

P. 44.157
Case 1/339-
P 19 18 072.4

SECCION TECNICA
CLASIFICACION
CLASE
P. 44.157

378313

Memoria descriptiva

378313



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

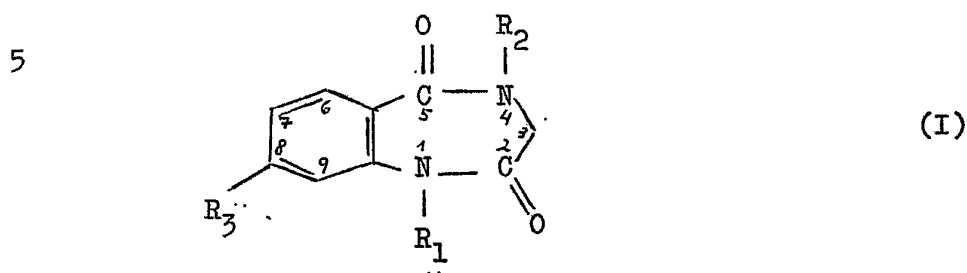
con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal Ale-
mana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4 ALCOHIL-3H-1,4-
BENZODIAZEPIN-2,5[1H,4H] -DIONAS 1-SUSTITUIDAS"
(Clase Internacional CO7d)

10.3.70



El invento concierne a un nuevo procedimiento para la preparación de 4-alcohol-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-
 [1H,4H]-dionas 1-sustituídas de la fórmula general



10 En esta fórmula:

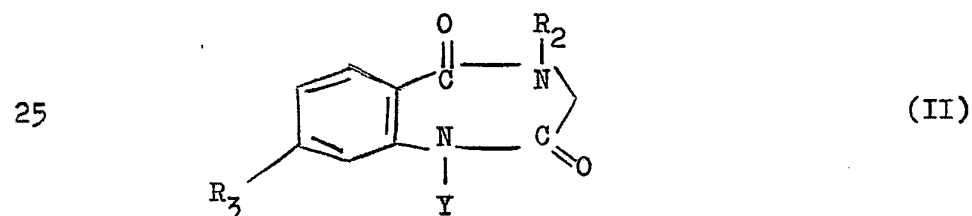
R_1 significa un radical piridilo eventualmente sustituido por el grupo metilo o un átomo de halógeno o el radical R_4 ;

15 R_2 significa un radical alcoholo o alcuenilo con 1 a 4 átomos de carbono;

R_3 significa hidrógeno, un átomo de halógeno o el grupo trifluorometilo, nitro o ciano;

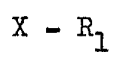
R_4 significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo inferior o el grupo trifluorometilo o nitro.

20 El nuevo procedimiento se basa en la arilación o heteroarilación en el átomo de nitrógeno en posición 1 de una 3H-1,4-benzodiazepin-2,5-diona de la fórmula general



en que R_2 y R_3 poseen los significados arriba indicados, e Y significa hidrógeno o un metal alcalino, con un compuesto de la fórmula general

30



(III)

en que R₁ posee los significados arriba indicados y X significa un átomo de halógeno.

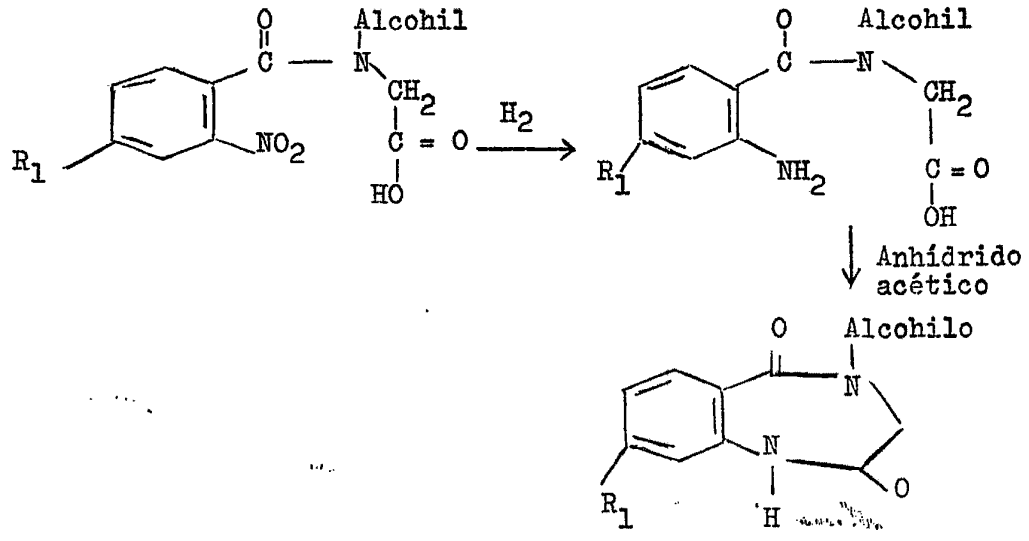
5 La arilación o heteroarilación tiene lugar en presencia de polvo de cobre, CuO, sales de cobre monovalente o de cobre divalente, o mezclas de estos, utilizando el halogenuro de arilo de la fórmula general III en exceso o en disolventes apróticos polares, tales como por ejemplo dimetilformamida, dimetilsulfóxido o hexametilfosforamida.
10 Si se trabaja en disolventes, el halogenuro de arilo es añadido solo en la cantidad calculada. La temperatura de reacción depende de las sustancias de partida empleadas en cada caso, y se encuentra en general entre 90 y 180°C.

