

400238



P.- 50.043  
Case 1/401

Int. Cl.ª: C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE \_\_\_\_\_  
SUBCLASE \_\_\_\_\_

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana.

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

9.4.74  
MCM

400238

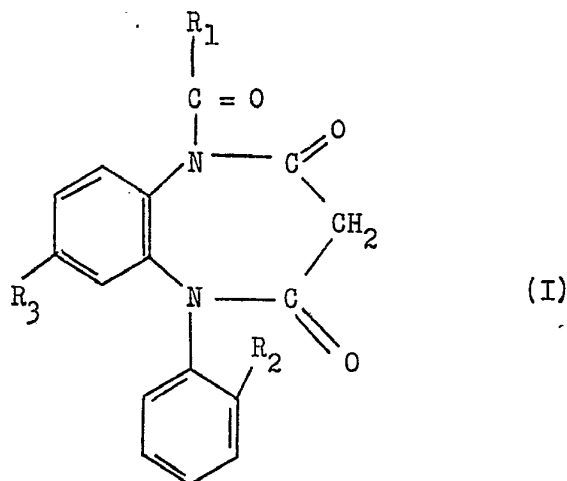
=9 ACZ



El invento concierne a un nuevo procedimiento para la preparación de 1-acil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-dionas de la fórmula general

5

10



15

20

25

En esta fórmula:

R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno; un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono; un radical halógenometilo; el radical ciclohexilo; un radical fenilo, eventualmente sustituido una o dos veces por un átomo de halógeno, el grupo metilo, metoxi o nitro; el radical bencilo o el radical estirilo;

R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo trifluorometilo o un grupo nitro; y

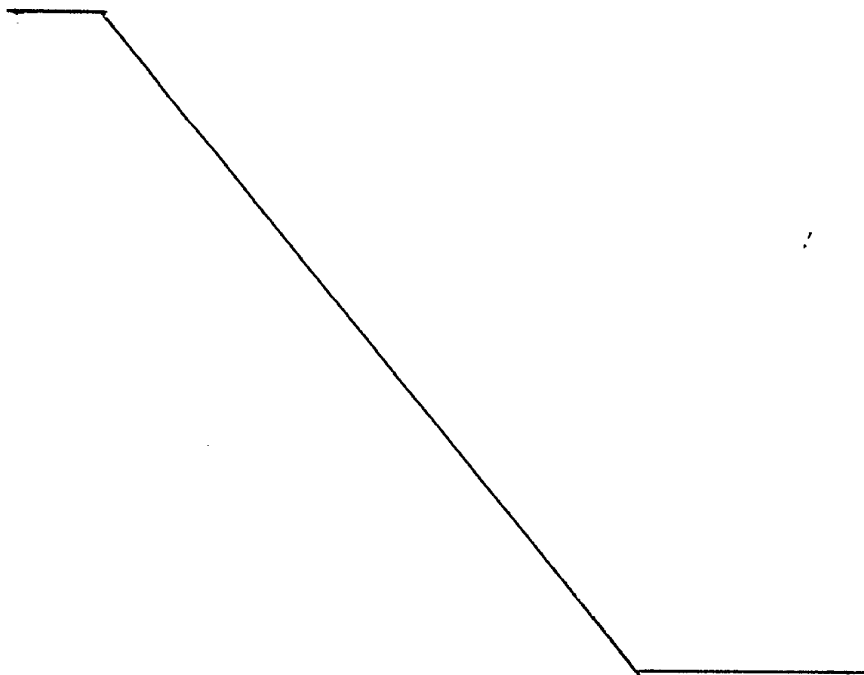
R<sub>3</sub> significa un átomo de halógeno o el grupo trifluorometilo.

