

277221

PATENTE DE INVENCION

Case 1533.



277221

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

" Procedimiento para la producción de compuestos  
" heterocíclicos y sus sales ".

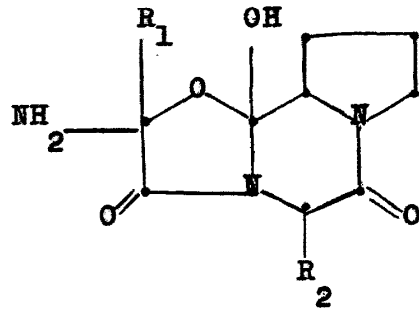
=====

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

=====

La presente invención se relaciona con nuevos derivados heterocíclicos del ácido ortocarboxílico y con un procedimiento para su producción.

Esta invención proporciona sales de adición  
5. ácida de compuestos que se ajustan a la fórmula general I,

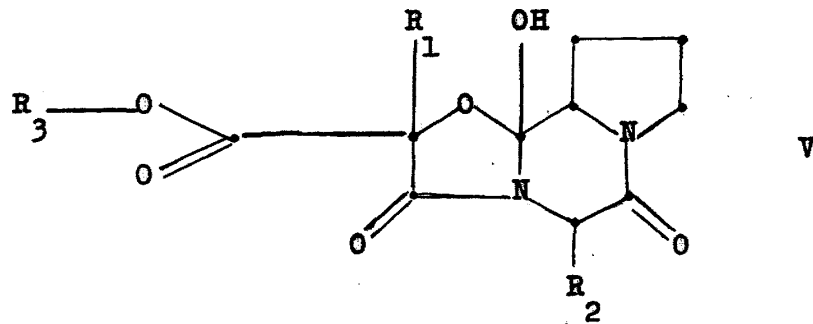


I

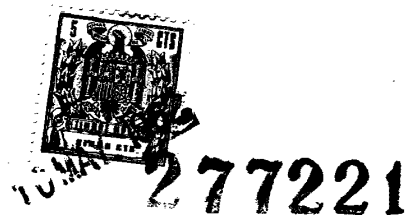
277221

5. en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono inclusive y  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono inclusive o un radical bencilo.

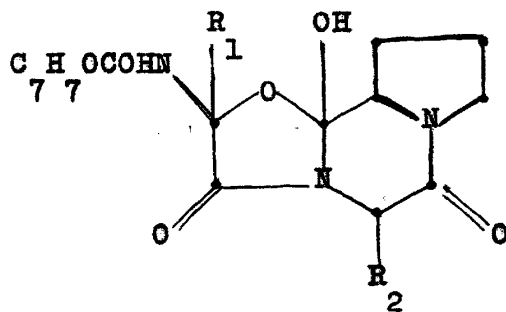
10. También proporciona esta invención un procedimiento para la producción de las sales de adición ácida de los compuestos I, caracterizado porque el radical éster de un compuesto de fórmula general V,



en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados anteriormente señalados y  $R_3$  significa un radical alquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono inclusive,



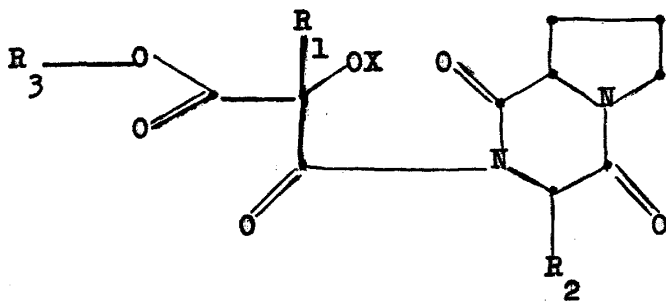
- es saponificado para formar el ácido libre correspondiente, éste es convertido en el cloruro de ácido correspondiente y luego en la azida correspondiente; la azida es calentada en un disolvente no polar para producir el isocianato correspondiente, éste es reaccionado con un alcohol bencílico para dar el uretano bencílico correspondiente, de fórmula general VI,
- 5.



