

RAN 4070/34



338930

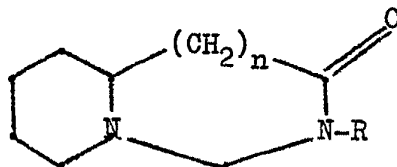
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS
HETEROCICLICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-
LA ROCHE Y CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza)

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a compuestos heterociclicos
de la fórmula general:

5.



I

en la que

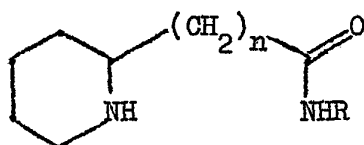


R es hidrógeno, un grupo alquílico infe-
rior, un grupo arílico o un grupo aralkílico,
los cuales pueden estar substituidos y
n representa 0 o 1

5. a sales de los compuestos de la fórmula I y a un procedi-
miento para su preparación.

El procedimiento de este invento se caracte-
riza por hacerse reaccional un compuesto de la fórmula
general

10.



(II)

en la que

15. R y n tienen el mismo significado que antes,
con formaldehído, modificarse, si se desea, el substitu-
yente y R y transformarse una base así obtenida, si se de-
sea, en una sal.

20. Por grupos alquílicos inferiores deben enten-
derse los grupos alquílicos con 1 a 7 átomos de carbono,
de los que se prefieren los de 1 a 4 átomos de carbono,



en particular los grupos de metilo, etilo, propilo e isopropilo.

- Los grupos alquílicos pueden estar substituídos, por ejemplo, con grupos hidroxílicos, amínicos, monoalkilamínicos o dialkilamínicos, con átomos de halógeno (en particular, cloro) o con radicales heterocíclicos. Ejemplos de grupos arílicos son el grupo fenílico y el grupo naftílico, y se prefiere el grupo fenílico. Grupos aralkílicos preferidos son el grupo bencílico y el grupo fenético. Tanto los grupos arílicos como los grupos aralkílicos pueden estar substituídos de varias maneras. En calidad de substituyentes pueden hallarse, por ejemplo, átomos de halógeno (en particular, cloro, flúor y bromo), grupos nitro, grupos amínicos, grupos hidroxílicos, grupos alquílicos y alcoxílicos inferiores, grupos alquílicos inferiores substituidos (como los grupos de aminoalkilo, monoalkilaminoalkilo y dialkilaminoalkilo), el grupo trifluorometilo y asimismo grupos alcóxicarbonílicos inferiores, grupos acílicos y grupos alcanoilamídicos inferiores, como el grupo acetilamídico. Los radicales arílicos y aralkílicos pueden estar tanto monosubstituidos como polisubstituidos, y la polisubstitución de los diversos substituyentes puede ser también varia. Radicales arílicos substituidos que se prefieren son los grupos alcóxicarbonilfenílicos inferiores, como el grupo 2-metoxicarbonil-fenílico; los grupos halogenfe-
5.
10.
15.
20.
25.

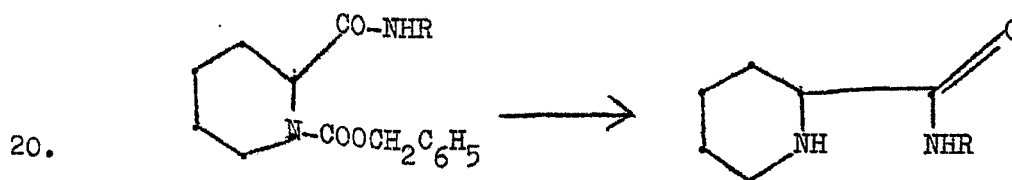
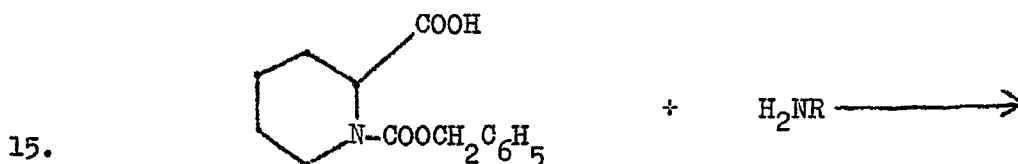


nílicos, como el grupo p-fluorofenílico; los grupos nitrofenílicos, como el grupo 4-nitrofenílico; y los grupos fenílicos nitrosubstituidos y halogensubstituidos, como el grupo 3-nitro-4-clorofenílico o el grupo 2-nitro-4-clorofenílico.

5. Cuando n en la fórmula I anterior representa cero, los compuestos en cuestión son derivados de diazahidrandanona, mientras que los compuestos de la fórmula I en los que n representa 1 son derivados de piridopirimidinona.

Las materias de partida de la fórmula II en

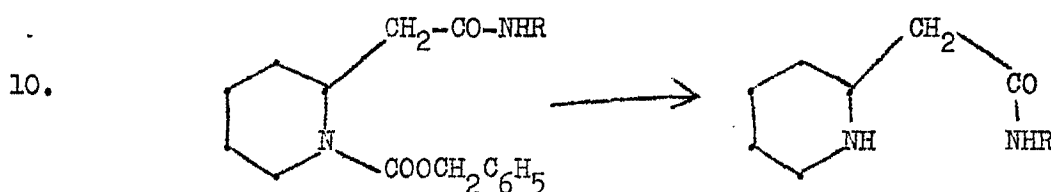
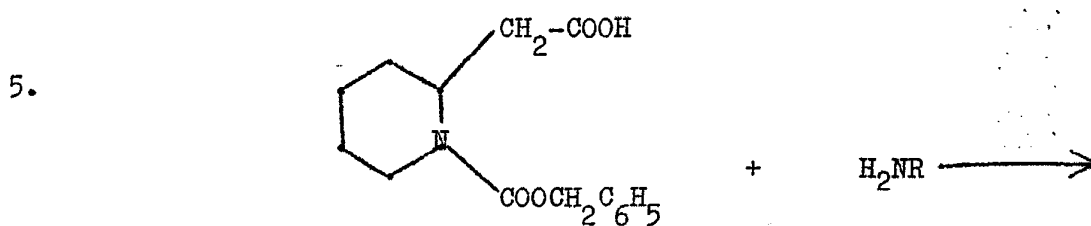
10. las que n es cero pueden obtenerse según el esquema formulativo siguiente:



De manera análoga, las materias de partida



de la fórmula II en las que n representa 1 pueden obtenerse según el esquema formulativo siguiente:



15. La preparación de las materias de partida se explica con más detalle en los ejemplos que se exponen más adelante.

20. La reacción de las materias de partida de la fórmula II con formaldehído se realiza convenientemente con empleo de una solución acuosa de formaldehído en la que está suspendido el material de partida. Si se desea, la reacción puede efectuarse también en presencia de un disolvente orgánico, por ejemplo de un alcohol alifático



inferior, como el metanol o el etanol. Aunque la reacción se desarrolla ya por si sola a la temperatura ambiente, es más conveniente calentar la mezcla reaccional, de preferencia a temperatura de reflujo. Después del enfriamiento de la mezcla reaccional, y si se desea después de concentración bajo presión reducida, el producto obtenido puede aislarse de la manera ordinaria y purificarse.

Si se desea, el sustituyente R de un compuesto así obtenido puede modificarse en un paso ulterior del procedimiento. Así, por ejemplo, un sustituyente nitroarílico puede ser reducido al respectivo sustituyente aminoarílico. Asimismo puede convertirse, de manera ya conocida, un grupo aminoalkílico en un grupo mono- o di-alkilaminoalkílico o un grupo hidroxialkílico en un grupo halogenalkílico.

Por último, las bases obtenidas según el procedimiento de este invento pueden convertirse, si se desea, en sales de adición de ácido o en sales cuaternarias. Las sales de adición de ácido pueden obtenerse por tratamiento de las bases con ácidos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, etc. Las sales cuaternarias pueden formarse de la manera ordinaria por tratamiento con haluros de alkilo, sulfatos de dialkilo y similares.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento



de este invento manifiestan actividades farmacológicas, y en particular acción analgésica, antiflogística, antiinflamatoria y antialérgica.

