

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE C07 AGI
SUBCLASE D K

P.- 42.198

Case 1/326
A 6777/68

369347

Memoria descriptiva



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

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / ~~de la~~ nacionalidad alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

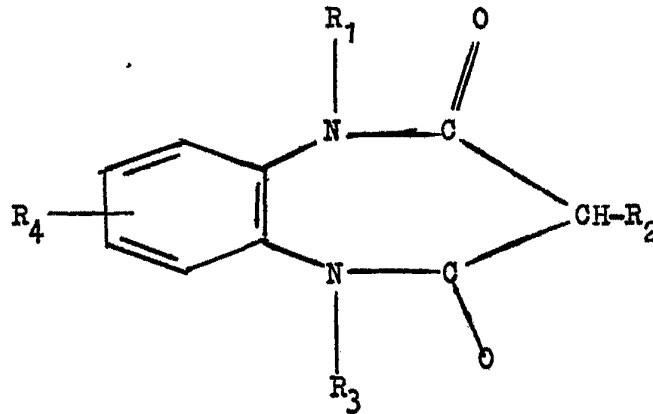
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 5-ARIL-
1H-1,5-BENZODIAZEPIN-2,4-(3H,5H)-DIONAS"
(Clase Internacional C07d)



El invento concierne a un nuevo procedimiento para la preparación de 5-aril-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-dionas de la fórmula general

5

10



I

15

En esta fórmula:

20

25

30

R_1 significa un radical alcoholo recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, que puede estar sustituido por átomo de halógeno o por un grupo hidroxil, alcoxi o aciloxi, 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 alcoholo a través del átomo de nitrógeno, el radical alilo, que eventualmente puede estar sustituido por uno o dos grupos metilo o un átomo de cloro, el radical ciclohexilo, un radical cicloalcoholmetilo o un radical cicloalquenilmetilo con 4 a 7 átomos de carbono, un radical arilo, que eventualmente puede estar sustituido una o dos veces por el grupo metilo o metoxi o un átomo de halógeno, un radical fenilalcoholo con 7 a 8 átomos de carbono o un radical heteroarilo,

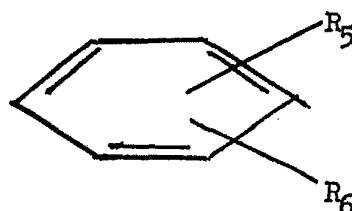


19

R_2 significa hidrógeno o el radical metilo,

R_3 significa el radical naftilo, pirimidinilo, pirazino, piridazino, tienilo, furilo o piridilo, pudiendo estar el último eventualmente sustituido por un grupo metilo o por un átomo de halógeno o radical

10



15

R_4 significa hidrógeno, el grupo metilo, metoxi, trifluorometilo o ciano, un átomo de halógeno o un grupo acilo o alcoxi-carbonilo inferior con 1 ó 2 átomos de carbono,

20

R_5 significa hidrógeno, el grupo metilo, etilo, metoxi, trifluorometilo, ciano o nitro, un átomo de halógeno o un grupo axilo o alcóxicarbonilo inferior, y

25

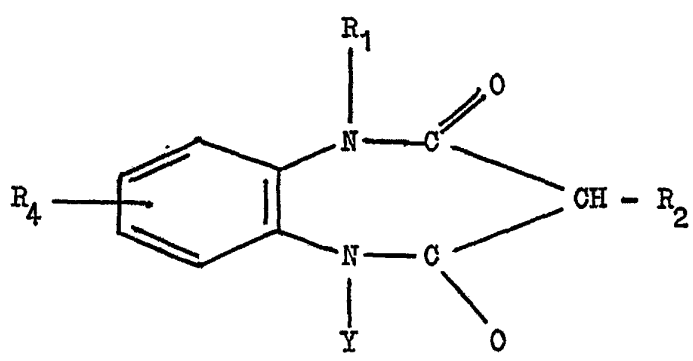
R_6 significa hidrógeno, el grupo metilo, etilo o metoxi o un átomo de halógeno.

El nuevo procedimiento se basa en la arilación o heteroarilación en el átomo de nitrógeno en posición 5 de una 1H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona de la fórmula general

30



5



II

10

en que R_1 , R_2 y R_4 poseen los significados antes citados e Y significa hidrógeno, un metal alcalino o un grupo acilo, con un compuesto de la fórmula general

14



en que R_3 posee el significado antes citado y X significa un átomo de halógeno.

20

La arilación se lleva a cabo en presencia de polvo de cobre, de sales de cobre monovalente o cobre divalente, o de mezclas de los mismos, utilizando el halogenuro de arilo de la fórmula general III en exceso o en disolventes apróticos polares, tales como por ejemplo dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o hexametilfosforamida. Si se trabaja en disolventes, se añade el halogenuro de arilo solo en la cantidad calculada. La temperatura de reacción es dependiente de las sustancias de partida empleadas en cada caso y se en-

25

30



5 cuentra generalmente entre 90 y 180° C. Si se parte de los compuestos de la fórmula general II en que Y significa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, es necesaria la adición de una base orgánica o inorgánica apropiada, por ejemplo de un carbonato, bicarbonato o alcoholato alcalino, preferiblemente de un acetato alcalino en cantidades molares o en exceso para la fijación del halogenuro de hidrógeno resultante.

