resultante en reflujo. Al tiempo que se mantiene la reacción bajo condiciones de reflujo y se insufla amoníaco a su través, se adicionan con cuidado 40 g de 2-bromo-4'-cloro-2'-(2-clorobenzoil)acetanilida durante un período de dos horas. Luego se evapora la mezcla reaccional así obtenida hasta sequedad. Se adicionan al residuo 300 cc de tolueno y luego 0,3 g de ácido para-toluensulfónico. Se calienta la solución toluénica en reflujo. Se deja enfriar el medio reaccional a 70°. Después del enfriamiento se lava con agua caliente. Se deja enfriar el extracto toluénico a la temperatura del ambiente. Después de enfriamiento a 10°, se separa por filtración el producto cristalino que se forma,



se lava con tolueno y éter de petróleo, se seca durante una noche bajo vacío a 100° y se obtiene la 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 200-200,5°.

5.

EJEMPLO 3

Se introducen 600 cc de etanol y 30,4 g de hexametilentetramina en un matraz de 4 cuellos y 2 litros de capacidad, equipado con condensador de reflujo, tubo de admisión de amoníaco y agitador. Se hace burbujear amoníaco a través del medio reaccional hasta que el etanol queda supersaturado. Se calienta la mezcla reaccional en reflujo al tiempo que se adicionan con cuidado al medio resultante, durante un período de 3 horas y media, 40 g de 2-bromo-2'-(2-clorobenzoil)-4'-nitroacetanilida. Se prosigue el reflujo y el burbujeo de amoníaco a través del medio reaccional durante tres horas más y luego se evapora hasta sequedad. Se adicionan al residuo 250 cc de tolueno y 0,4 g de ácido para-toluensulfónico. Se somete a reflujo la mezcla durante 1 hora. Se enfría la fase toluénica hasta 70°. Se lava con agua el medio resultante. Luego se enfría la fase toluénica hasta la temperatura del ambiente. Se cristaliza el producto en el medio reaccional. Se separan los cristales por filtración, se lavan una vez con tolueno y otra vez con éter de petróleo y se secan lo que da la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de

10.

15.

20.

25.

20 AGO 1954

punto de fusión 203-204°C.

EJEMPLO 4

Se introducen 7,2 litros de etanol y 470,4 g de hexametilentetramina en un matraz de 3 cuellos y 12 litros de capacidad, equipado con condensador y tubo de admisión de amoníaco. Se burbujea el amoníaco a través del medio reaccional resultante, con agitación, hasta que el medio se vuelve supersaturado. Con reflujo, se adicionan cuidadosamente, durante un período de 4 horas, 480,0 g de 2-cloroacetamido-5-clorobenzofenona. La mezcla resultante se calienta en reflujo durante 2 horas más al tiempo que se hace burbujear amoníaco a su través. Luego se deja reposar durante una noche el medio resultante y a continuación se concentra hasta sequedad en vacío. Se adicionan 2,4 litros de tolueno al concentrado y se calienta el medio resultante en reflujo. Luego se adicionan 0,5 g de ácido para-toluen-sulfónico. Se prosigue el reflujo durante un período de una hora. Después de enfriar el medio a 70°, se adicionan 1,5 litros de agua caliente. El producto que se separa se enfría a 20° y se aísla por filtración, se lava y se seca en vacío, lo que da la 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona, de punto de fusión 213-214°.

De modo análogo al descrito antes puede prepararse la 7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona fundente a 225-235° a partir de 2-(2-cloro-aceta-



mido-5-bromo-benzoil)piridina.

EJEMPLO 5

Se carga con 7,2 litros de etanol un matraz de 3  
cuellos y 12 litros de capacidad, equipado con agitador  
5. hermético, condensador de reflujo y tubo de admisión de amoníaco. Se calienta el alcohol en reflujo con agitación sobre un baño de vapor. Luego se satura el disolvente con amoníaco hasta una concentración de 0,6 a 0,7%, aproximadamente, en peso. Al tiempo que se aparta momentáneamente el  
10. baño calefactor se adicionan 493 gramos de hexametilentetramina. Se reanuda el calentamiento y se adicionan, lentamente, en pequeñas cantidades 480 gramos de 2-cloroacetamido-5-clorobenzofenona. Se hace burbujear ininterrumpidamente amoníaco en la solución de reflujo. La adición del compues-  
15. to cloroacetamido se efectúa durante un período de 3 a 4 horas. Se calienta la mezcla reaccional en reflujo durante unas 2 horas más. Se interrumpe el flujo de amoníaco y se separa el alcohol por destilación en vacío.

Se transfiere el matraz de reacción a una envol-  
20. vente calefactora y se suspende el residuo y se calienta en reflujo en 2,4 litros de tolueno. A la temperatura de reflujo se adicionan durante unos 15 minutos más 2 x 0,5 gramos de ácido p-toluensulfónico. Se separa una pequeña cantidad de agua (1 a 2 cc aproximadamente). Luego se enfría la sus-  
25. pensión de cristales a 70° y se disuelve el material acuo-

20 AGO. 1973



soluble con la adición de 1,5 litros de agua caliente (70°). Se agita la mezcla heterogénea durante una noche al tiempo que se enfría a la temperatura del ambiente. Se aísla por filtración el producto que se separa y se lava una vez con 250 cc de agua del grifo fría y una vez con 250 cc de tolueno frío (0°). Luego se seca el producto hasta obtener un peso constante a 80°, lo que da la 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 213-214°.

10.

EJEMPLO 6

Se adicionan con agitación, 600 cc de etanol y 37,9 g de hexametilentetramina a un matraz de 4 cuellos y 2 litros de capacidad, equipado con agitador, condensador de reflujo y tubo de admisión de amoníaco. Se hace burbujear amoníaco a través del medio reaccional resultante, agitando hasta que se alcanza la temperatura de reflujo. Luego se adicionan cuidadosamente a la solución de reflujo 40,0 g de 2-cloro-acetamido-5-nitro-benzofenona. Se hace burbujear amoníaco constantemente en la mezcla reaccional al tiempo que se prosigue el reflujo durante tres horas. Se enfría la solución resultante, y se evapora hasta sequedad a 50°. Se disuelve el residuo en 300 cc de tolueno. Se adicionan a la solución resultante 0,3 gramos de ácido para-toluensulfónico. Se calienta en reflujo la solución y se prosigue el reflujo durante una hora. Luego se deja enfriar el medio reac-



- cional a la temperatura del ambiente. El producto que se separa se filtra, se lava con agua y se seca. Se recoge este material en 435 cc de cloruro de metileno. Luego se filtra a través de Hyflo. Con la adición al filtrado de 90 cc de ácido nítrico 3N aparecen cristales. Estos se separan por filtración, se lavan con cloruro de metileno y se secan durante 15 minutos. Se adicionan los cristales a 1 litro de agua con agitación. Luego se adiciona con cuidado al medio resultante hidróxido amónico hasta que se alcanza un pH de 8 aproximadamente. Después de agitar el medio resultante durante media hora se separa por filtración el precipitado cristalino que se forma, se lava con agua fría y se seca a 80° durante 8 horas, lo que da la 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 217-219°.

15.

EJEMPLO 7

- Se adicionan 90 g de 2-cloroacetamido-5-clorobenzofenona y 92,5 g de hexametilentetramina a 1350 cc de etanol. Bajo presión se hace burbujear amoníaco a través del medio resultante. Se calienta en reflujo el medio resultante. Se evapora el medio reaccional resultante en vacío hasta sequedad. Luego se tritura dos veces con 250 cc de agua caliente en un baño de vapor. Se separa la fase acuosa por decantación. Se calienta el residuo cristalino durante 30 minutos en 250 cc de tolueno en un baño de vapor y luego se enfría a la temperatura del ambiente. Los cris-



20 AGO. 1973

- tales que se forman se filtran, se lavan dos veces con 25 cc de tolueno y 25 cc de éter de petróleo y se secan hasta obtener un peso constante, lo que da 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 213-215°.
- 5.

EJEMPLO 8

- En un recipiente de presión agitado se cargan 13,5 litros de etanol al 95%, 900 gramos de 2-cloroacetamido-5-clorobenzofenona y 925 gramos de hexametilentetramina.
10. Se satura el medio, al tiempo que se agita, con amoníaco. Se interrumpe el suministro de amoníaco. Se calienta el medio resultante durante 3 horas a 70-80°. Después de refrigerar y airear el amoníaco, se extrae la partida del recipiente de presión y se pasa a un destilador de vacío. La partida se concentra hasta sequedad en vacío a partir de un baño de vapor. Se adicionan al residuo 2 1/2 litros de tolueno y 5,0 g de ácido p-toluensulfónico y se calienta la mezola resultante en reflujo. Se separan azeotrópicamente unos 5 cc de agua que se forma. Después de enfriar a 70° se
15. adicionan tres litros de agua a 70°. Se enfría, durante una hora, a + 10° - +15° la suspensión cristalina que así se forma. Después del filtrado, lavado del producto con 2 x 250 cc de agua del grifo y una vez con 250 cc de tolueno frío (10°) y secado hasta peso constante, se obtiene la 7-
20. -cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de
- 25.

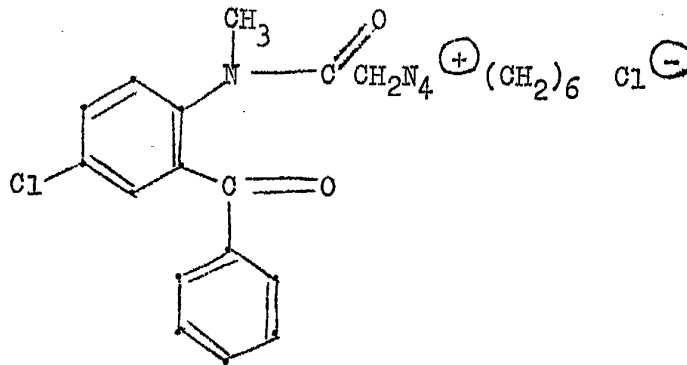


punto de fusión 211-213,5°.

EJEMPLO 9

5. Se satura con amoníaco una mezcla de 17,5 g de hexametilentetramina (0,125 mol), 135,5 cc de metanol y 80,5 g de 2-(2-cloro-N-metilacetamido)-5-cloro-benzofenona (0,25 mol). Se calienta la mezcla agitada de forma lenta hasta alcanzar el reflujo, fluyendo a su través una corriente constante de amoníaco. Durante el curso de la reacción se prepara

10.



20.

Este producto no se aísla. Se mantiene en reflujo la mezcla reaccional durante 6 horas. Se interrumpe el flujo de amoníaco y se separa el disolvente bajo vacío. Se recoge el residuo en una mezcla de 500 cc de tolueno y 500 cc de agua caliente. Se separa la fase toluénica y se le adicionan,

25.

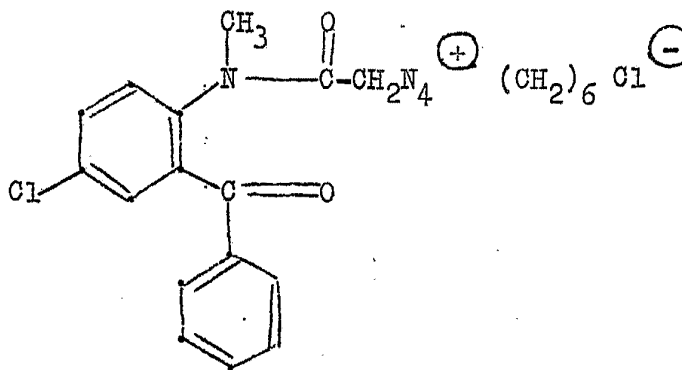
20 AGO 1961

con agitación, 169 cc de ácido nítrico 3N. Se filtran los cristales que se separan, se lavan con 50 cc de tolueno y se vuelven a suspender en una mezcla de 250 cc de tolueno y 250 cc de agua. Se adicionan 30 cc de amoniaco concentra-  
 5. do a pH 8. Se separa la fase toluénica, se lava con 250 cc de agua y luego se destila hasta sequedad en vacío, lo que da 7-cloro-1-metil-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 125° - 127°.

EJEMPLO 10

10. Se agita una mezcla de 600 cc de etanol y 39,1 g de hexametilentetramina (0,279 mol) y se satura con amoniaco. Se calienta la mezcla lentamente hasta reflujo al tiempo que se hace burbujear en ésta amoniaco. Durante un período de 4 1/2 horas se adicionan, en porciones, 40 g de 2-(2-cloro-  
 15. N-metilacetamido)-5-cloro-benzofenona (0,124 mol), lo que da

20.



25.

20 360.



- que no se aísla. Se prosigue el reflujo durante 2 horas más y luego se destila la mezcla reaccional hasta sequedad en vacío a 50°. Se agita el residuo con 250 cc de tolueno, se calienta hasta reflujo y se calienta con dos porciones de
5. ácido para-toluensulfónico. Se prosigue el reflujo durante una hora. Después de enfriar a 70°, se lava la solución toluénica con agua caliente para eliminar las sales solubles y se destila hasta sequedad en vacío. Se disuelve el resi-
10. -duo en etanol caliente (111 mol) y se enfría la solución a -10° durante una hora. Se aísla la 7-cloro-1,3-dihidro-1-me-til-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona cristalina que se obtiene, punto de fusión 129°-131°. La concentración de las aguas madres al 50%, aproximadamente, da una segunda cosecha que funde a 127°.

15.

EJEMPLO 11

- Se agita una mezcla de 1100 cc de etanol, 70,0 g de hexametilentetramina (0,5 mol), 58 cc de solución de hidróxido amónico al 26% y 308,2 g de 2-cloroacetamido-5-cloro-benzofenona (1,0 mol) y se calienta lentamente hasta reflujo
20. al tiempo que se hace burbujear amoniaco en la mezcla. Se prosigue el reflujo durante 5 horas, se interrumpe el flujo de amoniaco y se destila la mezcla reaccional hasta sequedad en vacío. Se calienta el residuo en reflujo durante 30 minutos en una mezcla de 500 cc de tolueno y 500 cc de agua
25. y luego se deja enfriar lentamente hasta la temperatura del



ambiente. Se filtra el material cristalino, se lava con 100 cc de tolueno y 2 x 250 cc de agua caliente y se seca hasta obtener un peso constante. El producto que se obtiene, la 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, funde a 210°.

EJEMPLO 12

En la forma descrita en el ejemplo 11 se hace reaccionar una mezcla de 1100 cc de etanol, 35 g de hexametilentetramina (0,25 mol), 58 cc de solución de hidróxido amónico al 26% y 308,2 g de 2-cloroacetamido-5-clorobenzofenona (1,0 mol), a excepción de que el período de reflujo se incrementa de 5 a 7 horas. El producto reaccional, la 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, aislado en forma idéntica a la del ejemplo 11, funde a 208,5-209°.

EJEMPLO 13

Se agita, a la temperatura del ambiente, una mezcla de 550 cc de metanol, 14,1 g de hexametilentetramina (0,1 mol) y 308,2 g de 2-cloroacetamido-5-cloro-benzofenona y se satura con amoníaco. Se calienta lentamente la mezcla hasta reflujo, fluyendo constantemente una corriente de amoníaco a través de la solución, se prosigue el reflujo durante 24 horas. Se interrumpe el flujo de amoníaco y se enfría a la temperatura del ambiente la suspensión cristalina que se obtiene. Después de filtrar el producto, lavar-



lo con 2 x 125 cc de metanol y 4 x 500 cc de agua caliente y secarlo se obtiene la 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 213<sup>o</sup>-215<sup>o</sup> .

EJEMPLO 14

5. Se agita una mezcla de 300 cc de etanol y 20 g de hexametilentetramina (0,143 mol), se calienta en reflujo y se satura con amoníaco. Se adiciona, en pequeñas porciones, durante 3 a 4 horas, 18,1 g de 2-cloroacetamido-benzofenona (0,066 mol) al tiempo que se hace burbujear una corriente constante de amoníaco en la mezcla reaccional. Se prosigue el reflujo durante 3 horas después de la completa adición de 2-cloroacetamidobenzofenona. Se interrumpe el flujo de amoníaco y se separa el etanol por destilación en vacío. Se recoge el residuo obtenido en 200 cc de cloroformo y se lava con 100 cc de agua, a 50<sup>o</sup>. Se evapora la fase clorofórmica hasta sequedad a 30<sup>o</sup> y se recristaliza el sólido oleoso que se obtiene en 100 cc de tolueno, lo que da 1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 184-186<sup>o</sup>.

EJEMPLO 15

20. Se calienta en reflujo una mezcla de 275 cc de metanol y 154,2 g de 2-cloroacetamido-5-clorobenzofenona (0,5 mol) al tiempo que se insufla una corriente constante de amoníaco. Con el reflujo se adiciona, durante unos 40 minutos, 237 cc de solución de formaldehído al 37%. Luego se



- calienta la mezcla reaccional en reflujo durante 5 horas. Se detiene el flujo de amoníaco y se enfría la suspensión de cristales a la temperatura del ambiente, se filtra, se lava con 2 x 125 cc de metanol, 4 x 500 cc de agua caliente y se seca. Se obtiene la 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 211,5 - 214,5°.
- 5.

#### EJEMPLO 16

- Se agita una mezcla de 147,2 g de paraformaldehido y 550 cc de metanol y se calienta en reflujo haciéndose burbujear en ésta, de forma constante, una corriente de amoníaco. Se enfría hasta la temperatura del ambiente la suspensión cristalina de hexametilentetramina que se forma y se adiciona, de una vez, 308,2 g de 2-cloroacetamido-5-clorobenzofenona (1,0 mol). Al tiempo que se insufla amoníaco, se calienta la mezcla reaccional en reflujo durante 10 horas. Se interrumpe el flujo de amoníaco y se enfría la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente, se filtra, se lava con 2 x 125 cc de metanol y con 4 x 500 cc de agua caliente y se seca. Se obtiene la 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, que funde a 212,5 - 215°.
- 10.
- 15.
- 20.

#### EJEMPLO 17

- Se introducen 200 g de paraformaldehido (hojuelas al 91 %) en un reactor agitado y equipado con condensador de reflujo, decantador y tubo de admisión de amoníaco. Se adicionan 575 cc de metanol y luego amoníaco gaseoso por
- 25.

20 AGO 1973

- debajo de la superficie de la mezcla reaccional. A continuación se adicionan 273,7 g de 2-cloroacetamido-benzofenona. Se calienta la mezcla en reflujo, durante 5 horas, al tiempo que se introduce en la zona reaccional un flujo lento y continuo de amoníaco. Se destila la suspensión cristalina obtenida para recuperar el metanol. Luego se adicionan 1350 cc de tolueno al residuo cristalino y se separa el agua residual, a través del decantador, mediante destilación azeotrópica. Después de secado, se filtra la solución toluénica,
5. se enfría el filtrado para la cristalización y se aísla el producto obtenido, lo que da 1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona, de punto de fusión 180-181° (sin corregir).
- 10.

#### EJEMPLO 18

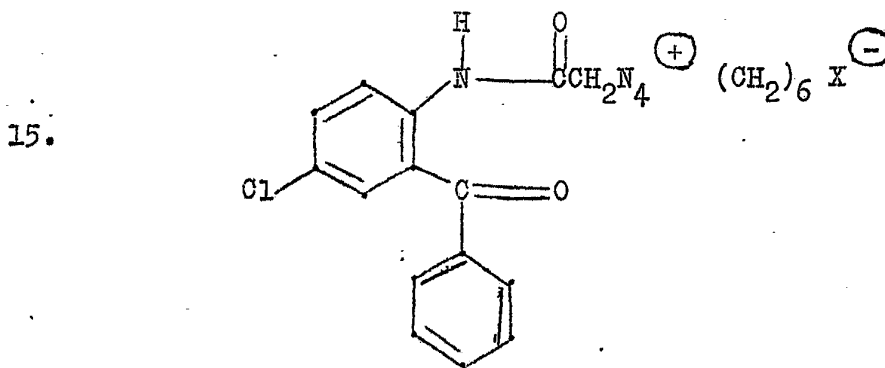
- Se introducen 147,2 g de paraformaldehído (hojuelas al 91%) en un reactor agitado y equipado con tubo de admisión de amoníaco y condensador de reflujo. Se adicionan, a la temperatura del ambiente, 550 cc de metanol, junto con 326,2 g de 2-cloroacetamido-5-cloro-2'-fluorobenzofenona. Se agita la mezcla reaccional y se hace burbujear amoníaco por debajo de la superficie de la mezcla reaccional. Luego se calienta la mezcla reaccional en reflujo durante 10 horas prosiguiendo el flujo constante de amoníaco gaseoso, se enfría a la temperatura del ambiente y se filtra el producto cristalino obtenido. Se lava el producto con 2 x 125 cc de metanol frío (-10°), seguido de 4 x 500 cc de agua ca -
- 15.
- 20.
- 25.

20 ABO 1973

liente (60<sup>o</sup>). Después del secado se obtiene 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, de punto de fusión 205,5-207<sup>o</sup> (sin corregir).

EJEMPLO 19

5. Se adicionan 250 g de 2-cloroacetamido-5-cloro-benzofenona, y 122,5 g de hexametilentetramina a un matraz de 3 cuellos y 5 litros de capacidad, equipado con agitador, tubo de secado de cloruro cálcico y conteniendo 2,5 litros de acetonitrilo. Se agitan los reactivos durante 72 horas a la temperatura del ambiente. Todos los reactivos entran en disolución. Cristaliza el producto que es



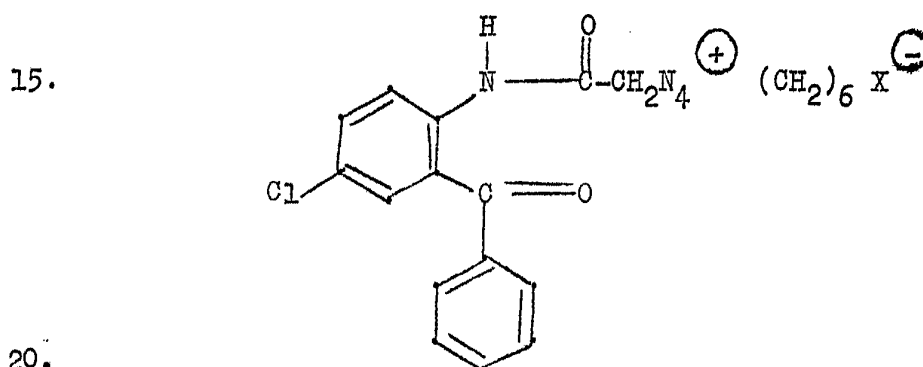
- 20.
- Se filtra el producto, se lava con una reducida cantidad de disolvente fresco y se seca, lo que da el producto, de punto de fusión 169-170<sup>o</sup>.
- 25.

20 480 1973

5. Se disuelven en etanol amónico 89,7 gramos del producto así obtenido. Se calienta la mezcla reaccional así obtenida y se hace burbujear amoníaco gaseoso, de forma continua, en la mezcla reaccional durante el calentamiento y durante un período de 5 horas de reflujo, lo que da 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona que se aísla según los procedimientos convencionales, punto de fusión 212-214°.

EJEMPLO 20

10. En un matraz agitado y de 1 litro de capacidad, equipado con condensador de reflujo, se introducen 89,7 gramos de



25. 61,6 gramos de 2-cloroacetamido-5-clorobenzofenona, 22,4 cc de hidróxido amónico al 26% y 425 cc de etanol,

20 AGO 1973

Al tiempo que la mezcla reaccional se agita y calienta hasta reflujo se le insufla amoníaco. Se prosigue el reflujo durante 5 horas continuando la agitación. Se destila la mezcla reaccional hasta sequedad en un evaporador.

5. Luego se calienta el residuo en reflujo durante una hora en una mezcla de 100 cc de tolueno y 100 cc de agua y se enfría a la temperatura del ambiente, lo que da la 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Se filtra el producto, se lava con 20 cc de agua y 20 cc de tolueno y se seca;
10. punto de fusión 210-213°.

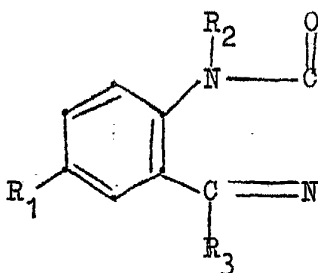
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes USA nº

15. 282.217 del 21 de agosto de 1972 y nº 359.814 del 14 de mayo de 1973.

1.-- Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina de la fórmula general

20.



(I)

25.





en la que

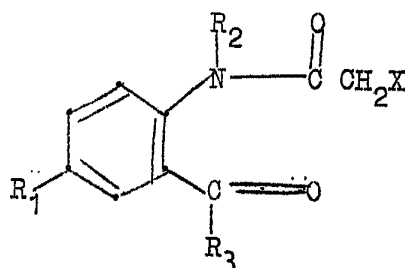
$R_1$  representa hidrógeno, halógeno, nitro o tri fluorometilo,

$R_2$  representa hidrógeno o alquilo inferior y

$R_3$  representa fenilo, o-halofenilo o 2-piridilo,

caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

10.



(II)

15.

en la que

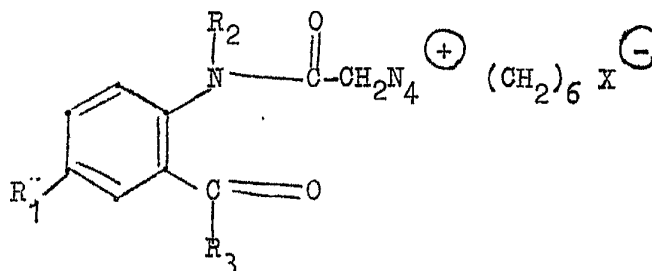
$R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado indicado antes, y

X representa cloro, bromo o yodo,

con hexametilentetramina en un disolvente orgánico inerte,

20.

con el posible aislamiento de un intermediario de la fórmula general



(III)

25.



20 AGO 1973



en la que

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y X tienen el significado indicado  
antes,

por lo que se utiliza amoníaco en el procedimiento.

5. 2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II con hexametilentetramina en presencia de amoníaco sin aislar el intermediario de la fórmula III.
10. 3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se aísla el intermediario de la fórmula III.
15. 4.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II con hexametilentetramina en presencia de amoníaco y se trata con amoníaco el intermediario de la fórmula III así obtenido.
20. 5.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II con hexametilentetramina en ausencia de amoníaco y se trata con amoníaco el intermediario de la fórmula III así obtenido.
25. 6.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el amoníaco se forma in situ a partir de un agente generador





de amoníaco.

5. 7.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la hexametilentetramina se forma in situ a partir de formaldehído y amoníaco.
- 8.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo bajo presión.
10. 9.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque se proporciona el amoníaco a la zona reaccional en cantidades tales que saturen el disolvente orgánico inerte que se utiliza.
15. 10.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque en calidad de disolvente orgánico inerte se utilizan alcoholes inferiores, dimetilformamida y sus mezclas acuosas.
20. 11.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque se utiliza un disolvente orgánico inerte acuoso.
- 12.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque  $R_1$  es halógeno o nitro,  $R_2$  es hidrógeno o metilo y  $R_3$  es fenilo, o-halofenilo o 2-piridilo.
25. 13.- Un procedimiento, de conformidad con la



reivindicación 12, caracterizado porque  $R_1$  es cloro, bromo o nitro,  $R_2$  es hidrógeno o metilo y  $R_3$  es fenilo, o-clorofenilo, o-fluorofenilo o 2-piridilo.

5. 14.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque  $R_1$  es cloro,  $R_2$  es hidrógeno y  $R_3$  es fenilo.

15.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque  $R_1$  es cloro,  $R_2$  es metilo y  $R_3$  es fenilo.

10. 16.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque  $R_1$  es cloro,  $R_2$  es hidrógeno y  $R_3$  es o-fluorofenilo.

15. 17.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 13; caracterizado porque  $R_1$  es cloro,  $R_2$  es hidrógeno y  $R_3$  es o-clorofenilo.

18.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque  $R_1$  es nitro,  $R_2$  es hidrógeno y  $R_3$  es fenilo.

20. 19.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque  $R_1$  es nitro,  $R_2$  es hidrógeno y  $R_3$  es o-clorofenilo.

25. 20.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque  $R_1$  es nitro,  $R_2$  es metilo y  $R_3$  es o-fluorofenilo.





AGU. 79

21. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque  $R_1$  es bromo,  $R_2$  es hidrógeno y  $R_3$  es 2-piridilo.

5. 22. Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 35 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 20 de Agosto 1973

p.a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO