

CASE 1946/GC 133⁺ Div.



MAR. 1965

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 Bâsilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

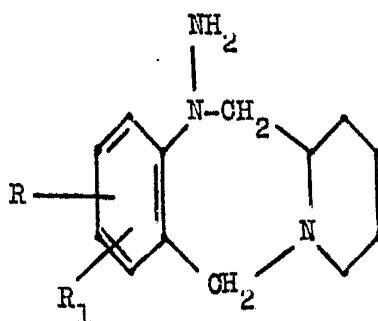
Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos N-heterocíclicos y en particular de derivados de piridobenzodiazepina N₁₁-sustituidos, así como a los nuevos compuestos que de ellos se
5. obtienen.

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

310940



5.



(I)

10. donde

R y R₁, independientemente uno de otro, significan hidrógeno, un halógeno, el grupo trifluorometilo, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, o bien

15.

R y R₁, juntos, pueden ser el grupo metilendioxi,

así como sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, poseen valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad hipotensora, diurética y antiinflamatoria.

20.

Estos compuestos pueden por lo tanto hallar empleo como hipotensores (o respectivamente antihipertensores), diuréticos, antiflogísticos y analgésicos.

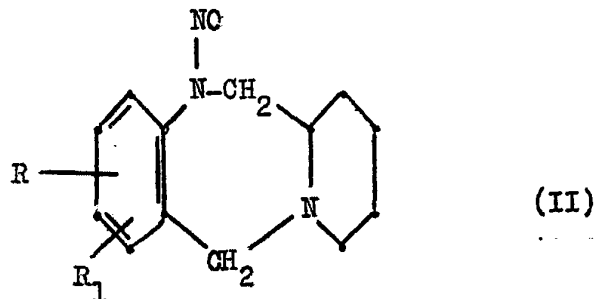
Los compuestos de la fórmula general I se preparan según este invento reduciendo 11-nitroso-1,2,3,11,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepinas de la fórmula general II

25.



MAR 1963

5.



10.

donde R y R₁ tienen el significado expuesto antes, con agentes reductores, como por ejemplo polvo de zinc en un medio ácido, estaño en ácidos minerales, dladuras de hierro en ácidos minerales diluidos, y similares.

15.

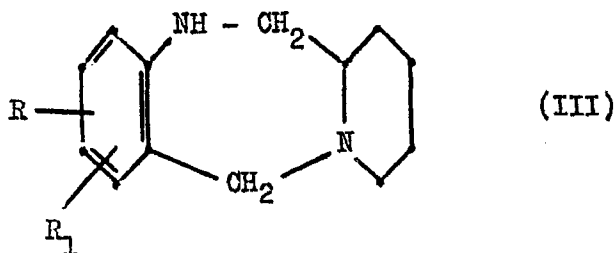
En concepto de medio ácido puede emplearse un ácido graso saturado inferior (como por ejemplo el ácido fórmico, el ácido acético o el ácido propiónico) diluido con agua. En concepto de ácidos minerales entran en consideración los ácidos halohídricos, preferentemente el ácido

20.

clorhídrico, pero también el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, etc.

25.

La preparación de los compuestos de partida de la fórmula general II puede efectuarse de la manera siguiente: se nitrosan, con un nitrito en medio ácido, 1,2,3,11,12, 12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepinas de la fórmula general III



donde

- R y R₁ tienen el significado expuesto antes. Los
10. nitritos pueden utilizarse en forma de nitritos de metal alcalino, como por ejemplo nitrito sódico, potásico o lítico. En este caso se emplea como medio ácidos minerales diluidos, como por ejemplo un ácido halohídrico (preferentemente el ácido clorhídrico, pero también el ácido sulfúrico, el ácido
15. nítrico y similares) o también un ácido graso saturado inferior (como por ejemplo el ácido fórmico, el ácido acético o el ácido propiónico) diluido con agua. En calidad de nitritos pueden sin embargo hallar también empleo los nitritos alquílicos inferiores, como por ejemplo el nitrito de
20. butilo o el nitrito de isoamilo; en este caso la reacción se efectúa, por ejemplo, en ácido acético glacial.

La preparación de los compuestos de la fórmula general III puede efectuarse de la manera siguiente: se hacen reaccionar ésteres alquílicos de ácido pipercolínico con

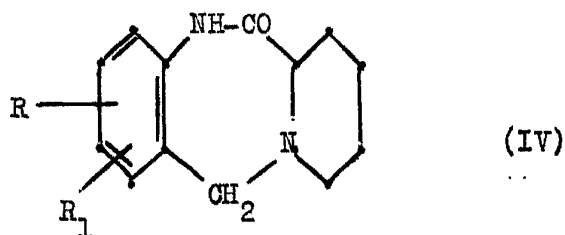
25. haluros de o-nitrobencilo, para formar ésteres de ácido o-nitrobencil-pipercolínico; se transforman éstos, por reducción del grupo nitro, en los ésteres de ácido o-aminobencil-pipercolínico; y éstos a su vez, por saponificación y cierre del anillo, se convierten en 1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H, 6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepin-12-onas de la fórmula

10940



general IV

5.



10.

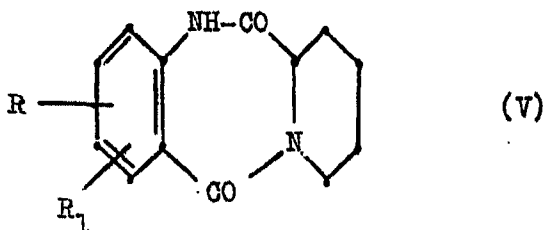
donde R y R₁ tienen el significado expuesto en la fórmula I. La reducción con hidruro de litio-aluminio de los compuestos así obtenidos conduce a los deseados compuestos de la fórmula general III.

15.

En una sucesión reaccional análoga a la que acaba de describirse, se llega, a partir de los ésteres alquílicos de ácido pipercolínico y de haluros de o-nitrobenzoilo, a las 1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepin-6,12-dionas de la fórmula general V

20.

25.



donde R y R₁ tienen el significado expuesto en la fórmula I,

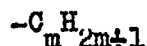


310940

También en este caso la reducción con hidruro de litio-aluminio de los compuestos así obtenidos conduce a las materias de partida de la fórmula general III.

5. La designación "grupo alquílico inferior", tal como aquí se usa de por sí y en la expresión "grupo alcoxi inferior", abarca los radicales alifáticos monovalentes saturados de la fórmula general

10.



15. (donde m representa un número entero inferior a 6) y significa radicales tanto de cadena recta como de cadena ramificada, como el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, n-amilo, etc.

20. Cuando los símbolos R o R₁ significan un átomo de halógeno, se trata de un átomo de cloro, de bromo o de yodo. Los sustituyentes se hallan de preferencia en posición 8 o 9.

25. El invento aquí expuesto abarca no solamente los derivados de piridobenzodiazepina que acaban de describirse, en forma de su base libre o respectivamente su preparación, sino también sus sales de adición ácidas atóxicas farmacéuticamente aceptables, las cuales pueden prepararse con estos derivados empleando ácidos inorgánicos u orgánicos apropiados, como ácido halohídrico (en particular ácido clorhídrico y bromhídrico), ácido sulfúrico y ácido fosfórico

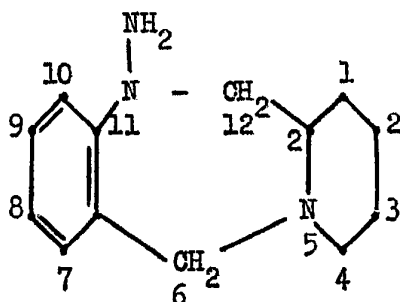


y asimismo ácido acético, ácido láctico, ácido succínico, ácido málico, ácido aconítico, ácido ftálico y ácido tartárico, por los procedimientos habituales.

Los ejemplos que siguen explican con más detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, pero no constituyen en absoluto la única modalidad de realizarlos. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados. En estos ejemplos se utilizan la nomenclatura siguiente:

10.

15.



20.

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

25.

EJEMPLO 1.

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

Se disuelven 24 g de éster etílico de ácido N-(o-amino-bencil)-pípecolínico en 300 cc de ácido clorhídrico 3-n y se hierven en reflujo durante 5 horas. Se enfría la



solución amarilla originada, se la separa por filtración y se la ajusta a pH 10. Se recoge el precipitado cristalino en un embudo de Büchner, se le lava con agua y se le recristaliza en etanol. La 1,2,3,4,6,12a-hexahidro-pirido[2,1-c]

5. [1,4]benzodiazepin-12(11H)-ona, obtenida con un rendimiento del 70%, funde a 182-183°.

Después de tratar la base libre con exceso de ácido clorhídrico etanólico, de eliminar el disolvente en vacío y de recristalizar el residuo en éter, en etanol o

10. en ácido clorhídrico 5-n, se obtiene el clorhidrato en forma cristalina. Este funde por encima de 250°.

Los compuestos de partida necesarios se obtienen como sigue:

15. a) Ester etílico de ácido N-(o-nitrobencil)-pipecolínico

Se disuelven 31,4 g de éster etílico de ácido pipecolínico (de punto de ebullición 93-95°/14 Torr) en 200 cc de tolueno seco. Se añaden a la solución 32,0 g de carbonato potásico y, despacio y agitando, se instila una solución de 34,3 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

20. traslada a un vaso de precipitados y se agrega un exceso de ácido clorhídrico 3-n. Una vez descompuestos el carbonato potásico, se pasan ambas fases a un matraz de extracción, se separa la fase clorhídrica y se extrae con ácido clorhídrico 3-n la fase toluénica. Las soluciones de ácido clorhídrico, combinadas, se lavan con acetato de etilo y se ajustan a pH 10 con lejía de sosa cáustica. Se recoge en cloroformo la

310940



substancia oleosa precipitada, se lava con agua la solución clorofórmica, se la seca sobre sulfato sódico y se elimina en vacío el disolvente. Después de destilación, el residuo proporciona 43 g del producto intermediario deseado, en forma de un aceite amarillo, de punto de ebullición 150-152°/0,35 mm; $n_D^{23} = 1,5266$.

b) Ester etílico del ácido N-(o-aminobencil)-pípecolínico

Se disuelven 33,0 g de éster etílico de ácido

10. N-(o-nitrobencil)-pípecolínico 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 en vacío el disolvente. Después de la destilación, el residuo proporciona 24,7 g del producto intermediario deseado, de punto de ebullición 146-147°/0,5 mm; $n_D^{23} = 1,5392$.

De manera análoga a la de este ejemplo se obtienen también los compuestos siguientes, si se parte de los haluros de o-nitrobencilo correspondientemente substituídos:

- 20.
- la 8-cloro-1,2,3,11,12,12a-hexahidro (4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzo diazepin-12-ona, de punto de fusión 224-225°;
 - la 8-metoxi-1,2,3,11,12,12a-hexahidro (4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzo diazepin-12-ona, de punto de fusión 205-206°;
- 25.
- la 8-metil-1,2,3,11,12,12a-hexahidro (4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzo diazepin-12-ona;



- la 9-cloro-1,2,3,11,12,12a-hexahidro-(4H,6H)pirido/2,1-c/1,4benzodiazepin-12-ona, de punto de fusión 182-183°;
- 5. - la 8,9-dimetoxi-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)-pirido
2,1-c/1,4benzodiazepin-12-ona, de punto de fusión
203-204°; y
- la 8,9-dimetil-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido
2,1-c/1,4benzodiazepin-12-ona, de punto de fusión
229-230°.

10.

EJEMPLO 2.

8-cloro-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido/2,1-c/1,4
benzodiazepina

- Se suspenden 0,7 g de hidruro de litio-aluminio
- 15. en 30 cc de tetrahydrofurano seco. Luego, agitando y a la temperatura ambiente, se añade una solución de 2g de 8-cloro-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido/2,1-c/1,4benzodiazepin-12-ona en 100 cc de tetrahydrofurano. Terminada la adición, se calienta la mezcla en reflujo durante 4 horas y
 - 20. se destruye el exceso de hidruro de litio-aluminio por medio de la adición de éster acético. Luego se elimina el disolvente en vacío y se trata el residuo con abundante solución 3-n de hidróxido sódico. Se extrae la mezcla con cloroformo y se lava el extracto con agua, se le seca sobre sulfato sódico y se le exime del disolvente en vacío. El residuo cris-
 - 25. taliza y es recristalizado en ciclohexano. Punto de fusión, 125-126°.

310940



24 MAR 1965

De manera análoga a la de este ejemplo se obtienen también los compuestos siguientes:

- 5. - la 9-metoxi-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepina, de punto de fusión 104-105°;
- la 8-metil-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepina, de punto de fusión 119-120°;
- la 8-cloro-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepina, de punto de fusión 131-132°;
- 10. - la 8,9-dimetoxi-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido [2,1-c][1,4]benzodiazepina, de punto de fusión 116-117°; y
- la 8,9-dimetil-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido [2,1-c][1,4]benzodiazepina.

15. EJEMPLO 3.

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

- Se disuelven 14,5 g de 8-cloro-11-nitroso-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepina en una mezcla de 44,8 cc de ácido clorhídrico concentrado y 106 cc de agua. Agitando, se enfría la mezcla hasta 15°. Luego se añade, en el curso de 10 minutos, una solución de 8,4 g de nitrito sódico en 30 cc de agua. Se agita la mezcla reaccional durante 2 horas más, a la misma temperatura, y se la alcaliniza con carbonato sódico 2-n. Se extrae con cloroformo la mezcla reaccional, se la seca sobre sulfato sódico, se la filtra y se la concentra en vacío. El residuo cristaliza con el enfriamiento. Después de recristalización en hexano, la materia funde a 104-105°.



De manera análoga a la de este ejemplo pueden obtenerse también los compuestos siguientes:

- 5. - la 9-metoxi-11-nitroso-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H) pirido[2,1-c]/[1,4]benzodiazepina, de punto de ebullición 174-175° a 0,05 mm de Hg;
- 10. - la 8-metil-11-nitroso-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H) pirido[2,1-c]/[1,4]benzodiazepina, de punto de ebullición 172-174° a 0,02 mm de Hg;
- 15. - la 9-cloro-11-nitroso-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H) pirido[2,1-c]/[1,4]benzodiazepina, de punto de ebullición 190-192° a 0,1 mm de Hg;
- 20. - la 8,9-dimetoxi-11-nitroso-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c]/[1,4]benzodiazepina, de punto de fusión 96-97°; y
- 25. - la 8,9-dimetil-11-nitroso-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H) pirido[2,1-c]/[1,4]benzodiazepina, de punto de fusión 62-63°.

EJEMPLO 4.

25. 8-metil-11-amino-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c]/[1,4]benzodiazepina

Se suspenden 3,8 g de polvo de zinc en 15 cc de agua y se disuelven 2,45 g (0,01 mol) de 8-metil-11-nitroso-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c]/[1,4]benzo dia-

310940



55

- zepina en una mezcla de 6 cc de ácido acético y 6 cc de agua. Se instila esta mezcla, a 10°, en la suspensión de polvo de zinc en agua. Se agita la mezcla reaccional durante una hora todavía a la temperatura ambiente, y se la calienta durante 5 minutos en el baño de vapor; luego se filtra y se lava con agua el polvo de zinc. Se enfría el filtrado, se le alcaliniza con hidróxido sódico 3-n y se extrae con cloroformo. Se seca la solución cloroformica sobre sulfato sódico, se la filtra y se la concentra en vacío. El residuo cristaliza con el enfriamiento. Después de recristalización en éter de petróleo/éter, la substancia funde a 83-84°.
5. Se enfría el filtrado, se le alcaliniza con hidróxido sódico 3-n y se extrae con cloroformo. Se seca la solución cloroformica sobre sulfato sódico, se la filtra y se la concentra en vacío. El residuo cristaliza con el enfriamiento. Después de recristalización en éter de petróleo/éter, la substancia funde a 83-84°.
10. Después de recristalización en éter de petróleo/éter, la substancia funde a 83-84°.

El monoclorohidrato, higroscópico, funde a 158-160° después de recristalizado en etanol.

15. EJEMPLO 5.

9-metoxi-11-amino-1,2,3,11,12,12a-hexahidro (4H,6H)pirido
2,1-c/1,4benzodiazepina

- Se suspenden 1,9 g de polvo de zinc en 8 cc de agua y se disuelven 1,8 g de 9-metoxi-11-nitroso-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido2,1-c/1,4benzodiazepina en 5 cc de ácido acético y 5 cc de agua. Se añade la solución, a gotas y a 10°, a la suspensión de polvo de zinc en agua, se agita la mezcla reaccional una hora más a la temperatura ambiente y se la calienta 5 minutos en el baño de vapor. Se filtra la mezcla y se lava con agua el polvo de zinc. Se enfría el filtrado, se le alcaliniza con hidróxido sódico 3-n y se le extrae con cloroformo. Se seca la solución cloroformica sobre sulfato sódico, se la filtra y se la concentra en vacío. El residuo cristaliza al ser triturado con éter
20. Se añade la solución, a gotas y a 10°, a la suspensión de polvo de zinc en agua, se agita la mezcla reaccional una hora más a la temperatura ambiente y se la calienta 5 minutos en el baño de vapor. Se filtra la mezcla y se lava con agua el polvo de zinc. Se enfría el filtrado, se le alcaliniza con hidróxido sódico 3-n y se le extrae con cloroformo. Se seca la solución cloroformica sobre sulfato sódico, se la filtra y se la concentra en vacío. El residuo cristaliza al ser triturado con éter
25. Se enfría el filtrado, se le alcaliniza con hidróxido sódico 3-n y se le extrae con cloroformo. Se seca la solución cloroformica sobre sulfato sódico, se la filtra y se la concentra en vacío. El residuo cristaliza al ser triturado con éter



310940

de petróleo/éter. Después de recristalización en éter de petróleo/éter, la sustancia funde a 98°.

EJEMPLO 6.

5. 8-cloro-11-amino-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepina

10. Se suspenden 7,6 g de polvo de zinc en 30 cc de agua y se disuelven 5,3 g de 8-cloro-11-nitroso-1,2,3,11,12,12-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepina en una solución de 40 cc de ácido acético al 50%. A gotas y a la temperatura ambiente, se añade la solución a la suspensión, se agita la mezcla a la misma temperatura durante 1 y 1/2 horas más y se la calienta 5 minutos en el baño de vapor;
15. luego se la filtra y se lava con agua el polvo de zinc. Se enfría el filtrado, se le alcaliniza con hidróxido sódico 2-n y se le extrae con cloroformo. Se seca la solución cloroformica sobre sulfato sódico, se la filtra y se la concentra en vacío. El residuo cristaliza al triturarlo con éter de petróleo/éter. Después de recristalización en pentano, la sustancia funde a 115-116°.



310940

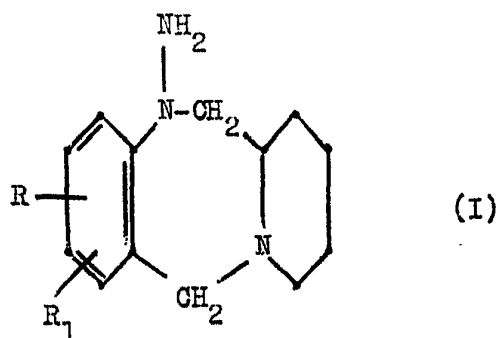
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense N° 354.798 del 25 de marzo de 1.964.

5.

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

10.



15.

20.

donde

R y R₁, independientemente uno de otro, significan hidrógeno, un átomo de halógeno, el grupo trifluorometilo, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, o bien

25.

R₁ y R₂ juntos, pueden ser el grupo metilendioxi,

310940

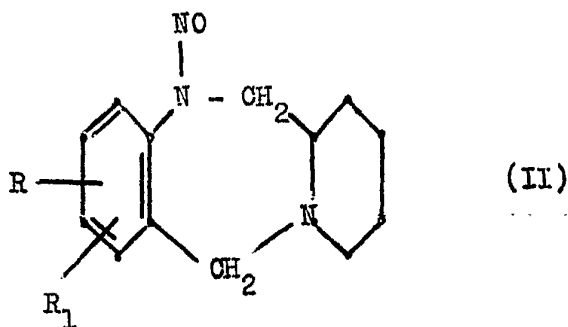
26



así como de sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado por reducirse con un agente reductor un compuesto de la fórmula general II

5.

10.



15.

2. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por adoptarse como agente reductor polvo de zinc y ácido acético diluido.

20.

3. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como agente reductor estaño y un ácido mineral.

25.

4. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como agente reductor doladuras de hierro y un ácido mineral diluido.

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

310940



1965

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 17 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 24 de marzo de 1.965.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

Handwritten signature or initials, possibly "J.R. Geigy", written in a cursive style.