- Estos productos pueden ser lo tanto usarse como
5. medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en mezcla con un vehículo farmacéutico inerte apropiado, orgánico o inorgánico, apto para aplicación enteral, percutánea o parenteral, como por ejemplo agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estereato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialkilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas), forma semisólida (por ejemplo, de pomadas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones).
 10. Eventualmente están esterilizados y/o contienen materias coadyuvantes, como agentes de conservación, agentes de estabilización, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. También pueden contener, en combinación, otras materias de utilidad
 15. terapéutica.
 - 20.



EJEMPLO 1

- Se disuelven 22,5 g de m-nitroanilida de ácido piperidín-2-acético en una mezcla de 20 cc de metanol y 100 cc de solución acuosa de formaldehído al 38%, se hierve la solución en reflujo durante 2 horas y luego se la concentra hasta la mitad aproximadamente de su volumen original bajo presión reducida. Después de diluir con agua, se recoge el producto de la reacción y se le lava con agua. Una vez evaporado el éter, queda la octahidro-2-(m-nitrofenil)-3H-pirido-[1,2-c]pirimidin-3-ona, cuyo clorhidrato, después de recristalización en alcohol/éter, funde a 237-238°C.

La m-nitroanilida de ácido piperidín-2-acético empleada aquí como materia de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

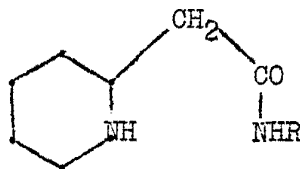
15. Se disuelven en 50 cc de dioxano 27,7 g de ácido N-carbobenzoxi-piperidín-2-acético y la solución obtenida se trata con una solución de 16,6 g de m-nitroanilina en 50 cc de dioxano. La mezcla así obtenida se trata a la temperatura ambiente con una solución de 24 g de N,N'-díciclohexil-carbodiimida en 30 cc de dioxano. Al cabo de unas 18 horas, se separa por filtración la díciclohexilurea precipitada, se concentra el filtrado bajo presión reducida y se recoge el residuo en éter. La solución etérea se lava consecutivamente con ácido clorhídrico.



- drico diluido, con agua, con solución de carbonato sódico diluido y otra vez con agua y se seca sobre sulfato magnésico. El residuo queda después de la evaporación del disolvente bajo presión reducida se disuelve en ácido acético glacial y, refrigerando con hielo y agitando, se
5. trata con 120 cc de ácido bromhídrico al 33%. Transcurridas unas 18 horas, se concentra bajo presión reducida la solución obtenida y se recoge el residuo de la concentración en agua y éter. La fase acuosa, en la que se halla
10. en forma de sal el producto deseado de la reacción, se extrae una vez más con éter y se desecha el extracto etéreo. Después de añadir amoníaco concentrado a la solución acuosa, se precipita m-nitroanilida de ácido (piperidin-2)-acético, la cual se recoge en cloruro de metileno y se lava con agua. La base que queda después de
15. la destilación del disolvente da un clorhidrato con punto de fusión de 252-253°C.

En la Tabla I que sigue se reseñan los puntos de fusión de materiales de partida de la fórmula

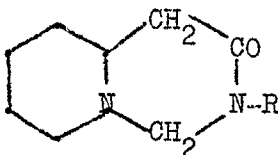
20.





y productos de la fórmula

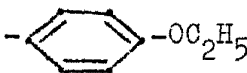
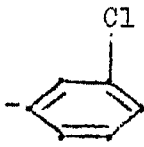
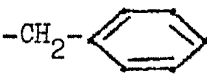
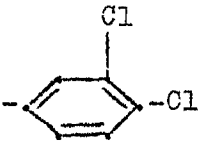
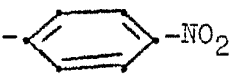
5.



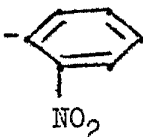
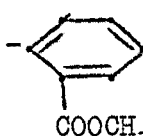
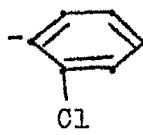
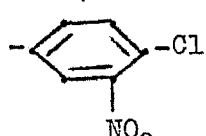
obtenidos a partir de estos materiales de partida
conforme al procedimiento del invento y en analogía
con este ejemplo 1.



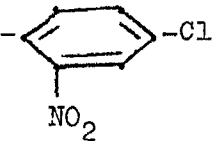
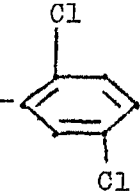

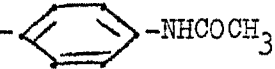
T A B L A I

R	Material de partida. Punto de fusión de la sal o la base	Producto final. Punto de fusión de la sal o la base
	base/125°	base/103-4° HCl/197-199°
	base /aceite	HCl-190-191°
	base/cristalina	HCl/180-181°
	base/105-6°	HCl/210-220°
	HCl/262-263°	HCl/228-229°



R	Material de partida Punto de fusión de la sal o la base	Producto final, Punto de fusión de la sal o la base
5.	 NO ₂	HCl/222-223 ^o HCl/223-224 ^o
10.	 COOCH ₃	HCl/173-4 ^o HCl/193-194 ^o
15.	 Cl	HBr/217-218 ^o HCl/234-5 ^o
	 Cl NO ₂	base/100 ^o HBr/228 base/138 ^o HCl/219-220 ^o



R	Material de partida Punto de fusión de la sal o la base	Producto final Punto de fusión de la sal o la base
5.		Hbr bruto/217-218º HCl/209-210º
		HBr/219-220º HCl/227-228º
10.		HCl/212-3º HCl/219-220º
15.		base/205-6º HCl/231-2º



EJEMPLO 2

5. Se hierven en reflujo durante 2 horas 16 g de m-trifluorometil-anilida de ácido alfa-pipecolínico junto con 160 cc de formaldehído al 38% y 2 cc de etanol. Al enfriarse la mezcla reaccional, se precipita 2-(m-trifluorometil-fenil)-2,3a-diazahidrindanona, de punto de fusión 145-146°C

10. La m-trifluorometil-anilida pipecolínica empleada aquí como materia de partida puede prepararse de la manera siguiente:

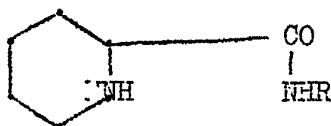
15. Una solución de 21 g de N,N'-díciclohexil-carbodiimida en 50 cc de dioxano se trata consecutivamente con 16 g de m-trifluorometil-anilina y con una solución de 26 g de ácido N-carbobenzoxi-alfa-pipecolínico en 50 cc de dioxano. Se deja reposar la mezcla reaccional hasta el día siguiente, se separa por filtración la N,N'-díciclohexilurea precipitada y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en éter y se lava la solución etérea, consecutivamente, con ácido clorhídrico diluído, con agua, con solución diluída de carbonato diluído, con agua, con solución diluída de carbonato sódico y otra vez con agua. Después de la evaporación del éster, se disuelve el residuo en 50 cc de ácido bromhídrico al 33%, con lo cual cristaliza bromhidrato

20.

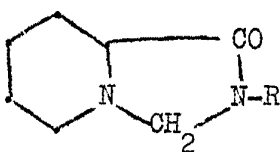


de m-trifluorometil-anilida de ácido alfa-pipecolínico, de punto de fusión 260°. La base libre que se obtiene de este bromhidrato de la manera ordinaria, funde a 205°C.

5. En la Tabla II que sigue se reseñan los puntos de fusión de materiales de partida de la fórmula




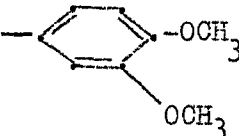
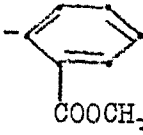

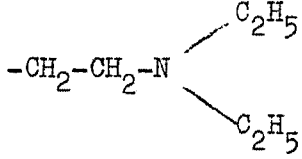
10. y de productos de la fórmula





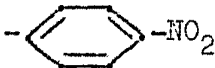
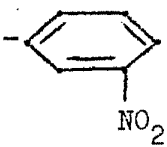
15. obtenidos a partir de estos materiales de partida por el procedimiento de este invento y en analogía con este ejemplo 2.



TABLA II

R	Materia de partida Punto de fusión de la sal o la base	Producto final Punto de fusión de la sal o la base
5.		base/113-114° HCl/126°
10.		base/78° HCl/215-216°
15.		base/accite HBr/200°
20.		base/230° HCl/168-170° HCl/232-233°
25.		base/accite 2HBr/178°



R	Materia de partida Punto de fusión de la sal o la base	Producto final Punto de fusión de la sal o la base
5.	 -F	HBr/263-4° HCl/202-203°
10.	 -Cl	HBr/285° base/131-132° HCl/179-180°
15.	 -NO ₂	base/103-105° base/141-142° HCl/200°
20.		HCl/251-252° HCl/189-190°



EJEMPLO 3

Se preparan pastillas de la composición siguiente:

	Clorhidrato de octahidro-2-(2'-nitro-4'-cloro- -fenil)-3H-pirido[1,2-c]pirimidin-3-ona	25 mg
5.	Lactosa	79 mg
	Almidón de maíz	43 mg
	Estearato de magnesio	6,30 mg
	Talco	2,70 mg
		<hr/>
		150,00 mg

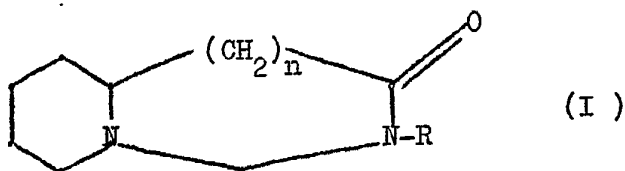


REIVINDICACIONES

Descripto el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 5052/66 del 6 de Abril de 1966.

5. 1. Procedimiento para la preparación de compuestos heterocíclicos de la fórmula general

10.

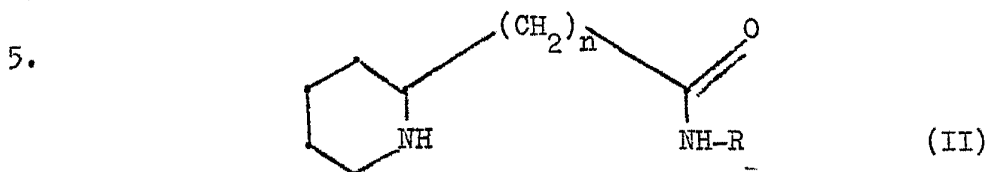


en la que

15. R es hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo arílico o un grupo aralquilo, los cuales pueden estar sustituidos, y
n representa 0 ó 1,



y de sus sales, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general



10. en la que

R y n tienen el significado ya expuesto antes, con formaldhido; modificarse, si se desea, el sustituyente R; y transformarse una base así obtenida, si se desea, en una sal.

15. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como materia de partida un compuesto de la fórmula II en el que n es cero y R es un grupo alcóxicarbonilfenílico inferior de preferencia el grupo 2-metóxicarbonilfenílico.

20. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, ca-



racterizado por emplearse como materia de partida un compuesto de la fórmula II en el que n es cero y R es un grupo halogenofenílico, de preferencia el grupo p-fluorofenílico.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como materia de partida un compuesto de la fórmula II en el que n es cero y R es un grupo nitrofenílico, de preferencia el grupo 3-nitrofenílico.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como materia de partida un compuesto de la fórmula II en el que n es 1 y R es un grupo nitrofenílico.
10. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como materia de partida un compuesto de la fórmula II en el que n es 1 y R es un grupo nitrofenílico.
15. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como materia de partida un compuesto de la fórmula II en el que n es 1 y R es un grupo fenílico nitrosubstituido y halogen-substituido, de preferencia el grupo 3-nitro-4-clorofenílico o el grupo 2-nitro-4-clorofenílico.



7. Procedimiento para la preparación de compuestos heterocíclicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 22 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 5 de Abril de 1967

p.a.


Firmado: JOSE RODRIGUEZ