10 La estructura fundamental de la 1,5-benzodiazepin-2,4-diona es conocida desde 1906 (R. Meyer, Annalen der Chemie, volumen 347, página 17) y fué investigada con más detalle en 1956 por J. Büchi y colaboradores (Helvetica Chimica Acta, volumen 39, página 957 (1956)). En esta estructura anular por acción de ácidos, aparece, con facilidad una escisión o estrechamiento de anillo para formar imidazol (véase J. Am. Chem. Soc. Volumen 66, página 1810 (1910)). Trabajos propios de la firma solicitante han mostrado además de esto que en presencia de alcoholatos alcalinos también
15 aparecen con mucha facilidad transposiciones para formar bencimidazolonas. Fué tanto más sorprendente el hecho que de esta estructura anular inestable se conserva se frente a las condiciones comparativamente muy severas de la reacción de arilación precedentemente citada.

20 Caso de que en un compuesto de la fórmula general I, el radical R_1 signifique un grupo hidroxialcoholo, el grupo hidroxilo puede ser transformado posteriormente en un grupo alcoxi por tratamiento con un diazoalcano en presencia de eterato de fluoruro de boro.
25
30



Si el radical R_1 , en 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.

5

Además, en un compuesto de la fórmula general I en que R_1 significa un radical alqueno, este radical puede ser hidrogenado de manera de por sí conocida.

10

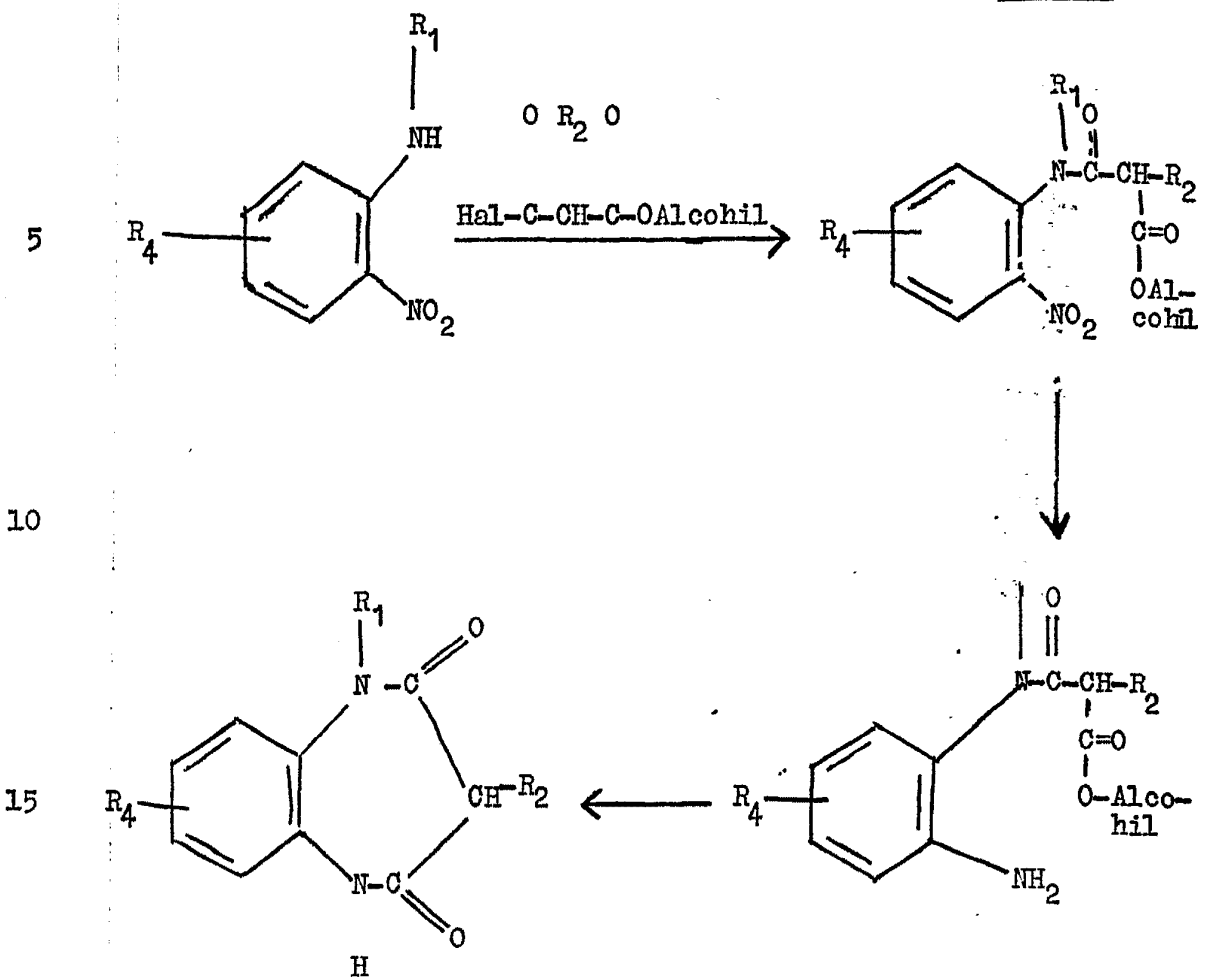
Las 1H-1,5-benzodiazepin-2,4-dionas de la fórmula general II, utilizadas como sustancias de partida, son nuevas. Pueden obtenerse, por ejemplo, por reacción de una 2-nitroanilina correspondientemente sustituida con un halogenuro de monoéster alcohólico de ácido malónico, por reducción de la anilida de éster alcohólico de ácido 2-nitromalónico formada, y por cierre de ciclo de la anilida de éster etílico de ácido 2-aminomalónico, según el siguiente esquema de reacción.

