



1er. CERTIFICADO DE ADICION

Ref: gc/35272

Int. Cl.²: C07D

405981

Memoria Descriptiva

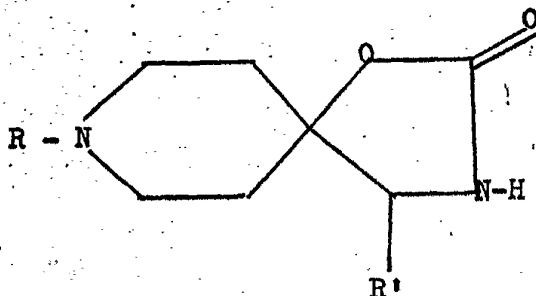
sobre:

Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 396.186 presentada el 20 de octubre de 1971, sobre:
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA SINTESIS QUIMICA DEL OXA-1, OXO-2, DIAZA-3, 8-FENANTIL -8, SPIRO [4,5] DECA NO.

Solicitante

BUSKINE, S.A., entidad suiza, residente en rue de Romont 20, FRIBOURG, Suiza.

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la síntesis de derivados del espiro [4,5]-decano de la siguiente fórmula general:



(I)

M-2

POOR
QUALITY



- en donde R representa hidrógeno, un grupo alquilo lineal o -ramificado conteniendo hasta 6 átomos de carbono o bien una agrupación del tipo -Ar-A-, donde Ar se escoge de la clase -consistente en fenilo; fenilo mono- o di-sustituído con: un
5. halógeno, un grupo CF_3 , un alquilo inferior hasta C_5 , un alcoxí inferior hasta C_6 , un radical dioximetilénico ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$), grupos oxidrídicos OH y carbometoxílicos $-\text{COOCH}_3$; fenilo sustituido con uno o varios grupos escogidos entre: $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $\text{CH}_3\text{CONH}-$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}-$, $p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{-CONH}-$, $o\text{-OH-C}_6\text{H}_4\text{CONH}-$,
10. NHSO_2CH_3 , $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{Et})_2$ y A es un radical polimetilénico de cadena recta del tipo $-(\text{CH}_2)_n-$, en el que n es un número entero comprendido entre 1 y 6; un radical polimetilénico de cadena ramificada conteniendo no más de -seis átomos de carbono, un radical polimetilénico que incluye una sustitución aromática del tipo $-\text{CH}-(\text{CH}_2)_m$, donde
15.
$$\begin{array}{c} | \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$$
- 0,1,2,3,4; un radical hidrocarbúrico conteniendo: un doble en lace del tipo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, una función alcohólica secundaria del tipo $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$, una función etérea del tipo $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o bien $-\text{CH}-(\text{OCH}_3)-$, una función amídica del tipo $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$, una función cetónica del tipo $-\text{CO}-(\text{CH}_2)-$ en don
20. de $p=0,1,2,3,4$; y R' representa hidrógeno, un grupo alquili-co, un fenilo o un fenilo sustituido.
25. Compuestos como los mencionados, en los que, sin -embargo, R' = H o bien R' = grupo alquilico o arílico, son ya conocidos en la técnica y, en particular, en el campo -farmacéutico, porque ejercen una actividad terapéutica espe-cialmente antiinflamatoria, antitusígena, antiasmática, anti-secretora, cardiovascular, analgésica y tranquilizante. En -
- 30.



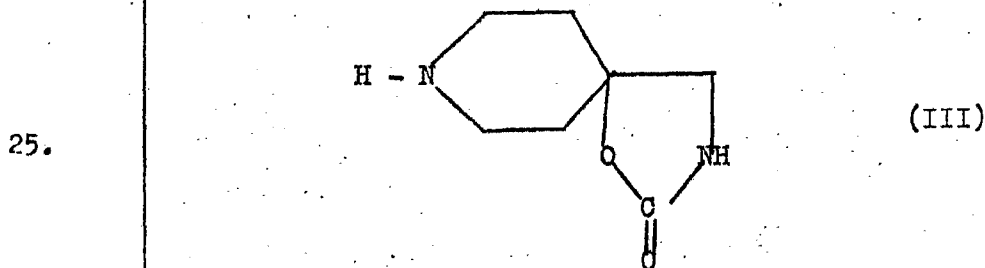
- la patente inglesa número 1.100.281, a nombre de Science Union et Cie, y más particularmente en una comunicación de Regnier et al, en *Chimica Therapeutica*, 1969, Vol.IV, pág. 185-194, se describen, tanto los compuestos arriba identificados con la fórmula (I), en los que, no obstante, R'=H, como los métodos para su obtención.