400238



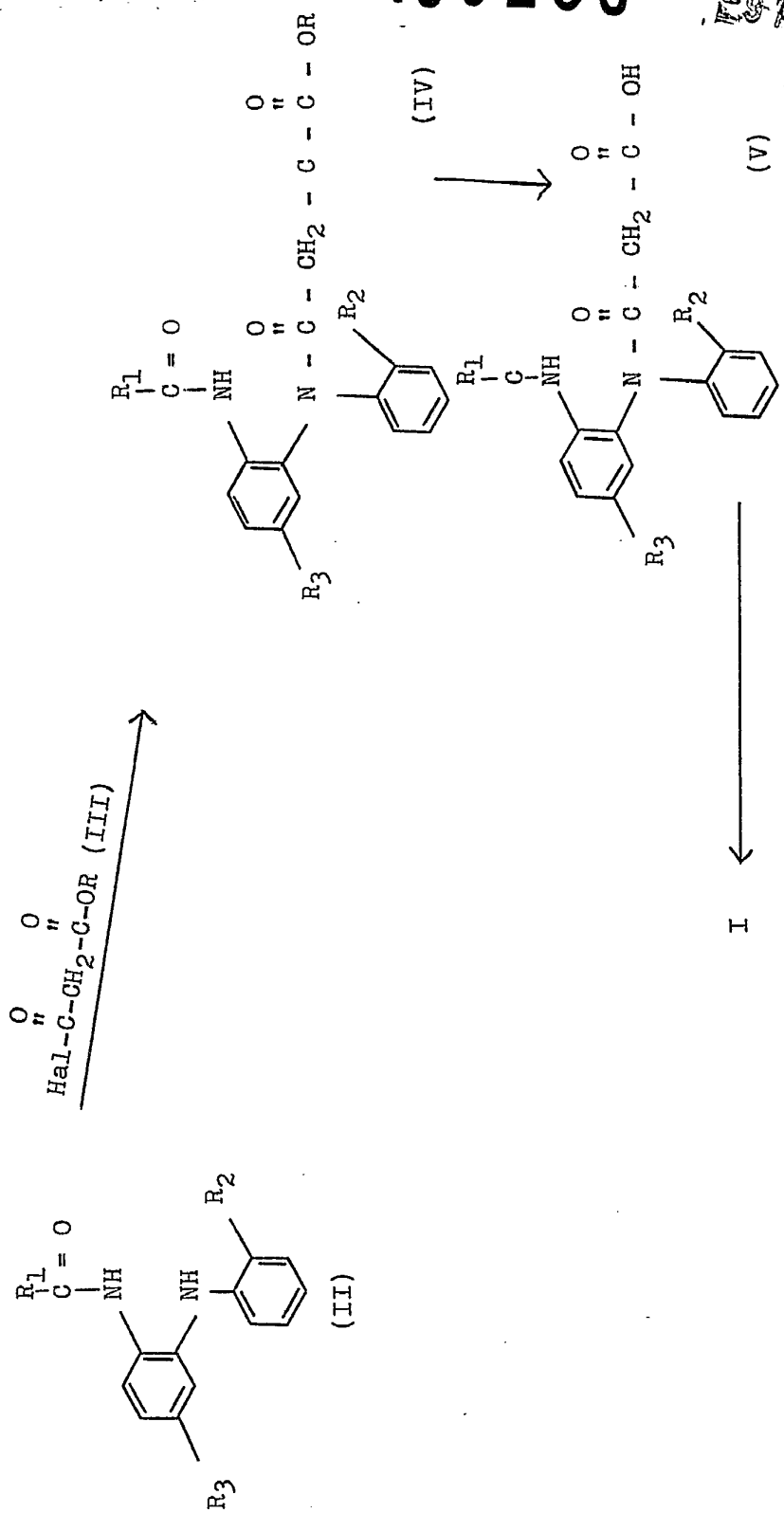
El nuevo procedimiento se basa  
en la reacción de una 2-acilamino-difenil  
amina de la fórmula general II con un halogenuro de  
éster de ácido malónico III.

5 saponificación de la N-fenil-N-(2-acilamino  
fenil)-éster-amida de ácido malónico IV formada y sub  
siguiente cierre de anillo para formar el producto fi-  
nal de la fórmula I de acuerdo con el siguiente esque-  
ma de reacción.



3-7-74

400238



400238



En las precedentes fórmulas, los radicales  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  poseen los significados arriba indicados; R significa un radical alcohilo inferior, preferiblemente el radical etilo.

5 La reacción de un compuesto de la fórmula II con el halogenuro de éster de ácido malónico de la fórmula III se efectúa de manera usual en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo benceno, tolueno, tetrahidrofurano, etc. a temperaturas que, dependiendo  
10 de la sustancia de partida utilizada, pueden variar entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

De modo sorprendente, en estas reacciones no aparece ningún cierre de anillo para formar el correspondiente imidazol, tal como se hubiera tenido que  
15 esperar basándose en la bibliografía existente (véase L. Wolff, Annalen, volumen 394, página 59 (1912); en aquel caso, en el calentamiento de benzoil-orto-amidodifenil amina con ácido clorhídrico resulta difenilbencimidazol).