15

20

25

30



De acuerdo con el procedimiento precedente descrito, se pueden obtener, por ejemplo, los siguientes productos finales:

25

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

30



diazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7-metoksi-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 8-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 1,3-dimetil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 6-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7-fluor-1-metil-5-fenil-1H-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7-bromo-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7-metoxicarbonil-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7-cloro-1,3-dimetil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7,8-dicloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7-cloro-1,3-dimetil-5-(2-metilfenil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7,8-dicloro-1-metil-5-(2-piridil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 1-metil-5-(2-piridil)-7-trifluorometil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 1-metil-7-trifluorometil-5-(2-trifluorometilfenil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 1-metil-7-cloro-5-(2-trifluorometilfenil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7-bromo-1-metil-5-(2-piridil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7-cloro-1-metil-5-(2-pirimidinil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7-cloro-1-metil-5-pirazinil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7-cloro-1-metil-5-(3-piridazonil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7-cloro-5-(2-furil)-1-metil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7-ciano-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 1-etil-7-cloro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 1-etil-7-cloro-



5-(2,3-dimetilfenil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-
 diona, 1-etil-5-fenil-8-trifluorometil-1H-1,5-benzodia-
 zepin-2,4-(3H,5H)-diona, 1-etil-8-cloro-5-(2-piridil)-
 1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 1-etil-7-cloro
 5
 -5-(2-piridil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, -
 1-etil-7-cloro-5-(3-piridil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-
 (3H,5H)-diona, 7-cloro-1-n-propil-5-fenil-1H-1,5-benzo-
 diazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7-cloro-1-n-propil-5-(2-pi-
 ridil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7-cloro-
 10
 1-isopropil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-
 diona, 1-n-butil-7-cloro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-
 2,4-(3H,5H)-diona, 1-n-butil-7-cloro-5-(2-piridil)-1H-
 1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7-cloro-1-xiclohe-
 xil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7-
 15
 cloro-1-ciclohexil-5-(2-piridil)-1H-1,5-benzodiazepin-
 2,4-(3H,5H)-diona, 7-cloro-1-ciclipropilmetil-5-fenil-
 1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7-cloro-1-ci-
 clohexilmetil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-
 diona, 7-cloro-1-(beta-hidroxi-etil)-5-fenil-1H-1,5-
 20
 benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7-cloro-1-(beta-hidro-
 xi-etil)-5-(2-piridil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)
 -diona, 7-cloro-1-metoxietil-5-fenil-1H-1,5-benzodiaze-
 pin-2,4-(3H,5H)-diona, 7-cloro-1-metoxietil-5-(2-piri-
 dil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 1-aceto-
 25
 xietil-7-cloro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)
 -diona, 7-cloro-1-dimetil-aminoetil-5-fenil-1H-1,5-ben-
 zodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7-cloro-1-dimetil-amino-
 etil-5-(2-piridil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-digo-
 na, 1-alil-7-cloro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-
 30
 (3H,5H)-diona, 7-cloro-1,5-difenil-1H-1,5-benzodiaze-



pin-2,4-(3H,5H)-diona, 8-cloro-1-fenil-5-(2-piridil)-
1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 8-cloro-1-(4-
clorofenil)-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-
diona, 1-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin
5 -2,4-(3H,5H)-diona, 8-cloro-1-(2,4-dimetilfenil)-5-fe
nil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 1-bencil-
7-cloro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona,
7-cloro-5-fenil-1-tienil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,
5H)-diona, 5-(2-bromofenil)-7-cloro-1-metil-1H-1,5-ben
10 zodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7-bromo-5-(2-bromofenil
)-1-metil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7-
bromo-5-(2-clorofenil)-1-metil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4
-(3H,5H)-diona, 7-bromo-1-metil-5-(2-trifluorometilfe
nil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7-bromo-
15 5-(2-cianofenil)-1-metil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,
5H)-diona, 7-bromo-1-metil-5-(2-nitrofenil)-1H-1,5-
benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 5-(2-bromo-fenil)-1-
metil-7-trifluorometil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)
-diona, 1-metil-5-(2-nitrofenil)-7-trifluorometil-1H-
20 1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 5-(2-ciano-fenil)
-1-metil-7-trifluorometil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,
5H)-diona, 5-(2-bromo-fenil)-7-fluor-1-metil-1H-1,5-
benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 5-(2-cianofenil)-7-
fluor-1-metil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, -
25 7-fluor-1-metil-5-(2-nitrofenil)-1H-1,5-benzodiazepin-
2,4-(3H,5H)-diona, 7-bromo-5-(2-fluorofenil)-1-metil-
1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 5-(2-fluorofe
nil)-1-metil-7-trifluorometil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-
(3H,5H)-diona, 5-(2-fluorofenil)-7-fluor-1-metil-1H-
30 1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 7-cloro-1-isopro
pil-5-(2-piridil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-dio-

19 AGO



na, 7-acetil-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 5-(2-bromofenil)-7-cloro-1-metil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona.

