



PATENTE DE INVENCION

Ref: 2497/I 37/KU/MK.

344190

344190

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para preparar derivados
de naftiridina"

=====
=====

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

=====
=====

Este invento se relaciona con un procedimiento
de obtención de derivados de naftiridina.

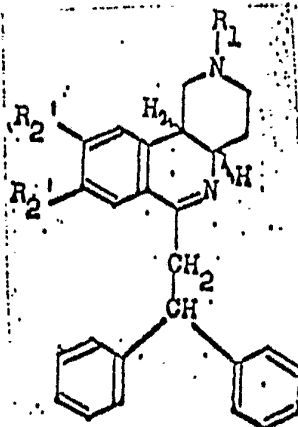
344190



2497/I

17460.467

La presente invención proporciona un procedimiento para
la producción de compuestos de fórmula general Ia,



Ia

en la que R_1 significa alquilo inferior o bencilo,

y cada uno de los dos símbolos

5

R_2' significa hidrógeno o alcoxi inferior,

o los símbolos

R_2' juntamente significan metilendioxi,

y sus sales de adición de ácido,

caracterizado porque se cicliza un compuesto de

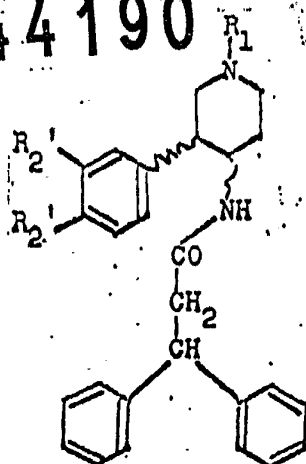
10

fórmula general II,

344 190



067



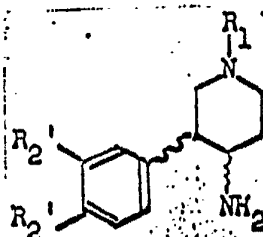
II

en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados.

Los nuevos compuestos son derivados de 1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridina que tienen átomos de carbono asimétricos en las posiciones 4a y 10b. Estos compuestos pueden, por lo tanto, obtenerse en dos formas racémicas. Los compuestos obtenidos mediante el cierre de anillo arriba indicado se llaman en adelante "isómero A" o "isómero B"; se diferencia el uno del otro por la estereoquímica del enlace de los anillos.

Cualesquiera mezclas de isómeros obtenidas en el procedimiento arriba indicado pueden separarse en sus racematos individuales, y cualesquiera racematos individuales pueden separarse en sus antípodas ópticamente activos.

Los materiales iniciales de fórmula II, con la excepción de las dos 4-(3,3-difenilpropionilamino)-1-metil-3-fenilpiperidinas isoméricas, no han sido descritos hasta ahora en la literatura. Pueden producirse acilando piperidilaminas de fórmula III,



III



344190

17/10/57

en la que R₁ y los dos símbolos R₂¹ tienen los significados arriba indicados,

con un cloruro, bromuro o yoduro del ácido 3,3-difenilpropiónico en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo cloroformo, y preferentemente en presencia de una base orgánica terciaria, por ejemplo piridina. Sin embargo, la acilación también puede efectuarse con el ácido 3,3-difenilpropiónico mismo, con su azida o con uno de sus ésteres alquílicos inferiores. En el primer caso, la reacción puede efectuarse al punto de ebullición en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo xileno, y el agua formada puede separarse continuamente de la mezcla de reacción mediante destilación azeotrópica.

Las amidas de fórmula II tienen dos átomos de carbono asimétricos en forma análoga a las piperidilaminas de fórmula III, y por lo tanto pueden obtenerse en dos formas racémicas. Es posible efectuar la separación de los racematos estéricamente uniformes de las series A y B en el estado de amida así como en el estado de amina. También es posible efectuar una separación de los racematos en sus antípodas ópticamente activos. En la etapa de ciclización del procedimiento, las amidas pueden usarse como mezclas de isómeros, como racematos A o B puros, o como compuestos ópticamente uniformes. Las amidas de fórmula II se usan preferentemente como racematos uniformes (isómero A o B). La etapa de cierre de anillo, que puede efectuarse de acuerdo con el método conocido de Bischler y Napieralski, no altera el arreglo estérico de los substituyentes en el anillo de piperidina, de modo que la estereoquímica de los dos centros de asimetría en las posiciones 4a y 10b (enlace de anillo) de los derivados resultantes de 1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridina de fórmula Ia concuerda

344190

- 5 -



2497/I

190.1907

con aquella de los materiales iniciales. Por lo tanto, pueden obtenerse mezclas de isómeros, racematos A o B, o compuestos ópticamente uniformes, dependiendo de la composición de los materiales iniciales.

La ciclización puede efectuarse hirviendo una amida de fórmula II con oxiclорuro de fósforo y/o pentóxido de fósforo al reflujo durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo 1 a 10 horas. Esta reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico tal como cloroformo, benceno, tolueno, xileno o tetralina. Según otra variante del procedimiento, se efectúa el cierre de anillo mediante ebullición en un exceso de oxiclорuro de fósforo. Las amidas que no están substituidas en el anillo de benceno generalmente requieren condiciones de reacción más fuertes y, por ejemplo, se tratan con pentóxido de fósforo en oxiclорuro de fósforo hirviente.

Se hierve, por ejemplo, 3-(3,4-dimetoxifenil)-4-(3,3-difenilpropionilamino)-1-metilpiperidina en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo benceno, tolueno o xileno, con oxiclорuro de fósforo al reflujo, por ejemplo durante aproximadamente 4 horas. Seguidamente se evapora el disolvente y el exceso de oxiclорuro de fósforo, se añade agua al residuo, y se calienta en un baño de maría hirviente durante aproximadamente 40 minutos. Luego se alcaliniza la solución clara resultante mediante la adición de carbonato potásico, y se extrae el aceite que precipita con un disolvente orgánico no mezclable con agua, tal como el cloroformo. Seguidamente se lava la fase orgánica hasta neutralidad, por ejemplo con una solución acuosa de cloruro sódico. Luego se seca ésta y se concentra mediante evaporación. El producto bruto de fórmula Ia obtenido como residuo puede purificarse en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante cristalización, destilación, cromatografía de adsorción y formación de sales.

344190



- 6 -

2497/I

Otros agentes de condensación que son adecuados para la ciclización según el método de Bischler-Napieralski, son el ácido polifosfórico, pentacloruro de fósforo, cloruro de aluminio y cloruro de zinc. Estos pueden usarse como agentes de condensación en lugar del oxiclорuro de fósforo y/o pentóxido de fósforo.

