

308,569



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).

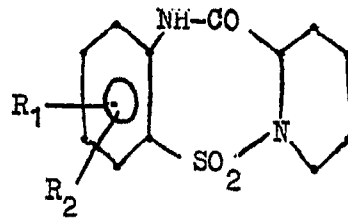
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento
para la preparación de nuevos compuestos N-heterocíclicos,
a saber derivados de 6,6,12-trioxo-1,2,3,11,12,12a-hexahi-
dro(4H)pirido[2,1-b][1,2,5]benzotiadiazepina con propieda-
des valiosas farmacológicamente.

5. Como se ha hallado sorprendentemente, los compues-
tos de la fórmula general I

308569



(I)

5.

en la que

R_1 y R_2 o independientemente entre sí, significan hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, el grupo trifluometílico, radicales alquílicos o alcoxi inferiores, o juntas también pueden ser un radical metilenodioxi,

10.

poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial acciones diuréticas e hipotensoras. Sin embargo, estos compuestos también se pueden utilizar como productos intermedios para la preparación de otros compuestos con propiedades valiosas farmacológicamente.

15.

20.

En los compuestos de la fórmula general I, R_1 y R_2 pueden significar, independientemente entre sí, además de hidrógeno, cloro, bromo, el radical trifluorometílico, un radical alquílico inferior, como el radical metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, butílico secundario, tercibutílico o amílico, o un radical alcoxi inferior, como el radical metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi secundario o amiloxi.

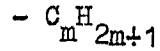
25.

La designación "radical alquílico inferior", como se utiliza aquí de por sí e incluso en la expresión "radical alcoxi inferior", significa radicales alifáticos mono-

3 0 8 5 6 9



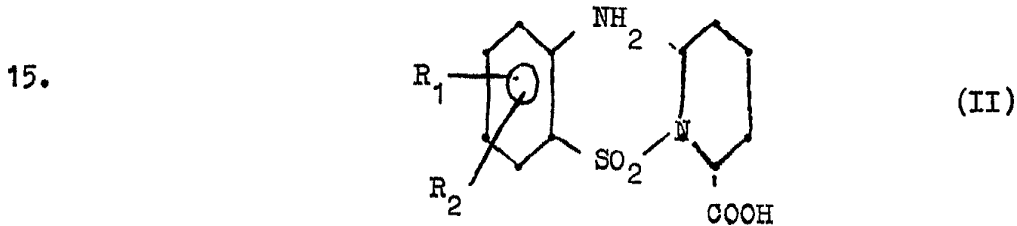
valentes saturados de la fórmula general



5. en la que

m significa un número entero menor de 6, y abarca tanto radicales de cadena rectilínea como ramificada.

10. Los compuestos de la fórmula general I se preparan al llevar a cierre del anillo, un ácido o un derivado funcional apto para reacción de uno de tales ácidos de la fórmula general II,



en la que

20. R_1 y R_2 tienen la significación arriba indicada, con un agente de condensación.

Como agentes de condensación son adecuados especialmente el cloruro de tionilo, el pentacloruro de fósforo y los compuestos similares.

25. La reacción de cierre del anillo se realiza ventajosamente en un disolvente inerte, como por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo, y precisamente a tem-

3 0 8 5 6 9



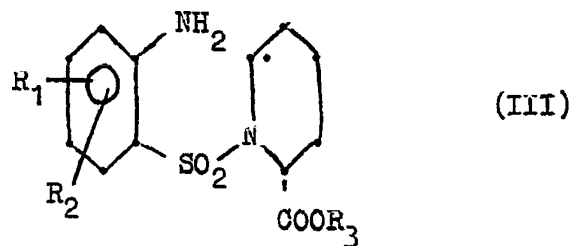
peratura de reflujo del disolvente correspondiente.