5

Los siguientes ejemplos explican el invento:

10

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

15

20

25

30

225 g (1 mol) de 7-cloro-1-metil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 147 g (1,5 moles) de acetato de potasio, 255 g (1,6 moles) de orto-bromopiridina, 180 g de polvo de cobre y 1300 ml de dimetilformamida son calentados a 160° C bajo agitación durante 15 horas. La mezcla es filtrada con succión en caliente sobre un poco de tierra de diatomeas y es lavada posteriormente con 200 ml de dimetilformamida caliente. Al enfriar se separa un producto cristalino. Se introducen con agitación 2 litros de amoníaco semiconcentrado, se sigue agitando durante 15 minutos más, se filtra con succión, se lava con agua hasta quedar libre de cobre y se recristaliza el producto final obtenido a partir de acetonitrilo y a continuación a partir de cloruro de metileno-éter de petróleo. Rendimiento: 50-55 % de la teoría, de punto de fusión 231-233° C.



El material de partida puede obtenerse de la siguiente manera:

5
10
15
373 g (2 moles) de 2-nitro-4-cloro-N-metil-anilina son calentados a ebullición bajo reflujo con 330 g de cloruro de monoéster etílico de ácido malónico en 1500 ml de benceno durante 2 a 3 horas. Después de enfriar, de lavar y de concentrar por evaporación, se obtienen 590 g de 2-nitro-4-cloro-N-metil-anilida de mono-éster etílico de ácido malónico. 200 g de este éster -- proporcionan en la hidrogenación en metanol con níquel - Raney a 5 atmósferas manométricas y 20° C, 137 g de 2-amino-4-cloro-N-metil-anilida de éster etílico de ácido malónico de punto de fusión 114-117° C.

15
20
25
En la solución de 81,5 g de sodio en -- 7,25 litros de etanol se introducen con agitación a la temperatura ambiente 872,2 g del amino-éster. Precipita la sal de sodio de la 7-cloro-1-metil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona. Se filtra con succión, se disuelve en 3 litros de agua, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, se filtra con succión y se seca a 100° C en vacío. Rendimiento: 596 g (82,5 % de la teoría), de punto de fusión 215-217° C.

20
25
Ejemplo 2.- 1-metil-5-fenil-7-trifluorometil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H-5H)-diona.

257 g (1 mol) de 1-metil-7-trifluorometil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona de punto de fusión 192-194° C son disueltos o suspendidos en 1500 ml de bromobenceno y, después de añadir 150 g de acetato de potasio y 250 g de polvo de cobre, son calentados a ebullición bajo reflujo durante 3 a 4 horas. Después de enfriar, se diluye con cloruro de metileno, se filtra con succión a través de un filtro cubierto con tierra de diatomeas y se lava el filtrado con lejía de sosa 2 N y con agua. La fase orgánica es secada, se filtran con succión cloruro de metileno y bromobenceno, y se recristaliza el residuo a partir de etanol y después a partir de cloruro de metileno - éter isopropílico. Rendimiento: 250 g (75 % de la teoría). de punto de fusión 204 - 205° C.

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

20

2,6 g (0,01 moles) de 1-metil-7-trifluorometil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 100 mg de sulfato de cobre anhidro y 50 ml de bromobenceno son calentados a ebullición bajo reflujo durante 10 horas. Se diluye con cloruro de metileno, se lava con amoníaco diluido y a continuación con lejía de sosa y agua.

25

La fase orgánica secada es concentrada por evaporación y el residuo es hecho cristalizar con

30



isopropílico; Rendimiento: 1,5 g = 45 % de la teoría;
punto de fusión : 204-205° C.

5

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

10

245 g (1 mol) de sal de sodio de la 7-cloro-1-metil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona son calentados a ebullición bajo reflujo con 1,2 litros de bromobenceno y 250 g de polvo de cobre, durante 3 a 4 horas. El tratamiento se realiza análogamente al Ejemplo 2.

15

Después de recristalizar a partir de cloruro de metileno-éter isopropílico se obtienen 122 g (40 % de la teoría) de producto final de punto de fusión 182-184° C.

20

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

25

10 g de 5-acetil-7-cloro-1-metil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona, 15 g de acetato de potasio, 10 g de polvo de cobre y 60 ml de bromobenceno son calentados a ebullición bajo reflujo durante 6 horas. Se filtra con succión sobre tierra de diatomeas, se lava con cloruro de metileno y se concentra por evapo

30

19 AGO



ración. Después de recristalizar a partir de iso-propa-
nol se obtienen 8 g de producto final de punto de fusión
180-182° C.

5

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

10

10 g de 1-benzoil-7-cloro-5-fenil-1H-1,5-
-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona son hechos reaccionar, -
bajo las condiciones del ejemplo 4, con 60 ml de bromo--
benceno.

15

A partir de cloruro de metileno-éter --
isopropílico se obtienen 6 g de compuesto del título, de
punto de fusión 255° C.

20

Ejemplo 5a. 1-metil-5-(2-nitrofenil)
-7-trifluorometil-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona.