5 Cuando las amidas de fórmula II usadas como materiales iniciales para el cierre de anillo arriba indicado tienen la forma de mezclas de isómeros, los productos finales de fórmula Ia se obtienen como mezclas de dos racematos. Estos racematos pueden
10 separarse facultativamente en forma conocida, por ejemplo mediante cromatografía o cristalización fraccionada.

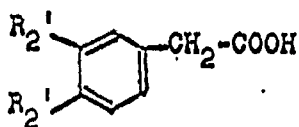


344190

Los racematos uniformes individuales pueden seguidamente ser separados en sus antípodas ópticamente activos. Con este fin pueden hacerse reaccionar los racematos con ácidos ópticamente activos, tales como el ácido d-tartárico, el ácido l-málico, o el ácido d- o l-mandélico. Las sales diastereoisoméricas resultantes pueden luego separarse mediante cristalización fraccionada y, si se desea, las bases ópticamente activas resultantes pueden nuevamente liberarse de las sales correspondientes con un álcali.

Los productos finales de fórmula Ia en la forma de mezclas de isómeros, racematos estéricamente uniformes o compuestos ópticamente activos puros, pueden convertirse en las sales correspondientes mediante reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los siguientes son ejemplos de sales para la formación de sales de adición de ácido: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, maleico, fumárico, málico, tartárico, benzoico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico o ciclohexilsulfámico.

Las piperidilaminas de fórmula III, que, con la excepción de las dos l-metil-3-fenil-4-piperidilaminas isoméricas, no han sido hasta ahora descritas en la literatura, pueden, por ejemplo, producirse como sigue: Se convierten ácidos fenilacéticos de fórmula IV,



IV

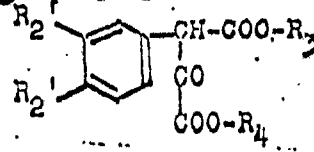
en la que los dos símbolos R_2' tienen el significado arriba indicado, en sus ésteres alquílicos inferiores, por ejemplo con un exceso de los alcanoles inferiores correspondientes en presencia de un ácido, tal como el cloruro de hidrógeno. Se hacen reaccionar los ésteres resultantes con ésteres dialquílicos inferiores del ácido oxálico en presencia de un agente de condensación fuertemente básico, por ejemplo etilato sódico en tolueno. Se tratan los compuestos resultantes de

344190

17



fórmula V,

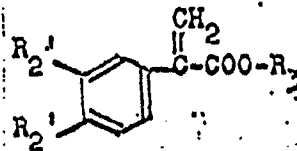


V

en la que los dos símbolos R_2' tienen el significado arriba indicado, y
 cada una de R_3 y R_4 significa alquilo inferior,

con formaldehído, por ejemplo con una solución acuosa de formalina en

5 presencia de un álcali, tal como el carbonato potásico, y se destilan
 los productos resultantes, con lo cual se obtienen ésteres del ácido
 fenilacrílico de fórmula VI,



VI

en la que los dos símbolos R_2' y R_3 tienen los significados
 arriba indicados.

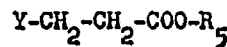
10 Se condensan los ésteres del ácido fenilacrílico de fórmula VI
 con aminas de fórmula VII,



VII

en la que R_1 tiene el significado arriba indicado,

y se hacen reaccionar los productos de la condensación con compuestos
 de fórmula VIII,

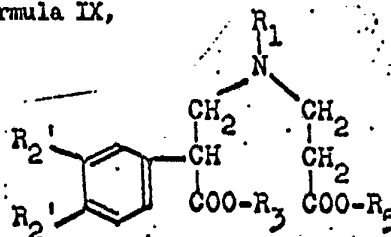


VIII

15 en la que Y significa cloro o bromo, y

R_5 significa alquilo inferior,

en presencia de un agente ligador de ácidos, con lo cual se obtienen
 compuestos de fórmula IX,



IX

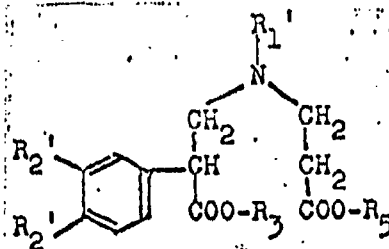
344190



2497/I

en la que R_1 , las dos R_2 , R_3 y R_5 tienen los significados arriba indicados.

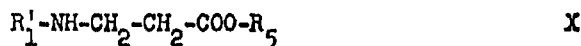
Los compuestos de fórmula IXa,



IXa

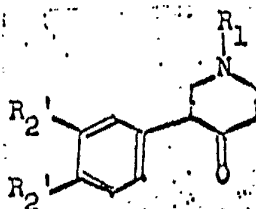
en la que las dos R_2 , R_3 y R_5 tienen los significados arriba indicados, y R_1 significa alquilo inferior,

también pueden obtenerse haciendo reaccionar ésteres del ácido fenilacrílico de la fórmula VI arriba indicada con ésteres de amino-ácido de fórmula X,



en la que R_1 y R_5 tienen los significados arriba indicados.

Los compuestos resultantes de las fórmulas IX y IXa se ciclizan mediante calentamiento con un agente de condensación fuertemente básico, por ejemplo hidruro sódico en tolueno. Los productos resultantes se convierten mediante hidrólisis y descarboxilación en las piperidonas correspondientes de fórmula XI,



XI

en la que R_1 y las dos R_2 tienen los significados arriba indicados, por ejemplo mediante calentamiento en un ácido mineral acuoso, tal como el ácido clorhídrico concentrado.

344190

17 AGO 1947



De las piperidonas de fórmula XI arriba indicada, la 3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-4-piperidona, la 1-metil-3-(3,4-metileno-dioxifenil)-4-piperidona y la 1-bencil-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-piperidona son especialmente útiles; estos compuestos hasta ahora desconocidos pueden usarse ampliamente como intermedios para la síntesis de una variedad de compuestos orgánicos, especialmente productos farmacéuticos.

Las piperidonas de fórmula XI arriba indicadas se hacen reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina, y las oximas resultantes se reducen para dar piperidilaminas de fórmula III. Si se requiere o se halla presente un radical bencilo, se efectúa la reducción en un medio neutro o alcalino, y se usan condiciones de reacción que no afecten este radical. Son métodos adecuados, por ejemplo, la hidrogenación sobre un catalizador de metal, por ejemplo níquel de Raney, la reacción con hidruros complejos de metal alcalino, por ejemplo hidruro de litio-aluminio o borohidruro de sodio, o el tratamiento con sodio metálico en un alcohol inferior. De acuerdo con una variante del procedimiento, se hidrogenan catalíticamente las piperidonas XI en presencia de amoníaco, por ejemplo en una solución de amoníaco en etanol a 60°C y 51 atmósferas en presencia de níquel de Raney. Las iminas resultantes obtenidas como intermedios se reducen in situ para dar las piperidilaminas correspondientes de fórmula III. Cuando se halla presente un radical bencilo, se usan condiciones de reducción que no afecten este radical.

Las reducciones arriba descritas generalmente proporcionan mezclas de las dos formas racémicas posibles de las piperidilaminas III; las composiciones de estas mezclas en porcentajes pueden variar dependiendo de las condiciones de reducción. Si se desea, se separan las mezclas resultantes, por ejemplo mediante cristalización fraccionada de sus sales de adición de ácido, en sus racematos individuales, y



1967

2497/I

344190

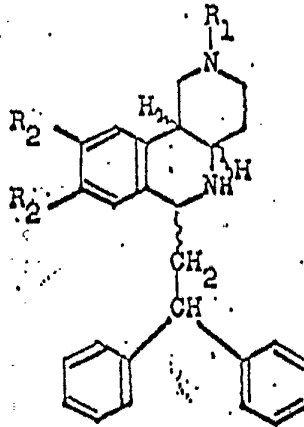
éstos se separan luego facultativamente en sus componentes ópticamente activos en forma de por sí conocida.

Los derivados de naftiridina de fórmula Ia no han sido descritos hasta ahora en la literatura. Exhiben valiosos efectos farmacodinámicos sobre el corazón y la circulación, especialmente un efecto cardíaco inotrópico positivo, una reducción de la frecuencia cardíaca, una mejora de la circulación sanguínea coronaria y una reducción de la presión sanguínea. Por lo tanto, pueden usarse como medicamentos, especialmente en el tratamiento de diversos desórdenes cardíacos circulatorios, como por ejemplo diversas formas de insuficiencia cardíaca, enfermedades coronarias y otros desórdenes circulatorios. Una dosificación diaria de promedio adecuada es de 5 a 500 mg.

Los compuestos del invento o sus sales de adición de ácido hidrosolubles, fisiológicamente toleradas, pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas, por ejemplo tabletas, grageas, supositorios y soluciones inyectables, para aplicarse, por ejemplo en forma entérica o parentérica. Aparte de los adyuvantes orgánicos o inorgánicos usuales que son fisiológicamente inertes, por ejemplo lactosa, almidón, talco, ácido esteárico, agua, alcoholes, glicerina, aceites vegetales, aceites naturales o endurecidos y ceras, las preparaciones también pueden contener adecuados agentes de conservación, estabilización o humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes o colorantes y aromatizantes.

344190

Los derivados de naftiridina de fórmula Ia también son intermediarios valiosos para la preparación de compuestos tales como los que se describen en la Solicitud de Patente Española No. que tienen la fórmula general Ib,



5 en la que R₁ tiene el significado arriba indicado, y cada uno de los dos símbolos

R₂ significa hidrógeno, hidroxilo, o alcoxi inferior, o los símbolos

R₂ juntamente significan metilendioxi.

10

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir.

344190 17 AGO. 1907

EJEMPLO 1: 8,9-dimetoxi-6-(2,2-difeniletíl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridina (isómero A).

Se disuelven 80 g de 3-(3,4-dimetoxifenil)-4-(3,3-difenilpropionilamino)-1-metilpiperidina (isómero A en forma de racemato) en 5 600 cc de benceno, y después de la adición de 200 cc de oxícloruro de fósforo se calienta la mezcla hasta ebullición al reflujo durante cuatro horas. Se evapora el benceno y el exceso de oxícloruro de fósforo, se añaden 400 cc de agua al residuo y se calienta sobre un baño de maría hirviente durante 40 minutos. Seguidamente se añade carbonato potásico 10 a la solución clara hasta que se obtiene una reacción fuertemente alcalina, y se extrae el aceite que se separa 3 veces con cloroformo. Se lavan las capas de cloroformo reunidas con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico y se concentran mediante evaporación. Se recristaliza el residuo cristalino de metanol/ 15 etanol, con lo cual se obtiene la 8,9-dimetoxi-6-(2,2-difeniletíl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridina (isómero A en forma de racemato), con un P.F. de 189-191°. El clorodihidrato tiene un P.F. de 241-243° (descomp.) después de cristalizar de etanol.

El material inicial puede producirse como sigue:

20 a) Ester etílico del ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acrílico
(éster etílico del ácido 3,4-dimetoxi-atrópico)

Se añaden 1435 g de éster dietílico del ácido oxálico con agitación en el transcurso de 15 minutos a una suspensión de etilato sódico en 3000 cc de tolueno (producido de 113 g de sodio metálico). 25 Se añaden 1000 g de éster etílico del ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético (éster etílico del ácido homoverátrico) a la solución resultante a una temperatura de 30-40° en el transcurso de 25 minutos, y se calienta la solución oscura resultante hasta ebullición al reflujo mientras se agita



durante 2 horas. A continuación se enfría a -45° , luego se dejan fluir 1230 cc de ácido sulfúrico 4 normal dentro de la solución en el transcurso de 3 minutos a una temperatura de -10° y a continuación se añaden 0.5 g de hidroquinona. Se dejan fluir 400 g de una solución de formalina (formaldehído al 36% en agua) dentro de la mezcla de la reacción arriba indicada con agitación, y seguidamente se añaden por gotas 1280 cc de una solución saturada acuosa de carbonato potásico en el transcurso de una hora. Se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas y media, y seguidamente se añaden otros 200 g de solución de formalina.

5

Se agita la mezcla de la reacción a la temperatura ambiente durante la noche, y seguidamente se diluye con 4000 cc de agua. Se separa la capa de tolueno, se lava una vez con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación en un vacío después de la adición de 0.5 g de hidroquinona. Se destila el residuo en un alto vacío, con lo cual se produce inicialmente la descomposición; el éster etílico del ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acrílico, relativamente inestable, destila a 135-140°/0.06 mm de Hg en forma de aceite amarillo viscoso y se sigue elaborándolo inmediatamente.

10

15

b) 5-etoxicarbonil-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-4-piperidona.

20

Se añaden 412 g de éster etílico del ácido 3-metilamino-propiónico a 738 g del éster etílico del ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)-arriba obtenido acrílico mientras se agita en el transcurso de 30 minutos, y se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 72 horas. Seguidamente se añaden 2500 cc de tolueno a 300 g de una suspensión de hidruro sódico (al 50% en aceite de parafina) y se dejan fluir dentro de esta mezcla 25

150 g de la mezcla de reacción arriba indicada, en una atmósfera de nitrógeno. Se calienta hasta 80° y después de haberse iniciado la reacción se añaden por gotas otros 1000 g de la mezcla de reacción



344190

arriba indicada en el transcurso de 2 horas. Seguidamente se calienta la mezcla hasta ebullición al reflujo durante 4 horas, se enfría a -10° , se añaden cuidadosamente 376 cc de ácido acético glacial y se dejan fluir dentro de esto 340 cc de agua mientras se agita bien; se
5 obtiene gradualmente un precipitado cristalino, el que se separa por filtración. Se separa la mayor parte del tolueno del filtrado en un vacío y se añade una solución de cloruro de hidrógeno en etanol mientras se agita y se enfría hasta que se obtiene una reacción ácida al rojo Congo. Se añaden 2500 cc de éter, se deja reposar la mezola en un
10 refrigerador durante la noche y se separa el precipitado resultante por filtración. El clorhidrato de 5-etoxicarbonil-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-4-piperidona resultante tiene un P.F. de $190-192^{\circ}$ (descomp.).

o) 3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-4-piperidona.

Se calientan hasta ebullición al reflujo 1170 g del
15 clorhidrato de 5-etoxicarbonil-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-4-piperidona en 5000 cc de ácido clorhídrico 4 normal durante dos horas y media a tres horas. Se evapora el ácido clorhídrico en un vacío, se añaden 750 cc de agua, se precipita la 3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-4-piperidona en forma de aceite mediante la adición de una gran cantidad
20 de carbonato potásico, y se extrae con 2500 cc de cloroformo. Se seca la solución de cloroformo sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación, con lo cual se obtiene el compuesto indicado en el título como residuo; el picrato tiene un P.F. de $191-192^{\circ}$ (descomp.) después de cristalizar de etanol.

25 d) 3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-4-piperidon-oxima.

Se recoge la 3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-4-piperidona bruta obtenida en la sección o) en 800 cc de etanol y se añade una suspensión de 250 g de clorhidrato de hidroxilamina en 2300 cc de etanol



344190

caliente con agitación. Se calienta la mezola hasta ebullición al re-
 flujo durante 4 horas, se agita a continuación la masa cristalina
 durante otras 12 horas a la temperatura ambiente y se filtra. El
 clorhidrato de 3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-4-piperidon-oxima
 resultante tiene un P.F. de 220-221° (descomp.). La base libre tiene un
 P.F. de 150° después de cristalizar de etanol.

e) 3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-4-piperidilamina (isómeros A y B).

Se hidrogenan 350 g de 3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-4-
 piperidon-oxima en 2500 cc de etanol sobre níquel de Raney en un
 autoclave a 51 atmósferas y 80° durante 6 horas. Después de enfriar se
 separa el catalizador por filtración, se concentra el filtrado hasta un
 volumen de 500 cc, y se añaden 760 cc de una solución de cloruro de
 hidrógeno 3.53 normal en etanol; después de enfriar la solución a 35°
 se separa el precipitado incoloro por filtración. Este precipitado con-
 siste de un clorodihidrato prácticamente puro del isómero A (racemato)
 del compuesto indicado en el título. El clorodihidrato del isómero B
 correspondiente permanece en el filtrado y luego cristaliza también.

Isómero A: clorodihidrato: P.F. 321° (descomp.) después de cristalizar
 de etanol al 80%. Base libre: P.E. 135°/0.04 mm de Hg; P.F. 78-80°
 (de acetato etílico/éter de petróleo).

Isómero B: clorodihidrato: P.F. 280° (descomp.) después de cristalizar
 de etanol al 90%. Base libre: P.E. 146°/0.09 mm de Hg; P.F. del
 material solidificado: 77-79°.

P.F. mixto de los isómeros A y B: 66-74°.

f) 3-(3,4-dimetoxifenil)-4-(3,3-difenilpropionilamino)-
 1-metilpiperidina (isómero A).

Se añaden 20.4 g de piridina a 57.9 g de la 3-(3,4-dimetoxi-
 fenil)-1-metil-4-piperidilamina arriba obtenida (isómero A, racemato)

344190



17 JUN 1967

2497/I

en 200 cc de cloroformo, y seguidamente se añaden 62.5 g de cloruro
 3,3-difenilpropionílico disueltos en 150 cc de cloroformo en el trans-
 curso de media hora mientras se enfría con hielo. Seguidamente se
 calienta la mezcla al reflujo durante 2 horas y media, se enfría y
 5 se sacude con agua, con solución saturada de carbonato potásico y
 nuevamente con agua. Se seca la capa de cloroformo sobre sulfato sódico
 y se concentra mediante evaporación. Se recrystaliza el residuo
 aceitoso de acetato etílico/éter de petróleo (1:2); la 3-(3,4-dimetoxi-
 fenil)-4-(3,3-difenilpropionilamino)-1-metilpiperidina, racémica
 10 (isómero A) tiene un P.F. de 109°.

EJEMPLO 2: 8,9-dimetoxi-6-(2,2-difeniletíl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-
 2-metilbenzo[c][1,6]naftiridina (isómero B).

Se disuelven 75 g de 3-(3,4-dimetoxifenil)-4-(3,3-difenil-
 propionilamino)-1-metilpiperidina (isómero B como racemato) en 700 cc
 15 de benceno, y se calienta hasta ebullición al reflujo durante 4 horas
 después de la adición de 200 cc de oxicloloruro de fósforo. Se evapora el
 benceno y el exceso de oxicloloruro de fósforo, se añaden 400 cc de agua
 al residuo y se calienta sobre un baño de maría hirviente durante
 40 minutos. Seguidamente se añade carbonato potásico a la solución clara
 20 hasta que se obtiene una reacción fuertemente alcalina, y se extrae el
 aceite que se separa con cloroformo. Se lava la capa de cloroformo con
 una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se seca sobre sulfato
 sódico y se concentra mediante evaporación. Se recrystaliza el residuo
 de acetona, con lo cual se obtiene la 8,9-dimetoxi-6-(2,2-difeniletíl)-
 25 1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridina pura
 (isómero B) en forma de racemato con un P.F. de 94-96°; P.E. 250°/
 0.02 mm de Hg (temperatura tomada en el baño de aire).

El material inicial puede producirse como sigue:

- 18 -
344190

- 17



2497/I

Se añaden 18 g de piridina a una solución de 50 g de 3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-4-piperidilamina (isómero B, racemato), descrita en el Ejemplo 1, sección e), en 200 cc de cloroformo, y luego se añade por gotas una solución de 52 g de cloruro 3,3-difenilpropionílico en 200 cc de cloroformo mientras se enfría con hielo, con lo cual se obtiene un precipitado después de poco tiempo. Se calienta la mezcla hasta ebullición al reflujo durante 2 horas y media. Después de enfriar se separa por filtración el clorhidrato de la 3-(3,4-dimetoxifenil)-4-(3,3-difenilpropionilamino)-1-metilpiperidina racémica (isómero B); P.F. 175-195° (descomp., indefinido) (de metanol/éter); contiene 0.5 moléculas-gramo de H₂O.

La base libre se obtiene del mismo añadiendo carbonato potásico a la solución acuosa del clorhidrato y extrayendo con cloroformo. La base tiene un P.F. de 169-170° (de acetato etílico).

15 EJEMPLO 3: 6-(2,2-difeniletíl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridina (isómero A).

Se calientan hasta ebullición al reflujo 5.3 g de 4-(3,3-difenilpropionilamino)-1-metil-3-fenilpiperidina (isómero A como racemato, P.F. 127-129°) con 30 cc de oxiclорuro de fósforo y 5.0 g de pentóxido de fósforo mientras se agita durante 5 horas. Se evapora el exceso de oxiclорuro de fósforo, se disuelve el residuo en agua con enfriamiento, se añade solución concentrada de hidróxido sódico hasta que se obtiene una reacción fuertemente alcalina, y se extrae el aceite que se separa con benceno. Se separa la capa de benceno, se lava con



344190¹⁹AGO.

2497/I

agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación. El aceite amarillo, viscoso, obtenido como residuo, que cristaliza gradualmente, se recoge en éter; se pasa bromuro de hidrógeno gaseoso a través de la solución resultante, con lo cual se obtiene el bromo-

5 dihidrato de 6-(2,2-difeniletíl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridina (isómero A como racemato). P.F. 279-281° (descomp.), después de cristalizar de etanol/éter.

EJEMPLO 4: 6-(2,2-difeniletíl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-2-metil-8,9-metileno-dioxibenzo[c][1,6]naftiridina (isómero A).

10 Se disuelven 5.8 g de 4-(3,3-difenilpropionilamino)-1-metil-3-(3,4-metileno-dioxifenil)piperidina (isómero A como racemato) en 50 cc de benceno y se añaden 4.0 g de oxícloruro de fósforo. Se calienta la mezcla hasta ebullición al reflujo durante 4 horas, seguidamente se evapora el benceno y el exceso de oxícloruro de fósforo, se añaden 25 cc



344190 JUN 17 1967

de agua al residuo y se calienta sobre un baño de María hirviente durante 40 minutos. Seguidamente se añade carbonato potásico sólido a la solución clara, amarilla, hasta que se obtiene una reacción alcalina, y se extrae con cloroformo. Se lava la capa de cloroformo con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación. Se recristaliza el residuo de etanol, con lo cual se obtiene la 6-(2,2-difeniletíl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-2-metil-8,9-metileno-dioxibenzo[c][1,6]naftiridina (isómero A como racemato) con un P.F. de 195°; el clorodihidrato tiene un P.F. de 248° (descomp.), después de cristalizar de etanol/éter.

El material inicial puede, por ejemplo, producirse como sigue:

a) Ester etílico del ácido 3,4-metileno-dioxifenil-acético.

Se satura una suspensión de 100 g de ácido 3,4-metileno-dioxifenil-acético en 300 cc de etanol absoluto con gas de cloruro de hidrógeno seco mientras se agita, con lo cual el material se disuelve gradualmente. Se deja reposar la solución a la temperatura ambiente durante 36 horas, seguidamente se evapora el exceso de etanol y se recoge el residuo aceitoso, amarillo, en éter. Se sacude la solución de éter resultante con agua helada, luego con una solución acuosa de bicarbonato sódico y nuevamente con agua helada, se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación. Se destila el residuo en un alto vacío; el compuesto indicado en el título tiene un P.E. de 100°/0.01 mm de Hg.

b) Ester etílico del ácido 2-(3,4-metileno-dioxifenil)acrílico.

Se añaden 170 g de éster dietílico del ácido oxálico con agitación en el transcurso de 5 minutos a una suspensión de etilato sódico en 300 cc de tolueno absoluto (producido de 13.4 g de sodio



17 AGO 1947/I

344190

metálico), con lo cual se disuelve el material. Luego se añaden 110 g de éster etílico del ácido 2-(3,4-metileno-dioxifenil)acético a una temperatura de 30-40°, y se calienta la solución oscura resultante hasta ebullición al reflujo con agitación durante 2 horas. Luego se
5 enfría a -45° y se dejan fluir dentro de la solución 146 cc de ácido sulfúrico acuoso 4 normal en el transcurso de 3 minutos a una temperatura de -10°; finalmente se añade 0.1 g de hidroquinona.

Se dejan fluir 49 g de una solución de formalina (formaldehído al 36% en agua) dentro de la mezcla de reacción
10 arriba obtenida con agitación, y seguidamente se añaden por gotas 155 cc de solución acuosa saturada de carbonato potásico en el transcurso de 15 minutos. Se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas y media, y se añaden otros 30 g de solución de formalina. Se agita la mezcla de reacción a la temperatura ambiente
15 durante la noche y luego se diluye con 500 cc de agua. Se separa la capa de tolueno, se lava 1 vez con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en un vacío después de la adición de 0.5 g de hidroquinona. Se destila el residuo en un alto vacío, con lo cual se produce inicialmente la descomposición; el éster etílico del ácido 2-(3,4-metileno-
20 dioxifenil)acrílico relativamente inestable destila a 114°/0.02 mm de Hg en forma de aceite amarillo, viscoso, el que se sigue trabajando inmediatamente.

c) 5-etoxicarbonil-1-metil-3-(3,4-metileno-dioxifenil)-4-piperidona.

Se añaden 53 g de éster etílico del ácido 3-metilamino-
25 propiónico con agitación en el transcurso de 10 minutos a 88 g del éster etílico del ácido 2-(3,4-metileno-dioxifenil)acrílico arriba obtenido, y se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 72 horas.



344190

Luego se añaden 400 cc de tolueno absoluto a 38.4 g de una

suspensión de hidruro de sodio (al 50% en aceite de parafina) y se dejan fluir dentro de esta mezcla 20 g de la mezcla de reacción arriba obtenida, en una atmósfera de nitrógeno. Se calienta hasta 80° y

5 después de haberse iniciado la reacción se añaden por gotas otros 121 g de la mezcla de reacción arriba obtenida en el transcurso de 1 hora.

Seguidamente se calienta la mezcla hasta ebullición al reflujo durante 4 horas, se enfría a -10° y se añaden cuidadosamente 48 g de ácido

acético glacial y 44 cc de agua; gradualmente se obtiene un precipitado 10 cristalino, el que se separa mediante filtración. Se separa la mayor

parte del tolueno del filtrado en un vacío, y se añade una

solución de cloruro de hidrógeno en etanol mientras se agita y se

enfría bien, hasta que se obtiene una reacción ácida al rojo Congo,

después de lo cual empieza la cristalización. Se añaden 200 cc de éter,

15 se deja reposar la mezcla en un refrigerador durante la noche, y luego

se filtra. El clorhidrato de 5-etoxicarbonil-1-metil-3-(3,4-metileno-dioxifenil)-4-piperidona resultante tiene un P.F. de 212° con

descomposición (después de cristalizar de metanol/éter).

d) 1-metil-3-(3,4-metileno-dioxifenil)-4-piperidona.

20 Se calientan hasta ebullición al reflujo 65 g de

clorhidrato de 5-etoxicarbonil-1-metil-3-(3,4-metileno-dioxifenil)-

4-piperidona en 500 cc de ácido clorhídrico 4 normal durante dos

horas y media a tres horas. Se evapora el ácido clorhídrico en un

vacío, se añaden 100 cc de agua, se precipita la 1-metil-3-(3,4-

25 metileno-dioxifenil)-4-piperidona en forma de aceite mediante la

adición de una gran cantidad de carbonato potásico, y se extrae con

300 cc de cloroformo. Se seca la solución de cloroformo sobre sulfato

sódico y se concentra mediante evaporación; se obtiene como residuo

344190



190 2497/I

el compuesto indicado en el título, el que se sigue trabajando en forma de producto bruto.

e) 1-metil-3-(3,4-metileno-dioxifenil)-4-piperidon-oxima.

Se recoge la 1-metil-3-(3,4-metileno-dioxifenil)-4-piperidona bruta arriba obtenida en 70 cc de etanol y se añade una suspensión de 12.5 g de clorhidrato de hidroxilamina en 100 cc de etanol caliente con agitación. Se calienta la mezola hasta ebullición al reflujo con agitación durante 4 horas y seguidamente se agita la masa cristalina a la temperatura ambiente durante otras 12 horas. Se evapora hasta sequedad, se recoge el residuo en 75 cc de agua, se precipita la oxima mediante la adición de una solución saturada acuosa de carbonato potásico y se extrae con cloroformo. Se separa la capa de cloroformo, se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación; se obtiene el compuesto indicado en el título en forma de aceite viscoso, el que cristaliza y tiene un P.F. de 153-155° después de cristalizar de acetato etílico.

f) 1-metil-3-(3,4-metileno-dioxifenil)-4-piperidilamina
(isómeros A y B)

Se hidrogenan 25 g de 1-metil-3-(3,4-metileno-dioxifenil)-4-piperidon-oxima en 300 cc de etanol sobre níquel de Raney en un autoclave durante 6 horas a 51 atmósferas y 80°. Después de enfriar se separa el catalizador por filtración, se evapora el etanol y se destila el residuo en un alto vacío; P.E. 151°/0.07 mm de Hg.

El destilado, que es un aceite amarillo, viscoso, y que consiste de una mezola de los isómeros A y B (racematos) del compuesto indicado en el título, se cromatografía sobre 550 g de óxido de aluminio neutro. Se eluye el isómero A con benceno/éter (1:1), el isómero B con éter/cloroformo (1:1).



344190

Isómero A: P.F. del clorodihidrato: 292-297° (descomp.), después de cristalizar de metanol.

Isómero B: P.F. del clorodihidrato: 307-309° (descomp.), después de cristalizar de etanol.

5 g) 4-(3,3-difenilpropionilamino)-1-metil-3-(3,4-metileno-dioxifenil)-piperidina (isómero A como racemato).

Se disuelven 2.8 g de 1-metil-3-(3,4-metileno-dioxifenil)-4-piperidilamina (isómero A, racemato) en 15 cc de cloroformo, y se añaden 3.1 g de cloruro 3,3-difenilpropionílico disueltos en 10 cc de cloroformo mientras se enfría con hielo. Se deja reposar la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas, se calienta hasta ebullición al reflujo durante 1 hora, se diluye a continuación con cloroformo y se sacude con 20 cc de una solución acuosa saturada de carbonato potásico. Se lava la capa de cloroformo con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación, con lo cual se obtiene como residuo el compuesto indicado en el título, el que se sigue trabajando sin purificación.

EJEMPLO 5 : 6-(2,2-difeniletil)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-2-metil-8,9-metileno-dioxibenzo[c][1,6]naftiridina (isómero B).

20 Se calientan hasta ebullición al reflujo 3.0 g de 4-(3,3-difenilpropionilamino)-1-metil-3-(3,4-metileno-dioxifenil)-piperidina (isómero B como racemato), que han sido disueltos en 50 cc de benceno, con 3.0 g de oxiclорuro de fósforo durante 4 horas. Seguidamente se evapora el benceno y el exceso de oxiclорuro de fósforo, se añaden 25 cc de agua al residuo y se calienta sobre un baño de maría hirviente durante 40 minutos. Seguidamente se añade carbonato potásico sólido a la solución clara hasta que se obtiene una reacción alcalina, y se extrae con cloroformo. Se lava la capa de



344190

5 cloroformo con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación. Se cromatografía el residuo sobre 100 g de óxido de aluminio neutro, con lo cual la 6-(2,2-difeniletíl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-2-metil-8,9-metilenodioxibenzo[c][1,6]naftiridina (isómero B como racemato) puede ser eluida con una mezcla de benceno/éter de petróleo (9:1), con benceno sólo o con benceno/éter (1:1), y cristaliza después de evaporar el disolvente; P.F. 147-148° (de metanol).

10 El material inicial puede, por ejemplo, producirse como sigue:

15 Se disuelven 2.0 g de 1-metil-3-(3,4-metileno-dioxifenil)-4-piperidilamina (isómero B como racemato), descrita en el Ejemplo 4, sección f), en 15 cc de cloroformo, y se añaden 2.2 g de cloruro 3,3-difenilpropionílico disueltos en 10 cc de cloroformo mientras se enfría con hielo. Se deja reposar la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas y se calienta hasta ebullición al reflujo durante una hora. Después de enfriar se separa el clorhidrato de 4-(3,3-difenilpropionilamino)-1-metil-3-(3,4-metileno-dioxifenil)piperidina precipitado por filtración; P.F. 297° (descomp.).

20 La base libre se produce disolviendo el clorhidrato arriba obtenido en agua, añadiendo solución saturada acuosa de carbonato potásico y extrayendo con cloroformo. Se lava la fase orgánica con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación; la base bruta tiene 25 un P.F. de 181° y se sigue elaborando sin purificación.

34419017



EJEMPLO 6 : 2-bencil-8,9-dimetoxi-6-(2,2-difeniletíl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobencoc[1,6]naftiridina (isómero A).

Se disuelven 12.7 g de 1-bencil-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-(3,3-difenilpropionilamino)piperidina (isómero A como racemato) en 50 cc de benceno, y se calienta hasta ebullición al reflujo con 6.8 g de oxícloruro de fósforo durante una hora y media, con lo cual la solución se vuelve turbia después de 15 minutos y empieza a precipitarse un aceite. Seguidamente se evapora el exceso de oxícloruro de fósforo y el disolvente, se añaden 50 cc de agua al residuo y se calienta sobre un baño de maría hirviente durante 30 minutos, con lo cual el aceite cristaliza sin disolverse previamente. Se deja enfriar la mezcla, se filtra y se cristaliza el residuo filtrado de metanol, con lo cual se obtiene el clorodihidrato de 2-bencil-8,9-dimetoxi-6-(2,2-difeniletíl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobencoc[1,6]naftiridina (isómero A como racemato) en forma de cristales incoloros con un P.F. de 218° (descomp.). El compuesto es ligeramente higroscópico.

El material inicial puede producirse como sigue:

a) 1-bencil-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-piperidona.

Se añaden por gotas con agitación 730 g de éster etílico del ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acrílico [producción véase el Ejemplo 1, sección a)] a una solución de 330 g de bencilamina en 500 cc de etanol, con lo cual la temperatura sube a 30°. Se deja reposar la solución clara a la temperatura ambiente durante 24 horas y se añaden simultáneamente por gotas 1050 g de éster etílico del ácido 3-bromopropiónico y 590 g de amina trietífica mientras se agita en el transcurso de 3 horas, con lo cual se obtiene un precipitado blanco dentro de poco tiempo. Se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 40 horas, se separa el precipitado por filtración, se concentra el

344190



5 filtrado mediante evaporación y se divide el residuo de la evaporación entre benceno y agua. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación; se seca el residuo en un alto vacío a 100° durante 4 horas y se sigue elaborándolo como producto bruto.

10 Se añaden 1000 cc de tolueno a 333 g de una suspensión de hidruro de sodio (al 50% en aceite de parafina) y se añade por gotas una solución del producto bruto arriba obtenido en 1000 cc de tolueno mientras se agita, de tal modo que la temperatura de la mezcla ascienda a 50-70°. Seguidamente se calienta la mezcla hasta ebullición al reflujo durante 3 horas, se enfría luego a -10° y se añaden 420 cc de ácido acético glacial y luego 380 cc de agua en una atmósfera de nitrógeno. Se separa el precipitado resultante por filtración, se seca el filtrado sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente, y la 5-etoxi-
15 carbonil-1-bencil-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-piperidona obtenida como residuo se calienta hasta ebullición al reflujo con 3500 cc de ácido clorhídrico 4.5 normal durante 3 horas y media. Se sacude la mezcla de la reacción 1 vez con benceno y se añade carbonato potásico sólido a la fase acuosa mientras se enfría con hielo hasta que se obtiene una
20 reacción alcalina. Se extrae el aceite oscuro resultante con cloroformo; se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación, con lo cual se obtiene la 1-bencil-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-piperidona bruta en forma de residuo aceitoso, viscoso. El compuesto resultante puede ser con-
25 vertido en su oxima, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, sección d); después de cristalizar de etanol la oxima tiene un P.F. de 133-134°; el monoclorhidrato de la oxima tiene un P.F. de 223° con descomposición (después de cristalizar de etanol/éter).

344190



17 AGO. 1967

b) 1-bencil-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-piperidilamina (isómero A).

Se mezclan 2.5 litros de etanol con 1.5 litros de amoníaco líquido mientras se enfría con cloroformo/hielo seco. Se disuelven 490 g de la 1-bencil-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-piperidona
5 bruta arriba obtenida en esta mezcla y se efectúa la hidrogenación en presencia de 50 g de níquel de Raney a 60° y 51 atmósferas durante 6 horas. Seguidamente se separa el catalizador por filtración, se concentra el filtrado mediante evaporación, se recoge nuevamente el residuo en etanol y se añaden 850 cc de una solución 3.5 normal de
10 cloruro de hidrógeno en etanol mientras se enfría. Se deja cristalizar la mezcla durante media hora mientras se enfría con hielo y se separa el clorodihidrato de 1-bencil-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-piperidilamina resultante (isómero A como racemato) por filtración; P.F. 308° (descomp.).

15 c) 1-bencil-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-(3,3-difenilpropionilamino)-piperidina (isómero A como racemato).

Se añade una solución de 5.3 g de cloruro 3,3-difenilpropionílico en 30 cc de cloroformo a 7.4 g de 1-bencil-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-piperidilamina (isómero A como racemato). Se deja reposar la
20 mezola a la temperatura ambiente durante 2 horas, luego se calienta hasta ebullición durante corto tiempo, se enfría nuevamente y se sacude con una solución acuosa saturada de carbonato potásico. Se separa la fase orgánica, se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación.
25 Se obtiene como residuo el compuesto indicado en el título, el que se sigue trabajando sin purificación.

- 29 -
344190

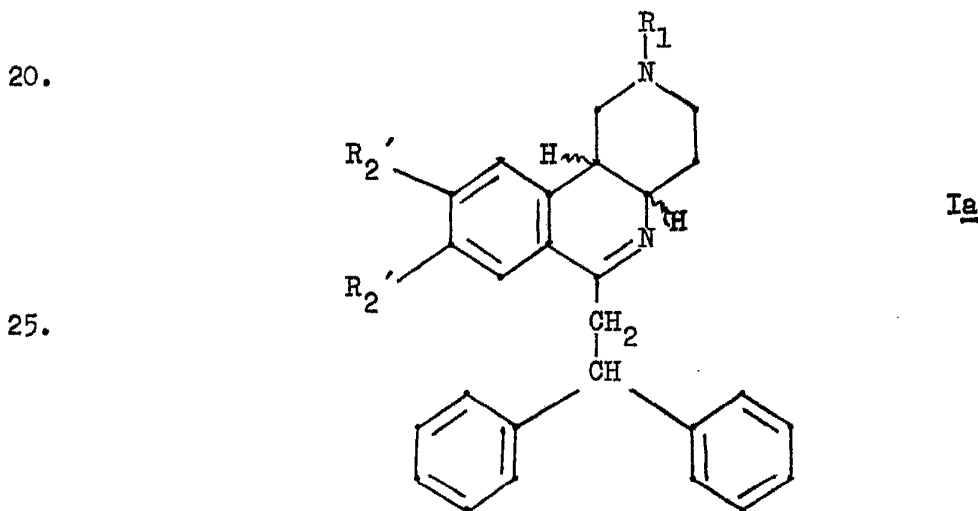
NOTA



17 AGO. 1967

5. 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 corresponde a unas solicitudes de patente presentadas en Suiza con los números 11.953/66 de 18 de Agosto de 1966 y 18.769/66 de 29 de Diciembre de 1966, 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: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE NAFTIRIDINA", caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar derivados de naptiridina, de fórmula general Ia,



30. en la que R₁ significa alquilo inferior o bencilo, y cada

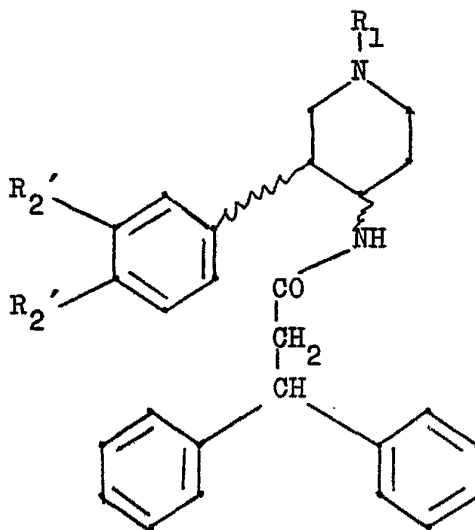
344190

17 AGO 1967

uno de los dos símbolos R_2' significa hidrógeno o alcoxi inferior, o los símbolos R_2' juntamente significan metileno dioxi, caracterizado porque se cicliza bajo las condiciones de Bischler-Napieralski un compuesto de fórmula general II,

5.

10.



II

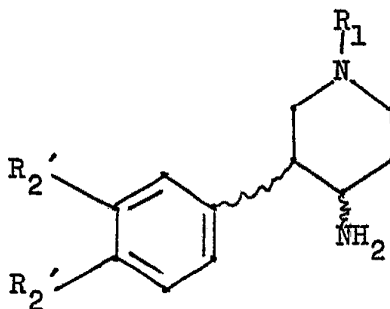
15.

en la que R_1 y R_2' tienen los significados arriba indicados.

20.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de fórmula II se producen mediante acilación de piperidilaminas de fórmula general III,

25.



III

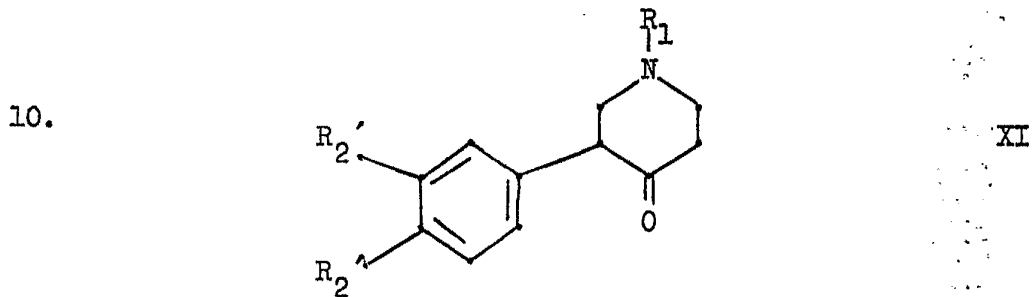
30.



344190 17 AGO. 1967

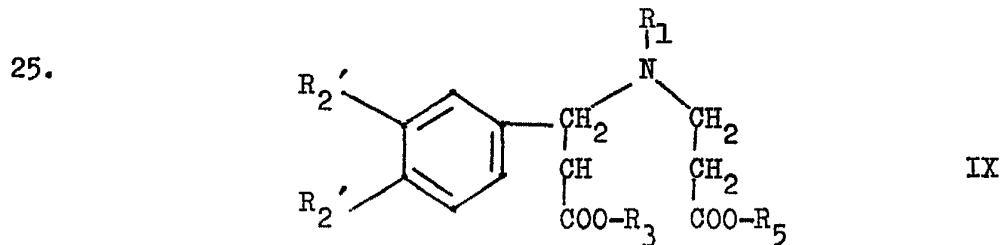
en la que R_1 y los dos símbolos R_2' tienen los significados arriba indicados, con ácido 3,3-difenilpropiónico o con un derivado reactivo del mismo.

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque las piperidilaminas de fórmula general III, se producen mediante reacción de piperidonas de fórmula XI,



15. en la que R_1 y R_2' tienen los significados arriba indicados, con clorhidrato de hidroxilamina, y subsiguiente reducción de las oximas resultantes, efectuándose la reducción en un medio neutro o alcalino y bajo condiciones de reacción que no afecten el radical bencilo cuando se requiere un compuesto de fórmula III en la que R_1 significa bencilo.

20. 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque las piperidonas de fórmula XI, se producen ciclizando compuestos de fórmula general IX,



30. en la que R_1 y R_2' tienen los significados arriba indicados

- 32 -
344190



y R₃ y R₅ significan alquilo inferior, en presencia de un agente de condensación fuertemente alcalino, e hidrolizando y descarboxilando a continuación los compuestos resultantes.

5. 5.- Procedimiento para preparar derivados de naftiridina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de treinta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

17 AGO. 1967

Madrid,

SANDOZ, A.G.

A. GOMEZ ACEBO Y MODEY

p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz

