

PATENTE DE INVENCION

Case 2537/I 37/KU/MK.

345761

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de derivados de naftiridina"



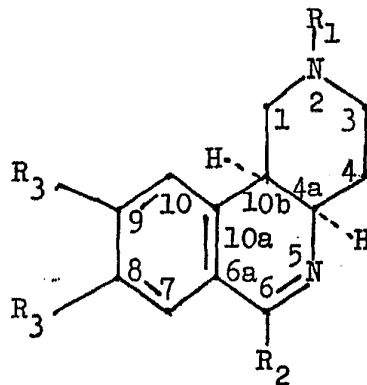
====

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

====

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de derivados de naftiridina de fórmula Ia.

5.



Ia



345761

en la que R_1 significa un radical alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono,

R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, cada uno de los dos símbolos

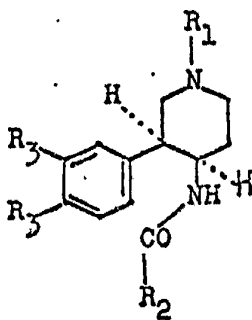
5 R_3 significa un radical alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono, o los dos símbolos

R_3 juntamente significan metilendioxido, y sus sales de adición de ácido.

10 Los nuevos compuestos tienen una estructura benzo[c][1,6]naftiridina, cuya numeración puede verse en la fórmula Ia. Hay un enlace de anillo cis en las posiciones 4a y 10b.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de un compuesto Ia y sus sales de adición de ácido, 15 caracterizado porque

un compuesto de fórmula II,



II

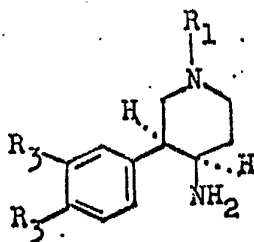
en la que R_1 , R_2 y los dos símbolos R_3 tienen los significados arriba indicados, se cicliza mediante tratamiento con un agente de condensación ácido separador de agua; y cuando se desea una sal de adición de ácido, se efectúa la salificación.



345761

Los cualesquiera racematos individuales que resulten pueden ser separados en sus componentes ópticamente activos.

Las amidas de fórmula II usadas como materiales iniciales no han sido descritas hasta ahora en la literatura y forman parte de la presente invención. Pueden ser obtenidas mediante formilación o acetilación de piperidilaminas de fórmula III.



III

en la que R_1 y los dos símbolos R_3 tienen los significados arriba indicados,

La formilación puede efectuarse calentando las piperidilaminas de fórmula III con formamida, ácido fórmico o un éster alquílico inferior del ácido fórmico, o haciendo reaccionar a temperatura ambiente con una mezcla de ácido fórmico y anhídrico acético. Por ejemplo, se calienta hasta 100-130°C cis-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-4-piperidilamina durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno con un exceso de formamida, se diluye la mezcla de reacción enfriada con agua y se extrae varias veces con un disolvente orgánico no mezclable con agua, por ejemplo cloroformo; a continuación se lavan las fases orgánicas reunidas con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secan, por ejemplo sobre sulfato sódico, y se concentran mediante evaporación, con lo cual se obtiene como residuo la cis-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-formilamino-1-metilpiperidina bruta.

La acetilación de las piperidilaminas de fórmula III se efectúa preferentemente haciendo reaccionar con anhídrido acético o cloruro acetílico. En esta reacción la presencia de un agente ligador de ácidos, por ejemplo una base orgánica terciaria tal como la piridina,



- 4 30

2537/I

345761

es ventajosa pero no esencial. Se añade un pequeño exceso, por ejemplo 1,2 a 2 moléculas-gramo, de anhídrido acético, por ejemplo a cis-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-4-piperidilamina en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo 5 . cloroformo, se agita la mezcla durante 1 a 3 horas a temperatura ambiente, a continuación se calienta hasta ebullición al reflujo durante corto tiempo, por ejemplo media hora, y se aísla la cis-4-acetilamino-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metilpiperidina resultante mediante la adición de agua y un álcali, por ejemplo carbonato potásico, y subsiguiente 10 extracción con un disolvente orgánico no mezclable con agua, por ejemplo cloroformo.

Las amidas de fórmula II tienen substituyentes cis en las posiciones 3 y 4 del anillo piperidínico, como lo tienen también las piperidilaminas de fórmula III, y pueden obtenerse como racematos cis 15 o como compuestos cis ópticamente uniformes. Una disociación de los racematos cis en sus antípodas ópticos es posible en la etapa de amida y en la etapa de amina. Las piperidilaminas de fórmula III se usan preferentemente como racematos cis, con lo cual las amidas de fórmula II también se obtienen como racematos cis. La reacción de cierre de anillo, 20 que se efectúa de acuerdo con el método conocido de Bischler y Napieralski, no altera la disposición estérica de los substituyentes sobre el anillo de piperidina, de modo que la estereoquímica en las posiciones 4a y 10b (enlace de anillo) de los derivados de 1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenzo[c][1,6]naftiridina resultantes de fórmula 25 Ia corresponde a la de los materiales iniciales. De tal modo se



345761

obtienen racematos cis o compuestos cis ópticamente uniformes, dependiendo de la composición de los materiales iniciales.

La ciclización se efectúa calentando las amidas de fórmula II hasta ebullición al reflujo con oxiclорuro de fósforo y/o pentóxido de fósforo en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo cloroformo, benceno, tolueno, xileno o tetralina, durante algún tiempo, por ejemplo 3 a 10 horas. Según otra variante del procedimiento, se efectúa el cierre de anillo en un exceso de oxiclорuro de fósforo hirviente o en una mezcla de pentóxido de fósforo y oxiclорuro de fósforo hirviente.

Por ejemplo, cis-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-formilaminc-1-metilpiperidina se calienta hasta ebullición al reflujo con un exceso de oxiclорuro de fósforo en cloroformo durante aproximadamente 1 hora, se decanta el líquido del precipitado resultante después de enfriar la mezcla de reacción, se recoge el residuo en agua, y se calienta la solución resultante sobre un baño de maría hirviente durante algún tiempo, por ejemplo 15 minutos; la 8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridina resultante puede liberarse de la solución con un álcali, por ejemplo mediante la adición de carbonato potásico sólido.

También pueden usarse como agentes de condensación en lugar de oxiclорuro de fósforo y/o pentóxido de fósforo otros reactivos que son adecuados para la ciclización del invento según Bischler-Napieralski, preferentemente ácido polifosfórico, pentaclорuro de fósforo, cloruro de aluminio o cloruro de zinc.



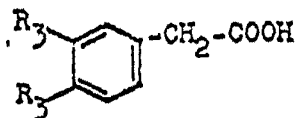
345761

Los racematos individuales que resultan pueden facultativamente ser separados en sus componentes ópticamente activos. Con este fin se trata el racemato con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido d-tartárico, ácido l-málico, ácido d- o
5 l-mandélico, se separan las sales diastereoisoméricas resultantes mediante cristalización fraccionada y se liberan facultativamente las bases de las sales ópticamente uniformes resultantes con un álcali.

Los productos finales de fórmula Ia, como racematos estéricamente uniformes o como
10 compuestos ópticamente activos puros, pueden a continuación convertirse con ácidos inorgánicos u orgánicos en las sales correspondientes. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, maleico, fumárico, málico, tartárico, benzoico, metanosulfónico, p-tolueno-
15 sulfónico y ciclohexilsulfámico.

Las piperidilaminas de fórmula III pueden, por ejemplo, producirse como sigue:

Un ácido fenilacético de fórmula IV,



IV

345761

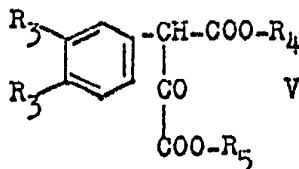
30



2537/I

en la que los dos símbolos R_3 tienen el significado arriba indicado,

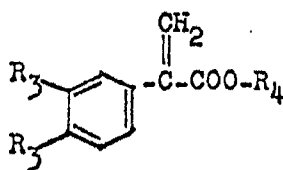
se convierte en su éster alquílico inferior, por ejemplo con un exceso del alcohol inferior correspondiente en presencia de un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico. Se hace reaccionar el éster resultante en presencia de un agente de condensación fuertemente alcalino, por ejemplo etilato sódico en tolueno, con un éster dialquílico inferior del ácido oxálico. El compuesto resultante de fórmula V,



en la que los dos símbolos R_3 tienen los significados arriba indicados, y cada una de

R_4 y R_5 significa alquilo inferior,

se trata con formaldehído, por ejemplo con una solución acuosa de formalina, en presencia de un álcali, por ejemplo carbonato potásico, y el producto de la reacción se destila, con lo cual se obtiene un éster del ácido fenilacrílico de fórmula VI,



en la que las dos R_3 y R_4 tienen los significados arriba indicados.

34576⁸1

1968

2537/I

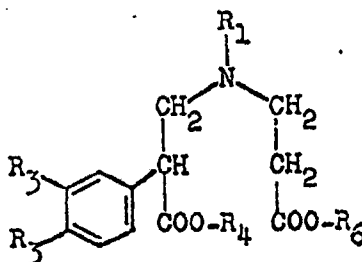
El éster del ácido fenilacrílico de fórmula VI se condensa con una amina de fórmula R_1-NH_2 , en la que R_1 tiene el significado arriba indicado, y el producto de la condensación se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VII,



5 en la que Y significa cloro o bromo, y

R_6 significa alquilo inferior,

en presencia de un agente ligador de ácidos, con lo cual se obtiene un compuesto de fórmula VIII,

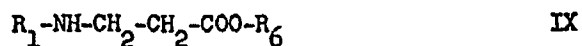


VIII

en la que R_1 , las dos R_3 , R_4 y R_6 tienen los significados

10 arriba indicados.

Los compuestos de fórmula VIII también pueden obtenerse haciendo reaccionar un éster del ácido fenilacrílico de la fórmula VI arriba indicada con un éster de amino-ácido de fórmula IX,



en la que R_1 y R_6 tienen los significados arriba indicados.

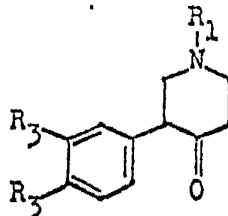
15 Los compuestos de fórmula VIII se ciclizan mediante calentamiento con un agente de condensación fuertemente alcalino, por ejemplo hidruro sódico en tolueno; los productos resultantes se

345761



2537 /I

convierten mediante hidrólisis y descarboxilación en las piperidonas correspondientes de fórmula X,



X

5 en la que R_1 y las dos R_3 tienen los significados arriba indicados, por ejemplo mediante calentamiento en un ácido mineral acuoso, por ejemplo ácido clorhídrico 3-6 normal.

Se hacen reaccionar las piperidonas de fórmula X con clorhidrato de hidroxilamina y se reducen las oximas resultantes a las piperidilaminas correspondientes, por ejemplo mediante hidrogenación sobre un catalizador de metal, por ejemplo níquel de Raney, mediante re-
10 acción con hidruros de metal alcalino complejos, por ejemplo hidruro de litio-aluminio o borohidruro sódico, o con sodio metálico en un alcohol inferior. Según otra variante del procedimiento se hidrogenan cata-
líticamente las piperidonas X en presencia de amoníaco, por ejemplo en una solución etanólica de amoníaco en presencia de níquel de Raney a una
15 temperatura elevada y bajo presión, con lo cual las iminas que resultan como intermediarios se reducen in situ a las piperidilaminas correspon-
dientes. Las reducciones arriba indicadas generalmente proporcionan mezclas de los dos racematos posibles, cuya composición en porcentajes puede variar dependiendo de las condiciones de reducción. Las cis-
20 piperidilaminas de fórmula III se separan de estas mezclas como racema-
tos en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante cristalización fraccionada de sus sales de adición de ácido o mediante cromatografía de

**345761**

adsorción; los racematos cis resultantes se separan facultativamente en sus componentes ópticamente activos en forma de por sí conocida.

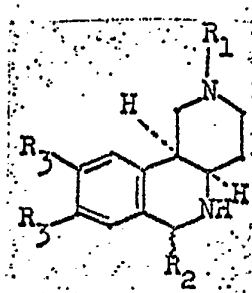
Los compuestos Ia no han sido descritos hasta ahora en la literatura; se caracterizan por propiedades farmacodinámicas de utilidad terapéutica. Exhiben pronunciados efectos analgésicos y estimulantes y por lo tanto su uso está indicado como medicamentos, especialmente en el tratamiento de dolores de orígenes diversos y como analépticos. Una dosificación diaria de promedio adecuada asciende a 100 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, soluciones inyectables, para aplicarse, por ejemplo en forma entérica o parentérica. Aparte de los adyuvantes usuales orgánicos o inorgánicos, farmacológicamente inertes, por ejemplo lactosa, almidón, talco, ácido esteárico, agua, alcoholes, glicerina, aceites naturales o endurecidos o ceras, estas preparaciones también pueden contener adecuados agentes de conservación, estabilización o humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes o colorantes y aromatizantes.



345761

Los compuestos de fórmula Ia también son valiosos intermediarios para la preparación de otros compuestos farmacéuticamente activos, tales como por ejemplo los de fórmula Ib.



Ib

5 en la que R₁, R₂ y los dos símbolos R₃ tienen el significado arriba indicado.

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.

10 En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado, sin correcciones.

345761

- 12 -



2537 / I

EJEMPLO 1: 8,9-dimetoxi-2,6-dimetil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenzo[c][1,6]naftiridina.

Se añaden 120 g de oxiclورو de fósforo a una solución de 153 g de cis-4-acetilamino-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metilpiperidina (racemato) en 500 cc de benceno en el transcurso de 10 minutos mientras se agita y se enfría con hielo. Se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante media hora y seguidamente se calienta hasta ebullición al reflujo durante 2 horas y media, con lo cual se precipita un aceite, el que cristaliza gradualmente. A continuación se separa el exceso de oxiclورو de fósforo y el benceno mediante destilación a presión reducida, se añaden cuidadosamente 500 cc de agua al residuo resultante y se calienta sobre un baño de maría hirviente durante media hora. Se añaden 200 g de carbonato potásico sólido a la solución parda resultante, y se extrae el aceite que precipita 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. Seguidamente se recoge el residuo resultante en 200 cc de etanol, se añaden 520 cc de una solución 2 normal de cloruro de hidrógeno en etanol, se añaden 400 cc de éter y se deja reposar la mezcla en un refrigerador durante 16 horas, con lo cual precipita el clorodihidrato del compuesto indicado en el título (racemato) en forma de cristales ligeramente higroscópicos; P.F. 218° (descomp.) después de secar en un alto vacío durante 16 horas a 70°; contiene 0,5 a 1 molécula-gramo de agua de cristalización. Se recristaliza de acetato etílico la base obtenida del clorodihidrato mediante liberación con carbonato potásico; P.F. 125°.

El material inicial puede producirse como sigue:



345761

- a) Ester etílico del ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acrílico
(ester etílico del ácido 3,4-dimetoxiatrópico)

Se añaden 1435 g de éster dietílico del ácido oxálico con
agitación en el transcurso de 15 minutos a una suspensión de
5 etilato sódico en 3000 cc de tolueno (producido de 113 g de sodio
metálico). Se añaden 1000 g de éster etílico del ácido 2-(3,4-dimetoxi-
fenil)acético (éster etílico del ácido homoverátrico) a la solución re-
sultante a una temperatura de 30-40° en el transcurso de 25 minutos, y
se calienta la solución oscura resultante hasta ebullición al reflujo
10 mientras se agita durante 2 horas. Seguidamente se enfría a -45°, a
continuación se dejan fluir dentro de la solución 1230 cc de ácido
sulfúrico 4 normal a una temperatura de -10° en el transcurso de tres
horas y después se añaden 0,5 g de hidroquinona.

Se dejan fluir 400 g de una solución de formalina
15 (formaldehído al 36% en agua) dentro de la mezcla de reacción arriba
obtenida, y a continuación se añaden por gotas 120 cc de una solución
acuosa saturada de carbonato potásico en el transcurso de 1 hora. Se
agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas y media, y
a continuación se añaden otros 200 g de solución de formalina. Se
20 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
25 cual se produce inicialmente la descomposición; el éster etílico del
ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acrílico relativamente inestable destila a



345761

135-140°/0,06 mm de Hg en forma de aceite viscoso, amarillo,
y se sigue elaborando inmediatamente.

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

5 Se añaden 412 g de éster etílico del ácido 3-metilamino-
propiónico en el transcurso de 30 minutos y mientras se agita a 738 g
del éster etílico del ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acrílico arriba
obtenido, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 72 horas.

10 A continuación 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 150 g de la mezcla de reacción arriba
obtenida en una atmósfera de nitrógeno. Se calienta hasta 80°, y
después de haber comenzado la reacción, se añaden por gotas los
restantes 1000 g de la mezcla de reacción arriba obtenida en el trans-
curso de 2 horas. Seguidamente se calienta la mezcla hasta ebullición
15 al reflujo durante 4 horas, se enfría a -10°, se añaden cuidadosamente
376 cc de ácido acético glacial y se dejan fluir 340 cc de agua
dentro de la mezcla mientras se agita bien; se 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
20 solución de cloruro de hidrógeno en etanol mientras se agita y se
enfría bien hasta que se obtiene una reacción ácida al rojo Congo.
Se añaden 2500 cc de éter, se deja reposar la mezcla durante la noche
en un refrigerador, y se separa el precipitado resultante por
filtración. El clorhidrato de 5-etoxicarbonil-3-(3,4-dimetoxifenil)-
25 1-metil-4-piperidona resultante tiene un P.F. de 190-192° (descomp.).



345761

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

Se calientan hasta ebullición al reflujo 1170 g de
 clorhidrato de 5-etoxicarbonil-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-4-
 piperidona durante 2 horas y media a 3 horas en 5000 cc de ácido
 5 clorhídrico 4 normal. 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 un aceite mediante la adición de una gran
 cantidad de carbonato potásico y se extrae con 2500 cc de cloroformo.
 Se seca la solución de cloroformo sobre sulfato sódico y se concentra
 10 mediante evaporación, con lo cual se obtiene el compuesto indicado en
 el título como residuo; el picrato tiene un P.F. de 191-192°
 (descomp.) después de cristalizar de etanol.

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

Se recoge la 3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-4-piperidona
 15 bruta obtenida en la sección c) en 800 cc de etanol, y se añade una
 suspensión de 250 g de clorhidrato de hidroxilamina en 2300 cc de
 etanol caliente con agitación. Se calienta la mezcla hasta ebullición
 al reflujo durante 4 horas, seguidamente se agita la masa cristalina
 a temperatura ambiente durante otras 12 horas y se filtra. El
 20 clorhidrato de 3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-4-piperidon-oxima bruto
 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.

Se hidrogenan 350 g de 3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-4-
 25 piperidon-oxima en 2500 cc de etanol sobre níquel de Raney en un
 autoclave durante 6 horas a 80° y 51 atmósferas. Después de enfriar

345761 - 16 -

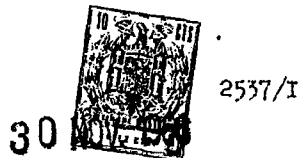


2537/I

se separa el catalizador por filtración, se concentra el filtrado hasta un volumen de 500 cc y se añaden 760 cc de una solución 3,53 normal de cloruro de hidrógeno en etanol; se separa el precipitado incoloro por filtración después de enfriar la solución a 35°. El precipitado es el
5 clorodihidrato prácticamente puro del isómero cis (racemato) del compuesto indicado en el título; 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). El clorodihidrato del isómero trans (racemato) correspondiente permanece en el filtrado y
10 luego cristaliza también; P.F. 280° (descomp.) después de cristalizar de etanol al 90 %.

f) cis-4-acetilamino-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metilpiperidina.

Se añaden 102 g de anhídrido acético en el transcurso de 45 minutos, mientras se agita y se enfría con hielo, a 125 g de
15 cis-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-4-piperidilamina (racemato), disueltos en 250 cc de cloroformo. Se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas y seguidamente se calienta la solución de reacción hasta ebullición al reflujo durante media hora. Se enfría, se añaden 250 cc de una solución saturada acuosa de carbonato potásico mientras
20 se enfría, y se añade carbonato potásico sódico a la solución, con lo cual precipita un producto aceitoso, el que se extrae con cloroformo. Se separa la capa de cloroformo, se lava con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación. La cis-4-acetilamino-3-(3,4-dimetoxi-
25 fenil)-1-metilpiperidina (racemato) se obtiene en forma de un residuo duro, vidrioso, el que se sigue trabajando como producto bruto sin purificación.



345761

EJEMPLO 2: 2,6-dimetil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8,9-metilenodioxibenzo[c][1,6]naftiridina.

Se disuelven 2.6 g de cis-4-acetilamino-1-metil-3-(3,4-metilenodioxifenil)piperidina (racemato) en 50 cc de benceno absoluto y se añaden 3.0 g de oxiclорuro de fósforo. Se calienta la mezcla hasta ebullición al reflujo durante 4 horas y seguidamente se evapora el benceno y el exceso de oxiclорuro de fósforo. Se añaden 25 cc de agua hirviente al residuo resultante, se calienta sobre un baño de maría durante 40 minutos, se añade carbonato potásico sólido a la solución amarilla clara resultante mientras se enfría con hielo hasta que se obtiene una reacción alcalina, y se extrae 3 veces con cloroformo. Se lavan las capas de cloroformo combinadas con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico y se concentran mediante evaporación. La 2,6-dimetil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8,9-metilenodioxibenzo[c][1,6]naftiridina (racemato) obtenida como residuo, se convierte en su clorodihidrato mediante la adición de 10 cc de una solución 3 normal de cloruro de hidrógeno en etanol; P.F. 299° (descomp.).



345761

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

a) Ester etílico del ácido 2-(3,4-metilenodioxifenil)acético.

Una suspensión de 100 g de ácido 2-(3,4-metilenodioxifenil)acético en 300 cc de etanol absoluto se satura 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 carbonato de hidrógeno 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.



345761

30 JUN 1966

b) Ester etílico del ácido 2-(3,4-metilenodioxifenil)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
5 metálico), con lo cual se disuelve el material. Luego se añaden 110 g de
éster etílico del ácido 2-(3,4-metilenodioxifenil)acético a una tempe-
ratura de 30-40° y se calienta la solución oscura resultante hasta
ebullición al reflujo mientras se agita durante 2 horas. A continuación
se enfría a -45° y se dejan fluir dentro de la solución 146 cc de ácido
10 sulfúrico acuoso 4 normal a una temperatura de -10° en el transcurso
de 3 minutos; seguidamente se añade 0,1 g de hidroquinona.

Se dejan fluir 49 g de solución de formalina
(formaldehído al 36% en agua) dentro de la mezcla de la reacción
arriba obtenida con agitación, y seguidamente se añaden por gotas
15 155 cc de una solución saturada acuosa de carbonato potásico en el
transcurso de 15 minutos. Se agita la mezcla a temperatura ambiente
durante 2 horas y media, y se añaden otros 30 g de solución de
formalina. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente
durante la noche y luego se diluye con 500 cc de agua. Se separa la
20 capa de tolueno, se lava una 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 del ácido 2-(3,4-
metilenodioxifenil)acrílico relativamente inestable destila a
25 114°/0,02 mm de Hg en forma de aceite amarillo viscoso, y se sigue
elaborándolo inmediatamente.



345761

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

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

Luego se añaden 400 cc de tolueno absoluto a 38,4 g de una suspensión de hidruro sódico (al 50% en aceite de parafina) y se dejan fluir dentro de la mezcla 20 g de la mezcla de reacción arriba obtenida en una atmósfera de nitrógeno. Se calienta hasta 80° y después de haber comenzado la reacción se añaden por gotas los restantes 121 g de la mezcla de reacción arriba obtenida en el transcurso de 1 hora. Seguidamente se calienta 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; se obtiene gradualmente un precipitado 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 ácido al rojo Congo, después de lo cual empieza la cristalización. Se añaden 200 cc de éter, se deja reposar la mezcla en un refrigerador durante la noche y se filtra. El clorhidrato de 5-etoxicarbonil-1-metil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-4-piperidona resultante tiene un P.F. de 212° (descomp.) (después de cristalizar de metanol/éter).

d) 1-metil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-4-piperidona.

Se calientan hasta ebullición al reflujo 65 g de clorhidrato de 5-etoxicarbonil-1-metil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-4-piperidona



durante 2 horas y media a 3 horas en 500 cc de ácido clorhídrico.
4 normal. Se evapora el ácido clorhídrico en un vacío, se añaden
100 cc de agua al residuo, se precipita la 1-metil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-4-piperidona en forma de aceite mediante la adición de una
5 gran cantidad de carbonato potásico, y se extrae con 300 cc de cloro-
formo. Se seca la solución de cloroformo sobre sulfato sódico y se
concentra mediante evaporación; se obtiene como residuo el compuesto
indicado en el título, el que se sigue elaborando directamente como
producto bruto.

10 e) 1-metil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-4-piperidon-oxima.

Se recoge la 1-metil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-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 mezcla hasta ebullición al reflujo mientras
15 se agita durante 4 horas, y seguidamente se agita la masa cristalina a
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
20 sulfato sódico y se concentra mediante evaporación; el compuesto indi-
cado en el título se obtiene 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-metilenodioxifenil)-4-piperidilamina.

25 Se hidrogenan 25 g de 1-metil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-4-
piperidon-oxima en 300 cc de etanol sobre níquel de Raney en un

345761

- 22 -



NOV. 1968

2537/1

autoclave a 80° y 51 atmósferas durante 6 horas. Después de enfriar se separa el catalizador por filtración, se evapora el etanol y se destila el residuo en un alto vacío; P.E. 131°/0,07 mm de Hg.

5 El destilado, que es un aceite amarillo viscoso y que consiste de una mezcla de isómeros cis y trans (racematos) del compuesto indicado en el título, se cromatografía sobre 550 g de óxido de aluminio neutro. Se eluye el isómero cis con benceno/éter (1:1); el clorodihidrato tiene un P.F. de 292-297° (descomp.) después de cristalizar de metanol. Se eluye el isómero trans con éter/cloroformo (1:1);
10 el clorodihidrato tiene un P.F. de 307-309° (descomp.) después de cristalizar de etanol.

g) cis-4-acetilamino-1-metil-3-(3,4-metilenodioxifenil)piperidina.

Se disuelven 2.8 g de cis-1-metil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-4-piperidilamina (racemato) en 10 cc de cloroformo, y se
15 añaden 1,9 g de anhídrido acético mientras se enfría con hielo. Se calienta la mezcla hasta ebullición al reflujo durante 1 hora, luego se enfría, se diluye con cloroformo y se sacude con 20 cc de una solución saturada acuosa de carbonato potásico. Se lava la capa de cloroformo con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se
20 seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación. Se obtiene como residuo el compuesto indicado en el título, el que se sigue elaborando como producto bruto sin previa purificación.



1968

345761

EJEMPLO 5: 8,9-dimetoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-
2-metilbenzo[c][1,6]naftiridina.

Se añaden 43,0 g de oxiclóruo de fósforo a una solución de 31,0 g de cis-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-formilamino-1-metilpiperidina (racemato como producto bruto) en 500 cc de cloroformo, y se calienta hasta ebullición al reflujo durante 1 hora, con lo cual la solución ya se vuelve turbia y empieza la formación de un precipitado cristalino. Después de enfriar la mezcla de la reacción se decanta el líquido, se recoge el residuo en 100 cc de agua y se calienta la solución clara resultante sobre un baño de maría hirviente durante 15 minutos. Se enfría nuevamente, se añade carbonato potásico sólido hasta que se obtiene una reacción alcalina y el aceite que precipita se extrae tres veces con cloroformo. Se combinan las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico y se concentran mediante evaporación, con lo cual se obtiene el compuesto indicado en el título (como racemato) en forma de un aceite que cristaliza; P.F. 108-110° después de cristalizar de acetato etílico.

345761-24 -



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

Se calientan hasta 130° 27,0 g de cis-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-4-piperidilamina (racemato, producción véase el Ejemplo 1) junto con 90 cc de formamida en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Seguidamente se enfría la mezcla de la reacción, se diluye con agua y se extrae 3 veces con cloroformo. Se lava cada una de las capas de cloroformo una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se combinan las capas de cloroformo, se secan sobre sulfato sódico y se concentran mediante evaporación. La cis-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-formilamino-1-metilpiperidina bruta (racemato) obtenida como residuo resinoso, amarillo, no contiene impurezas de acuerdo con la cromatografía de capa delgada y se sigue elaborando sin purificación previa.

15 EJEMPLO 4: Preparación galénica: Tabletas.

	Clorodihidrato de 8,9-dimetoxi-2,6-dimetil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobencoc[1,6]-naftiridina (compuesto del Ejemplo 1)	0,0260 g ⁺
	estearato magnésico	0,0010 g
20	pirrolidona polivinílica	0,0040 g
	talco	0,0080 g
	almidón de maíz	0,010 g
	lactosa	0,1075 g
	aceite de dimetil-silicona	0,0005 g
25	glicol polietilénico 6000	0,0030 g
		<hr/>
	para una tableta de	0,160 g

⁺) Corresponde a 20 mg de la base libre.

345761

N O T A

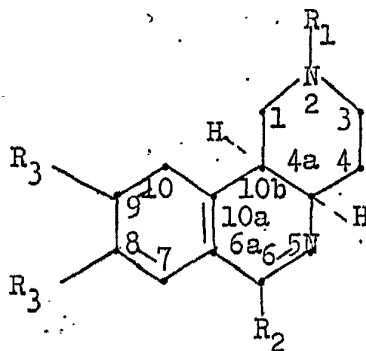


5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas solicitudes de patentes presentadas en Suiza, con los números 14515/66 de 7 de

10. Octubre de 1.966, adición 18628/66 de 28 de Diciembre de 1.966 y 7704/67 de 31 de Mayo de 1.967, acciéndose por tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que

15. se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE NAFTIRIDINA"; caracterizándose por lo siguiente:

20. 1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de naftiridina, de fórmula general Ia,



Ia

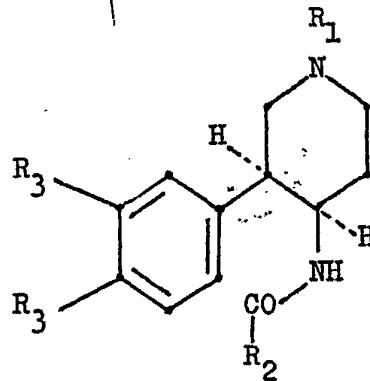
25.

30. en la que R₁ significa un radical alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono, R₂ significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, cada uno de los dos símbolos R₃ signi-



fica un radical alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono, o los dos símbolos R_3 juntamente significan metileno dioxo, caracterizado porque un compuesto de fórmula II

5.



II

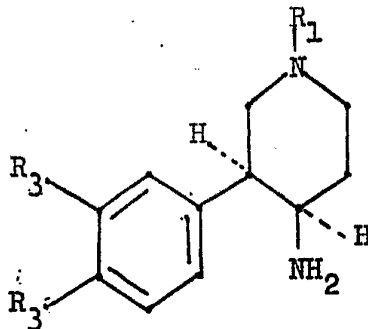
10.

en la que R_1 , R_2 y los dos símbolos R_3 tienen los significados arriba indicados, se cicliza mediante tratamiento con un agente de condensación ácido separador de agua.

15.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula II, se obtiene mediante formilación o acetilación de una piperidilamina de fórmula III,

20.



III

25.

en la que R_1 , R_2 y los dos símbolos R_3 tienen el significado arriba indicado.

30.

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

- 27 - 345761



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

Madrid, 30 NOV 1968
SANDOZ, A.G.