25

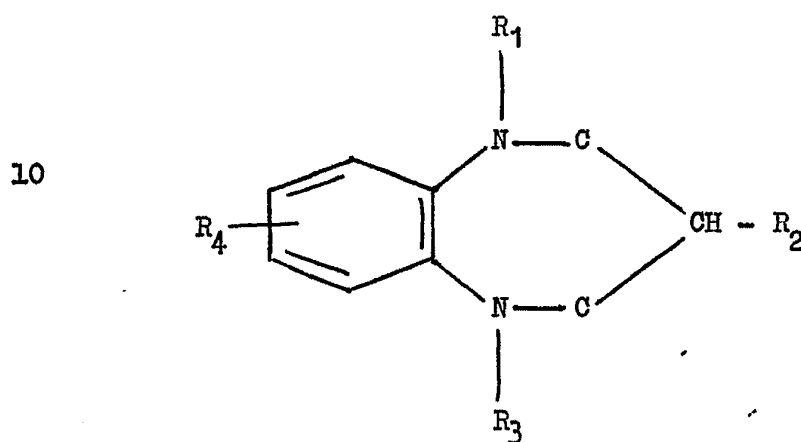
26 g (0,1 moles) de 1-metil-7-trifluoro
metil-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona son calentados
a 150° C durante 1 hora con 13 g de acetato de potasio,
1 g de sulfato de cobre anhidro y 350 g de orto-cloroben-
ceno. Se diluye con cloruro de metileno, se lava con --
amoníaco diluido con lejía de sosa y con agua, se seca -
la fase orgánica y se separa por evaporación el disolven-
te. El residuo es mezclado cuidadosamente con éter de -
petróleo, precipitando el compuesto del título, que es -

30

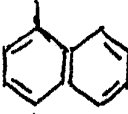
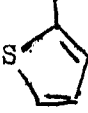


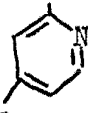

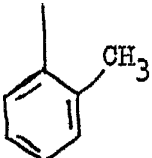
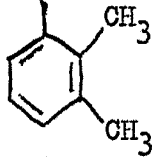
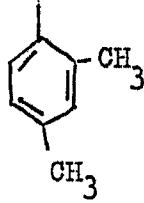


recristalizado a partir de cloruro de metileno éter iso-
propílico, Rendimiento: 30 g = 80 % de la teoría; pun-
to de fusión : 230-232° C.

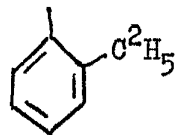
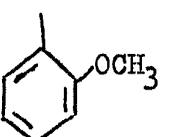
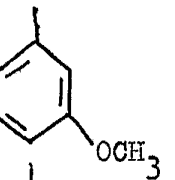
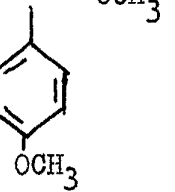
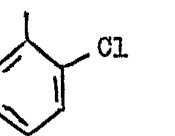
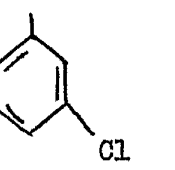
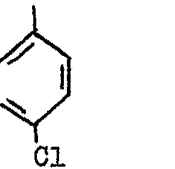
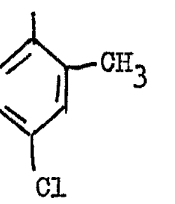
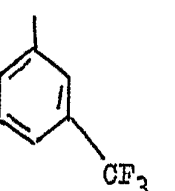
Análogamente a los modos de trabajo an-
tes descritos se prepararon además los siguientes com-
puestos:



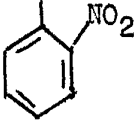
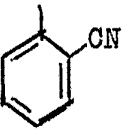
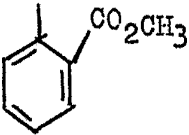
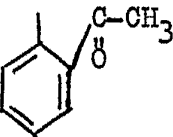
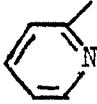
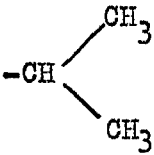


Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	p. de f. & C
5					
6	CH ₃	H		7-Cl	209-211
7	CH ₃	H		7-Cl	173-174
10					
8	CH ₃	H		7-Cl	164-166
9	CH ₃	H		7-Cl	216-217
10	CH ₃	H		7-Cl	225-227
15					
11	CH ₃	H		7-Cl	203-204
20					
12	CH ₃	H		7-Cl	201-203
13	CH ₃	H		7-Cl	200-202
25					
14	CH ₃	H		7-Cl	190-192
30					

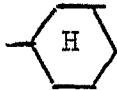
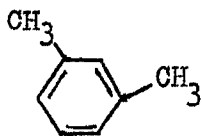
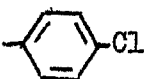
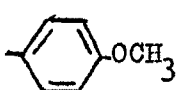


Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	p. de f. 20	
5						
15	CH ₃	H		7-Cl	179-180	
16	CH ₃	H		H	205-207	
10						
17	CH ₃	H		H	126-127	
15	18	CH ₃	H		H	175-177
19	CH ₃	H		7-Cl	222-224	
20	20	CH ₃	H		7-Cl	191-192
25	21	CH ₃	H		7-Cl	227-229
22	CH ₃	H		7-Cl	202-204	
30	23	CH ₃	H		7-Cl	192-193

