

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial

5 DIC. 1978

(12) ES

(11)

NUMERO

470.270

(21)

(22)

FECHA DE PRESENTACION

29.5.78

(19) A1



ESPAÑA

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

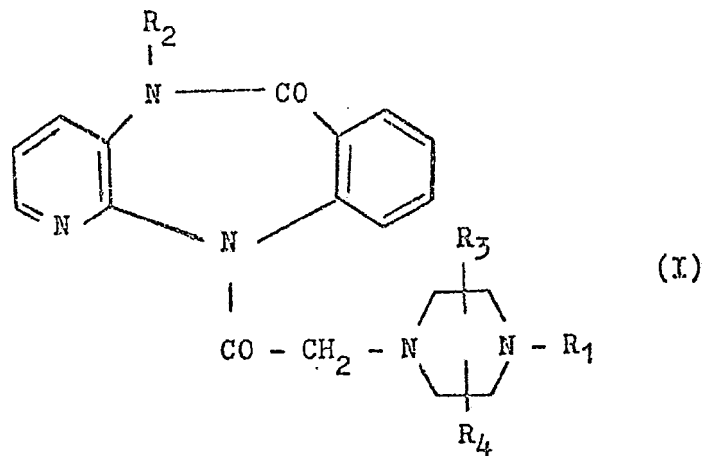
PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 27 24 434.4	31.5.77	Rep.Fed.A1.
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 5,11-DIHIIDRO-6H-PIRIDO/2,3-b/1,4/BENZODIAZEPIN-6-ONA"		
(71) SOLICITANTE (S)		
DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG (Case 5/708)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Biberach an der Riss, República Federal Alemana		
(72) INVENTOR (ES)		
Dr. Günther Schmidt y Dr. Mátvás Leitold		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 68.984)		

-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

5



10

así como a sus sales fisiológicamente compatibles, con ácidos inorgánicos u orgánicos, a un procedimiento para su preparación y a medicamentos.

15

En la fórmula general I anterior

20

R_1 significa un grupo alcohol de cadena recta o ramificado, con 3 a 12 átomos de carbono, un radical hidrocarbonado alifático, insaturado, de cadena recta o ramificado, con 3 a 20 átomos de carbono y 1 a 3 dobles enlaces y/o un enlace triple, un grupo fenilalcohol con 2 a 4 átomos de carbono en el radical alcoholeno de cadena recta o ramificado, el grupo metilendioxibencilo, un grupo clorobencilo, un grupo indan-5(6-3)-ilmetilo, un grupo fenilalquenilo con 2 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalcohol con 5 a 7 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholmetilo con 3 a 10 átomos de carbono en el anillo cicloalcohólico, que puede estar sustituido eventualmente además con un grupo metilo en el anillo cicloalcohólico, un grupo morfolino-, pirrolidino-, piperidino- o 4-

25

30

1 -metil-piperazino-alcoholo con 2 ó 3 átomos de carbono en el radical alcoholeno,

R_2 significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo o etilo, y

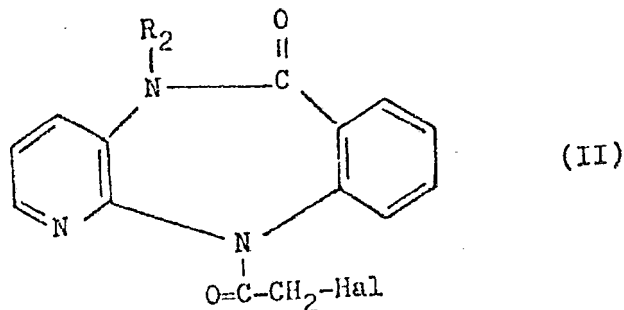
5 R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes uno de otro, significan átomos de hidrógeno o grupos metilo o etilo, pero R_1 puede significar también el grupo metilo o etilo, siempre que R_3 y/o R_4 representen igualmente un grupo metilo o etilo.

10 Por un grupo alcoholo de cadena recta o ramificado para R_1 se entienden, por ejemplo, los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, neopentilo, isopentilo, n-pentilo, 1-metil-butilo, 3-metil-butilo, n-hexilo, 4-metil-pentilo, 2-etil-butilo, 3,3-dimetil-butilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo o dodecilo; un radical hidrocarbonado alifático insaturado, de cadena recta o ramificado, puede ser por ejemplo, los siguientes grupos: los grupos 2-metilalilo, alilo, but-2-enilo, 1-metil-alilo, pent-4-enilo, 3-metil-but-2-enilo, n-hex-5-enilo, n-hept-6-enilo, farnesilo, nerilo, geranilo, citronelilo, fitilo o propargilo; como grupos fenilalcoholo para R_1 , se consideran, por ejemplo, los grupos 2-fenil-etilo, 1-fenil-etilo, 3-fenil-propilo, 2-fenil-propilo, 1-fenil-propilo, fenil-isopropilo o 4-fenil-butilo, como grupos fenil-alquenilo, los grupos cinamilo, feniletileno, 4-fenil-but-2(6-3)-enilo o un isómero de éstos con el radical fenilo en posición 2 ó 3, y como grupo cicloalcoholo, los grupos ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, como grupo cicloalcoholmetilo, los grupos adaman-
25 tilo, cicloheptilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclo-

30

butilo, ciclopropilo o biciclo[2,2,1]hept-2-il-metilo.

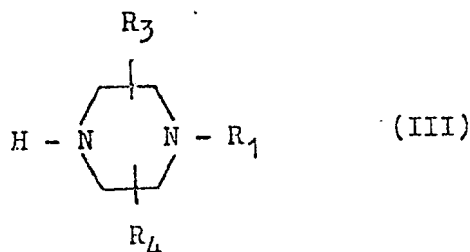
Los nuevos compuestos se obtienen haciendo reaccionar una 11-halogenoacetil-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b]-[1,4]-benzodiazepin-6-ona de la fórmula general



en la que

R_2 se define como se ha mencionado arriba y

Hal representa un átomo de halógeno, con una piperazina de la fórmula general



en la que R_1 , R_3 y R_4 poseen los significados arriba indicados.

25

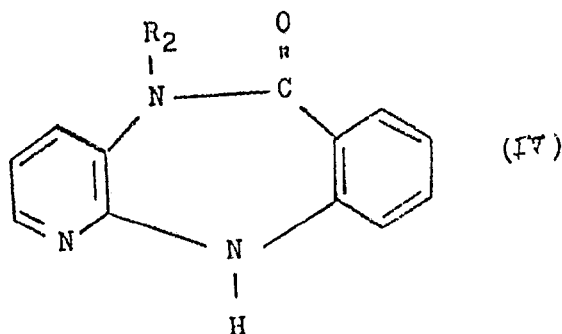
La reacción se efectúa ventajosamente en un disolvente indiferente, eventualmente añadiendo un agente de fijación de ácidos, a temperaturas elevadas, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. Como disolvente se utilizan preferiblemente alcoholes tales como etanol, n-propanol, isopropanol, cetonas tales como acetona, o éteres tales como dioxano o tetrahidrofurano,

30

1 pero se pueden utilizar también hidrocarburos aromáticos
tales como benceno o tolueno. Es conveniente emplear la pi-
perazina de la fórmula general III en un exceso suficiente
para fijar el halogenuro de hidrógeno que se libera; sin
5 embargo también se pueden añadir otros agentes de fijación
de halogenuro de hidrógeno, por ejemplo, carbonatos de me-
tales alcalinos, bicarbonatos de metales alcalinos o aminas
orgánicas terciarias, tales como trietilamina, piridina o
dimetilanilina.

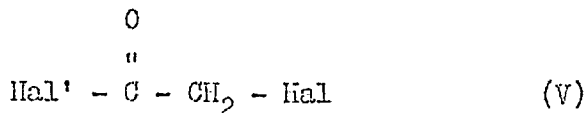
10 Los compuestos obtenidos de la fórmula general I
pueden transformarse por reacción con ácidos inorgánicos
u orgánicos, según métodos conocidos, en sus sales fisió-
lógicamente compatibles. Como ácidos, han mostrado ser
adecuados, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhí-
15 drico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido tartárico,
ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido suc-
cínico o ácido oxálico.

Los compuestos de partida de la fórmula general
II pueden ser preparados de la manera siguiente: por reac-
20 ción de una 5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-ona de la fórmula general



en la que R_2 se define como arriba, con un halogenuro de
halogenoaceto de la fórmula

-1



en la que

5

Hal y Hal', que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de cloro, bromo o yodo. La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente inerte, en presencia de un agente de fijación de halogenuro de hidrógeno, a temperaturas elevadas, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. Como disolvente pueden utilizarse hidrocarburos aromáticos, por ejemplo benceno, tolueno, xileno, o éteres, tales como éter dietílico, éter dipropílico o, preferentemente, éteres cíclicos, tales como dioxano. Como agente de fijación de halogenuro de hidrógeno son adecuadas bases orgánicas terciarias, tales como trietilamina, N,N-dimetilanilina y 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 rendimientos ascienden hasta 90% de la teoría. Los compuestos de halogenoacetilo de la fórmula general II, formados, son la mayoría de las veces sustancias bien cristalizables (véase también la memoria de patente alemana 1.795.183).

10

15

20

25

Los compuestos de la fórmula general IV son conocidos en la bibliografía (véanse las memorias de patentes alemanas 1.179.943 y 1.204.680).

Los nuevos compuestos y sus sales tienen valiosas propiedades terapéuticas, actuando especialmente como inhibidores de las úlceras e inhibidores de la secreción.

30

En lo que se refiere a su acción inhibidora sobre la formación de úlceras de stress en ratas, y a su acción

- 1 espasmolítica, referida a la atropina, teniendo en cuenta la toxicidad aguda, se investigaron las sustancias:
- 5,11-dihidro-11- $\left\{ \begin{array}{l} \text{[4-(2-metilalil)-1-piperazinil]} \\ \text{[7-acetil-]} \end{array} \right\}$ 6H-pirido $\left[\begin{array}{l} \text{[2,3-b]} \\ \text{[1,4]} \end{array} \right]$ benzodiazepin-6-ona = A
- 5 Diclorhidrato de 5,11-dihidro-11- $\left\{ \begin{array}{l} \text{[4-(3-metil-but-2-enil)-1-piperazinil]} \\ \text{[7-acetil]} \end{array} \right\}$ -6H-pirido $\left[\begin{array}{l} \text{[2,3-b]} \\ \text{[1,4]} \end{array} \right]$ benzodiazepin-6-ona = B
- 10 5,11-dihidro-11- $\left\{ \begin{array}{l} \text{[4-(2,2-dimetil-propil)-1-piperazinil]} \\ \text{[7-acetil]} \end{array} \right\}$ -6H-pirido $\left[\begin{array}{l} \text{[2,3-b]} \\ \text{[1,4]} \end{array} \right]$ benzodiazepin-6-ona = C
- 11- $\left\{ \begin{array}{l} \text{[4-(1-adamantilmetil)-1-piperazinil]} \\ \text{[7-acetil]} \end{array} \right\}$ -5,11-dihidro-6H-pirido $\left[\begin{array}{l} \text{[2,3-b]} \\ \text{[1,4]} \end{array} \right]$ benzodiazepin-6-ona = D
- 15 5,11-dihidro-11- $\left\{ \begin{array}{l} \text{[4-(3,4-metilenodioxibencil)-1-piperazinil]} \\ \text{[7-acetil]} \end{array} \right\}$ -6H-pirido $\left[\begin{array}{l} \text{[2,3-b]} \\ \text{[1,4]} \end{array} \right]$ benzodiazepin-6-ona = E
- Clorhidrato de 5,11-dihidro-11- $\left[\begin{array}{l} \text{[2,4-dimetil-1-piperazinil]} \\ \text{[7-acetil]} \end{array} \right]$ -6H-pirido $\left[\begin{array}{l} \text{[2,3-b]} \\ \text{[1,4]} \end{array} \right]$ benzodiazepin-6-ona = F
- 20 5,11-dihidro-5-metil-11- $\left\{ \begin{array}{l} \text{[4-(3,4-metilenodioxibencil)-1-piperazinil]} \\ \text{[7-acetil]} \end{array} \right\}$ -6H-pirido $\left[\begin{array}{l} \text{[2,3-b]} \\ \text{[1,4]} \end{array} \right]$ benzodiazepin-6-ona = G
- 11- $\left[\begin{array}{l} \text{[4-cinamil-1-piperazinil]} \\ \text{[7-acetil]} \end{array} \right]$ -5,11-dihidro-6H-pirido $\left[\begin{array}{l} \text{[2,3-b]} \\ \text{[1,4]} \end{array} \right]$ benzodiazepin-6-ona = H
- 25 La acción inhibitoria 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 a 16 (1968). Ratas hembras alimentadas con pienso, con un peso corporal comprendido entre 220 y 260 g, se introdujeron individualmente en pequeñas jaulas de alambre y, seguida-

1 mente, se sumergieron verticalmente en un baño de agua, el
cual se mantuvo constante a una temperatura de 23°C, duran-
te 16 horas, de tal modo que solamente sobresalían fuera de
la superficie del agua la cabeza y el esternón. Las sustan-
5 cias activas habían sido administradas previamente a los
animales, por vía oral, aproximadamente 5 a 10 minutos an-
tes. Para cada sustancia se utilizaron 5 animales. Los ani-
males testigo recibieron de igual manera, 1 ml de una solu-
ción fisiológica al 0,9 % de sal común o 1 ml de una solu-
10 ción de tilosa al 1%. Al cabo de 18 horas se sacrificaron
las ratas con una sobredosis de cloroetilo, se retiraron
los estómagos, se cortaron a lo largo de la curvatura gran-
de y se distendieron sobre un disco de corcho. La valoración
se efectuó según el método descrito por Marazzi-Uberti y
15 Turba en Med. Exp., 4, página 284 a 292 (1961) y según el
procedimiento indicado por Takagi y Okabe en la cita biblio-
gráfica arriba mencionada.

La acción espasmolítica se determinó in vitro, con
un colon de cobaya según la disposición de ensayo de R. Mag-
20 nus, Pflügers Archiv., 102, página 123 (1904). Para la gene-
ración de convulsiones sirvió acetilcolina y, como sustan-
cia de comparación, sulfato de atropina. El agente espás-
tico se administró un minuto antes de la administración del
agente espasmolítico, y el tiempo de acción del agente es-
25 pasmolítico fue de 1 minuto. También pudo observarse en las
ratas que las acciones secundarias del tipo de la atropina,
tales como inhibición de la secreción salival, faltaban to-
talmente o habían disminuído claramente, en los casos de las
sustancias A hasta H.

30 La toxicidad aguda se determinó después de admi-

1 nistración por vía oral de las sustancias activas, a ratones blancos en ayunas, con un peso corporal de 18 a 20 g. El tiempo de observación fue de 14 días. Para cada dosis se utilizó un grupo de seis ratones.

5 La siguiente tabla contiene los valores encontrados:

Sustancia	Inhibición de la úlcera en % (rata) después de aplicación por vía oral de			Espasmolisis (acetilcolina) referida a la atropina = 1	DL ₅₀ por vía oral mg/kg; ratón
	50	25	12,5		
	mg/kg				
A	90	52	32	1/330	> 3000 ⁺
B	84	63	52	1/200	> 1500 ⁺
C	95	61	39	1/70	> 1500 ⁺
D	79	47	26	1/86	> 3000 ⁺
E	95	73	37	1/78	> 3000 ⁺⁺⁺
F	95	90	84	1/130	> 3000 ⁺⁺
G	90	58	21	1/290	> 1500 ⁺⁺⁺
H	95	69	53	1/700	~ 3000 ⁺⁺⁺⁺

20 + significa que han muerto 0 de 6 animales;

++ significa que ha muerto 1 de 6 animales;

+++ significa que han muerto 2 de 6 animales;

++++ significan que han muerto 4 de 6 animales;

25 La acción espasmolítica de las sustancias A hasta H es significativamente más débil en comparación con la del sulfato de atropina y, con ello, también las acciones secundarias del tipo de la atropina.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar con más detalle la invención:

1

Ejemplo 1

5,11-dihidro-11- { $\overline{4}$ -(2-metilalil)-1-piperazinil/acetil } -
 -6H-pirido/ $\overline{2}$,3-b/ $\overline{1}$,4/benzodiazepin-6-ona.

5

8,62 g de 11-cloroacetil-5,11-dihidro-6H-pirido/ $\overline{2}$,
 3-b/ $\overline{1}$,4/benzodiazepin-6-ona, 3,5 g de carbonato sódico y
 4,6 g de 1-(2-metilalil)piperazina se calentaron a reflujo
 durante 2 horas, en 100 ml de etanol absoluto. Se filtró
 en caliente con succión, el filtrado se concentró por eva-
 poración hasta aproximadamente 40 ml, y se enfrió. Los cris-
 tales separados se recristalizaron en etanol, añadiendo car-
 bón activo. Punto de fusión 205-207°C.

10

El rendimiento ascendió a 75% de la teoría.

Ejemplo 2

15

Diclorhidrato de 5,11-dihidro-11- { $\overline{4}$ -(3-metil-but-2-enil)-
 -1-piperazinil/acetil } -6H-pirido/ $\overline{2}$,3-b/ $\overline{1}$,4/benzodiazepin-
 -6-ona.

20

8,62 g de 11-cloroacetil-5,11-dihidro-6H-pirido-
 $\overline{2}$,3-b/ $\overline{1}$,4/benzodiazepin-6-ona, 3,5 g de carbonato sódico
 y 5,07 g de 1-(3-metil-but-2-enil)-piperazina ($R_1 = -CH_2-$
 $-CH=C(CH_3)_2$) se calentaron a reflujo durante 2,5 horas en
 100 ml de isopropanol. Se filtró en caliente con succión,
 el filtrado se concentró por evaporación hasta aproximada-
 mente 40 ml, y se enfrió. Los cristales separados se disol-
 vieron, calentando, en 100 ml de etanol absoluto y se mez-
 claron con la cantidad calculada de ácido clorhídrico concen-
 trado, Al enfriar cristalizó en diclorhidrato.

25

Punto de fusión 208 a 211°C,

rendimiento = 70 % de la teoría.

30

Ejemplo 3

110978

1 5,11-dihidro-11-{ Δ -(2,2-dimetil-propil)-1-piperazinil}acetil-6H-pirido-2,3-b/ Δ 1,4/benzodiazepin-6-ona.

5 7,15 g de 11-cloroacetil-5,11-dihidro-6H-pirido-2,3-b/ Δ 1,4/benzodiazepin-6-ona, 2,9 g de carbonato potásico y 4,5 g de 1-(2,2-dimetil-propil)piperazina se calentaron a reflujo durante 5 horas, en 100 ml de etanol absoluto. Se filtró en caliente con succión. Los cristales que se separaron del filtrado, fueron recristalizados en isopropanol, empleando carbón activo.

10 Punto de fusión 232 a 234°C,
rendimiento 40% de la teoría.

Ejemplo 4

11- Δ (4-alil-1-piperazinil)acetil-5,11-dihidro-6H-pirido-2,3-b/ Δ 1,4/benzodiazepin-6-ona.

15 8,62 g de 11-cloroacetil-5,11-dihidro-6H-pirido-2,3-b/ Δ 1,4/benzodiazepin-6-ona y 8,3 g de 1-alilpiperazina se calentaron a reflujo, durante 2 horas, en 100 ml de etanol. La mezcla de reacción se concentró por evaporación, el residuo cristalino se recristalizó en 30 ml de isopropanol y, seguidamente, en etanol al 94%, empleando carbón activo.

20 Punto de fusión 230-233°C.,
rendimiento 47% de la teoría.

Ejemplo 5

25 Diclорhidrato de 11-{ Δ -(n-but-2-enil)-1-piperazinil}acetil-5,11-dihidro-6H-pirido-2,3-b/ Δ 1,4/benzodiazepin-6-ona dihidratado.

30 8,62 g de 11-cloroacetil-5,11-dihidro-6H-pirido-2,3-b/ Δ 1,4/benzodiazepin-6-ona y 8,7 g de 1-(n-but-2-enil)-piperazina ($R_1 = -CH_2-CH=CH-CH_3$) se calentaron a reflujo

4 durante 3 horas, en 100 ml de dioxano y, después, se concen-
 traron hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo
 se purificó a través de una columna de gel de sílice y la
 base oleosa obtenida se disolvió, en caliente, en 70 ml de
 5 isopropanol. Se acidificó con ácido clorhídrico, separán-
 dose por cristalización el diclorhidrato. Se recristalizó
 en etanol al 94%. Los cristales obtenidos contenían 2 moles
 de agua de cristalización y fundían en 207-210°C.

Rendimiento: 35% de la teoría.

10 Ejemplo 6

Diclorhidrato de 5,11-dihidro-11- $\left[\left(4\text{-neril-1-piperazinil} \right) \text{acetil} \right]$ -
 $\left[2,3\text{-b} \right] \left[1,4 \right]$ benzodiazepin-6-ona.

Preparado a partir de 5,8 g de 11-cloroacetil-5,11-
 -dihidro-6H-pirido $\left[2,3\text{-b} \right] \left[1,4 \right]$ benzodiazepin-6-ona, 2,4 g de
 15 carbonato sódico y 5,3 g de 1-nerilpiperazina en 100 ml de
 etanol absoluto, según el modo descrito en el ejemplo 1. El
 producto bruto obtenido se purificó a través de una columna
 de gel de sílice y se transformó en el diclorhidrato con
 ácido clorhídrico en etanol absoluto. Después de recrista-
 20 lizar en etanol absoluto, punto de fusión 188 a 191°C,
 rendimiento 65% de la teoría.

Ejemplo 7

5,11-dihidro-11- $\left\{ \left[4\text{-(}\alpha\text{-metilbencil)-1-piperazinil} \right] \text{acetil} \right\}$ -
 $\left[2,3\text{-b} \right] \left[1,4 \right]$ benzodiazepin-6-ona.

25 5,8 g de 11-cloroacetil-5,11-dihidro-6H-pirido $\left[2,3\text{-b} \right] \left[1,4 \right]$ benzodiazepin-6-ona, 3 ml de trietilamina y 4,2 g.

de 1-(α -metilbencil)piperazin ($R_1 = -\text{CH} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{---} \end{array} \text{---} \text{C}_6\text{H}_5$) se
 30 agitaron en 40 ml de dioxano, durante 2 horas, a 80°C. La

1 solución oscura se concentró por evaporación en vacío y el
residuo se recogió en cloroformo/agua y se agitó por sacu-
didas. La fase orgánica se clarificó con carbón activo, se
secó con sulfato sódico y se concentró por evaporación en
5 vacío. El residuo se recristalizó en una mezcla de acetato
de etilo y ciclohexano.

Punto de fusión 204-206°C,
rendimiento 62% de la teoría.

Ejemplo 8

10 5,11-dihidro-11- { $\overline{4}$ -(2-morfolinoetil)-1-piperazinil/acetil }
-6H-pirido/ $\overline{2}$,3-b/ $\overline{1}$,4/benzodiazepin-6-ona.

Preparado a partir de 8,62 g de 11-cloroacetil-
-5,11-dihidro-6H-pirido/ $\overline{2}$,3-b/ $\overline{1}$,4/benzodiazepin-6-ona, 3,5
g de carbonato sódico y 6,1 g de 1-(2-morfolino-etil)-pipe-
15 razina en 100 ml de etanol absoluto, según el modo descrito
en el ejemplo 1.

Punto de fusión 227 a 229°C (en n-propanol).
Rendimiento: 63% de la teoría.

Ejemplo 9

20 11- { $\overline{4}$ -(1-adamantilmetil)-1-piperazinil/acetil } -5,11-di-
hidro-6H-pirido/ $\overline{2}$,3-b/ $\overline{1}$,4/benzodiazepin-6-ona.

4,4 g de 11-cloroacetil-5,11-dihidro-6H-pirido/ $\overline{2}$,
3-b/ $\overline{1}$,4/benzodiazepin-6-ona, 1,8 g de carbonato sódico y
3,75 g de 1-(1-adamantilmetil)-piperazina se hicieron reac-
25 cionar en 80 ml de etanol absoluto, y se trataron, de acuer-
do con el ejemplo 1. Después de recristalizar en una mezcla
de n-propanol y dimetilformamida, el punto de fusión fue
de 284-287°C, con descomposición,

rendimiento de 64% de la teoría.

1

Ejemplo 10

5,11-dihidro-11- { Δ 4-(3,4-dimetilendioxibencil)-1-piperazi-
nil } acetil } -6H-pirido/ Δ 2,3-b/ Δ 1,4/benzodiazepin-6-ona.

5

8 g de 11-cloroacetil-5,11-dihidro-6H-pirido/ Δ 2,3-b/ Δ 1,4/benzodiazepin-6-ona y 14 g de 1-(3,4-metilendioxiben-
cil)-piperazina se calentaron a reflujo, durante 18 horas,
en 400 ml de benceno absoluto. La mezcla de reacción enfria
da se mezcló con etanol, se hizo amoniacal y se concentró
por evaporación a vacío. El residuo se recristalizó en iso-
propanol acuoso y, seguidamente, en isopropanol.

10

Punto de fusión 192 a 193°C,

rendimiento 51% de la teoría.

Ejemplo 11

15

Clorhidrato de 5,11-dihidro-11- { (2,4-dimetil-1-piperazi-
nil) acetil } -6H-pirido/ Δ 2,3-b/ Δ 1,4/benzodiazepin-6-ona.

20

8,6 g de 11-cloroacetil-5,11-dihidro-6H-pirido-
 Δ 2,3-b/ Δ 1,4/benzodiazepin-6-ona, 3,1 g de carbonato sódico
y 4,5 g de 1,3-dimetil-piperazina se calentaron a reflujo
durante 3,5 horas, en 100 ml de etanol absoluto. Después
de filtrar con succión, el filtrado se concentró por eva-
poración hasta sequedad. El residuo se purificó a través
de una columna de gel de sílice. La base obtenida se trans-
formó en el clorhidrato, en etanol, mediante adición de
ácido clorhídrico. Después de recristalizar en etanol, fun-
día a 301-303°C.

25

Rendimiento: 20% de la teoría.

Ejemplo 12

30

5,11-dihidro-5-metil-11- { Δ 4-(3,4-metilendioxibencil)-1-
-piperazinil } acetil } -6H-pirido/ Δ 2,3-b/ Δ 1,4/benzodiazepin-
-6-ona.

110978

1

10,5 g de 11-cloroacetil-5,11-dihidro-5-metil-6H-
-pirido[2,3-b][1,4]benzodiazepina-6-ona, 3,8 g de carbonato
sódico y 8 g de 1-[(3,4-metilendioxi)encil]-piperazina se
hicieron reaccionar en 200 ml de etanol absoluto y se tra-
taron, de la manera descrita en el ejemplo 1. Punto de fu-
sión 200-202°C (en etanol),

5

rendimiento 52% de la teoría.

Correspondientemente al modo de trabajo de los
ejemplos 1-12 se prepararon los siguientes compuestos que
figura en la tabla:

10

15

20

25

30

4
5
10
15
20
25
30

110978

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Punto de fusión (recristalizado en)	Rendimiento, % de la teoría	Preparado según el ejemplo
13	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	H	H	Diclorhidrato: 252-254°C, descomposición (isopropanol acuoso)	51	1
14	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ -\text{CH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	H	H	Diclorhidrato: 239-241°C, descomposición (etanol absoluto)	44	1
15	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	H	H	Diclorhidrato: 240-242°C, descomposición (etanol)	53	5
16	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ -\text{CH}_2-\text{CH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	H	H	Diclorhidrato: 235-237°C (metanol)	52	1
17	-(CH ₂) ₄ -CH ₃	H	H	H	Diclorhidrato: 242-245°C (metanol)	32	1

18	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	H	H	H	H	H	Diclorhidrato hidrato: 226- 229°C (meta- nol)	46	1
19	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃	H	H	H	H	130-131°C (ci- clohexano)	82	1
20	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \qquad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH} \end{array}$	H	H	H	H	H	Diclorhidrato: 243-245°C (iso- propanol)	72	1
21	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \qquad \text{CH}_3 \qquad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \quad \diagup \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C} \end{array}$	H	H	H	H	H	Diclorhidrato: 235-237°C (metanol)	61	1
22	$-\text{CH}_3$	H	3-CH ₃	H	H	H	Diclorhidrato: 257-259°C (metanol)	62	1
23	$-\text{CH}_3$	H	3-CH ₃	5-CH ₃	H	H	Diclorhidrato: 253-255°C (me- tanol)	60	1

1

5

10

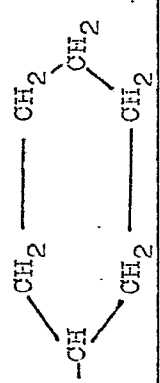
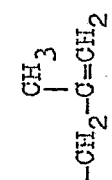
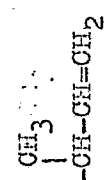
15

20

25

30

110978

24	-CH ₃	H	3-CH ₃	6-CH ₃	Clorhidrato: 275-276°C (isopropanol)	33	1
25		H	H	H	218-220°C (acetato de etilo)	20	1
26	-CH ₂	H	H	H	248-250°C (etanol)	34	1
27	-CH ₂ -C≡CH	H	H	H	248-250°C (n-propanol)	61	1
28		CH ₃	H	H	135-140°C, clorhidrato: 250-252°C des- composición (dimetilforma- hida)	65	1
29		H	H	H	140-142°C (acetato de etilo/ciclo- hexano)	51	1

1

5

10

15

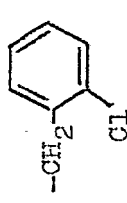
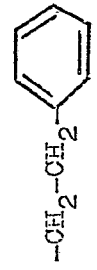
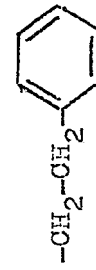
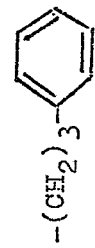
20

25

30

110978

30	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ -\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃	H	H	Diclorhidrato: 229-233°C des- composición (etanol absolu- to)	58	1
31	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ (Geraniol)	H	H	H	Diclorhidrato: 188-190°C des- composición (etanol absolu- to)	71	1
32	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ (Citronellil)	H	H	H	Diclorhidrato: 200-204°C, des- composición (etanol)	68	1
33	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_2 \\ \quad \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{CH}_2 \\ \text{(farnesil)} \quad \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃	H	H	Diclorhidrato: 200-210°C (isopropanol)	61	1

34	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}=\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}-(\text{CH}_2)_3 \\ \quad \quad \\ \quad \quad \text{H}_3\text{C} \end{array} $ <p>(fittil)</p>	H	H	H	H	Diclorhidrato: 180°C, descom- posición (etanol absolu- to)	75	1
35		H	H	H	H	238-240°C (n-propanol)	61	5
36		H	H	H	H	Clorhidrato: 263-264°C (n-propanol)	68	7
37		CH ₃	H	H	H	173-175°C (n-propanol)	67	7
38		H	H	H	H	210-212°C (n-propanol)	64	1

1 En todos los ejemplos, la purificación del producto
bruto se efectuó en una columna de gel de sílice, con una
mezcla de cloroformo, metanol, ciclohexano y amoniaco con-
centrado, en la proporción de 68:15:15:2, como disolvente
5 y eluyente.

Los compuestos de la fórmula general I pueden in-
corporarse, de una manera en sí conocida, en las formas de
preparación farmacéuticas usuales, por ejemplo, en solucio-
nes, supositorios, tabletas o tisanas. La dosis unitaria es,
10 para los adultos, en el caso de aplicación por vía oral, de
5 a 50 mg, la dosis unitaria preferida de 10 a 30 mg, la
dosis diaria de 20 a 100 mg y la dosis diaria preferida de
30 a 90 mg.

15

20

25

30

110978

3

1

REIVINDICACIONES

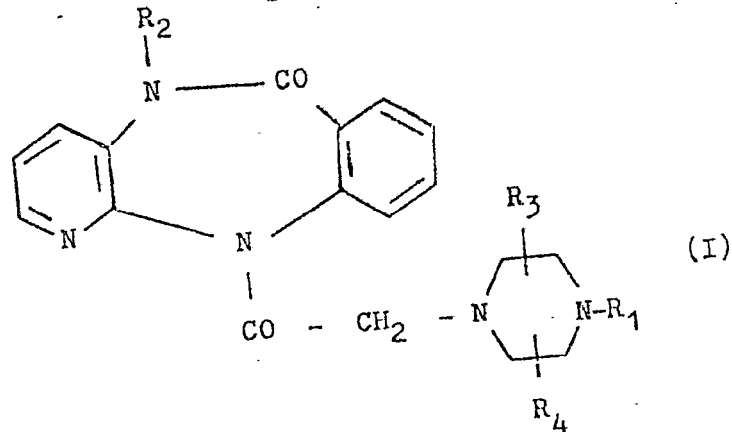
5

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 R_1 significa un grupo alcohol de cadena recta o ramificado, con 3 a 12 átomos de carbono, un radical hidrocarbonado alifático insaturado, de cadena recta o ramificado, con 3 a 20 átomos de carbono y 1 a 3 dobles enlaces y/o un enlace triple, un grupo fenilalcohol con 2 a 4 átomos de carbono en el radical alcoholeno de cadena recta o ramificado, el grupo metilendioxi-bencilo, un grupo clorobencilo, un grupo indan-5(6-3)-ilmetilo, un grupo fenilalqueno con 2 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalcohol con 5 a 7 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholmetilo con 3 a 10 átomos de carbono en el anillo cicloalcohólico, que even

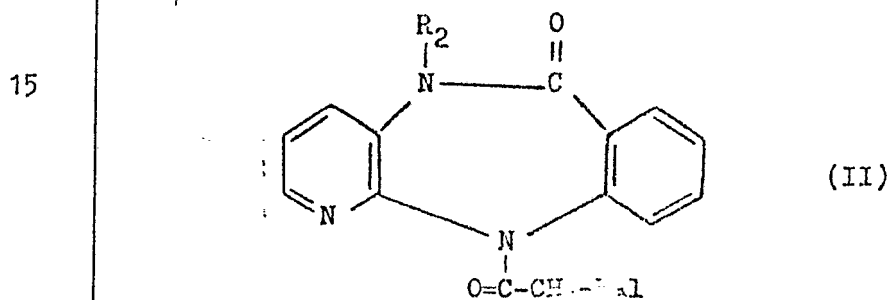
25

30

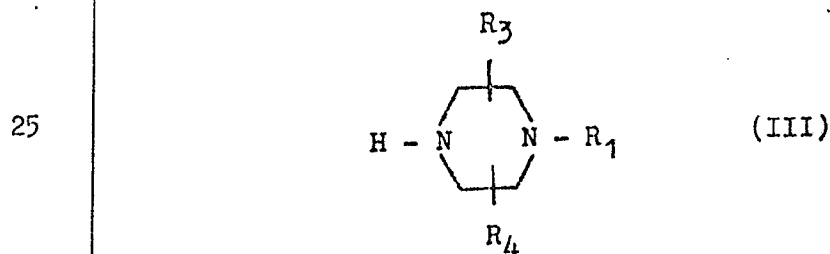
110978

Alcarrán

1 tualmente puede estar sustituido en el anillo cicloalcohilico además por un grupo metilo, un grupo morfolino-, pirro
 2 lido-, piperidino- o 4-metilpiperazino-alcohilo con 2 6 3
 3 átomos de carbono en el radical alcohileno, R_2 significa un
 4 átomo de hidrógeno o el grupo metilo o etilo, y R_3 y R_4 ,
 5 que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de
 6 hidrógeno o grupos metilo o etilo, pudiendo representar
 7 también R_1 el grupo metilo o etilo, siempre que R_3 y/o R_4
 8 sean igualmente un grupo metilo o etilo, y de sus sales por
 9 adición de ácido farmacológicamente compatibles con ácidos
 10 inorgánicos u orgánicos, caracterizado porque una 11-halo-
 11 genoacetil-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-ona de la fórmula general



20 en la que R_2 es como se ha definido arriba y Hal represen-
 21 ta un átomo de halógeno, se hace reaccionar con una piperaza-
 22 zina de la fórmula general



26 en la que R_1 , R_3 y R_4 son como se han definido arriba, y,
 27 en caso deseado, se transforma el compuesto así obtenido

30

decaran

1 de la fórmula general I en sus sales por adición con ácidos inorgánicos u orgánicos.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se realiza en un disolvente inerte, a temperaturas hasta el punto de ebullición del disolvente.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de un agente de fijación de halogenuro de hidrógeno, pudiéndose emplear como agente de fijación de halogenuro de hidrógeno también un exceso de la piperazina de la fórmula general III.

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

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

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

20

Madrid, 18.SEI.1978

P.A.

Fernando de Elzaburu
Per FODA

25

30

110978

VAL