VI

- en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados anteriormente señalados, y el compuesto VI es hidrogenado en solución y en presencia de un ácido mineral para producir la sal de la amina I requerida.
- 10.

- Los compuestos V pueden producirse hidrogenando un compuesto de fórmula general IV,
- 15.



IV

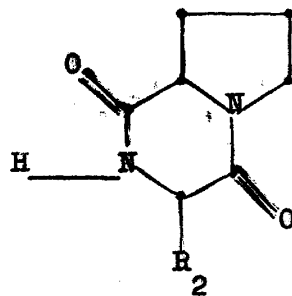


en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados anteriormente señalados y X significa un grupo protector para un radical hidroxilo susceptible de ser separado por hidrogenación, por ejemplo benzoato, benzoilato o tritilato sódico, con lo cual se produce la ciclización espontánea para dar el compuesto V deseado.

5.

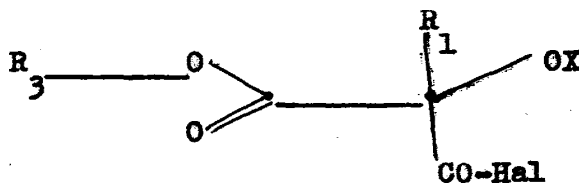
Les compuestos IV pueden producirse acilando una diguetopiperacina de fórmula general II,

10.



II

en la que  $R_2$  tiene el significado anteriormente señalado, con un compuesto de fórmula general III,



III

15.

en la que  $R_1$ ,  $R_3$  y X tienen los significados anteriormente señalados y Hal significa un átomo de cloro, bromo o iodo.

Un método específico de producción de compuestos I es como sigue: Los compuestos III,



10 MAR 1977 277221

- usados para la acilación, de acuerdo con este invento, se producen convirtiendo un éster dialquilo (alquilo = C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) del ácido 2-bromo-malónico o del ácido 2-bromo-2-alquilo-(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)-malónico con un derivado metálico alcalino de un alcohol adecuado, cuyo radical hidrocarburo puede más adelante ser separado por hidrogenación, por ejemplo bencilato, bencidrilato o tritilato sódico, y saponificando el derivado del éster dialquilo del ácido 2-hidroxi-malónico resultante con la cantidad calculada de una solución alcohólica de hidróxido, potásico, a la temperatura ambiente, para formar el éster monoalquilo del ácido 2-hidroxi-malónico correspondiente, y convirtiendo este producto bruto de la reacción, seco, con un haluro de tionilo, con preferencia cloruro de tionilo, para formar el compuesto III deseado.
- La condensación del compuesto III con el compuesto II se efectúa preferentemente añadiendo el compuesto III por gotas a una solución del compuesto II en piridina absoluta a -30°, mientras se agita bien, y dejando reposar luego la mezcla de la reacción durante dos días a -10° a +10°. La acilación puede efectuarse también calentando cantidades molares de los compuestos II y III en un disolvente inerte, por ejemplo benceno, tolueno o dioxano, durante 5 a 20 horas a 60 - 100° y añadiendo cantidades molares de una base orgánica terciaria, por ejemplo piridina o amina terciaria.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



277221

- Si se emplea un compuesto III racé-
- mico para la condensación, se obtienen dos dias-  
tereoisómeros, mientras que la base ópticamente  
activa se obtiene empleando un compuesto III óp-  
ticamente activo, el que puede ser producido de  
un modo en esencia conocido. En la siguiente eta-  
pa del procedimiento puede emplearse, sin embargo,  
una mezcla de las formas diastereoisómeras del  
compuesto IV, ya que la mezcla resultante de com-  
puestos V diastereoisómeros producida en la si-  
guiente etapa, puede fácilmente ser separada en  
sus componentes por cristalización.
- El radical protector de los compues-  
tos IV resultantes se separa luego por hidrogena-  
ción, por ejemplo catalíticamente en ácido acéti-  
co glacial o alcohol, o en una mezcla de ambos  
disolventes, produciéndose la ciclización espon-  
tánea para formar el compuesto V. El grupo éster  
de los compuestos V se convierte luego en un gru-  
po amino saponificando el radical éster para for-  
mar el ácido libre correspondiente, convirtiendo  
éste en el cloruro ácido correspondiente y sub-  
siguientemente en la azida ácida correspondiente,  
la que puede ser convertida en el compuesto I, se-  
gún Curtius, por vía del compuesto VI. La conver-  
sión del compuesto V, arriba mencionada, para for-  
mar el compuesto I, se efectúa con preferencia  
como sigue : Se hidroliza un compuesto V al ácido  
carboxílico correspondiente por tratamiento con una  
solución acuosa alcohólica de hidróxido potásico
5.  
10.  
15.  
20.  
25.  
30.