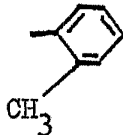


Ej em plo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	p. de f. 20
5					
24	CH ₃	H		7-Cl	206-208
25	CH ₃	H		7-Cl	209-210
26	CH ₃	H		7-Cl	183-184
27	CH ₃	H		7-Cl	205-206
28	-CH ₂ -CH ₃	H	C ₆ H ₅	7-Cl	227-228
29	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	C ₆ H ₅	7-Cl	197-198
30	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H		7-Cl	177-178
31		H	C ₆ H ₅	7-Cl	143-145
32	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	C ₆ H ₅	7-Cl	158-160

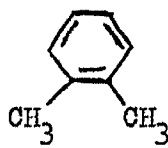


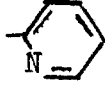
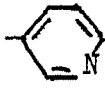

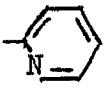


Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	P. de f. °C
5					
33	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	C_6H_5	7-Cl	203-206
34		H	$-\text{C}_6\text{H}_5$	7-Cl	231-233
10					
35		H	$-\text{C}_6\text{H}_5$	8-Cl	244-245
15					
36		H	$-\text{C}_6\text{H}_5$	8-Cl	243-245
37		H	$-\text{C}_6\text{H}_5$	H	192-194
20					
38	$-\text{CH}_3$	H	$-\text{C}_6\text{H}_5$	8-CF ₃	130-131
39	$-\text{CH}_3$	H	$-\text{C}_6\text{H}_5$	8-OCH ₃	162-164
25					
40	$-\text{CH}_3$	H	$-\text{C}_6\text{H}_5$	7-CH ₃	194-195
41	$-\text{CH}_3$	H	$-\text{C}_6\text{H}_5$	H	170-172
30					

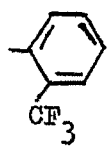
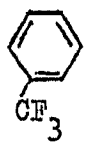

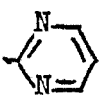
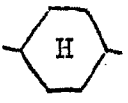
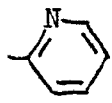
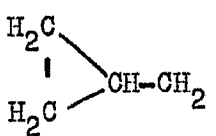


	Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	p. de f. °C
5	42	-CH ₃	H	-C ₆ H ₅	7-OCH ₃	132-134
	43	-CH ₃	H	-C ₆ H ₅	8-Cl	161-162
10	44	-CH ₃	H	-C ₆ H ₅	8-CH ₃	154-156
	45	-CH ₃	H	-C ₆ H ₅	6-Cl	172-174
15	46	-CH ₃	H	-C ₆ H ₅	7-F	185-187
	47	-CH ₃	H	-C ₆ H ₅	7-Br	202-204
20	48	-CH ₃	H	-C ₆ H ₅	7-CO ₂ CH ₃	145-147
	49	-CH ₃	-CH ₃	-C ₆ H ₅	7-Cl	218-220
25	50	-CH ₃	-CH ₃		7-Cl	195-197
30						

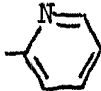
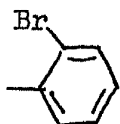
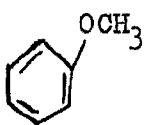
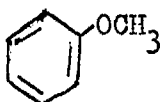
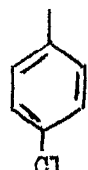


Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	p. de f. e C
5					
51	-CH ₂ -CH ₃	H		7-Cl	201-203
10					
52	-CH ₂ -CH ₃	H	-C ₆ H ₅	8-CF ₃	176-178
53	-CH ₃	H		7-CF ₃	164-168
15					
54	-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	-C ₆ H ₅	7-Cl	181-182
55	-CH ₂ -CH ₃	H		8-Cl	194-196
20					
56	-CH ₂ -CH ₃	H		7-Cl	194-196
57	-CH ₂ -CH ₃	H		7-Cl	196-198
25					
58	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	H		7-Cl	148-149
30					
59	-C ₆ H ₅	H		8-Cl	203-204



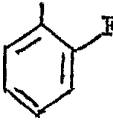

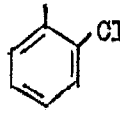
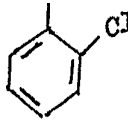
Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	p. de f. °C
5					
60	-CH ₃	H		7-CF ₃	164-165
10					
61	-CH ₃	H		7-Cl	204-205
62	-CH ₃	H		7-Br	242-243
15					
63	-CH ₃	H		7-Cl	243-245
20		H		7-Cl	190
65		H	C ₆ H ₅	7-Cl	213-216
25					
66	-CH ₂ -CH ₂ -OH	H	C ₆ H ₅	7-Cl	208-210
67	-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	H	C ₆ H ₅	7-Cl	175-178
30					



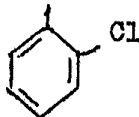
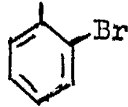
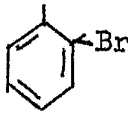
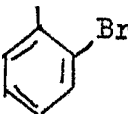
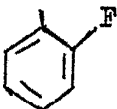
Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	p. de f. °C
5					
68	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	H	C_6H_5	7-Cl	148-150
10	$-\text{HC} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	H		7-Cl	165-167
70	CH_3	H	C_6H_5	7-COCH ₃	134-137
151	CH_3	H		7-Cl	210-212
72	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H		H	194-195
20	CH_3	H		8-Cl	221-222
25	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	CH_3	C_6H_5	7-Cl	208-210
75	CH_3	H		H	190-192
30					