En particular, según el método preferido, un aminoalcohol de fórmula:



- en donde R tiene el significado arriba definido, y obtenido por cianuración de la N-alquil-piperidona correspondiente y sucesiva reducción de la cianhidrina resultante, se cicliza con urea, fosgeno o un éster alifático del ácido carbónico, en presencia de un alcoholato.

15. En caso de que la naturaleza del sustituyente R haga difícil la preparación de las N-alquil-piperidonas correspondientes, será preciso realizar la desbencilación de un compuesto obtenido según el método anterior transformándolo en un compuesto de fórmula:



- el cual, a continuación, se hace reaccionar con un derivado halogenado R-X en donde X es un halógeno y R tiene el significado anteriormente indicado y está sometido a la limitación
- 30.



indicada al comienzo de este párrafo.

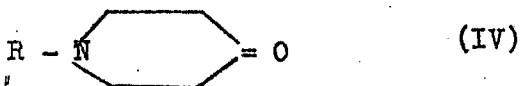
Ambos métodos arriba indicados están sujetos a ciertos inconvenientes y problemas.

5. En efecto, y como informan los autores del artículo arriba mencionado, los rendimientos no son elevados, especialmente en la fase de reducción de la cianhidrina, obteniéndose subproductos indeseados en proporciones importantes.

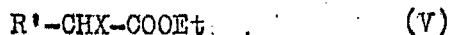
10. Además son conocidos los problemas y las dificultades que acompañan a las reacciones de cianuración, sobre todo por el hecho de que se deben manipular sustancias altamente tóxicas.

15. Finalmente, en el caso de los compuestos de la presente invención, la introducción del sustituyente R' en la posición indicada en la fórmula (I) supondría, utilizando los métodos arriba apuntados, notables dificultades tanto por lo que se refiere a la realización de la reacción, como por la limitación y eliminación de los subproductos indeseados.

20. Se ha encontrado ahora, y constituye el objeto de la presente invención, un nuevo procedimiento para la síntesis de derivados del espiro (4,5)-decano de fórmula (I) anterior, a partir de 4-piperidona N-sustituída de fórmula:

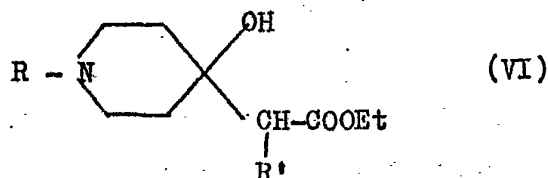


25. caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar la 4-piperidona N-sustituída, siguiendo la técnica de Reformatzky modificada, en un disolvente anhidro escogido entre hidrocarburos aromáticos, éteres alquílicos y arilalquílicos, puros o en mezcla simples o complejas, y a una temperatura comprendida entre 25 y 120°C, con un alfa-halógeno-éster de
30. fórmula:



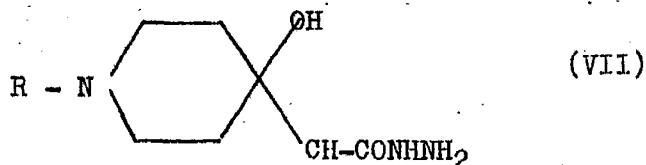
5. donde X representa un halógeno escogido entre cloro, bromo y yodo, en presencia de zinc metálico activado, con una relación molar entre los reactivos y el zinc de al menos un mol de compuesto (IV), un mol de compuesto (V) y un mol de zinc activado, preferentemente en la relación de un mol de compuesto (IV), 2,5 moles de halógeno-éster y 5 moles de zinc activado, obteniéndose un beta-hidroxi-éster de fórmula:

10.