10 277221

- I N, a la temperatura ambiente, se convierte en sal sódica del mismo con un exceso de cloruro de oxalilo para formar el cloruro ácido correspondiente, se reacciona éste con la cantidad calculada
5. de una solución acuosa de azida sódica al 30 %, a la temperatura ambiente por ejemplo en acetona, obteniéndose entonces la azida ácida correspondiente como un compuesto cristalino, después de su preparación de modo en esencia conocido. Por calentamiento de la azida ácida en un disolvente inerte, por ejemplo benceno, tolueno o xileno, durante cierto tiempo hasta 80 - 140°, se forma el isocianato correspondiente, con desprendimiento de nitrógeno con rendimiento casi cuantitativo. La azida ácida
10. puede convertirse directamente a la sal del compuesto I haciendo reaccionar dicha azida en un disolvente orgánico, no polar y mezclable con agua, con un ácido mineral acuoso para formar el isocianato, el que no es aislado, calentando el isocianato con alcohol bencílico para formar el compuesto VI correspondiente, el que se obtiene con buen rendimiento. El compuesto VI puede ser hidrogenado en una solución metanólica de ácido mineral con catalizador de paladio, a presión normal, para formar la sal del compuesto I.
15. 20. 25.

Los compuestos I generalmente no son estables bajo condiciones normales y por lo común se preparan las sales de estos compuestos, las que generalmente son estables y cristalinas.

30. Los compuestos I pueden emplearse para la



- síntesis total de la ergotamina, ergosina, ergocristina, ergocriptina y ergocornina, que son alcaloides de cornezuelo de centeno naturales. Además, por lo menos algunos de los compuestos I tienen propiedades farmacodinámicas terapéuticamente valiosas o pueden usarse como compuestos intermedios para la producción de otros productos farmacéuticos. Mientras que el componente de cornezuelo de centeno que tiene actividad útero-tónica, es decir la ergobasina (conocida también como ergometrina o ergonovina), ha sido preparado sintéticamente desde algún tiempo, los alcaloides de cornezuelo del tipo péptido, la ergotamina y los alcaloides del grupo ergotoxina, así como sus dihidro-derivados, cuya esfera de actividad en medicina y neurología es muy amplia, sólo se han podido obtener del material como se encuentra en la naturaleza. La porción péptida de estos alcaloides es extremadamente compleja y esto ha impedido hasta ahora su producción sintética.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

La denominación "conocido", tal como se emplea en este caso, indica un método actualmente en uso o descrito en la literatura sobre el asunto.

25. En el ejemplo no-limitativo siguiente todas las temperaturas se indican en grados centígrados y los puntos de fusión están corregidos.



10277221

EJEMPLO:      Clorohidrato de 2-amino-2-metil-10b-  
hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo  
[3,2 -a 7pirrolo / 2,1 -c 7pirazina.

5.      a) Dietiléster del ácido 2-benciloxi-2-metil-maló-  
nico.

44,3 g de una suspensión de hidruro só-  
dico (50 %) en aceite, se suspenden en 1,25 litros  
de tolueno y se añaden a gotas 91,3 g de alcohol  
bencílico a la temperatura ambiente mientras se agi-  
ta y se hierve luego la mezcla al reflujo durante  
1 hora. Seguidamente se añaden a gotas 214,8 g de  
dietiléster del ácido 2-bromo-2-metil-malónico a la  
solución enfriada y se hierve al reflujo la mezcla  
de la reacción durante otras 2 horas, vertiéndose  
luego sobre hielo, acidificándose la mezcla con  
ácido clorhídrico diluido y extractándose con éter.  
La solución etérea es lavada consecutivamente con  
agua, una solución de bicarbonato sódico y una so-  
lución saturada de cloruro sódico. Después de la  
evaporación en un vacío resulta el dietiléster del  
ácido 2-benciloxi-2-metil-malónico en forma de acei-  
te amarillento de un punto de ebullición de 120 -  
125° a 0,01 mm de Hg.