20 Por saponificación moderada de compuestos de la fórmula IV, por ejemplo mediante lejía alcohólico-acuosa diluida, se obtiene después de la acidificación las correspondientes N-fenil-N-(2-acilaminofenil)-amidas de ácido malónico de la fórmula V; estos ácidos,  
25 que la mayor parte de las veces resultan en forma de

400238



aceites, son separados de la mezcla de reacción y pueden ser sometidos, sin previa purificación, al cierre de anillo con un halogenuro de tionilo o de fósforo. El cierre de anillo se completa en este caso en disolventes, tales como benceno, cloroformo, cloruro de metileno o tetrahidrofurano, bajo calentamiento.

Se ha comprobado que el procedimiento precedentemente explicado ofrece considerables ventajas en comparación con la acilación, conocida de la memoria de patente belga número 732.310 de la 1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona adecuadamente sustituida.

En la reacción de acilación conocida quedan en la mezcla de reacción cantidades variables de material de partida, que puede ser separada del producto final sólo con dificultad, en parte con realización de costosos métodos de purificación. En el caso presente, en la reacción de cierre de anillo V ----> I no tiene lugar ninguna desacilación. Además de ello, el nuevo procedimiento aporta un considerable ahorro de costos de material, dado que el grupo acilo ya está presente en la sustancia de partida que es fácil de preparar, y desaparece la disminución de rendimiento, que debe ser tomada en consideración en la acilación posterior.

Los compuestos de partida de la fórmula general II se pueden obtener de manera usual por reacción de 2-amino-difenilamina con un halogenuro de acilo en presencia de un agente fijador de ácidos de modo análogo a la reacción de Schotten-Baumann.

400238

7-9 AM



De acuerdo con el modo de procedimiento arriba descrito se pueden obtener por ejemplo los siguientes productos finales a partir de los productos intermedios indicados entre paréntesis:

- 5 7-cloro-1-formil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona (a partir de N-fenil-N-(2-formilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico).
- 1-acetil-7-cloro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona (a partir de N-fenil-N-(2-acetilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico).
- 10 7-cloro-5-fenil-1-trifluoroacetil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona (a partir de N-fenil-N-(2-trifluoroacetilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico).
- 15 7-cloro-5-fenil-1-propionil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona (a partir de N-fenil-N-(2-propionilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico).
- 20 7-cloro-1-isobutiril-5-fenil-1H,1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona (a partir de N-fenil-N-(2-isobutirilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico).
- 25 7-cloro-1-ciclohexilcarbonil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona (a partir de N-fenil-N-(2-ciclohexilcarbonilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico).

400238



1-benzoil-7-cloro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona (a partir de N-fenil-N-(2-benzoilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico).

5 1-benzoil-7-bromo-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona (a partir de N-fenil-N-(2-benzoilamino-5-bromofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico).

10 1-benzoil-5-fenil-7-trifluorometil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona (a partir de N-fenil-N-(2-benzoilamino-5-trifluorometilfenil)-éster etílico-amida de ácido malónico).

7-cloro-5-fenil-1-fenilacetil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona (a partir de N-fenil-N-(2-fenilacetilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico).

15 7-cloro-1-cinamil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona (a partir de N-fenil-N-(2-cinamilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico).

20 7-cloro-1-(orto-clorobenzoil)-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona (a partir de N-fenil-N-(2-(orto-clorobenzoilamino)-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico).

25 7-cloro-1-(orto-metilbenzoil)-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona (a partir de N-fenil-N-(2-(orto-metilbenzoilamino)-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico).

3-4-74

400238



7-cloro-1-(para-metilbenzoil)-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona (a partir de N-fenil-N-[2-(para-metilbenzoilamino)-5-cloro-fenil]-éster etílico-amida de ácido malónico).

5 7-cloro-1-(orto-fluorobenzoil)-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona (a partir de N-fenil-N-[2-(orto-fluorobenzoilamino)-5-clorofenil]-éster etílico-amida de ácido malónico).

10 7-cloro-1-(para-nitrobenzoil)-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona (a partir de N-fenil-N-[2-(para-nitrobenzoilamino)-5-clorofenil]-éster etílico-amida de ácido malónico).

15 7-cloro-1-(orto,para-diclorobenzoil)-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona (a partir de N-fenil-N-[2-(orto,para-diclorobenzoilamino)-5-clorofenil]-éster etílico-amida de ácido malónico).

20 7-cloro-1-(meta,para-dimetoxibenzoil)-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona (a partir de N-fenil-N-[2-(meta,para-dimetoxibenzoilamino)-5-clorofenil]-éster etílico-amida de ácido malónico).

25 1-benzoil-7-cloro-5-(orto-bromofenil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona (a partir de N-(orto-bromofenil)-N-(2-benzoilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico).

3-4-74 1-benzoil-7-cloro-5-(orto-nitrofenil)-1H-1,5-benzodi-

400238



azepin-2,4-(3H,5H)-diona (a partir de N-(orto-nitrofe  
nil)-N-(2-benzoilamino-5-clorofenil)-éster etílico-ami  
da de ácido malónico).

5

1-benzoil-7-cloro-5-(orto-fluorofenil)-1H-1,5-benzodi  
azepin-2,4-(3H,5H)-diona (a partir de N-(orto-fluorofe  
nil)-N-(2-benzoilamino-5-clorofenil)-éster etílico-ami  
da de ácido malónico).

10

1-benzoil-7-cloro-5-(orto-trifluorometilfenil)-1H-1,5-  
benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona (a partir de N-(orto-  
trifluorometilfenil)-N-(2-benzoilamino-5-clorofenil)-  
éster etílico-amida de ácido malónico).

15

Los productos finales de la fórmula general  
I obtenidos de acuerdo con el nuevo procedimiento poseen  
intensas propiedades psicosedantes, relajadoras de los  
músculos y anticonvulsivas junto con una toxicidad en  
parte extraordinariamente pequeña.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar  
el invento con más detalle, pero sin limitarlo:

Ejemplo 1.

20

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

25

a) 0,1 moles = 32,2 g de 2-benzoilamino-5-  
cloro-difenilamina [p. de f.: 172-174°C] son disueltos  
o suspendidos en 300 ml de benceno anhidro y después  
de añadirse 18,5 g de cloruro de éster etílico de aci

3-4-74

400238



do malónico son puestos en ebullición bajo reflujo durante 15 minutos. Se deja enfriar, se extrae por agitación con solución de carbonato de potasio y con --  
5 agua, se seca, se concentra por evaporación y se lleva el residuo a cristalización con diisopropiléter.

Rendimiento: 39,5 g = 90% de la teoría de (N-fenil-N-(2-benzoilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico) de p. de f. 106-107°C.

10 b) 0,05 moles = 21,8 g de N-fenil-N-(2-benzoilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico son disueltos en 200 ml de alcohol y después de añadirse 40 ml de lejía de sosa 2 N son puestos en ebullición bajo reflujo durante 15 minutos. Después de separar el etanol por destilación en vacío se recoge el residuo en agua, se extraen con cloruro de metileno las porciones insaponificables y se precipita el  
15 ácido carboxílico con ácido clorhídrico diluido. Este ácido carboxílico es filtrado con succión, es disuelto en cloruro de metileno, es secado y se evapora el di-  
20 solvente. Se obtienen: 18,2 g = 90% de la teoría de N-fenil-N-(2-benzoilamino-5-clorofenil)-amida de ácido malónico de p. de f. 143-145°C (con descomposición) (en éter/éter de petróleo).

25 El ácido es disuelto o suspendido en 300 ml. de cloroformo y se añaden 5 ml de cloruro de tionilo

3-4-74

400238

-9 ABR. 1974



5 puro. Se calienta durante 1 a 2 horas a 40°C, pasando el ácido enteramente a disolución. Se evapora el disolvente, se recoge en cloruro de metileno, se lava con agua y solución de bicarbonato, se seca, se concentra por evaporación y se cristaliza en acetona.

Rendimiento: 10 g = 57% de la teoría del compuesto del título de p. de f. 215-216°C.

Ejemplo 2.

10 Análogamente al modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1 se obtiene la 1-benzoil-7-bromo-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona de p. de f. 200-201°C por reacción de 1-benzoilamino-5-bromodifenilamina con  
15 cloruro de éster etílico de ácido malónico y cierre de anillo del ácido obtenido por saponificación de la N-fenil-N-(2-benzoilamino-5-bromofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico formada de p. de f. 97-99°C.

Ejemplo 3.

20 Análogamente al modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1 se obtiene la 7-cloro-1-ciclohexilcarbonil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona de p. de f. 157-159°C por reacción de 1-ciclohexilcarbonilamino-5-cloro-difenilamina con cloruro de éster etílico de ácido malónico y cierre de anillo del ácido obtenido por sa  
25

3-4-74

400238

59 ABR 78



ponificación de la N-fenil-N-(2-ciclohexilcarbonilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico formada de p. de f. 116-118°C.

Ejemplo 4.

5 Análogamente al modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1 se obtiene la 7-cloro-1-cinamil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona de p. de f. 205-206°C por reacción de 1-cinamilamino-5-cloro-difenilamina con cloruro de éster etílico de ácido malónico y cierre de anillo del ácido obtenido por saponificación de la N-fenil-N-(2-cinamilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico formada de p. de f. 214-216°C.

15 Ejemplo 5.

Análogamente al modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1 se obtiene la 7-cloro-5-fenil-1-propionil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona de p. de f. 194-196°C por reacción de 1-propionil-amino-5-cloro-difenilamina con cloruro de éster etílico de ácido malónico y cierre de anillo del ácido obtenido por saponificación de la N-fenil-N-(2-propionilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico formada de p. de f. 110-112°C.

400238



Ejemplo 6.

5 Análogamente al modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1 se obtiene la 1-benzoil-5-fenil-7-tri-  
fluorometil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona  
de p. de f. 176-178°C por reacción de 1-benzoilami-  
no-5-trifluorometil-difenilamina con cloruro de  
éster etílico de ácido malónico y cierre de anillo  
10 del ácido obtenido por saponificación de la N-fenil-  
N-(2-benzoilamino-5-trifluorometilfenil)-éster etí-  
lico-amida de ácido malónico formada de p. de f.  
108-110°C.

Ejemplo 7

15 Análogamente al modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1 se obtiene la 7-cloro-5-fenil-1-  
fenilacetil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona  
de p. de f. 127-129°C por reacción de 1-fenil-acetil-  
amino-5-cloro-difenilamina con cloruro de éster etí-  
lico de ácido malónico y cierre de anillo del ácido  
20 obtenido por saponificación de la N-fenil-N-(2-fenil-  
acetilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida de áci-  
do malónico formada de p. de f. 119-121°C.

Ejemplo 8

25 Análogamente al modo de trabajo descrito en  
3-4-74 - 14 -

400238 -9 AB



5 el Ejemplo 1 se obtiene la 7-cloro-1-(meta,para-dime-  
toxibenzoil)-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-  
diona de p. de f. 134-137°C por reacción de 1-(meta,  
para-dimetoxibenzoil)-amino-5-cloro-difenilamina con  
cloruro de éster etílico de ácido malónico y cierre  
de anillo del ácido obtenido por saponificación de la  
N-fenil-N-[2-(meta,para-dimetoxibenzoilamino)-5-cloro  
fenil ]éster etílico-amida de ácido malónico formada  
de p. de f. 146-148°C.

10

Ejemplo 9.

15 Análogamente al modo de trabajo descrito en  
el Ejemplo 1 se obtiene la 7-cloro-1-(para-nitroben-  
zoil)-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona  
de p. de f. 216-218°C por reacción de 1-para-nitroben  
zoilamino-5-cloro-difenilamina con cloruro de éster  
etílico de ácido malónico y cierre de anillo del ácido  
obtenido por saponificación de la N-fenil-N-[2-(para-  
nitrobenzoilamino)-5-clorofenil ]éster etílico-amida  
de ácido malónico formada de p. de f. 162-164°C.

20

Ejemplo 10.

25 Análogamente al modo de trabajo descrito en  
el Ejemplo 1 se obtiene la 1-acetil-7-cloro-5-fenil-  
1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona de p. de f.  
201-203°C por reacción de 1-acetilamino-5-clorodife

3-4-74

400238

29



5 nilamina con cloruro de éster etílico de ácido malónico y cierre de anillo del ácido obtenido por saponificación de la N-fenil-N-(2-acetilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico formada de p. de f. 120-122°C.

Ejemplo 11.

10 Análogamente al modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1 se obtiene la 1-benzoil-5-(orto-bromofenil)-7-cloro-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona de p. de f. 216-220°C por reacción de 1-benzoilamino-5-cloro-2'-bromo-difenilamina con cloruro de éster etílico de ácido malónico y cierre de anillo del ácido obtenido por saponificación de la N-(2-bromofenil)-N-(2-benzoilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida  
15 de ácido malónico formada de p. de f. 102-103°C.

Ejemplo 12.

20 Análogamente al modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1 se obtiene la 1-benzoil-7-cloro-5-(ortotri-fluorometilfenil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona de p. de f. 165°C por reacción de 1-benzoilamino-5-cloro-2'-trifluorometil-difenilamina con cloruro de éster etílico de ácido malónico y cierre de anillo  
25 del ácido obtenido por saponificación de la N-(2-tri-

3-4-74

400238

29 AB



fluorometilfenil)-N-(2-benzoilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico formada de p. de f. 146-147°C.

Ejemplo 13.

5 Análogamente al modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1 se obtiene la 1-benzoil-7-cloro-5-(orto-clorofenil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona de p. de f. 105-107°C por reacción de 1-benzoilamino-5-cloro-2'-cloro-difenilamina con cloruro de éster etílico  
10 co de ácido malónico y cierre de anillo del ácido obtenido por saponificación de la N-(orto-clorofenil)-N-(2-benzoilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico formada (en forma de aceite).

15 Ejemplo 14

Análogamente al modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1 se obtiene la 1-benzoil-7-cloro-5-(ortofluorofenil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona de p. de f. 140-141°C por reacción de 1-benzoilamino-5-cloro-2'-flúor-difenilamina con cloruro de éster  
20 etílico de ácido malónico y cierre de anillo del ácido obtenido por saponificación de la N-(orto-fluorofenil)-N-(2-benzoilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico formada de p. de f. 110-111°C.

400238

-9



Ejemplo 15

5 Análogamente al modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1 se obtiene la 7-cloro-1-formil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona de p. de f. -210-211°C por reacción de 1-formilamino-5-cloro-difenilamina con cloruro de éster etílico de ácido malónico y cierre de anillo del ácido obtenido por saponificación de la N-fenil-N-(2-formilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico formada (en forma de aceite).

10

Ejemplo 16

15 Análogamente al modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1 se obtiene la 7-cloro-5-fenil-1-trifluoroacetil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona de p. de f. 173-175°C por reacción de 1-trifluoroacetilamino-5-cloro-difenilamina con cloruro de éster etílico de ácido malónico y cierre de anillo del ácido obtenido por saponificación de la N-fenil-N-(2-trifluoroacetilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico formada de p. de f. 82-83°C.

20

Ejemplo 17

25 Análogamente al modo de trabajo descrito en

3-4-74

400238

9 ABR. 1974



5 el Ejemplo 1 se obtiene la 7-cloro-1-isobutiril-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona de p. de f. 116-118°C por reacción de 1-isobutirilamino-5-cloro-difenilamina con cloruro de éster etílico de ácido malónico y cierre de anillo del ácido obtenido por saponificación de la N-fenil-N-(2-isobutirilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico formada de p. de f. 100-101°C.

Ejemplo 18.

10 Análogamente al modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1 se obtiene la 7-cloro-1-(orto-metilbenzoil)-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona de p. de f. 197-200°C por reacción de 1-(orto-metilbenzoil)-amino-5-cloro-difenilamina con cloruro de éster etílico de ácido malónico y cierre de anillo del ácido obtenido por saponificación de la N-fenil-N-[2-(orto-metilbenzoilamino)-5-clorofenil]-éster etílico amida de ácido malónico formada de p. de f. 96-97°C.

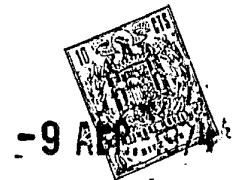
20

Ejemplo 19

25 Análogamente al modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1 se obtiene la 7-cloro-1-(orto-clorobenzoil)-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona de p. de f. 222-224°C por reacción de 1-(orto-cloro-

3-4-74

400238



benzoil)-amino-5-cloro-difenilamina con cloruro de éster etílico de ácido malónico y cierre de anillo del ácido obtenido por saponificación de la N-fenil-N-[2-(orto-clorobenzoilamino)-5-clorofenil]-éster etílico-amida de ácido malónico formada de p. de f. 120-122°C.

Ejemplo 20

Análogamente al modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1 se obtiene la 1-benzoil-7-cloro-5-(orto-nitrofenil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona de p. de f. 192°C por reacción de 1-benzoilamino-5-cloro-2'-nitro-difenilamina con cloruro de éster etílico de ácido malónico y cierre de anillo del ácido obtenido por saponificación de la N-(orto-nitrofenil)-N-(2-benzoilamino-5-clorofenil)-éster etílico-amida de ácido malónico formada de p. de f. 142-146°C.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Austria, con fecha 1 de Marzo de 1.971, bajo el Número A 1744/71, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

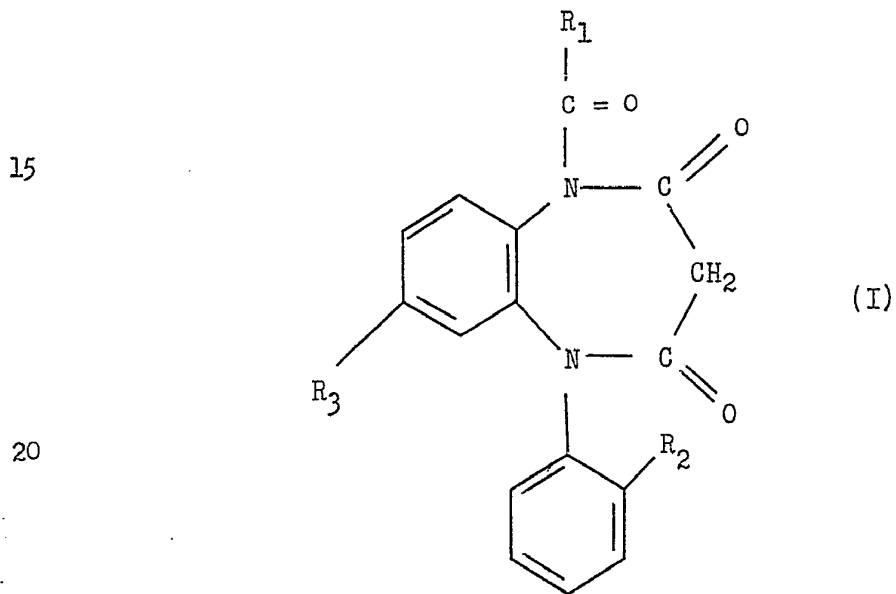
400238



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.<sup>a</sup>- Procedimiento para la preparación de  
1-acil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-dionas  
de la fórmula general

