

Int. Cl: C07B 1/461K

401130

24 MAR 1972

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
CLASE _____

P.- 50.050
Case 1/405

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana.

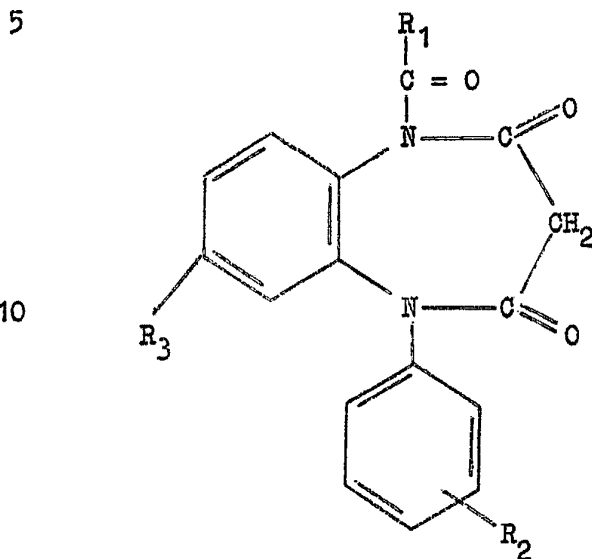
por: "NUEVO PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 1-ACIL-5-FE-
NIL-1H-1,5-BENZODIAZEPIN-2,4-(3H,5H)-DIONAS"

(Clase Internacional C07d)

401130



La invención trata de un nuevo procedimiento para preparar 1-acil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-
-(3H,5H)-dionas de fórmula general



15

En esta fórmula,

R_1 significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo con 1-15 átomo de carbono, un radical halógenometilo, el radical ciclohexilo, un radical fenilo eventualmente substituido una o dos veces por un átomo de halógeno, los grupos metilo, metoxi o nitro, el radical bencilo, el radical estirilo, o un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene azufre u oxígeno;

25 R_2 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o el

grupo trifluorometilo o nitro; y

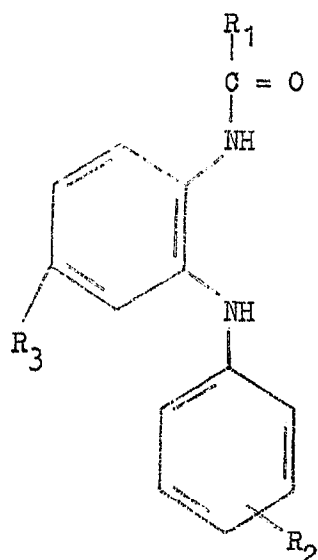
R₃ significa un átomo de halógeno o el grupo trifluorometilo.

El nuevo procedimiento se basa en la reacción de una 2-acilamino-difenilamina de fórmula general

5

10

15



(II)

en la que R₁, R₂ y R₃ tienen el significado antes consignado, con un dihalogenuro del ácido malónico, con lo que se llega directamente al producto final de fórmula general I.

20

La reacción se desarrolla empleando un disolvente inerte, por ejemplo benceno, tolueno, dioxano o tetrahidrofurano durante un corto tiempo y a temperaturas que, según el material de partida empleado, pueden variar

25

401130

24



entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente escogido.

Esta reacción resultó extraordinariamente sorprendente, ya que se sabe generalmente, que la entrada de un segundo grupo acilo en una acilamina - cuando puede realizarse - sólo tiene lugar bajo condiciones drásticas. (Véase Houben-Weyl, tomo 11/2, página 3 (1958); Berichte, tomo 26, página 2853 (1893)).

En la bibliografía se describen por tanto algunos rodeos para la síntesis de diacilaminas, por ejemplo la así llamada transposición de Mum-Hesse de los cloruros de imida preparados a partir de compuestos mono-acíclicos (Berichte, tomo 48, página 379 (1915); Berichte, tomo 93, página 1231 (1960)) o la transformación de fenil-isotiocianatos apropiados (Berichte, tomo 26, página 2848 (1831)).

Investigaciones de la firma solicitante han indicado por otra parte lo siguiente:

- a) La reacción de un compuesto de la fórmula general II con un simple halogenuro de acilo no conduce al compuesto diacíclico, se produce más bien el cierre de anillo con formación de un bencimidazol correspondiente, sin que el halogenuro de acilo participe en la reacción (véase para ello Annalen, tomo 394, página 59 (1912)).
- b) Tampoco en la reacción de una acilanilida tanto con

401130



simples halogenuros de acilo como con halogenuros de ésteres de ácido malónico se produce reacción de ninguna clase.

5 Se debería pues contar con que tampoco los dihalogenuros de ácido malónico atacan ni al átomo de nitrógeno acilado ni al átomo de nitrógeno fenilado.

10 Los compuestos de partida de la fórmula general II pueden obtenerse de forma habitual por reacción de 2-aminodifenilamina con un halogenuro de acilo en presencia de un agente fijador de ácidos, análogamente a la reacción de Schotten-Baumann.

Según el procedimiento antes descrito pueden obtenerse por ejemplo los siguientes productos finales:

- 15 7-cloro-1-formil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-
-diona
1-acetil-7-cloro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-
-diona
20 7-cloro-5-fenil-1-trifluoroacetyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-
-(3H,5H)-diona
7-cloro-5-fenil-1-propionil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-
-(3H,5H)-diona
7-cloro-1-isobutiril-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-
-(3H,5H)-diona
25 7-cloro-1-ciclohexilcarbonil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-

401130



- 2,4-(3H,5H)-diona
1-benzoil-7-cloro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-
-(3H,5H)-diona
1-benzoil-7-bromo-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-
5 -(3H,5H)-diona
1-benzoil-5-fenil-7-trifluorometil-1H-1,5-benzodiazepin-
-2,4-(3H,5H)-diona
7-cloro-5-fenil-1-fenilacetil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-
-(3H,5H)-diona
10 7-cloro-1-cinamil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-
-(3H,5H)-diona
7-cloro-1-(orto-clorobenzoil)-5-fenil-1H-1,5-benzodiaze-
pin-2,4-(3H,5H)-diona
7-cloro-1-(orto-metilbenzoil)-5-fenil-1H-1,5-benzodiaze-
15 pin-2,4-(3H,5H)-diona
7-cloro-1-(para-metilbenzoil)-5-fenil-1H-1,5-benzodiaze-
pin-2,4-(3H,5H)-diona
7-cloro-1-(orto-fluorobenzoil)-5-fenil-1H-1,5-benzodiaze-
pin-2,4-(3H,5H)-diona
20 7-cloro-1-(para-nitrobenzoil)-5-fenil-1H-1,5-benzodiaze-
pin-2,4-(3H,5H)-diona
7-cloro-1-(orto,para-diclorobenzoil)-5-fenil-1H-1,5-ben-
zodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona
7-cloro-1-(meta,para-dimetoxibenzoil)-5-fenil-1H-1,5-ben-
25 zodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona

401130



- 1-benzoil-7-cloro-5-(orto-bromofenil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona
- 1-benzoil-7-cloro-5-(orto-nitrofenil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona
- 5 1-benzoil-7-cloro-5-(orto-fluorofenil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona
- 1-benzoil-7-cloro-5-(orto-trifluorometilfenil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona
- 10 1-benzoil-7-cloro-5-(orto-clorofenil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona
- 1-benzoil-7-cloro-5-(para-clorofenil)-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona
- 7-cloro-1-furoil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona
- 15 7-cloro-5-fenil-1-tenoil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona
- 7-cloro-1-lauroil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona
- 20 7-cloro-1-palmitoil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona

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

401130



Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención con más detalle, sin limitarla:

Ejemplo 1:

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

Se disuelven o se suspenden 0,1 moles = 32,2 g de 2-benzoilamino-5-cloro-difenilamina en 800 ml de benceno puro. Seguidamente añaden gota a gota 16 g de cloruro de malonilo y se pone en ebullición a reflujo durante 10 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se lava sucesivamente con unos 200 ml de agua, 100 ml de solución de bicarbonato sódico y 200 ml de agua, se seca con sulfato magnésico y se concentra por evaporación en vacío. El residuo se recristaliza en 500 ml de acetona. 15

Rendimiento: 28 g = 72% de la teoría, de punto de fusión 214 °C

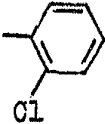
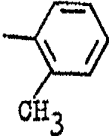
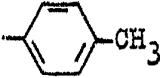
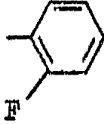

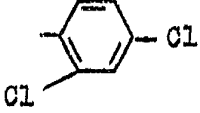

Según el modo de trabajo descrito en el ejemplo anterior se obtuvieron además los siguientes compuestos: 20

25

27-2-72

401130

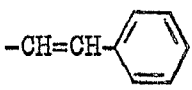
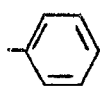
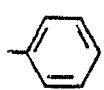
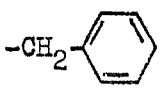
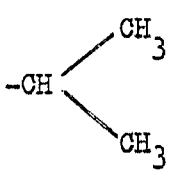
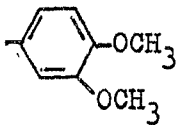
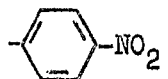


Ejemplo Nº	R ₁	R ₂	R ₃	P.de f. e G	
5	H	H	Cl	210 - 211	
3		H	Cl	222 - 224	
10	4		H	Cl	197 - 200
5	5		H	Cl	194 - 196
15	6		H	Cl	176 - 178
7		H	Cl	157 - 159	
20	8		H	Cl	204 - 205
25	9		H	Br	200 - 201

401130

24



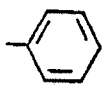
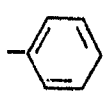



Ejemplo Nº	R ₁	R ₂	R ₃	P. de f. °C
5	10		H	Cl 205 - 206
	11		p-Cl	Cl 243 - 245
10	12		H	CF ₃ 176 - 178
	13		H	Cl 127 - 129
15	14		H	Cl 116 - 118
20	15		H	Cl 134 - 137
25	16		H	Cl 216 - 218

401130



24 MAR 1972



Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	P. de f. °C
Nº				
5	17		H	Cl 210 - 212
	18		H	Cl 228 - 230
	19	CH ₃	H	Cl 201 - 203
10	20	CF ₃	H	Cl 173 - 175
	21	-(CH ₂) ₁₀ -CH ₃	H	Cl 89 - 91
	22	-(CH ₂) ₁₄ -CH ₃	H	Cl 78 - 80
15	23		o-Br	Cl 216 - 220
	24		o-CF ₃	Cl 165
	25	CH ₃ -CH ₂ -	H	Cl 194 - 196
20	26	Cl-CH ₂ -	H	Cl 208 - 209
	27		o-Cl	Cl 105 - 107
25				

401130



Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	P.def. °C
				Nº
5	28		o-F	Cl 140 - 141
	29		o-NO ₂	Cl 192

10

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 26 de Marzo de 1.971, bajo el Nº P 21 14 844.7, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

25

27-2-72



5

REIVINDICACIONES

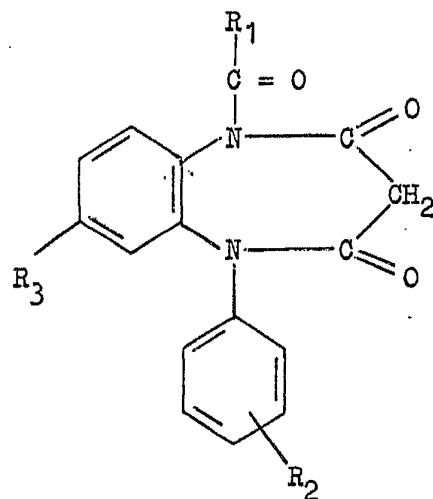
10

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:

15

1.- Nuevo procedimiento de preparación de 1-acil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-dionas de fórmula general

20



(I)

25

27-2-72

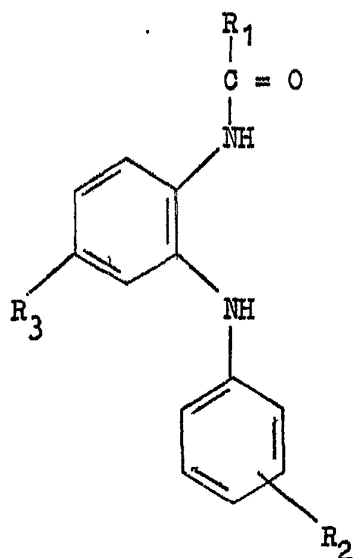
401130

24



en la que: R_1 significa un átomo de hidrógeno, un radical
 alcoholo con 1-15 átomos de carbono, un radical ha-
 logenometilo, el radical ciclohexilo, un radical fenilo
 eventualmente substituído una o dos veces por un átomo
 5 de halógeno, los grupos metilo, metoxi o nitro, el radi-
 cal bencilo, el radical estirilo, o un anillo heterocí-
 clico de cinco miembros que contiene azufre u oxígeno;
 R_2 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o los
 grupos trifluorometilo o nitro, y R_3 significa un átomo
 10 de halógeno o el grupo trifluorometilo, caracterizado
 porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula gene-
 ral

15



(II)

20

25

27-2-72

- 14 -





5 en que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados antes indicados, con un dihalogenuro de ácido malónico en un disolvente inerte a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

2.- Nuevo procedimiento de preparación de 1-acil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-dionas.

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

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

24 MAR 1972

15

Madrid,

P.A.

Alberto de Ezcurru
Por Poderes

20

25

FRM
27-2-72