



Case 2203/GC 168⁺

328275

328275

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., residente en BASILEA (Suiza).

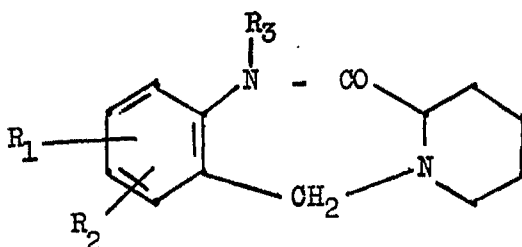
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos N-heterocíclicos, así como los nuevos compuestos con ello obtenibles.

- Los compuestos N-heterocíclicos, en especial 1,2,3,11, 12,12a-hexahidro (4H, 6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepin-12-onas 11-substituidas, de la fórmula general I,



328275



(I)

5.

en la que

10. R₁ y R₂ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno (en especial cloro, bromo o yodo), trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, o, cuando R₁ y R₂ se reúnan, el grupo metilendioxi y
15. R₃ significa alquilo, alquenilo, carbonilalquilo, alcoxi-carbonilalquilo inferior, alcoxi-alquilo inferior, dialquilaminoalquilo inferior, fenilo, fenilalquilo (inferior), fenilalquenilo (inferior) o cicloalquilo,

no eran conocidos hasta el presente.

Según se ha hallado ahora, sorprendentemente, los compuestos de la fórmula general I poseen propiedades valiosas farmacológicamente.

20.

La expresión "alquilo" significa grupos alifáticos, saturados monovalentes, de la fórmula general -C_mH_{2m+1}, en donde m es un número entero de 1 a 10, e incluye tanto radicales rectilíneos como también ramificados, como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-amilo, n-hexilo, n-octilo, isooctilo, nonilo, decilo, etc.

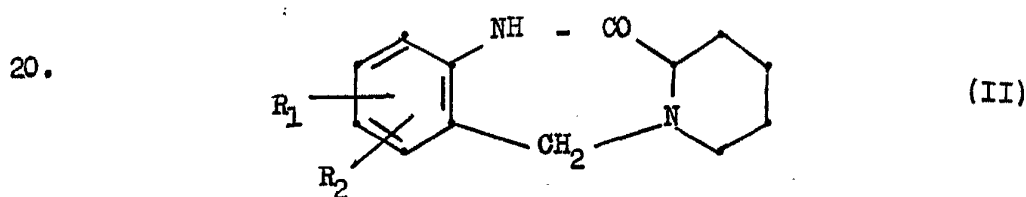
25. La expresión "alquilo inferior", como se utiliza en solicitud,



328275

- como tal o en la expresión "alcoxi inferior" incluida, significa radicales alifáticos, saturados monovalentes, de la fórmula general - C_nH_{2n+1}, en donde n es un número entero por valor de 6 a lo menos y se incluyen radicales rectilíneos y ramificados, como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-amilo, etc. La expresión "alquenilo" incluye grupos alifáticos, monovalentes insaturados etilénicos, con 3 a 6 átomos de carbono, como por ejemplo alilo, metililo, butenilo, etc. La expresión "cicloalquilo" abarca grupos alifáticos monovalentes, cíclicos saturados con 3 a 7 átomos de carbono, como por ejemplo ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

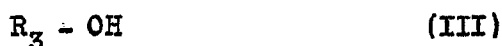
Los nuevos compuestos de la fórmula general I se preparan según la invención haciendo reaccionar, en presencia de un agente ligador de ácido y un disolvente inerte, una 1,2,3, 11,12,12a-hexahidro (4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiacopin-12-ona de la fórmula general II,



25. en la que R₁ y R₂ tienen la significación antes indicada,



con un haluro o un sulfato de un alcohol de la fórmula general III,



5. en la que R_3 tiene la significación antes indicada,
- y, si se desea, un compuesto de la fórmula general I se transforma en una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico, un compuesto de la fórmula general I se transforma
10. en una sal amónica cuaternaria mediante tratamiento con un agente de cuaternización usual o en un N-óxido mediante tratamiento de la base libre con peróxido de hidrógeno o con un perácido.
15. Como agentes ligadores de ácido y disolventes inertes apropiados son de citar:
1. Alcoholatos alcalinometálicos, como metilato sódico o metilato potásico, etilato, propilato, o n-butilato o tercibutilato (con metilato sódico o tercibutilato potásico como agente ventajoso) y precisamente en sulfoxido dimetílico; o bien
 20. 2. Hidruros alcalinometálicos, como hidruro lítico, sódico o potásico (en donde es ventajoso el hidruro sódico) en disolventes similares al éter, como por ejemplo en tetrahydrofurano, dioxano, éter dimetílico de dietilenglicol, etc; o bien
 25. 3. Amidas alcalinometálicas, como por ejemplo amida



lítica, sódica o potásica (en donde es ventajosa la amida sódica), en disolventes orgánicos inertes, como por ejemplo benceno, tolueno, xileno, etc.; o bien, por último,

5. 4. Alquil-litio o aril-litio, como por ejemplo alquil-litio inferior y en especial alquil-litio, o fenil-litio, y precisamente en disolventes orgánicos inertes, como por ejemplo en benceno, tolueno, xileno, hexano, etc.

10. Los compuestos de la fórmula II se preparan a partir de ésteres alquílicos de ácido pipercolínico y haluros o-nitrobencílicos substituidos correspondientes en disolventes inertes, como benceno, tolueno, xileno, en presencia de un exceso de agente ligador de ácido, como por ejemplo carbonato potásico, carbonato sódico, etc. Los ésteres de ácido o-nitrobencil-
15. -pipercolínico pueden reducirse en presencia de níquel Raney, a presión atmosférica y temperatura ambiente, de manera de por sí conocida, con hidrógeno, con lo que se origina como producto intermedio el éster correspondiente del ácido o-aminobencil-
20. -pipercolínico. Para impedir en la hidrogenación una debencilación, la hidrogenación debe apartarse inmediatamente tras fijación de la dosis teórica de hidrógeno. Los ésteres de ácido o-aminobencil-pipercolínico originados pueden saponificarse y condensarse simultáneamente para llegar a las piridobenzodiacepinas deseadas mediante tratamiento con ácidos minerales, como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y similares.
- 25.

328275



5. Las piridobenzodiazepinas 11-substituidas según la presente invención son racematos, que muestran un átomo de carbono asimétrico en posición 12a. Pueden desdoblarse de manera conocida en sus formas d y l. Sin embargo, también es posible partir de isómeros ópticamente activos de la fórmula general II. La reacción según la invención puede realizarse sin influir el centro de asimetría.

10. Las piridobenzodiazepinas 11-substituidas, de la fórmula general I, pueden transformarse en sus N-óxidos (en posición 5). Esta transformación puede realizarse mediante reacción de las piridobenzodiazepinas 11-substituidas con peróxido de hidrógeno en ácido acético glacial o mediante tratamiento con perácidos, como por ejemplo ácido peracético, ácido perbenzoico, ácido perftálico, ácido m-cloroperbenzoico, y similares. Los
15. N-óxidos obtenidos son mezclas estereoisómeras, que constan de 2 racematos, que por su parte pueden desdoblarse de manera de por sí conocida en sus formas correspondientes ópticamente activas.

20. La presente invención no abarca solamente los derivados de piridobenzodiazepina antes descritos en forma de sus bases libres, sino que también incluye las sales de adición de ácido no tóxicas, tolerables farmacéuticamente, que pueden prepararse de manera de por sí conocida bajo utilización de ácidos
25. inorgánicos u orgánicos apropiados, como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido láctico, ácido succínico, ácido maléico,

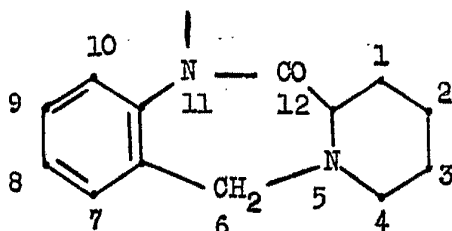
328275



ácido aconítico, ácido ftálico, ácido tartárico, etc.

- Las sales amónicas cuaternarias y los compuestos de la fórmula general I se obtienen mediante adición de ésteres alquílicos o aralquílicos de ácidos inorgánicos o ácidos sulfónicos orgánicos, como por ejemplo cloruro metílico, bromuro metílico, yoduro metílico, bromuro etílico, bromuro propílico, cloruro bencílico, bromuro bencílico, sulfato metílico, sulfonato metilbenzoico, y p-toluensulfonato metílico en las bases libres correspondientes.
- 5.
10. Como ya se ha indicado, los nuevos compuestos de la fórmula general I poseen propiedades valiosas farmacológicamente. En especial, muestran acción analgésica, tranquilizante y/o anastésica local, que puede demostrarse a base de ensayos farmacológicos usuales. Los compuestos preparables según la
15. invención pueden administrarse oral o parentéricamente en formas unitarias de dosificación usuales, como por ejemplo tabletas, cápsulas, o soluciones de inyección según la práctica usual de aplicación farmacéutica.
- Los ejemplos que siguen aclaran más detalladamente
20. la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I; sin embargo, no representan en ningún caso las únicas formas de realización. Las temperaturas están indicadas en grados celsius.
- Advertencia: En los Ejemplos siguientes se utiliza
25. la nomenclatura que sigue:

328275



5.

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

E J E M P L O 1

10.

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

15.

Se suspenden 6,27 g de 8-cloro-1, 2, 3, 11, 12, 12a-hexahidro (4H, 6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepin-12-ona (punto de fusión 224-225°) en 50 cc de sulfoxido dimetilico absoluto, se adicionan 1,5 g de metilato sódico y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se adicionan, de una vez, a esta solución 5,3 g de yoduro metílico y se agita durante otra hora. La solución reaccional se vierte luego, bajo agitación, en 500 cc de agua fría. La mezcla reaccional se regula alcalinamente mediante adición de lejía de sosa 3-n y se deja reposar durante la noche en el refrigerador. Precipita un precipitado cristalino, que se filtra, se seca y recristaliza en hexano; punto de fusión, 107-108°.

20.

25.

Esta substancia puede prepararse de la manera siguiente:



328275

- a) Se agitan 10 g de 8-cloro-1,2,3,11,12,12a-hexahidro (4H, 6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiacepin-12-ona en 4,5 g de tercibutilato potásico en 80 cc de sulfóxido dimetílico absoluto hasta que se origina una solución clara. Luego se adicionan, de una vez, 2,5 g de sulfato dimetílico y la solución se agita durante 20 horas. La solución reaccional se vierte luego sobre agua helada y la masa en forma de goma precipitada se agota con cloroformo. El extracto orgánico se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y seguidamente se concentra bajo presión reducida. El residuo sólido se fija en hexano hirviente, y la solución de hexano se concentra a un pequeño volumen. La 8-cloro-11-metil-1,2,3,11,12,12a-hexahidro (4H, 6H)-pirido[2,1-c][1,4]benzodiacepin-12-ona cristalizada se filtra y recrystaliza en hexano. Punto de fusión: 107-108°.
- 5.
- 10.
15. b) 50 g de 8-cloro-1,2,3,11,12,12a-hexahidro (4H, 6H)pirido-[2,1-c][1,4]benzodiacepina y 22,4 g de tercibutilato potásico se agitan conjuntamente en 250 cc de sulfóxido dimetílico absoluto hasta que se origina una solución clara. Luego se adicionan 31 g de yoduro metílico y la solución se agita durante 20 horas. La mezcla reaccional se vierte luego en agua helada y la masa en forma de goma precipitada se extrae con cloroformo. El extracto orgánico se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se fija en hexano hirviente. La solución de hexano se evapora hasta sequedad y el residuo recrystaliza en hexano. Punto de fusión: 107-108°.
- 20.
- 25.



328275

EJEMPLO 2

5-óxido de 8-cloro-11-metil-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)-
pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepin-12-ona

5. Se disuelven 5 g de 8-cloro-11-metil-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepin-12-ona y 9 g de ácido m-cloroperbenzoico en 50 cc de cloroformo y se hierve a reflujo durante 4 horas. Luego se enfría y la solución reaccional se lava primero con solución de carbonato sódico saturada, y luego con agua. Se evapora y el residuo recristaliza dos veces en acetona, para lo cual se trata con carbón animal. Se obtiene el N-óxido como cristales blancos, de punto de fusión 197-198° (descomposición).

De las aguas madres puede aislarse el otro isómero.

15.

EJEMPLO 3

Yoduro de 8-cloro-5,11-dimetil-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)-
pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepin-12-ona

20. 5 g de 8-cloro-11-metil-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepin-12-ona se disuelven, a temperatura ambiente, en 25 cc de yoduro metílico. Tras 15 horas se evapora el yoduro metílico bajo presión reducida y el residuo se lava con acetona. El producto, una substancia cristalina blanca, recristaliza en agua bajo adición de carbón animal.
25. Punto de fusión: 283-284° (descomposición).



328275

E J E M P L O 4

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

5. Se disuelven 16,1 g de 8-cloro-11-metil-1,2,3,11,12,12a-hexahidro (4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiacepin-12-ona racémica y 22,9 g de ácido dibenzol-1-tartárico en 700 cc de isopropanol caliente. Luego se adiciona con precaución agua hasta que la solución inicia el enturbiado y la mezcla se
10. deja reposar durante 2 días a 5°. Precipita una sal, que se filtra. La sal se suspende en etanol para eliminación del material ligeramente oleoso, se filtra de nuevo y recristaliza en isopropanol. Así se obtiene el producto de punto de fusión 154-155° (descomposición); $[\alpha]_D^{25} = +292^\circ$, (c = 1,665 en sulfóxido dimetílico; 10 cm).
- 15.

- Se descompone esta sal (5 g) con lejía de sosa 1-n y la base libre se extrae con cloroformo. El extracto de cloroformo se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El aceite que queda cristaliza y re-
20. cristaliza en hexano. Punto de fusión: 109-110°; $[\alpha]_D^{27} = +385^\circ$ (c = 1,8 en etanol; 10 cm).

E J E M P L O 5

25. (-) 8-cloro-11-metil-1,2,3,11,12,12a-hexahidro (4H,6H)pirido-
[2,1-c][1,4]benzodiacepin-12-ona

Se transforma 24,9 g de 8-cloro-1,2,3,11,12,12a-

328275



la mezcla se agita durante 30 minutos a 50°. A la solución así obtenida se adicionan cuidadosamente, a la misma temperatura, 15,6 g de yoduro etílico y la solución reaccional se calienta durante otras 5 horas. La mezcla reaccional se enfría y luego se vierte en aproximadamente 1000 cc de agua helada, y la mezcla se regula alcalinamente con carbonato potásico. La capa acuosa se decanta luego del precipitado en forma de goma. El precipitado se disuelve en cloroformo, la solución de cloroformo se lava con agua, se trata con carbón animal, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El aceite así obtenido destila al alto vacío; punto de ebullición, 152-154°/0,015 Torr. El aceite de color amarillo cristaliza en hexano y recristaliza en el mismo disolvente; punto de fusión 58-59°.

15. EJEMPLO 7

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

Se disuelven 5,0 g de 8-cloro-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepin-12-ona y 1,2 g de metilato sódico en 60 cc de sulfoxido dimetílico absoluto y la mezcla se agita durante 18 horas. La solución reaccional se vierte luego en 500 cc de agua enfriado con hielo y el producto precipitado se extrae con acetato de etilo. La solución orgánica se trata con ácido clorhídrico 2-n y la solución acuoso-ácida se regula alcalinamente a 0° con carbonato potásico sólido y

328275



- el producto reaccional precipitado se extrae a continuación con acetato de etilo. La fase orgánica se lava luego con solución de cloruro sódico saturada, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora bajo presión reducida. Permanece un aceite viscoso, amarillento. Este se disuelve en un poco de ácido clorhídrico etanólico. El disolvente y el ácido excedente se evaporan bajo presión reducida, se fija el residuo en un poco de etanol absoluto y se diluye con éter. El clorhidrato precipita cuando se deja reposar a 20°, durante la noche, esta solución. Mediante sublimación a 160°/0,001 Torr y otra recristalización en etanol/éter se purifica el producto; punto de fusión, 214° (descomposición).
- 5.
- 10.

E J E M P L O 8

15. Maleato de 8-cloro-11-isopropil-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)-pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepin-12-ona

- Se suspenden 25,0 g de 8-cloro-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepin-12-ona y 5,97 g de metilato sódico en 100 cc de sulfóxido metílico absoluto, se calienta la mezcla a 100° y se agita a esta temperatura durante 30 minutos. Se obtiene a continuación una solución clara que se adiciona en forma de gotas, a 0°, a una solución de 18,3 g de bromuro isopropílico en 50 cc de sulfóxido dimetílico absoluto.
- 20.
25. La mezcla reaccional se agita de nuevo, durante 15 horas, a 100°. Se deja enfriar, se vierte en 500 cc de agua helada y

328275



- se regula alcalinamente mediante adición de carbonato potásico sólido. La capa acuosa se decanta y el residuo en forma de goma se fija en cloroformo, se trata con carbón animal, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El aceite que queda se disuelve en ácido clorhídrico 2-n, se trata con carbón animal, se filtra y el filtrado se regula alcalino, y se agota con cloroformo. Tras el evaporado del disolvente, queda un aceite viscoso, que se destila bajo alto vacío. Punto de ebullición, 150-155°/0,065 Torr.
- 5.
10. La sal de maleato se prepara mediante adición de 6,4 g de la base libre y 2,54 g de ácido maléico en etanol y vaporación del disolvente. La masa vítrea que queda cristaliza y recristaliza en isopropanol; punto de fusión, 157-158°.
15. E J E M P L O 9
- Maleato de 11-butil-8-cloro-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepin-12-ona
20. Se suspenden 25,8 g de 8-cloro-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepin-12-ona en 100 cc de sulfóxido dimetílico absoluto y se adicionan 6,0 g de metilato sódico. Luego se calienta a 100° y se agita a esta temperatura durante 30 minutos. A continuación se adiciona a gotas una solución de 20,4 g de bromuro butílico en 50 cc de sulfóxido dimetílico absoluto y se agita y calienta durante otras
25. 6 horas. La solución reaccional enfriada se vierte en agua

328275



- helada, con lo que precipita un precipitado en forma de goma. La capa acuosa se decanta y se agota con cloroformo. El precipitado viscoso se fija en cloroformo y las dos soluciones clorofórmicas se reúnen, se seca sobre sulfato sódico, se trata con carbón animal, se filtra y el disolvente se elimina mediante evaporación bajo presión reducida. Permanece un aceite, que destila bajo alto vacío, con lo que se obtiene un aceite incoloro espeso; punto de ebullición, 154-157°/0,1 Torr. 9,5 g de la base libre se hacen reaccionar en etanol con 3,97 g de ácido maléico para llegar al maleato. Se evapora el etanol bajo presión reducida y el residuo cristaliza en isopropanol; punto de fusión, 137-138°.
- 5.
- 10.

E J E M P L O 10

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

- 25 g de 8-cloro-1,2,3,11,12,12a-hexahidro (4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodíacepin-12-ona, 6 g de metilato sódico y 100 cc de sulfóxido dimetílico absoluto se agitan conjuntamente, a 100°, durante aproximadamente 30 minutos, hasta que se origina una solución clara. Luego se adiciona a gotas, a 100°, una solución de 18,9 g de cloruro bencílico en 50 cc de sulfóxido dimetílico absoluto y la solución se calienta bajo agitación durante otras 5 horas. Se deja enfriar y la solución reaccional se vierte en aproximadamente 500 cc de agua helada. El precipi-
- 20.
- 25.



328275

- tado en forma de goma se agota con cloroformo, el extracto clorofórmico se lava con agua, se trata con carbón animal, se filtra y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se elimina luego bajo presión reducida y el aceite que queda se destila al alto vacío; punto de ebullición, 180°/0,008 Torr. El aceite obtenido
5. se transforma con ácido clorhídrico etanólico en su clorhidrato y recrystaliza en etanol. Punto de fusión, 200-202° (descomposición).
10. E J E M P L O 11
- Dimalato de 8-cloro-11-(N,N-dimetilaminopropil)-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepin-12-ona
15. Se suspenden 5,0 g de 8-cloro-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepin-12-ona en 150 cc de dioxano absoluto, se adiciona 1 g de hidruro sódico suspendido en aceite y la mezcla se hierve a reflujo durante 1 hora hasta que no se desprende más hidrógeno. Se adiciona luego, a gotas, una solución de 2,7 g de cloruro N,N-dimetilaminopropílico en
20. 50 cc de dioxano absoluto, que se absorbe en unos 30 minutos y se calienta y agita la mezcla durante otras 14 horas. Luego se diluye la solución reaccional con agua, la mayor parte del líquido se evapora bajo presión reducida y el resto se sacude con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separa y se extrae con
25. ácido clorhídrico 2-n. La solución de ácido clorhídrico se trata con carbón animal, se filtra y se regula alcalina a 0° con carbo-

328275



nato potásico sólido. La base libre se agota con acetato de etilo y la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra bajo presión reducida.

5. Este aceite se disuelve en benceno y se cromatografía sobre una columna de óxido de aluminio (diámetro 2,5 cm; altura 14 cm. Al_2O_3 de Woelm, Actividad I, básica). Los primeros 600 cc de benceno eluyen un aceite denso, que destila bajo alto vacío en baño de aire caliente; punto de ebullición, $190^{\circ}/0,003$ Torr. Se disuelven 2,1 g de la base libre en etanol
10. y se adicionan 1,62 g de ácido maléico. Luego se evapora el etanol bajo presión reducida y cristaliza el residuo en isopropanol. Tras recrystalizar se obtiene la sal de dimaleato, de punto de fusión $136-137^{\circ}$.

15. Las 1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepin-12-onas utilizables como productos intermedios pueden prepararse como sigue:

E J E M P L O A

20. 1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiazepin-12-ona

a) Ester etílico del ácido pipecolínico

25. 200 g de ácido pipecolínico se disuelven en 1625 cc de ácido clorhídrico 5-n. Se adicionan 8 g de PtO_2 y la mezcla se introduce en un recipiente de presión y se calienta a 70° . Se mantiene esta temperatura regulada mediante la reacción total

328275



- por medio de controles electrónicos. La solución se sacude a una presión de 5 atmósferas con hidrógeno, con lo que la fijación total asciende a 340 psi (inerte, 3 horas). Tras el enfriado a temperatura ambiente, se desplaza la atmósfera de hidrógeno mediante una atmósfera de nitrógeno y el catalizador se separa por filtración. La entrada total de la hidrogenación se comprueba mediante medidas ultravioletas. Se concentra la solución hasta sequedad bajo presión reducida y el clorhidrato de ácido pipecolínico cristalino se seca mediante destilación azeotrópica con benceno. El producto funde a 265-266°.
- 5.
- 10.

- 100 g del ácido pipecolínico se disuelven en 1050 cc de etanol exento de agua y a ello se adicionan, en forma de gotas, 25 cc de ácido clorosulfónico. Esta mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas y luego el disolvente se elimina bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en una pequeña dosis de agua y se regula alcalinamente a 0° con solución de carbonato potásico saturada. Esta solución alcalina se satura con sal común y se extrae con benceno-éter. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato sódico, se filtra y la mezcla de disolvente se elimina totalmente bajo presión reducida. Del residuo se obtiene el producto intermedio deseado, de punto de ebullición 93-95°/14 mm, $n_D^{24} = 1,4550$.
- 15.
- 20.

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

- 31,4 g de éster etílico del ácido pipecolínico se disuelven en 200 cc de tolueno exento de agua. Tras adición de
- 25.

328275



- 32,0 g de carbonato potásico se adiciona, en forma de gotas, lentamente y bajo agitación, una solución de 34,3 g de cloruro o-nitrobencílico en 150 cc de tolueno exento de agua. Tras finalizar la adición, la mezcla se hierve a reflujo durante 12 horas.
5. Tras el enfriado, se vierte la mezcla reaccional en un vaso de precipitados y se trata con un exceso de ácido clorhídrico 3-n. Tras la descomposición total del carbonato potásico se colocan ambas fases en un embudo de decantación, y la solución de tolueno se extrae con ácido clorhídrico 3-n. Los extractos de
10. ácido reunidos se lavan con acetato de etilo y luego se regula alcalino con lejía de sosa hasta un pH de 10. El aceite que se separa se fija en cloroformo y esta solución orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se elimina bajo presión reducida. Del residuo se obtiene el éster en
15. forma de un aceite amarillento, de punto de ebullición 150-152°/0,35 mm, $n_D^{23} = 1,5266$.

c) Ester etílico del ácido N-(o-aminobencil)-pipecolínico

- 33,0 g del éster etílico del ácido N-(o-nitrobencil)-
20. -pipecolínico se disuelven en 500 cc de etanol y se hidrogena sobre níquel Raney, a temperatura ambiente y presión atmosférica. Con ello se absorben 2350 cc de hidrógeno. Se filtra el catalizador y se elimina el disolvente bajo presión reducida. La
25. destilación del residuo da el producto deseado, con punto de ebullición de 146-147°/0,5 mm, $n_D^{23} = 1,5392$.



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

5. 24 g de éster etílico del ácido N-(o-aminobencil)-
-pípecolínico se disuelven en 300 cc de ácido clorhídrico y se
hierva a reflujo durante 5 horas. La solución amarilla originada
se enfría, se filtra y se regula a un pH de 10. Se reúne el
precipitado cristalino sobre un embudo de porcelana, se lava con
agua y recristaliza en etanol. Punto de fusión 182-183°.

10. El clorhidrato se obtiene en forma cristalina, median-
te tratamiento de la base libre con un exceso de ácido clorhídri-
co etanólico, después de lo cual se elimina el disolvente bajo
presión reducida y el residuo recristaliza en éter/etanol o áci-
do clorhídrico 5-n. Funde a unos 250°.

15. EJEMPLO B

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

20. a) Ester etílico del ácido N-(2-nitro-5-cloro-bencil)-
-pípecolínico

25. 33,3 g de éster etílico del ácido pípecolínico se
disuelven en 200 cc de tolueno exento de agua, se trata con
34 g de carbonato potásico y a ello se adiciona a gotas, bajo
agitación, una solución de 44,54 g de cloruro 2-nitro-5-cloro-
-bencílico en 300 cc de tolueno exento de agua, Tras finalizar



328275

- la adición, la mezcla se hierve a reflujo durante 12 horas. Después del enfriado se acila y la mezcla reaccional se extrae a fondo con ácido clorhídrico 3-n. Los extractos ácidos reunidos se lavan con acetato de etilo y luego se regulan en forma fuertemente alcalina. El aceite que precipita se extrae con éter, se lava con agua el extracto etéreo, se seca sobre sulfato sódico y se elimina el disolvente bajo presión reducida. La destilación en vacío del residuo da el producto deseado en forma de un aceite viscoso amarillo, de punto de ebullición
5. 153-154°/0,1 mm.
10. b) Ester etílico del ácido N-(2-amino-5-cloro-bencil)-pípecolínico
15. 7,5 g de éster etílico del ácido N-(2-nitro-5-cloro-bencil)-pípecolínico se disuelven en 100 cc de etanol y se hidrogena a temperatura ambiente y presión atmosférica bajo níquel Raney. Se absorben 1670 cc de hidrógeno. El catalizador se elimina mediante filtración, y el filtrado se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. La destilación del residuo da
20. el producto intermedio deseado en forma de un aceite, de punto de ebullición 154°/0,3 mm.
- c) 8-Cloro-1,2,3,11,12,12a-hexahidro (4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]-benzodíacepin-12-ona
25. 20,0 g de éster etílico del ácido N-(2-amino-5-cloro-bencil)-pípecolínico y 350 cc de ácido clorhídrico 3-n

328275



- se hierven a reflujo durante 5 horas. Tras enfriado, la solución se regula a un pH de 10 y se extrae a fondo con cloroformo. Los extractos clorofórmicos reunidos se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico, y el disolvente se elimina en vacío. Permanece un residuo cristalino blanco, que recristaliza en etanol.
5. El producto funde a 224-225°.

De manera análoga se preparan los compuestos que siguen:

10. d) 9-metoxi-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiacepin-12-ona, de punto de fusión 205-207°;
- e) 9-metil-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiacepin-12-ona, de punto de fusión 231-232°;
15. f) 9-trifluorometil-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiacepin-12-ona, de punto de fusión 185-186°, así como
- g) 9-cloro-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiacepin-12-ona, de punto de fusión 182-183°.

20.

E J E M P L O C

8,9-dimetoxi-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido[2,1-c][1,4]benzodiacepin-12-ona

25. a) Alcohol 6-nitroveratrílico

A una solución de 21,1 g de aldehído 6-nitroveratrí-



328275

- lico en 150 cc de benceno se añade, a temperatura ambiente y bajo agitación, una solución de 3,36 g de aminoborano terciobutílico en 300 cc de benceno. Esta mezcla se hierve a reflujo durante 1/2 hora, se enfría luego a temperatura ambiente y se
5. agita durante 1/2 hora con 75 cc de ácido sulfúrico 2-n. La substancia sólida que precipita se filtra, del filtrado se separa la capa bencénica, se seca sobre sulfato sódico y el residuo, tras eliminación del benceno, se reúne con la substancia sólida separada. Después de dos recristalizaciones en etanol, el pro-
10. ducto funde a 145-146°.

b) Cloruro 6-nitroveratrílico

- 10,65 g de alcohol 6-nitroveratrílico se disuelven en 300 cc de cloroformo y se trata, bajo agitación y a temperatura ambiente, con 16 g de pentacloruro de fósforo. La mezcla
15. reaccional se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente y luego se lava con agua y solución de bicarbonato sódico. La solución de cloroformo se seca luego sobre sulfato sódico y, tras eliminación del agente de secado, se concentra
20. totalmente. El aceite que queda cristaliza y recristaliza en etanol; punto de fusión, 90-91°.

c) Ester etílico del ácido N-(3,4-dimetoxi-6-nitrobencil)-
-pipecolínico

25. A una mezcla de 8,3 g de éster etílico del ácido pipecolínico y 36 g de carbonato potásico exento de agua en



328275

- 300 cc de tolueno exento de agua, se adiciona, bajo agitaci3n y en forma de gotas, a temperatura de reflujo, una soluci3n de 12,7 g de cloruro 6-nitroveratr3lico en 200 cc de tolueno. La mezcla reaccional se agita a reflujo durante otras 8 horas. Tras el enfriado a temperatura ambiente se filtra el residuo inorgánico y se lava con acetato de etilo. Los filtrados orgánicos reunidos se extraen con ácido clorhídrico 2-n, se lava el extracto acuoso-ácido con acetato de etilo, se regula alcalino a 0° con potasa s3lida y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato s3dico y el disolvente se elimina totalmente con lejía. El aceite que queda cristaliza tras machacado y recristaliza en etanol-agua; punto de fusi3n, 68-69°.
- 5.
- 10.
15. d) Ester etílico del ácido N-(3,4-dimetoxi-6-aminobencil)-
-pipecolínico
- 17,7 g de éster etílico del ácido N-(3,4-dimetoxi-6-nitrobencil)-pipecolínico se disuelven en 500 cc de etanol y se hidrógena con níquel Raney a temperatura ambiente y bajo presi3n atmosférica, hasta finalizar la absorci3n de hidrógeno. Se filtra el catalizador, el filtrado se concentra hasta sequedad, y el aceite obtenido se utiliza directamente para la reacci3n subsiguiente.
- 20.



328275

e) 8,9-dimetoxi-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido-
[2,1-c][1,4]benzodiazepin-12-ona

5. 16,25 g del éster etílico N-(3,4-dimetoxi-6-aminobencil)-pípecolínico bruto obtenido bajo d), se hierven a reflujo durante 16 horas con una mezcla de 170 cc de lejía de sosa 5-n y 170 cc de etanol. El etanol se elimina luego bajo presión reducida, se diluye el residuo con agua hasta que se origina una solución clara, y ésta se acila con ácido sulfúrico diluido (1:1). La solución obtenida se deja reposar durante 24 horas a
10. temperatura ambiente, se trata luego con carbón animal, se filtra, se regula alcalina con potasa y se extrae a fondo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad. El producto bruto recristaliza dos veces en etanol, con lo que se
15. obtiene el producto puro, de punto de fusión 203-204°.

De manera análoga se preparan los compuestos que siguen:

20. f) 8,9-dimetil-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido-
[2,1-c][1,4]benzodiazepin-12-ona, de punto de fusión
229-230°;
- g) 8,9-dicloro-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido-
[2,1-c][1,4]benzodiazepin-12-ona, de punto de fusión 199-200°,
así como
25. h) 8,9-metilendioxi-1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)pirido-
[2,1-c][1,4]benzodiazepin-12-ona, de punto de fusión 265-266°.



328275

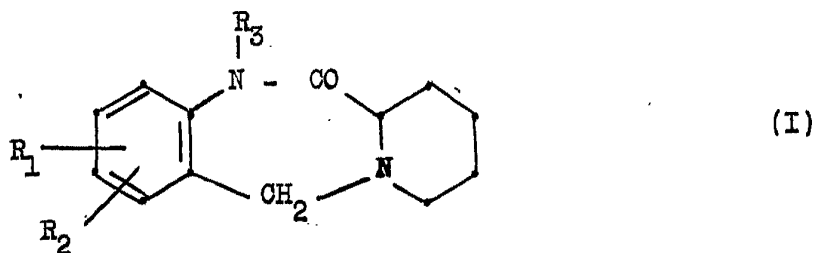
N O T A

Descrito el objeto del presente invento se declaran como nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estadounidense nº 466.443 del 23 de Junio de 1.965.

5.

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

10.



en la que

15.

R_1 y R_2 significa, independientemente entre si, hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o, cuando R_1 y R_2 se reúnen, el grupo metilendioxi, y

20.

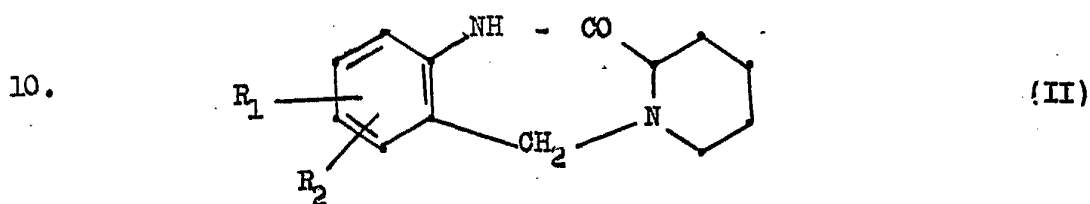
R_3 significa alquilo, alquenilo, carbonilalquilo, alcoxi-carbonilalquilo inferior, alcoxi-alquilo inferior, alquil-



328275

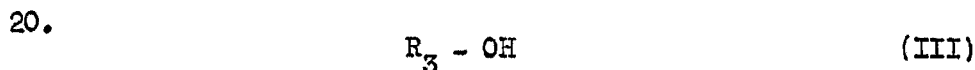
aminoalquilo inferior, fenilo, fenilalquilo inferior,
fenilalquenilo inferior o cicloalquilo,

así como sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, las
sales amónicas cuaternarias y los N-óxidos correspondientes,
5. caracterizado porque una 1,2,3,11,12,12a-hexahidro(4H,6H)piri-
do[2,1-c][1,4]benzodíacepin-12-ona de la fórmula general II,



en la que

15. R_1 y R_2 tienen la misma significación antes indicada,
se hace reaccionar, en presencia de un agente ligador de ácido
y en un disolvente inerte, con un haluro o un sulfato de un
alcohol de la fórmula general III,



en la que

R_3 tiene la misma significación antes indicada,

25. y, si se desea, un compuesto de la fórmula general I se trans-
forma en una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u



328275

orgánico, transformándose un compuesto de la fórmula general I en una sal de amonio cuaternaria mediante tratamiento con un agente de cuaternización usual o en un N-óxido mediante tratamiento de la base libre con peróxido de hidrógeno o con un perácido.

5.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 29 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

10.

Madrid, a 22 de Junio de 1.966

p. a.

JAIME ISERN

p. p.

El suscrito