



PATENTE DE INVENCION

CIBA Case SU 354/1+2

289 926

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de imidas del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalina-2,3-dicarbónico".

Solicitante:

CIBA SOCIÉTÉ ANONIME, entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

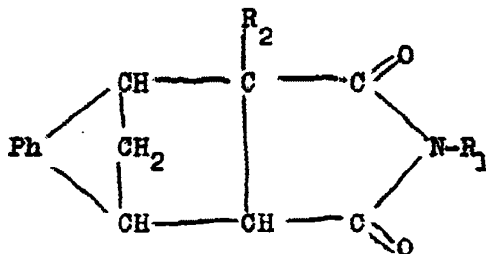
El objeto de la presente invención es la obtención de compuestos de imidas del ácido dicarbónico, especialmente de imidas del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico, que en la posición 1, 3 y 4 y en el

289926 A2



- átomo de carbono del metano están insustituidas. Es-
 tos compuestos pueden mostrar ulteriores sustituyen-
 tes, por ejemplo en el átomo imido-nitrógeno un ra-
 dical alifático, ante todo alquilo bajo. Los nuevos
 5. compuestos pueden llevar también en la parte arli-
 ca hexacíclica del núcleo 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-me-
 tano-naftalínico los sustituyentes abajo menciona-
 dos. Además pueden mostrar en la posición 2 un sus-
 tituyente, preferentemente alquilo bajo. La inven-
 10. ción se refiere también a las sales de aquellos de
 estos compuestos que muestran un sustituyente forma-
 dor de sal.

- La presente invención se refiere espe-
 cialmente a la obtención de los compuestos de la -
 15. fórmula



20. donde Ph es un radical 1,2-fenilénico, R₁ signifi-
 ca hidrógeno o un radical alifático, R₂ hidrógeno
 o alquilo bajo, y las sales de aquellos de estos -
 compuestos que muestran un sustituyente formador
 de sal.

25. El grupo Ph, que representa la parte -
 arílica hexacíclica del núcleo 1,2,3,4-tetrahidro-
 -1,4-metano-naftalínico, es preferentemente un ra-
 dical 1,2-fenilénico insustituido, pero también -
 un radical fenilénico sustituido, que puede mos -

289926



- trar uno o varios restos iguales o distintos, que se encuentran en cualquier posición. Sustituyentes son por ejemplo alquilo bajo, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o butilo, hidroxilo, alcoxi bajo, por ejemplo metoxi o etoxi, pero también alquiniloxi bajo, por ejemplo alliloxi, o alquilenodioxido bajo, por ejemplo metilenodioxido, halógeno, por ejemplo fluoro, cloro o bromo, trifluorometilo, nitro, amino, tal como amino insustituido, amino monosustituido, por ejemplo alquilo bajo, tal como metilo-amino o etilamino, o amino bisustituido, por ejemplo bi-alquilo bajo-amino, tal como dimetilamino o dietilamino, alquilo bajo-mercapto, por ejemplo metilomercapto o etilomercapto.
- 5.
- 10.
15. El grupo R_1 , que en la fórmula arriba indicada está ligado al átomo de imido-nitrógeno, significa un átomo de hidrógeno o puede ser un radical alifático, tal como por un resto hidrocarburo insustituido o sustituido. Un resto de hidrocarburo alifático es ante todo, alquilo bajo, especialmente metilo, pero también etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o butilo sec, ó alquenilo bajo, por ejemplo alililo, 2-metilililo o 2-butenilo, alquínilo bajo, por ejemplo propargilo, 2-butenilo, pero
- 20.
25. también un radical de hidrocarburo cicloalifático, tal como cicloalquilo con 3-8, esencialmente 5-7 átomos de carbono de anillo, por ejemplo ciclopropilo, ciclopentilo, o cicloheptilo, cicloalquenilo con 5-8, especialmente 5-7 átomos de carbono de anillo,
30. llo, por ejemplo 2-ciclopentenilo o 3-ciclohexenilo.

289926



- 4 -

- Un resto de hidrocarburo alifático sustituido es por ejemplo un radical cicloalifático-alifático, tal como cicloalquilo-alquilo bajo, donde el radical cicloalquilico muestra 3-8, especialmente
5. 5-7 átomos de carbono de anillo, por ejemplo ciclopentilmetilo, 1-ciclopentil-etilo, ciclohexil-metilo ó 2-ciclohexil-etilo, ó cicloalquenil-alquilo bajo, donde el radical cicloalquenilico muestra 5 - 8, especialmente 5 - 7 átomos de carbono de anillo, por ejemplo 2-ciclopentenil-metilo, 1-(1-ciclopentenil)-etilo, 3-ciclohexenil-metilo ó 2-(3-ciclohexenil)-etilo ó un radical aralifático tal como fenilo-alquilo bajo, por ejemplo bencilo, 1-fenil-etilo ó 2-fenil-etilo. El
 15. El átomo de carbono en la posición 2 puede estar sin sustituir o sustituido, siendo el sustituyente especialmente alquilo bajo. El grupo R_2 que está ligado a la posición 2 de los compuestos de la fórmula arriba indicada significa en primer
 20. lugar hidrógeno, pero también puede significar alquilo bajo, especialmente metilo, así como etilo, n-propilo, isopropilo ó n-butilo.

Este grupo puede mostrar la configuración ó .

25. Las sales de los compuestos que muestran un grupo formador de sal, por ejemplo un grupo amino, son sales de adición de ácido, especialmente las sales de adición de ácido de aplicación farmacéutica.
30. Los compuestos de la presente inven -

28952672.11.063



ción muestran efectos hipnóticos y sedantes, que se presentan rápidamente y son de considerable duración. Los nuevos productos no producen excitación prehipnótica que por lo demás se presenta frecuentemente en los compuestos hipnóticos. Los compuestos de la presente invención, donde el grupo R_1 en la fórmula arriba indicada representa alquilo bajo, especialmente metilo, son principalmente de efecto sedante y muestran en grado reducido efectos hipnóticos. Los compuestos de la presente invención muestran también efectos destensores de los músculos del aparato locomotor y propiedades anticonvulsivas.

