

350203

P - 37.401

B 91071-Case 1/274

Memoria descriptiva



16 Feb 1968

para solicitar PATENTE DE INVENCIÓN **por 20 años**

a nombre de C. H. BOEHRINGER SOHN

entidad / de nacionalidad: alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana.

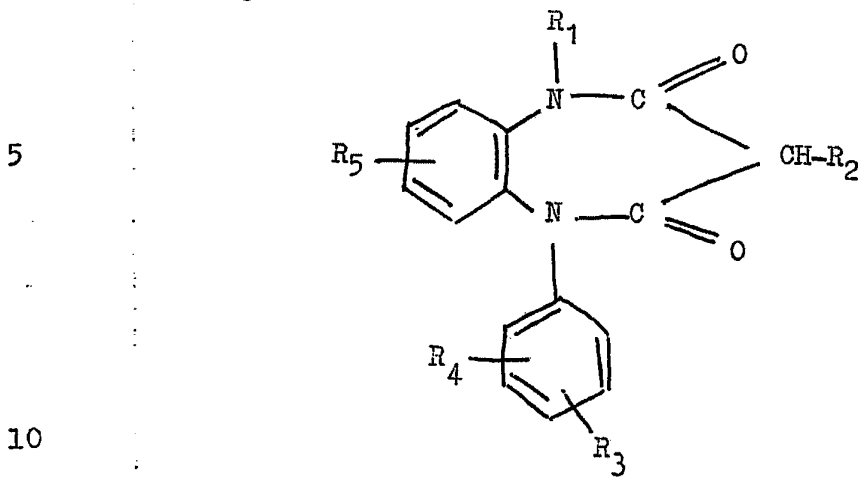
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 5-FENIL-1H-1,5-BENZODIAZEPIN-2,4-DIONAS" (Clase Internacional CO7d A61k).

10.2.68

-1-



Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula general:



en que R₁ significa hidrógeno, un radical alcoholo recto o ramificado con 1 a 5 átomos de carbono, un radical alcoholo con 2 a 4 átomos de carbono, el cual está sustituido por un grupo hidroxi, por un átomo de halógeno, por un grupo dialcoholamino con 2 a 4 átomos de carbono o por un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, que está unido con la cadena de alcoholo por medio del átomo de nitrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono sustituido por un grupo alcoxi o alcoxicarbonilo con 1 a 2 átomos de carbono, por un grupo alcoholmercapto con 1 a 2 átomos de carbono o por el grupo viniloxicarbonilo; un radical alquenilo recto o ramificado con 3 a 5 átomos de carbono, un radical alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono sustituido por un grupo alcoxicarbonilo con 1 a 2 átomos de carbono o por un átomo de halógeno, un radical alquinilo con 2 a 4 átomos de carbono, un radical cicloalcoholmetilo con 4 a 7 átomos de carbono, un radical cicloalquenilmetilo con 6 a 7 átomos de carbono, un radical fenilalcoholo con 7 a 9 átomos de carbono, que eventual-

15

20

25

30

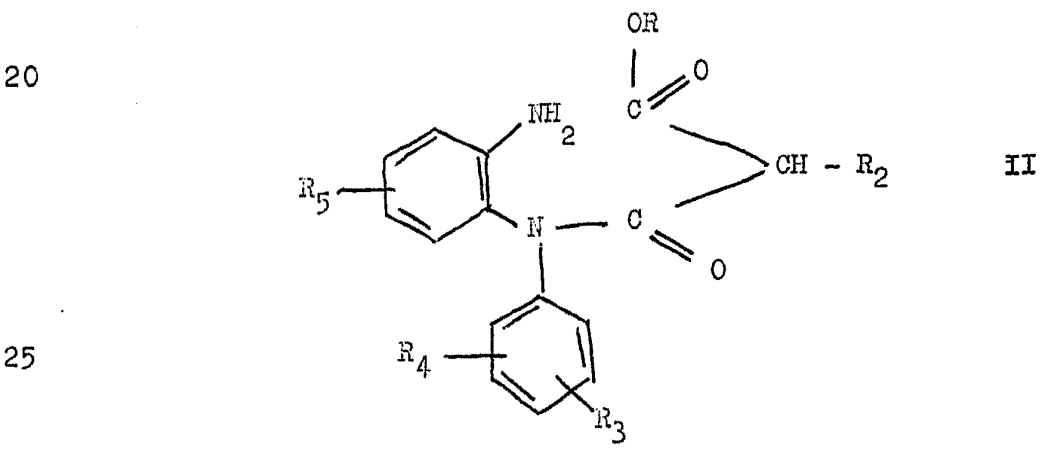


16

mente puede estar sustituido en el anillo fenilo por metilo, por metoxi o por halógeno, R₂ significa hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono, R₃ y R₅ que pueden ser iguales o distintos, significan hidrógeno, un átomo de halógeno, el grupo trifluorometilo o un grupo alcohilo o alcoxi con 1 a 2 átomos de carbono, y R₄ significa hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alcohilo o alcoxi con 1 a 2 átomos de carbono, poseen sobresalientes propiedades farmacológicas, especialmente propiedades psicosedantes y anticonvulsivas.

El objeto del invento concierne a procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula general I que consisten en que, de manera de por sí conocida:

A) se cierra ciclo en una alcohol esteramida del ácido N-fenil-N-(2-aminofenil) malónico, de fórmula general.





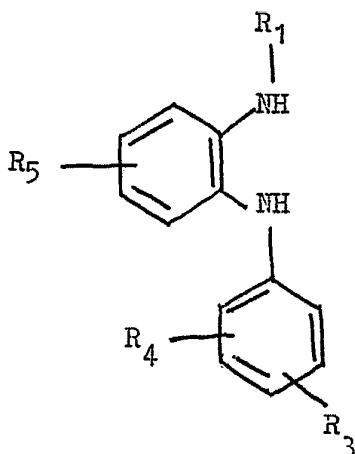
16

en que R significa un radical alcoholo inferior y R_2 , R_3 , R_4 y R_5 poseen el significado antes indicado, y eventualmente se alcohola subsiguientemente en la posición 1 al compuesto así obtenido, porque:

5

B) se cierra ciclo en una 2-amino-difenilamina de la fórmula general.

10



III

15

en que R_1 , R_3 , R_4 y R_5 poseen el significado antes indicado, con un dihalogenuro de ácido malónico o de ácido alcoholmalónico, y eventualmente se alcohola en la posición 1 al compuesto así obtenido.

20

En el procedimiento A, la saponificación y el cierre de anillo se realizan con facilidad y con buenos rendimientos tanto en medios ácidos como en medios alcalinos, preferiblemente utilizando un disolvente alcohólico o acuoso-alcohólico; sin embargo, también son apropiados otros disolventes inertes tales como tetrahidrofurano o dioxano y para el cierre de anillo en medio ácido, también es apropiado el acetonitrilo.

