

274351

PARTE DE INVENCIÓN



Case 1492

Memoria Descriptiva

sobre:

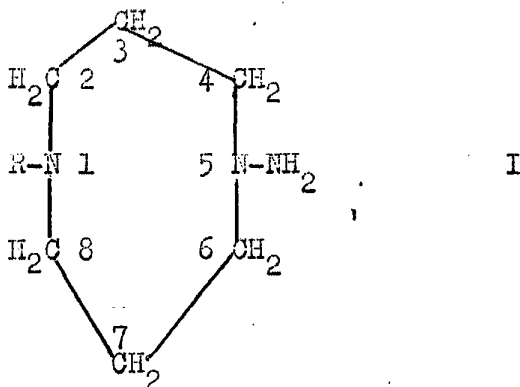
" Procedimiento de obtención de derivados de 5-amino-1,5-diazaciclooctano y de sus sales de adición "

Solicitante: SANDOZ, A.G. entidad suiza,
residente en BASILEA, Suiza.

Este invento se refiere a nuevos derivados de diazaciclooctano y a un procedimiento para su obtención.

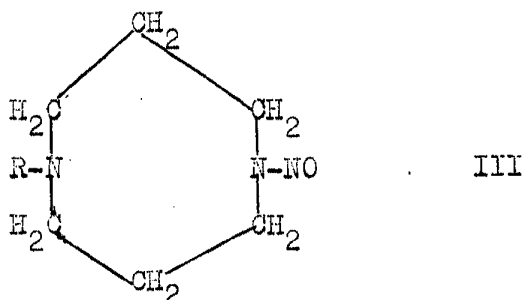
Este invento proporciona derivados de
5. 5-amino-1,5-diazaciclooctano de la fórmula general I

274351



5. -en la que R significa un radical alkilo que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, un radical hidroxialkilo que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, o un radical aralkilo que contenga de 7 a 10 átomos de carbono inclusive- y sus sales ácidas de adición.

10. Este invento proporciona también un procedimiento para la obtención de compuestos I y sus sales ácidas de adición, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general III

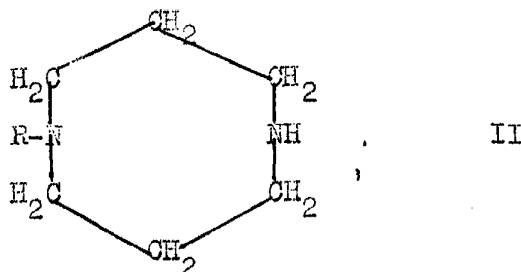


15. en la que R tiene el significado anterior, se reduce por un método conocido para llevar a cabo la conversión de un compuesto nitroso en el amino-compuesto correspondiente y, si se desea, la salificación se lleva a cabo con un ácido orgánico o inorgánico.

Los compuestos III pueden obtenerse ni-



trofilando un compuesto de la fórmula general II



5. en la que R tiene el significado indicado, por un método conocido para convertir un amino-compuesto secundario, en el compuesto N-nitroso correspondiente.

En las fórmulas anteriores los valores adecuados para R son por ejemplo los radicales etilo, propilo, isopropilo, butilo, β -hidroxi-etilo o bencilo.

10.

Los compuestos I pueden obtenerse por ejemplo, del modo siguiente: una solución acuosa de nitrito sódico, se deja reaccionar a la temperatura ambiente con una solución ácida acuosa (valor del pH de 3 - 4) del compuesto II, por ejemplo 1-etil-1,5-diazaciclooctano, o 1-bencil-1,5-diazaciclooctano.

15.

La mezcla de reacción se alcaliniza a continuación por ejemplo con un exceso de solución de hidróxido potásico, mientras se enfría con hielo, y luego se extrae exhaustivamente. El compuesto III se purifica por métodos conocidos en esencia. La reducción del compuesto III puede realizarse con cinc y ácido acético, o con hidruro litio-alumínico. La reducción con cinc y ácido acético, puede llevarse a cabo añadiendo polvo de cinc a una solución acuosa de compuesto III y agregando luego ácido acético diluido,

20.

25.



274351

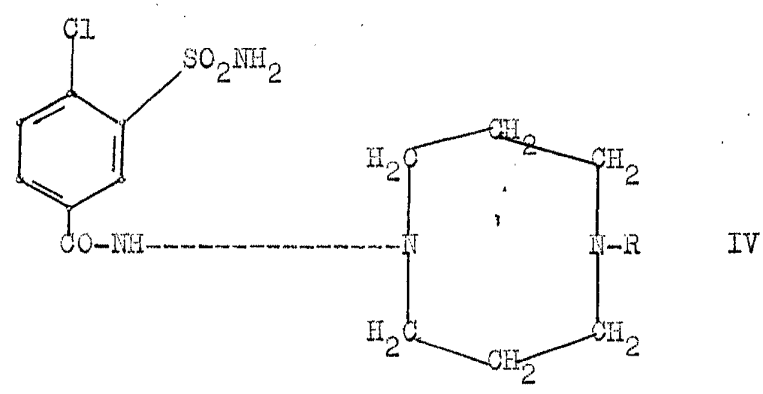
-4-

- mientras se enfría, durante el transcurso de 30 minutos a 1 hora. La mezcla de reacción se mantiene a la temperatura ambiente durante 2-3 horas y luego se calienta, por ejemplo a unos 80°C durante 2-3 horas, para completar la reacción. Después de la filtración y de alcalinizar la solución mientras se enfría, se aísla la amina resultante de acuerdo con métodos conocidos en esencia, por ejemplo, por extracción con un disolvente inerte, con preferencia éter dietílico, y se purifica por destilación y/o cristalización.
5. Cuando se efectúa la reducción últimamente citada, mediante hidruro litio-alumínico, una solución del compuesto III, en un disolvente orgánico inerte por ejemplo éter, tetrahidrofurano o dioxano, se trata a ebullición con hidruro litio-alumínico disuelto en el mismo disolvente; después de calentar durante 2 a 4 horas, se añade agua y la mezcla de reacción se hace alcalina con un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido potásico.
10. Los compuestos I, con ácidos orgánicos e inorgánicos, forman sales ácidas de adición, cristalinas a la temperatura ambiente. Como ejemplos de ácidos para formar estas sales, pueden citarse los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, oxálico, tartárico, succínico, maleico, málico, acético, benzoico, hexahidrobenzoico, metanosulfónico, fumárico, gálico y iohidrico.
15. Los compuestos I pueden usarse como compuestos intermedios en la preparación de productos farmacéuticos. Así, por ejemplo, la amida del ácido
- 20.
- 25.
- 30.

OFFICE



3-sulfamil-4-cloro-benzoico de la fórmula general IV



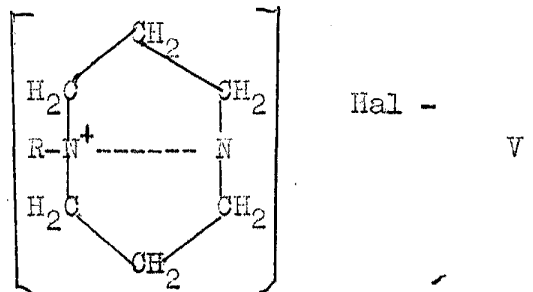
en la que R significa un radical alquilo que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, por ejemplo, metilo, puede obtenerse condensando un compuesto I con un haluro de 3-sulfamil-4-cloro-benzoilo. Los compuestos IV tienen propiedades diuréticas.

5.

Los compuestos II, pueden obtenerse, por ejemplo, convirtiendo 1,2-trimetileno-pirazolidina en un disolvente anhidro inerte, por ejemplo acetona absoluta, con un compuesto halógeno orgánico de fórmula general R-Hal

10.

en la que R tiene el significado anterior y Hal significa un átomo de cloro, bromo o iodo, en el compuesto cuaternario de la fórmula general V



15.

en la que R y Hal tienen los significados anteriores, y reduciendo a continuación; la reducción, con preferencia, se lleva a cabo en un éter de cadena abierta o cíclico, por ejemplo éter dietílico o te-



trahidrofurano con virutas de aluminio amalgamadas.

Un compuesto de la fórmula general V puede obtenerse también haciendo reaccionar con un dihaluro de trimetileno, un derivado de hidracina de la fórmula general VI.

5.



en la que R tiene el significado anterior.

En los ejemplos no limitativos siguientes, todas las temperaturas se indican en grados centígrados, y los puntos de fusión y de ebullición están sin corregir.

10.

EJEMPLO 1 - 1-metil-5-amino-1,5-diazaciclooctano.

a) 1-metil-5-nitroso-1,5-diazaciclooctano.

Una solución de 9,2 g de 1-metil-1,5-diazaciclooctano, en 10 cc de agua destilada, se lleva a un valor del pH de 3 a 4, mediante 15,5 g de ácido sulfúrico al 50%, mientras se enfría con hielo. A continuación se agrega a la solución acídica, a la temperatura ambiente, una solución de 15,5 g de nitrito sólido, en 21,5 cc de agua. Después de agitar durante 16 horas a la temperatura ambiente, se añade un exceso de hidróxido potásico sólido mientras se enfría con hielo; la mezcla de reacción se extrae con éter, y el residuo restante, después de la evaporación del éter, se destila a una presión de 11 mm de mercurio; el 1-metil-5-nitroso-1,5-diazaciclooctano, destila a 132-134°.

15.

20.

25.

El 1-metil-1,5-diazaciclooctano empleado como material de partida, se obtiene como sigue: Se añaden 17,0 g de ioduro de metilo a una solución de 11,2 g de 1,2-trimetileno-pirazolidina (punto de

30.



- ebullición 169-171°) en 200 cc de acetona absoluta, que se ha enfriado en un baño de hielo. Después de reposar durante 1 hora, el precipitado incoloro se separa por filtración y el ioduro de 1-metil-trimetileno-pirazolidinio, se cristaliza en isopropanol. Punto de fusión 250-251°. Se cubren 27 g de virutas de aluminio amalgamadas, con una capa de 400 cc de éter, se enfría en un baño de hielo y después de la adición de 30,5 g de ioduro de 1-metil-trimetileno-pirazolidinio, se agregan 55 cc de agua, durante el curso de 1 hora con agitación ocasional. La mezcla de reacción se calienta lentamente y se hierve con reflujo durante una noche. Se añade un exceso de hidróxido potásico mientras se enfría con hielo, se separa la fase etérea, y el residuo se extrae exhaustivamente con éter. Después de evaporación en vacío, las soluciones etéreas combinadas proporcionan 1-metil-1,5-diazaciclooctano, puro, con un punto de ebullición de 175-176°.
20. b) 1-metil-5-amino-1,5-diazaciclooctano.
- Se añaden 25 g de polvo de cinc a una solución de 6,9 g de 1-metil-5-nitroso-1,5-diazaciclooctano en 35 cc de agua, y se agregan 25 g de ácido acético al 75% a continuación, durante el transcurso de 45 minutos, mientras se enfría con hielo y se agita. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente, y luego se calienta a 80° en un baño de aceite, durante 2 1/2 horas. La mezcla se filtra a continuación todavía en caliente, se añade un exceso de hidróxido potásico
5.
10.
15.
25.
30.



sólido después del enfriamiento en un baño de hielo, y se extrae tres veces con 100 cc de éter cada una, Después de la evaporación, las soluciones etéreas combinadas proporcionan un aceite incoloro que se

5. disuelve en etanol y se convierte en el hidrobromuro, con ácido bromhídrico al 48%. El dihidrobromuro de 1-metil-5-amino-1,5-diazaciclooctano resultante, se purifica como sigue: el dihidrobromuro se disuelve

10. en la mínima cantidad de ácido bromhídrico caliente al 48%, y se añade etanol, cristalizando el dihidrobromuro puro. Punto de fusión 197-199° (descomposición).

EJEMPLO 2 - 1-metil-5-amino-1,5-diazaciclooctano

El 1-metil-5-nitroso-1,5-diazaciclooctano obtenido en el ejemplo 1, a) puede reducirse también al amino-derivado deseado, con hidruro de litio-alu-

15. minio. El proceso se aplica como sigue: Una solución de 9,3 g de 1-metil-5-nitroso-1,5-diazaciclooctano en 70 cc de tetrahidrofurano absoluto, se añade gota a gota y cuidadosamente a una solución hirviente

20. de 4,5 g de hidruro de litio-aluminio en 70 cc de tetrahidrofurano absoluto, y la mezcla de reacción se calienta luego durante 3 1/2 horas con reflujo.

Después de enfriar en un baño de hielo, se añaden cuidadosamente 18 cc de agua destilada a la mezcla de

25. reacción, y después de otra hora, se añade a 0° un exceso de hidróxido potásico sólido. El disolvente se separa, y el residuo se extrae exhaustivamente

30. con éter. Las fases orgánicas combinadas se concentran a presión reducida, y el residuo, 1-metil-5-amino-1,5-diazaciclooctano, se destila a una presión



de 11 mm de mercurio. Punto de ebullición 94°/11 mm de mercurio.

Dihidrobromuro.- la base resultante se disuelve en etanol y se añade ácido bromhídrico al 48%. Punto de fusión 197-199° (descomposición).

5.

EJEMPLO 3 - 1-isopropil-5-amino-1,5-diazaciclooctano.

a) 1-isopropil-5-nitroso-1,5-diazaciclooctano.

10. Se añaden 19 g de ácido sulfúrico al 50%, a una solución de 11,3 g de 1-isopropil-1,5-diazaciclooctano en 10 cc de agua, mientras se enfría con hielo, y luego se agrega, a la temperatura ambiente, una solución de 16,5 g de nitrito sódico en 22 cc de agua. Después de agitar durante 24 horas a la temperatura ambiente, se añade a la mezcla de reacción un exceso de hidróxido potásico sólido, y la mezcla se extrae luego exhaustivamente con éter. El aceite resultante, después de la evaporación del éter, se destila a 12 mm de mercurio en un tubo de bolas separándose por destilación, entre 150° y 160°, el 1-isopropil-5-nitroso-1,5-diazaciclooctano.

15.

20.

b) 1-isopropil-5-amino-1,5-diazaciclooctano.

25. Se añaden 25 g de polvo de cinc a una solución de 7,4 g de 1-isopropil-5-nitroso-1,5-diazaciclooctano en 35 cc de agua, y a continuación se agregan 25 g de ácido acético al 75%, durante 30 minutos, mientras se enfría con hielo. La mezcla se agita luego durante 3 horas a la temperatura ambiente y después se calienta durante otras 2 horas, a 80°. La mezcla se filtra a continuación todavía en caliente, se añade un exceso

25.

30.



de hidróxido potásico sólido al filtrado claro, después de enfriar en baño de hielo, y la mezcla se extrae exhaustivamente con éter. El residuo que permanece después de la evaporación de las soluciones etéreas combinadas, se destila a 12 mm de mercurio en un tubo de bolas, separándose por destilación, entre 110 y 115°, el 1-isopropil-5-amino-1,5-diazaciclooctano.

5.

10.

El 1-isopropil-1,5-diazaciclooctano utilizado como material de partida, se obtiene como sigue:

15.

Se añaden 75,1 g de hidrocloruro de isopropil-hidracina y 36 g de carbonato sódico anhidro, a una solución de 139 cc de dibromuro de trimetileno en 1.000 cc de etanol, y la mezcla se calienta después a ebullición, durante 8 horas. Después de enfriar a 0° aproximadamente, la sal insoluble se separa por filtración, y el filtrado se evapora en vacío. El residuo resultante se extrae

20.

exhaustivamente con éter para eliminar las impurezas neutras solubles en éter. El residuo resultante se añade a 60 g de virutas de aluminio amalgamadas, cubiertas con 750 cc de éter, y a continuación se agrega un total de 130 cc de agua destilada, en

25.

porciones, durante el enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se deja reposar durante 12 horas aproximadamente, primero a 0° aproximadamente, y luego a la temperatura ambiente. A 0° aproximadamente, se añade un exceso de hidróxido potásico sólido a la mezcla de reacción, se separa la fase

30.



orgánica y el residuo se extrae exhaustivamente con éter. Las soluciones etéreas combinadas se evaporan y el residuo se destila, a una presión de 9 mm de mercurio; entre 85 y 86° destila el 1-isopropil-1,5-diazaciclooctano .

EJEMPLO 4 - 1-bencil-5-amino-1,5-diazaciclooctano.

a) 1-bencil-5-nitroso-1,5-diazaciclooctano.

Se añaden 10,1 g de ácido sulfúrico al 50%, a una solución de 9,5 g de 1-bencil-1,5-diazaciclooctano en 10 cc de agua a 0 - 5°, y a continuación se agrega una solución de 3,5 g de nitrito sódico en 5 cc de agua. Después de agitar durante 3 horas a la temperatura ambiente, y después de añadir 50 cc de éter, se agrega un exceso de hidróxido potásico sólido a la mezcla de reacción mientras se enfría perfectamente con agua, y se separa por filtración el precipitado, a continuación. La fase etérea del filtrado se separa y la fase acuosa se extrae otras dos veces, con 50 cc de éter cada una. Las soluciones etéreas combinadas se secan sobre sulfato magnésico y se concentran. El residuo resultante se destila a 0,02 mm de mercurio, desprendiéndose entre 142 y 147° 1-bencil-5-nitroso-1,5-diazaciclooctano.

b) 1-bencil-5-amino-1,5-diazaciclooctano.

Una solución de 9,7 g de 1-bencil-5-nitroso,1,5-diazaciclooctano, en 70 cc de tetrahidrofurano absoluto, se añade gota a gota a una solución hirviente de 3,2 g de hidruro litio-alumínico en 70 cc de tetrahidrofurano absoluto,



-12- 274351

- durante el transcurso de 2-1/2 horas, mientras se agita, y la mezcla de reacción se calienta con reflujo durante otras 4-1/2 horas. Después de enfriar en un baño de hielo se añaden cuidadosamente 15 cc de agua y después de otros 30 minutos se agrega un exceso de hidróxido potásico sólido. Se separa el disolvente y el residuo se extrae exhaustivamente con éter. El residuo que queda después de evaporar el éter, se destila a una presión de 13 mm de mercurio, destilándose entre 180 y 182° el 1-bencil-5-amino-1,5-diaza-ciclooctano.
- 5.
- 10.

- El 1-bencil-1,5-diazaciclooctano empleado como material de partida se obtiene de un modo análogo al de preparación del 1-isopropil-1,5-diazaciclooctano (ejemplo 3) condensando dibromuro de trimetileno con bencil-hidracina, y reduciendo el bromuro de 1-bencil-1,2-trimetileno-pirazolidinio resultante, con virutas de aluminio amalgamadas. Punto de ebullición 155-158°/10 mm de mercurio.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 5 - 1-(β -hidroxietil)-5-amino-1,5-diaza-ciclooctano.

a) 1-(β -hidroxietil)-5-nitroso-1,5-diazaciclooctano.

- Mientras se enfría con hielo, se añaden 21,5 g de ácido sulfúrico al 50%, a una solución de 1,58 g de 1-(β -hidroxietil)-1,5-diazaciclooctano en 14 cc de agua destilada y luego se agrega una solución de 7,6 de nitrito sódico en 10 cc de agua destilada, mientras se agita a 0 - 5°. Después de agitar durante 17 horas a la temperaturas ambiente,
- 25.
- 30.



se añade un exceso de hidróxido potásico sólido, mientras se enfría perfectamente con hielo, y la mezcla de reacción se extrae exhaustivamente con tetrahidrofurano. Los extractos combinados se concentran a continuación y el residuo se destila a una presión de 0,03 mm de mercurio, destilándose el 1-(β -hidroxietil)-5-nitroso-1,5-diazaciclooctano, entre 164- y 168°.

b) 1-(β -hidroxietil)-5-amino-1,5-diazaciclooctano.

10. Se añade gota a gota una solución de 8 g de 1-(β -hidroxietil)-5-nitroso-1,5-diazaciclooctano en 70 cc de tetrahidrofurano absoluto a una solución hirviente de 3,2 g de hidruro de litio-aluminio en 70 cc de tetrahidrofurano absoluto, durante el trans-
15. curso de 2 horas, mientras se agita perfectamente; la mezcla de reacción se calienta a continuación, con reflujo, durante 8 horas. La mezcla se enfría a continuación en un baño de hielo, y se agregan gota a gota, cuidadosamente, 15 cc de agua destilada. A
20. la mezcla de reacción se le añade un exceso de hidróxido potásico sólido, después de agitar durante 30 minutos en un baño de hielo; la fase orgánica se separa, y el residuo se extrae exhaustivamente con éter. El residuo resultante de los extractos orgánicos combinados, después de la evaporación se destila a 0,03 mm de mercurio, destilándose a 100°, el 1-(β -hidroxietil)-5-amino-1,5-diazaciclooctano.

25. El 1-(β -hidroxietil)-1,5-diazaciclooctano utilizado como material de partida, se obtiene de modo análogo al descrito para la preparación de

30.



5. 1-isopropil-1,5-diazaciclooctano (ejemplo 3) condensando dibromuro de trimetileno con β -hidroxietilhidracina, y reduciendo el bromuro de 1-(β -hidroxietil)-1,2-trimetileno-pirazolidinio con virutas de aluminio amalgamadas; el dihidrobromuro se recristaliza en metanol y tiene un doble punto de fusión de 137-140°/180-185° (descomposición).

N O T A

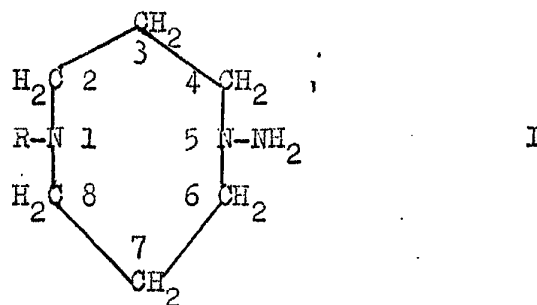
10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente presentadas en Suiza con fecha 8 de febrero de 1.961 y 6 de diciembre de 1.961, números respectivos 1461/61 y 14156/61; 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 Invención por 20 años en España:

15. "PROCEDI MIENTO DE O BSECIÓN DE DERIVADOS DE 5-AMINO-1,5-DIAZACICLOOCTANO Y DE SUS SALES DE ADICIÓN"; caracterizándose por lo siguiente:

25. 1ª - Procedimiento de obtención de derivados de 5-amino-1,5-diazaciclooctano y de sus sales de adición, caracterizado porque aquellos se ajustan a la fórmula general I :

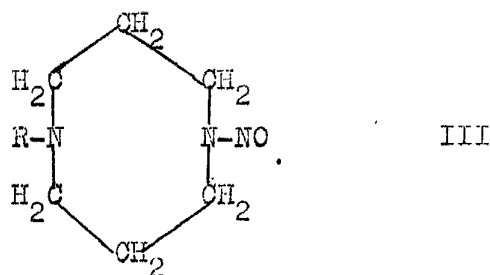


274351



-en la que R significa un radical alkilo que contiene de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, un radical hidroxialkilo que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, o un radical aralkilo que contenga de 7 á 10 átomos de carbono inclusive- y porque un compuesto de la fórmula general III

5.



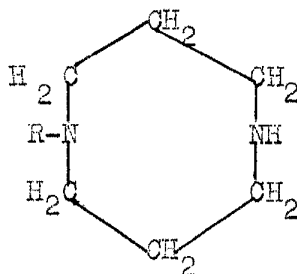
en la que R tiene el significado anterior, se reduce por un método conocido para llevar a cabo la conversión de un compuesto nitroso en el amino-compuesto correspondiente y, cuando se precisa una sal ácida de adición, la salificación se realiza con un ácido orgánico o inorgánico.

10.

2ª - Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto III se

15.

obtiene nitrosilando un compuesto de la fórmula general II



274351

II

en la que R tiene el significado anterior, por un método conocido para convertir un amino compuesto secundario en el compuesto N-nitroso correspondiente.

5.

3ª - Procedimiento de obtención de derivados de 5-amino-1,5-diazaciclooctano y de sus sales de adición; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria que consta de dieciséis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, -6 FEB 1932

SANBOS, A.G.,

J. GÓMEZ ACEBO Y MODEY
D.