Los nuevos compuestos se emplean en primer lugar como somníferos en el insomnio agudo o crónico o como medio hipnótico antes de anestesia en la cirugía mayor. Los compuestos donde R_1 en la fórmula arriba indicada significa alquilo bajo, especialmente metilo, se pueden emplear también como sedantes diurnos en hiperactividad, estados nervioso o de miedo. Los compuestos que muestran efectos destensores de los músculos del aparato locomotor y anticonvulsivos se pueden utilizar también para destensar los músculos por ejemplo durante una anestesia general en la cirugía, para evitar convulsiones musculares anormales o para reducir ataques epilépticos del tipo "petit mal" ó "grand mal". Los compuestos se pueden utilizar también como productos intermedios para la obtención de otros compuestos

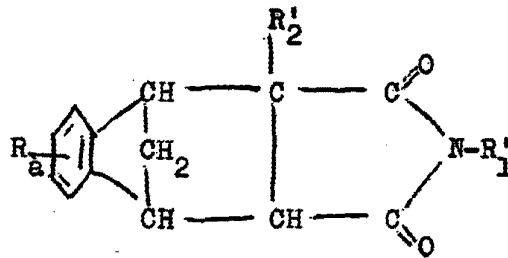
289926



útiles.

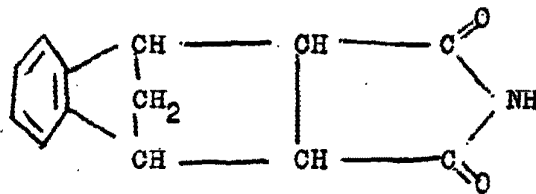
La invención se refiere especialmente a la obtención de los compuestos de fórmula general.

5.



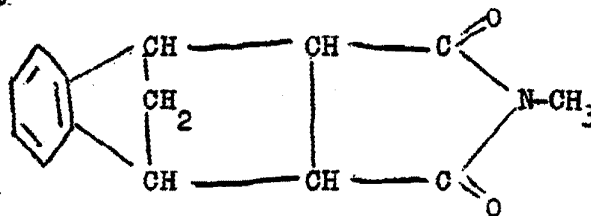
10. donde R'₁ significa hidrógeno o alquilo bajo, especialmente metilo, R'₂ en primer lugar hidrógeno, pero también alquilo bajo, especialmente metilo, R_a en primer lugar hidrógeno, pero también alquilo bajo, halógeno, trifluorometilo, nitró o amino, y las sales de adición de ácido de aquellos de estos compuestos que tienen un sustituyente formador de sal. Compuestos preferentes con los efectos hipnóticos arriba descritos son aquellos de la fórmula
- 15.

20.



y

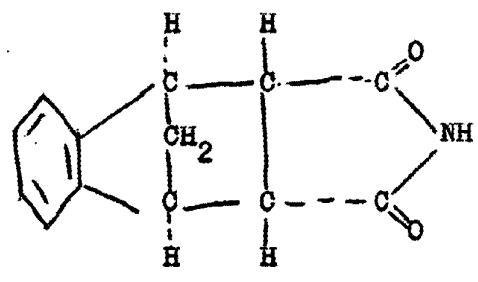
25.



Ante todo la imida del ácido endo-1,2 3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico de fórmula



289926¹²

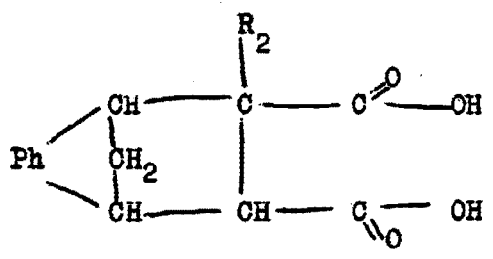


5.

muestra efectos destacadamente hipnóticos de rápida iniciación, sin que provoque la excitación prehipnótica usual o nerviosidad usual.

Los compuestos de la presente invención se obtienen según métodos en si conocidos. Así se pueden obtener por ejemplo transformando los ácidos 1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalin-2,3-cis-dicarbónicos, que en la posición 1, 3 y 4 y en el átomo de metano-carbono están insustituídos, especialmente los ácidos cis-dicarbónicos de la fórmula

15.



20.

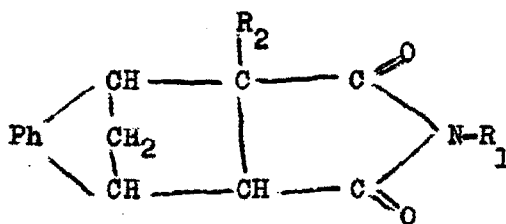
donde Ph y R₂ tienen el significado anteriormente indicado, o preferentemente los derivados funcionales reaccionables de tales ácidos dicarbónicos, en los imidas del ácido 1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico, que en la posición 1, 3 y 4 y en el átomo metano-carbono están insustituídas, especialmente en los compuestos de fórmula

25.

289926



- 8 -



5. donde Ph, R₁ y R₂ tienen el significado antes señalado, y, si se desea, en los compuestos de la imida del ácido dicarbónico obtenidos, que en el átomo de imido-nitrógeno muestran un átomo de hidrógeno, por ejemplo en los compuestos de la fórmula arriba indicada donde R₁ significa hidrógeno, éste átomo de hidrógeno se sustituye por un radical alifático y/o, si se desea, en la parte arílica hexacíclica del núcleo 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalínico, es decir, en la parte 1,2-fenilénico de los compuestos obtenidos, se introduce un sustituyente y/o, si se desea, un sustituyente de la parte arílica hexacíclica del núcleo 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalínico, es decir, de la parte 1,2-fenilénica, de los compuestos obtenidos se transforma en otro sustituyente, y/o, si se desea, los compuestos que muestran un grupo formador de sal se transforman en sus sales.
- 10.
- 15.
- 20.
25. Para la reacción de transformación arriba mencionada se emplean como materiales de partida preferentemente los derivados de ácido funcionalmente reaccionables de ácidos dicarbónicos. Materiales de partida especialmente ventajosos son los anhídridos de ácido.
- 30.

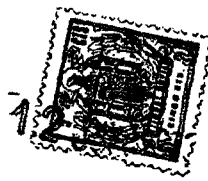


289926

- Otros derivados de ácido funcionalmente reaccionables adecuados de los materiales de partida de ácido dicarbónico son los anhídridos con otros ácidos (es decir, los anhídridos mixtos), el éster, los halogenuros o los derivados nitrogenosos, tal como las sales amónicas, amidas o nitrilos. También los derivados funcionales mixtos de ácidos dicarbónicos, por ejemplo el anhídrido ácido-monoácido, amida ácido-monoácido, las sales amónicas de amidas de monoácido, los éster-amidas o los éster-nitrilos pueden ser empleados como materiales de partida.
- 5.
- 10.

- La transformación de los materiales de partida de ácido dicarbónico o sus derivados funcionales reaccionables en los compuestos de imida-ácido dicarbónico deseados, de la presente invención se efectúa según métodos conocidos. En el transcurso de la reacción pueden suministrar los materiales de partida mencionados unos productos intermedios que bajo las condiciones de reacción, o después de un ulterior tratamiento, se transforman en los compuestos de imida del ácido dicarbónico deseados.
- 15.
- 20.

- Como ya se ha mencionado, los derivados de ácido funcionales preferidos son los anhídridos de los materiales de partida de ácido dicarbónico. Tales anhídridos de ácido se pueden transformar en imidas del ácido dicarbónico N-insustituidas mediante tratamiento con amoníaco o medios cededores de amoníaco. Esta reacción puede
- 25.
- 30.



289926

- de conducir primeramente a la formación de un -
producto intermedio de monoamida del ácido dicarb
bónico o su derivado funcional. Así puede por -
ejemplo en la reacción del anhídrido con amoníaco (por ejemplo con su solución concentrada) form
5. marse primeramente la sal amónica de la monoamid
da del ácido dicarbónico que después de calentar (por ejemplo al evaporar la solución de reacción a temperatura más elevada) se transforma en la
10. imida del ácido dicarbónico deseado. Los anhídrid
dos de ácido dicarbónico se pueden transformar
ulteriormente, por ejemplo con sales amónicas ced
dedoras de amoniaco, especialmente acetato amónic
co, preferentemente en presencia del ácido co -
15. rrespondiente, por ejemplo ácido acético, en las imidas de ácido dicarbónico deseadas. La reacc
ción se efectua preferentemente a temperatura -
más elevada. Para la transformación de los anhíd
dridos en las imidas del ácido dicarbónico de -
20. seados también es adecuado la formamida que pref
ferentemente se emplea a temperatura más elevada y sin la adición de ulteriores diluyentes.

- Las imidas del ácido dicarbónico sustit
tuidos en el átomo imido-nitrógeno se obtienen -
25. mediante reacción de materiales de partida de anh
hídrido con aminas primarias, tal como aminas alif
fáticas primarias, especialmente aminas de alquil
lo bajo, por ejemplo metilamina o etilamina, o
con sus sales. También estos reactores pueden -
30. suministrar como productos intermedios derivados



289926

- nitrogenosos de ácidos cis-dicarbónicos, en primer lugar sus monoamidas o derivados funcionales de tales monoamidas. Estos productos intermedios se transforman por acilización intramolecular, -
5. por ejemplo por calentamiento, en las imidas de ácido dicarbónico deseados. Si se emplean las - aminas en forma libre, se agregan por ejemplo a una mezcla de anhídrido de ácido dicarbónico y ácido acético que contenga un acetato de metal
10. alcalino, por ejemplo acetato de sodio o de potasio. Para completar la ciclización intramolecular en caso dado se calienta. Las sales de aminas - primarias son las sales de adición de ácido, especialmente de ácidos minerales, por ejemplo los
15. hidroccloruros, hidrobromuros o sulfatos. También se pueden emplear preferentemente en presencia - de ácido acético y un acetato de metal alcalino, por ejemplo acetato sódico o potásico, y bajo ca - lentamiento. Otros reactores adecuados para la -
20. obtención de imidas del ácido dicarbónico N-insug - tituidas son por ejemplo las N-alquilo bajo-for - mamidas, por ejemplo la N-metilo-formamida. La - reacción de estos reactores con un anhídrido de ácido dicarbónico se efectua a temperatura más -
25. elevada. Los anhídridos mixtos se transforman en las imidas de ácido dicarbónico deseadas según - el procedimiento arriba indicado, preferentemen - te después de acilización intermolecular de un - compuesto amídico intermediario.
30. Otros derivados de ácido funcionales -



289926

- de los materiales de partida de ácido 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico, por ejemplo los semi-ésteres o especialmente el diéster, preferentemente los ésteres con alcanos
5. les bajos, tales como metanol o etanol, se transforman según el procedimiento arriba descrito, por ejemplo mediante tratamiento con amoniaco o medios cededores de amoniaco, o con aminas primarias, si se desea mediante ulterior
10. acilización intramolecular, en los imidas del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico deseados.

- Otros derivados de ácido funcionales de material de partida del ácido dicarbónico,
15. tal como los dihalogenuros, especialmente los dicloruros, ó los monoéster-monohalogenuros, por ejemplo los mono-alquilo bajo-éster-monocloruros de ácidos 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-cis-dicarbónico dan los compues
20. tos de imida del ácido dicarbónico deseados mediante tratamiento con amoniaco o con una de las aminas arriba mencionadas.

- Derivados nitrogenosos de los materia
25. les de partida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-cis-dicarbónico, tales como las monoamidas del ácido cis-dicarbónico o sus derivados funcionales que, como arriba indicado, se pueden producir como productos interme
30. nicos al tratar los anhídridos del ácido dicarbónico con amoniaco o medios cededores de amonia-

289926



- co, se pueden emplear en el procedimiento de -
arriba como tales materiales de partida que son
derivados funcionales de ácidos dicarbónicos. -
Otros derivados de materiales de partida de áci
5. de cis-dicarbónico funcionales nitrogenosos, ta
les como sus mononitrilos, dinitrilos, éster ni
trilido (por ejemplo nitrilo-alquilo bajo éster
tal como éster nitrilo-etílico) se pueden em -
plear también como materiales de partida. Estos
10. materiales de partida se pueden transformar me
diante tratamiento con medios de condensación,
por ejemplo con un ácido Lewis fuerte, tal como
un ácido mineral fuerte, por ejemplo ácido sul
fúrico, ácido fosfórico (preferentemente en la
15. forma del ácido polifosfórico) con una mezcla -
de ácido, por ejemplo ácido sulfúrico y ácido -
acético, anhídrido de ácido, por ejemplo anhi
drido del ácido acético, con los medios de con
densación empleados en la reacción según Frie -
20. del-Crafts, por ejemplo cloruro de aluminio, -
cloruroestánico o cloruro de cinc, trifluoruro
bórico (en forma de su eterato) bien en presen
cia o en ausencia de un diluyente, en los imi
das del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naf
25. talin-2,3-dicarbónico deseados. Esta reacción -
puede conducir también a la formación de produc
tos intermedios tales como las monoamidas del
ácido 2,3-cis-dicarbónico o sus derivados fun
cionales, que después de acilización intramole
cular, por ejemplo mediante calentamiento, se
- 30.

289926

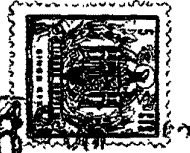


transformane en los imidas del ácido dicarbónico deseados.

Las diemidas, las sales diamónicas y las sales mononitrilo-monoamónicas de los ácidos cis-dicarbónicos también se pueden emplear como materiales de partida. Estas se transforman por condensación intramolecular, por ejemplo por calentamiento, en los compuestos de imida de ácido dicarbónico deseados.

10. Los materiales de partida arriba mencionados son conocidos o, si son nuevos, se pueden obtener según los métodos conocidos empleados para la obtención de compuestos análogos. Así se pueden por ejemplo obtener los anhídridos según la reacción de Diels-Alder mediante la reacción de compuesto indénico con anhídrido del ácido maleínico. El anhídrido del ácido endo-1,2,3-4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico obtenido se puede transformar por alcoholísis en los ésteres del ácido 2,3-cis-dicarbónico. Mediante hidrólisis dan estos últimos el ácido 2,3-cis-dicarbónico libre. De un ácido 2,3-cis-dicarbónico libre o su monoéster se puede obtener la sal amónica que, después de la extracción del agua, da el amida (que se puede formar también por reacción del éster con amoníaco o un amina) y/o el nitrilo. Estas reacciones se efectúan según métodos conocidos. La forma endo obtenida por la reacción según Diels-Alder se puede transformar por ejemplo mediante tratamiento de la
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

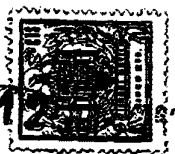
289926



forma endo de un éster del ácido 2,3-cis-dicarbónico con una base, por ejemplo hidróxido de metal alcalino, en la forma exo del ácido 2,3-cis-dicarbónico correspondiente.

5. Los compuestos obtenidos según la presente invención se pueden transformar en otros compuestos. Así se puede por ejemplo en los compuestos obtenidos, que en el átomo de imido-nitrógeno muestran un átomo de hidrógeno, sustituir este último por un radical alifático, por el radical de hidrocarburo alifático o un radical de hidrocarburo alifático sustituido, especialmente por alquilo bajo. Esta reacción se efectúa por ejemplo mediante reacción del compuesto de imida del ácido dicarbónico N-insustituido o preferentemente de sus sales, por ejemplo las sales de metal alcalino, tales como las sales de litio, sodio o potasio, con un medio adecuado para la introducción de un radical alifático. La sal metálica (que se obtiene por ejemplo por tratamiento del compuesto de imida de ácido dicarbónico N-insustituido con un metal alcalino, por ejemplo litio, sodio o potasio, pero también con un amida, hidruro, compuesto de hidrocarburo, alcanolato sódico de estos metales, por ejemplo con amida de sodio, hidruro sódico, litio butílico, litio fenílico, butilato terc. de potasio o amilato terc. de potasio) se reacciona preferentemente con un éster reaccionable de un alcohol alifático, por
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

2899267



- ejemplo alcanol bajo. Esteres reaccionables de alcoholes, especialmente alcanoles bajos, son - aquellos con ácidos inorgánicos u orgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo -
5. ácido clorhidrogénico, bromohidrogénico o sulfúrico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo ácido p-tolueno-sulfónico. Tales reactivos son por ejemplo los halogenuros de alquilo bajo, por ejemplo cloruro, bromuro o yoduro, metílico, etílico, n-propílico o isopropílico, -
10. los sulfatos de di-alquilo bajo, por ejemplo sulfato dimetílico o dietílico, éster de alquilo bajo de ácidos sulfónicos orgánicos, tal como el éster de alquilo bajo del ácido p-tolueno sulfónico, por ejemplo el éster metílico del -
15. ácido p-tolueno-sulfónico. Otros reactivos adecuados son los compuestos diazoicos, por ejemplo los diazoalcanos bajos, tal como diazometano o diazoetano.
20. Además se pueden introducir sustituyentes en la parte arílica hexacíclica, es decir en el radical 1,2-fenilénico de los productos del procedimiento obtenidos. Así se puede por ejemplo introducir un grupo nitro mediante
25. tratamiento con un medio nitrador, por ejemplo una mezcla de ácido nítrico y anhídrido del ácido acético o ácido sulfúrico-ácido nítrico. Las mezclas obtenidas de compuestos nitrados se pueden separar por ejemplo debido a sus diferencias
30. de solubilidad. Un sustituyente de la parte -

289926



- arílica hexacíclica, es decir del radical 1,2-fenílico de un producto según el presente procedimiento, se puede transformar en otro sustituyente. Así se puede transformar por ejemplo un
5. grupo nitro en un grupo aminorado insustituído, - por ejemplo mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador que contenga un metal del grupo octavo del sistema periódico, - por ejemplo níquel Raney u óxido de platino, o
 10. en un grupo aminorado sustituido, por ejemplo el grupo de alquilo bajo-amino, tal como metilamino o dialquilo bajo-amino, por ejemplo dimetilamino, por ejemplo mediante la reducción mencionada, pero en presencia de aldehidos o cetonas, por ejemplo formaldehído. Además se puede sustituir un grupo aminorado insustituído por halógeno, por ejemplo cloro ó bromo, transformando por - ejemplo un compuesto de imida del ácido dicarbónico, que en la parte arílica hexacíclica muestra un grupo aminorado, mediante tratamiento con ácido nitrogenoso, en un compuesto diazoico y - tratando después con halogenuro de cobre-(I), - por ejemplo cloruro de cobre-(I) ó bromuro de - cobre-(I), según el procedimiento de Sandmeyer.
 25. Además, un grupo hidroxílico eterizado, tal como un grupo de alcoxi bajo, que está ligado a la parte arílica hexacíclica del producto según la presente invención, se puede transformar por hidrólisis ácida, por ejemplo como ácido bromohidrógeno o yodohidrógeno o con cloruro de
 - 30.



289926

aluminio, en un grupo hidroxílico libre.

- Los compuestos obtenidos, que muestran un grupo formador de sal, especialmente los compuestos con un grupo básico, por ejemplo con un grupo amínico, se pueden transformar en sus sales, especialmente en sus sales de adición de ácido, según métodos en si conocidos, por ejemplo mediante reacción con ácidos adecuados preferentemente en presencia de diluyentes o mezclas de los mismos.
- 5.
- 10.

- Estas sales son sales de adición de ácido, especialmente sales de adición de ácidos de aplicación farmacéutica de ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorohidrogénico, bromohidrogénico, sulfúrico o fósforico, ó de ácidos orgánicos, tales como de ácidos carbónicos orgánicos por ejemplo ácido acético, ácido succínico, ácido maleínico, ácido tártrico o cítrico, ó de ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido naftalin-2-sulfónico. Las sales de adición de ácido se pueden emplear como productos intermedios, por ejemplo en la obtención de otras sales de adición de ácido, tal como sales de adición de ácido de aplicación farmacéutica, o para la limpieza de compuestos libres, pero también para la identificación o caracterización. Las sales que se obtienen especialmente para la identificación son por ejemplo aquellas de compuestos nitro orgánicos ácidos,
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

289926



por ejemplo, del ácido picrínico, picrolónico o flaviánico, o de ácidos de complejo de metal, - por ejemplo ácidos de fósforo-wolframio, fósforo molibedno o cloroplatino o ácido de Reinec -

5.

La invención se refiere también a - aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se - obtiene en cualquier etapa del procedimiento co -
10. mo producto intermedio y se efectúan las eta - pas del procedimiento que faltan, o el procedi - miento se interrumpe en cualquier etapa, o don - de un material de partida se forma bajo las con - diciones de reacción. Los productos intermedia -
15. rios nuevos obtenidos forman también un objeto de la presente invención.

15.

En el procedimiento según la presente invención se emplean preferentemente aquellos - materiales de partida que conducen a los com -
20. puestos descritos al principio como especialmen - te valiosos.

20.

Los compuestos de la presente inven - ción se han de emplear como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos -
25. que contengan estos compuestos junto con materia - les vehículo sólidos o líquidos, orgánicos o - inorgánicos, farmacéuticos, que son adecuados - para la aplicación enteral, por ejemplo oral, o parental. Estos preparados se pueden presentar
30. por ejemplo como tabletas, grageas, cápsulas o

25.

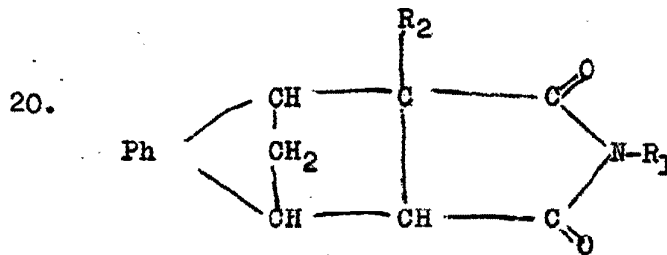
30.



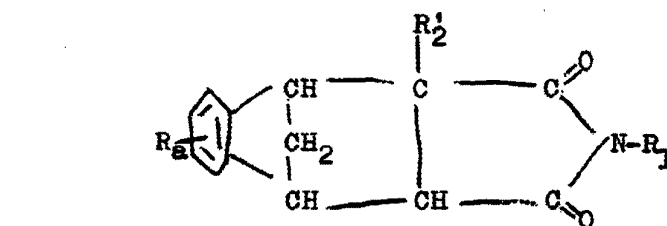
289926

en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado contendrán materia - les auxiliares, tales como medios de conserva - ción, estabilización, reticulación o emulsión, sales para variar la presión osmótica, topes, materiales colorantes o gustativos. También pue - den contener otros materiales terapéuticamente valiosos.

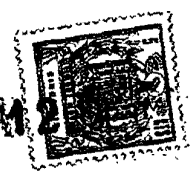
5. Los nuevos preparados farmacéuticos forman también un objeto de la presente inven - ción. Estos preparados se componen esencialmen - te de una dosis eficaz de un imida del ácido 1, 2,3,4-tetrahidro-1,4-tetrahidro-1,4-metano-naf - tanil-2,3-dicarbónico que en la posición 1, 3 y 4, y en el átomo de metano-carbono está in - sustituido, o una sal de los compuestos que - muestran un sustituyente formador de sal, tal como un compuesto de la fórmula



donde Ph, R₁ y R₂ tienen el significado antes indicado, o una sal de aquel de estos compues - tos que muestra un grupo formador de sal, espe - cialmente de un compuesto de la fórmula

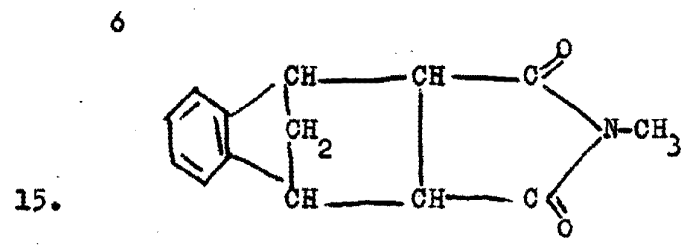
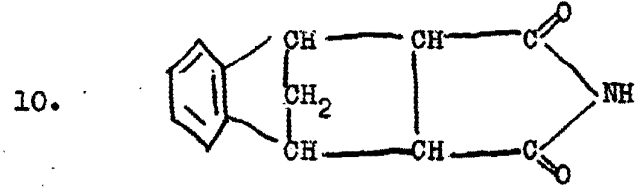


289926



donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado antes -
 indicado, o una sal de adición de ácido de -
 aquél de estos compuestos que muestra un grupo
 amínico como grupo formador de sal, y un mate-
 5. rial vehículo.

Los preparados preferentes contienen
 principalmente una dosis eficaz de un compuesto
 de la fórmula



en primer lugar el imida del ácido endo-1,2,3,
 4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbóni
 co como componente activo farmacéutico, junto
 con un material vehículo inerte.

20. Los preparados de la presente inven-
 ción contienen aprox. 10 - 90, prefentemente -
 25 - 90 porcientos en peso del medio activo -
 farmacéutico.

Para la administración oral se emplean
 25. preferentemente tabletas, cápsulas o grageas.
 Estos preparados pueden contener por dosis in-
 dividuaal aprox. 0,1 hasta 0,75 g, especialmen-
 te aprox. 0,2 hasta 0,5 g del compuesto activo.
 Además del compuesto activo pueden contener los

289926



- preparados destinados a la administración oral
materiales vehículo, por ejemplo almidón, tal
como fécula de maiz o de trigo, azúcar, por -
ejemplo lactosa o azúcar de caña, ácido estea-
5. rínico, estearato de magnesio, sulfato sodicla
urílico, silicato de magnesio de aluminio, tal
co, tragante, goma, gelatina o flicoles polie-
tílenicos.

- También se pueden obtener preparados
10. orales con efecto protahente. Las cápsulas pa-
ra el mantenimiento de efectos protrahentes -
pueden contener por ejemplo tales micropíldo -
ras en las cuales el revestimiento de las par-
tículas de la substancia activa se descompona
15. en distintos periodos de tiempo. Estos prepara-
dos de largo efecto se pueden obtener según mé-
todos en si ya conocidos.

- La invención se describe con más de-
talle en los ejemplos siguientes. Las tempera-
20. turas están indicadas en grados Celsio.

Ejemplo 1.

- Una mezcla de 20,0 g de anhídrido -
del ácido endo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-
naftalin-2,3-dicarbónico y 20,0 g de acetate -
25. amónico en 200 ml de ácido acético glacial se
hierve durante 5½ horas al reflujo. El ácido -
acético se destila entonces bajo presión redu-
cida y el residuo se vierte en agua. Se preci-
pita el imida del ácido endo-1,2,3,4-tetrahi -
30. dro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico de la

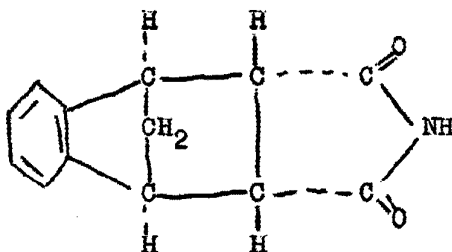
289926



fórmula

12 JUL 1950

5.



que se recristaliza de metanol. P.F. 232-233°.

El material de partida empleado se obtiene como sigue:

10.

Una mezcla de 200 g de indeno y 120 g de anhídrido del ácido maleínico en 200 ml de benzol se calienta en una bomba de acero inoxidable durante 5 horas a 250°. Después de enfriar a 30-35° se separa el disolvente del

15.

residuo polimero mediante decantación. De la solución benzólica se separa una mezcla de una sustancia polimera y del anhídrido del ácido endo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico. Este último se obtiene

20.

en forma pura mediante cristalización de éster acético. P.F. 180-182°.

Ejemplo 2.

25.

A una solución de 10,0 g de anhídrido del ácido endo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalina-2,3-dicarbónico en 60 ml de ácido acético glacial se agregan 6,32 g de hidrócloruro metilaminico y 7,75 g de acetato sódico. La mezcla de reacción se hierve al reflujo durante la noche y después se evapora el

30.

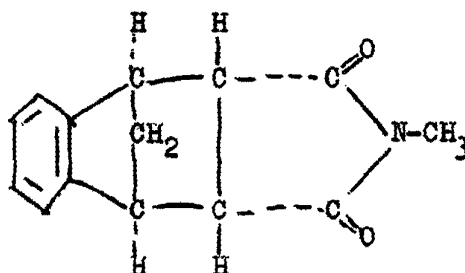
ácido acético bajo presión reducida. El resi-

289926



duo se diluye con agua y el imida del ácido -
endo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-N-
metilo-2,3-dicarbónico cristalino de la fórmula

5.



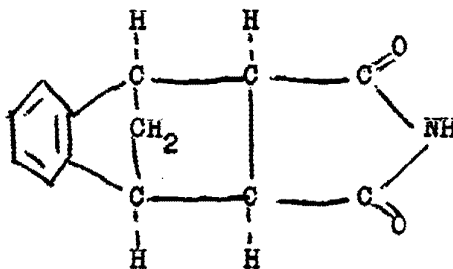
10. se filtra, se lava con agua, se seca al aire
y se recristaliza de etanol. P.F. 146-148°.

Ejemplo 3.

Una mezcla de 0,85 g de anhídrido -
del ácido exo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-
15. -naftalin-2,3-dicarbónico en 10 ml de ácido -
acético glacial se hierve al reflujo durante
5½ horas en presencia de 1,0 g de acetato -
amónico. El ácido acético se evapora bajo pre-
sión reducida y el residuo se recibe en agua.

20. La precipitación se filtra, se lava con agua
y se seca al aire. El imida del ácido exo-1,2
3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalina-2,3-dicar-
bónico deseado de la fórmula

25.



se limpia mediante recristalización de etanol
30. P.F. 188-190°.

289926



El material de partida empleado se prepara de la manera siguiente:

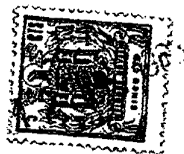
5. Una mezcla de 16,0 g de anhídrido del ácido endo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico y 16 ml de ácido sulfúrico concentrado en 200 ml de metanol se hierve al reflujo durante 4 horas y después se diluye con mucha agua.

10. El material orgánico se extrae con éter. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre cloruro de calcio y se evapora. Se obtiene el éster dimetílico del ácido endo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-cis-dicarbónico, que se recristaliza de metanol. P.F. 71-76º.

20. Una mezcla de 5,0 g de éster dimetílico del ácido endo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-cis-dicarbónico en 63 ml de metanol, que contiene 5,0 g de sodio, se calienta durante 5 horas al reflujo. Se diluye con 10 ml de agua, la mezcla de reacción se calienta de nuevo al reflujo durante una hora se enfría y se diluye con agua. El material orgánico se extrae con éter. Se deja reposar

25. la solución orgánica, con lo que se precipita el ácido exo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-cis-dicarbónico, que después de reposar durante varias horas se filtra y se recristaliza de acetonitrilo. P.F. 233-236º.

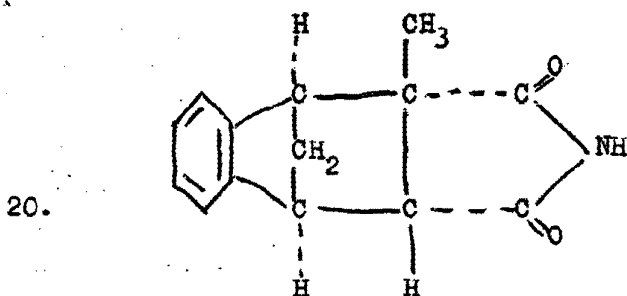
30. 1,8 g de ácido exo-1,2,3,4-tetrahi-



dro-1,4-metano-naftalin-2,3-cis-dicarbónico se calientan durante 30 minutos a una temperatura por encima de 300°. Se obtienen 1,0 g de anhídrido del ácido exo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico.

Ejemplo 4.

Una mezcla de 3,0 g de anhídrido del ácido endo-2-metilo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico y 3,0 g de acetato amínico en 30 ml de ácido acético glacial se hierve al reflujo durante 5½ horas. La mezcla de reacción se evapora hasta secar, bajo presión reducida, y el residuo se recibe en agua. El imida del ácido endo-2-metilo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico obtenido de la fórmula



se filtra y se recristaliza de etanol. P.F. 198-200°.

25. El material de partida empleado se obtiene como sigue:

Una mezcla de 22,3 g de anhídrido de ácido citracónico, 31,3 ml de indeno y 0,1 g de hidroquinona en 50 ml de benzol se coloca en un elemento de cristal de un autoclave y se calien

30.

289920



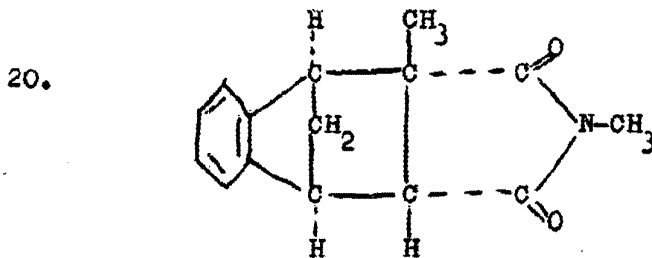
ta durante 5 horas a 250°. La precipitación se filtra y se recristaliza de éster acético. Se obtiene el anhídrido del ácido endo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico.

5. P.F. 193-196°.

Ejemplo 5.

Una mezcla de 3,0 g de anhídrido del ácido endo-2-metilo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico, 1,78 g de hidrócloruro de amina metílica y 2,17 g de acetato sódico en 30 ml de ácido acético glacial se hierve al reflujo durante 15 horas. El disolvente se retira mediante destilación bajo presión reducida y el residuo se recibe en agua.

10. La precipitación se filtra y se recristaliza de etanol. Se obtiene así el imida del ácido endo-2-metilo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-N-metilo-2,3-dicarbónico de la fórmula



que funde a 146-147°.

25. Ejemplo 6.

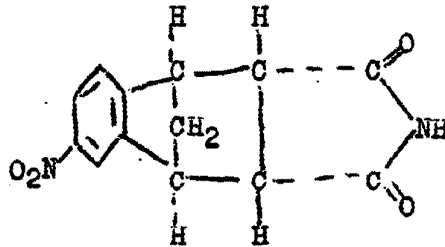
Una mezcla de 15 ml de ácido nítrico humeante y 85 ml de anhídrido del ácido acético se enfría a 0° y se agregan 9,5 g de imida del ácido endo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico en pequeñas propor

30. -



ciones manteniendo la temperatura entre 32 y - 82. Terminada la adición se pone la mezcla de reacción lentamente a temperatura de ambiente y después se agita durante otras 16 horas. La
 5. mezcla de nitración se introduce y agita en hielo y la precipitación se filtra. El imida del ácido endo-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico deseado de la fórmula

10.

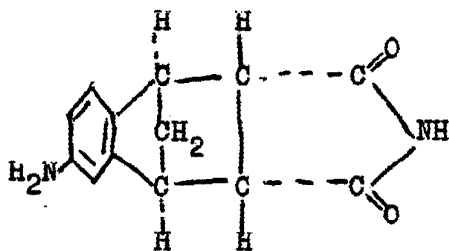


15. se seca al aire y se recristaliza de acetona.
 P.F. 240-2432.

Ejemplo 7.

Una solución de 2,0 g de imida del ácido endo-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico en éster acético se hidriza en presencia de 0,15 g de óxido de platino a una presión de aprox. 3 atmósferas. La hidratación se efectúa agitando, con lo que la cantidad teórica de hidrógeno se re
 20. cibe en tres horas. El catalizador se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida hasta secar. El imida del ácido endo-6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3 dicarbónico en bruto obtenido de la fórmula

289926



5.

se recristaliza de una mezcla de metanol y éter dietílico. P.F. 235-237°. El maleato - del imida del ácido endo-6-amino-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico y el picrato del imida del ácido endo-6-amino-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico se obtienen agregando a una solución de imida del ácido endo-6-amino-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico el ácido maleínico o picrínico.

10.

15.

Ejemplo 8.

Cápsulas con un contenido de 0,25 g de imida del ácido endo-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico se obtienen como sigue:

20.

Materiales para 10'000 cápsulas

Imida del ácido endo-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico

2500,00 g

25.

Fécula de maiz 120,00 g

Sulfato sodiolaurílico 11,20 g

Talco 84,00 g

Estearato de magnesio 84,00 g

30.

El sulfato sodiolaurílico, el talco y el estearato de magnesio se mezclan en



289926

un aparato mezclador adecuado, después se agrega la fécula de maíz y se continua mezclando. - Se agrega entonces el imida del ácido endo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico y se agita cuidadosamente con la mezcla de arriba. Porciones de 0,28 g del producto obtenido se llenan en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 9.

10. Tabletas con un contenido de 0,25 g - de imida del ácido endo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4 metano-naftalin-2,3-dicarbónico se obtienen como sigue:

Materiales para 10'000 tabletas

15.	Imida del ácido <u>endo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico</u>	2500,00 g
	Gelatina	50,00 g
	Fécula de trigo (12 % de humedad)	1171,60 g ⁺⁾
	Estearato de magnesio	34,00 g
20.	Talco (en forma de polvo)	135,00 g
	Agua q.s.	

+) Secado: 1031,00 g

25. El imida del ácido endo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico y 869 g de fécula de trigo se mezclan juntos. Calentando ligeramente se disuelve la gelatina en 250 ml de agua y el resto de la fécula de trigo se suspende en 500 ml de agua. La solución de gelatina y la suspensión de fécula de trigo se reúnen. -

30. Después de calentar en el baño María se obtiene



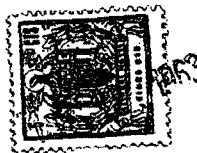
- una pasta con la cual, de la mezcla de polvo de arriba, se prepara un granulado. El granulado se pasa a través de un tamiz nº 8, se seca totalmente, se pasa por un tamiz nº 12
5. y se mezcla con estearato de magnesio y talco. El producto obtenido se prensa a tabletas de 0,375 g.

- En los preparados de arriba se puede sustituir el imida del ácido endo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico por otros compuestos de imida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico, por ejemplo por imida del ácido exo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico, imida del ácido endo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-N-metilo-2,3-dicarbónico, imida del ácido endo-2-metilo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico, imida del ácido endo-2-metilo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-N-metilo-2,3-dicarbónico, ó por imida del ácido endo-6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico.
- 10.
- 15.
- 20.

N O T A

25. 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,
30. en cuanto no alteren su principio fundamen -

289926

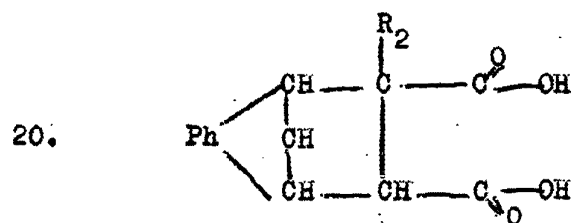


- tal. También se hace constar que el invento -
corresponde a una solicitud de patente presen-
tada en EE. UU. de América con fechas 13 de
julio de 1.962 y 9 de mayo de 1.963 bajo los
5. números 209.748 y 279.307 acogándose, por lo
tanto, a los beneficios que conceden los Con-
venios Internacionales en vigor y siendo lo -
que constituye la esencia del referido inven-
to y por lo que se solicita Patente de Inven-
10. ción por 20 años, en España "Procedimiento pa-
ra la obtención de imidas del ácido 1,2,3,4-
tetrahidro-1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbóni-
co"; caracterizándose por lo siguiente:
- 18.- "Procedimiento para la obten-
15. ción de imidas del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-
1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico", que en
la posición 1,3 y 4 y en el átomo de carbono
del metano están insustituidas, y de las sa-
les de estos compuestos que contienen un sus-
20. tituyente formador de sal, caracterizado, por
que los ácidos 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-
naftalin-2,3-cis-dicarbónicos, que en la posi-
ción 1,3 y 4 y en átomo de metano-carbono es-
tán insustituidos, o sus derivados de ácido -
25. funcionales reaccionables, se transforman en
imidas del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-meta-
no-naftalin-2,3-dicarbónico que en la posi-
ción 1,3 y 4 y en átomo metano-carbono están
insustituidos y, si se desea, en los compues-
30. tos de imida del ácido dicarbónico obtenidos,



- que en átomo de imido-nitrógeno muestran un -
 átomo de hidrógeno, este átomo de hidrógeno se
 sustituye por un radical alifático y/o, si se
 desea, en la parte arílica hexacíclica del nú-
 5. cleo 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalínico
 de los compuestos obtenidos se introduce un -
 sustituyente, y/o, si se desea, un sustituyen-
 te de la parte arílica hexacíclica del núcleo
 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalínico de
 10. los compuestos obtenidos se transforma en otro
 sustituyente, y/o, si se desea, los compuestos
 obtenidos, que muestran un grupo formador de
 sal, se transforman en sus sales.

- 2ª.- Procedimiento según la reivin-
 15. dicación 1ª, caracterizado porque como mate-
 rial de partida se emplean ácidos cis-dicarbó-
 nicos de fórmula



- donde Ph significa un radical 1,2-fenilénico y
 R₂ hidrógeno o alquilo bajo, o sus derivados -
 25. de ácido funcionales reaccionables.

- 3ª.- Procedimiento según las reivin-
 dicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque como
 derivados de ácido del ácido cis-dicarbónico -
 funcionales reaccionables se emplean anhídri-
 30. dos, ésteres, halogenuros, sales amónicas, ami

289926



das, nitrilos o derivados funcionales.

5. 4^a.- Procedimiento según las reivin-
dicaciones 1-3, caracterizado porque como mate-
riales de partida se emplean los anhídridos de
ácidos cis-dicarbónicos y estos se hacen reac-
cionan con amoniaco, una amina primaria o una
sal de una amina primaria.
10. 5^a.- Procedimiento según la reivin-
dicación 4^a, caracterizado porque como medio -
cededor de amoniaco se emplea acetato amónico.
15. 6^a.- Procedimiento según las reivin-
dicaciones 4^a y 5^a, caracterizado porque se em-
plea acetato amónico en presencia de ácido acé-
tico.
20. 7^a.- Procedimiento según la reivin-
dicación 4^a, caracterizado porque se emplea -
una amina primaria alifática o una sal de adi-
ción de ácido de la misma.
25. 8^a.- Procedimiento según las reivin-
dicación 4^a y 7^a, caracterizado porque se em-
plea la amina o su sal en presencia de ácido
acético y un acetato de metal alcalino.
30. 9^a.- Procedimiento según las reivin-
dicaciones 3-8, caracterizado porque la reac-
ción se efectua a temperatura más elevada.
- 10^a.- "Procedimiento para la obten-
ción de imidas del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-
1,4-metano-naftalin-2,3-dicarbónico"; tal y -
como queda substancialmente descrita en la pre-
sente Memoria.



289926

Esta memoria consta de treinta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 JUN

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME,

GÓMEZ ACEBO Y MOLLA