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	p. de f. 90
5					
76	CH ₃	H		H	163-164.
10					
77	-CH ₂ -CH ₃	CH ₃		7-Cl	173-174
78	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	7-Cl	155-157
15					
79		CH ₃	C ₆ H ₅	7-Cl	116
80	CH ₃	H		H	222-224
20					
81	-CH ₂ -CH ₃	H		7-Cl	207-209
25					
82		H		7-Cl	215-217
83	-CH ₂ -CH ₃	H	C ₆ H ₅	7-Br	201-203
30					



Ej em plo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	p. de f. 20
5					
84	CH ₃	H		7-Cl	153-154
10					
85	-CH ₂ -CH=C CH ₃	H	C ₆ H ₅	7-Cl	154-156
86	-CH ₂ -CH=CH-Cl	H	C ₆ H ₅	7-Cl	153-154
15					
87	-H ₂ C- 	H	C ₆ H ₅	7-Cl	197-199
88	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$	H	C ₆ H ₅	7-Cl	192-194
20					
89	-CH ₂ -CH ₂ -OH	H		7-Cl	197-199
25					
90	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$	H		7-Cl	156-158
91	-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	H	C ₆ H ₅	7-Cl	175-178
30					
92	-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	H	C ₆ H ₅	7-Cl	164-165

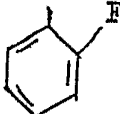
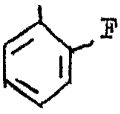

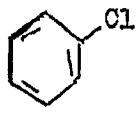


Ej em plo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	p. de f. 20	
5						
93	-CH ₂ -CH ₂ -OC ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅	7-Cl	136	
10	94	-CH ₂ -CH ₂ -N $\begin{cases} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	H	C ₆ H ₅	7-Cl	145
95	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Cl	H	C ₆ H ₅	7-Cl	156-158	
15	96	CH ₃	H		7-CF ₃	175-177
97	CH ₃	H		7-CF ₃	194-195	
20	98	CH ₃	H		7-Br	205-208
25	99	CH ₃	H		7-F	190-192
100	CH ₃	H		7-Cl	195-196	

30



194

Ej em plo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	p. de f. 20
5					
101	CH ₃	H		7-CF ₃	184-186
10					
102	-(CH ₂) ₃ -OH	H	C ₆ H ₅	7-Cl	211-213
103	-(CH ₂) ₃ -OH	H	C ₆ H ₅	7-CF ₃	157-159
15					
104	-CH ₂ -CH ₂ -OH	H	C ₆ H ₅	7-CF ₃	153-154
20					
105	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H		7-Cl	134-136
25					
106	-(CH ₂) ₃ -N 	H	C ₆ H ₅	7-Cl	142-144
30					
107	CH ₃	H		7-CF ₃	175-177




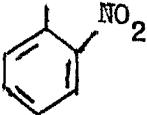
Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	p. de f. 20
5					
108	-CH ₂ -CH ₂ -OH	H		7-Cl	176-178
109	-CH ₂ -CH ₃	H		7-CF ₃	153-155
110	-CH ₂ -	H		7-Cl	216-218
111	-CH ₂ -CH ₂ -OH	H		7-CF ₃	149-151
112	-CH ₂ -CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃	H		7-Cl	196-198
113	-(CH ₂) ₃ OH	H		7-Cl	162-163

19 A



Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	p. de f. 20
---------	----------------	----------------	----------------	----------------	-------------

5

114		H		7-Cl	182-183
-----	---	---	---	------	---------

10

115	CH ₃	H	C ₆ H ₅	7-CN	260-262
-----	-----------------	---	-------------------------------	------	---------

15

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Austria, el 12 de julio de 1.968, bajo el número A 6777/68, se acoge a los beneficios del artículo -

20

51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

30

- REIVINDICACIONES -



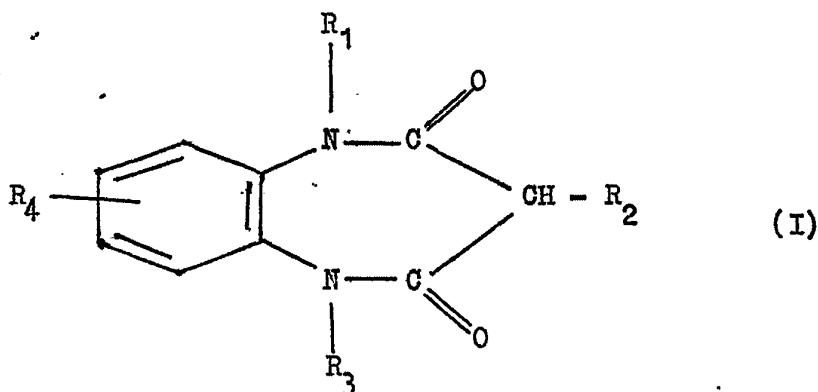
5

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:

10

1.- Procedimiento para la preparación
de nuevos 5-aryl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-dionas
de la fórmula general

15



20

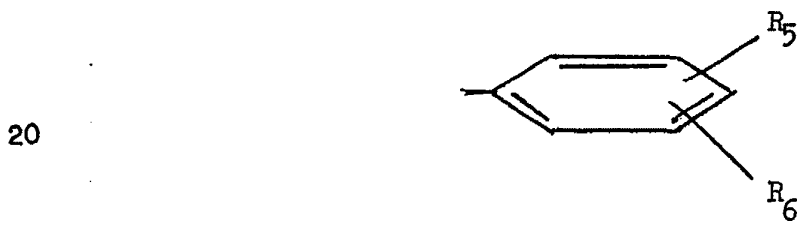
25

en la que R_1 significa un radical alcohilo, recto o rami-
ficado, con 1 a 4 átomos de carbono, el cual puede ser -
sustituído por un átomo de halógeno o por un grupo hidro-
xi, alcoxi, o aciloxi, por un grupo dialcoholamino con -

30



2 a 4 átomos de carbono o por un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que está unido con la cadena alcohol a través del átomo de nitrógeno, el radical alilo, que eventualmente puede estar sustituido por uno o dos grupos metilo o un átomo de cloro, el radical ciclohexilo, un radical cicloalcoholmetilo o un radical cicloalquonilmetilo con 4 a 7 átomos de carbono, un radical arilo, que eventualmente puede estar sustituido una o dos veces por el grupo metilo o por el grupo metoxi o por un átomo de halógeno, un radical fenilalcohol con 7 a 8 átomos de carbono o un radical heteroarilo; R₂ significa hidrógeno o el radical metilo; R₃ significa el radical naftilo, pirimidinilo, pirazino, piridazino, tienilo, furilo, o piridilo, pudiendo estar sustituido este último eventualmente, por un grupo metilo o por un átomo de halógeno, o el radical



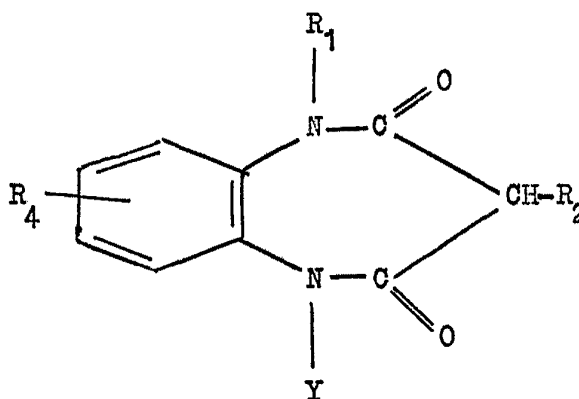
R₄ representa hidrógeno, los grupos metilo, metoxi trifluorometilo, o ciano, un átomo de halógeno o un grupo acilo o alcóxicarbonilo inferior, con uno o dos átomos de carbono; R₅ significa hidrógeno, los grupos metilo, etilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, o nitro, un átomo de halógeno o un grupo acilo o alcóxicarbonilo inferior y R₆ significa hidrógeno, los grupos metilo, etilo o me-



toxi, o un átomo de halógeno, caracterizado porque se arila o heteroarila en el átomo de nitrógeno en posición 5 una 1H-1,5-benzodiazepin-2,4-diona, de la fórmula general

5

10



II

15

en la que R_1 , R_2 y R_4 poseen los significados anteriormente mencionados e Y significa un átomo de hidrógeno, un metal alcalino o un grupo acilo, con un compuesto de la fórmula general

20



25

en la que R_3 posee el significado antes indicado y X significa un átomo de halógeno.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de polvo de cobre, sales de cobre monovalente o divalente o mezclas de los mismos.

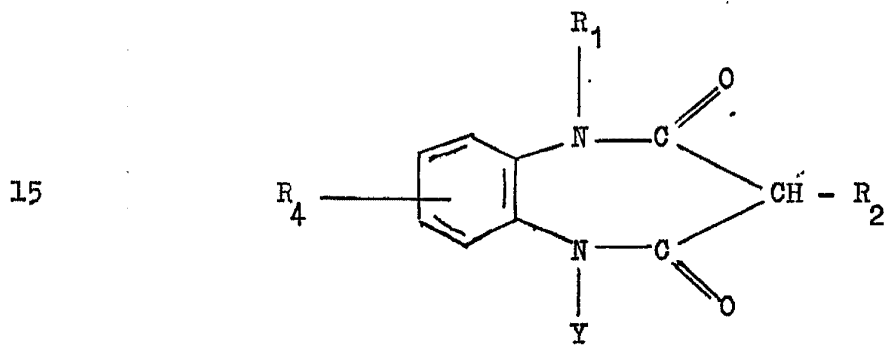
30



3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza el compuesto de la fórmula general III en exceso.

5 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se realiza la reacción con la cantidad calculada de un compuesto de la fórmula general III, con utilización de un disolvente apropiado.

10 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque tratándose de un compuesto de partida de la fórmula general II



20 en la que Y significa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, se añaden cantidades molares o un exceso de un acetato, carbonato, bicarbonato o alcoholato de alcoholilo.

25 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trabaja a temperaturas comprendidas entre 90 y 180° C.

7.- Procedimiento para la preparación de nuevas 5-aryl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-dionas.

30

19 A



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

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

5

Madrid,

P.A.

D. José de Euzaburo
F. Sec. Gral.

10

15

20

25

30