

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES

11

NUMERO 468585 10 A1

21

22

FECHA DE PRESENTACION

06.ABR.1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20001.1578

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 26 44 121.4	30-9-76	R.F.A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	462.746

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS PIRIDOBENZODIAZEPINONAS"

71 SOLICITANTE (ES)
DR.KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG (Case 5/697 I. (Verf.2) -DIVI)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
D-7950 Biberach an der Riss, República Federal Alemana.

72 INVENTOR (ES)
Dr. Günther Schmidt, Dr. Sigfrid Püschmann y Dr. Günther Engelhardt.

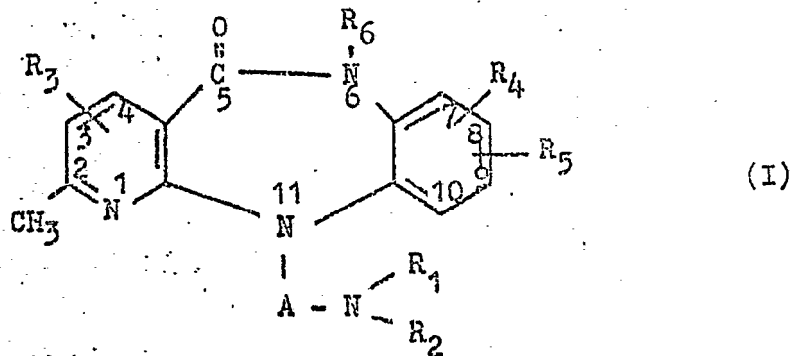
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.-68.535)

1

La invención se refiere a nuevas piridobenzodiazepinonas de la fórmula general I

5



10

a sus sales, fisiológicamente compatibles, con ácidos inorgánicos u orgánicos, a procedimientos para la preparación de estos compuestos y a medicamentos que los contienen.

15

En la DT-OS 24 24 811 se describieron ya piridobenzodiazepinonas de la fórmula general I, las cuales, sin embargo, no están sustituidas en posición 2 con un grupo metilo. Estos compuestos presentan una buena acción bronquiolítica, y algunos también una acción secretolítica bronquial. Se descubrió ahora, sorprendentemente, que los compuestos sustituidos con metilo en posición 2, presentan además de una acción bronquiolítica, una acción secretolítica bronquial esencialmente reforzada y, con ello, constituyen agentes terapéuticos muy valiosos para el tratamiento del asma bronquial.

20

25

En la fórmula general I arriba indicada, R_1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol recto o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, o el grupo bencilo,

30

R_2 significa un grupo alcohol recto o ramificado, con 1 a 6 átomos de carbono, los grupos ciclopentilo, ciclohexilo

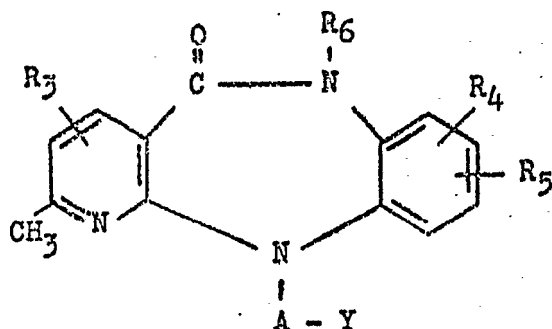
1 o cicloheptilo, pero R_1 y R_2 pueden también formar, junto
 con el átomo de nitrógeno situado entre ellos, los grupos
 pirrolidino, piperidino, hexametilenoimino, morfolino, me-
 5 tilpiperazino, todos los cuales pueden estar además, susti-
 tuídos eventualmente con uno o dos grupos alcohilo de 1 a 3
 átomos de carbono, o con uno o dos grupos metoxi,
 R_3 , R_4 y R_5 , los cuales pueden ser iguales o diferentes en-
 tre sí, significan un átomo de hidrógeno o el grupo metilo,
 R_6 significa un grupo alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono,
 y A significa un grupo alquileno de cadena recta o ramifi-
 10 cada, de 2 a 4 átomos de carbono.

Los grupos alcohilo mencionados para R_1 y R_2 pue-
 den tener, por ejemplo, los siguientes significados: meti-
 lo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, bu-
 15 tilo secundario, butilo terciario, amilo, isoamilo, n-hexi-
 lo.

Las piridobenzodiazepinonas de la fórmula general
 I pueden prepararse de la manera siguiente:

Por reacción de una piridobenzodiazepinona de
 la fórmula general,

20



(II)

25

en la que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y A son como se han definido arri-
 ba, e Y representa un átomo de halógeno, preferentemente
 30 un átomo de cloro, o el grupo tosilo, con una amina de la

1 fórmula general,



en la que R_1 y R_2 poseen los significados arriba indicados.

5 La reacción tiene lugar en un disolvente orgánico indiferente o en un exceso de la amina de la fórmula general III, a temperaturas comprendidas entre -20 y $+80^\circ\text{C}$. Como disolventes indiferentes son adecuados, por ejemplo, xileno, tolueno, dioxano, dimetilformamida y acetona.

10 Los compuestos obtenidos según el modo de procedimiento anterior, de la fórmula general I, en la que R_1 significa el grupo bencilo, pueden transformarse, eventualmente por separación hidrogenolítica del grupo bencilo, en los compuestos de la fórmula general I, en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno. La separación hidrogenolítica del grupo bencilo tiene lugar mediante hidrógeno catalíticamente activado, a temperaturas entre 20 y 100°C , y a una presión de hidrógeno comprendida entre 1 y 100 atmósferas. Como catalizadores son adecuados especialmente, catalizadores de metales nobles, tales como paladio sobre carbón activo.

15

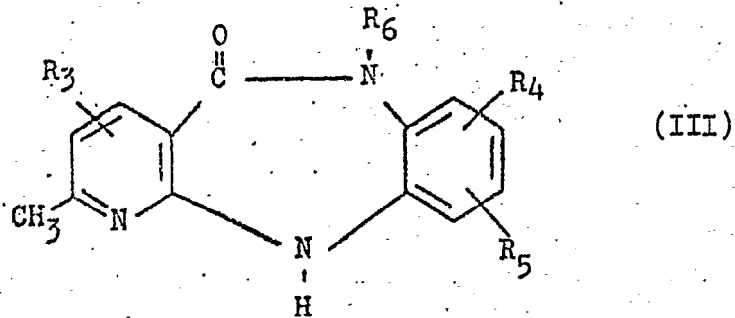
20

Los compuestos de la fórmula general I pueden transformarse, en caso de que se desee, en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos son adecuados, especialmente, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico, y ácido málico.

25

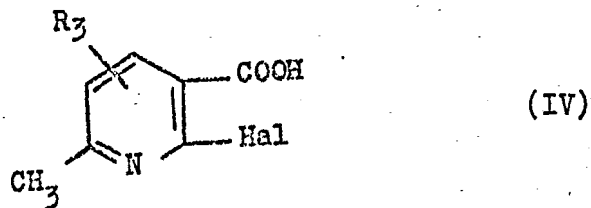
30 Las piridobenzodiazepinonas de la fórmula general

1 II pueden obtenerse por reacción de una piridobenzodiazepinona correspondiente de la fórmula general III,



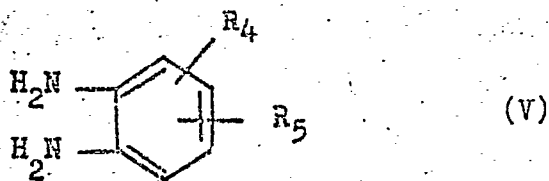
10 en la que R_3 a R_6 son como se han definido arriba, en forma de una sal de metal alcalino, es decir, por ejemplo, en presencia de hidruro sódico o hidróxido sódico, con dihalogenoalcanos, por ejemplo con 1-bromo-3-cloro-propano, preferentemente en presencia de un disolvente inerte, a la temperatura ambiente.

15 Las piridobenzodiazepinonas que sirven como compuestos de partida, de la fórmula general III, pueden obtenerse por reacción de un ácido 2-halógeno-nicotínico de la fórmula general



25 en la que R_3 es como se ha definido arriba, y Hal significa un átomo de halógeno, con una orto-fenilendiamina de la fórmula general

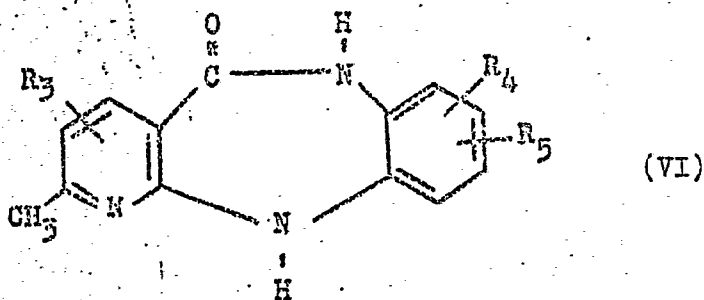
1



5

en la que R_4 y R_5 son como se han definido arriba, a temperaturas superiores a 150°C , eventualmente en presencia de un disolvente inerte y de alto punto de ebullición, tal como tetrahidronaftaleno, dicloro- o tricloro-benceno o glicol, butilglicol o sulfolano y de un gas inerte, formándose primeramente la 6,11-dihidro-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona de la fórmula

10



15

20

la cual, seguidamente, mediante un yoduro de alcoholo en etanol, en presencia de lejía de sosa o con un yoduro de alcoholo en dimetilformamida e hidruro sódico en aceite mineral, por calentamiento hasta reflujo, se transforma en la correspondiente piridobenzodiazepinona de la fórmula II (véase también la memoria de patente alemana número 1 238 479 y 1 251 767).

25

30

Los compuestos de partida de la fórmula general IV se obtienen por saponificación de 2-halógeno-3-ciano-piridinas (preparadas por ejemplo por el método de Jahine, J. prakt. Chemie 316, 337 (1974)), mediante ácidos minera-

1 les concentrados, tales como ácido sulfúrico y ácido nítri-
co.

Los compuestos de partida de la fórmula general III son conocidos por la bibliografía o pueden prepararse en conformidad con métodos conocidos en la bibliografía.

5 Las piridobenzodiazepinonas de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas, siendo, especialmente en pequeñas dosis, agentes secretolíticos bronquiales fuertemente activos. Además, estos compuestos poseen propiedades antiasmáticas terapéuticamente aprovechables, debido a una buena acción bronquiospasmolítica.

Se estudiaron, por ejemplo, las sustancias

A = clorhidrato de 11-(3-dietilaminopropil)-6,11-dihidro-
-2,6-dimetil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-
-ona,

15 B = hidrógenofumarato de 11-(3-dietilaminopropil)-6,11-
-dihidro-2,6,8,9-tetrametil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona,

en relación con su acción secretolítica y toxicidad intravenosa aguda, y se compararon con las siguientes sustancias previamente descritas en la DT-OS 24 24 811:

20 X = clorhidrato de 11-(3-dietilaminopropil)-6,11-dihidro-
-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona;

Y = clorhidrato de 11-[3-(N-etil-N-isopropilamino)-propil]-
-6,11-dihidro-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona, y

25 Z = clorhidrato de 6,11-dihidro-11-(3-diisopropilaminopropil)-6-metil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona.

El ensayo de la toxicidad aguda tuvo lugar con ratones NMRI, de 20 g de peso, de ambos sexos, por aplica

Tabla

Sustancia	Dosis, $\mu\text{g}/\text{kg}$ por vía bu- cal	Modificación porcentual media de la cantidad de secreción	DL ₅₀ en un ratón después de la aplicación intravenosa	
			$\mu\text{g}/\text{kg}$	Límites de toleran- cia con una probabi- lidad de 95%
A	0,05	+ 100	15,4	14,8 - 16,1
	0,005	+ 44		
	0,05	+ 83	9,9	9,3 - 10,4
	0,005	+ 44		
X	0,5	+ 80	62,3	58,1 - 66,8
	0,05	+ 13		
	0,005	+ 0		
Y	0,05	+ 10	30,0	27,3 - 33,0
	0,005	+ 0		
Z	0,05	+ 27	22,6	20,8 - 24,6
	0,005	+ 0		

Los siguientes ejemplos han de ilustrar con más detalle la invención.

1 Los siguientes ejemplos describen la preparación de los productos de partida:

Ejemplo A

5 6,11-dihidro-2,6-dimetil-5H-pirido/2,3-b/1,5/benzodiazepin-5-ona

10 11,3 g (0,05 moles) de 6,11-dihidro-2-metil-5H-pirido-2,3-b/1,5/benzodiazepin-5-ona, (preparada según C.A. 74, 53868 y, 1971) 150 ml de dimetilformamida y 2,8 g de hidruro sódico al 50% en aceite mineral, se agitaron durante una hora a 30°C, bajo nitrógeno. Después, se agregó, gota a gota, una solución de 10,7 g (0,075 moles) de yoduro de metilo en 30 ml de dimetilformamida, agitando. Se calentó durante 3 horas, agitando, en un baño de aceite calentado a 100°C, se concentró a vacío y se agitó el residuo con solución de carbonato sódico. Se filtró con succión, se lavó con agua y se recristalizó en xileno.

15 Punto de fusión: 192 a 194°, rendimiento: 80% del teórico.

20 C H N O (239,3)
14 13 3
Calculado : C 70,28 H 5,47 N 17,56
Encontrado: 70,10 5,50 17,62

Ejemplo B

25 6,11-dihidro-2,6,8,9-tetrametil-5H-pirido/2,3-b/1,5/benzodiazepin-5-ona

30 38 g (0,15 moles) de 6,11-dihidro-2,8,9-trimetil-5H-pirido-2,3-b/1,5/benzodiazepin-5-ona, 300 ml de dimetilformamida y 8,4 g (0,18 moles) de hidruro sódico al 50% en aceite mineral, se agitaron durante 30 minutos a la tem

- 1 peratura ambiente, bajo nitrógeno. Seguidamente se añadió,
gota a gota, una solución de 31,4 g (0,22 moles) de yoduro
de metilo en 50 ml de dimetilformamida y se calentó, con
agitación, durante 2 horas, en un baño de aceite calentado
a 100°C. Se concentró por evaporación a vacío, se añadió
5 hielo y se agitó hasta que cristalizó el residuo inicial-
mente oleoso.

Los cristales se filtraron con succión y se re-
cristalizaron en n-propanol.

Punto de fusión: 217 a 219°C, rendimiento: 65% del teórico.

10	$C_{16}H_{17}N_3O$	(267,3)		
	Calculado:	C 71,89	H 6,41	N 15,72
	Encontrado:	72,05	6,57	15,94

Ejemplo C

15 Acido 2-cloro-4,6-dimetil-nicotínico

- 15 g de 2-cloro-3-ciano-4,6-dimetil-piridina (Jahn-
ne, J. prakt. Chem. 316, 337 (1974)) en 40 ml de ácido sul-
fúrico concentrado y 13 ml de ácido nítrico fumante, se ca-
lentaron con agitación. A 95°C se inició una reacción exo-
20 térmica. Por enfriamiento con agua helada se mantuvo la tem-
peratura a 95-100°C. Después de extinguir a la reacción exo-
térmica, se continuó agitando durante otros 30 minutos a
100°C. Después del enfriamiento, se vertió sobre hielo, y
se ajustó a pH 3-4 con amoníaco. El precipitado que se for-
25 mó fue filtrado con succión, se lavó con agua y se eliminó
el agua, en el separador de agua, por ebullición con tolu-
eno. La sustancia fundía a 159-160°C, después de recristali-
zación en tolueno.

- 30 Rendimiento : 80% del teórico.

1	$C_8H_8ClNO_2$ (185,6)
	Calculado : C 51,77 H 4,34 Cl 19,10 N 7,55
	Encontrado: 51,85 4,36 19,25 7,56

Ejemplo D

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

9,3 g de ácido 2-cloro-4,6-dimetil-nicotínico y 5,41 g de orto-fenilenediamina, se calentaron en 25 ml de butilglicol, con agitación, durante 90 minutos, a 170°C.

10 Seguidamente, se enfrió a 60°C y se vertió sobre hielo. Se ajustó a pH 8 con amoníaco, se le filtró con succión y se lavó con agua. Después de recristalizar en ácido acético acuoso al 70%, se obtuvo el compuesto de arriba, con un punto de fusión de 297-299°C.

15 Rendimiento: 53% del teórico.

	$C_{14}H_{13}NO_3$ (239,3)
	Calculado : C 70,28 H 5,47 N 17,56
	Encontrado: 70,50 5,55 17,75

Ejemplo E

20

6,11-dihidro-2,4,6-trimetil-5H-pirido/2,3-b/1,5/benzodiazepin-5-ona

24 g de 6,11-dihidro-2,4-dimetil-5H-pirido/2,3-b/1,5/benzodiazepin-5-ona, 300 ml de dimetilformamida y 5,7 g de hidruro sódico al 50% en aceite mineral, se agitaron durante una hora bajo nitrógeno. Después, se añadió, gota a gota, una solución de 21,3 g de yoduro de metilo en 50 ml de dimetilformamida. Se agitó durante 3 horas en baño de

30 aceite calentado a 100°C, se concentró por evaporación a

1 vacío y el residuo se agitó con agua. Se filtró con succión, se separó, en una columna de gel de sílice, del derivado 2,4,6,11-tetrametilico formado simultáneamente, y se recristalizó en xileno.

Punto de fusión: 272-273°C, rendimiento: 36% del teórico.

5 $C_{15}H_{15}N_3O$ (253,3)
 Calculado: C 71,13 H 5,97 N 16,59
 Encontrado: 71,40 6,06 16,73

Ejemplo F

10 11-(3-cloropropil)-6,11-dihidro-2,4,6-trimetil-5H-pirido
2,3-b7/1,57benzodiazepin-5-ona.

2,47 g de 6,11-dihidro-2,4,6-trimetil-5H-pirido-
 2,3-b7/1,57benzodiazepin-5-ona se disolvieron en 15 ml de
 dimetilformamida, se mezclaron con 0,76 g de hidruro sódico
 15 co al 50% en aceite mineral, y se agitó durante una hora a
 la temperatura ambiente. Seguidamente se añadieron 1,7 ml
 de 1-bromo-3-cloro-propano y se agitó durante 5 horas a la
 temperatura ambiente. Después de dejar en reposo durante la
 noche, la mezcla de reacción se mezcló con 100 ml de cloruro
 20 de metileno y se lavó tres veces con agua. La fase orgáni-
 ca se secó sobre sulfato sódico y se concentró por evapora-
 ción a vacío a la temperatura ambiente. El residuo crista-
 lino se agitó con una mezcla de 7 ml de cloroformo y 7 ml
 de acetato de etilo y, seguidamente, se filtró con succión.
 25 El contenido del embudo Buchner se recristalizó en etanol
 absoluto. Se obtuvo la 11-(3-cloropropil)-6,11-dihidro-2,4,
 6-trimetil-5H-pirido-2,3-b7/1,57benzodiazepin-5-ona, de pun-
 to de fusión 161-163°C, con un rendimiento de 52% de la teo-
 30 ría.

1	$C_{18}H_{20}ClN_3O$	(329,8)		
	Calculado :	C 65,54	H 6,11	
	Encontrado:	66,0	6,19	

Ejemplo G

5 6,11-dihidro-2,4,8(ó 9)-trimetil-5H-pirido/2,3-b/1,5/benzo-
diazepin-5-ona

93 g de ácido 2-cloro-4,6-dimetil-nicotínico y 61 g de 3,4-diaminotolueno se calentaron en 60 ml de sulfolano, con agitación, en un baño de aceite. Al cabo de un calentamiento durante 20 minutos a 200 a 210°C, se enfrió hasta 100°C y se vertió sobre hielo, con agitación, el contenido del matraz. El producto bruto se agitó con 500 ml de ácido acético al 20%, la porción insoluble se filtró con succión y se recristalizó en ácido acético al 90%, empleando carbón activo. Después de una recristalización adicional en dimetilformamida al 90%, el punto de fusión era de 272 a 276°C.

Rendimiento: 32% del teórico.

20	$C_{15}H_{15}N_3O$	(253,3)		
	Calculado :	C 71,13	H 5,97	N 16,59
	Encontrado:	71,00	5,89	16,75

Ejemplo H

25 6,11-dihidro-2,4,6,8 (ó 9)-tetrametil-5H-pirido/2,3-b/1,5/
benzodiazepin-5-ona

12,7 g de 6,11-dihidro-2,4,8(ó 9)-trimetil-5H-pirido/2,3-b/1,5/benzodiazepin-5-ona, 130 ml de dimetilformamida y 2,4 g de hidruro sódico al 50% en aceite mineral, se agitaron durante 30 minutos, bajo nitrógeno, en un

1. baño de aceite calentado a 60°C. Seguidamente, se añadió, gota a gota, una solución de 8,5 g de yoduro de metilo en 30 ml de dimetilformamida. Se agitó durante una hora en un baño de aceite calentado a 120°C, y se concentró por evaporación a vacío. El residuo se mezcló con agua, se hizo amoniacal, y se extrajo por agitación con cloroformo. Los extractos clorofórmicos reunidos se secaron con sulfato sódico. Después de separar por destilación en cloroformo, el residuo se recristalizó en una mezcla de bencina (punto de ebullición 100-140°C) - xileno (1:1).

5. Punto de fusión: 200-204°C, rendimiento: 65% del teórico.

10. $C_{16}H_{17}N_3O$ (267,3)

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

Encontrado: 71,90 6,42 15,85

Ejemplo I

15

6,11-dihidro-2,4,8,9-tetrametil-5H-pirido/2,3-b/1,5/benzo-diazepin-5-ona

20

52,0 g de ácido 2-cloro-4,6-dimetil-nicotínico y 38,0 g de 4,5-dimetil-orto-fenilendiamina se calentaron en 150 ml de sulfolano, en un baño de aceite calentado a 220°C. Al cabo de 45 minutos, se dejó enfriar hasta 100°C y se vertió sobre hielo. Se neutralizó con amoníaco y, al cabo de varias horas, se filtró con succión el precipitado. Este precipitado se agitó con ácido acético diluido, se filtró con succión después de una agitación durante una hora, y se recristalizó en ácido acético al 80%.

25

Punto de fusión: 264 a 268°C, rendimiento: 34% del teórico.

$C_{16}H_{17}N_3O$ (267,3)

30

17038

1 Calculado : C 71,89 H 6,41 N 15,72
 Encontrado: 72,00 6,52 15,80

Ejemplo J

5 6,11-dihidro-2,4,6,8,9-pentametil-5H-pirido/2,3-b/1,5/benzodiazepin-5-ona

6,7 g de 6,11-dihidro-2,4,8,9-tetrametil-5H-pirido/2,3-b/1,5/benzodiazepin-5-ona, 150 ml de dimetilformamida y 1,4 g de hidruro sódico al 50% en aceite mineral, se agitaron durante 30 minutos a 50°C, bajo nitrógeno. A la 10 temperatura ambiente, se añadió, gota a gota, una solución de 7,1 g de yoduro de metilo en 30 ml de dimetilformamida. Al cabo de un calentamiento durante una hora en un baño de aceite calentado a 120°C, se concentró por evaporación a vacío. El residuo se mezcló con agua, se hizo amoniacal y 15 se extrajo por agitación con cloroformo. Después de separar el compuesto 2,4,6,8,9,11-hexametílico formado simultáneamente, en una columna de gel de sílice, se recristalizó en bencina (punto de ebullición 100-140°C).

Punto de fusión: 225-227°C, rendimiento: 63% del teórico.

20 $C_{17}H_{19}N_3O$ (281,4)
 Calculado: C 72,57 H 6,81 N 14,93
 Encontrado: 72,50 6,80 15,00

Los siguientes ejemplos describen la preparación de los productos finales (empleando una columna de gel de 25 sílice para la purificación, sirvió habitualmente una mezcla de cloroformo + metanol + ciclohexano + amoníaco concentrado, en la proporción de 68:15:15:2, en partes en volumen) :

1 Ejemplo 1

11-(3-dietilaminopropil)-6,11-dihidro-2,6-dimetil-5H-pirido/2,3-b/1,5/benzodiazepin-5-ona

2,5 g de 11-(3-cloropropil)-6,11-dihidro-2,6-dimetil-5H-pirido/2,3-b/1,5/benzodiazepin-5-ona se calentaron a reflujo, durante 12 horas, con 50 ml de dietilamina. La dietilamina se separó por destilación a vacío, y el residuo se disolvió en cloroformo. Esta solución se mezcló con ácido clorhídrico diluido, se agitó por sacudidas y se saturó la fase acuosa con carbonato potásico después de la separación. Entonces, se extrajo por agitación con cloroformo, se secó con sulfato sódico y se concentró por evaporación. El residuo se recristalizó en bencina (punto de ebullición 100 a 140°C).

15 Punto de fusión: 76 - 78°C, rendimiento: 43% del teórico.

El clorhidrato, preparado a partir de la base con ácido clorhídrico en acetonitrilo, fundió a 274-275°C, con descomposición, (recristalizado en etanol).

20 Ejemplo 2

11-(3-dietilaminopropil)-6,11-dihidro-2,4,6-trimetil-5H-pirido/2,3-b/1,5/benzodiazepin-5-ona.

1,0 g de 11-(3-cloropropil)-6,11-dihidro-2,4,6-trimetil-5H-pirido/2,3-b/1,5/benzodiazepin-5-ona se calentaron a reflujo, durante 14 horas, con 30 ml de dietilamina. La dietilamina se separó por destilación a vacío y el residuo se disolvió en cloroformo. Esta solución se mezcló con ácido clorhídrico diluido, se agitó por sacudidas y la fase acuosa se saturó con carbonato potásico, después

1 de la separación. Seguidamente, se extrajo por agitación
 con cloroformo, se secó con sulfato sódico y se concentró
 por evaporación. El residuo se recristalizó en acetonitri-
 lo. Se obtuvo la 11-(3-dietilaminopropil)-6,11-dihidro-
 5 -2,4,6-trimetil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona,
 de punto de fusión 149 a 151°C, con un rendimiento del 35%
 del teórico.

$C_{22}H_{30}N_4O$ (366,5)

Calculado : C 72,10 H 8,25 N 15,29

Encontrado: 72,23 8,34 15,42

10

Ejemplo 3

11-(3-dietilaminopropil)-6,11-dihidro-2,6,8,9-tetrametil-
-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona

15

5,0 g de 11-(3-cloropropil)-6,11-dihidro-2,6,8,9-
 tetrametil-5H-pirido[2,3-b][1,5]benzodiazepin-5-ona se agi-
 taron con 10 ml de dietilamina en 50 ml de dimetilformami-
 da, durante 15 horas a la temperatura ambiente. El disol-
 vente se separó por destilación a vacío, el residuo se di-
 solvió en ácido clorhídrico diluido, se clarificó con car-
 20 bón activo y se filtró. El filtrado se alcalinizó con car-
 bonato potásico y se extrajo con éter y se mezcló con áci-
 do fumárico hasta reacción débilmente ácida. El hidrógeno
 fumarato precipitado se recristalizó en isopropanol.

Punto de fusión: 167 a 169°C, rendimiento: 19% del teórico.

25

Hidrogenofumarato: $C_{27}H_{36}N_4O_5$ (496,6)

Calculado : C 65,30 H 7,31 N 11,28

Encontrado: 65,12 7,20 11,19

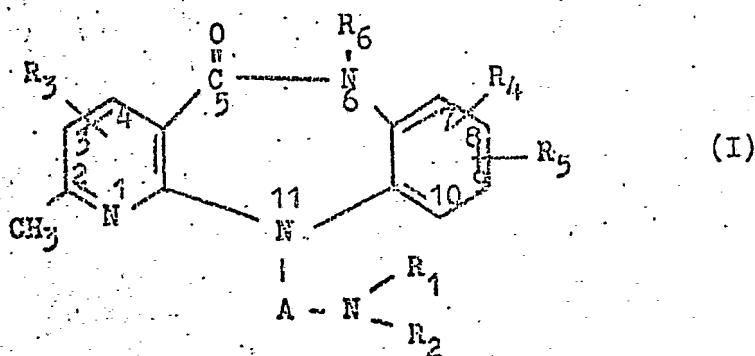
De forma análoga se prepararon todavía los siguientes com-
 30 puestos:

17038

REIVINDICACIONES

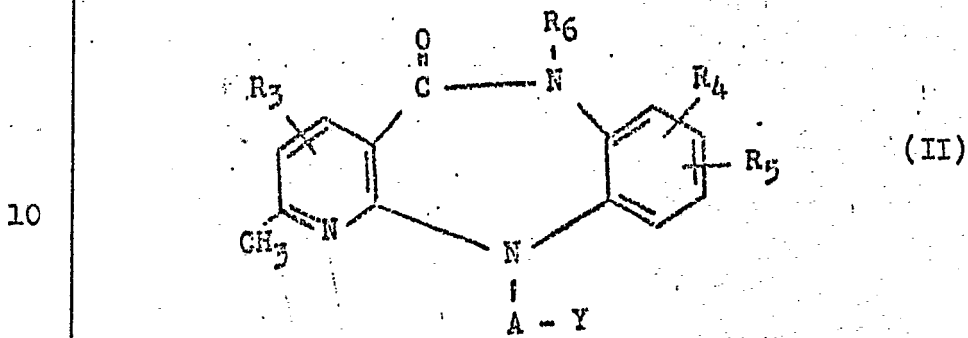
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas piridobenzodiazepinonas de la fórmula general I

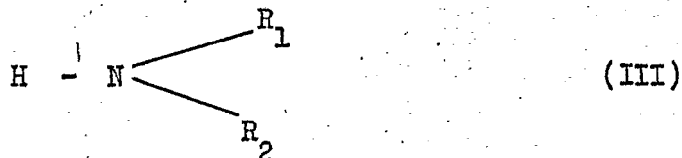


en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o el grupo bencilo; R_2 significa un grupo alcohilo de cadena recta o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono, los grupos ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, pudiendo formar R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno situado entre ellos, también los grupos pirrolidino, piperidino, hexametilenoinimino, morfolino o metilpiperazino, todos los cuales pueden estar sustituidos, además, eventualmente, con uno o dos grupos alcohilo de 1 a 3 átomos de carbono o con uno o dos grupos metoxi; R_3 , R_4 y R_5 , los cuales pueden ser iguales o diferentes entre sí, significan un átomo de hidrógeno o el gru

1 po metilo, R_6 significa un grupo alcohol de 1 a 4 átomos
 6 de carbono, y A significa un grupo alcoholeno, de cadena
 recta o ramificada, de 2 a 4 átomos de carbono, así como de
 sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado
 porque se hace reaccionar una piridobenzodiazepinona de la
 5 fórmula general



15 en la que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y A son como se han definido arriba e Y representa un átomo de halógeno o el grupo tosilo, con una amina de la fórmula general



25 en la que R_1 y R_2 poseen los significados indicados arriba, en un disolvente orgánico indiferente o en un exceso de la amina de la fórmula general III, a temperaturas comprendidas entre -20 y $+80^\circ\text{C}$, y, en el caso de que se forme un compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 significa el grupo bencilo, éste se transforma, en caso de que se desee, seguidamente, por separación hidrogenolítica del grupo bencilo, en un compuesto de la fórmula general I en la que R_1 tiene el significado de un átomo de hidrógeno
 30 y/o un compuesto de la fórmula general I obtenido se trans

1 forma en sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como disolvente indiferente se utilizan xileno, tolueno, dioxano, dimetilformamida y acetona.

5 3ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas piridobenzodiazepinonas.

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

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

10

Madrid, 06. ABR. 1978

P.A.

Oscar de Ezaburu
Por Poder.



15

20

25

30

CR: 17038