25.      b) Monoetiléster de cloruro del ácido 2-benciloxi-  
2-metil-malónico.

Se disuelven 181,3 g de dietiléster  
del ácido 2-benciloxi-2-metil-malónico brute en  
693 cc de alcohol absoluto a la temperatura ambien-  
te y se añade una solución de 36,4 g de hidróxido  
potásico en 450 cc de alcohol absoluto, mientras



277221

- se enfría con hielo. Se deja reposar la solución de la reacción durante 15 horas a la temperatura ambiente y luego se evapora en un vacío a una temperatura de baño de 40°, se recoge el residuo en
5. una mezcla de 500 cc de una solución concentrada de CO<sub>3</sub> HNa y 500 g de hielo, se extracta con éter y se acidifica con un ácido fosfórico al 10 % helado y se recoge el aceite separado en cloruro de metileno. Después de la evaporación del disolvente en un vacío, permanece el éster monoetílico del
10. ácido 2-benciloxi-2-metil-malónico bruto en forma de aceite amarillo. Se añaden 320 cc de cloruro de tionilo a 265,6 g. de éster monoetílico del ácido 2-benciloxi-2-metil-malónico y se hierve al
15. reflujo la mezcla durante 2 horas. Luego se destila el exceso de cloruro de tionilo en un vacío y el residuo se destila en un elevado vacío. El resultante éster monoetílico del cloruro de ácido 2-benciloxi-2-metil-malónico tiene un punto de ebullición de 138 - 141° a 0,03 mm de Hg.
20.  $n_D^{20} = 1,5150.$   
c) 2-(2-benciloxi-2-metil-0-etil-malonil)-3-bencil-1,4-diceto-octahidro-pirrole / 1,2 -a 7-pirazina.
25. Se enfría a -30° una solución de 92,5 g. de 3-bencil-1,4-diceto-octahidro-pirrole / 1,2-a 7-pirazina (producida a partir de L-fenilalanina y L-prolina) en 580 cc de piridina absoluta y se añaden a gotas 95,5 g de éster monoetílico de
30. cloruro de ácido 2-benciloxi-2-metil-malónico,



- mientras se agita. Se deja reposar la mezcla de la reacción durante 15 horas a 0° y se añaden 100 cc de agua, se agita la mezcla durante otra media hora a 0° y luego se vierte sobre hielo, se acidifica al indicador rojo Congo con un ácido clorhídrico al 18 % y se extracta una serie de veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos son lavados consecutivamente con un ácido 2 N clorhídrico, agua y una solución concentrada de bicarbonato sódico, se secan con sulfato sódico y el disolvente se separa en un vacío. Se recoge el residuo en éter, se lava bien la solución etérea una serie de veces con agua, se seca de nuevo y se evapora en un vacío resultando la 2-(2-benciloxi-2-metil-0-etil-malonil)-3-bencil-1,4-diceto-octahidro-pirrole [1,2 - a] - pirazina en forma de aceite amarillo claro. Esta es una mezcla diastereoisómera del compuesto D,L,L y del compuesto L,L,L pues la 3-bencil-1,4-diceto-octahidro-pirrole [1,2 - a] - pirazina ópticamente activa fué convertida con éster monoetílico del cloruro del ácido D,L-2-benciloxi-2-metil-malónico. Los dos isómeros pueden separarse mediante cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de cloroformo conteniendo un 0,5 % de metanol. Sin embargo, es conveniente convertir más la mezcla pues los dos cicloésteres isómeros de la siguiente fase pueden separarse por cristalización.
5. d) 2-carbetoxi-2-metil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-
10. dioxo octahidro-oxazolo [3,2 - a] pirrole
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



27722

[2,1 -c] pirazina.

- Se añade una solución de 146 g de 2-(2-benciloxi-2-metil-0-etil-malonil)-3-bencil-1,4-diceto-octahidro-pirrolo [1,2 -a]-pirazina en 500 cc de ácido acético glacial a una suspensión de 145 g de paladio prehidrogenado (5 %) sobre óxido de aluminio en 500 cc de ácido acético glacial. Agitando durante la noche en una atmósfera de hidrógeno, se absorben aproximadamente 10 litros de este gas. Luego se filtra el catalizador y se evapora la solución al vacío. El residuo oleoso es recogido en cloruro de metileno, la solución es lavada una serie de veces con agua y finalmente secada sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente resulta un aceite incoloro a partir del cual cristaliza la 2-carboxi-2-metil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo [3,2 -a]pirrolo [2,1 -c] pirazina, isómero B, tras la adición de un poco de acetato de etilo. Punto de fusión, 202 - 204°,  $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$  (c = 1 en piridina). El licor madre es evaporado de nuevo de manera que se forma un aceite que se recristaliza a partir de una pequeña cantidad de acetato etílico. Isómero A, punto de fusión 135 - 136°,  $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$  (c = 0,2 en piridina).
- e) 2-carboxi-2-metil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo [3,2 -a]pirrolo [2,1 -c] pirazina.

30. Se añaden 65 cc de una solución de hi-

277221



- dróxido 1 N sódico a 10 g de 2-carbetoxi-2-metil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo  $\left[ \begin{smallmatrix} -3,2 \\ -a \end{smallmatrix} \right]$  pirrolo  $\left[ \begin{smallmatrix} -2,1 \\ -c \end{smallmatrix} \right]$  pirazina. Se deja reposar la solución clara a la temperatura ambiente durante 2 horas y se añaden 65 cc de un ácido 1 N clorhídrico mientras se enfría con hielo y se deja cristalizar la mezcla a 0°. Resulta 2-carboxi-2-metil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo  $\left[ \begin{smallmatrix} -3,2 \\ -a \end{smallmatrix} \right]$  pirrolo  $\left[ \begin{smallmatrix} -2,1 \\ -c \end{smallmatrix} \right]$  pirazina.
5. Isómero A : punto de fusión 120 - 122°;  $\left[ \begin{smallmatrix} -\alpha \end{smallmatrix} \right]_{D}^{20} = -10^{\circ}$  (c = 0,2 en piridina). Isómero B: punto de fusión 201 - 202° (descomposición),  $\left[ \begin{smallmatrix} -\alpha \end{smallmatrix} \right]_{D}^{20} = -42^{\circ}$  (c = 1 en piridina ).
10. f) 2-cloroformil-2-metil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo  $\left[ \begin{smallmatrix} -3,2 \\ -a \end{smallmatrix} \right]$  pirrolo  $\left[ \begin{smallmatrix} -2,1 \\ -c \end{smallmatrix} \right]$  pirazina.
15. Se disuelven 1,115 g de sodio y luego 17,4 g de 2-carboxi-2-metil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo  $\left[ \begin{smallmatrix} -3,2 \\ -a \end{smallmatrix} \right]$  pirrolo  $\left[ \begin{smallmatrix} -2,1 \\ -c \end{smallmatrix} \right]$  pirazina en 224 cc de metanol absoluto mientras se enfría con hielo, hasta que se aclara la solución y luego se evapora ésta hasta su secamiento al vacío. Se seca el residuo en un elevado vacío durante 1 hora a 100° y se suspende en 150 cc de cloruro de oxalilo mientras se enfría con hielo y luego se agita bien la dispersión a 0° durante media hora y a la temperatura ambiente durante 1 hora. Seguidamente se destila en un vacío el exceso de cloruro de oxalilo, se recoge el residuo en cloruro de metileno absoluto, se fil-
- 20.
- 25.
- 30.