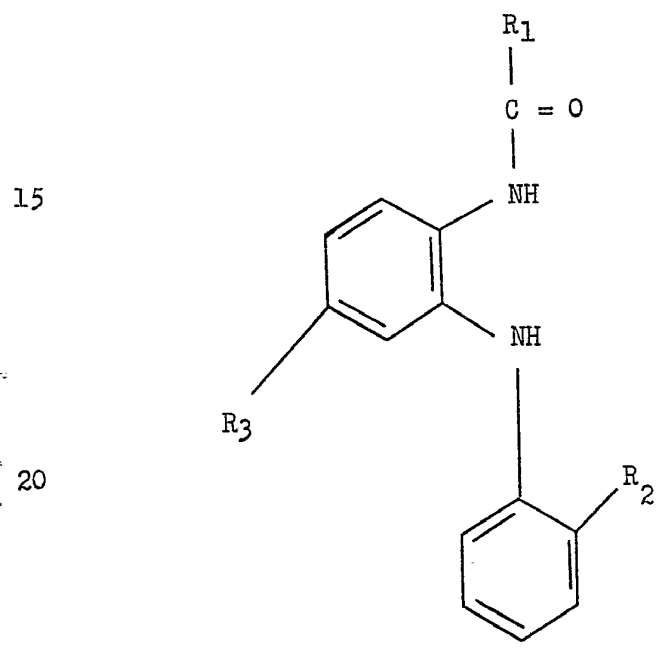


25 en que R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno; un radical

400238



alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono; un radical haló  
genometilo; el radical ciclohexilo; un radical fenilo  
eventualmente sustituido una o dos veces por un átomo  
de halógeno, el grupo metilo, metoxi o nitro; el radi  
5 cal bencilo o el radical estirilo; R<sub>2</sub> significa un  
átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo  
trifluorometilo o nitro; y R<sub>3</sub> significa un átomo de  
halógeno o el grupo trifluorometilo, caracterizado  
porque se hace reaccionar una 2-acilamino-difenil-  
10 amina adecuadamente sustituida de la fórmula general



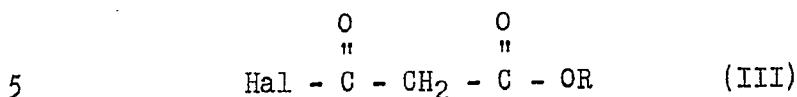
25 en que los radicales R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> poseen los significa  
3-4-74 - 22 -

400238

-9



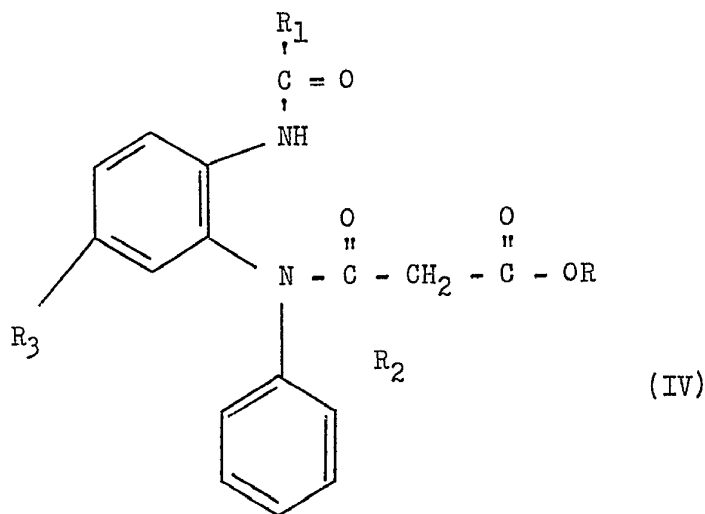
dos arriba indicados, con un halogenuro de ácido malónico de la fórmula



en que R significa un radical alcohilo inferior y Hal significa un átomo de halógeno; se saponifica de manera usual la éster-amida de ácido malónico obtenida de la fórmula general

10

15



20

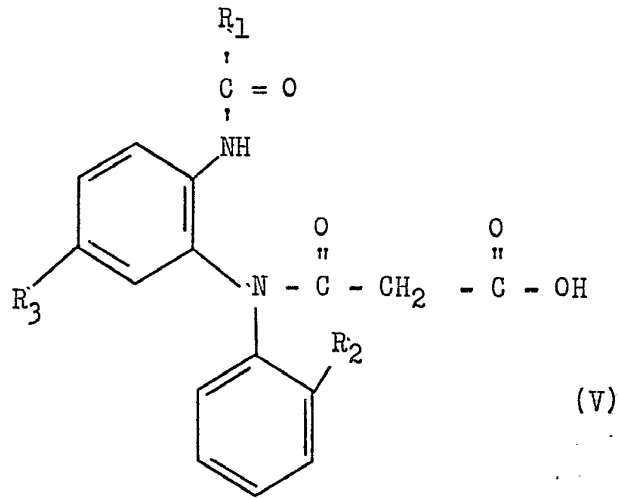
en que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R poseen los significados arriba citados, y se trata con agentes de cierre de anillo el ácido libre de la fórmula general

*Handwritten signature or initials*

400238



5



10

en que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  poseen los significados arriba citados.

2ª.- Procedimiento para la preparación de 1-acil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-dionas.

15

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

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

Madrid, -9 ABR. 1974

P.A.

Alberto de Elizaburu  
POR PODER

3-4-74

fb.