

PATENTE DE INVENCION²



Ref: Case 6002. 37/HK/MK.

302286

302286

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos"

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

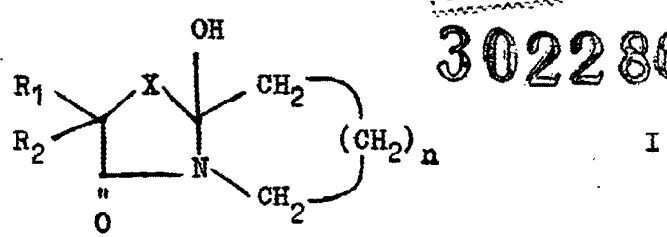
La presente invención se relaciona con nuevos compuestos heterocíclicos y con un procedimiento para la producción de los mismos.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula general I,

5.



302286

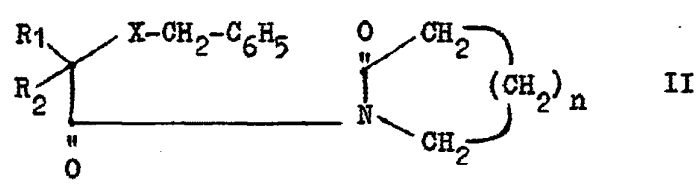


5. en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, un radical cicloalquilo, un radical arilo o aralquilo, R₂ significa un radical alquilo conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, un radical cicloalquilo, un radical arilo o aralquilo, X significa un átomo de oxígeno o de azufre y n significa un número entero de 2 a 5 inclusive, y composiciones farmacéuticas que contengan además de un soporte inerte farmacéuticamente aceptable, un compuesto I.

10.

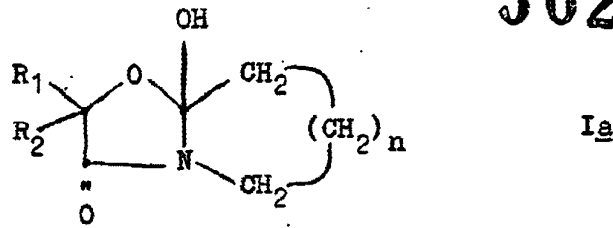
La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos I, caracterizado porque se disocia reductivamente el radical bencilo de un compuesto de fórmula general II,

15.

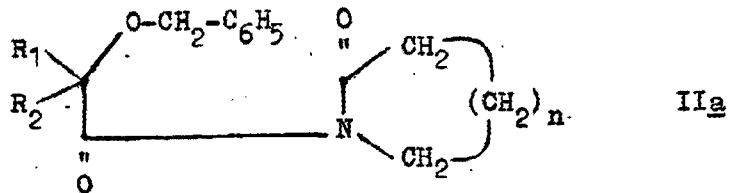


en la que R₁, R₂, X y n tienen los significados arriba indicados.

De acuerdo con el invento los compuestos de fórmula Ia,



en la que R_1 , R_2 y n tienen los significados antes indicados, se producen por disociación del radical bencilo de un compuesto de fórmula general IIa,



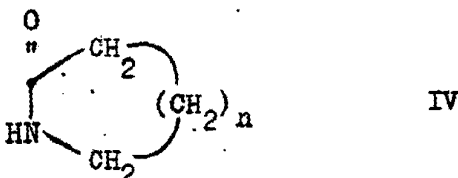
5. en la que R_1 , R_2 y n tienen los significados antes indicados, mediante hidrogenación catalítica en ácido acético acuoso diluido, preferentemente a aproximadamente 50%; este porcentaje puede fluctuar, por ejemplo del 20 al 60%.

10. La disociación reductiva del radical bencilo puede efectuarse, por ejemplo, como sigue: Se hidrogena una parte de un compuesto II, en el que X significa un átomo de oxígeno, con 0,5 partes de catalizador de paladio prehidrogenado (paladio al 5%) sobre alúmina en 10 a 20 partes de ácido acético acuoso al
15. 50% mientras se sacude continuamente, por ejemplo mediante una máquina agitadora. Pueden usarse otros di-



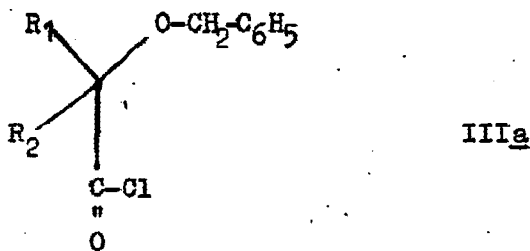
302286

en la que R_1 , R_2 y X tienen los significados antes indicados, con una lactama de fórmula general IV,



en la que n tiene el significado antes indicado, en presencia de un agente de condensación alcalino.

5. Los compuestos IIa pueden producirse, por ejemplo, por condensación de un cloruro de ácido de fórmula general IIIa,



en la que R_1 y R_2 tienen los significados antes indicados, con una lactama IV en presencia de un agente de condensación alcalino.

10. El procedimiento se lleva a cabo preferentemente congelando con aire líquido una solución de 0.1 molécula-gramo de una lactama IV en 0.1 molécula-gramo de piridina y 20 cc de benceno. Luego se añade la mezcla sólida a 0.05 molécula-gramo de un cloruro de ácido III y se mantiene la mezcla a 0°C durante varias
- 15.



302286

horas. Después de fundir, se calienta la mezcla de la reacción al reflujo durante 10 a 14 horas, se enfría nuevamente a 0°C y se vierte en 100 cc de agua helada. Se separa la fase orgánica y se lava con 100 cc de solución saturada de bicarbonato sódico, fría, se seca sobre cloruro magnésico y se separa el disolvente en un vacío. Se destila el residuo en un alto vacío o se recristaliza de un disolvente adecuado.

5.

10.

Los compuestos I pueden usarse en la producción de preparaciones farmacéuticas o poseen por sí mismo propiedades farmacéuticas. Así, por ejemplo, tienen una actividad anticonvulsiva fuerte de modo que está indicado su uso en el tratamiento de accesos convulsivos en el ser humano.

15.

Los nuevos compuestos pueden ser usados como preparaciones farmacéuticas por sí mismos o en forma de preparaciones medicinales adecuadas para ser administradas en forma entérica o parentérica. Con el fin de producir tales preparaciones medicinales se trabajan los compuestos I con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

20.

tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;

25.

soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.

30.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes o aromatizantes.



302280

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados centígrado.

EJEMPLO 1: 6-hidroxi-8-metil-7-oxa-1-aza-biciclo

5. [4,3,0]7-nonanona-(9).

a) N-(α -benciloxi-propionil)-piperidona-(2).

Se congela con aire líquido una mezcla de 9.9 g de piperidona-(2), 7.9 g de piridina y 20 cc de benceno, se añade la mezcla sólida en porciones a 9.85 g de cloruro de α -benciloxi-propionilo racémico y se mantiene la mezcla de la reacción durante varias horas a 0°. Después de fundir, se calienta la mezcla durante 10 a 14 horas al reflujo, se enfría nuevamente a 0° y se vierte en 100 cc de agua helada. Se separa la fase orgánica y se lava con 100 cc de solución saturada de bicarbonato sódico, fría, se seca sobre cloruro de magnesio y se elimina el disolvente en un vacío. Se destila el residuo en un alto vacío. Punto de ebullición 125-127°/0.01 mm Hg; $n_D^{20} = 1.5322$; espectro infrarrojo: 1695 cm^{-1} , 1640 cm^{-1} .

El cloruro de α -benciloxi-propionilo, racémico, usado como material inicial es obtenido mediante la reacción de ácido α -bromo-propiónico con bencilato sódico y subsiguiente cloración del ácido α -bencilixi-propiónico, racémico, así obtenido, con cloruro tionílico. Punto de ebullición 133°/20 mm Hg; $n_D^{20} = 1.511$.

25. b) 6-hidroxi-8-metil-7-oxa-1-aza-biciclo [4,3,0]7 nonanona-(9).

30. Se hidrogenan en una máquina agitadora 26 g de N-(α -benciloxi-propionil)-piperidona-(2) en presencia



302286

- de 13 g de catalizador de paladio prehidrogenado en 500 ml de ácido acético acuoso al 50%. Después de haberse absorbido 0.1 molécula-gramo de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se evapora el disolvente en un vacío. A continuación se disuelve el residuo en acetona, se separa el material no disuelto por filtración y se evapora el filtrado hasta que cristaliza. Punto de fusión 101-103° (de acetato etílico) Espectro infrarojo: 3570 cm^{-1} y 3350 cm^{-1} ; 1710 cm^{-1} ;
5. espectro untravioleta: $\lambda_{\text{max}} = 191 \text{ m}\mu$ ($\Sigma = 9.100$).
10. EJEMPLO 2: 6-hidroxi-8,8-dimetil-7-oxa-1-aza-biciclo [4,3,0] nonanona-(9).
- a) N-(α -benciloxi-isobutiril)-piperidona-(2).
- Este compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 1 a) mediante la reacción de cloruro de α -benciloxi-isobutirilo con piperidona-(2). Punto de fusión 64-66°; espectro infrarojo: 1710 cm^{-1} ; 1685 cm^{-1} .
15. El cloruro de α -benciloxi-isobutirilo usado como material inicial se obtiene en forma análoga a la indicada en el Ejemplo 1 a), de ácido α -bromo-isobutírico, bencilato sódico y cloruro tionílico. Punto de ebullición 80° a 0.01 mm Hg.
20. b) 6-hidroxi-8,8-dimetil-7-oxa-1-aza-biciclo [4,3,0] nonanona-(9).
- Este compuesto se produce de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 1 b) mediante la hidrogenación de N-(α -benciloxi-isobutiril)-piperidona-(2). Punto de fusión 121-123°; espectro infrarojo: 3550 y 3350 cm^{-1} ; 1705 cm^{-1} ; espectro ultravioleta: $\lambda_{\text{max}} = 189 \text{ m}\mu$
25. 30.



($\xi = 9.800$); espectro de resonancia magnética nuclear a 278 ciclos por segundo y doublet a 92 ciclos por segundo. ($J = 6$ ciclos por segundo).

EJEMPLO 3: 7-hidroxi-9-metil-8-oxa-1-aza-biciclo [5,3,0]7 decanona-(10) racémica.

5.

a) N-(α -benciloxi-propionil)-caprolactama racémica.

Este compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 1 a) mediante la reacción del cloruro de α -benciloxi-propionilo racémico con caprolactama. Punto de fusión 78-79°; espectro infrarojo: 1690 cm^{-1} .

10.

b) 7-hidroxi-9-metil-8-oxa-1-aza-biciclo [5,3,0]7 decanona-(10) racémica.

Este compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 1 b) mediante la hidrogenación de N-(α -benciloxi-propionil)-caprolactama racémica. Punto de fusión 136-138°; espectro infrarojo: 3550 cm^{-1} y 3350 cm^{-1} ; 1710 cm^{-1} ; espectro ultravioleta: $\lambda_{\text{max}} = 192.5 \text{ m}\mu$ ($\xi = 7.800$).

15.

EJEMPLO 4: 7-hidroxi-9-fenil-8-oxa-1-aza-biciclo [5,3,0]7 decanona-(10) racémica.

a) N-(α -benciloxi-fenacetil)-caprolactama racémica.

Este compuesto se obtiene mediante la reacción de cloruro de α -benciloxi-fenacetilo racémico con caprolactama. Punto de fusión 101-102°; espectro infrarojo: 1695 cm^{-1} .

25.

El cloruro de α -benciloxi-fenacetilo racémico usado como material inicial se produjo mediante la reacción de ácido α -cloro-fenil-acético con bencilato sódico, conversión del ácido α -benciloxi-fenil-acético así

30.



302280

obtenido (punto de fusión 82.5°) en su sal sódica y subsiguiente reacción de esta sal sódica con oxiclورو fosfórico.

5. b) 7-hidroxi-9-fenil-8-oxa-1-aza-biciclo [5,3,0] decanona-(10) racémica.

Este compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 1 b) mediante la hidrogenación de N-(α -benciloxi-fenacetil)-caprolactama racémica.

10. En forma análoga se obtuvo la 7-hidroxi-9-bencil-8-oxa-1-aza-biciclo [5,3,0] decanona-(10) racémica mediante la hidrogenación de N-(α -benciloxi-(β -fenil-propionil)-caprolactama racémica (producida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 a).

15. EJEMPLO 5: 7-hidroxi-9,9-dimetil-8-oxa-1-aza-biciclo [5,3,0] decanona-(10).

- a) N-(α -benciloxi-isobutiril)-caprolactama.

20. Este compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a) mediante la reacción de cloruro de α -benciloxi-isobutirilo con caprolactama. Punto de ebullición 115° a 0.007 mm Hg; $n_D^{20} = 1.5234$; espectro infrarojo: 1715 cm^{-1} .

- b) 7-hidroxi-9,9-dimetil-8-oxa-1-aza-biciclo [5,3,0] decanona-(10).

25. Este compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 b) mediante la hidrogenación de N-(α -benciloxi-isobutiril)-caprolactama. Punto de fusión 91-92° (de ciclohexano); espectro infrarojo: 3230 cm^{-1} ; espectro de resonancia magnética nuclear: singlet a 313 ciclos por segundo; 2 singlets

30.



32286

a 286 y 283 ciclos por segundo.

EJEMPLO 6: 6-hidroxi-8-fenil-7-oxa-1-aza-biciclo

[4,3,0] nonanona-(9).

a) N-(α -benciloxi-fenacetil)-piperidona-(2) racémica.

5.

Este compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a) mediante la reacción de cloruro de α -benciloxi-fenacetilo con piperidona-(2). Punto de fusión 75-76°; espectro infrarojo: 1700 cm^{-1} .

10.

b) 6-hidroxi-8-fenil-7-oxa-1-aza-biciclo [4,3,0]
nonanona-(9).

15.

Este compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 b) mediante la hidrogenación de N-(α -benciloxi-fenacetil)-piperidona-(2). Punto de fusión 120-123°; espectro infrarojo: 3560 cm^{-1} y 3340 cm^{-1} ; 1705 cm^{-1} .

NOTA

20.

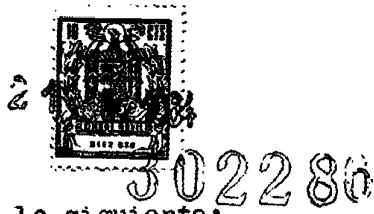
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

25.

También se hace constar que el invento se refiere a una Solicitud de Patente, presentada en Norteamérica, con fecha 23 de julio de 1963, nº 296.908, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:

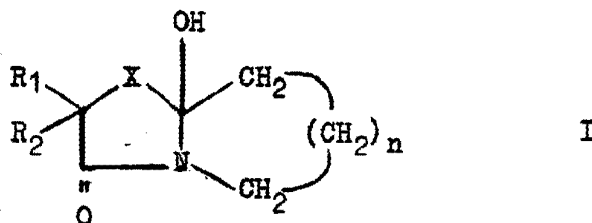
30.

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS HETERO-

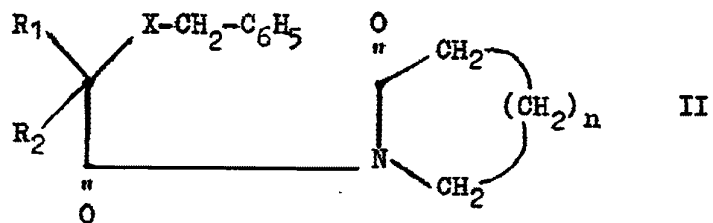


CICLICOS"; caracterizándose por lo siguiente:

12.-"Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos" de fórmula general I,



5. en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, un radical cicloalquilo, un radical arilo o aralquilo, R₂ significa un radical alquilo conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, un radical cicloalquilo, un radical arilo o aralquilo, X significa un átomo de oxígeno o de azufre y n significa un número entero de 2 a 5 inclusive, caracterizado porque se disocia reductivamente el radical bencilo de un compuesto de fórmula general II,
- 10.



15. en la que R₁, R₂, X y n tienen los significados arriba indicados.



302286

6ª.- Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid

SANDOZ, S. G.

Dr. C. SANDOZ y J. MOSES
S. G.