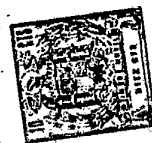
15. el beta-hidroxiéster (VI) se hace reaccionar en caliente, durante un período de 8-30 horas y a una temperatura de 40-60° C, con hidrazina NH₂-NH₂ en exceso, en los límites de 1:1,5, a 1:100, preferentemente de 1:10, obteniéndose la correspondiente beta-hidroxi-hidrazida:

20.



25. y finalmente se somete a la beta-hidroxi-hidrazida (VII) a una reacción de transposición según Curtius por acción de ácido nitroso en exceso, en presencia de un ácido mineral diluido, a una temperatura que varía entre la temperatura ambiente y 60°C, manteniendo la mezcla acuosa ácida bajo una capa de un disolvente orgánico, preferentemente una mezcla de éteres de petróleo con puntos de ebullición comprendidos

30.



entre 60 y 90°C, obteniéndose el compuesto deseado de la fórmula (I) por cierre del anillo 2-oxazolidinónico.

5. Por reacción de Reformatzky se entiende normalmente una reacción de condensación entre un compuesto carbonílico y un éster de un ácido alfa-halógeno-alifático en presencia de zinc o magnesio.

10. En Helvetica Chimica Acta, vol.XLI, V (1958), nº 130, pag. 1185 y siguientes, se describe una reacción de Reformatzky sobre la 1-benzil-4-piperidona realizada con bromoacetato de etilo y en presencia de zinc, obteniéndose el éster de (1-benzil-4-hidroxi-4-piperidil)aceto-etilo, siendo modificada en este caso la técnica de Reformatzky por el hecho de que antes de la adición de la aminocetona se procede a la reacción entre el zinc y el bromoacetato de etilo.

15. No obstante, el ejemplo anteriormente indicado, que se remonta al año 1958, no se ha tomado nunca en consideración para los compuestos de la fórmula (I) para la síntesis según la presente invención.

20. Considerando ahora en particular las diversas fases del procedimiento según la presente invención como se ha definido anteriormente, la 4-piperidona N-sustituída (IV) se hace reaccionar con un alfa-halógeno-éster (V). Entre los ésteres halogenados posibles del tipo R'-CH(X)-COOEt pueden emplearse convenientemente tanto los derivados del cloro como los del bromo y del yodo.

25. La elección más apropiada depende de la forma del zinc, del sistema de activación del metal, de los disolventes utilizados en la reacción y de las condiciones físicas dentro de las cuales se lleva a cabo dicha reacción. A veces se puede sustituir el Zn por magnesio, metal este último utilizado
- 30.



en algunas reacciones de Reformatzky normales.

En efecto, el magnesio, por ser muy reactivo impone un control más riguroso de la reacción, ya que de no ser así podría continuar reaccionando con el grupo carboxílico del beta-hidroxiéster (VI) obtenido.

5.

El metal puede utilizarse en polvo, en limaduras, en virutas, en lana sutil y puede ser activado de alguno de los modos siguientes:

10.

(1) Simple lavado con disolventes orgánicos anhidros (éter, benceno, éter de petróleo, acetona, etc.) y desecación en vacío a una temperatura comprendida entre 50 y 120°C.

(2) Tratamiento con ácidos minerales diluidos, lavado con agua perfectamente neutra, lavado con acetona y sucesivamente con mezclas de disolventes orgánicos anhidros y secado como en (1).

15.

(3) Tratamiento con acetona y yodo bisublimado en caliente (40-50°C), lavado con disolventes orgánicos perfectamente anhidros y secado como en (1).

20.

(4) Tratamiento con ácidos minerales concentrados puros o en mezcla (sulfúrico, clorhídrico, nítrico, fosfórico, etc.), lavado con agua neutra, lavado con acetona y posteriormente con disolventes orgánicos anhidros; finalmente secado como en (1).

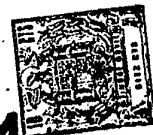
Entre éstos, para la presente invención se prefiere el método indicado en el párrafo (2).

25.

En su totalidad, la reacción puede quedar ulteriormente facilitada añadiendo al medio cantidades catalíticas de yodo o de halogenuros de alquil-magnesio.

30.

El benceno, el tolueno, el éter isopropílico, el dietílico, el tetrahidrofurano puros o preferentemente en mezclas, simples y complejas, con tal de que sean anhidras,

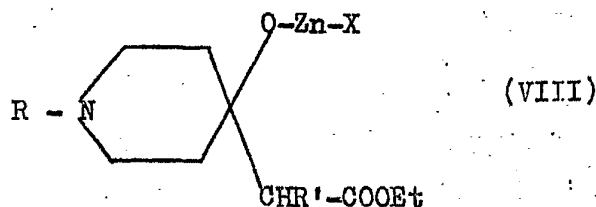


constituyen los sistemas disolventes adaptados a la reacción. La temperatura óptima de realización depende del punto de ebullición de la mezcla disolvente y puede asumir valores de 25 a 125°C.

5. La reacción completa puede llevarse a cabo en dos o varias fases diferenciadas, a saber:

(1) - (a) Formación en una única fase del aducto organometálico final, de fórmula:

10.



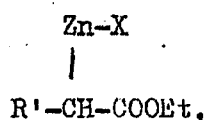
en donde R y R' tienen los significados ya indicados y X representa el halógeno del alfa-halógeno-éster;

15.

(b) descomposición del aducto y aislamiento del beta-hidroxi-éster.

(2) - (a) Formación del aducto primario

20.



(b) formación del aducto organometálico (VIII)

(c) descomposición y aislamiento del alfa-halógeno éster.

Preferentemente se adopta el método (2) con el fin de reducir al mínimo la formación de productos secundarios.

25.

En este sentido, el procedimiento constituye una modificación de la técnica clásica según Reformatzky. La descomposición del aducto organometálico final se efectúa en todos los casos con ácido acético glacial (cristalizado), con ácido clorhídrico - diluido o mejor con mezclas de ácido acético-ácido clorhídrico.

30.

El beta-hidroxi-éster se transforma sucesivamente en



la beta-hidroxi-hidrazida por tratamiento con hidrazina en forma anhidra (1) o en forma hidratada (2) hidratada al 70 - 85 %:

5. 1) La reacción se efectúa mezclando los reactivos en presencia o no de disolventes orgánicos inertes, como el benceno, y se lleva posteriormente a término tanto por recalentamiento de la mezcla a 40 - 60°C durante 8 - 15 horas, - como por reposo a temperatura ambiente durante 1 - 2 semanas.

10. 2) La reacción se efectúa mezclando los reactivos en presencia de disolventes orgánicos inertes, como el benceno, y de disolventes alcohólicos, como el etanol, con el fin de llevar la mezcla de reacción siempre en fase homogénea en caliente (40 - 60°C). La transformación se termina en caliente (60 - 80°C), en el período de 15 a 30 horas.

15. En ambos casos es aconsejable actuar con un exceso de hidrazina respecto a los valores estequiométricos. El exceso debe entenderse en los límites de 1/1,5 a 1/100, preferiblemente 1:10.

20. La transposición según Curtius del intermedio lleva a la formación del espiro (4,5)-decano final. La transposición se efectúa por acción del ácido nitroso, oportunamente generado "in situ" por el nitrito alcalino y ácido mineral diluido, sobre la beta-hidroxi-hidrazida. Es preciso actuar con un exceso de ácido nitroso, exceso de al menos 1:1,6, preferentemente 1:5 y más, que se elimina totalmente al final añadiendo cantidades oportunas de urea. La reacción se lleva a cabo manteniendo la mezcla acuosa ácida bajo una capa de disolvente orgánico, por ejemplo, mezclas de éteres de petróleo de puntos de ebullición comprendidos entre 60 y 90°C, temperaturas que determinan el valor óptimo correspondiente al que puede contro-

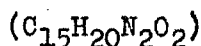
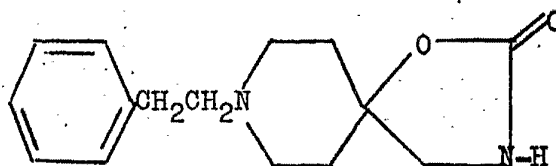
25.

30.



larse convenientemente la transposición y llevarse a cabo hasta su término.

En el ejemplo siguiente se ilustra con detalle la aplicación del procedimiento de síntesis según la presente invención a la preparación de 8N-fenetil, 1-oxa, 3,8-diaza-espiro [4,5] -decan-2-ona con la fórmula de estructura



Conviene advertir previamente que los espectros I.R. han sido registrados en un aparato Perkin-Elmer mod. 257. Las letras entre paréntesis que se indican junto a los valores de longitud de onda, se refieren a las intensidades de los picos de absorción: (s)=fuerte; (m) = media; (w) = débil; (b) = ensanchada.

Las cromatografías en capa delgada (TLC) de las que se han tomado los valores de las relaciones frontales (R_F) de las manchas, se han efectuado sobre cromatoplasmas de gel de sílice activadas durante una hora a 120°C, utilizando como eluyente una mezcla constituida por cloroformo/benceno/éter/metanol en la relación 6:2:6:1 y poniendo de relieve las manchas pulverizando con una solución de permanganato potásico alcalino (manchas amarillas-verdosas sobre fondo rojo oscuro), obtenida mezclando volúmenes iguales de una solución de permanganato potásico acuoso al 2 % y de una solución de bicarbonato sódico al 4 %.

1) N-fenetil, 4-hidroxi, 4-etilacetato, piperidina.



- En un matraz, de 1.500 ml, de cuatro cuellos, dotado de columna refrigerante de reflujo, agitador electromecánico, embudo goteador y tubo para introducción de gas, se colocan 15 g de zinc metálico activado sobre una mezcla al 50 % en benceno y éter dietílico anhidro. Bajo agitación y en atmósfera de nitrógeno se añaden, durante dos horas, 42 g (0,25 moles) de bromoacetato de etilo disueltos en 50 ml de disolvente anhidro, (benceno-éter 1:1) y además una cantidad catalítica de yodo. Simultáneamente, se favorece el comienzo de la reacción calentando gradualmente a 50 - 60°C. Después de haber añadido aproximadamente 2/3 del bromoacetato de etilo, se introducen en el recipiente de reacción otros 18 g de zinc activado (llevando el total del Zn a 0,5 moles) y se calienta hasta reflujo durante 2 horas. Durante 4 - 5 horas se puede observar en el matraz, la formación de un compuesto denso y gelatinoso amarillo-verdusco que se mantiene siempre en suspensión mediante fuerte agitación. Una vez terminada la primera fase de reacción, se lleva la mezcla a temperatura ambiente, después de lo cual se procede a la adición, gota a gota, de 20,3 g (0,1 moles) de N-fenetil, 4-piperidona disueltos en 30 ml de disolvente anhidro. Se puede observar la formación de un precipitado amarillento que tiende a agruparse y a depositarse en las paredes del matraz; se agita durante algunas horas a temperatura ambiente y se deja en reposo durante una noche. El compuesto organometálico se descompone con 200 ml de ácido acético glacial (cristalizado) y la mezcla resultante se trata con 200 ml aproximadamente de agua. Se tiene la formación de dos fases y se separa la acuosa.

- La fase orgánica restante se extrae con tres porciones de 60 ml cada una de ácido clorhídrico diluido. La -



fase acuosa precedente y las capas acuosas finales se reunen y se alcalinizan añadiendo hidróxido de amonio. Se salifica a fondo con cloruro sódico y se extrae repetidas veces con benceno. La solución bencénica se seca sobre carbonato potásico y el disolvente se evapora a 40°C bajo vacío. El residuo se presenta como un aceite denso con las siguientes características:

5.

- producción: 60 - 70 % en peso del teórico

- TLC: $R_f = 0,3$ aproximadamente

10.

- I.R. (película líquida) bandas a:

3200-3700 cm^{-1} (b) -OH

- 1730 cm^{-1} (s) C=O del-O-CO-R

700 " (m)

aromático monosustituido

750 " (m)

15.

- Tratamiento con cloruro de tionilo.

En dos probetas se realizan paralelamente las siguientes pruebas. A una solución de 0,5 ml de beta-hidroxiéster en 1 ml de benceno, se añade 1 ml de SOCl_2 . Una de las dos muestras se deja durante 15 minutos a temperatura ambiente, mientras que la segunda se mantiene al baño maría a 75°C siempre durante 15 minutos. Transcurrido el tiempo previamente establecido, se trata cada una de las dos soluciones con 2 ml de agua, se traspasa todo al embudo separador y la fase acuosa resultante se alcaliniza añadiendo hidróxido de amonio

20.

y se extrae repetidamente con porciones de 2 - 3 ml de benceno.

25.

Las soluciones bencénicas reunidas se salifican a fondo, se lavan con agua hasta alcanzar la neutralidad, se desecan sobre K_2CO_3 y se concentran en vacío. Las muestras resultantes dan el siguiente cromatograma:

30.

a) prueba a temperatura ambiente

405981



manchas con $R_f = 0,3 ; 0,5 ; 0,6$

b) prueba a 75°C

manchas con $R_f = 0,5 ; 0,6$

2) N-fenetil, 4-hidroxi, 4-acetohidracida, piperidina.

5. En un matraz de 500 ml con refrigerante de reflujo, se introducen 20 g (0,07 moles aproximadamente) de N-fenetil, 4-hidroxi, 4-etilacetato, piperidina disueltos en 20 ml de benceno. Se añade a la solución un fuerte exceso de hidrato de hidrazina (30 ml del reactivo al 85 % - aproximadamente

10. 0,6 moles) y se calienta la mezcla resultante a una temperatura alrededor de los 50 - 60°C . Acto seguido se procede a la adición de alcohol etílico en cantidad tal que se obtenga una solución homogénea en caliente.

15. Se mantiene durante 1 hora a 50 - 60°C , y finalmente se retorna a la temperatura ambiente, dejando en reposo cinco días. Al terminar la reacción se elimina el exceso de hidrazina por secado en vacío sobre H_2SO_4 y posteriormente se evapora hasta sequedad la solución siempre bajo vacío, obteniéndose un producto sólido de color marrón con un rendimiento del

20. 75 - 85 % del peso teórico. La beta-hidroxi-hidrazida cristaliza en éter dietílico y presenta las siguientes características:

- punto de fusión 110°C (no corregido)

- TLC: $R_f = 0$ aproximadamente

25. - I.R. (en "nujol") bandas a:

3200 cm^{-1}	(b)	-OH
3380 cm^{-1}	(m)	-NH del -CONHNH ₂
3300 "	(m)	-NH del -CONHNH ₂
1650 "	(s)	-C=O del -CONHNH ₂

30. 750 " (m) aromático monosustituido

700 " (m)



3) SN-fenetil, 1-oxa, 3,8-diaza-espiro [4,5] decan-2-ona

5. En un matraz de 1000 ml se diluyen 25 g de beta-hidroxi-hidrazida en 150 ml de HCl 2N y la solución se recubre con una capa de éter de petróleo (por ejemplo 65 - 90°C). En el recipiente de reacción previamente enfriado a 5 - 10°C - se hace gotear una solución acuosa de nitrito sódico en exceso, (aproximadamente 10 g de sal en 100 ml de agua).

10. Terminada la adición, se descompone el ácido nitroso presente con un exceso de urea (unos 5 g), se acopla al matraz de reacción una columna refrigerante de reflujo y se comienza a calentar lentamente manteniendo la agitación. Ya a temperatura ambiente se puede observar un desarrollo de nitrógeno, desarrollo que se hace vigoroso a los 50 - 60°C. La reacción es isotérmica y la ebullición a reflujo de la capa de bencina sirve para absorber el calor producido. Una vez -

15. terminado el desarrollo de nitrógeno, se enfria la mezcla, se vierte en el embudo separador y se descarga la fase acuosa -

ácida. Esta última se alcaliniza añadiendo hidróxido de amonio concentrado, se salifica a fondo y se extrae varias veces con benceno. El extracto bencénico se lava hasta la neutralidad, se seca sobre K₂CO₃ y el disolvente se evapora en vacío. El residuo de espirodecano (rendimiento, 80 % en peso del - teórico) cristaliza en benceno/bencina y presenta las siguientes características:

25. - punto de fusión 154 - 156°C

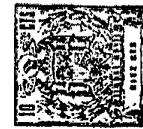
- TLC: R_f = 0,1

- U.V. en metanol: = 258 nm

- I.R. (en nujol) banda :

3280 cm⁻¹ (m) -NH

30. 1730 " (s) -C=O del -O-CO-NH-



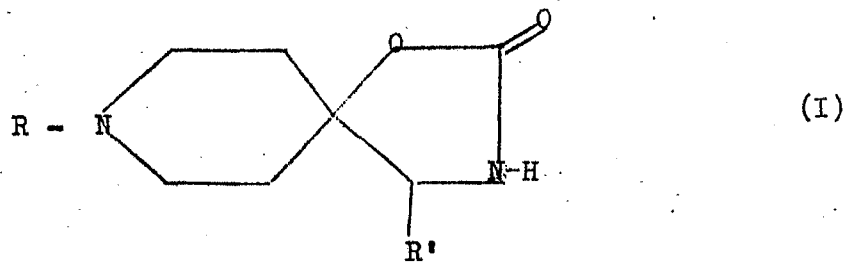
750 cm^{-1} (m) aromático monosustituido
 700 " (m)

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, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita ler. Certificado de Adición por 20 años en España, sobre: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 396.186 PRESENTADA EL 20 DE OCTUBRE DE 1971, SOBRE: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA SINTESIS QUIMICA DEL OXA-1, OXO-2, DIAZA-3, 8-FENETIL -8, SPIRO [4,5] DECANO, caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 396.186 presentada el 20 de octubre de 1971, sobre: Procedimiento para la preparación de una síntesis química del oxa-1, oxo-2, diaza-3, 8-fenetil -8, spiro [4,5] de cano, de fórmula general

20.



25. en donde R representa hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado conteniendo hasta 6 átomos de carbono o bien una agrupación del tipo -Ar-A-, donde Ar se escoge de la clase consistente en fenilo; fenilo mono- o di-sustituido con: un halógeno, un grupo CF_3 , un alquilo inferior hasta C_5 , un alcoxi infe
- 30.

[Handwritten signature]

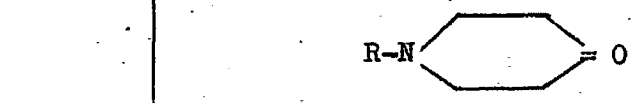
405981



rior hasta C₆, un radical dioximetilénico (-O-CH₂-O-), grupos oxidríflicos OH y carbometoxíflicos -COOCH₃; fenilo sustituido con uno o varios grupos escogidos entre: -NO₂, -NH₂, CH₃CONH-, C₆H₅CONH-, p-Cl-C₆H₄-CONH-, o-OH-C₆H₄CONH-, NHSO₂CH₃, -SO₂NH₂, -SO-N(CH₃)₂, -SO₂-N(Et)₂ y A es un radical polimetilénico de cadena recta del tipo -(CH₂)_n-, en el que n es un número ente ro comprendido entre 1 y 6; un radical polimetilénico de cade na ramificada conteniéndo no mas de seis átomos de carbono, un radical polimetilénico que incluye una sustitución aromática del tipo -CH-(CH₂)_m-, donde



0, 1, 2, 3, 4; un radical hidrocarbúrico conteniendo: un doble enlace del tipo -CH=CH-CH₂-, una función alcohólica secunda- ria del tipo -CH₂-CH(OH)-CH₂-, una función etérea del tipo -O-CH₂-CH₂- o bien -CH-(OCH₃)-, una función amídica del tipo -NH-CO-CH₂-, una función cetónica del tipo -CO-(CH₂)- en don- de p=0,1,2,3,4; y R' representa hidrógeno, un grupo alquílico, un fenilo o un fenilo sustituido, a partir de 4-piperidona N- sustituida de fórmula (IV),