77221

- tra la solución, se evapora de nuevo hasta su secamiento y se recristaliza a partir de éter la resultante 2-cloroformil-2-metil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo  $\left[ \begin{smallmatrix} -3,2 \\ -a \end{smallmatrix} \right]$  pirrolo
5.  $\left[ \begin{smallmatrix} -2,1 \\ -c \end{smallmatrix} \right]$ pirazina. Isómero A : punto de fusión, 125 - 126°. Isómero B : punto de fusión, 173 - 174°,  $\left[ \begin{smallmatrix} \alpha \\ D \end{smallmatrix} \right]^{20} = + 14^\circ$  (c = 0,5 en Cl CH).
- g) 2-azidocarbonil-2-metil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo  $\left[ \begin{smallmatrix} -3,2 \\ -a \end{smallmatrix} \right]$ pirrolo  $\left[ \begin{smallmatrix} -2,1 \\ -c \end{smallmatrix} \right]$ pirazina.
10. Se disuelven 12 g de 2-cloroformil-2-metil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo  $\left[ \begin{smallmatrix} -3,2 \\ -a \end{smallmatrix} \right]$ pirrolo  $\left[ \begin{smallmatrix} -2,1 \\ -c \end{smallmatrix} \right]$ pirazina en 500 cc de acetona y se añade a gotas una solución
15. de 2,58 g de azida sódica en 8 cc de agua mientras se agita. Luego se agita vigorosamente la mezcla reactiva durante 1 hora, se evapora la solución al vacío, se agita el residuo en 1000 cc de agua y se extracta la solución acuosa con cloruro de metileno.
20. Después de la evaporación del disolvente, resulta la 2-azidocarbonil-2-metil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo  $\left[ \begin{smallmatrix} -3,2 \\ -a \end{smallmatrix} \right]$ pirrolo  $\left[ \begin{smallmatrix} -2,1 \\ -c \end{smallmatrix} \right]$ pirazina.
- Isómero A : punto de fusión, aproximadamente 100° (descomposición),  $\left[ \begin{smallmatrix} \alpha \\ D \end{smallmatrix} \right]^{20} = -42^\circ$  (c = 0,3 en piridina).
25. Isómero B : punto de fusión, aproximadamente 130°, (descomposición),  $\left[ \begin{smallmatrix} \alpha \\ D \end{smallmatrix} \right]^{20} = + 24^\circ$  (c = 1 en Cl CH).
- h) 2-isociano-2-metil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo  $\left[ \begin{smallmatrix} -3,2 \\ -a \end{smallmatrix} \right]$ pirrolo  $\left[ \begin{smallmatrix} -2,1 \\ -c \end{smallmatrix} \right]$ pirazina.
- 30.



(isómero B).

277221

5. Se calientan 193 mg de 2-azidocarbonil-2-metil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo  $\left[ \begin{smallmatrix} 3,2-a \\ \text{pirrolo} \end{smallmatrix} \right] \left[ \begin{smallmatrix} 2,1-c \\ \text{pirazina} \end{smallmatrix} \right]$  en 2 cc de telueno durante 4 minutos a 130° con la formación de nitrógeno. Al enfriarse, cristaliza la 2-isociano-2-metil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo  $\left[ \begin{smallmatrix} 3,2-a \\ \text{pirrolo} \end{smallmatrix} \right] \left[ \begin{smallmatrix} 2,1-c \\ \text{pirazina} \end{smallmatrix} \right]$  a partir de la solución en una producción casi cuantitativa. Punto de fusión, 153 - 154° en un tubo al vacío.  $\left[ \frac{\alpha}{D} \right]^{20} = + 45^{\circ}$  (c = 1 en Cl CH).
10. i) 2-bencilcarbamoil-2-metil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo  $\left[ \begin{smallmatrix} 3,2-a \\ \text{pirrolo} \end{smallmatrix} \right] \left[ \begin{smallmatrix} 2,1-c \\ \text{pirazina} \end{smallmatrix} \right]$ .
15. Se calientan 872 mg de 2-azidoformil-2-metil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo  $\left[ \begin{smallmatrix} 3,2-a \\ \text{pirrolo} \end{smallmatrix} \right] \left[ \begin{smallmatrix} 2,1-c \\ \text{pirazina} \end{smallmatrix} \right]$  en 5 cc de alcohol bencílico absolute durante 5 minutos a 130° acompañado de un fuerte desprendimiento de nitrógeno. Seguidamente se evapora en un elevado vacío el exceso de alcohol bencílico y se recristaliza el residuo a partir de éter.
20. Isómero A : punto de fusión, 172 - 174°,  $\left[ \frac{\alpha}{D} \right]^{20} = -4^{\circ}$  (c = 0,3 en piridina). Isómero B: punto de fusión. 224 - 225°,  $\left[ \frac{\alpha}{D} \right]^{20} = - 45^{\circ}$  (c = 1 en piridina).
25. j) Clorhidrato de 2-amino-2-metil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo  $\left[ \begin{smallmatrix} 3,2-a \\ \text{pirrolo} \end{smallmatrix} \right] \left[ \begin{smallmatrix} 2,1-c \\ \text{pirazina} \end{smallmatrix} \right]$ .
- 30.

277221



- Una solución de 11 g de 2-bencil-carbamoyl-2-metil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo [3,2 - a]pirrolo [2,1 - c]pirazina en 200 cc de una mezcla de partes iguales de
5. metanol y cloruro de metileno que contiene 8 cc de un ácido clorhídrico metanólico (360 mg de HCl por cc), se añade a una suspensión de 24 g. de paladio prehidrogenado al 5 % sobre óxido de aluminio en 96 cc de metanol absoluto que contiene 40 cc de cloruro de metileno. Se agita la mezcla en reacción durante 45 minutos a la temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno, empleándose 540 cc de este gas. Se filtra el catalizador de la resultante solución incolora, se evapora la mezcla en un vacío y se recoge el residuo en éter, precipitando el clorhidrato de la amina como polvo amorfo. Este último es lavado 3 veces con éter absoluto y luego secado sobre pentóxido de fósforo. Resulta el hidrocloreto del clorhidrato de la 2-amino-
10. 2-metil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo [3,2 - a]pirrolo [2,1 - c]pirazina.
15. Isómero A : punto de fusión, 170 - 183°.
20. Isómero B : punto de fusión, 131 - 133° (descomposición) (polvo amorfo, higroscópico, amarillo claro).
- 25.

N O T A

=====

- 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 mo-
- 30.

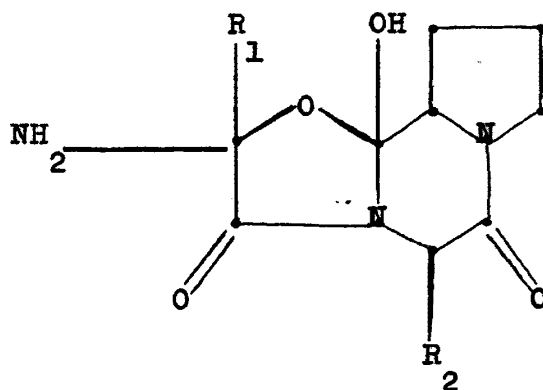


277221

dificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que este invento se refiere a una solicitud de Patente presentada en Suiza, número 5497/61 con fecha 10

5. de mayo de 1.961, 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 : " Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos y sus sales "; caracterizándose por lo siguiente .
- 10.

1ª.- Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos y sus sales, de la fórmula general I,



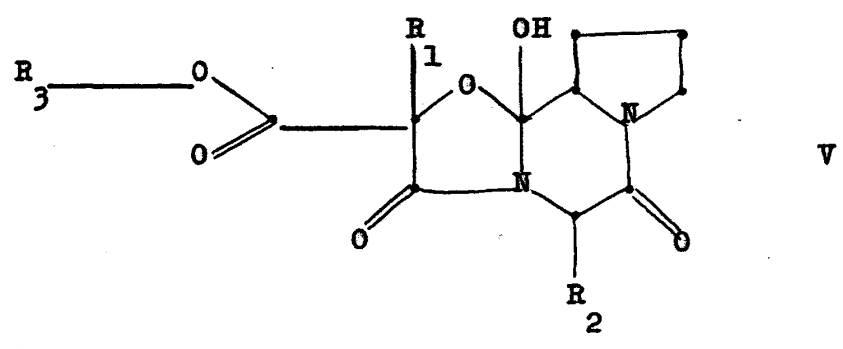
I



277221

en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono inclusive y  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que contiene de 1 a 5

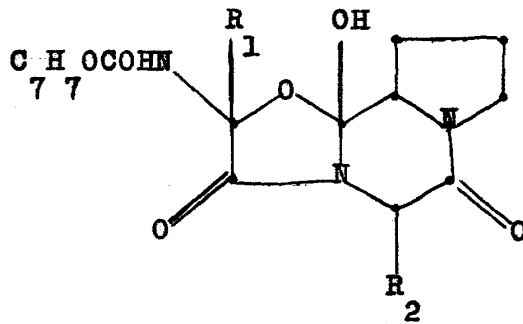
5. átomos de carbono inclusive o un radical bencilo, caracterizado porque el radical éster de un compuesto de fórmula general V,



10. en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados anteriormente señalados y  $R_3$  significa un radical alquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono inclusive, es saponificado para formar el ácido libre correspondiente, ésta es convertido en el cloruro ácido correspondiente y luego en la azida correspondiente; la azida es calentada en un di-

15. solvente no polar para producir el isocianato correspondiente, éste es reaccionado con un alcohol bencílico para dar el uretano bencílico correspondiente de fórmula general VI,

277221

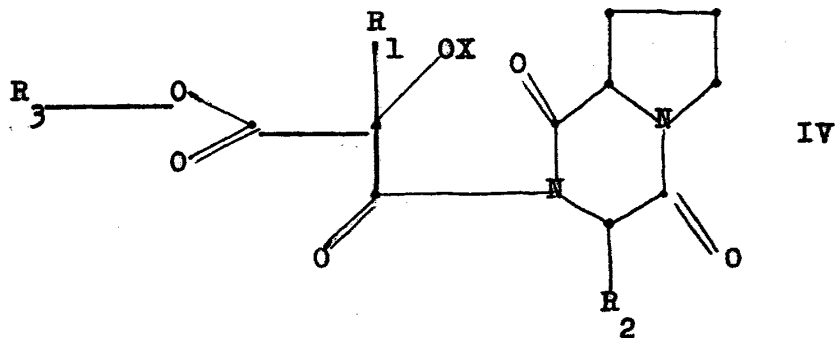


10 MAY.

VI

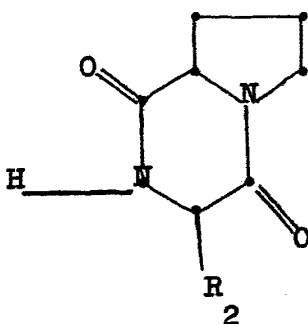
5. en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados anteriormente señalados, y el compuesto VI es hidrogenado en solución y en presencia de un ácido mineral para producir la sal de la amina I requerida.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que el compuesto V es producido por hidrogenación de un compuesto de fórmula general IV,



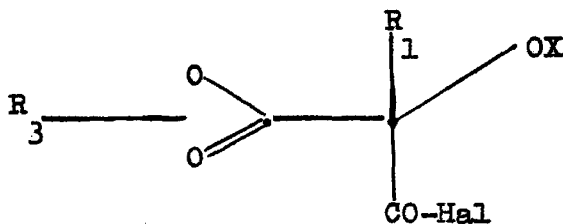
10. en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados indicados en la reivindicación 1<sup>a</sup> y X significa un grupo protector para un radical hidroxilo susceptible de ser separado por la hidrogenación con lo cual se produce la ciclización espontánea para dar
15. el compuesto V deseado.

3ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 2ª, en el que el compuesto IV se produce acilando una diquetopiperacina de fórmula general II,



II

5. en la que R<sub>2</sub> tiene el significado indicado en la reivindicación 1ª, con un compuesto de fórmula general III,



III

10. en la que R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, X tiene el significado indicado en la reivindicación 2ª y Hal significa un átomo de cloro, bromo o iodo.



277221

4ª.- Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos y sus sales, tal y como queda descrito en la presente memoria.

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

Madrid,

**NO MAR**  
SANJOZ, A.G.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODEY