

281085

5
70811



PATENTE DE INVENCION

Case 1.582.

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevas succinimidas"

==.==.==.==.==.==.==

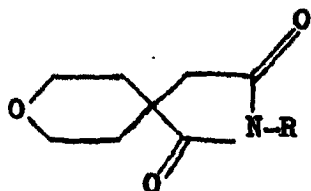
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

==.==.==.==.==.==.==

La presente invención se relaciona con nuevas succinimidas y con un procedimiento para su obtención.

Esta invención, proporciona compuestos de fórmula general I,

281 085



I

en la que R significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, un radical arilo o un radical aralquilo que contiene de 7 a 10 átomos de carbono inclusive.

5. También proporciona esta invención un procedimiento para la producción de compuestos I, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general IV,



IV

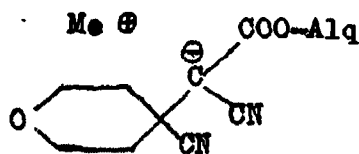
10. con una solución acuosa de un compuesto de nitrógeno de fórmula general V,



V

15. en la que R tiene el significado anterior, y se cidiza la sal diamónica resultante por calentamiento para producir el compuesto I deseado. La sal diamónica es calentada preferentemente a una temperatura de aproximadamente 200-400° C para llevar a cabo la ciclización.

Los compuestos IV pueden producirse por calentamiento de un compuesto de fórmula general III,

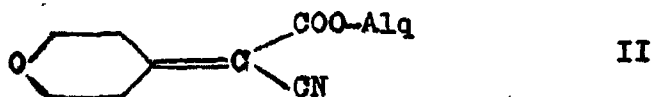


III



5. en la que Alq significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y Me^o significa el anión de un metal alcalino, con un ácido mineral fuerte; el calentamiento con un ácido mineral fuerte da por resultado la hidrólisis y descarboxilación simultánea del compuesto III.

Los compuestos III pueden producirse por tratamiento de un compuesto de fórmula general II,



10. en la que Alq tiene el significado anterior, con un cianuro de metal alcalino.

15. Los compuestos II pueden obtenerse por condensación de tetrahidro- γ -pirona con un éster alquílico (C₁-C₄) del ácido cianoacético en un disolvente orgánico inerte, anhidro, en presencia de un agente de deshidratación del tipo conocido para condensar una quetona con un compuesto que tiene un grupo metileno activo, ex-
cindiendo el agua para proporcionar un enlace olefínico.

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. El metiléster o etiléster del ácido cianoacético es especialmente adecuado para la condensación con tetrahidro- γ -pirona. Son compuestos adecuados, por ejemplo el amoníaco, las aminas monoalquílicas (C₁-C₄), por ejemplo metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropi-



lamina, n-butilamina e isobutilamina, las aminas arflicas, por ejemplo anilina, o-, m- y p-toluidina, o-, m- y p-cloroanilina y o-, m- y p-anisidina, y las aminas aralquílicas (C₇-C₁₀), por ejemplo bencilamina, β-feniletilamina y λ-fenilpropilamina.

5.

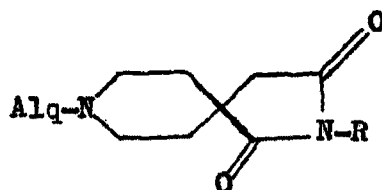
Los compuestos I son líquidos oleosos o compuestos sólidos que pueden destilarse en un vacío sin descomposición. Son insolubles o ligeramente solubles en agua, siendo sin embargo solubles en alcoholes alifáticos inferiores y otros disolventes orgánicos, por ejemplo benceno, tolueno, clorobenceno, cloroformo y cloruro de metileno.

10.

Los compuestos I pueden usarse como compuestos intermedios en la preparación de productos farmacéuticos.

15.

Pueden, por ejemplo, hacerse reaccionar con aminas alquílicas (C₁-C₄) primarias de acuerdo con métodos conocidos para proporcionar compuestos de fórmula general VI,



en la que Alq y R tienen los respectivos significados anteriores; estos compuestos están descritos y reivindicados en la patente N^o 256.774 y tienen una acción parasimpaticomimética de valor terapéutico.

20.

En los siguientes ejemplos no limitativos todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

25.

Los puntos de fusión y de ebullición están corregidos.



EJEMPLO 1: 2-aza-8-oxaspiro [4,5] decano-1,3-diona.

a) Etiléster del ácido (4-ciano-tetrahidro-4-piranil-cianoacético).

- Se disuelven 75,1 g de etiléster del ácido
5. (tetrahidro-4-piranilideno)-cianoacético (0,386 mol) en 500 cc de etanol en un matraz de sulfonación con embudo-gotero, agitador y enfriamiento. Se añade a gotas y en el curso de 1 $\frac{1}{2}$ hora, una solución de 25,0 g de cianuro potásico (0,386 mol) en 80 cc de agua, manteniéndose la
10. temperatura a 15 - 20° por medio de enfriamiento con agua helada. Después de haber finalizado la adición a gotas, la solución de la reacción clara y amarilla es agitada a la temperatura ambiente durante otra media
15. hora, enfriada a 10° y se añaden 105 cc de ácido clorhídrico etanólico 3,69 N. El residuo que se forma inmediatamente, es separado por filtración; éste contiene el cloruro potásico así como el compuesto de adición deseado y es dividido entre cloruro de metileno y un poco de agua. Se lava la capa acuosa dos veces con cloruro de metileno,
20. se secan los extractos combinados de cloruro de metileno sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. El residuo cristaliza hasta endurecer y es usado luego para la saponificación subsiguiente sin mayor purificación. El compuesto puro funde a 89-91° después de recristalización a partir de etanol.
- 25.

b) Acido (4-carboxi-tetrahidro-4-piranil)-acético.

- Se calientan hasta ebullición 39,0 g de etiléster del ácido (4-ciano-tetrahidro-4-piranil)-acético (0,176 mol) en 300 cc de ácido clorhídrico 6 N durante 17 horas,
30. se evapora la mezcla hasta 1/3 de su volumen, se enfría

281085



y se filtra. El residuo del filtrado, que aparte del ácido dicarboxílico deseado aún contiene un poco de cloruro amónico, es recristalizado a partir de agua caliente. El ácido funde a 157° sin volverse anhídrido.

5. c) 2-aza-8-oxaspiro [4,5] decano-1,3-diona.

Se calientan al reflujo durante 1/2 hora 5,0 g de ácido (4-carboxi-tetrahidro-4-piranyl)-acético y 30 cc de amoníaco acuoso concentrado. Se evapora la mezcla hasta sequedad y se calienta el residuo durante 1/4 de hora hasta 240°, desprendiéndose amoníaco entre los 180 - 230°. El producto de la reacción cristaliza al enfriar. Después de recristalizar dos veces de metanol, el 2-aza-8-oxaspiro [4,5] decano-1,3-diona funde a 170°.

El etiléster del ácido (tetrahidro-4-piranylideno)-cianoacético usado como material inicial puede, por ejemplo, ser producido del modo siguiente: Se calientan al reflujo durante 4 1/2 horas, 48,0 g de tetrahidro-γ-pirana (0,48 mol), 60,0 g de etiléster del ácido cianoacético (0,53 mol), 1,5 g de acetato amónico y 6 g de ácido acético glacial en 270 cc de benceno, el agua que se separa siendo eliminada continuamente de la mezcla de la reacción por medio de un separador de agua. Después de 4 1/2 horas la cantidad de agua que ha sido separada es de 10,5 cc (teórica : 8,5 cc).

15. La solución de la reacción de color amarillo es lavada dos veces con agua, extractándose el agua del lavado una vez con benceno y otra vez con éter. El extracto de éter es combinado con los extractos de benceno; se seca la mezcla sobre sulfato sódico y se evapora el solvente. El residuo destila a 103-105°/0,1 mm de Hg

20.

25.

30.

- 7 -
281085



en un vacío elevado; aceite viscoso que después de reposar cristaliza completamente hasta endurecer.

EJEMPLO 2: 2-metil-2-aza-8-oxaspiro [4,5] decano-1,3-diona.

5. Se calientan al reflujo durante 1/2 hora, 5,0 g de ácido (4-carboxi-tetrahidro-4-piranyl)-acético (para su obtención ver el ejemplo 1), 30 cc de una solución etanólica de metilamina al 33% y 1 cc de agua. Se evapora la mezcla hasta sequedad y se calienta el residuo hasta 200° durante 1 hora, resultando el desprendimiento de metilamina. Se destila el residuo en un baño de aire a 175°/11 mm de Hg. Después de enfriar, el destilado cristaliza completamente y luego funde a 62°.

15. EJEMPLO 3: 2-butil-2-aza-8-oxaspiro [4,5] decano-1,3-diona.

- Se obtiene en la forma descrita en el ejemplo 2, excepto que se utiliza n-butilamina en vez de metilamina. Punto de ebullición 126°/0,09 mm Hg; aceite viscoso, incoloro que no cristaliza aún cuando se deja reposar durante un tiempo prolongado.

EJEMPLO 4: 2-fenil-2-aza-8-oxaspiro [4,5] decano-1,3-diona.

25. Se calientan al reflujo durante 1/2 hora, 5,0 g de ácido (4-carboxi-tetrahidro-4-piranyl)-acético, 5 cc de anilina, 20 cc de etanol y 1 cc de agua. Se evapora la mezcla hasta sequedad y se calienta el residuo hasta 230° durante 1/2 hora. Los residuos de anilina restantes se eliminan en un vacío a 120°. El residuo enfriado es recristalizado dos veces a partir de etanol;
- 30.



punto de fusión 146°.

281085

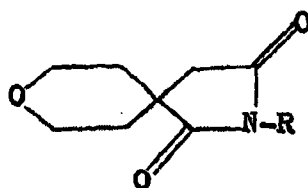
EJEMPLO 5: 2-(β-feniletíl)-2-aza-8-oxaspiro [4,5] decano-1,3-diona.

5. Se obtiene en la forma descrita en el ejemplo 4, excepto que se utiliza β-feniletilamina en vez de anilina. Punto de fusión 92° después de recristalizar dos veces a partir de etanol.

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 se refiere a una
15. solicitud de patente presentada en Suiza con fecha 28 de septiembre de 1.961, nº 11.276/61, 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
20. Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS SUCCINIMIDAS"; caracterizándose por lo siguiente:

1.- "Procedimiento para la obtención de nuevas succinimidas", que se ajustan a la fórmula general I,

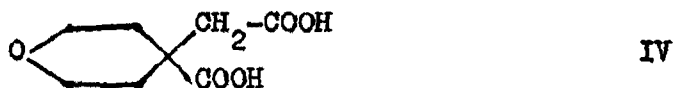


I

25. en la que R significa un átomo de hidrógeno, un radical



- alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, un radical arilo o un radical aralquilo que contiene de 7 a 10 átomos de carbono inclusive, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general IV,
- 5.

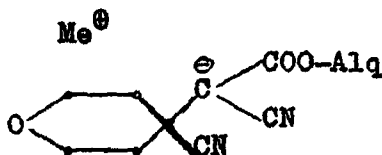


con una solución acuosa de un compuesto de nitrógeno de fórmula general V,



- en la que R tiene el significado anterior, y se cicliza la sal diamónica resultante por calentamiento para producir el compuesto I deseado.
- 10.

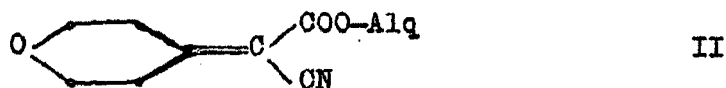
2^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a, en el que se produce el compuesto IV por calentamiento de un compuesto de fórmula general III,



- en la que Alq significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y Me[⊕] significa el anión de un metal alcalino, con un ácido mineral fuerte.
- 15.

3^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 2^a, en el que se obtiene el compuesto III por tratamiento de un compuesto de fórmula general II,

20





en la que Alq tiene el significado indicado en la reivindicación 2ª, con un cianuro de metal alcalino.

4ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 3ª, en el que se obtiene el compuesto II por condensación de tetrahidro- γ -pirona con un éster alquílico (C_1-C_4) del ácido cianoacético en un disolvente orgánico inerte, anhidro, en presencia de un agente de deshidratación del tipo conocido para condensar una quetona con un compuesto que tiene un grupo metileno activo, excindiendo el agua para proporcionar un enlace olefínico.

5ª.- "Procedimiento para la obtención de nuevas succinimidas", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 SEP. 1962
SANDOZ, A.G.-

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
S.A.