Entre los derivados funcionales aptos para reacción, que también pueden utilizarse en lugar de los ácidos libres de la fórmula general II, son de citar en especial

5. los ésteres, y entre ellos los ésteres alquílicos inferiores, el éster fenílico o el éster bencílico; además, pueden entrar en consideración asimismo los haluros y los anhídridos, como por ejemplo anhídridos mixtos con el ácido acético, el ácido propiónico, etc.

10. Los materiales de partida de la fórmula general II se preparan mediante saponificación del grupo éster de un compuesto de la fórmula general III,

15.



20.

en la que

R_3 significa un radical arílico, como especialmente el radical fenílico, un radical arilmetílico, como por ejemplo el radical bencílico o un radical alquílico inferior, en especial el radical metílico o etílico y

25.

R_2 y R_1 tienen la significación arriba indicada.

Sin embargo, los ácidos libres también se pueden preparar

308569



de forma de por sí conocida mediante hidrólisis de otros derivados de ácido, como por ejemplo a partir de haluros y anhídridos de ácido. Sin embargo no es necesario aislar los ácidos así puestos en libertad de la fórmula II,

5. antes de la reacción de cierre del anillo.

Otra modificación del procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I consiste en que compuestos de la fórmula general III se hacen reaccionar con una base fuerte, como por ejemplo litio-butilo, anhídrido sódico o un reactivo de acción análoga y de esta forma se efectúa el desdoblamiento del éster del ácido picolínico y en cierre del anillo en una única operación.

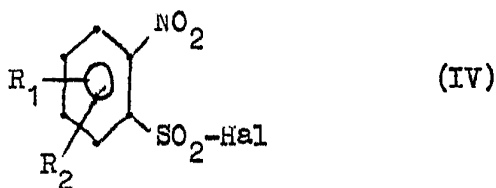
10.

Esta reacción se realiza en un disolvente inerte, como por ejemplo benceno, toluol, hexano, etc. a la temperatura de reflujo del disolvente utilizado.

15.

Los materiales de partida de la fórmula general III pueden prepararse al condensar un haluro de 2-nitrobenz-sulfonilo sustituido correspondiente de la fórmula general IV,

20.



25. en la que

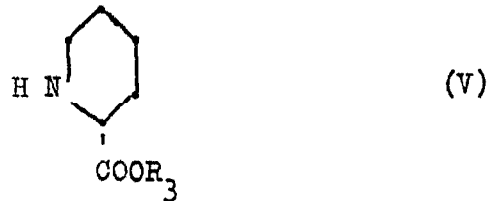
Hal significa un átomo de cloro o bromo y

R₁ y R₂ tienen la significación arriba indicada, en presencia de un agente ligador de ácido con un éster

3 0 8 5 6 9

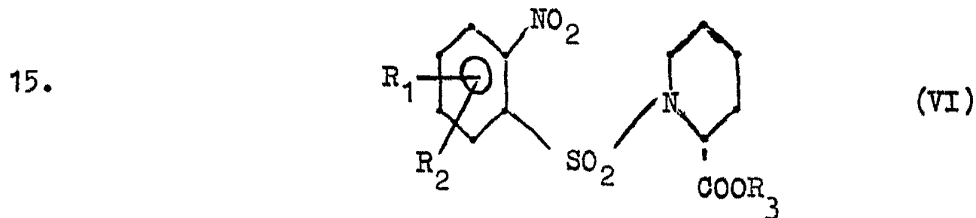


del ácido picolínico de la fórmula general V,



en la que

10. R_3 tiene la significación indicada bajo la fórmula III, para llegar a un compuesto de la fórmula general VI,



20. en la que

R_1 , R_2 y R_3 tienen la significación arriba indicada.

25. El grupo nitro en un compuesto de la fórmula general VI puede transformarse a continuación mediante reducción, por ejemplo bajo utilización de hidrógeno en presencia de níquel Raney, a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica en un grupo amino, con lo cual se producen los materiales de partida de la fórmula general III.

3 0 8 5 6 9



La condensación de los compuestos de la fórmula general IV con compuestos de la fórmula general V se efectúa de preferencia en un disolvente inerte, como por ejemplo toluol, xileno, etc. Como agente ligador de ácido se puede utilizar por ejemplo trietilamina, pero también carbonato sódico o potásico, así como un exceso en éster del ácido picolínico.

5.

Como ya se citó, los compuestos de la fórmula general I preparables de acuerdo con la invención poseen propiedades valiosas farmacológicamente y son adecuados por ejemplo como diuréticos e hipotensores.

10.

La sustancia 9-trifluometil-6,6,12-trioxo-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H)pirido[2,1-b][1,2,5]benzotiadiazepina efectúa, por ejemplo una clara diuresis en los ratones tras una administración oral de 250 mg/kg, como también en los gatos, al introducir directamente en el intestino 300 mg/kg.

15.

Los ejemplos siguientes aclaran más de cerca la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I; sin embargo, no representan las únicas formas de realización. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

20.

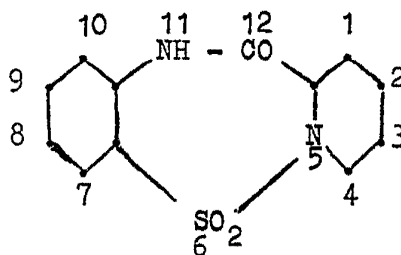


308569

Advertencia:

En los ejemplos siguientes se utiliza la nomenclatura siguiente:

5.



10.

6,6,12-trioxo-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H)pirido[2,1-b][1,2,5]benzotiadiazepina.

EJEMPLO 1.

15.

a) N-(o-nitrobenzosulfonil)-pipecolinato etílico

[= éster etílico del ácido N-(o-nitrobenzosulfonil)-pipecolínico]

20.

19 g de cloruro o-nitrobenzosulfónico se disuelven en 100 cc de cloruro de metileno, y a esta solución se adiciona bajo agitación a 0°, una solución de 34,3 g de pipecolinato etílico [= éster etílico del ácido pipecolínico] en 100 cc de cloruro de metileno. Tras finalizar la adición, la mezcla reaccional se agita durante otra hora a 0° y luego se filtra el clorhidrato de pipecolinato

25.

etílico precipitado. Lo filtrado se evapora hasta sequedad y el residuo obtenido recristaliza tres veces en etanol o metanol. El producto deseado se obtiene como cristales blancos; punto de fusión 110-111°.



308569

Sin embargo, también se puede obtener el producto de condensación de las formas siguientes:

5. A una solución de 31,4 g de pipecolinato etílico y 30 cc de trietilamina en 800 cc de cloruro de metileno se adiciona a 25° bajo agitación rápida, una solución de 44,3 g de cloruro de o-nitrobenzosulfonilo en 200 cc de cloruro de metileno. La mezcla reaccional se calienta hasta temperatura de reflujo y se agita hasta que adopta de nuevo la temperatura ambiente. La solución de color anaranjado, originada, se lava con ácido clorhídrico 2-n y agua, se seca sobre sulfato sódico y tras filtración se concentra bajo presión reducida. El residuo sólido recristaliza en metanol. El producto deseado se obtiene en forma de cristales blancos. Punto de fusión 110-111°.
- 10.
15. b) N-(o-aminobenzosulfonil)-pipecolinato etílico
- 4 g de N-(o-nitrobenzosulfonil)-pipecolinato etílico se disuelven en 300 cc de etanol, se adicionan 5 g de níquel Raney húmedo y la mezcla se hidrogena bajo presión atmosférica. Tras consumo de la dosis teórica de hidrógeno (en unos 30 minutos) se filtra la mezcla reaccional, el residuo de níquel se lava a fondo con etanol y lo filtrado se concentra hasta sequedad. El residuo sólido recristaliza tres veces en etanol-agua 1:1. El producto deseado se obtiene en forma de cristales blancos. Punto de fusión 112,5-113,5°.
- 20.
25. c) ácido N-(o-aminobenzosulfonil)-pipecolínico
- 8 g de N-(o-aminobenzosulfonil)-pipecolinato etílico se mantienen a reflujo en 100 cc de lejía de sosa
- 30.

308569

26



2-n hasta que se origina una solución clara (aproximadamente 1 hora). Luego se enfría la mezcla a 0°, se sitúa ácida con ácido clorhídrico 2-n y se extrae a fondo con cloroformo. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. El aceite originado como residuo cristaliza al inocular y recrystaliza en una mezcla 1:1 de cloroformo y tetracloruro de carbono; punto de fusión 74-75°.

5. En forma análoga, partiendo de los ésteres etílicos correspondientes, se obtienen los ácidos libres siguientes:

el ácido N-(2-amino-4-metilbenzosulfonil)pipecolínico, punto de fusión 127-129°,

10. el ácido N-(2-amino-4,5-metilendioxibenzosulfonil)-pipecolínico, punto de fusión 168-171°.

15. d) 6,6,12-trioxo-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H)pirido

[2,1-b][1,2,5]benzotiadiazepina

10 g de ácido N-(o-aminobenzosulfonil)-pipecolínico se disuelve en 150 cc de cloroformo, y se añaden 10 cc de cloruro de tionilo. La mezcla obtenida se calienta a reflujo hasta que se ha disuelto de nuevo el precipitado primeramente originado, (unos 3/4 de hora). La mezcla reaccional se evapora luego hasta sequedad y el residuo sólido recrystaliza dos veces en etanol tras adición de carbón de decoloración. El producto deseado se obtiene como cristales blancos; punto de fusión 215-216°.

25.

De la misma forma se condensa asimismo el ácido N-(2-amino-4-metilbenzosulfonil)-pipecolínico para llegar

3 08569



- a la 9-metil-6,6,12-trioxo-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H) pirido[2,1-b][1,2,5]benzotiadiazepina, punto de fusión 241,5-242,5° y el ácido N-(2-amino-4,5-metilendioxi-benzosulfonil)-pipercolínico para llegar a la 8,9-metilen-dioxi-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H)pirido[2,1-b][1,2,5]benzotiadiazepina de punto de fusión 291-292°.
- 5.
- e) 6,6,12-trioxo-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H)pirido[2,1-b][1,2,5]benzotiadiazepina también se pueden obtener de la forma siguiente:
10. 3,12 g de N-(o-aminobenzosulfonil)-pipercolinato etílico de acuerdo con el ejemplo 1b) se disuelven en 200 cc de toluol exento de agua, y se adicionan bajo agitación a temperatura ambiente y bajo nitrógeno, 7,2 cc de una solución al 15% de litio-butilo. La mezcla originada
15. se calienta a reflujo durante 20 horas, luego se enfría a temperatura ambiente y se lava con ácido clorhídrico 2-n y agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y lo filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo sólido recristaliza en etanol y da el producto
20. deseado de punto de fusión 215-216°.

E J E M P L O 2.

- a) cloruro de 4-cloro-6-nitrobenzosulfonilo
25. En una mezcla mantenida bajo agitación de disulfuro 4,4'-dicloro-6,6-dinitrodifenílico y 400 cc de ácido acético al 90% se hace pasar una corriente de gas cloro con tal velocidad, que la temperatura se mantiene
30. a 50-55°. Tras aproximadamente 1 1/2 horas se disuelve

308569



la totalidad de disulfuro y desciende la temperatura. Se hace pasar una corriente de nitrógeno para extraer el cloro excedente, la mezcla reaccional se filtra y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El aceite de que permanece como residuo se extrae con toluol, la capa de toluol, se seca y se evapora hasta sequedad. El aceite obtenido como residuo, cristaliza, y recristaliza tres veces en ciclohexano. Punto de fusión 75-77,5°.

10. b) N-(4-cloro-6-nitrobenzosulfonil)-pipecolinato etílico

A una solución de 10,2 g de cloruro de 4-cloro-6-nitrobenzosulfonilo en 50 cc de cloruro de metileno se adicionan bajo agitación y a temperatura ambiente, 13,7 g de pipecolinato etílico. En la reacción exotérmica originada espontáneamente se genera suficiente calor para llevar la mezcla a temperatura de reflujo. Después de otra hora de agitación a temperatura ambiente se filtra el clorhidrato de pipecolinato etílico originado. Lo filtrado orgánico se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. El residuo cristaliza. Recristaliza en etanol para formar cristales blancos de punto de fusión 88-89°.

c) N-(2-amino-4-clorobenzosulfonil)-pipecolinato etílico

25. 16,7 g de N-(4-cloro-6-nitrobenzosulfonil)-pipecolinato etílico bruto se disuelven en 300 cc de etanol y se hidrogena sobre 20 g de níquel Raney a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica. Tras consumo de 3200 cc de hidrógeno finaliza la absorción de hidrógeno. La mezcla reaccional se filtra, lo filtrado se com-

308569



centra bajo presión reducida y el residuo recristaliza en etanol-agua. Se obtienen como producto, cristales blancos de punto de fusión 100,5-101,5°.

5. d) 9-cloro-6,6,12-trioxo-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H) pirido[2,1-b][1,2,5]benzotiadiazepina

10. 10 g de N-(4-cloro-6-nitrobenzosulfonil)-pipecolinato etílico, preparado de acuerdo con el ejemplo 2b), se disuelven en 300 cc de etanol y se hidrogena sobre 10 g de níquel Raney bajo presión atmosférica hasta que finaliza la absorción de hidrógeno. La mezcla reaccional se filtra, lo filtrado se evapora hasta sequedad y el aceite obtenido como residuo se calienta bajo reflujo con 100 cc de lejía de sosa 2-n, hasta que se origina una solución clara (unas 3 horas). La mezcla se enfría a 0° y se coloca ácida con ácido clorhídrico 2-n, el ácido precipitado se extrae con cloroformo, la capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se calienta bajo reflujo durante 30 minutos con 10 cc de cloruro de tionilo. La mezcla reaccional se lava luego con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo sólido de color pardo recristaliza en etanol bajo tratamiento con carbón de decoloración y da cristales blancos de punto de fusión 258-259°.
- 15.
- 20.
25. Se logra el mismo producto al hidrolizar primero el N-(2-amino-4-clorobenzosulfonil)-pipecolinato etílico con lejía de sosa 2-n y cerrar el anillo del ácido libre obtenido con cloruro de tionilo.

308569



E J E M P L O 3.

a) N-(2-nitro-4-trifluometilbenzosulfonil)-pipecolinato etílico

5. A una solución de 8,6 g de cloruro de 4-trifluometil-2-nitrobenzosulfonilo en 50 cc de cloruro de metileno se adiciona bajo agitación 10 g de pipecolinato etílico. La mezcla se calienta rápidamente hasta ebullición, y empieza a precipitar del clorhidrato de pipecolinato. Después de una hora bajo agitación a temperatura ambiente, se filtra la mezcla reaccional, lo filtrado se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. El residuo sólido recristaliza en etanol para formar cristales blancos de punto de fusión 89,5-90,5°.

15. b) N-(2-amino-4-trifluometilbenzosulfonil)-pipecolinato etílico

20. 18,5 g de N-(2-nitro-4-trifluometilbenzosulfonil)-pipecolinato etílico bruto se disuelven en 300 cc de etanol, se adicionan unos 20 g de níquel Raney húmedo y la mezcla se hidrogena a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica. La absorción de hidrógeno finaliza, cuando se ha consumido 3000 cc de gas. La mezcla reaccional se filtra, el disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo recristaliza en etanol, punto de fusión 114-115°.

25. c) 9-trifluometil-6,6,12-trioxo-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H)pirido[2,1-b][7,2,5]-benzotiadiazepina

30. 10 g de N-(4-trifluometil-2-nitrobenzosulfonil)-

308569



- pipecolinato etílico se disuelven en 300 cc de etanol y se hidrogena a presión aproximadamente atmosférica sobre níquel Raney hasta que no se fija más hidrógeno. La mezcla reaccional se filtra, se evapora hasta sequedad bajo
5. presión reducida y el residuo se calienta a reflujo durante una hora con 100 ml de NaOH 2-n. La solución obtenida se coloca ácida con HCl 2-n y el precipitado se extare con cloroformo. La solución orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y luego se calienta durante 30 minutos bajo reflujo con
10. 2 cc de cloruro de tionilo. \sphericalangle Si a la solución de cloroformo del ácido libre se adiciona en lugar de 2 cc de cloruro de tionilo, 4 g de tricloruro de fósforo, la mezcla obtenida se calienta bajo reflujo durante 2 horas, el disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo sólido
15. recristaliza en etanol diluido, se obtiene igualmente el producto final deseado de punto de fusión 193-194 $^{\circ}$. La solución obtenida se lava a continuación con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora hasta sequedad. El residuo cristaliza al frotar con éter de petróleo y recristaliza en
20. etanol al 50%; punto de fusión 193-194 $^{\circ}$.

E J E M P L O 4.

a) N-(6-cloro-2-nitrobenzosulfonil)-pipecolinato etílico

25. 75 g de cloruro de 6-cloro-2-nitrobenzosulfonilo se disuelven en 700 cc de cloroformo y la solución obtenida se adiciona lentamente a una solución mantenida bajo agitación de 50 g de pipecolinato etílico y 95 cc de trie-

308569



5. tilamina en 500 cc de cloroformo. Asi que la mezcla reaccional ha adoptado nuevamente la temperatura ambiente, se lava con ácido clorhídrico 2-n y agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se libera del disolvente bajo presión reducida. El residuo sólido obtenido recristaliza en etanol bajo tratamiento con carbón de decoloración; punto de fusión 124-125°.

10. De la misma forma se condensa con pipecolinato etílico, el cloruro de 4-metil-2-nitrobenzulfonilo, el cloruro de 5-cloro-2-nitrobenzosulfonilo, el cloruro de 4-metoxi-2-nitrobenzosulfonilo, el cloruro de 4,5-dimetoxi-2-nitrobenzosulfonilo y el cloruro de 4,5-metilendioxi-2-nitrobenzosulfonilo para llegar al N-(4-metil-2-nitrobenzosulfonil)-pipecolinato etílico, punto de fusión 90-91°, el N-(5-cloro-2-nitrobenzosulfonilo)-pipecolinato etílico, punto de fusión 118-119°, el N-(4-metoxi-2-nitrobenzosulfonil)-pipecolinato etílico, punto de fusión 78-79°, el N-(4,5-dimetoxi-2-nitrobenzosulfonil)-pipecolinato etílico, punto de fusión 136-137°, el N-(4,5-metilendioxi-2-nitrobenzosulfonil)-pipecolinato etílico, punto de fusión 119-120°.

b) N-(2-amino-6-cloro-benzosulfonil)-pipecolinato etílico

25. 33,75 g de N-(6-cloro-2-nitrobenzosulfonil)-pipecolinato etílico se disuelven en 1500 cc de etanol. Se adiciona níquel Raney (unos 30 g, húmedo) y la mezcla se hidrogena a temperatura ambiente bajo presión reducida. La absorción de hidrógeno finaliza después de una hora (absorción total 7400 cc de H₂). La mezcla reaccional se

308569



filtra, lo filtrado se evapora hasta sequedad y recristaliza en etanol bajo tratamiento con carbón de decoloración; punto de fusión 136-137°.

- En igual forma, partiendo de los nitrocompuestos correspondientes, se obtienen los siguientes compuestos:
5. el N-(2-amino-4-metil-benzosulfonil)-pipecolinato etílico, punto de fusión 121-122°,
el N-(2-amino-5-clorobenzosulfonil)-pipecolinato etílico, punto de fusión 165-166°,
10. el N-(2-amino-4-metoxibenzosulfonil)-pipecolinato etílico, punto de fusión 108-109°,
el N-(2-amino-4,5-dimetoxi-benzosulfonil)-pipecolinato etílico, punto de fusión 109-110°, así como
el N-(2-amino-4,5-metilendioxi-benzosulfonil)-pipecolinato etílico, punto de fusión 128-129°.

15. Mediante condensación con pipecolinato isopropílico, punto de ebullición 108-109°/20 torr $\left[\frac{n_D^{25}}{D} = 1,4498 \right]$, se obtiene de esta forma el N-(2-amino-4-clorobenzosulfonil)-pipecolinato isopropílico. Punto de fusión 128-129°.

20. c) 7-cloro-6,6,12-trioxo-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H)pirido[2,1-b][1,2,5]benzotiadiazepina

25. 30,6 g de N-(6-amino-2-clorobenzosulfonil)-pipecolinato etílico se calientan bajo reflujo durante 3 horas con 350 cc de solución de hidróxido sódico 2-n. La solución obtenida se sitúa ácida a 0° con ácido clorhídrico 2-n. El precipitado en forma de goma originado cristaliza al adicionar una pequeña dosis de cloroformo. El ácido libre se filtra, se seca y el ácido seco se mantiene bajo

308569



5. reflujo durante unas 2 horas con una mezcla de 250 cc de cloroformo y 16 cc de cloruro de tionilo. Luego se enfría la mezcla reaccional y el disolvente se elimina bajo presión reducida. Se obtiene un residuo amarillento, que rexrystaliza en butanol bajo tratamiento con carbono de decoloración; punto de fusión ~~24~~-255°.

De la misma forma se preparan, mediante saponificación de los ésteres correspondientes y condensación, los compuestos siguientes:

10. la 8-cloro-6,6,12-trioxo-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H)pirido[2,1-b][1,2,5]benzotiadiazepina; punto de fusión 241-~~242~~°,
15. la 9-metil-6,6,12-trioxo-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H)pirido[2,1-b][1,2,5]benzotiadiazepina, de punto de fusión 241-242,5° (idéntico con el compuesto descrito en el apéndice al ejemplo 1d)),
- la 9-metoxi-6,6,12-trioxo-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H)pirido[2,1-b][1,2,5]benzotiadiazepina; punto de fusión 250-251°,
25. la 8,9-dimetoxi-6,6,12-trioxo-1,2,3,11,12,12a-hexahidro-(4H)pirido[2,1-b][1,2,5]benzotiadiazepina; punto de fusión 213-214°.

E J E M P L O 5.

25. 8,9-metilendioxi-6,6,12-trioxo-1,2,3,11,12,12a-hexahidro-(4H)pirido[2,1-b][1,2,5]benzotiadiazepina

26,7 g de ácido N-(2-amino-4,5-metilendioxibenzil-sulfonil(-)pípecolínico (punto de fusión 168-171°) se sus-

3 08569



- penden en 500 cc de cloroformo y se adicionan 17,1 g de pentacloruro de fósforo. La mezcla se calienta a reflujo durante 45 minutos y luego se deja enfriar a temperatura ambiente. La materia sólida de color pardo se filtra. Lo
5. filtrado se evapora hasta sequedad y la sustancia parcialmente sólida que permanece, recristaliza en butanol. La sustancia cristaliza así obtenida se purifica con el residuo de la filtración arriba citada y recristaliza en sulfóxido dimetílico-etanol o butanol; punto de fusión
10. 291-292° (idéntico con el compuesto descrito en el apéndice al ejemplo 1a)).

E J E M P L O 6.

15. a) N-(2-amino-5-bromobenzosulfonil)-pipecolinato etílico
- 9,36 g de N-(2-aminobenzosulfonil)-pipecolinato etílico, obtenido según el ejemplo 1b), se disuelven en 300 cc de tetracloruro de carbono, se adicionan 5,34 g de N-bromosuccinimida y unos 60 mg de peróxido de dibenzilo, y la mezcla obtenida se calienta a reflujo durante
20. 30 minutos. Luego se diluye la mezcla reaccional caliente con cloroformo a un volumen de unos 1500 cc, se enfría a temperatura ambiente y se lava dos veces con agua. La solución orgánica se seca sobre sulfato sódico, el cloroformo se elimina bajo presión reducida y el residuo sólido
25. se utiliza directamente en el paso de trabajo más cercano. Una prueba de análisis recristaliza en etanol, punto de fusión 177-178°.

3 0 8 5 6 9



b) 8-bromo-6,6,12-trioxo-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H)
pirido[2,1-b][1,2,5]benzotiadiazepina

- El N-(2-amino-5-bromobenzosulfonil)-pípecolínato, etílico bruto se calienta bajo reflujo durante dos horas con 100 cc de solución de hidróxido sódico 2-n. La solución clara obtenida se sitúa ácida a 0° con ácido clorhídrico 6-n y el ácido precipitado se extrae con cloroformo. Los extractos de cloroformo combinados (volumen total no más de 1000 cc) se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se calienta a reflujo durante 30 minutos con 10 cc de cloruro de tionilo. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo sólido recristaliza en butanol bajo tratamiento con carbono de decoloración; punto de fusión 240-241°.
- 5.
- 10.

= . =

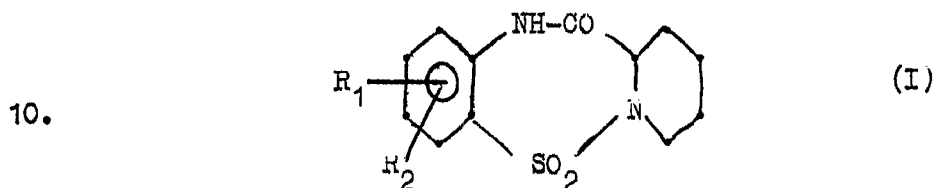
308569



N O T A

Hecha la descripción del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense núm. 340.542, depositada el 27 de Enero de 1.964.

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



en la que

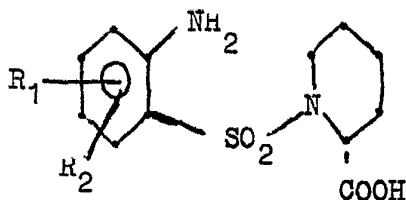
15. R_1 y R_2 o independientemente entre sí, significan hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, el grupo trifluometílico, los radicales alquílicos o alcoxi inferiores,
20. o juntas también pueden ser un radical metilendíoxi,

caracterizado porque un ácido o un derivado funcional, apto para reacción, de uno de tales ácidos de la fórmula general II

3 08569



5.



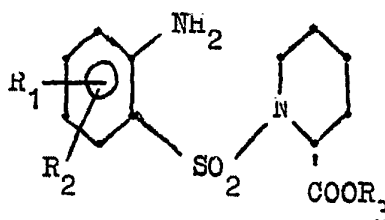
(II)

en la que

10. R_1 y R_2 tienen la significación arriba indicada, se lleva al cierre del anillo con un agente de condensación.

2. Procedimiento, definido en la reivindicación 1, que en una alternativa de realización se caracteriza porque un compuesto de la fórmula general III

15.



(III)

20.

en la que

R_3 significa un radical arílico, un radical arilmetílico o un radical alquílico inferior, y

25 R_1 y R_2 tienen la significación indicada en la reivindicación 1,

se trata con una base fuerte.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, carac-

3 08569



terizado porque como base fuerte, se utiliza litio-butilo.

4. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos N-heterocíclicos.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 23 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 26 ENE 1965

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

R. P.
Joan