25

30

En calidad de agentes de cierre de anillo ácidos se consideran preferiblemente ácidos minerales, especialmente ácidos halohídricos, tales como ácido clorhídrico,



ácido bromhídrico, ácido yodhídrico y además ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido perclórico. Ejemplos de agentes de cierre de ciclo alcalinos son alcoholatos de sodio y hidróxidos alcalinos.

5 Los periodos de reacción dependen de la cantidad de ácido o de álcali y del tipo del disolvente; varían entre algunas horas y varios días. Las temperaturas que se han de utilizar se encuentran preferiblemente entre + 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente correspondiente.

10 La preparación de los productos finales de la fórmula general I, en los que R_1 significa un grupo alcoholilo, puede realizarse de diversas maneras. Así, por ejemplo, se puede partir de un compuesto de fórmula I no sustituido en la posición 1, y se puede introducir en éste un grupo alcoholilo con ayuda de agentes de alcoholilación usuales, tales como un halogenuro de alcoholilo o un éster de alcoholilo de ácido sulfúrico, por ejemplo sulfato de di-
15 alcoholilo. Con este fin, se disuelve o suspende en un disolvente apropiado una sal alcalina de un compuesto de la fórmula I, se añade el agente de alcoholilación, y se calienta la mezcla de reacción. Para la preparación de productos finales, en los que el radical R_1 significa un grupo hidroxialcoholilo, se indicará además la reacción de
20 un compuesto de fórmula general I no sustituido en la posición 1, con un óxido de alcoholileno en presencia de una base fuerte, por ejemplo Triton B.

25 Sin embargo, si se realiza el cierre de ciclo bajo condiciones alcalinas, la alcoholilación puede realizarse, después de terminada la reacción de cierre de ani-
30



llo, también sin previo aislamiento de la benzodiazepin-2,4-diona no sustituida en la posición 1. En este caso, el agente de alcoholación es añadido a la solución de reacción y la mezcla es calentada.

5 En el modo o procedimiento B la reacción tiene lugar preferiblemente utilizando un disolvente inerte apropiado, tal como benceno, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida a la temperatura ambiente o más convenientemente a la temperatura de ebullición del disolvente empleado en cada caso. En algunos casos, también se ha mostrado como conveniente para el desarrollo de la reacción la adición de una base orgánica terciaria, tal como piridina.

10 Los productos finales de la fórmula general I, en los que el radical R_1 significa hidrógeno, pueden ser alcoholados eventualmente de forma posterior, tal como se describe en el modo o procedimiento A.

15 En el caso de que en un compuesto de la fórmula general I el radical R_1 signifique un grupo hidroxialcoholo, el grupo hidroxilo puede ser convertido posteriormente en un átomo de halógeno por tratamiento con un halogenuro de tionilo en dimetilformamida, o en un grupo alcoxi por tratamiento con un diazcalcano en presencia de éterato de trifluoruro de boro.

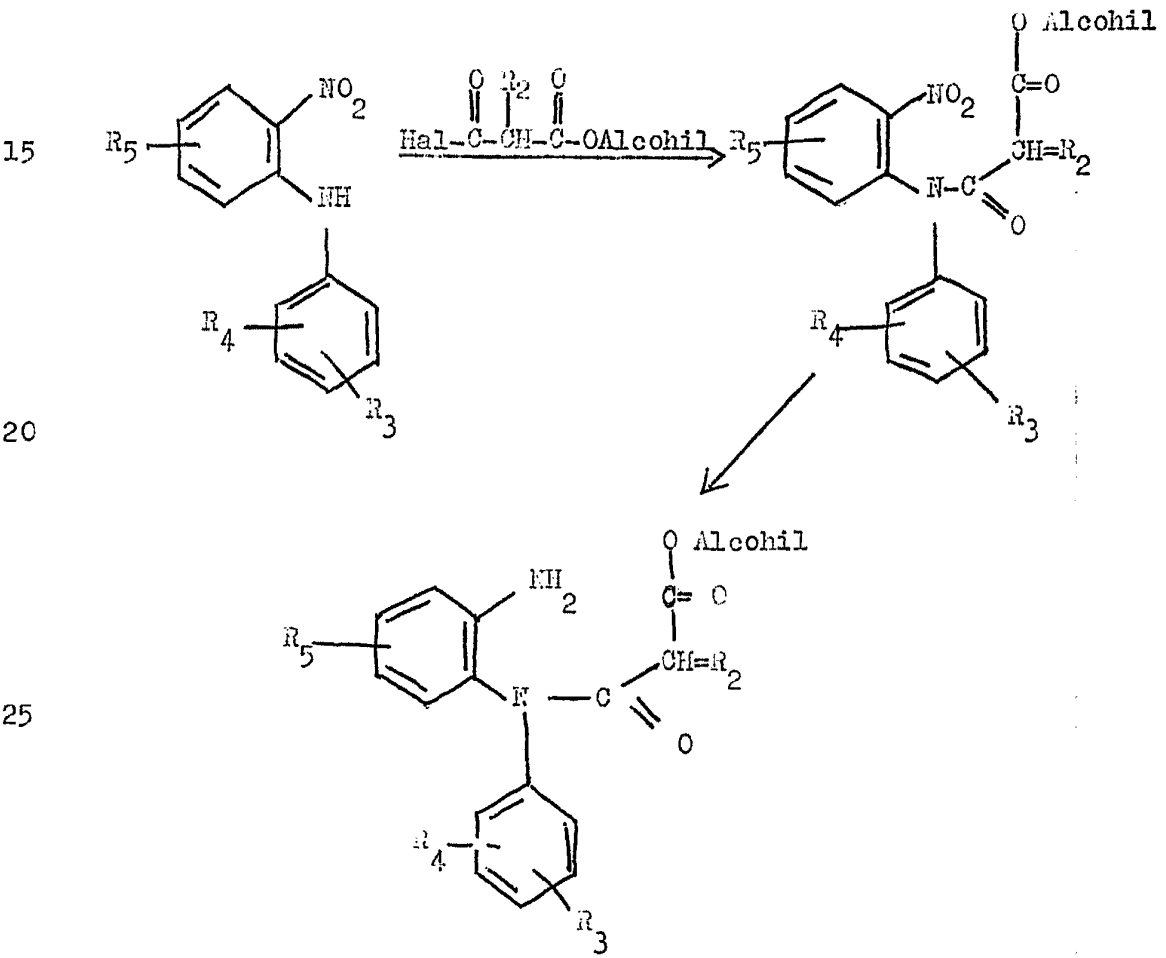
20 Si el radical R_1 de un compuesto de la fórmula general I significa un grupo dialcoholaminoalcoholo, es posible introducir un doble enlace en el radical alcoholo por cuaternización y separación de trialcoholamina.

25 Además, en un compuesto de la fórmula general I, en que R_1 significa un radical alquenoilo o alquinoilo,



este radical puede ser hidrogenado parcialmente o totalmente de manera de por sí conocida.

Las alcohol-ester-amidas del ácido N-fenil-N-(2-aminofenil) malónico de fórmula general II utilizadas como materiales de partida son nuevas. Pueden obtenerse por reacción de las correspondientes N-fenil-N-(2-nitrofenil)-aminas sustituidas con un halogenuro de éster de monoalcohilo de ácido malónico, para formar la alcohol-esteramida del ácido N-fenil-N-(2-nitrofenil) malónico, y por subsiguiente reducción del grupo nitro de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:





La preparación de la alcoholésteramida del ácido N-fenil-N-(2-nitrofenil) malónico se logra por ejemplo por calentamiento de una solución de una N-fenil-N-(2-nitrofenil) amina en un disolvente apropiado, por ejemplo
5 benceno, tolueno o xileno, con un halogenuro de éster de alcoholilo del ácido malónico. El compuesto nitrado se obtiene en este caso generalmente con buenos rendimientos (de 80%) y en forma cristalina.

La subsiguiente reducción puede tener lugar tanto por vía química como también por vía catalítica, por
10 ejemplo por hidrogenación con níquel Raney o por medio de hierro y acético glacial.

En la reacción de cierre de anillo para formar la 1,5-dihidro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona no
15 es necesario imprescindiblemente partir de compuestos de fórmula II aislados; antes bien, después de la eliminación del catalizador, también se puede tratar a la solución que contiene el producto de hidrogenación directamente con los agentes de cierre de ciclo antes indicados.

Los compuestos de partida de la fórmula general
20 III pueden ser preparados de acuerdo con métodos usuales, por ejemplo por reducción catalítica de la correspondiente 2-nitrodifenilamina. Los materiales de partida en los que R_1 significa un grupo alcoholilo pueden obtenerse, análogamente según los datos de Chem. Berichte, Volumen 34,
25 pág. 4204 (1902) y volumen 37, pág. 552 (1904), por cierre de anillo en una 2-aminodifenil-amina con ácido fórmico, por alcoholación en el átomo de nitrógeno por medio de yoduro de alcoholilo, y por subsiguiente apertura del
30 anillo con álcalis.



Los nuevos compuestos de la fórmula general I poseen fuertes propiedades psicosedantes y anticonvulsivas parcialmente con una toxicidad extraordinariamente pequeña. Se han mostrado especialmente valiosos para ello los compuestos en los que R_1 significa un grupo alcoholilo inferior o un grupo beta-hidroxialcoholilo o beta-alcoxialcoholilo, R_2 significa hidrógeno, R_3 significa un átomo de cloro en posición orto, R_4 significa hidrógeno y R_5 significa un átomo de halógeno o el grupo trifluorometilo en posición 7.

Hay que hacer resaltar especialmente la 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, la 7-cloro-1-etil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, la 7-fluoro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, la 7-bromo-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, la 1-metil-5-fenil-7-trifluorometil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, la 7-cloro-1-(beta-hidroxietil)-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, la 7-cloro-1-metoximetil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, la 7-cloro-1-(beta-metoxietil)-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, la 7-cloro-5-(2'-clorofenil)-1-metil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona y la 7-cloro-5-(2'-clorofenil)-1-(beta-hidroxi-isopropil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona.

Como dosis para la aplicación de los nuevos compuestos de la fórmula I se proponen 1 a 50 mg, preferiblemente 5 a 25 mg, como dosis individual y 10 a 150 mg como dosis diaria.

Los compuestos que se obtienen de acuerdo con el



10

invento pueden ser utilizados solos o en combinación con
otras sustancias activas de acuerdo con el invento, even-
tualmente también en combinación con otras sustancias
farmacológicamente activas, tales como agentes espasmolí-
5 ticos o psicofármacos. Formas de aplicación apropiadas
son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, conos de supositori-
os, soluciones, jarabes, emulsiones o polvos dispersa-
bles. Tabletatas correspondientes pueden obtenerse, per
ejemplo mezclando la o las sustancias activas con sustan-
10 cias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyen-
tes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de
calcio o lactosa, agentes dispersantes, tales como fécu-
la de maíz o ácido algínico, agentes aglutinantes, tales
como almidón o gelatina, agentes lubricantes, tales como
15 estearato de magnesio o talco, y/o agentes para lograr
un efecto de liberación retardada, tales como carboxipo-
limetileno, carboximetilcelulosa, acetato ftalato de ce-
lulosa o poli (acetato de vinilo).

Las tabletas pueden constar también de varias
20 capas. Correspondientemente, se pueden preparar grageas
por revestimiento de núcleos preparados análogamente a
las tabletas con agentes utilizados usualmente en revés-
timientos de grageas, por ejemplo Kollindon o goma laca,
goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para
25 lograr un efecto de liberación retardada o para evitar
incompatibilidades, el núcleo puede constar también de
varias capas. Igualmente, el revestimiento de la gragea
puede constar también de varias capas para lograr un
efecto de liberación retardada, pudiéndose utilizar las
30 sustancias auxiliares citadas anteriormente para el caso

10.2.68



de las tabletas.

Jarabes de las sustancias activas o de combina-
ciones de sustancias activas de acuerdo con el invento
pueden contener adicionalmente también un agente edulco-
5 rante, tal como sacarina, ciclomato, glicerina o azúcar,
así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sus-
tancias aromatizantes, tales como vainillina o extracto
de naranjas. Además, pueden contener agentes auxiliares
de suspensión o agentes de espesamiento, tales como car-
10 boximetilcelulosa de sodio, agentes humectantes, por ejem-
plo productos de condensación de alcoholes grasos con
óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como
para-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección se preparan de
15 manera usual, por ejemplo después de añadir agentes de
conservación, tales como para-hidroxibenzoatos, o estabi-
lizadores, tales como sales alcalinas del ácido etileno-
diaminotetraacético, y son llenadas en frascos de inyec-
ción o en ampollas.

20 Las cápsulas, que contienen las sustancia acti-
va o las combinaciones de sustancias activas, pueden ser
preparadas, por ejemplo, mezclando la sustancia activa
con un vehículo inerte tal como lactosa o sorbita, y en-
capsulando dentro de cápsulas de gelatina.

25 Conos de supositorio apropiados pueden ser pre-
parados por ejemplo mezclando las sustancias activas o
las combinaciones de sustancias activas previstas para
ello con agentes de vehículo usuales, tales como grasas
neutras o polietilenglicol o sus derivados.

30 Los siguientes ejemplos explican el invento,



sin limitarlo:

Ejemplo 1 : 7-cloro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona

5 a) 39 g de etil ester amida del ácido N-fenil-N-(2-amino-5-clorofenil) malónico de p. de f. 108 a 109°C, son disueltos en 150 ml de metanol, son mezclados con 5 ml de ácido clorhídrico concentrado y la solución es diluída con 75 ml de agua. A la temperatura ambiente, se separan por cristalización durante la noche 20,5 g (60,5% de la teoría) de 7-cloro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona de p. de f. 300-302°C.

15 Se obtiene el mismo compuesto por adición de ácido clorhídrico concentrado a la solución metanólica, liberada de catalizador de la etil ester amida del ácido N-fenil-N-(2-nitro-5-clorofenil)-malónico hidrogenada y por reposo a la temperatura ambiente.

20 b) La etilesteramida del ácido N-fenil-N-(2-amino-5-clorofenil) malónico, utilizada en este caso como sustancia de partida, puede ser obtenida, por ejemplo de la siguiente manera:

25 50 g de N-fenil-N-(2-nitro-5-clorofenil)-amina y 35,5 g de cloruro del éster etílico del ácido malónico son disueltos en 500 ml de benceno y son calentados durante 15 horas bajo reflujo. La solución en benceno es separada por lavado con solución de bicarbonato y con agua y el disolvente es concentrado en vacío. Después de añadir metanol se separan por cristalización 52 g (= 82% de la teoría) de etilesteramida del ácido N-fenil-N-(2-nitro-5-clorofenil) malónico de p. de f. 83-85°C.

30 52 g de etilesteramida del ácido N-fenil-N-



(2-nitro-5-clorofenil) malónico son disueltos en metanol y son hidrogenados, a 6 atmósferas manométricas y a la temperatura ambiente, con níquel Raney. Después de eliminar el catalizador, el disolvente es separado por destilación y el residuo del matraz es cristalizado a partir de un poco de metanol. Se obtienen 29,4 g (=62% de la teoría) de etil esteramida del ácido N-fenil-N-(2-amino-5-clorofenil) malónico, de p. de f. 108-109°C.

5

10

Ejemplo 2: 7-cloro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona.

9 g de etilesteramida del ácido N-fenil-N-(2-amino-5-clorofenil) malónico de p. de f. 108 a 109°C, son añadidos a la temperatura ambiente a una solución de etilato de sodio (preparada a partir de 100 ml de alcohol absoluto y 730 mg de sodio). La solución permanece en reposo durante 20 horas a la temperatura ambiente. Después se separa el alcohol por destilación en vacío y el residuo del matraz es mezclado con 200 ml de agua. Después de acidificar la solución con ácido clorhídrico concentrado, se pueden separar por filtración con succión 6,6 g (=96% de la teoría) de 7-cloro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona de p. de f. 298 a 300°C.

15

20

Ejemplo 3: 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona

1,65 g de etilasteramida del ácido N-fenil-N-(2-amino-5-clorofenil) malónico de p. de f. 108-109°C son añadidos a una solución de etilato de sodio preparada a partir de 20 ml de alcohol absoluto y 150 mg de sodio. La solución permanece en reposo durante 5 horas a la temperatura ambiente. Subsiguientemente, se añade 1 ml de yoduro

25

30



de metilo y la mezcla de reacción es hervida bajo reflujo durante 7 horas. Después de concentrar la solución en vacío, se mezcla con agua, y se agita la solución con cloruro de metileno. La fase en cloruro de metileno es secada y concentrada y, a partir del residuo, por tratamiento con éster de ácido acético y carbón, se aislan 500 mg de 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H, 5H)-diona de p. de f. 180-182°C. El rendimiento es de 34% de la teoría.

10 Ejemplo 4. 7-cloro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona.

10 g de etil esteramida del ácido N-fenil-N-(2-amino-5-clorofenil) malónico son disueltos en 50 ml. de alcohol y 1,7 g de hidróxido de potasio, y son dejados reposar durante 6 horas a la temperatura ambiente. Subsiguientemente, la mezcla es calentada todavía durante 45 minutos bajo reflujo sobre el baño de agua, la solución alcalina es concentrada en vacío, el residuo es mezclado con 100 ml de agua, y la solución fuertemente alcalina es ajustada a pH 7 con acético glacial. Los cristales separados fueron filtrados con succión. Rendimiento: 4,3 g (= 50% de la teoría) de 7-cloro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona de p. de f. 297-300°C.

25 Ejemplo 5: 7-metoxi-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H).

41 g de etil esteramida del ácido N-fenil-N-2-nitro-5-metoxifenil) malónico de p. de f. 96-97°C (preparada análogamente al ejemplo 1b), son disueltos en metanol y son hidrogenados con níquel Raney a la temperatura ambiente. Después de la filtración del níquel Raney, la so-



lución es concentrada hasta aproximadamente 300 ml, es mezclada con 7 ml de ácido clorhídrico concentrado, y subsiguientemente se añade agua hasta que comienza la formación de turbiedad. Durante la noche se separan por cristalización 11 g (= 32,2 % de la teoría) de 7-metoxi-5-fenil-1H,1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, de p. de f. 247°C.

Ejemplo 6. 5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona.

90 g de etilestaramida del ácido N-fenil-N-(2-nitrofenil) malónico (preparada análogamente al ejemplo 1b) son disueltos en metanol y son hidrogenados con níquel Raney a la temperatura ambiente. El metanol es retirado en vacío y el residuo es disuelto en ácido clorhídrico acuoso 2 N. Aparece lentamente el cierre de anillo. Después de 5 horas, se pueden separar por filtración con succión 26,1 g (= 40% de la teoría) de 5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona de p. de f. 280°C.

Ejemplo 7. 5-(4'-metoxifenil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4 (3H,5H)-diona.

71 g de etilesteramida del ácido N-(4-metoxifenil)-N-(2-nitrofenil) malónico (preparada análogamente al Ejemplo 1b), son disueltos en metanol y son hidrogenados con níquel Raney a la temperatura ambiente y a 6 atmósferas manométricas. El catalizador es separado por filtración con succión y la solución metanólica es concentrada hasta aproximadamente 200 ml. Después de añadir 8 ml de ácido clorhídrico concentrada y 150 ml de agua, la solución, al comienzo transparente, permanece durante 4 días en reposo a la temperatura ambiente. Después, la 5-(4'-metoxifenil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona separada es filtra-



16

da con succión con unrendimiento de 30 g (= 54% de la teoría), p. de f. 286-290°C.

Ejemplo 8. 8-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona.

5 40 g de etilesteramida del ácido N-fenil-N-(2-nitro-4-metilfenil) malónico (preparada análogamente al Ejemplo 1b) de p. de f. 104 a 108°C, son hidrogenados con níquel Raney en metanol, el catalizador es separado por filtración, con succión y la solución metanólica es
10 concentrada hasta 200 ml. La solución es acidificada con 5 ml. de ácido clorhídrico concentrado, y se añade agua hasta la formación de turbiedad. Después de un reposo de varias horas a la temperatura ambiente, se pueden separar por filtración con succión 20 g (= 65% de la teoría)
15 de 8-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona de p. de f. 284-285°C.

Ejemplo 9. 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona.

20 5 g de 7-cloro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona (preparada análogamente al Ejemplo 1a) son disueltos en 250 ml de dioxano y son mezclados con 1,5 g de amida de sodio. La solución es calentada durante 3 horas hasta 60°C, disolviéndose en solución transparente el compuesto en forma de sal de sodio. Subsiguientemente, se añaden 5 ml de yoduro de metilo y se sigue
25 calentando durante otras 6 horas hasta 70°C. Después de añadir algo de metanol, la solución es concentrada en vacío, el residuo del matraz es recogido en agua, y la solución acuosa es agitada con cloruro de metileno. Después
30 de recrystalizar a partir de éster de ácido acético, se



pueden aislar 3,4 g de 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona de p. de f. 180-182°C.

Ejemplo 10. 5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona.

5 A una suspensión de 117 g de polvo de hierro, 730 ml de etanol, 300 ml de ácido acético glacial y 210 ml de agua que es calentada hasta ebullición y es agitada, se añaden 60 g. de etil esteramida del ácido N-fenil-N-(2-nitrofenil) malónico; al mismo tiempo la mezcla de reac-

10 ción permanece continuamente en ebullición. Seguidamente, se hierve bajo reflujo la carga todavía durante 2 horas, se separa por filtración con succión el polvo de hierro que no se ha consumido, y la solución es concentrada en vacío. Después de añadir amoníaco diluido al residuo de

15 reacción, se agita con cloruro de metileno, la solución en cloruro de metileno es secada con sulfato de magnesio, es filtrada con succión sobre carbón y se retira el dis-

20 solvente en vacío. El residuo del matraz es saponificado con lejía de potasa alcohólica, la solución es concentra-

 da, es recogida en agua y es acidificada con ácido clorhídrico hasta pH 6. A partir de la solución acuosa precipita la 5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona de p. de f. 280°C.

25 Ejemplo 11. 7-cloro-3-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona.

 116 g de etilesteramida del ácido N-fenil-N-(2-nitro-5-clorofenil) alfa-metil malónico de p. de f. 72 a 76°C (preparada análogamente al Ejemplo 1 b), son disueltos en metanol, y son reducidos bajo condiciones suaves con níquel Raney. El catalizador es separado por filtración y

30



el disolvente es retirado en vacío. El residuo oleoso es disuelto en 200 ml de metanol, se añaden 20 ml de ácido clorhídrico concentrado, y se mezcla con agua hasta la formación de turbiedad. La carga permanece en reposo durante la noche a la temperatura ambiente. Se obtienen 55,5 g (= 66% de la teoría) de 7-cloro-3-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona de p. de f. 298 a 299°C.

5

10

Ejemplo 12 . 7-cloro-1-(beta-hidroxietil)-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona.

Una mezcla de 0,1 moles = 28,6 g de 7-cloro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 500 ml de metanol, 25 ml de agua, 10 a 15 ml de óxido de etileno y 1 ml de Triton B, es agitada durante aproximadamente 8 horas a la temperatura ambiente. Resulta una solución transparente que es concentrada por evaporación. El residuo es recogido en cloruro de metileno, es agitado con agua, es secado y se evapora el cloruro de metileno. Después de recristalizar a partir de etanol, se obtienen 25,6 g (78% de la teoría) de cristales incoloros de p. de f. 208 a 210°C.

15

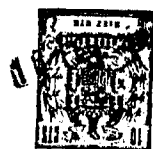
20

25

30

Ejemplo 13 7-cloro-1-(beta-metoxietil)-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona.

0,1 moles = 28,6 g de 7-cloro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona son suspendidos en 750 ml de tetrahidrofurano absoluto, y después de añadir 5 g de una dispersión al 50% de hidruro de sodio, se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después que se ha disuelto todo, se añaden 0,15 a 0,2 moles = 21 a 28 g de beta-bromoetil-metil-ester y se hierve durante 15 a 20



horas bajo reflujo. Subsiguientemente, se concentra en vacío, se añade agua y se agita con cloruro de metileno. La solución en cloruro de metileno, separada por filtración con succión de las porciones insolubles y secada, es concentrada por evaporación y el residuo es recristalizado a partir de éter isopropílico. Rendimiento: 22 g (= 64% de la teoría) de 7-cloro-1-(beta-metoxietil)-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)diona, de p. de f. 178 a 180°C.

5

10

Ejemplo 14. 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona.

15 g de 2-metilamino-5-cloro-difenilamina (p. de eb. a 0,5 mm de Hg = 147-150°C) son disueltos en 300 ml de benceno y son mezclados lentamente bajo agitación y reflujo, con 11 g de dicloruro de ácido malónico, diluidos con 30 ml de benceno.

15

Se calienta durante otras 7 horas bajo reflujo, se separan las porciones resinosas por filtración con succión sobre carbón, se concentra por evaporación, y se recristaliza el residuo a partir de isopropanol.

20

Rendimiento: 25 % de la teoría de p. de f. 180-182°C.

Ejemplo 15 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona.

5 g de 7-cloro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona (preparada análogamente al Ejemplo 14) utilizando 2-amino-5-clorodifenilamina (p. de f. 102-103°C) son disueltos en 250 ml de dioxano, y son mezclados con 1,5 g de amida de sodio. La solución es calentada durante 3 horas hasta 60°C, disolviéndose el compuesto en forma de

25

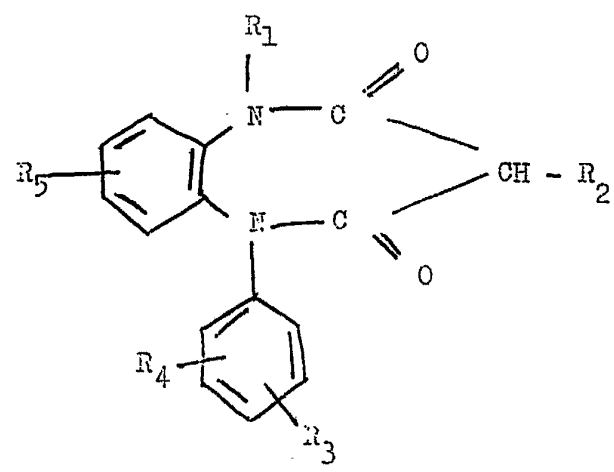
30



5 sal de sodio y formando una solución transparente. Subsiguientemente, se añaden 5 ml de yoduro de metilo y se calienta durante otras 6 horas hasta 70°C. Después de añadir algo de metanol, la solución es concentrada en vacío, el residuo del matraz es recogido en agua y la solución acuosa es agitada con cloruro de metileno.

10 Después de recristalizar a partir de éster de ácido acético se pueden aislar 3,4 g de 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona de p. de p. 180 a 182°C.

Análogamente a los modos de trabajo antes descritos se prepararon además los siguientes compuestos:





Ejemplo

Preparado análogamente al ejemplo.

	nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	p. de f. C	
5	16	H	H	2-OCH ₃	H	H	295-97	1
	17	H	H	3-OCH ₃	H	H	213	1
	18	H	H	H	H	8-Cl	303-04	1
	19	H	H	3-CH ₃	H	H	244-46	1
	20	H	H	2-OCH ₃	H	7-Cl	281	1
10	21	H	H	3-Cl	H	7-Cl	256	1
	22	H	H	2-CH ₃	H	7-Cl	223	1
	23	CH ₃	H	H	H	H	166-70	13 y 14
	24	C ₂ H ₅	H	H	H	7-Cl	226-27	13 y 14
	25	CH ₃	H	H	H	7-OCH ₃	131-32	13
15	26	CH ₃	H	H	H	8-Cl	160-61	13
	27	CH ₃	H	H	H	8-CH ₃	153	13
	28	CH ₃	H	2-OCH ₃	H	H	205	13
	29	CH ₃	H	3-OCH ₃	H	H	127	13
	30	CH ₃	H	4-OCH ₃	H	H	175	13
20	31	C ₂ H ₅	H	2-OCH ₃	H	H	194-95	13
	32	CH ₃	H	3-Cl	H	7-Cl	189-91	13
	33	CH ₃	H	2-CH ₃	H	7-Cl	199-201	13
	34	CH ₃	H	2-OCH ₃	H	8-Cl	221-22	13
	35	n-C ₃ H ₇	H	H	H	7-Cl	195-97	13
25	36	i-C ₃ H ₇	H	H	H	7-Cl	141-43	13
	37	H	H	4-Cl	H	H	245	1
	38	H	CH ₃	2-CH ₃	H	7-Cl	306	1
	39	H	H	H	H	6-Cl	235	1
	40	H	H	2-CH ₃	4-CH ₃	7-Cl	258/59	1
30	41	H	H	4-Cl	H	7-Cl	264-66	1
	42	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	7-Cl	208-10	13



Prepara-
do análo-
gamente al
Ej.

Ej.	nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	p. de r.	Prepara- do análo- gamente al Ej.
	43	CH ₃	H	4-C1	H	H	190-92	13
	44	CH ₃	CH ₃	H	H	7-C1	216-18	13 y 14
	45	CH ₃	H	3-CH ₃	H	H	163-64	13
5	46	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	H	7-C1	193-95	13
	47	C ₂ H ₅	CH ₃	2-CH ₃	H	7-C1	173-74	13
	48	n-C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	7-C1	155-57	13
	49	i-C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	7-C1	116	13
10	50	CH ₃	H	H	H	6-C1	171-72	13
	51	n-C ₄ H ₉	H	H	H	7-C1	158	13 y 14
	52	CH ₃	H	2-CH ₃	4-CH ₃	7-C1	188-90	13
	53	H	H	2-C1	H	7-C1	263	1
	54	H	H	2-CH ₃	4-C1	7-C1	245	1
15	55	H	H	H	H	7-F	291	1
	56	CH ₃	H	H	H	7-F	185	13
	57	H	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	220-221	1
	58	CH ₃	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	222-224	13
	59	C ₂ H ₅	H	2-C1	H	7-C1	207-209	13
20	60	HC $\begin{matrix} \swarrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{CH}_3 \end{matrix}$	H	2-C1	H	7-C1	215-217	13
	61	H	H	2-CH ₃	3-CH ₃	7-C1	252-253	1
	62	CH ₃	H	2-CH ₃	3-CH ₃	7-C1	200-202	13 y 14
25	63	C ₂ H ₅	H	2-CH ₃	3-CH ₃	7-C1	201-203	13
	64	H	H	H	H	7-Br	302-304	1
	65	CH ₃	H	H	H	7-Br	202-204	13
	66	C ₂ H ₅	H	H	H	7-Br	201-203	13
	67	H	H	2-C1	4-C1	7-C1	282-284	1
30	68	H	H	2-F	H	7-C1	255-257	1



5

10

15

20

25

30

Ej. nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	p. de f.	Preparado análogamente al ejemplo.
69	CH ₃	H	2-F	H	7-C1	153-154	13
70	H	H	2-C ₂ H ₅	H	7-C1	195-196	1
71	CH ₃	H	4-C1	H	7-C1	226-227	13
72	CH ₃	H	2-C1	H	7-C1	222	13
73	CH ₃	H	2-C1	4-CH ₃	7-C1	201/202	13
74	CH ₃	H	2-C ₂ H ₅	H	7-C1	178/179	13
75	CH ₃	H	H	H	8-CF ₃	130-131	13
76	CH ₃	H	H	H	7-CF ₃	203-205	13
77	C ₂ H ₅	H	H	H	8-CF ₃	176-177	13
78	CH ₂ =CH-CH ₂	H	H	H	7-C1	203-206	13
79	CH ₂ =CH-CH ₂ -CH(CH ₃)	H	H	H	7-C1	105-107	13
80	CH ₂ =CH-CH ₂ -CH(CH ₂ -C ₆ H ₅)	H	H	H	7-C1	179-181	13
81		H	H	H	7-C1	154-156	13
82	C1-CH=CH-CH ₂	H	H	H	7-C1	153-154	13
83	CH=C-CH ₂	H	H	H	7-C1	228-229	13
84		H	H	H	7-C1	213-216	13
85		H	H	H	7-C1	197-199	13
86		H	H	H	7-C1	197-199	13
87	HO-CH ₂ -CH(CH ₃)	H	H	H	7-C1	192-194	12

Ej.
nºR₁R₂R₃R₄R₅

p.

prepara-
do analo
gamente
al ejem-
plo.

5	88	HO-CH ₂ -CH ₂	H	2-C1	H	7-C1	197-199	12
	89	HO-CH ₂ - $\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}$	H	2-C1	H	7-C1	156-158	12
	90	H ₃ CO-CH ₂ -CH ₂	H	H	H	7-C1	175-178	13
	91	H ₃ CO-CH ₂	H	H	H	7-C1	164-165	13
10	92	H ₅ C ₂ O-CH ₂ -CH ₂	H	H	H	7-C1	135-137	13
	93	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	H	H	H	7-C1	148-150	13
15	94	$\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_2 \\ \diagdown \\ \text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{H}_5\text{C}_2 \end{array}$	H	H	H	7-C1	145	13
	95	H ₅ C ₂ O- $\overset{\text{O}}{\parallel}$ -CH ₂	H	H	H	7-C1	159-160	13
20	96	Cl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H	H	H	7-C1	156-158	13
	97	H ₃ CO-C-CH=CH-CH ₂	H	H	H	7-C1	172-174	13
	98	H ₅ C ₂ -S-CH ₂ -CH ₂	H	H	H	7-C1	129-131	13
25	99	H	H	H	H	7-C1	300-302	14
	100	H	H	H	H		280	14



Ejemplo 101

1-metil-5-fenil-7-trifluorometil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona

5 Se disuelven 0,05 moles = 13,3 g de 2-metilamino-5-trifluorometil-difenilamina (punto de ebullición: 140-145°C) en 250 ml de cloroformo absoluto y se mezclan a 50°C con agitación y dentro de cinco minutos con 10 g de dicloruro de ácido malónico. Se sigue agitando durante 10 cuatro horas a 50°C, se enfría, se pone en agua helada y se hace ligeramente amoniacal. Después de separación y lavado se seca y evapora la fase de cloroformo y se re-cristaliza el residuo a partir de cloruro de metileno y éter isopropílico.

15 Rendimiento: 25-30% de la teoría; p. de f.: 203-205°C.

Ejemplo 102

5-(2'-clorofenil)-1-metil-7-trifluorometil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona

20 Se ponen 0,05 moles = 15,0 g de 2'-cloro-2-metilamino-5-trifluorometil-difenilamina (p. de eb.: 146-148°C) junto con 10g de trietilamina en 250 ml de cloroformo. Se calienta a 50°C y se añaden gota a gota durante 10 minutos 10g de dicloruro de ácido malónico. La reacción se termina al cabo de 5 horas. Se lava con 25 agua y se recupera la fase de cloroformo como anteriormente.

Cristales inodoros de p. f.: 175-177°C.

Ejemplo 103

5-fenil-7-trifluorometil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona.

30



Se disuelven 0,5 moles = 12,6 g de 2-amino-5-trifluorometil-difenilamina (p. de f.: 58-60°C) en 300 ml. de cloroformo y se hace reaccionar con 10 g de cloruro de ácido malónico como en el ejemplo 101. A partir de etanol se obtienen agujas incoloras con un p. de f. de 258-260°C.

Ejemplo 104

5-(2'-clorofenil)-7-trifluorometil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona.

Se hacen reaccionar 0,05 moles = 14,4 g de 2'-cloro-2-amino-5-trifluorometil-difenilamina (p. de f.: 48 - 50°C) en 300 ml de cloruro de metileno con adición de 8,5 g de piperidina absoluta a 50°C y de manera análoga al ejemplo 101.

A partir de metanol se obtienen escamas brillantes incoloras con un p. de f. de 230-232°C.

El compuesto de partida se obtiene del modo siguiente:

Se calienta en un autoclave a 200°C durante 10 horas 0,1 moles = 20,6 g de 2-nitro-5-trifluorometilamina, 20 g de polvo de cobre, 12,5 g de acetato de potasio y 250 ml de orto-cloro-bromobenceno. Después de enfriar se filtra con succión sobre carbón, se lava después con benceno, se evapora y se recristaliza el residuo a partir de poco metanol.

Rendimiento: 11 g; p. de f.: 68-70°C.

Se hidrogenan 0,03 moles = 9,7 g del compuesto nitro en metanol con níquel Raney a 5 atmósferas y temperatura ambiente. Después de filtrar con succión el catalizador se separa por evaporación el disolvente y se destila el residuo bajo alto vacío.



Ejemplos de aplicación farmacéutica.

1. Grajeas

Un núcleo de grajeas contiene:

5	a) 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin- 2,4-(3H,5H)-diona	10,0 mg
	Lactosa	28,5 mg
	Fécula de maíz	15,0 mg
	Gelatina	1,0 mg
	Estearato de magnesio	0,5 mg
10		<hr/> 55,0 mg
	b) 7-cloro-1-etil-5-fenil-1H-1,5-benzodiaze- pin 2,4-(3H,5H)-diona	10,0 mg
15	Lactosa	28,5 mg
	Fécula de maíz	15,0 mg
	Gelatina	1,0 mg
	Estearato de magnesio	0,5 mg
20		<hr/> 55,0 mg
	c) 7-cloro-1-(beta-metoxietil)-5-fenil-1H- 1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona	10,0 mg
	Lactosa	28,5 mg
	Fécula de maíz	15,0 mg
25	Gelatina	1,0 mg
	Estearato de magnesio	0,5 mg
30		<hr/> 55,0 mg
	d) 1-metil-5-fenil-7-trifluorometil-1H-1,5-	



5

benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona	10,0 mg
Lactosa	28,5 mg
Fécula de maíz	15,0 mg
Gelatina	1,0 mg
estearato de magnesio	0,5 mg
	<hr/>
	55,0 mg

10

e) 7-bromo-1-etil-5-fenil-1H-1,5-benzodiaze- pin-2,4-(3H,5H)-DIONA	10,0 mg
Lactosa	28,5 mg
Fécula de maíz	15,0 mg
Gelatina	1,0 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
	<hr/>
	55,0 mg

15

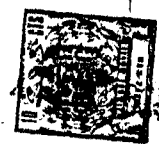
f) 7-cloro-1-beta-hidroxi-etil)-5-fenil-1H- 1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona	10,0 mg
Lactosa	28,5 mg
Fécula de maíz	15,0 mg
Gelatina	1,0 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
	<hr/>
	55,0 mg

25

Preparación

30

La mezcla de la sustancia activa con lactosa y fécula de maíz es granulada con una solución acuosa al 10% de gelatina a través de un tamiz con 1 mm de abertura de malla, es secada a 40°C y de nuevo es triturada a través de un tamiz. El granulado así obtenido es



5 mezclado con estearato de magnesio y es moldeado por compresión. Los núcleos así obtenidos son revestidos de manera usual con un revestimiento, que es aplicado con ayuda de una suspensión acuosa de azúcar, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. Las grageas acabadas son pulimentadas con ayuda de cera de abejas.

Peso final de la gragea: 100 mg.

2.- Supositorios. Un cono de supositorio contiene:

10 a) 7-cloro-1-etil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H, 5H)-diona 10,0 mg.

Masa para conos de supositorios (por ejemplo Witepsol W 45; una mezcla de triglicéridos) 1690,0 mg.

15 b) 7-cloro-1-(beta-metoxietil)-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 10,0 mg.

Masa para conos de supositorios (por ejemplo Witepsol W 45; una mezcla de triglicéridos) 1690,0 mg.

Preparación

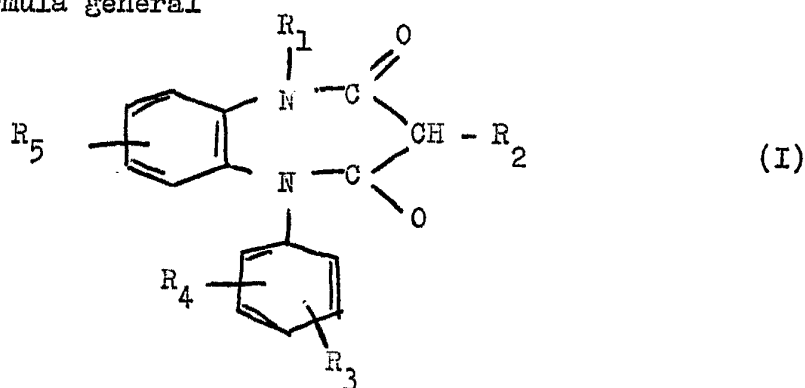
20 La sustancia finamente pulverizada es introducida, con ayuda de un homogeneizador de inmersión, en la masa para conos de supositorios fundida y enfriada hasta 40°C. La masa es colada a 35°C en molde previamente enfriados de forma ligera.

25 Esta solicitud que corresponde a las presentadas en la República Federal Alemana el 7 de Febrero de 1.967, N° B 91071 IVa/12p y 18 de Enero de 1968 N° B 96281 IVd/12 p y N° B 96282 IVd/12p se acoge a los beneficios del artº 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

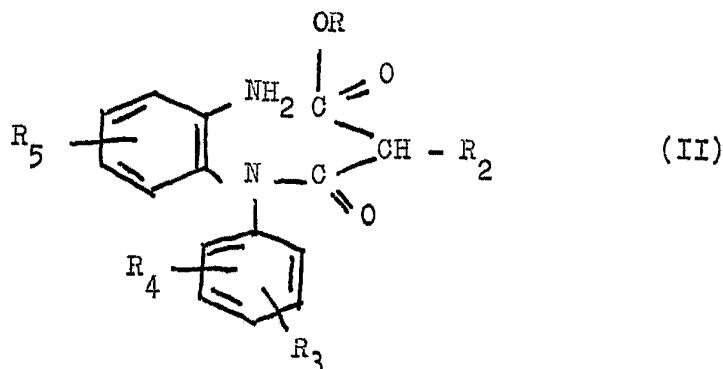
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años son los siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de 1,5-dihidro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-dionas de la fórmula general



en la que R₁ es hidrógeno o un radical alcohilo recto o ramificado con 1 a 5 átomos de carbono, R₂ es hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono y R₃, R₄ y R₅, que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno, grupos alcohilo o alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono o átomos de halógeno, caracterizado porque se cierra ciclo en una alcohilesteramida del ácido N-fenil-N-(2-aminofenil)-malónico de la fórmula general





en la que R₂, R₃, R₄ y R₅ poseen el significado anteriormente indicado y R₆ significa un radical alcoholo inferior, y porque eventualmente se alcohola un compuesto así obtenido en posición 1.

5

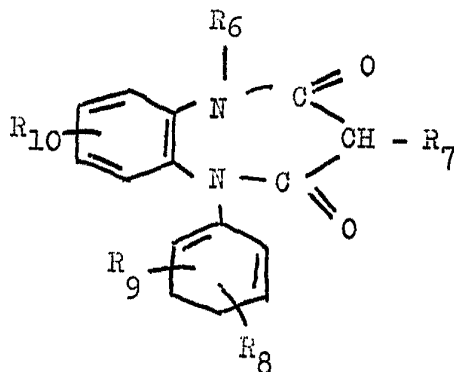
2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como agente de cierre de anillo se utiliza un ácido mineral.

10

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como agente de cierre de anillo se emplea un alcoholato alcalino o un hidróxido alcalino.

4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en especial para la preparación de nuevas 5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-dionas de la fórmula general

15

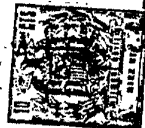


20

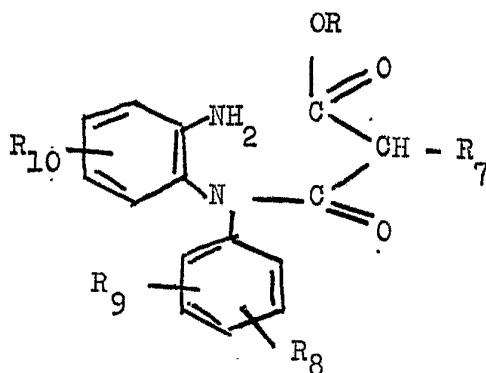
en la que R₆ significa un radical alcoholo con 2 a 4 átomos de carbono, que está sustituido por un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo dialcoholamino con 2 a 4 átomos de carbono o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, que está unido con la cadena alcoholo a través del átomo de nitrógeno, un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono sustituido por un grupo alcoxi o alcoxycarbonilo con 1 a 2 átomos de carbono, un grupo alcoholmercapto con 1 a 2 átomos de carbono o el grupo

25

30



5. viniloxicarbonilo, un radical alquenilo recto o ramifi-
cado con 3 a 5 átomos de carbono, un radical alquenilo
con 2 a 4 átomos de carbono sustituido por un grupo
alcoxicarbonilo con 1 a 2 átomos de carbono o un átomo
de halógeno, un radical alquinilo con 2 a 4 átomos de
carbono, un radical cicloalcoholmetilo con 4 a 7 átomos
de carbono, un radical cicloalquenilmetilo con 6 a 7
átomos de carbono, un radical fenilalcoholo con 7 a 9
átomos de carbono, que eventualmente puede estar susti-
tuido en el anillo fenilo por metilo, metoxi o halógeno,
10 R significa hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 3
átomos de carbono, R₇ y R₈, que pueden ser iguales o
diferentes, significan hidrógeno, un átomo de halógeno,
el grupo trifluorometilo o un grupo alcoholo o alcoxi
15 con 1 a 2 átomos de carbono, pudiendo responder R₆ tam-
bién a hidrógeno o un radical alcoholo recto o ramifica-
do con 1 a 5 átomos de carbono en caso de que R₈ y/o
R₁₀ signifiquen el grupo trifluorometilo, y R₉ significa
20 hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alcoholo o
alcoxi con 1 a 2 átomos de carbono, caracterizado porque
se cierra anillo en una alcoholilesteramida del ácido
N-fenil-N-(2-aminofenil)-malónico de la fórmula general





en la que R significa un radical alcohilo inferior y R₇, R₈, R₉ y R₁₀ poseen el significado anteriormente indicado, y porque eventualmente se alcohila en posición 1 el compuesto obtenido por el procedimiento indicado.

5 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque como agente de cierre de anillo se emplea un ácido mineral.

10 6.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque como agente de cierre de anillo se emplea un hidróxido alcalino o un alcoholato alcalino.

15 7.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque se realiza una alcohilación ulterior empleando hidruro de sodio o amida de sodio en tetrahidrofurano.

20 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se realiza una alcohilación ulterior empleando hidruro de sodio o amida de sodio en tetrahidrofurano.

25 9.- Procedimiento para la preparación de 1,5-dihidro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-dionas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,
P.A.

14 FEB. 1969