

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

ES

11	NUMERO	47026
21		
22	FECHA DE PRESENTACION	29. MAY 1978

AI

PATENTE DE INVENCION

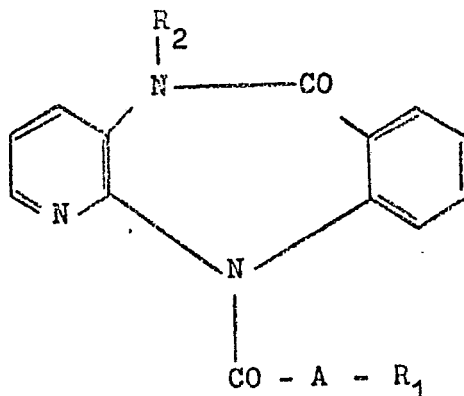
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 27 24 478.6	31.5.77	Rep.Fed.Al.

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

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENZODIAZEPINONA"

71 SOLICITANTE (S)
Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Biberach an der Riss, República Federal Alemana
72 INVENTOR (ES)
Dr. Günther Schmidt y Dr. Mátýàs Leitold
73 TITULAR (ES)
74 REPRESENTANTE
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 68.971)

1 La invención se refiere a nuevos derivados de
5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona
de la fórmula general



I,

así como a sus sales fisiológicamente compatibles con áci-
dos inorgánicos u orgánicos, a un procedimiento para su
preparación, y a medicamentos que constan de uno o varios
15 de los compuestos mencionados y de excipientes y/o sustan-
cias auxiliares usuales.

En la fórmula general anterior I:

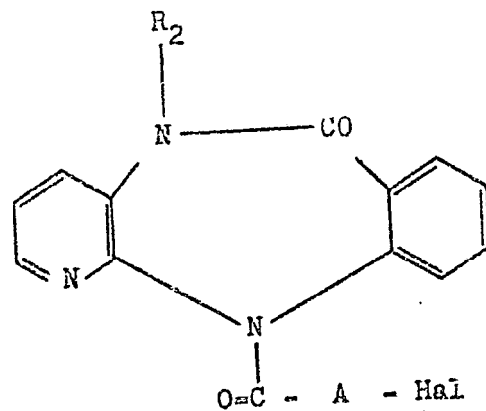
20 R₁ significa el grupo amino libre, ter-butilamino, N-ciclo-
hexil-N-metilamino, dibencilamino, bencilamino, trimeto-
xibencilamino, 1-etil-2-pirrolinidilmetilamino, 1-etil-
3-piperidinilamino, 9-metil-3,9-diazabicyclo[3.3.1]-
nonan-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidro-1-piridilo, 4-bencilpi-
peridino, 1,2,3,6,7,8,9,9a-octahidro-4H-pirazino[1,2-g]
25 pirimidin-1(ó -8)ilo, un grupo 3- ó 4-hidroxipiperidino
o metoxipiperidino, el grupo 1,2,3,4-tetrahidro-2-iso-

- 1 quinolefílo, 3-azaspiro[5.5]undecan-3-ilo, 4-oxopiperidino o su etilencetal, el grupo hexahidro-3-metil-1-pirimidinilo, tiomorfolino o 1-óxido-tiomorfolino, hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-ilo o el grupo 2,6-
- 5 -dimetilmorfolino, el grupo 1,4-diazabicyclo[4.3.0]nonan-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropirid-1-ilo, (1-metilpirrolidin-2-il)etilamino, (1-metilpirrolidin-2-il)metilamino, (1-n-propilpirrolidin-2-il)metilamino, (1-alilpirrolidin-2-il)metilamino, (1-n-butilpirrolidin-2-il)metilamino, (1-bencilpirrolidin-2-il)metilamino, (furan-2-il)metilamino, (tetrahydrofuran-2-il)metilamino, o el grupo N-(1-etilpirrolidin-2-il)metilmetilamino, el grupo (1-etilpirrolidin-3-il)metilamino o el grupo (1-alilpirrolidin-3-il)metilamino,
- 10
- 15 A significa un grupo alcohileno de cadena recta o ramificado con 1 hasta 5 átomos de carbono y
- R₂ significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo o etilo, pudiendo
- 20 R₁ significar sin embargo también el grupo dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, di-isopropilamino, di-n-butilamino, di-isobutilamino, pirrolidino, piperidino, un grupo piperidino sustituido con el grupo metilo o etilo, o el grupo morfolino, si a continuación A
- 25 representa un grupo alcohileno de cadena recta o rami-

1 ficado con 2 hasta 5 átomos de carbono.

Los nuevos compuestos se preparan tal como sigue:

5 Mediante reacción de una 11-halogenoacil-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona de la fórmula general



15 en la que

R_2 y A están definidos como anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno, con una amina de la fórmula general



20 en la que

R_1 posee los significados indicados anteriormente.

25 La reacción se efectúa ventajosamente en un disolvente indiferente, eventualmente con adición de un agente fijador de ácidos, a temperaturas elevadas, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente emplea-

1 do. Como disolventes se emplean preferentemente alcoholes,
tales como etanol, n-propanol, isopropanol, cetonas, tales
como acetona o éteres, tales como dioxano o tetrahidrofu-
5 rano, pero pueden utilizarse también hidrocarburos aromá-
ticos, tales como benceno o tolueno. Es conveniente utili-
zar la amina de la fórmula general III en un exceso sufi-
ciente para fijar el halogenuro de hidrógeno que se libe-
ra; sin embargo, se pueden añadir también otros agentes
fijadores de halogenuro de hidrógeno, por ejemplo carbona-
10 tos de metales alcalinos, bicarbonatos de metales alcali-
nos o aminas orgánicas terciarias, tales como trietilami-
na, piridina o dimetilanilina.

La reacción puede ocurrir con separación de
halogenuro de hidrógeno a través de un compuesto de la
15 fórmula general II, en la que, en lugar del grupo -A-Hal,
se encuentra un grupo alquenileno correspondiente. Se ha-
ce reaccionar a continuación por adición la amina de la
fórmula general III con este grupo alquenileno.

20 Conforme a este modo de reacción pueden prepa-
rarse los compuestos de la fórmula general I también sus-
trayendo primeramente el halogenuro de hidrógeno a un com-
puesto de la fórmula general II, que está disuelto en un
disolvente inerte, por calentamiento preferentemente a
temperatura de reflujo la mezcla de reacción, por medio
25 de un agente fijador de halogenuro de hidrógeno, aislando

1 el compuesto de la fórmula general II, resultante en este
caso, en el que, en lugar de un grupo -A-Hal, está un gru-
po alquenilo, y haciendo reaccionar este compuesto inter-
medio a continuación en un disolvente adecuado con una ami-
5 na de la fórmula general III a temperaturas de hasta el
punto de ebullición de la mezcla de reacción.

Como disolventes en la primera etapa de reacción,
separación del halogenuro de hidrógeno, sirven preferente-
mente éteres de elevado punto de ebullición, tales como
10 dioxano o tetrahidrofurano, pero también hidrocarburos aro-
máticos, tales como benceno o tolueno, como agentes sepa-
radores de halogenuro de hidrógeno sirven por ejemplo car-
bonatos de metales alcalinos, bicarbonatos de metales al-
calinos o aminas orgánicas terciarias, tales como trietil-
15 amina, piridina o dimetilnilina. La reacción del producto
intermedio, resultante de esta manera, con la amina de la
fórmula general III se efectúa en un disolvente, por ejem-
plo en un alcohol, tal como etanol, n-propanol, isopropanol
o en una cetona, tal como acetona, o en un éter, tal como
20 dioxano o tetrahidrofurano, o en un hidrocarburo aromático,
tal como benceno o tolueno.

La preparación de un compuesto de la fórmula ge-
neral I, en la que R_1 representa el grupo amino libre, es
ciertamente posible fundamentalmente según el procedimien-
25 to descrito anteriormente mediante reacción con amoníaco

1 bajo presión en un recipiente cerrado. Sin embargo, es ven-
tajoso en lo que se refiere al tratamiento de la mezcla de
reacción, y para lograr rendimientos satisfactorios, hacer
5 reaccionar un compuesto de la fórmula general II primera-
mente con bencilamina o con un derivado cualquiera de ben-
cilamina, sustituido en el núcleo, y transformar a conti-
nuación el compuesto de bencilamina resultante en este ca-
so según métodos conocidos, por ejemplo mediante hidroge-
nación catalítica, en un compuesto de la fórmula general I,
10 en la que R_1 significa un grupo amino libre.

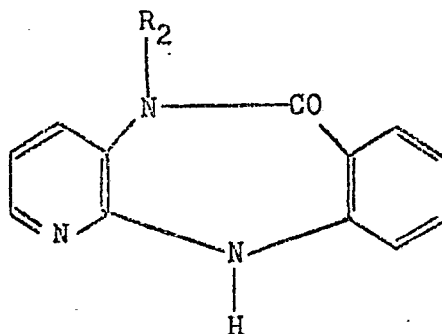
 Los compuestos obtenidos de la fórmula general
I pueden ser transformados mediante reacción con ácidos
inorgánicos u orgánicos según métodos conocidos en sus sa-
les fisiológicamente compatibles. Como ácidos se han mani-
15 festado adecuados, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido
bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido tar-
tárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, áci-
do succínico o ácido oxálico.

 Los compuestos de partida de la fórmula general
20 II pueden prepararse tal como sigue:

 Mediante reacción de una 5,11-dihidro-6H-pirido
[3,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona de la fórmula general

1

5



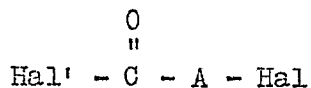
IV,

10

en la que

R_2 está definido tal como anteriormente, con un halogenuro de halógenoacilo de la fórmula general

15



V,

en la que

A está definida tal como anteriormente y Hal y Hal', que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de halógeno, tales como cloro, bromo o yodo. La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente inerte en presencia de un agente fijador de halogenuro de hidrógeno a temperaturas elevadas, preferentemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. Como disolventes pueden emplearse por ejemplo hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, xileno, o éteres, tales como dietiléter, di-

25

- 1 propiléter o preferentemente éteres cíclicos, tales como
dioxano. Como agentes fijadores de halogenuro de hidrógeno
son adecuadas aminas orgánicas terciarias, tales como trie-
5 tilamina, N,N-dimetilanilina, piridina, o también bases
inorgánicas, tales como carbonatos de metales alcalinos o
bicarbonatos de metales alcalinos. El tratamiento de la
mezcla de reacción se efectúa de manera usual, y los rendi-
mientos ascienden hasta 90% de la teoría. Los compuestos
de halógenoacilo de la fórmula general II formados son la
10 mayor parte de las veces sustancias bien cristalizables,
que incluso sin purificación adicional pueden emplearse co-
mo productos brutos para la reacción ulterior. Se obtuvie-
ron por ejemplo mediante reacción del compuesto correspon-
diente de la fórmula general II
- 15 a) con cloruro de 2-cloropropionilo en dioxano como disol-
vente, la 11-(2-cloropropionil)-5,11-dihidro-6H-pirido-
[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona, punto de fusión
215 hasta 218°C (en etanol)
- y
- 20 la 11-(2-cloropropionil)-5-metil-5,11-dihidro-6H-pirido-
[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona, punto de fusión 210
hasta 212°C (en acetonitrilo),
con cloruro de 3-cloropropionilo en dioxano como disol-
vente la
- 25 11-(3-cloropropionil)-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b] -

- 1 $\text{[1,4]benzodiazepin-6-ona}$, punto de fusión 216 hasta 218°C (descomposición);
- b) con cloruro de 4-clorobutirilo en xileno como disolvente, la 11-(4-clorobutiril)-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b]
- 5 $\text{[1,4]benzodiazepin-6-ona}$, punto de fusión 205 hasta 207°C (en acetato de etilo)
- c) con cloruro de 5-clorovalerilo en xileno, la 11-(5-clorovaleril)-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] - $\text{[1,4]benzodiazepin-6-ona}$, punto de fusión 170 hasta 172°C (en n-propanol) y
- 10 con cloruro de 6-clorocaproilo en xileno, la 11-(6-clorocaproil)-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] - $\text{[1,4]benzodiazepin-6-ona}$, punto de fusión 128 hasta 130°C (descomposición).

15 A partir de las 11-(halogenoacil)-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] - $\text{[1,4]benzodiazepin-6-onas}$ así obtenidas se obtienen fácilmente, tal como se ha expuesto ya anteriormente, los productos intermedios, que contienen en posición 11 un grupo alquenilacilo, para la reacción ulterior con una amina de la fórmula general III. Así, por ejemplo, a partir de la 11-(3-cloropropionil)-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] - $\text{[1,4]benzodiazepin-6-ona}$ en dioxano como disolvente se obtiene después de llevar a ebullición a temperatura de reflujo durante una hora en presencia de un exceso de trietilamina con buen rendimiento la

20

25

1 11-(acriloil)-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzo
diazepin-6-ona de punto de fusión $> 235^{\circ}\text{C}$ (descomposición)
(en acetonitrilo) (véase memoria de patente alemana
1 936 670).

5 Los compuestos de la fórmula general IV son co-
nocidos por la bibliografía (véase memoria de patente ale-
mana 1 179 943 y 1 204 680).

10 Los nuevos compuestos y sus sales tienen propie-
dades terapéuticas valiosas, especialmente actúan inhibien-
do úlceras y secreciones.

Se investigaron las sustancias

11- $\left\{ \left[(1\text{-etil-2-pirrolidinil)metilamino} \right] \text{acetil} \right\}$ -5,11-
-dihidro-5-metil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-
-6-ona = A,

15 5,11-dihidro-11- $\left[(4\text{-metoxipiperidino)acetil} \right]$ -6H-pirido
[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona = B,

5,11-dihidro-11- $\left[3\text{-(2-metilpiperidino)propionil} \right]$ -6H-pi-
rido [2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona = C,

20 5,11-dihidro-11-(3-piperidinopropionil)-6H-pirido-[2,3-b]
[1,4]benzodiazepin-6-ona = D,

5,11-dihidro-11-(4-pirrolidino-butiril)-6H-pirido[2,3-b]
[1,4]benzodiazepin-6-ona = E,

25 en lo que se refiere a su efecto inhibitor sobre la for-

1 mación de úlceras de stress en ratas y en lo que se refiere a su efecto espasmolítico, referido a atropina, teniendo en cuenta la toxicidad aguda.

5 El efecto inhibitor sobre la formación de úlceras de stress en ratas se investigó según el método de K. Takagi y S. Okabe. Jap. Journ. Pharmac. 18, páginas 9 hasta 18 (1968). Ratas hembras alimentadas con pienso, con un peso corporal comprendido entre 220 y 260 g, fueron colocadas individualmente en pequeñas jaulas de alambre y a 10 continuación fueron introducidas verticalmente en un baño de agua, que se mantuvo constante a una temperatura de 23°C, durante 16 horas de tal manera que sólo sobresalían la cabeza y el esternón por encima de la superficie del agua. Las sustancias activas fueron administradas por vía 15 peroral a los animales aproximadamente 5 hasta 10 minutos antes. Por cada sustancia se emplearon cinco animales. Los animales testigo recibieron de igual manera 1 ml de una solución fisiológica al 0,9% de sal común o 1 ml de una solución al 1% de tilosa. Después de 18 horas las ratas fueron 20 muertas por medio de una sobredosis de cloroetilo, se retiró el estómago, se seccionó a lo largo de la curvatura grande y se distendió sobre un disco de corcho. La evaluación se efectuó según el procedimiento de Marazzi-Uberti y Turba descrito en Med. Exp., 4, páginas 284 hasta 292 25 (1961), y según el procedimiento indicado por Takagi y

1 Okabe en la cita bibliográfica mencionado anteriormente.

5 El efecto espasmolítico se determinó in vitro en el colon de cobayas en la disposición de ensayo según R. Magnus, Pflügers Archiv, 102, página 123 (1904). Para la generación de convulsiones sirvió acetilcolina, como sustancia comparativa sulfato de atropina. El agente espástico se añadió un minuto antes de la adición del agente espasmolítico, el tiempo de acción del agente espasmolítico ascendió a 1 minuto. Pudo observarse también en ratas que los efectos secundarios del tipo de la atropina, tales como inhibición de la secreción de saliva, en el caso de las sustancias A hasta E faltan totalmente o están reducidos claramente.

10

15 La toxicidad aguda se determinó después de administración por vía peroral de las sustancias activas a ratones blancos, en ayunas, de 18 hasta 20 g de peso corporal. El tiempo de observación ascendió a 14 días.

La tabla siguiente contiene los valores hallados:

20

25

1	Sustancia	Inhibición de úlcera en % (rata) después de administración por vía peroral de			Espasmólisis (acetilcolina) referida a atropina = 1	DL ₅₀ por vía peroral mg/kg de ratón
		50	25 mg/kg	12,5		
5	A	95	90	90	1/250	~ 1500 №
	B	89	79	53	1/125	> 1000 №№
	C	95	84	79	1/50	> 1000 №№№
	D	84	69	58	1/125	~ 2000 №№№№
10	E	79	58	18	1/190	> 1500 №№№№№

№ con 1500 mg/kg murieron dos de 4 animales

№№ con 1000 mg/kg murieron dos de 5 animales

№№№ con 1000 mg/kg murió uno de 5 animales

15 №№№№ con 2000 mg/kg murieron tres de 5 animales

№№№№№ con 1500 mg/kg murió uno de 6 animales

20 El efecto espasmolítico de las sustancias A hasta E es significativamente más débil en comparación con el del sulfato de atropina, y además de ello también los efectos secundarios del tipo de la atropina.

Los ejemplos siguientes sirven para explicar más detalladamente la invención.

Ejemplo 1

25

11- { [(1-etil-2-pirrolidinil)metilamino] acetil } -5, 11-dihidro-5-metil-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-ona

1 9,0 g de 11-cloroacetil-5,11-dihidro-5-metil-
-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona, 3,5 g de
5 carbonato de sodio y 4 g de 1-etil-2-amino-metil-pirrolidina se pusieron en ebullición a reflujo durante 1,5 horas en 100 ml de etanol. Se filtró con succión en caliente, el filtrado se concentró a sequedad por evaporación y el residuo se recristalizó en acetonitrilo y a continuación en acetato de etilo. Punto de fusión = 169 hasta 171°C.

10 Rendimiento: 48% de la teoría
diclorhidrato: Punto de fusión = 196 hasta 198°C (en etanol)

Ejemplo 2

15 5,11-dihidro-[4-metoxipiperidino]acetil-7-6H-pirido-
[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona

20 5,8 g de 11-cloroacetil-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b]-
[1,4]benzodiazepin-6-ona y 15 ml de 4-metoxipiperidina se pusieron en ebullición a reflujo durante 15 horas en 200 ml de benceno. Se filtró con succión en caliente, el disolvente se separó por destilación y el residuo se recristalizó en isopropanol.

Punto de fusión = 219 hasta 220°C

Rendimiento: 55% de la teoría

25 Ejemplo 3

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

5 6 g de 11-cloroacetil-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b]-
[1,4]benzodiazepin-6-ona, 4,2 g de dibencilamina y 2,1
g de trietilamina se calentaron a reflujo durante 15 horas
en 100 ml de dioxano absoluto. Después de enfriar se sepa-
ró el clorhidrato de trietilamina formado y el filtrado se
concentró a sequedad por evaporación en vacío. El residuo
se recristalizó dos veces en etanol.

10 Punto de fusión = 187 hasta 189°C

Rendimiento: 60% de la teoría.

Ejemplo 4

15 5,11-dihidro-11-[3-(2-metilpiperidino)propionil]-6H-pi-
rido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona

20 16 g de 11-(3-cloropropionil)-5,11-dihidro-6H-pirido-
[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona se pusieron en ebulli-
ción a reflujo durante 1 hora en 200 ml de isopropanol des-
pués de adición de 20 ml de 2-metilpiperidina, y se con-
centraron a sequedad por evaporación en vacío. El residuo
se mezcló con agua, se hizo amoniacal y se extrajo por
agitación con cloroformo. El residuo del extracto en cloro-
formo se purificó sobre una columna de gel de sílice. El
eluato se concentró por evaporación en vacío y el residuo
se recristalizó en isopropanol.

25 Punto de fusión = 197 hasta 199°C (con descomposición)

1 Rendimiento: 65% de la teoría.

Ejemplo 5

5,11-dihidro-11-(3-piperidinopropionil)-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-ona

5 4,9 g de 11-acriloil-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-ona se calentaron a reflujo durante 2 horas en 150 ml de dioxano después de adición de 15 ml de piperidina. El disolvente y la amina en exceso se separaron a continuación por destilación en vacío, y el residuo se recristalizó en n-propanol.

10

Punto de fusión = 230°C (con descomposición)

Rendimiento: 72% de la teoría.

Ejemplo 6

15

11-[3-(bencilamino)propionil] 5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-ona

20

6,0 g de 11-(3-cloropropionil)-5,11-dihidro-6H-pirido [2,3-b] [1,4] benzodiazepin-6-ona, 2,3 g de carbonato de sodio y 4,4 g de bencilamina se pusieron en ebullición a reflujo durante 4 horas en 80 ml de etanol. Se filtró con succión en caliente, el alcohol se separó por destilación y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice. El eluato concentrado por evaporación se recristalizó dos veces en n-propanol.

25

Punto de fusión = 155 hasta 158°C.

1 Rendimiento: 41% de la teoría.

Ejemplo 7

11-(3-aminopropionil)-5-11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4] benzodiazepin-6-ona

5 16,4 g de 11-[3-bencilamino)propionil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona (preparada según el ejemplo 6) se hidrogenaron con 3 g de paladio-carbón en 300 ml de etanol absoluto durante 7 horas a 70°C y 5 atmósferas. Se filtró con succión del catalizador, el alcohol se separó por destilación y el residuo se purificó sobre una columna. Después de concentrar el eluato por evaporación, el residuo se recristalizó en etanol.

10 Punto de fusión = 198 hasta 200°C.

Rendimiento: 37% de la teoría.

15

Ejemplo 8

Clorhidrato de 11-[4-(dietilamino)butiril]-5,11-dihidro-5-metil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona

20 4,3 g de 11-(4-clorobutiril)-5,11-dihidro-5-metil-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona y 1,9 g de dietilamina se dejaron reposar en 70 ml de dimetilformamida durante 3 semanas a temperatura ambiente. A continuación se concentró a sequedad por evaporación en vacío y el residuo se recristalizó en isopropanol. Se obtuvo el clorhidrato de punto de fusión = 233 hasta 235°C.

n25

16058

1 Rendimiento: 54% de la teoría.

Ejemplo 9

5,11-dihidro-11-(4-pirrolidino-butiril)-6H-pirido[2,3-b]
[1,4]benzodiazepin-6-ona

5 5,5 g de 11-(4-clorobutiril)-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b]
[1,4]benzodiazepin-6-ona, 1,4 g de pirrolidina y 2,1 g
de carbonato de sodio se calentaron a reflujo durante 10
horas en una mezcla de 80 ml de etanol absoluto y de 20
10 ml de dioxano absoluto. Se filtró con succión en caliente,
el filtrado se concentró a sequedad por evaporación en
vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de
sílice. El eluato se concentró a sequedad por evaporación
y el residuo se recristalizó en acetonitrilo.

15 Punto de fusión = 163 hasta 165°C.

Rendimiento: 55% de la teoría.

Ejemplo 10

11-[1-etil-3-piperidil]aminoacetil]-5,11-dihidro-6H-pi-
rido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona

20 7,2 g de 11-cloroacetil-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b]
[1,4]benzodiazepin-6-ona, 2,8 g de carbonato de sodio
y 3,8 g de 1-etil-3-aminopiperidina se calentaron a refluj
jo durante 5 horas en 100 ml de etanol. Se filtró con suc-
ción en caliente, el filtrado se concentró a sequedad por
25 evaporación y el residuo se purificó sobre una columna de

1 gel de sílice. El eluato concentrado por evaporación se re-
cristalizó en acetato de etilo.

Punto de fusión = 147 hasta 148°C

Rendimiento: 58% de la teoría.

5 Ejemplo 11

Diclorhidrato de 5,11-dihidro-11- $\left[\begin{array}{l} \text{hexahidro-4-metil-1H-} \\ \text{-1,4-diazepin-1-il)acetil} \end{array} \right]$ -6H-pirido $\left[\begin{array}{l} \text{-2,3-b} \end{array} \right]$ $\left[\begin{array}{l} \text{-1,4} \end{array} \right]$ ben-
zodiazepin-6-ona

10 8,6 g de 11-cloroacetil-5,11-dihidro-6H-pirido $\left[\begin{array}{l} \text{-2,3-b} \end{array} \right]$
 $\left[\begin{array}{l} \text{-1,4} \end{array} \right]$ benzodiazepin-6-ona, 3,5 g de carbonato de sodio y
4,5 g de hexahidro-1-metil-1H-1,4-diazepina se pusieron
en ebullición a reflujo durante 2,5 horas en 100 ml de eta-
nol. Se filtró con succión en caliente, el alcohol se se-
paró por destilación y el residuo se trituró con dioxano.
15 Los cristales separados se disolvieron en etanol y median-
te adición de ácido clorhídrico concentrado se transforma-
ron en el diclorhidrato. Después de recristalización en
etanol al 94%,

20 punto de fusión = 241 hasta 243°C (con descomposición)

Rendimiento: 47% de la teoría.

Ejemplo 12

5,11-dihidro-11-(5-pirrolidino-valeril)-6H-pirido $\left[\begin{array}{l} \text{-2,3-b} \end{array} \right]$
 $\left[\begin{array}{l} \text{-1,4} \end{array} \right]$ benzodiazepin-6-ona

25 4,5 g de 11-(5-clorovaleril)-5,11-dihidro-6H-pirido $\left[\begin{array}{l} \text{-2,3-b} \end{array} \right]$

1 $\lceil 1,4 \rceil$ benzodiazepin-6-ona y 10 ml de pirrolidina se calentaron a reflujo durante 12 horas en 100 ml de etanol. El alcohol se separó por destilación, el residuo se disolvió en cloroformo/agua, la fase orgánica se concentró a sequedad por evaporación y el residuo se recristalizó en acetato de etilo.

Punto de fusión = 157 hasta 159°C

Rendimiento: 45% de la teoría.

10 La purificación mediante cromatografía en columna de los productos brutos se efectuó en los ejemplos correspondientes sobre columnas de gel de sílice empleando una mezcla de cloroformo, metanol, ciclohexano y amoníaco concentrado en la proporción de 68:15:15:2 como disolvente y agente eluyente.

15 Ejemplo 13.

11- { $\lceil 1$ -bencil-2-pirrolidinil)metilamino \lceil acetil \rceil -5, 11-dihidro-5-metil-6H-pirido $\lceil 2,3-b \rceil \lceil 1,4 \rceil$ benzodiazepin-6-ona

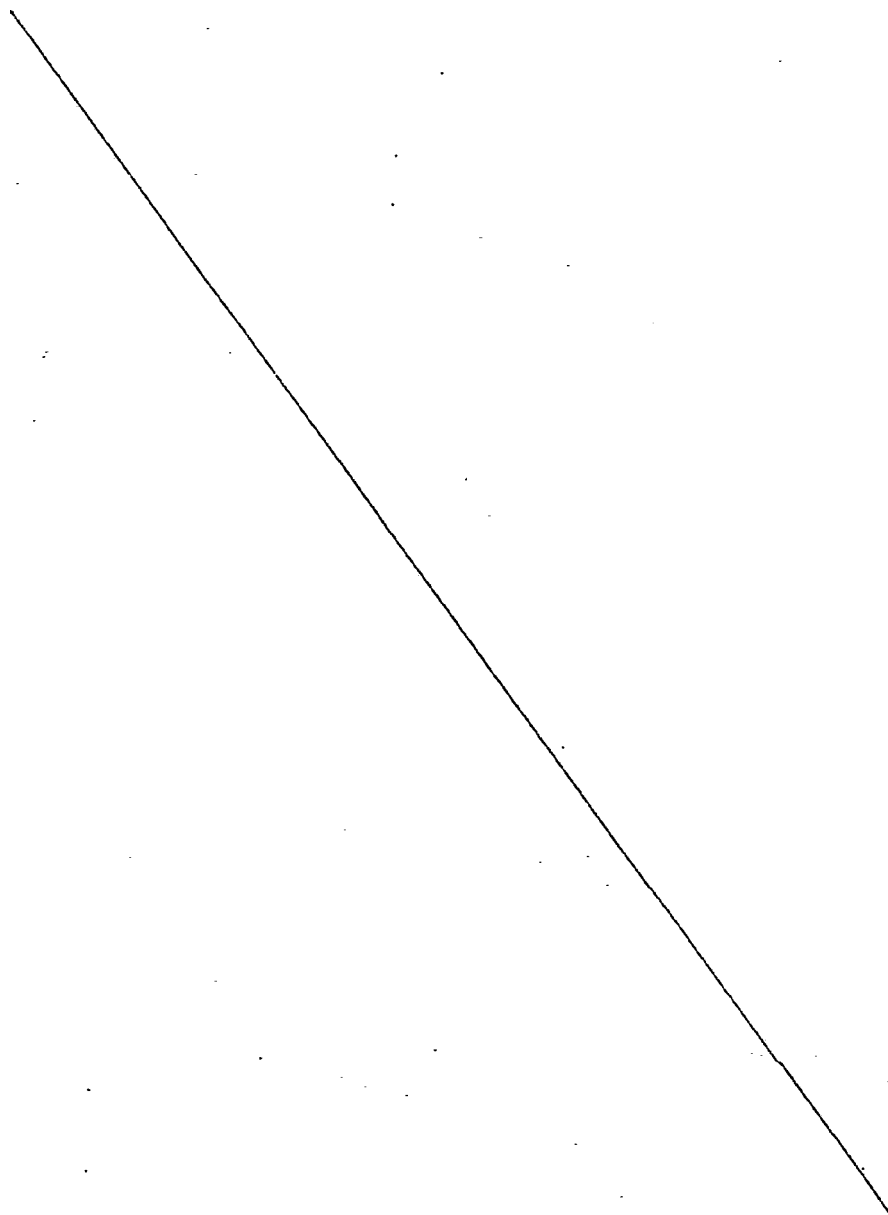
20 14,3 g de 11-cloroacetil-5,11-dihidro-5-metil-6H-pirido $\lceil 2,3-b \rceil \lceil 1,4 \rceil$ benzodiazepin-6-ona, 5,3 g de carbonato de sodio y 11,4 g de 2-aminometil-1-bencil-pirrolidina se pusieron en ebullición a reflujo durante 2 horas en 300 ml de dioxano absoluto: Se filtró con succión en caliente, el dioxano se separó por destilación y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice. El eluato

1


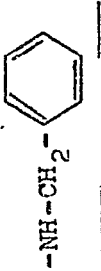
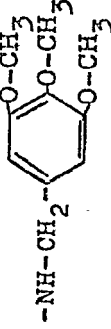
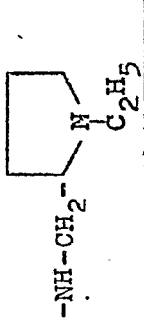
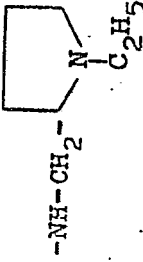
concentrado por evaporación se recristalizó dos veces en éster etílico de ácido acético.

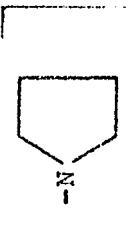
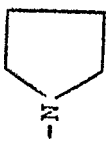
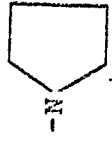
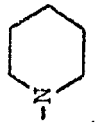
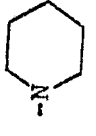
Punto de fusión = 123 hasta 124°C.


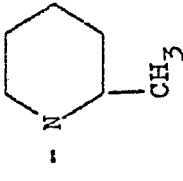
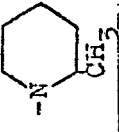
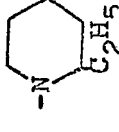
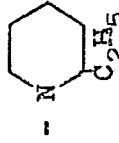
Rendimiento: 47% de la teoría.

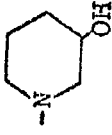
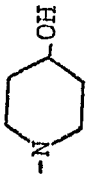
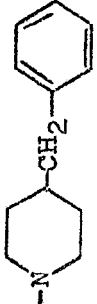

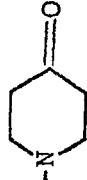



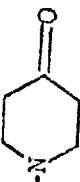




Ejemplo	R ₁	R ₂	A	punto de fusión (recristalizado en)	Rendimiento %	preparado según el ejemplo
14	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	$-(\text{CH}_2)_3-$	Clorhidrato: Punto de fusión= 207-209°C (descomposición) (Acetonitrilo)	48	8
15	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	CH ₃	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	Clorhidrato: Punto de fusión = 230-232°C (Etenol/isopropanol)	39	2
16	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	H	$-(\text{CH}_2)_3-$	Clorhidrato: Punto de fusión = 209-211°C (acetónitrilo)	44	8
17	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagup \\ \text{CH}_2-\text{CH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2-\text{CH} \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2-\text{CH} \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃	$-(\text{CH}_2)_3-$	Punto de fusión= 145-147°C (ciclohexano)	30	3
18	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{-NH-O-CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	$-\text{CH}_2-$	Punto de fusión= 198-200°C (acetato de etilo/cloroformo)	37	6




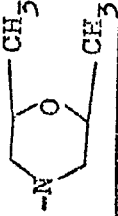

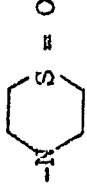
Ejemplo	R ₁	R ₂	A	punto de fusión (recristalizado en)	Rendimiento %	Preparación según el ejemplo
19		H	-CH ₂ -	Punto de fusión= 213-215°C (isopropanol)	63	2
20		H	-CH ₂ -	Punto de fusión= 170-174°C (Acetonitrilo)	35	6
21		H	-CH ₂ -	Punto de fusión= 198-200°C (descomposición) (n-propanol)	36	6
22		H	-CH ₂ -	Punto de fusión= 173-174°C (isopropanol)	79	6
23		H	-CH ₂ -CH ₂ -	Punto de fusión= 140-143°C (acetato de etilo)	48	6

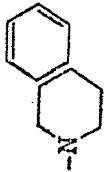

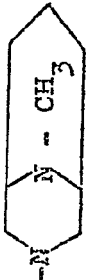
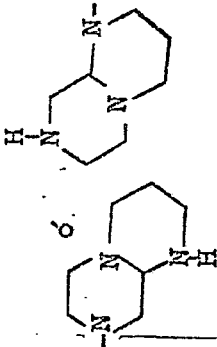
Ejemplo	R ₁	R ₂	A	Punto de fusión (recristalizado en)	Rendimiento %	Preparado según el ejemplo
24		H	-CH ₂ -CH ₂ -	Punto de fusión= 204-207°C (descomposición) (acetoni trilo)	83	4
25		CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	Punto de fusión= 155-156°C (xileno)	88	4
26		CH ₃	-(CH ₂) ₃ -	Punto de fusión= 122-123°C (acetato de butilo)	21	3
27		CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	Punto de fusión= 160-162°C (xileno)	53	4
28		H	-(CH ₂) ₃ -	Punto de fusión= 157-158°C (acetoni trilo)	33	3

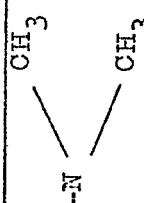
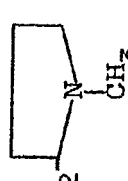
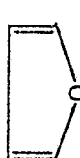
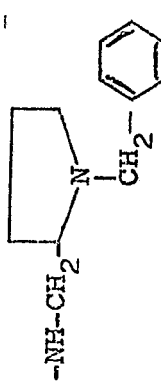

Ejemplo	R ₁	R ₂	A	Punto de fusión (recristalizado en)	Rendimiento %	Preparado se- gún el ejemplo
29		CH ₃	-(CH ₂) ₃ -	Punto de fusión= 124-125°C (isopropanol)	26	3
30		CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	Punto de fusión= 104-106°C (isopropanol) Clorhidrato: Punto de fusión= 260-262°C (metanol/etanol)	90	4
31		H	-(CH ₂) ₃ -	Punto de fusión= 174-175°C (acetoneitrilo)	29	8
32		H	-CH ₂ -CH ₂ -	Punto de fusión= 185-187°C (descomposición) (acetoneitrilo)	78	4
33		CH ₃	-CH ₂ -CH ₂	Punto de fusión= 115-116°C (ciclohexano)	53	4

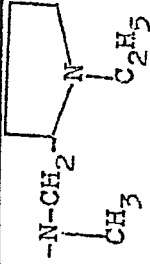
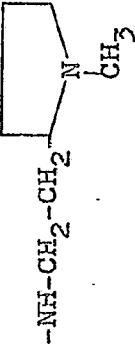
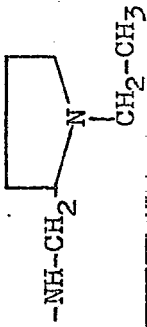
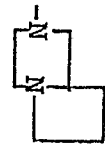
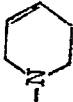
Ejemplo	R ₁	R ₂	A	Punto de fusión (recristalizado en)	Rendimiento %	Preparado según el ejemplo
34		H	-CH ₂ -	Punto de fusión= 218-219°C (etanol/éter)	63	2
35		H	-CH ₂ -	Punto de fusión= 247-248°C (etanol/éter)	54	2
36		H	-CH ₂ -	Punto de fusión= 228-230°C (etanol)	60	6
37		H	-CH ₂ -	Punto de fusión= 216-218°C (acetone/trilo)	59	2
38		H	-CH ₂ -	Punto de fusión= 223-225°C (descomposición) (etanol)	43	6


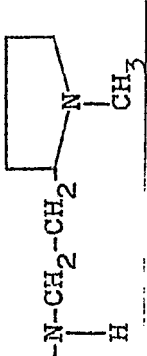
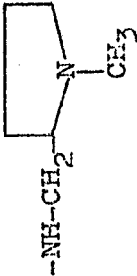
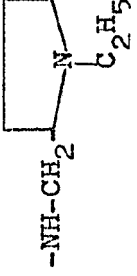
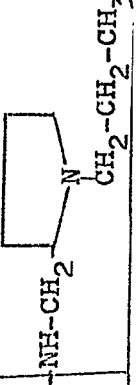
Ejemplo	R ₁	R ₂	A	Punto de fusión (recristalizado en)	Rendimiento %	Preparado según el ejemplo
39		CH ₃	-CH ₂ -	Punto de fusión= 177-178°C (isopropanol)	39	6
40		H	-CH ₂ -CH ₂	Punto de fusión= 210-212°C (descomposición) (etanol)	24	6
41		H	-CH ₂ -	Punto de fusión= 219-221°C (isopropanol)	72	6
42		CH ₃	-OH ₂ -	Punto de fusión= 191-192°C (etanol)	83	6
43		H	-CH ₂ -CH ₂	Punto de fusión= 228-230°C (etanol)	18	2
44		H	-(CH ₂) ₃ -	Punto de fusión= 138-140°C (acetato de etilo)	27	6

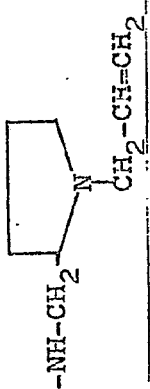
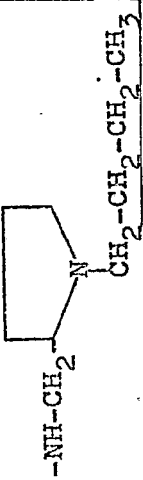
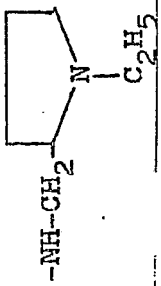

Ejemplo	R ₁	R ₂	A	Punto de fusión (recristalizado en)	Rendimiento %	Preparado se- gún el ejem- plo
45		H	-CH ₂ -	Punto de fusión= 217-219°C (isopropanol)	58	6
46		H	-CH ₂ -CH ₂	Punto de fusión= 208-210°C (descomposición) (acetónitrilo)	85	4
47		CH ₃	-CH ₂ -CH ₂	Punto de fusión= 200-202°C (xileno)	55	4
48		H	-CH ₂ -	Punto de fusión= 262-264°C (isopropanol)	51	4
49		H	-CH ₂ -	Punto de fusión= 246-248°C (n-propanol)	62	6
50		H	-CH ₂ -	Punto de fusión= 245-246°C (n-propanol)	59	6

Ejemplo	R ₁	R ₂	A	Punto de fusión (recristalizado en)	Rendimiento %	Preparado según el ejemplo
51		H	-CH ₂ -	Punto de fusión= 210-211°C (isopropanol)	72	2
52		H	-CH ₂ -	Punto de fusión= 214-216°C (isopropanol)	45	6
53		H	-CH ₂ -	Punto de fusión= 237-240°C (descomposición) (isopropanol)	57	6
54		H	-CH ₂ -	Punto de fusión= 237-239°C (etanol)	46	6

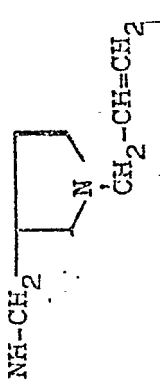
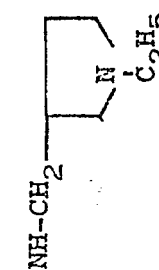
Ejemplo	R ₁	R ₂	A	Punto de fusión (recristalizado en)	Rendimiento %	Preparado según el ejemplo
55		CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	Clorhidrato: Punto de fusión= 220-221°C (acetoniitrilo)	47	3
56		H	-CH ₂ -	168-170°C (éster etílico de ácido acético)	49	6
57		H	-CH ₂ -	181-183°C (etanol)	50	1
58		H	-CH ₂ -	179-180°C (etanol)	30	13
59		H	-CH ₂ -	169-171°C (acetoniitrilo)	51	5

Ejemplo	R ₁	R ₂	A	Punto de fusión (recristalizado en)	Rendimiento %	Preparado según el ejemplo
60		H	-CH ₂ -	143-145°C (Ciclohexano/ éster etílico de ácido acético)	43	13
61		H	-CH ₂ -	154-156°C (acetato de bu- tilo)	31	13
62		CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	84-86°C (ciclohexano/ éster etílico de ácido acé- tico)	49	13
63		H	-CH ₂ -	219-221°C (isopropanol)	63	1
64		CH ₃	-CH ₂ -	162-163°C (isopropanol)	81	1

Ejemplo	R ₁	R ₂	A	Punto de fusión (recristalizado en)	Rendimiento %	Preparado según el ejemplo
65		H	-CH ₂ -CH ₂ -	207-209°C (etanol)	65	1
66		CH ₃	-CH ₂ -	141-144°C (éster etílico de ácido acéti co)	32	1
67		CH ₃	-CH ₂ -	179-181°C (isopropanol)	54	1
68		C ₂ H ₅	-CH ₂ -	119-120°C (acetónitrilo)	46	1
69		CH ₃	-CH ₂ -	147-148°C (éster etílico de ácido acético)	52	1

Ejemplo	R ₁	R ₂	A	Punto de fusión (recristalizado en)	Rendimiento %	Preparado según el ejemplo
70	-NH-CH_2 	CH ₃	-CH ₂ -	123-125°C (éster etílico de ácido acético/ci- clohexano)	45	6
71	-NH-CH_2 	CH ₃	-CH ₂ -	64-67°C (éster etílico de ácido acético/ci- clohexano)	34	6
72	-NH-CH_2 	CH ₃	-(CH ₂) ₅	Bromhidrato 186-188°C (isopropanol/etanol)	50	5
73		H	-(CH ₂) ₅	140-142°C (éster etílico de ácido acético)	58	5

Ejemplo	R ₁	R ₂	A	Punto de fusión (recristalizado en)	Rendimiento	Preparado según el ejemplo
74	$\text{NH-CH}_2 \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	H	-CH ₂ -	150-152°C (acetónitrilo)	41	6
75	$\text{NH-CH}_2 \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$	H	-CH ₂ -	126-128°C (éster etílico de ácido acéti co/ciclohexano)	35	6
76	$\text{NH-CH}_2 \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array} \text{C}_2\text{H}_5$	CH ₃	-CH ₂ -	97-100°C (Diétiléter)	41	6
77	$\text{NH-CH}_2 \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	H	-CH ₂ -	114-116°C (acetato. de butilo)	31	6

Ejemplo	R ₁	R ₂	A	Punto de fusión (recristalizado en)	Rendimiento	Preparado según el ejemplo
78		CH ₃	-CH ₂ -	78-81°C (Diétiléter)	27	6
79		H	-CH ₂ -	86-88°C (diétiléter)	32	6

1 Los compuestos de la fórmula general I y sus sa-
les pueden incorporarse de manera conocida en sí en las
formas de preparación farmacéuticas usuales, por ejemplo
en soluciones, supositorios, tabletas o preparados de té.
5 La dosis individual asciende para adultos en el caso de
administración por vía peroral a 5 hasta 50 mg, la dosis
individual preferida asciende a 10 hasta 30 mg, la dosis
diaria asciende a 20 hasta 100 mg, y la dosis diaria pre-
ferida asciende a 30 hasta 100 mg.

1

REIVINDICACIONES

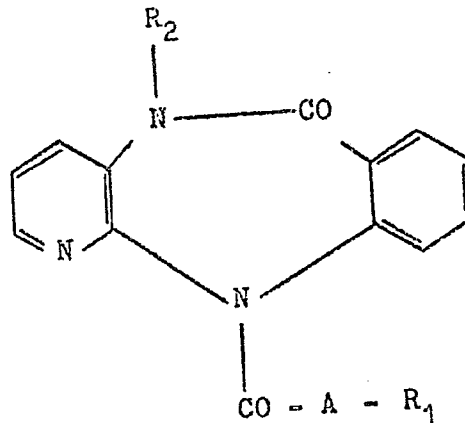
5

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:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona de la fórmula general

15



20

en la que R₁ significa el grupo amino libre, ter-butilamino, N-ciclohexil-N-metil-amino, dibencilamino, bencilamino, trimetoxibencilamino, 1-etil-2-pirrolidinilmetilamino, 1-etil-3-piperidinilamino, 9-metil-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidro-1-piridilo, 4-bencilpiperi

25

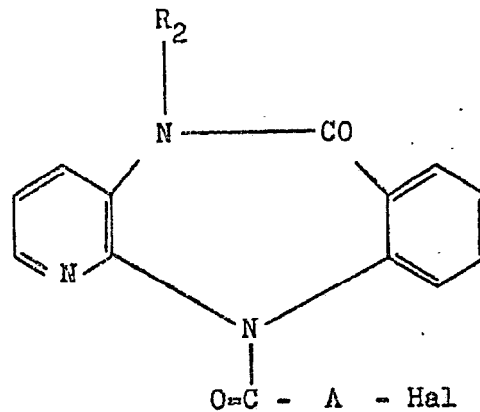
16058

[Handwritten signature]

1 dino, 1,2,3,6,7,8,9,9a-octahidro-4H-pirazino[1,2-a]piri-
 midin-1(ó -8)ilo, un grupo 3- ó 4-hidroxipiperidino o me-
 toxipiperidino, 1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinoleílo, 3-azas
 5 piro[5.5]undecan-3-ilo, 4-oxopiperidino o su etilencetal,
 el grupo hexahidro-3-metil-1-pirimidinilo, tiomorfolino o
 1-óxido-tiomorfolino, el grupo hexahidro-4-metil-1H-1,4-
 -diazepin-1-ilo ó 2,6-dimetilmorfolino, el grupo 1,4-diaza-
 biciclo[4.3.0]nonan-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidro-pirid-1-ilo,
 (1-metil-pirrolidin-2-il)etilamino, (1-metil-pirrolidin-2-
 10 -il)-metilamino, (1-n-propil-pirrolidin-2-il)metilamino,
 (1-alil-pirrolidin-2-il)metilamino, (1-n-butil-pirrolidin-
 -2-il)metilamino, (1-bencil-pirrolidin-2-il)metilamino,
 (furan-2-il)metilamino, (tetrahidrofuran-2-il)metilamino,
 o el grupo N-[1-etil-pirrolidin-2-il)etil]metilamino,
 15 el grupo (1-etil-pirrolidin-3-il)-metil-amino o el gru-
 po (1-alil-pirrolidin-3-il)-metilamino, A significa un
 grupo alcoholeno de cadena recta o ramificado con 1 has-
 ta 5 átomos de carbono, y R₂ significa un átomo de hidróge
 no o el grupo metilo o etilo, pudiendo significar R₁ sin
 20 embargo también el grupo dimetilamino, dietilamino, dipro-
 pilamino, di-isopropilamino, di-n-butilamino, di-isobutil-
 amino, pirrolidino, piperidino, un grupo piperidino susti-
 tuido con el grupo metilo o etilo, o el grupo morfolino,
 si a continuación A representa un grupo alcoholeno de cade
 25 na recta o ramificado con 2 hasta 5 átomos de carbono y de

1 sus sales por adición de ácido fisiológicamente compati-
 5 bles con ácidos inorgánicos u orgánicos, que se caracteri-
 za porque una 11-halogenoacil-5,11-dihidro-6H-pirido-
 [2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona de la fórmula general

5



II,

10

15 en la que R_2 y A están definidos tal como anteriormente y
 Hal representa un átomo de halógeno, se hace reaccionar
 con una amina de la fórmula general



20 en la que R_1 posee los significados indicados anteriormen-
 te, y si se desea, a continuación, un compuesto de la fór-
 mula general I, obtenido de esta manera, se transforma en
 sus sales por adición de ácido con ácidos inorgánicos u
 orgánicos.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
 que se caracteriza porque la reacción se realiza en un

16058

1 disolvente indiferente a temperaturas de hasta el punto de
ebullición del disolvente.

3^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a
y 2^a, que se caracteriza porque la reacción se efectúa en
5 presencia de un agente fijador de halogenuro de hidrógeno,
pudiendo utilizarse como agente fijador de halogenuro de
hidrógeno también un exceso de la amina de la fórmula gene-
ral III.

4^a.- Procedimiento según las reivindicaciones
10 1^a, 2^a y 3^a, que se caracteriza porque una 11-halogenoacil-
-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona
de la fórmula general II en un disolvente orgánico, indife-
rente, se transforma mediante calentamiento a temperatura de
reflujo por medio de un agente fijador de halogenuro de hi-
15 drógeno en un compuesto de la fórmula general II, en que,
en lugar del grupo -A-Hal, se encuentra un grupo alqueni-
leno y dicho compuesto intermedio se hace reaccionar a con-
tinuación con una amina de la fórmula general III en un di-
solvente orgánico a temperaturas de hasta el punto de ebu-
20 llición de la mezcla de reacción para formar un compuesto
de la fórmula general I.

5^a.- Procedimiento según las reivindicaciones
2^a y 4^a, que se caracteriza porque como disolvente se em-
plean alcoholes, cetonas, éteres o hidrocarburos aromáti-
25 cos y como agentes fijadores de halogenuro de hidrógeno

1 carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o aminas
orgánicas terciarias.

5 6^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a,
para la preparación de compuestos de la fórmula general I,
en que R₁ representa el grupo amino libre, que se carac-
teriza porque un compuesto de la fórmula general II se ha-
ce reaccionar primeramente con bencilamina o con un deriva-
do de bencilamina y el compuesto de bencilamina resultante
de este modo se transforma mediante hidrogenación catalíti-
ca en un compuesto de la fórmula general I, en que R₁ sig-
nifica el grupo amino libre.

10 7^a.- Procedimiento para la preparación de nuevos
derivados de benzodiazepinona.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y una hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29. MAY 1978

P. P.

Fernando de Elaburu
Por Contr.

MSC.

16058