

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 1910/DIV. 37/LI/MK.

307940



Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la producción de un compuesto heterocíclico de 9-amino-9-azabicyclo [3,3,1] nonano".

=====

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

=====

La presente invención se relaciona con un compuesto heterocíclico nuevo y con un procedimiento para su producción.

La presente invención proporciona 9-amino-9-azabicyclo [3,3,1] nonano de fórmula I,

5.

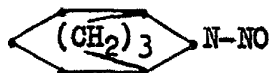


I

y sus sales de adición de ácido

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de 9-amino-9-aza-bi-ciclo [3,3,1] nonano, caracterizado porque se reduce

5. 9-nitroso-9-aza-biciclo [3,3,1] nonano de fórmula II,



II

10. mediante un método que deja intacto el enlace N-N y, cuando se requiere una sal de adición de ácido, se hace reaccionar el compuesto resultante con un ácido orgánico o inorgánico. El compuesto de fórmula II puede ser obtenido por nitrosilación de granatanina.

15. La reducción del radical nitroso al radical amino se efectúa ventajosamente por ejemplo con hidruro de litio-aluminio; sin embargo, también puede efectuarse con zinc en ácido fórmico o ácido acético glacial, con amalgama sódica, con polvo de aluminio en solución diluida de hidróxido sódico, catalíticamente o electrolíticamente.

20. La reducción con hidruro de litio-aluminio puede, por ejemplo, efectuarse añadiendo el compuesto 9-nitroso disuelto en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano o 1,2-dime-

307940 - 3 -



- toxietano, a una suspensión de hidruro de litio-aluminio en una cantidad adicional del mismo disolvente mientras se enfría en el transcurso de 1 a 2 horas. Después de agitar a la temperatura ambiente durante
5. 15 a 20 horas y subsiguiente calentamiento hasta ebullición al reflujo durante aproximadamente 1 a 2 horas, se añade primero solución saturada acuosa de carbonato potásico y luego carbonato potásico anhidro a la mezcla de la reacción enfriada. Después de filtrar,
10. se aísla la amina resultante en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante extracción con un disolvente inerte, preferentemente éter dietílico, benceno, cloroformo o cloruro metilénico, y se purifica mediante cristalización y/o mediante conversión en una sal de adición de ácido.
- 15.

- La reducción con zinc en ácido fórmico o ácido acético glacial puede, por ejemplo, efectuarse añadiendo 9-nitroso-9-aza-biciclo [3,3,1]nonano a una suspensión de polvo de zinc y una cantidad catalítica de
20. cloruro de mercurio-II en agua o etanol diluido a la temperatura ambiente, calentando la mezcla de la reacción a continuación hasta aproximadamente 70°C y añadiendo el ácido por gotas en el transcurso de 30 a 60 minutos. Después de filtrar se alcaliniza el filtrado
25. y se aísla y purifica el 9-amino-9-aza-biciclo [3,3,1]nonano resultante en la forma arriba indicada.

- Cuando se usa amalgama sódica como agente de reducción es ventajoso proceder como sigue: Se añade por gotas y mientras se agita a una temperatura de 20
30. - 50°C una solución o suspensión del compuesto nitroso



en agua o en un alcohol alifático acuoso de peso molecular bajo a la amalgama sódica. Se aísla el 9-amino-9-aza-biciclo [3,3,1] nonano resultante de la mezcla de la reacción y se purifica en la forma arriba descrita.

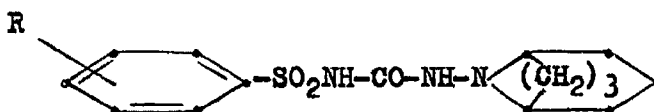
5.

El 9-amino-9-aza-biciclo [3,3,1] nonano nuevo, también denominado N-amino-granatanina, puede ser considerado como un compuesto hidracínico debido a su agrupación $>N-NH_2$.

10.

Los derivados del mismo forman una nueva clase de compuestos químicos, algunos de los cuales han sido descritos y reivindicados en la patente No.

, es decir los de fórmula



en la que R significa un átomo de hidrógeno o átomo halógeno, un radical acetilo, metilo o etilo.

15.

Con ácidos orgánicos o inorgánicos el compuesto de fórmula I forma sales de adición de ácido que son estables y cristalinas a la temperatura ambiente. Los siguientes son ejemplos de ácidos que pueden usarse para la formación de sales: ácidos clorhídrico, bromhídrico, maleico y fumérico.

20.

El compuesto de fórmula I forma fácilmente sales cuaternarias con haluros alquílicos o sulfatos, hidrazonas con derivados carbonílicos y los derivados acílicos correspondientes con agentes alifáticos o

25.

307940

- 5 -



aromáticos de acilación. Estos derivados también forman parte de la presente invención.

5. Debido a su capacidad de reacción con relativa facilidad, el compuesto de fórmula I puede ser usado en el análisis o separación de mezclas orgánicas complejas. Además es adecuado para usarse como antioxidante para diversos fines industriales y también como producto intermedio para la producción de sustancias que tienen actividad farmacéutica, por ejemplo
10. los compuestos descritos y reivindicados en la patente arriba indicada, los que ejercen una actividad antidiabética.

15. En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados centígrado. Los puntos de fusión y de ebullición son sin corregir.

EJEMPLO 1:

20. Se añade lentamente por gotas a 5 - 10^o y mientras se enfría en el transcurso de 1½ hora una solución de 5.0 g de 9-nitroso-9-aza-biciclo [3,3,1]nonano en 115 cc de éter absoluto a una suspensión de 2.75 g de hidruro de litio-aluminio en 50 cc de éter absoluto. Luego se agita la mezcla de la reacción durante otras 20 horas a la temperatura ambiente y seguidamente se calienta al reflujo hasta ebullición durante otras 2 horas. Se añaden 7 cc de solución acuosa saturada de carbonato potásico a la mezcla de la reacción mientras se sigue agitando. Luego se añade carbonato potásico anhidro hasta que se obtiene una suspensión granulosa. Después de filtrar se extrae el
25. residuo del filtro una vez más con 100 cc de éter. Se
- 30.



- combina el extracto de éter y el filtrado y se seca sobre sulfato magnésico. Después de evaporar el éter en un vacío se recristaliza el residuo cristalino, el hidrato de 9-amino-9-aza-biciclo [3,3,1]nonano, de éter/éter de petróleo. Punto de fusión 50-52°.
5. El 9-nitroso-9-aza-biciclo [3,3,1]nonano usado como material inicial se produce como sigue:
- a) 9-aza-biciclo [3,3,1]nonan-3-ona.
10. Se ajusta a 4 el valor pH de una solución de 100.0 g de dialdehído glutárico acuoso al 25%, 73.0g de ácido dicarboxílico acetónico, 27.0 g de cloruro amónico y 170.0 g de acetato sódico en 5000 cc de agua y luego se deja reposar a la temperatura ambiente durante 3 días. Luego se alcaliniza la solución de la
15. reacción con carbonato potásico, se satura con cloruro sódico y se extrae en porciones con un total de 3000 cc de cloroformo. Se secan los extractos cloroformicos sobre sulfato magnésico, se evapora el disolvente en un vacío y se destila el residuo en un alto
20. vacío, con lo cual destila la 9-aza-biciclo [3,3,1]nonan-3-ona a 120-125° y 0.1 mm Hg y cristaliza en el receptáculo. Picrato de 9-aza-biciclo [3,3,1]nonan-3-ona: punto de fusión 229-230° (descomposición) de acetona/éter de petróleo.
25. b) 9-aza-biciclo [3,3,1]nonano (granatanina).
30. Se calienta hasta 100° una mezcla de 14.0 g de 9-aza-biciclo [3,3,1]nonan-3-ona, 12.0 g de hidróxido sódico, 25.3 g de hidrato de hidracina y 182 cc de glicol dietilénico mientras se agita durante una hora. Seguidamente se eleva lentamente la temperatura

307940

- 7 -



5. hasta los 230°, con lo cual destilan el agua, el exceso de hidrato de hidracina y el 9-aza-biciclo [3,3,1]nonano. Luego se extrae el destilado con 300 cc de éter se secan los extractos combinados de éter sobre sulfato magnésico y se evapora el éter. Se fracciona el residuo con lo cual destila el 9-aza-biciclo [3,3,1]nonano entre los 55° y los 57° y 0,1 mm Hg en forma de aceite incoloro y cristaliza en el receptáculo.

10. Carbonato de 9-aza-biciclo [3,3,1]nonano: punto de fusión 135-136° de éter.

c) 9-nitroso-9-aza-biciclo [3,3,1]nonano.

15. Se añaden lentamente a 10-15° 5.8 cc de ácido sulfúrico acuoso al 50% a una solución de 7.0 g de 9-aza-biciclo [3,3,1]nonano en 7 cc de agua mientras se agita y se enfría. Se añade una solución helada de 19,4 g de nitrito sódico en 68 cc de agua a 0° - + 3° a la solución clara de la sal mientras se sigue agitando en el transcurso de 1 - 1½ hora. Luego se extrae la mezcla de la reacción con 500 cc de éter y se lavan los
20. extractos combinados de éter con un total de 105 cc de solución acuosa de hidróxido sódico concentrado. Después de secar sobre sulfato magnésico se separa el éter por destilación en un vacío. Se recristaliza el residuo sólido, el 9-nitroso-9-aza-biciclo [3,3,1]nonano,
25. de etanol y funde a 134-144°.

EJEMPLO 2:

30. Se añaden 35.5 g de polvo de zinc a la temperatura ambiente y mientras se agita a una solución de 0,34 g de cloruro de mercurio-II en 130 cc de agua. Después de 5 minutos se añaden en una sola porción

307940

- 8 -



- 30.8 g de 9-nitroso-9-aza-biciclo [3,3,1]nonano y luego se calienta la mezcla de la reacción hasta 70°. Luego se añaden por gotas 68.4 g de ácido fórmico acuoso al 86% en el transcurso de 45 minutos a la misma temperatura y mientras se sigue agitando. Se mantiene la solución de la reacción a la misma temperatura durante otros 30 minutos y luego se enfría a la temperatura ambiente. Después de agitar durante otros 30 minutos se filtra el formiato de zinc precipitado,
5. se lava el residuo del filtro con 50 cc de agua y se añaden 50 g de solución de hidróxido sódico al filtrado mientras se agita y se enfría. Se extrae con un total de 600 cc de éter, se secan los extractos combinados de éter sobre carbonato sódico y se separa el éter por destilación a 15 mm Hg. Se recristaliza el residuo cristalino, el hidrato de 9-amino-9-aza-biciclo [3,3,1]nonano, de éter/éter de petróleo. Punto de fusión 50-52°.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 3:

20. Se funden 13.8 g de sodio bajo tolueno absoluto. Luego se añaden por gotas 920 g de mercurio puro mientras se sacude frecuentemente de modo que el tolueno hierva. Luego se calienta la mezcla hasta 120-140° mientras se agita y tan pronto como todo el tolueno se haya separado por destilación se enfría a 50°. Luego se añade una solución de 15.4 g de 9-nitroso-9-aza-biciclo [3,3,1]nonano en 250 cc de etanol al 95% y se agita la mezcla fuertemente a esta temperatura durante 2 horas. Luego se separa el mercurio y se lava dos veces con 50 cc de etanol. Se combinan las solu-
- 25.
- 30.

307940

- 9 -



307940

5. ciones de etanol, se separa el etanol por destilación en un vacío y se recoge el residuo en éter. Después de secar el extracto de éter y de evaporar el disolvente en un vacío se recristaliza el residuo cristalino, el hidrato de 9-amino-9-aza-biciclo [3,3,1]nonano, de éter /éter de petróleo. Punto de fusión 50-52°.

NOTA

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 Solicitud de Patente presentada en
15. Suiza, con fecha 9 de enero de 1964, nº 221/64, acciéndose 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
20. España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN COMPUESTO HETEROCICLICO DE 9-AMINO-9-AZA-BICICLO [3,3,1]NONANO"; caracterizándose por lo siguiente:
25. 1ª.- "Procedimiento para la producción de un compuesto heterocíclico de 9-amino-9-aza-biciclo [3,3,1]nonano", caracterizado porque se reduce 9-nitroso-9-aza-biciclo [3,3,1]nonano de fórmula II,



II

307940

- 10 -



mediante un método que deja intacto el enlace N-N.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se efectúa la reducción con hidruro de litio-aluminio, con zinc en ácido fórmico o ácido acético glacial, con amalgama sódica, con polvo de aluminio en solución diluida de hidróxido sódico, catalíticamente o electrolíticamente.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, o 2ª, caracterizado porque se obtiene el compuesto de fórmula II por nitrosilación de granatamina.

4ª.- "Procedimiento para la producción de un compuesto heterocíclico de 9-amino-9-azabicyclo [3,3,1] nonano", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 10 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 8 ENE 1955

SABOTE, A.G.

I GOMEZ ACEBO Y MORIS