

271677

PATENTE DE INVENCION  
=====

Case 1439



## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

" Procedimiento para la producción de compuestos  
diazospíricos "

-----

*Solicitante:* S A N D O Z, A.G. entidad suiza,  
residente en BASILEA, Suiza.

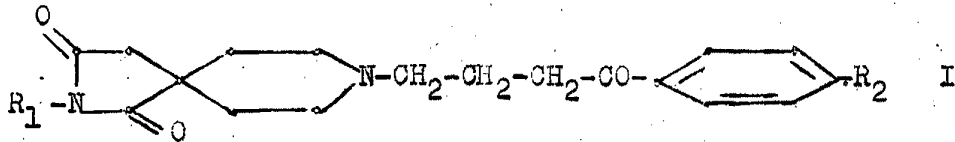
-----

La presente invención se relaciona con  
nuevos compuestos diazospíricos y con un proceso  
para su producción.

5. Esta invención proporciona compuestos  
de la fórmula general I,

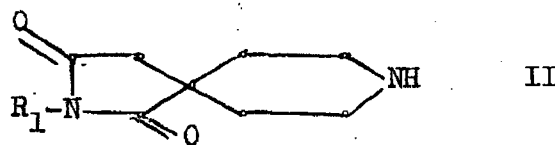


271677



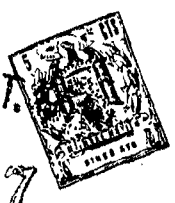
5. en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive o un radical bencilo y  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro o bromo o un radical alquilo que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive o un radical alcóxido que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive; sus sales de adición ácida y composiciones farmacéuticas que contengan, además de un vehículo
10. inerte, un compuesto I y/o una sal de adición ácida del mismo.

15. La presente invención proporciona también un proceso para la producción de los compuestos I y sus sales de adición ácida, caracterizado porque una succinimida sustituida de fórmula general II

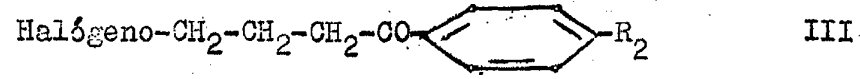


en la que  $R_1$  tiene el significado anterior, es puesta en reacción con un compuesto de fórmula general III,

31 OCT.



271677



- en la que R<sub>2</sub> tiene el significado anterior, en presencia de un agente de condensación alcalino, y cuando se desea una sal de adición ácida, se efectúa la salificación con un ácido orgánico, o inorgánico, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, oxálico, tartárico, succínico, maleico, acético, benzoico, hexahidrobencico, metanosulfónico, fumárico, gálico o iodhídrico; se advertirá que puede usarse un exceso de compuesto II como agente de condensación alcalino.
- 5.
- 10.

Los compuestos I a la temperatura ambiente son compuestos cristalinos sólidos e incoloros fácilmente solubles en los disolventes orgánicos ordinarios, por ejemplo metanol, etanol, acetona o benceno, Con ácidos orgánicos e inorgánicos forman sales que a la temperatura ambiente son generalmente estables y cristalinas.

- 15.
- Los compuestos I pueden usarse como productos farmacéuticos o en la producción de los mismos. Por lo menos algunos de ellos ejercen una acción periférica y central sobre el sistema nervioso, por ejemplo sedación, intensificación narcótica y elevación del umbral espasmódico, suprimen la tendencia a la migración en las ratas y reacciones de tensión emocional, inhiben la ac-
- 20.
- 25.



-4- 71677

- tividad espontánea en los ratones y la excitación causada por la secreción de anfetamina en los animales. Por lo menos algunos de los compuestos I pueden usarse como neurolépticos en el tratamiento de una gran variedad de síndromas de excitación psíquica. La 2-metil-8-(4'-p-fluorofenil-4'-oxo-butil)-2,8-diazoaspiro(4,5)decano-1,3-diona es un neuroléptico particularmente bueno, para tratar por ejemplo la psicosis de excitación.
- 5.
10. Algunos de los compuestos III son conocidos; los que no se conocen pueden producirse en forma análoga al siguiente método de producción de 4-cloro-p-metil-butirofenona: se mezclan 800 cm<sup>3</sup> de tolueno absoluto y 141 g de cloruro alúminico (1,06 moléculas-gramo) en un matraz y se llevan a una temperatura de 15°C enfriando con agua de hielo. Luego se añaden a gotas 141 g (1 molécula-gramo) de cloruro ácido gamma-clorobutírico mientras se enfría con agua de hielo, a un ritmo tal que la temperatura no pase de 15 a 20°C; esta adición requirió generalmente unos 20 minutos. Se remueve la mezcla durante otros 20 minutos a esta temperatura y se vierte luego la mezcla reactiva sobre hielo. Se agregan 40 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado, se enfría la mezcla y se extracta una serie de veces con éter. Los combinados extractos etéreos son lavados tres veces con una solución de sosa diluída, secados sobre cloruro cálcico y se evapora el éter. Después de destilar una vez en un elevado vacío, el
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

271677



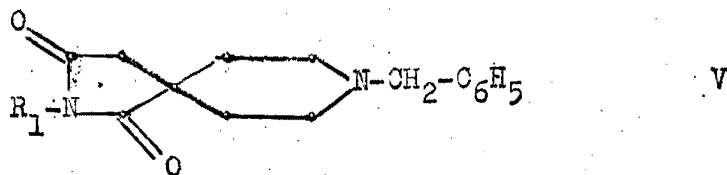
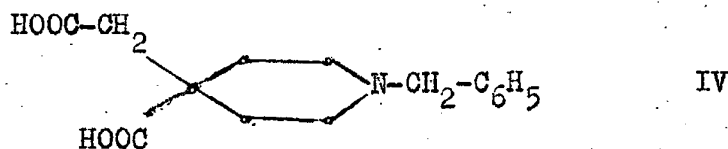
- compuesto está suficientemente purificado para la siguiente reacción. A efectos de análisis, se efectúa la destilación en un elevado vacío; la 4-cloro-p-metil-butiropfenona pura hierve a
5.  $t_{109.2}^0/0,07 \text{ mm de Hg } n_D^{20} = 1,5414.$
- Si se emplease benceno absoluto o cualquier otro benceno anhidro sustituido, por ejemplo cloro, bromo o terciario-butil benceno, anisol o fenetol, en lugar de tolueno absoluto en
10. la reacción anteriormente descrita, resultarían las correspondientes 4-cloro-butiropfenonas sustituidas; con los substitutivos anteriormente mencionados, la conversión del cloruro ácido gamma-cloro butírico con el radical fenilo ocurre en la posición p.
15. Los compuestos II usados como materiales de partida pueden prepararse, por ejemplo, como sigue: se convierte l-bencil-4-piperidona en el requerido éster alquílico del ácido (l-bencil-4-piperidilideno)-cianoacético en un disolvente orgánico
20. inerte, por ejemplo benceno, tolueno, xileno o tetralina, con un adecuado éster alquílico del ácido cianoacético en presencia de un catalizador para separar agua, o una mezcla de catalizadores, por ejemplo ácido acético glacial y acetato amónico,
25. y en presencia de un separador continuo de agua. Los elementos del ácido cianhídrico son añadidos al doble enlace de este derivado y se saponifica el resultante compuesto con ácido clorhídrico concentrado, descarboxilándose al correspondiente
30. ácido succínico sustituido de la fórmula IV más

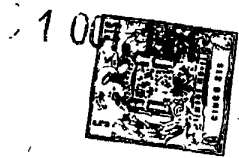
271677



-6-

- adelante mostrada. Se esterifica el compuesto IV con alcohol absoluto y cloruro de hidrógeno para formar el correspondiente éster dialkílico. El diéster de ácido succínico sustituido es convertido en la deseada 8-bencil-2,8-diazoaspiro(4,5)decano-1,3-diona sustituida de fórmula V, mediante calentamiento con un compuesto nitrogenado de fórmula general  $R_1-NH_2$ , en la que  $R_1$  tiene el significado anteriormente expuesto, por ejemplo amoníaco acuoso concentrado o una alquilamina primaria, por ejemplo metilamina, etilamina, etc., o bencilamina, preferiblemente en un recipiente cerrado. A efectos de ciclización cuantitativa, se calienta la mezcla, por ejemplo a 180-250°C, a presión normal. Luego se hidrogena el compuesto V en un alcohol alifático líquido con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio hasta que no se absorbe más hidrógeno. El resultante compuesto II puede purificarse mediante destilación al vacío o mediante recristalización de sus sales.





R<sub>1</sub> tiene el significado anteriormente expuesto,

En los siguientes ejemplos no limitativos todas las temperaturas se expresan en grados centígrados. Los puntos de fusión y ebullición están corregidos.

5.

EJEMPLO 1: 2-metil-8-(4'-p-fluorofenil-4'-oxo-butil)-2,8-diazoaspiro(4,5)-decano-1,3-diona.

Se calientan a 120° durante 24 horas

10.

4,1 g de 2-metil-2,8-diazoaspiro-(4,5)decano-1,3-diona, 4,8 g de 4-cloro-p-fluoro-butirofenona y 8 g de sosa anhidra en 50 cm<sup>3</sup> de n-butanol. Luego se decanta la solución de la sosa. Una porción del producto de la condensación precipita ya

15.

mientras se encuentra todavía caliente. Se filtra la mezcla mientras está caliente, se evapora hasta su secamiento y se extracta el residuo con etanol. El extracto etanólico es combinado con el residuo del filtrado anterior, se vierte un exceso de

20.

ácido 2N clorhídrico sobre la sustancia, que es sólo ligeramente soluble en todos los disolventes ordinarios, y se evapora la solución al vacío a 80° hasta secarse. El residuo que queda es recristalizado primeramente a partir de etanol y luego

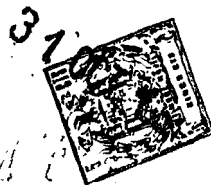
25.

de agua. El hidrocioruro de 2-metil-8-(4'-p-fluorofenil-4'-oxo-butil)-2,8-diazoaspiro(4,5)-decano-1,3-diona funde a 285-286°.

La 2-metil-2,8-diazoaspiro(4,5)-decano-

1,3-diona usada como material de partida puede producirse, por ejemplo, como sigue: Se calientan

30.



- al reflujo éster etílico del ácido cianoacético y 1-bencil-4-piperidona con algo de ácido acético glacial y acetato amónico en benceno con continua separación de agua, resultando un éster etílico
5. del ácido (1-bencil-4-piperidilideno)-cianoacético; a partir de éter/éter de petróleo se forman unos cristales amarillos de un punto de fusión de 70-71°. Tratando el compuesto de piperidilideno con cianuro potásico en etanol acuoso se añaden
10. los elementos del ácido cianhídrico al doble enlace, se saponifica el resultante compuesto con ácido clorhídrico y se descarboxila, esterificándose el resultante ácido succínico sustituido con cloruro de hidrógeno etanólico absoluto. El éster
15. etílico del ácido  $\Delta$ (1-bencil-4-etoxi-carbonil-piperidil)-47-acético hierve a 150°/0,03 mm de Hg (temperatura medida en el baño de aire); aceite amarillo claro. Se calienta el diéster a 180° con metilamina líquida en un recipiente cerrado; después
20. de enfriarse, se deja evaporar el exceso de metilamina y se calienta el residuo cristalino a 200°, con lo que se separan la metilamina y el etanol y funde el residuo. La 2-metil-8-bencil-2,8-diazoaspiro(4,5)decano-1,3-diona cristaliza a
25. partir de etanol en grandes prismas incoloros que tienen un punto de fusión de 111-112°. Se hidrogena el compuesto en etanol con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón vegetal activado, a presión normal y temperatura
30. ambiente. La 2-metil-2,8-diazoaspiro(4,5)decano-





8-(4'-R<sub>2</sub>-fenil-4'-oxo-butil)-2,8-diazoaspiro(4,5) decano-1,3-dionas se producen a partir de 2-metil-2,8-diazoaspiro(4,5)decano-1,3-diona y las correspondientes 4-halógeno-butirofenonas p-sustituídas en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1.

5.

TABLA I

Ejemplo Nº	R <sub>2</sub>	p.f.	después de la cristalización a partir de
3	H	257°	metanol acuoso con la adición de éter
4	cloro	285-287°	agua
5	bromo	275-277°	agua
6	metilo	270°	metanol
7	metóxido	265°	etanol acuoso con la adición de éter
8	terciario-butil	294°	etanol acuoso al 95%

10.

15.

20.

25.

Las 2-R<sub>1</sub>-8-(4'-p-fluorofenil-4'-oxo-butil)-2,8-diazoaspiro(4,5)decano-1,3-dionas mostradas en la Tabla II que a continuación se ofrece, son producidas a partir de 4-cloro-p-fluoro-butirofenona y las correspondientes 2,8-diazoaspiro(4,5)decano-1,3-dionas 2-sustituídas en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. Las propiedades de los materiales de partida II y de los compuestos V se muestran también en la Tabla II. La producción de compuestos II se efectúa en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1.

T A B L A II

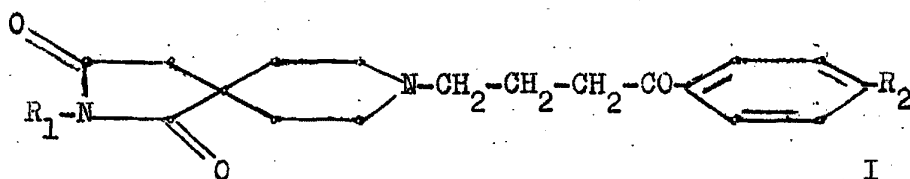
27 677

Ejemplo Nº	Compuesto	p.f. ó p.e.	p.f. determinado después de cristalización a partir de
9 R <sub>1</sub> = etilo	I(hidrocloruro)	282-284° (descomp.)	metanol
	II (base libre)	118°/0,06 mm de Hg aceite incoloro	-
	V (base libre)	104°	etanol
10 R <sub>1</sub> = isopropilo	I(hidrocloruro)	276-278°	etanol
	II(base libre)	110°/0,05 mm de Hg aceite incoloro, con cristalización tras enfriamiento, p.f. 79-82°	-
	V(hidrocloruro)	298-302° (descomposición)	etanol
11 R <sub>1</sub> = n-butilo	I (base libre)	95°	etanol
	1,5-disulfonato naftalínico neutro	239-241°	metanol
	II	120/0,06 mm de Hg aceite incoloro, con cristalización tras enfriamiento, p.f. 60°	-
	V(hidrocloruro)	273°	etanol
12 R <sub>1</sub> = bencilo	I (base libre)	120-122°	metanol
	II (base libre)	196/0,1 mm de Hg aceite viscoso incoloro	-
	V(hidrocloruro)	236-238°	metanol con la adición de éter.

N O T A

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a dos solicitudes de Patente presentadas en Suiza con fechas 31 de octubre de 1.960 y 26 de junio de 1.961, números respectivos 12135/60 y 7471/61, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de
10. Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS DIAZOASPIRICOS"; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.

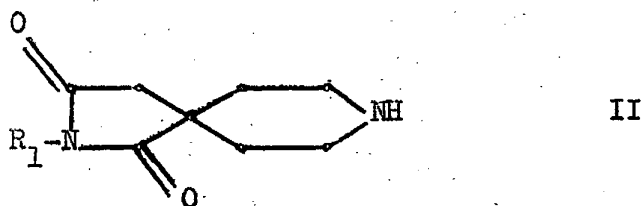
1ª - Procedimiento para la producción de compuestos diazoaspiricos de la fórmula general I,



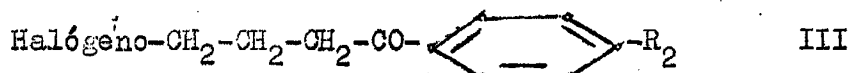
20. en la que R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno, un radical alquílico conteniendo de 1 á 4 átomos de carbono inclusive o un radical bencilo, y R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno, un átomo de fluor, cloro o bromo o un radical alquílico conteniendo de 1 á 4



átomos de carbono inclusive o un radical alcóxido  
conteniendo de 1 á 4 átomos de carbono inclusive;  
y de sus sales de adición ácida, caracterizado por-  
que una succinimida sustituida de fórmula general  
5. II,



en la que  $R_1$  tiene el significado anterior, es  
puesta en reacción con un compuesto de fórmula  
general III,



10. en la que  $R_2$  tiene el significado anterior, en  
presencia de un agente de condensación alcalino,  
y, cuando se desea una sal de adición ácida, se  
efectúa la salificación con un ácido orgánico o  
inorgánico.

15. 2ª - Procedimiento para la produc-  
ción de compuesto diazoaspírico; tal y como  
queda substancialmente descrito en la presente  
memoria.



31 OCT

-14-

270017

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

Madrid, 31 OCT. 1961  
S. A N D O Z, A. G.

J. GOMIZ ACEBO Y MODEI