

P.- 39.042

T 32424 IVd/12p  
Case 5/348

357 184

Memoria descriptiva



14 SEP. 1969

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER  
HAFTUNG

entidad / de nacionalidad alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 5,11-DI-  
HIDRO-6H-PIRIDO [2,3,-b] [1,4]-BENZODIAZEPIN-6-ONAS SUSTI-  
TUIDAS EN POSICION 11" (Clase Internacional CO7d A61k)

=====

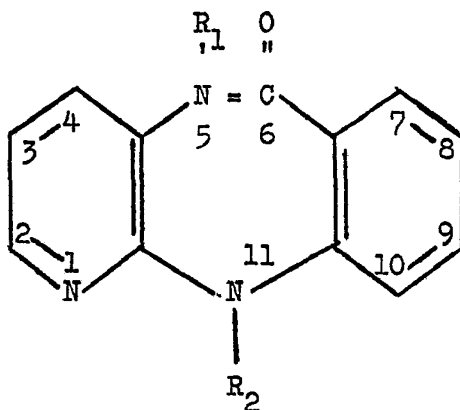
9.9.68.



El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevas 5,11-dihidro-6H-pirido-[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onas sustituidas en la posición 11, de la fórmula general:

5

10



I

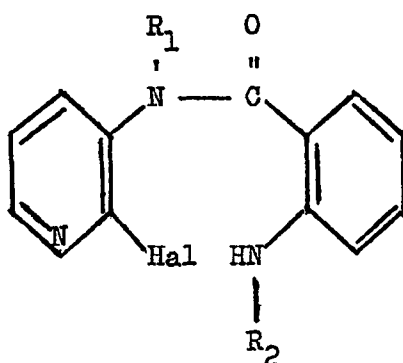
15

En esta fórmula,  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo o alqueno inferior y  $R_2$  significa un radical alcohilo inferior.

Según el invento, los nuevos compuestos se obtienen por cierre de ciclo de compuestos de la fórmula

20

25



II

30

9.9.68.

en la que  $R_1$  y  $R_2$  poseen los significados antes indicados y Hal significa un átomo de halógeno.  $R_1$  significa preferentemente hidrógeno, metilo, etilo o alilo,  $R_2$  es preferi-



blemente metilo o etilo.

El cierre de ciclo se realiza por caldeo hasta temperaturas elevadas, preferiblemente por encima de 150°C, eventualmente en presencia de un disolvente de alto punto de ebullición tal como triclorobenceno o aceite de parafina, y eventualmente en presencia de un catalizador básico, tal como carbonato de potasio ( $K_2CO_3$ ), o en presencia de polvo de cobre, convenientemente en una atmósfera gaseosa inerte. Al calentar el compuesto de la fórmula II, comienza a temperaturas por encima de 150°C un desprendimiento de halogenuro de hidrógeno, que está terminado después de ulterior calentamiento durante varias horas. Después de separar por destilación en vacío el disolvente de alto punto de ebullición eventualmente presente y después de enfriar, cristaliza el compuesto deseado y es purificado de la manera usual.

Cuando, según este procedimiento, se obtienen compuestos de la fórmula I en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, éstos en caso deseado pueden ser transformados posteriormente según métodos usuales, pasando por sus compuestos de metal alcalino, en compuestos en los que  $R_1$  significa un radical alcohilo o alquenilo inferior. Los compuestos de metal alcalino pueden obtenerse por ejemplo por reacción de un compuesto de la fórmula I, en la que  $R_1$  significa hidrógeno, con un hidróxido alcalino, un alcoholato alcalino, una amida alcalina o un hidruro alcalino, acto seguido la solución o suspensión del compuesto alcalino es hecha reaccionar directamente con un compuesto de la fórmula  $R_1'X$ , en que  $R_1'$  significa un radical alcohilo o alquenilo inferior y X significa el radical de un és-

30  
9.9.68.



ter susceptible de reaccionar tal como por ejemplo halógeno o un radical de éster de ácido sulfónico.

5 Los compuestos de la fórmula II utilizados como materiales de partida pueden ser obtenidos por reacción de la correspondiente 2-halógeno-3-amino-piridina con halogenuros de ácido N-tosil-antranílico correspondientemente sustituidos, y subsiguiente separación del radical tosilo. Los ejemplos A y B describen la preparación de los materiales de partida todavía no descritos en la bibliografía.

10 Los nuevos compuestos muestran valiosas propiedades farmacológicas, poseen especialmente una actividad antiflogística, analgésica, antipirética, sedante y anti-convulsiva. A partir de las memorias de patente alemanas 1.179.943 y 1.204.680 ya son conocidas 5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-onas no sustituidas en posición 11; los compuestos de la presente solicitud superan sin embargo a estos compuestos conocidos en lo que se refiere a su actividad antiflogística y analgésica de manera considerable.

20 Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento con más detalle.

Ejemplo A

2-cloro-3-(2'-metilaminobenzoil)-aminopiridina

25 75 g (0,58 moles) de 2-cloro-3-aminopiridina y 71 g (0,58 moles) de N,N-dimetilanilina son disueltos en 1.200 ml de tetracloruro de carbono. Después de corta puesta a ebullición se añaden, bajo agitación, en porciones, 183 g. (0,57 moles) de cloruro de ácido N-metil-N-(para-tolueno-sulfonil)-antranílico (p. de f. = 85-88°C, preparado por cloración del correspondiente ácido carboxílico con

30  
9.9.68.



5 pentacloruro de fósforo). La mezcla es agitada bajo refluj  
jo durante 3 horas. Después de enfriar, se añaden gota a  
gota 400 ml. de ácido clorhídrico al 20%, se sigue agitan  
do durante 30 minutos a la temperatura ambiente, se fil-  
tra con succión y se lava con un poco de etanol y seguida  
mente con agua. La 2-cloro-3-(N-metil-N-para-toluenosulfo  
nil-2'-aminobenzoil)-aminopiridina cruda, que resulta con  
un rendimiento de 90%, de p. f. 153-156°C, es introducida  
10 en porciones a la temperatura ambiente en ácido sulfúrico  
al 90%, y después es agitada durante 2 horas a 90°C. Des-  
pués de enfriar, la solución es introducida con agitación  
en una cantidad 10 veces mayor de hielo. Bajo buen enfria  
miento, se alcaliniza débilmente con lejía de sosa al 30%,  
se filtra con succión el producto precipitado y se lava  
15 con agua. La 2-cloro-3-(2'-metilaminobenzoil)-aminopiridi-  
na funde, después de recrystalizar a partir de etanol, a  
147-148°C y se obtiene con un rendimiento superior a 80%  
de la teoría.

Ejemplo B

20 2-cloro-3-(2'-etilaminobenzoil)-aminopiridina.

La preparación se realiza según la manera in-  
dicada en el ejemplo A. 2-cloro-3-(N-etil-N-para-tolueno-  
sulfonil-2'-aminobenzoil)-aminopiridina: p. de f. 147 -  
150°C.

25 2-cloro-3-(2'-etilaminobenzoil)-aminopiridina: p. de f.  
= 100-101°C.

Ejemplo 1

11-metil-5,11-dihidro-6-H-pirido[2,3-b][1,4]-benzodiaze-  
pin-6-ona.

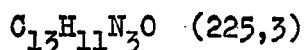
30  
9.9.68.

160 g de 2-cloro-3-(2'-metilaminobenzoil)-ami



5 nopyridina son calentados con 160 ml. de 1,2,4-tricloro-  
benceno bajo agitación e introducción de nitrógeno hasta  
la ebullición del triclorobenceno. A partir de aproximada-  
mente 190°C comienza un desprendimiento de gas cloruro de  
10 hidrógeno, que está terminado después de poner a ebulli-  
ción durante 3,5 horas bajo reflujo. La sustancia que se  
separa por cristalización después de enfriar es filtrada  
con succión, es lavada con benceno y es recristalizada a  
partir de etanol. p. de f. = 215-216°C. El rendimiento es  
de 65% de la teoría.

15 Se obtiene la misma sustancia también por ca-  
lentamiento de la 2-cloro-3-(2'-metilaminobenzoil)-amino-  
piridina, sin disolvente, hasta 200-220°C, hasta que se  
haya terminado el desprendimiento de gas cloruro de hidró-  
geno, por trituración del contenido del matraz con lejía  
de sosa diluída, y por recristalización a partir de eta-  
nol.



Calculado: C = 69,32 H = 4,92 N = 18,65

20 Encontrado: C = 69,50 H = 5,05 N = 18,40

#### Ejemplo 2

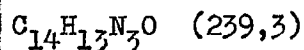
11-etil-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-  
6-ona.

25 El compuesto se obtiene por calentamiento de  
2-cloro-3-(2'-etilaminobenzoil)-aminopiridina en tricloro-  
benceno de la manera descrita en el ejemplo 1. El despren-  
dimiento de gas cloruro de hidrógeno se inicia a partir  
de 160°C. Después de separar el triclorobenceno por desti-  
lación en vacío, el residuo es recristalizado a partir de  
30 ester de ácido acético. P. de f. = 190-193°C. El rendi-

9.9.68.



miento es de 57% de la teoría.



Calculado : C = 70,28    H = 5,48    N = 17,56

Encontrado: C = 70,10    H = 5,57    N = 17,86

5

Ejemplo 3

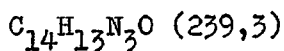
5,11-dimetil-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-ona.

10

9 g (0,04 moles) de 11-metil-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-ona y 22,4 g (0,4 moles) de hidróxido de potasio disueltos en 50 ml. de agua, son disueltos en 65 ml. de etanol. Se calienta durante 20 minutos bajo reflujo y se introducen entonces gota a gota 57 g (0,4 moles) de yoduro de metilo en el espacio de 30 minutos. Después de calentar durante 3 horas bajo reflujo se concentra en vacío hasta aproximadamente 1/5 del volumen, se alcaliniza la solución enfriada con lejía de sosa diluída, y se extrae con cloroformo. El residuo del extracto clorofórmico es recrystalizado a partir de etanol acuoso. P. de f. = 113-114°C. El rendimiento es de 68% de la teoría.

15

20



Calculado : C = 70,28    H = 5,48    N = 17,56

Encontrado: C = 70,60    H = 5,59    N = 17,60

Ejemplo 4

25

5-etil-11-metil-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-ona.

30

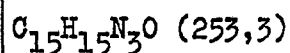
9.9.68.

56,3 g (0,25 moles) de 11-metil-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b] [1,4]-benzodiazepin-6-ona y 20 g de metilato de potasio son calentados bajo reflujo durante 2 horas en una mezcla de 250 ml. de dioxano absoluto y 250 ml.



de butanol terciario. Se deja enfriar, se introducen gota a gota, en el espacio de 45 minutos, 45 g (0,3 moles) de yoduro de etilo y se calienta durante 2 horas bajo reflujo. Se filtra la solución caliente, se concentra el filtrado por evaporación en vacío y se recristaliza el residuo a partir de ciclohexano. P. de f. = 101-102°C. El rendimiento es de 72% de la teoría.

5



Calculado : C = 71,13 H = 5,97 N = 16,59

10

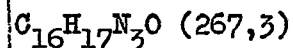
Encontrado: C = 70,90 H = 6,00 N = 16,83

#### Ejemplo 5

5-n-propil-11-metil-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona.

15

El compuesto se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 4 a partir de 11-metil-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-ona y bromuro de n-propilo. P. de f. 98-100°C (a partir de bencina). Rendimiento: 65% de la teoría.



20

Calculado : C = 71,89 H = 6,41 N = 15,72

Encontrado : C = 71,70 H = 6,36 N = 15,65

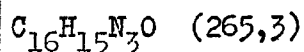
#### Ejemplo 6

5-alil-11-metil-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona.

25

La sustancia se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 4 a partir de 11-metil-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-ona y bromuro de alilo. P. de f. = 89-90°C. (a partir de éster de ácido acético). Rendimiento: 57% de la teoría.

9.9.68.



Calculado : C = 72,43 H = 5,70 N = 15,84

Encontrado: C = 72,70 H = 5,81 N = 16,03

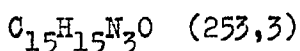
Ejemplo 7

5 5-metil-11-etil-5,11-dihidro-6H-pirido/2,3-b/1,4/benzo-  
diazepin-6-ona.

El compuesto se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 4 a partir de 11-etil-5,11-dihidro-6H-pirido/2,3-b/1,4-benzodiazepin-6-ona y yoduro de metilo.

10 P. de f. = 127-128°C (a partir de éster de ácido acético).

Rendimiento: 58% de la teoría.



Calculado : C = 71,13 H = 5,97 N = 16,59

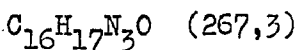
Encontrado : C = 71,40 H = 6,13 N = 16,47

15 Ejemplo 8

5,11-dietil-5,11-dihidro-6H-pirido/2,3-b/1,4/benzodiaze-  
pin-6-ona.

La sustancia se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 4 a partir de 11-etil-5,11-dihidro-6H-pirido/2,3-b/1,4-benzodiazepin-6-ona y yoduro de etilo. P. de f. = 95-97°C (a partir de ciclohexano). Rendimiento: 76% de la teoría.

20



Calculado : C = 71,89 H = 6,41 N = 15,72

25

Encontrado : C = 72,00 H = 6,50 N = 15,80

Ejemplo 9

5-alil-11-etil-5,11-dihidro-6H-pirido/2,3-b/1,4/benzodia-  
zepin-6-ona.

La sustancia se obtiene de la manera descrita en el ejemplo 4 a partir de 11-etil-5,11-dihidro-6H-pirido

30  
9.9.68.



445  
 [2,3-b] [1,4]-benzodiazepin-6-ona y bromuro de alilo, con dioxano absoluto en calidad de disolvente. P. de f. = 135-137°C (a partir de éster de ácido acético). Rendimiento 56% de la teoría.

5

$C_{17}H_{17}N_3O$  (279,3)

Calculado : C = 73,10 H = 6,13 N = 15,04

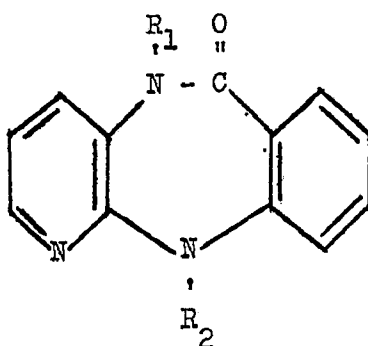
Encontrado : C = 73,20 H = 6,12 N = 14,85

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10

1.- Procedimiento para la preparación de nuevas 5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b] [1,4]benzodiazepin-6-onas sustituidas en posición 11 de la fórmula:



I

15

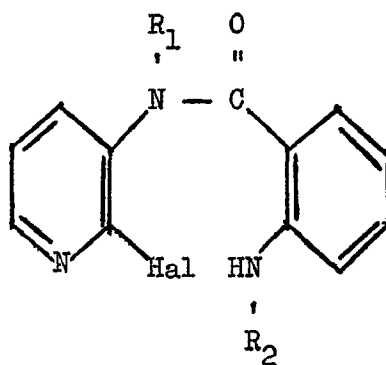
9.9.68.

en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un radical



alcohilo o alquenilo inferior y  $R_2$  significa un radical alcohilo inferior, caracterizado porque se cierra ciclo, por calentamiento hasta temperaturas elevadas, de un compuesto de la fórmula

5



II

en la que  $R_1$  y  $R_2$  poseen los significados antes citados y Hal significa un átomo de halógeno y, caso de que se obtenga un compuesto en el que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, se transforma a éste, en caso deseado, según métodos usuales, pasando por su compuesto de metal alcalino, en un compuesto en el que  $R_1$  significa un radical alcohilo o alquenilo inferior.

10

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el cierre de ciclo se lleva a cabo a temperaturas por encima de 150°C.

15

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el cierre de ciclo se lleva a cabo en un disolvente de alto punto de ebullición y eventualmente en presencia de un catalizador básico.

20

4.- Procedimiento para la preparación de nuevas 5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4]-benzodiazepin-6-

9.9.68.



onas sustituidas en posición 11.

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

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

5

Madrid,

14 SEP 1968

P. A.

Alberto de Elzabeta  
*Alberto de Elzabeta*

G.D.S.  
9.9.68.