15 Si se parte de los compuestos de la fórmula general II, en los que Y significa un átomo de hidrógeno, es necesaria la adición de una base orgánica o inorgánica apropiada, por ejemplo un carbonato o bicarbonato alcalino o, preferiblemente, un acetato alcalino en cantidades equimolares o en exceso para la fijación del halogenuro de hidrógeno resultante.
20

En un compuesto de la fórmula general I, en que R₂ significa el radical alouenilo, este radical puede ser hidrogenado de manera de por sí conocida.

25 Sobre la síntesis de 1,4-benzodiazepin-2,4-dionas ya han aparecido algunas publicaciones. En el caso presente, se escogió, para la preparación de los compuestos de partida de la fórmula general II, el camino que pasa por el ácido orto-nitro-N-alcohol-hipúrico, el cual fué transformado, por reducción y subsiguiente cierre de ciclo, en la deseada 1,4-benzodiazepin-2,4-diona:
30

10.3.70



Es sorprendente que este esqueleto de anillo, conocido como inestable, se conserve frente a las condiciones comparativamente muy duras de la reacción de arilación precedentemente citada.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento con más detalle:

Ejemplo 1: 4-etil-1-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2,5- $\overline{1H,4H}$ -diona.

20 Una mezcla de 0,05 moles = 10,2 g de 4-etil-3H-1,4-benzodiazepin-2,5- $\overline{1H,4H}$ -diona, 10 g de polvo de cobre 10,2 g de acetato de potasio, 1 g de cloruro de cobre monovalente y 80 g de bromobenceno, es calentada durante 6 horas en autoclave y 80 g de bromobenceno, es calentada durante 6 horas en autoclave a 160°C. Después de la dilución con cloruro de metileno, se filtra con succión la mezcla de reacción sobre kieselgur o tierra de diatomeas, se agita el filtrado con amoníaco diluído para eliminar los restos de sales de cobre, y se separa por evaporación el cloruro de metileno. Después de añadir éter isopropílico, cristaliza el compuesto del título, el cual es recrystalizado en tolueno-

25

30



éter isopropílico.

Se obtienen 5,0 g de cristales incoloros de p. de f. : 126-127°C.

5 Ejemplo 2: 4-etil-8-cloro-1-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2,5- $\overline{1H,4H}$ -diona.

5 g de 4-etil-8-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2,5- $\overline{1H,4H}$ -diona, 5 g de polvo de cobre y 2,5 de acetato de potasio son puestos a ebullición bajo reflujo durante 6 horas en 100 ml de bromobenceno. El tratamiento tiene lugar
10 analogamente al Ejemplo 1.

Se obtienen 5,2 g de cristales incoloros de p. de f. : 190-192°C.

15 Ejemplo 3: 4-etil-8-cloro-1-(2-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2,5- $\overline{1H,4H}$ -diona.

10 g de 4-etil-8-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2,5- $\overline{1H,4H}$ -diona son calentados a 90°C con 5 g de polvo de cobre, 1 g de sulfato de cobre divalente y 100 ml de ortoclorobromobenceno. A esta temperatura se incorporan en porciones, en el espacio de 30 minutos, 4,5 g de acetato de potasio y se calienta bajo agitación durante 9 horas más a
20 170-180°C. El tratamiento tiene lugar tal como se describe en el Ejemplo 1. El producto bruto es disuelto en cloruro de metileno y es vertido sobre una columna de 400 g de Kieselgur suspendida en cloruro de metileno. Se eluye con una
25 mezcla de cloruro de metileno/metanol 97:3. El compuesto deseado se encuentra en la primera fracción. Es recristalizado en éter isopropílico después de la evaporación del disolvente.

Rendimiento: 2,5 g de p. de f.: 162-164°C.

30 Ejemplo 4: 4-etil-8-cloro-1-(2-piridil)-3H-1,4-

378313

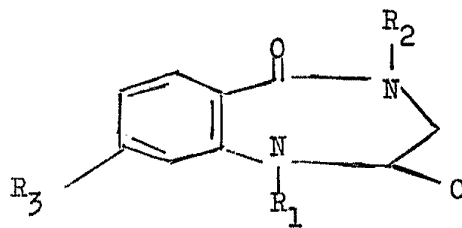


benzodiazepin-2,5-/[1H,4H]-diona.

6 g de 4-etil-8-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-/[1H,4H]-diona son calentados bajo agitación, a 90°C, con 4,5 g de polvo de cobre y 60 ml de orto-bromopiridina. En el espacio de una hora, se añaden en porciones 2,6 g de acetato de potasio, se mantiene la temperatura en 90-95°C y se sigue agitando durante 30 minutos más.

El tratamiento tiene lugar igual que en los otros ejemplos. A partir de una mezcla de éter isopropílico y cloruro de metileno se obtienen 3,3 g de los compuestos del título de p. de f. 229-230°C.

De acuerdo con el procedimiento indicado, se sintetizaron además los siguientes compuestos:



Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	p. de f.: °C
5		CH ₃	H	162 - 163
6		CH ₃	8-Cl	209 - 210
7		CH ₃	8-Cl	190 - 192
8		C ₂ H ₅	8-Cl	206 - 207
9		-HC(CH ₃) ₂	8-Cl	178 - 180
10		-CH ₃	8-Cl	165 - 167
11		(CH ₂) ₃ -CH ₃	8-Cl	153 - 154

378313



7 AB

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	p. de f.: 2C
12		H ₂ C=CH-CH ₂	8-Cl	128 - 130
13		C ₂ H ₅	8-CH ₃	154 - 155
5 14		C ₂ H ₅	8-Cl	199 - 201
15		C ₂ H ₅	8-Cl	165 - 167
16		C ₂ H ₅	8-Cl	187 - 188
17		C ₂ H ₅	8-Cl	238 - 239
10 18		C ₂ H ₅	H	164 - 165
19		C ₂ H ₅	8-NO ₂	155 - 157
20		C ₂ H ₅	8-C≡N	186 - 187
21		C ₂ H ₅	H	188 - 189
15 22		C ₂ H ₅	8-CF ₃	192
23		C ₂ H ₅	8-Cl	172 - 173

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 9 de Abril de 1.969, bajo el Nº P 19 18 072.4, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

REIVINDICACIONES

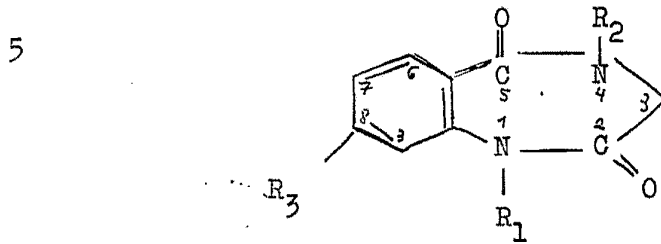
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:


10.3.70

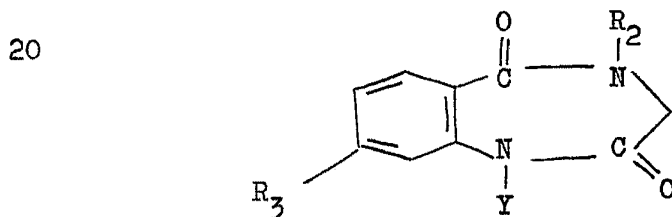
378313



1. Procedimiento para la preparación de 4-alco-
hil-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-[1H,4H]-dionas 1-sustituídas
de la fórmula general



10 en que R_1 significa un radical piridilo eventualmente sus-
tituído por el grupo metilo o un átomo de halógeno, o el
radical  R_4 ; R_2 significa un radical alcohilo o alqueni-
lo con 1 a 4 átomos de carbono; R_3 significa hidrógeno, un
átomo de halógeno o el grupo trifluorometilo, nitro o cia-
15 no; R_4 significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo
alcohilo inferior o el grupo trifluorometilo o nitro, ca-
racterizado porque se arila o heteroarila en el átomo de
nitrógeno en posición 1 un compuesto de la fórmula general



25 en que R_2 y R_3 poseen los significados arriba indicados e Y
significa un átomo de hidrógeno o un metal alcalino, con
un compuesto de la fórmula general



30 en que R_1 posee los significados arriba indicados y X sig-
nifica un átomo de halógeno.

10.3.70

378313

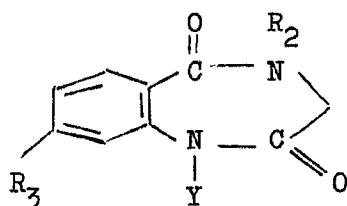
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de polvo de cobre, CuO, o sales de cobre monovalente o divalente, o mezclas de estos.

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

10 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se lleva a cabo la reacción con la cantidad calculada de un compuesto de la fórmula general III utilizando un disolvente apropiado.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el caso de un compuesto de partida de la fórmula general II

15



20

en que Y significa un átomo de hidrógeno, se añaden cantidades equimolares o un exceso de un acetato, carbonato o bicarbonato alcalino.

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

7. Procedimiento para la preparación de 4 alcohol-3H-1,4-benzodiazepin-2,5- $\overline{1H,4H}$ -dionas 1-sustituídas.

30

378313

10.3.70



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

Esta Memoria consta de 10 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid,

7 ABR 1970

P.A.

Alejo José Elizalde
Por medio de 

10

15

20

25

30

10.3.70

378313