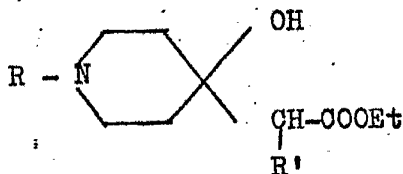


caracterizadas porque la 4-piperidona N-sustituida se hace reaccionar, según la técnica de Reformatzky modificada, en un disolvente anhidro elegido entre hidrocarburos aromáticos, - éteres alquílicos y arilalquílicos puros o en mezclas simples o complejas y a una temperatura comprendida entre 25 y 80°C, con un alfa-halógeno-éster de fórmula (V)



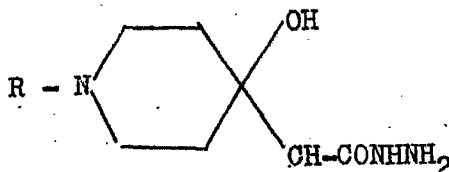


5. donde X representa un halógeno escogido entre cloro, bromo, y yodo, en presencia de zinc metálico activado, con una relación molar entre los reactivos y el zinc de la menos 1 mol de compuesto (IV), 1 mol de compuesto (V) y 1 mol de zinc activado, obteniéndose un beta-hidroxi-éster de fórmula (VI),



10. el beta-hidroxi-éster (VI) se hace reaccionar en caliente, durante un periodo de 8 - 30 horas y a una temperatura de 40 - 60°C, con hidrazina NH_2NH_2 en exceso, en los límites de 1:1,5 a 1:100, obteniéndose la correspondiente beta-hidroxi-hidrazida (VII),

15.



20. y finalmente la beta-hidroxi-hidrazida (VII) se somete a una reacción de transposición según Curtius por acción de ácido nitroso en exceso, en presencia de un ácido mineral diluido, a una temperatura que varía entre la temperatura ambiente y 60°C, manteniendo la mezcla acuosa ácida bajo una capa de un disolvente orgánico.

25.

2ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque en la reacción de Redormatzky modificada, la relación en moles entre 4-piperidona N-sustituída (IV), alfa-halogenoéster (V) y zinc metálico activado es de 1:2, 2:5.

30.

3ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque la reacción de Reformatzky modificada se rea-

405981

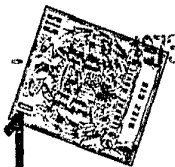


liza en varias fases, a saber:

- (a) formación del aducto primario entre alfa-halógeno-éster (V) y zinc metálico activado;
 - (b) formación del aducto entre 4-piperidona N-sustituída y aducto primario, y
 - (c) descomposición del aducto y aislamiento del producto.
- 5.
- 4ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque el exceso de hidrazina en la conversión del beta-hidroxi-éster (VI) en la hidrazida correspondiente (VII) es de 1:11, y el exceso de ácido nitroso en la transposición según Curtius es de al menos 1:1,6.
- 10.
- 5ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque la reacción de transposición según Curtius se realiza bajo una capa de un disolvente orgánico constituido por una mezcla de éteres de petróleo con puntos de ebullición comprendidos entre 60 y 90°C.
- 15.
- 6ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque la 4-piperidona N-sustituída de partida es N-fenetil, 4-piperidona y el alfa-halógeno-éster es el bromoacetato de etilo y se obtiene 8N-fenetil, 1-oxa, 3,8-diaza-espiro [4,5]-decan-2-ona.
- 20.
- 7ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 396.186 presentada en 20 de octubre de 1971, sobre: Procedimiento para la preparación de una síntesis química del oxa-1, oxo-2, diaza-3, 8-fenetil -8, spiro [4,5]-decano, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
- 25.

- 19 -

405981



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

Madrid, - 8 MAR. 1973

BUSKINE, S.A.

J. GOMEZ AGUDO Y COMP.ª
C/ta. Alameda de la Gracia Española