

1898")
CASE 1792/GC 105

294841



DIC. 1898

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS
N-HETEROCICLICOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G.,
domiciliada en Basilea (Suiza).

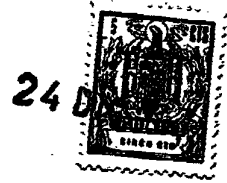
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

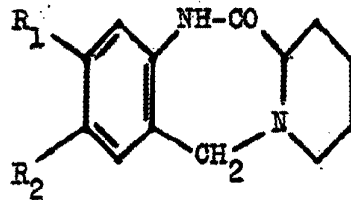
Este invento se refiere a un procedimiento pa-
ra la preparación de nuevos compuestos N-heterocíclicos,
así como a los nuevos compuestos que de ellos se obtie-
nen.

5.

Según se ha descubierto sorprendentemente, los
compuestos de la fórmula general I



294841



(I)

5.

donde

10. R₁ y R₂, independientemente uno de otro, significan hidrógeno, halógeno, el grupo trifluorometilo, el grupo ciano, un radical alquilo inferior o un radical alcoxi inferior,

15. así como sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, las correspondientes sales amónicas cuaternarias y asimismo los N-óxidos, poseen valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad depresora del sistema nervioso central, anticonvulsiva, relajadora de la musculatura y modificadora de la presión sanguínea. Los nuevos compuestos preparables en virtud de este invento pueden emplearse, por ejemplo, como tranquilizadores, ya sea por vía oral, ya sea, en forma de soluciones acuosas de sus sales, compuestos amónicos cuaternarios o N-óxidos,

20. también por vía parenteral.

25.

En los compuestos de la fórmula general I, R₁ y R₂, independientemente uno de otro, pueden significar, además de hidrógeno, del grupo trifluorometilo o del grupo ciano, por ejemplo halógeno, como cloro o bromo, o bien un radical alquilo inferior, como por ejemplo el radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, etc., o un radical alcoxi

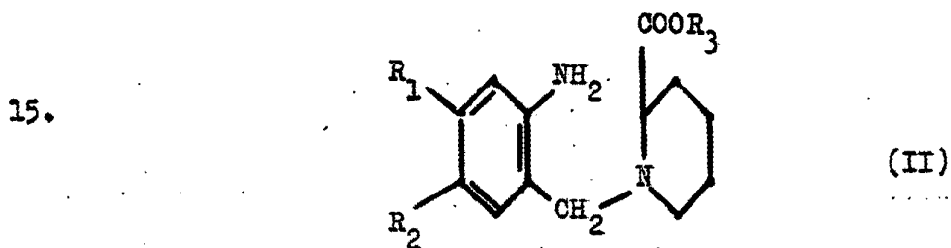
30.



294841

inferior, como por ejemplo el radical metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, etc. Con la designación "inferior" se entienden radicales con 6 átomos de carbono a lo sumo, o sea que el límite superior está constituido por los radicales hexilo y respectivamente hexiloxi.

5. Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I se hace actuar sobre derivados de ácido o-aminobencil-pipecolínico de la fórmula general II



20. donde

R_3 significa hidrógeno o un radical alquilo inferior con 6 átomos de carbono a lo sumo, en particular el radical metilo o etilo, y

25. R_1 y R_2 tienen el significado expuesto antes, un ácido mineral.

30. En concepto de ácidos minerales entran particularmente en consideración: los ácidos halogenhídricos, como por ejemplo el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, y también el ácido sulfúrico, en cuyo caso se emplean de ordinario soluciones acuosas 2-n a 5-n. La

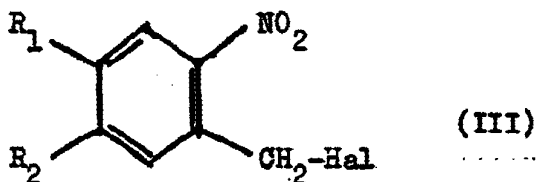


294841

reacción se efectúa de preferencia a temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

5. Las necesarias materias de partida de la fórmula general II pueden prepararse haciendo reaccionar un haluro de o-nitrobencilo correspondientemente substituido, de la fórmula general III

10.



15.

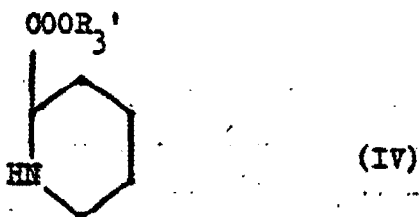
donde

20. Hal significa un átomo de halógeno, en particular cloro o bromo, y

R₁ y R₂ tienen el significado antes expuesto,

25. en presencia de un agente combinador de ácido, con un éster alquílico inferior del ácido pipercolínico, de la fórmula general V

30.



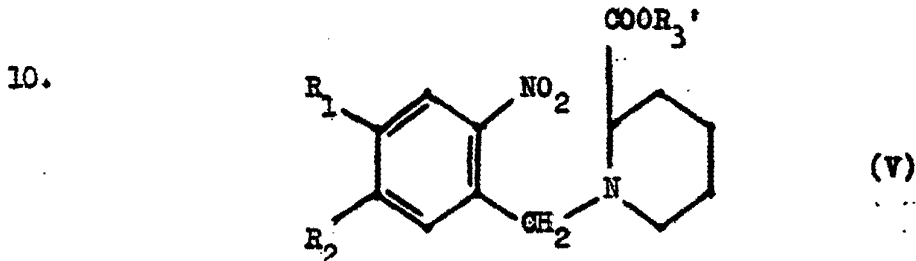
294841²⁴



donde

R_3' tiene el significado de R_3 , con la excepción de hidrógeno,

5. con lo cual se obtiene un compuesto de la fórmula general V



15.

20. A continuación, el grupo nitro de un compuesto de la fórmula general V puede, mediante reducción, por ejemplo empleando hidrógeno en presencia de níquel Raney, a temperatura ambiente y con presión atmosférica, transformarse en el grupo amino, con lo que se originan las materias de partida de la fórmula general II en las que R_3 significa un radical alquílico inferior; su saponificación para convertirlas en los ácidos libres puede realizarse por
25. los métodos corrientes.

30. La reacción de los compuestos de la fórmula III con compuestos de la fórmula IV se realiza de preferencia en un disolvente inerte, como por ejemplo benceno, tolueno, xileno, etc. Para agente combinador de ácido puede hallar empleo, por ejemplo, el carbonato potásico o sódico. La hidrogenación de los compuestos



294841

de la fórmula V debe interrumpirse después de absorbi-
da la cantidad teórica de hidrógeno, a fin de evitar la
desbencilación del producto originado.

5. Con los ácidos inorgánicos y orgánicos, co-
mo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el áci-
do sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfó-
nico, el ácido etandisulfónico, el ácido beta-hidroxi-etan-
sulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido
10. oxálico, el ácido succínico, el ácido aconítico, el áci-
do fumárico, el ácido maleico, el ácido málico, el áci-
do tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el
ácido ftálico, el ácido salicílico, el ácido fenilacé-
tico, el ácido mandélico, etc., los nuevos compuestos
de la fórmula general I forman sales que presentan en
15. parte buena solubilidad en el agua. Las sales amóni-
cas cuaternarias de los compuestos de la fórmula gene-
ral I preparables según este invento se obtienen por
adición de ésteres alquílicos o aralquílicos de ácidos
inorgánicos o de ácidos sulfónicos orgánicos, como por
20. ejemplo el cloruro de metilo, el bromuro de metilo, el
yoduro de metilo, el bromuro de etilo, el bromuro de
propilo, el cloruro de bencilo, el bromuro de bencilo,
el sulfato de dimetilo, el sulfonato de metilbenceno,
el sulfonato de metil-p-tolueno, etc., a las bases li-
25. bres de la fórmula I, con lo que se originan los corres-
pondientes metocloruros, metobromuros, metoyoduros, etc.
Por tratamiento con un gran exceso de peróxido de hidró-
geno, se originan de las bases de las fórmulas I los co-
rrespondientes N-óxidos.



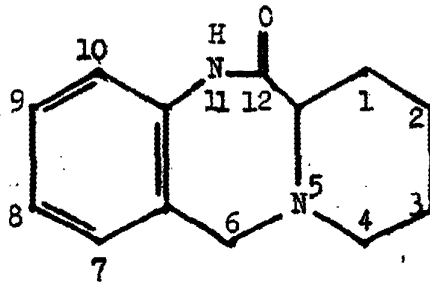
294841

Los ejemplos que siguen explican con más detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, pero no representan en absoluto las únicas modalidades de realización. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

Advertencia previa:

En los ejemplos que siguen se emplea la nomenclatura siguiente:

10.



15.

1,2,3,4,6,12a-hexahidro-pirido[2,1-c]-1,4-benzodiazepin-12(11H)-ona.

EJEMPLO 1.

1,2,3,4,6,12a-hexahidro-pirido[2,1-c]-1,4-benzodiazepin-12(11H)-ona

25. 24 g de éster etílico de ácido N-(o-amino-bencil)-pípecolínico se disuelven en 300 cc de ácido clorhídrico 3-n y se hierven en reflujo durante 5 horas. Se enfría la solución amarilla originada, se la filtra y se la ajusta a pH 10. El precipitado cristalino se recoge en un embudo de Büchner, se lava con agua y se re-

30.



294841

cristaliza del etanol. La 1,2,3,4,6,12a-hexahidro-piridina[2,1c]-1,4-benzodiazepin-12(11H)-ona, obtenida con un rendimiento del 70%, funde a 182-183°.

5. Después de tratar la base libre con exceso de ácido clorhídrico etanólico, de eliminar el disolvente en vacío y de recrystalizar el residuo en éter, etanol o ácido clorhídrico 5-n, se obtiene el clorhidrato en forma cristalina. Funde por encima de 250°.

10. Los compuestos de partida necesarios se obtienen de la manera siguiente:

a) Ester etílico del ácido N-(o-nitrobencil)-pipecolínico

15. Se disuelven en 200 cc de tolueno seco 31,4 g de éster etílico del ácido pipecolínico (punto de ebullición, 93-95°/14 Torr). Se añaden a ello 32,0 g de carbonato potásico y se instila despacio y agitando una solución de 34,4 g de cloruro de o-nitrobencilo en 150 cc de tolueno seco. Terminada la adición, se hierve la mezcla en reflujo durante 12 horas, y después del enfriamiento se la traslada a un vaso de precipitados y se le añade un exceso de ácido clorhídrico 3-n. Después de la descomposición del carbonato potásico, se transfieren ambas fases a un matraz de extracción, se separa la fase clorhídrica y se extrae la fase toluénica con ácido clorhídrico 3-n. Las soluciones clorhídricas combinadas se lavan con acetato de etilo y se ajustan a pH 10 con lejía sódica. Se recoge en cloroformo la sustancia oleosa precipitada, se lava con agua la solución clorofórmica, se la seca sobre sulfato sódico y se elimina el disolvente en vacío. Después de destilación, el residuo pro-
- 20.
- 25.
- 30.



24
294841

porciona 43 g del producto intermediario deseado, en forma de un aceite amarillo; punto de ebullición 150-152°/0,35 mm; $n_D^{23} = 1,5266$.

5. b) Ester etílico del ácido N-(o-aminobencil)-pipecolínico

33,0 g de éster etílico del ácido N-(o-nitro-bencil)-pipecolínico se disuelven en 500 cc de etanol y se hidrogenan a temperatura ambiente y presión atmosférica sobre níquel Raney. La absorción de hidrógeno es de 2350 cc. Se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente en vacío. Después de destilación, el residuo proporciona 24,7 g del producto intermediario deseado; punto de ebullición, 146-147°/0,5 mm; $n_D^{23} = 1,5392$.

EJEMPLO 2.

8-cloro-1,2,3,4,6,12a-hexahidro-pirido[2,1-c]-1,4-benzodíacepin-12(11H)-ona

20. Se hierven en reflujo durante 5 horas 20,0 g de éster etílico del ácido N-(2-amino-5-clorobencil)-pipecolínico con 350 cc de ácido clorhídrico 3-n. Después del enfriamiento, se ajusta la solución a pH 10 y seguidamente se la extrae a fondo con cloroformo. Se lavan con agua los extractos combinados, se los seca, sobre sulfato sódico y se elimina el disolvente en vacío. El residuo que se obtiene en forma de cristales blancos pesa 16,23 g y se deja recristalizar fácilmente del etanol. El rendimiento del compuesto deseado es de 14 g; punto de fusión, 224-225°. Los compuestos de partida



294841

necesarios se obtienen así:

a) Ester etílico del ácido N-(2-nitro-5-clorobencil)-
pipecolínico

5. 33,3 g de éster etílico del ácido pipecolínico se disuelven en 200 cc de tolueno seco y se mezclan con 34 g de carbonato potásico ; luego, agitando, se instila una solución de 44,54 g de cloruro de 2-nitro-5-clorobencilo (sintetizado por el procedimiento que han descrito Eichengrün y Einhorn, A. 262, 133, 1891, y Fieser y Berliner, JACS 74, 536, (1952)) en 300 cc de tolueno seco. Terminada la adición, se hierve la mezcla en reflujo durante 12 horas. Después del enfriamiento, se extrae la mezcla a fondo con ácido clorhídrico 3-n. Los extractos reunidos se lavan con acetato de etilo y a continuación se alcalinizan fuertemente. El aceite segregado es recogido en éter y la solución etérea se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. En la destilación en vacío, el residuo proporciona 45,8 g (66% de la teoría) del producto intermediario deseado, en forma de un aceite amarillo y viscoso; punto de ebullición, 153-154°/0,1 mm.
- 10.
- 15.
- 20.

b) Ester etílico del ácido N-(2-amino-5-clorobencil)-
pipecolínico

25. Se hidrogenan en 100 cc de etanol, sobre níquel Raney, a temperatura ambiente y presión atmosférica, 7,5 g de éster etílico del ácido N-(2-nitro-5-clorobencil)-pipecolínico. La absorción de hidrógeno es de 1670 cc. Seguidamente se separa el catalizador por fil-
- 30.



294841

tración y se concentra el filtrado en vacío, hasta sequedad. El aceite que queda proporciona en la destilación 5,1 g del producto intermediario deseado, en forma de aceite; punto de ebullición, 154°/0,3 mm.

5.

EJEMPLO 3.

Metóxido de 8-cloro-1,2,3,4,6,12a-hexahidro-pirido
2,1-c7-1,4-benzodiazepin-12(11H)-ona

- Se disuélven en 100 cc de tolueno seco 35 g de 8-cloro-1,2,3,4,6,12a-hexahidro-pirido 2,1-c7-1,4-benzodiazepin-12(11H)-ona. Se añaden 16 cc de yoduro de metilo, se hierve la mezcla en reflujo durante 6 horas y a continuación se la enfría. Se separan por filtración los cristales amarillos precipitados, se lavan con éter y se recristalizan 5 veces de metil-etil-cetona. La sal cuaternaria deseada funde a 246-248° (descomposición).
- 10.
- 15.

EJEMPLO 4.

20. N-óxido de 8-cloro-1,2,3,4,6,12a-hexahidro-pirido
2,1-c7-1,4-benzodiazepin-12(11H)-ona

- Se suspende en 10 cc de etanol 1 g de 8-cloro-1,2,3,4,6,12a-hexahidro-pirido 2,1-c7-1,4-benzodiazepin-12(11H)-ona y se le mezcla con 1,8 cc de peróxido de hidrógeno al 30%. Se hierve esta mezcla en reflujo durante 12 horas, se descompone con un alambre de platina el peróxido de hidrógeno excedente y se concentra la solución en vacío hasta sequedad. El residuo es recristalizado de acetato de etilo o etanol. El compuesto deseado funde a 162-163° (descomposición).
- 25.
- 30.



294841

EJEMPLO 5.

9-ciano-1,2,3,4,6,12a-hexahidro-pirido/2,1-c/-1,4-benzodiazepin-12(11H)-ona

5. Se hierven en reflujo durante 2 horas, con 100 cc de ácido clorhídrico 3-n, 7,3 g de éster etílico del ácido N-(2-amino-4-cianobencil)-pipecolínico. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, se diluye la solución con 350 cc de agua, se la trata con carbón decolorante y se la filtra. Se alcaliniza el filtrado con carbonato potásico y la solución originada se extrae a fondo con acetato de etilo. Se secan sobre sulfato sódico los extractos combinados, se elimina el disolvente en vacío y se sublima el residuo (2,3 g) en alto vacío. El compuesto deseado funde a 133°. Los compuestos de partida necesarios se obtienen de la manera siguiente:

a) Ester etílico del ácido N-(2-nitro-4-cianobencil)-pipecolínico

20. 6,5 g de bromuro de 2-nitro-4-cianobencilo se disuelven en 100 cc de tolueno seco y se mezclan con 27 g de carbonato potásico, Agitando, se instila en la mezcla hirviente preparada primeramente una solución de 4,06 g de éster etílico de ácido pipecolínico en 100 cc de tolueno seco y se hierve el conjunto en reflujo durante 25. 15 horas. Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, se filtra la mezcla reaccional y se lava el filtrado con acetato de etilo. Los filtrados combinados se transfieren a un matraz de extracción, donde primeramente se los lava con agua y a continuación se los 30.



294841

5. extrae a fondo con ácido clorhídrico 2-n. Luego los extractos clorhídricos reunidos se alcalinizan con carbonato potásico, y el aceite segregado se recoge en acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato sódico, se elimina el disolvente en vacío y se destila bajo presión reducida el residuo oleoso. El rendimiento del producto intermediario deseado, que es un aceite amarillo, asciende a 4,0 g; punto de ebullición, 160°/0,005 mm.
10. b). Ester etílico del ácido N-(2-amino-4-cianobencil)-pipecolínico
8,9 g de éster etílico del ácido N-(2-nitro-4-cianobencil)-pipecolínico se disuelven en 200 cc de etanol y se hidrogenan a temperatura ambiente y presión atmosférica sobre níquel Raney. La absorción de hidrógeno es de 2.060 cc. Se separa el catalizador por filtración y se concentra el filtrado en vacío hasta sequedad. El residuo pesa 8,5 g; cristaliza con el enfriamiento; punto de fusión, 100-106°.
20. EJEMPLO 6.
9-metóxi-1,2,3,4,6,12a-hexahidro-pirido/2,1-c/7-1,4-benzodiacépin-12(11H)-ona
Se hierven en reflujo en 100 cc de ácido clorhídrico 3-n, durante 14 horas, 4 g de éster etílico del ácido N-(2-amino-4-metoxibencil)-pipecolínico. Después del enfriamiento se alcaliniza la solución con lejía sódica 3-n y se la extrae a fondo con cloroformo. Se lavan con agua los extractos cloroformicos combinados, se secan sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente en
- 25.
- 30.



294841

vacío. El residuo cristalino es recristalizado de n-butanol; punto de fusión, 205-207°.

Los productos de partida se preparan como sigue:

5.

a) Ester etílico del ácido N-(2-nitro-4-metoxibencil)-
pipecolínico

Se disuelven en 200 cc de tolueno seco 8 g de cloruro de 2-nitro-4-metoxibencilo, se mezcla con 20,0 g de carbonato potásico y se instila de una vez una solución de 6,3 g de éster etílico del ácido pipecolínico en 20 cc de tolueno seco. Se hierve la mezcla en reflujo y agitando, durante 26 horas. Después del enfriamiento, se la filtra y se lava con acetato de etilo el material filtrado. Se extraen a fondo con ácido clorhídrico 3-n los filtrados combinados, y los extractos ácidos reunidos se lavan con éter y se alcalinizan con lejía sódica 3-n. El aceite segregado se recoge en éter, se seca sobre sulfato sódico la solución etérea y se elimina el disolvente en vacío. Después de destilación, el residuo proporciona un aceite amarillo y viscoso como producto intermedio; 6,4 g; punto de ebullición, 165-167°/0,2 mm.

25.

b) Ester etílico del ácido N-(2-amino-4-metoxibencil)-
pipecolínico

Se disuelven en 150 cc de etanol absoluto 6,54 g de éster etílico del ácido N-(2-nitro-4-metoxibencil)-pipecolínico y se hidrogenan sobre níquel Raney a temperatura ambiente y presión atmosférica. La

30.



294841

absorción de hidrógeno calculada y observada es de 1450 cc, a 23°/756 mm. Se separa el catalizador por filtración y se concentra el filtrado hasta sequedad. Después de destilación, el aceite que queda proporciona

5. 4,0 g del producto intermedio deseado, de punto de ebullición 163-165°/0,5 mm.

EJEMPLO 7.

10. 9-metil-1,2,3,4,6,12a-hexahidro-pirido/2,1-c/-1,4-benzodiazepin-12(11H)-ona

Se hierven en reflujo durante 5 horas, en 200 cc de ácido clorhídrico 3-n, 10 g de éster etílico del ácido N-(2-amino-4-metilbencil)-pipecolínico (punto de fusión 66-67°). Después del enfriamiento, se alcaliniza la solución, se separa por filtración el precipitado obtenido en forma cristalina, se le lava con agua y se le recrystaliza del etanol. La 9-metil-1,2,3,4,6,12a-hexahidro-pirido/2,1-c/-1,4-benzodiazepin-12(11H)-ona así obtenida funde a 231-232°; rendimiento, 40%.

20.

EJEMPLO 8.

25. 8,9-dimetoxi-1,2,3,4,6,12a-hexahidro-pirido/2,1-c/benzodiazepin-12(11H)-ona

Se hierven en reflujo durante 16 horas, en una mezcla de 170 cc de lejía sódica 5-n y 170 cc de etanol, 16,25 g de éster etílico del ácido N-(4,5-dimetoxi-2-amino)-pipecolínico. A continuación se elimina por completo el etanol, bajo presión reducida, y el residuo se mezcla con agua hasta que se origina una solución límpida, en cuyo momento se acidifica la mezcla con ácido sulfúrico

30.



294841

(1:1). Al cabo de 24 horas de reposo a temperatura ambiente, se trata la solución con carbón animal, se la filtra y se la concentra hasta sequedad. Se obtienen así 3 g (21,6%) de producto bruto, que es recristalizado del etanol. La 8,9-dimetoxi-1,2,3,4,6,12a-hexahidro-pirido/2,1-c/-1,4-benzodiacepin-12(11H)-ona pura funde a 203-204°.

De manera análoga a la descrita en los ejemplos 1,2,5,6 y 7 se obtienen los compuestos siguientes:

10.

<u>Ejemplos</u>	<u>Compuestos</u>	<u>Punto de fusión</u>
9	9-trifluorometil-1,2,3,4,6,12a-hexahidro-pirido/2,1-c/-1,4-benzodiacepin-12(11H)-ona	185-186°
15.		
10	9-cloro-1,2,3,4,6,12a-hexahidro-pirido/2,1-c/-1,4-benzodiacepin-12(11H)-ona	182-183°
20.		
11	8,9-dimetil-1,2,3,4,6,12a-hexahidropirido/2,1-c/-1,4-benzodiacepin-12(11H)-ona	229-230°
25.		
12	8,9-dicloro-1,2,3,4,6,12a-hexahidropirido/2,1-c/-1,4-benzodiacepin-12(11H)-ona	199-200°

EJEMPLO 13.

Metoyoduro de 1,2,3,4,6,12a-hexahidro-pirido/2,1-c/-1,4-benzodiacepin-12(11H)-ona

30.

5 g de 1,2,3,4,6,12a-hexahidro-pirido/2,1-c/-1,4-benzodiacepin-12(11H)-ona (véase el ejemplo 1) se di-



1963

294841

- se disuelven en 150 cc de tolueno anhidro y se mezclan con 10 cc de yoduro de metilo. La solución se vuelve entonces inmediatamente turbia y se separa gradualmente un precipitado. Se mantiene la mezcla a 80° durante 4 horas y
5. luego se separa el precipitado por succión y se le recrystaliza repetidamente de metiletilcetona. La sal cuaternaria se obtiene con un rendimiento del 85% y funde a 224-225°, con descomposición.



294841

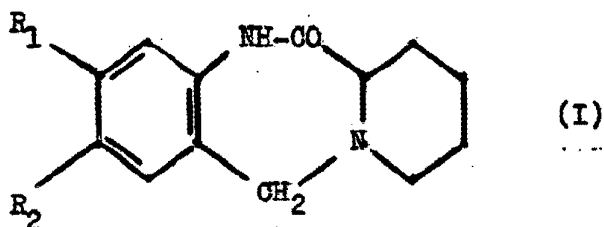
NOTA

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense N° 247.335 del 26 de diciembre de 1.962.

5.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos N-heterocíclicos, de la fórmula general I

10.



15.

en que

20.

R_1 y R_2 independientemente uno de otro significan hidrógeno, halógeno, el grupo trifluorometilo, el grupo ciano, un radical alquilo inferior o un radical alcoxi inferior,

25.

así como de sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, de sus sales amónicas cuaternarias o bien de sus N-óxidos,



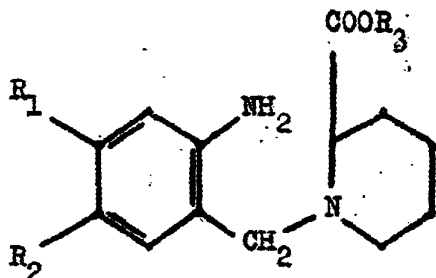
294841

caracterizado por hacerse actuar, sobre un derivado de ácido o-aminobencil-pipecolínico de la fórmula general

II

5.

10.



(II)

15.

en que

20.

R₃ significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior y

R₁ y R₂ tienen el significado expuesto antes,

25.

un ácido mineral y, si se desea, convertirse un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, en una sal con un ácido inorgánico u orgánico, o bien transformarse, con un agente de cuaternización, en una sal amónica cuaternaria o, con peróxido de hidrógeno, en el correspondiente N-óxido.

30.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse, en concepto de ácido mineral, una

294841



24 DEC 1963

solución acuosa de un ácido halogenhídrico.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la reacción a la temperatura de
5. reflujo de la mezcla reaccional,
4. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos N-heterocíclicos.
10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 20 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 24 de diciembre de 1.963.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JAIÑE ISEÑN MIRALLES