



412220

20

Int. Cl.: C07D 11/00
F.E. 24-3-75

PATENTE DE INVENCION

Que por veinte años se solicita a favor de la firma CHEMIE GRUNENTHAL GMBH., de nacionalidad alemana, con domicilio en Stolberg im Rheinland (Alemania Federal), y que ha de recaer sobre: " PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS LACTAMAS "

=====

5

Memoria Descriptiva

El registro de la Patente de Invención que se solicita tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento para la obtención de nuevas lactamas, conforme se describe a continuación.

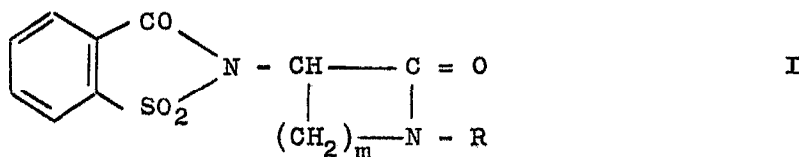
10



412220

El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de unas nuevas lactamas, dotadas de propiedades valiosas como medicamentos y que pueden servir como productos intermedios para la elaboración de medicamentos. Los nuevos compuestos corresponden a la fórmula general

5



10

en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, y m significa los números 2 - 4.

Preferentemente representa R un átomo de hidrógeno, y m, los números 2 y 3.

15

Los compuestos de la fórmula general I son especialmente apropiados como sedantes y como hipnóticos para personas y animales. Además son capaces de influir favorablemente en la reacción del ser humano contra la lepra y pueden ser empleados como inmunosupresores. Asimismo se ha descubierto que los compuestos de la fórmula general I son capaces de influir favorablemente en tumores de dependencia hormonal.

20

Compuestos con indicaciones parecidas y/o elementos estructurales similares, son ya conocidos; por ejemplo, la 3-ftalimido-piperidindiona-2,6 (talidomida) presentada en la patente estadounidense nº 2.830.991, o la 3-(o-sulfo-benzoimido)-piperidindiona-2,6 presentada en la patente estadounidense nº 3.314.960.

25

Los compuestos obtenibles conforme al invento se caracterizan frente a los conocidos por su mejor eficacia y/o por la ausencia de efectos secundarios. A pesar de que entretanto se ha generalizado la administración de la talidomida para influir en la reacción de la lepra, es preciso obrar con prudencia en el tratamiento de mujeres gestantes, ya que algunos científicos han obser-

30

412220



vado en experimentos con animales efectos teratógenos de dicha
sustancia. En los compuestos obtenibles conforme al invento, por
el contrario, no se han comprobado efectos teratógenos en dichos
experimentos. La 3-(o-sulfo-benzoimido)-piperidona-2 (sustancia
5 del ejemplo 2) fue ensayada en la reacción de la lepra en un do-
ble ensayo en blanco frente a la talidomida. Se comprobó con ello
que en sus efectos es equivalente al compuesto descrito anterior-
mente. Ahora bien, como en esta nueva sustancia no pudieron obser-
varse efectos teratógenos secundarios, resulta que el compuesto
10 es en general superior a la talidomida descrita anteriormente, en
cuanto a su utilidad terapéutica. La 3-(o-sulfobenzoimido)piperi-
dindiona-2,6, asimismo descrita anteriormente, influye solo debil-
mente en la reacción contra la lepra.

También como sedantes e hipnóticos tienen los compuestos
15 obtenibles conforme al invento ventajas frente a los descritos
anteriormente. Así, por ejemplo, la actividad locomotora de rato-
nes en tambores de rodadura separados fué registrada durante 30
minutos a través de rotámetros, 30 minutos después de la adminis-
tración por vía oral de las sustancias de ensayo suspendidas en
20 una solución de carboximetilcelulosa, después de que previamente
se había determinado en un test previo el impulso locomotor de los
animales. La diferencia entre el test previo y el test se comparó
proporcionalmente con el valor de animales que habían sido trata-
dos del mismo modo tan solo con la solución de carboximetilcelulo-
25 sa. Resultó con la 3-(o-sulfobenzoimido)-piperidona-2 una dismi-
nución de la motilidad en un 50 %, mientras que con la 3-ftalimi-
do-piperidindiona-2,6 se observó una disminución del 38%, y con
la 3-(e-sulfobenzoimido)-piperidindiona-2,6, tan solo una disminu-
ción del 31%. (Dosificación: 75 mg/kg "per os"). En contraposición
30 a los sedantes e hipnóticos conocidos, no se ha podido comprobar

412220



5 en los compuestos de la fórmula general I ninguna influencia sobre la coordinación de movimientos o la presión sanguínea. Los compuestos son además poco tóxicos; así, por ejemplo la LD₅₀, o sea la cantidad de sustancia después de cuya administración mueren el 50 % de los animales de ensayo, es para el producto del ejemplo 2 superior a 7000 mg/kg de ratón en aplicación por vía oral; y superior a 5000 mg/kg en aplicación por vía subcutánea.

10 Efectos ventajosos similares pueden descubrirse también con otros compuestos de la fórmula general I. La tabla siguiente muestra los resultados obtenidos en el test descrito de tambor de rodadura, con una dosis de 200 mg/kg de ratón administrada por vía oral:

Sustancia del ejemplo	Variación de la motilidad con relación al test previo (%)
2	- 85
15 4	- 70
10 10	- 50
11	- 38
12	- 31
13	- 54

20 También otros modelos de tests muestran un manifiesto efecto sedante. Así, por ejemplo, para la medición de la motilidad espontánea de ratones segregados en la jaula vibrátil, se colocaron animales machos, inmediatamente después de administrada la sustancia, durante dos horas y en jaulas pequeñas individuales colgadas de palancas registradoras destinadas a registrar los movimientos de los animales. Se midió la frecuencia del movimiento en comparación con el testigo y se observaron las siguientes disminuciones de la motilidad con una dosis de 200 mg/kg por vía oral:

25

412220¹



Sustancia del ejemplo	Variación de la motilidad con relación a animales sin tratar (%)
-----------------------	--

	2	- 80
	4	- 78
	10	- 69
5	13	- 12

También la medición de la motilidad de grupos a oscuras muestra efectos ventajosos. Para ello se colocan grupos de 10 ratones machos, inmediatamente después de la aplicación de la sustancia en ensayo, durante 60 minutos, en recipientes redondos, con poca luz, cada uno de los cuales está equipado con seis barreras horizontales infrarrojas (IR). Un grupo de 10 animales no tratados sirve como testigo de referencia. Las interrupciones de las barreras IR se recuentan por vía electrónica y, a través de registradores acumulativos, se registran como amplitudes en el periodo de tiempo preseleccionado (2 minutos). Para la evaluación se miden y suman las longitudes de todas las amplitudes en el transcurso de una hora. Estas sumas representan una medida para la motilidad total de los grupos. En una dosificación de 200 mg/kg por vía oral, fueron medidos los valores siguientes:

Sustancia del ejemplo	Variación con respecto al valor testigo (%)	
	2	- 38
	4	- 54
	10	- 21
	11	- 16
25	12	- 48
	13	- 34

Los compuestos de la fórmula general I correspondientemente dosificados pueden ser empleados en forma de medicamentos

412220



para administración enteral o parenteral. Si así se desea, se pueden combinar también con otras sustancias activas. Estas otras sustancias activas pueden ser activas en el mismo sentido, o actuar, por ejemplo, como analgésicos, espasmóliticos o antipiréticos. Los medicamentos a base de compuestos de la fórmula I, destinados al tratamiento de la reacción de la lepra, pueden contener también ventajosamente sustancias activas antiinfecciosas, tales como, por ejemplo, diaminodifenilsulfona o antibióticos. A efectos de obtener formas apropiadas de medicamentos, se elaboran las sustancias activas con sustancias auxiliares inorgánicas u orgánicas, farmacológicamente indiferentes. Como sustancias auxiliares se emplean, por ejemplo:

- Para tabletas y grageas: Lactosa, almidón, talco, ácido estearico, estearato de magnesio, etc.;
- para jarabes, gotas o similares: Azucar de caña, azucar invertido, soluciones de glucosa y otras;
- para inyectables: Agua, alcoholes mono o polivalentes, aceites vegetales y similares;
- para supositorios: Aceites y ceras naturales o endurecidos y otras más.

Los preparados pueden contener además agentes conservadores apropiados, agentes estabilizadores, humectantes, disolventes auxiliares, edulcorantes y colorantes, así como sustancias aromáticas.

Los compuestos de la fórmula general I se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

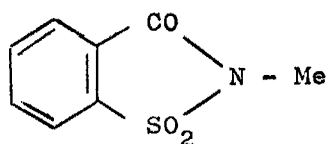


en la que R y m tienen el significado citado anteriormente



412220

te y X representa un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de cloro o de bromo, o también un átomo de yodo, con un compuesto de la fórmula general



III

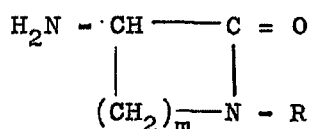
5 en la que Me representa un metal, con preferencia sodio o potasio.

La reacción se lleva a cabo generalmente de modo que el compuesto de la fórmula general II se disuelva en un disolvente apropiado y se jute con el compuesto de la fórmula general III

10 en suspensión o solución. El progreso de la reacción se puede observar en la cantidad de MeX que se produce. Medios de reacción apropiados son la dimetilformamida, el metanol, etanol, benzol, tolueno y disolventes o medios de suspensión similares. La reacción tiene lugar preferentemente a la temperatura de ebullición

15 del medio empleado, pero también se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o bajo refrigeración, prolongándose para ello correspondientemente el tiempo de la reacción. Para el acabado de la solución de la reacción se puede incorporar agua, y extraerse con disolventes orgánicos apropiados, tales como éteres, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, etc.; pero también se puede expulsar mediante destilación el disolvente empleado, y purificarse mediante recristalización el producto de la reacción que queda como residuo.

25 Los compuestos de la fórmula general I se pueden obtener también haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



IV

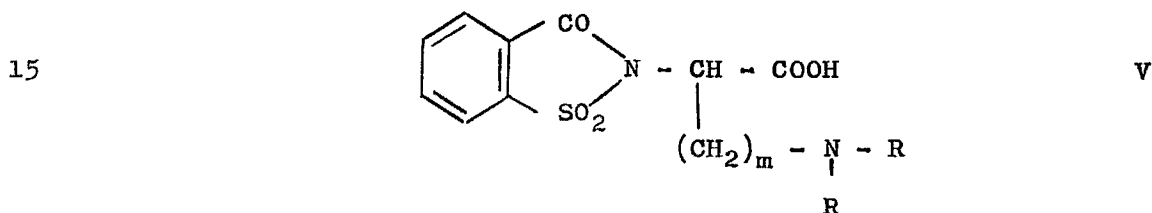
412220



en la que R y m tienen el significado citado anteriormente,

o una sal de un compuesto de la fórmula general IV, con dicloruro o dibromuro o-sulfobenzóico o con anhídrido sulfobenzóico. La reacción se lleva a cabo convenientemente en disolventes indife-
5 rentes, eventualmente bajo refrigeración y adición de sustancias fijadoras de ácidos, tales como trietilamina, trimetilamina, diisopropiletilamina, carbonato sódico o carbonato potásico. Como disolventes son preferibles éteres e hidrocarburos. El acabado de
10 la mezcla de la reacción se realiza de la manera descrita anteriormente.

Además se pueden obtener los compuestos de la fórmula general I mediante ciclización de un compuesto de la fórmula general



en la que R y m tienen el significado citado anteriormente.

El cierre del anillo puede efectuarse mediante el empleo
20 de pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de acetilo, cloruro de hidrógeno o compuestos similares. Ahora bien, se puede provocar también simplemente mediante calentamiento. Eventualmente se puede emplear también un derivado funcional del ácido de la fórmula general V, tal como, por ejemplo, un haluro de ácido,
25 do, una amida o un éster.

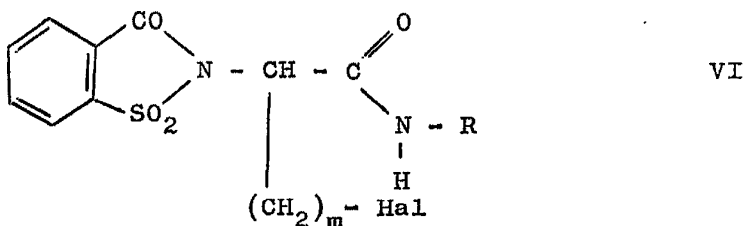
Un compuesto de la fórmula general V o uno de sus derivados funcionales se puede obtener, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica de un ácido α -(o-sulfobenzóimido)- ω -ciánico o respectivamente de su éter, tal como se describe en el ejemplo 6.

412220



A este particular no es preciso aislar el compuesto de la fórmula general V; el producto bruto producido en la hidrogenación puede ser sometido al cierre del anillo en una "reacción de puchero".

Otra posibilidad para la obtención de compuestos de la fórmula general I consiste en la ciclización de un compuesto de la fórmula general



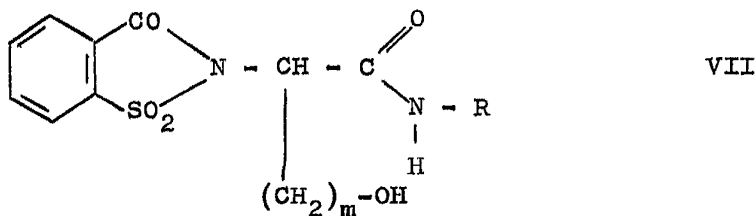
10 en la que R y m tienen el significado citado anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno,

en presencia de bases orgánicas o inorgánicas. Como base pueden emplearse, por ejemplo, amoniaco, acetato sódico, carbonato sódico, alcoholatos alcalinos o aminas. Puede servir la amina adicionalmente como disolvente, si bien se pueden emplear también disolventes tales como benzol o tolueno o alcoholes. La reacción discurre, tanto a temperatura ambiente, como también a temperatura elevada. El acabado de la mezcla de la reacción se efectúa de la misma manera que ha sido descrita en los procedimientos anteriores.

15

20

Compuestos de la fórmula general

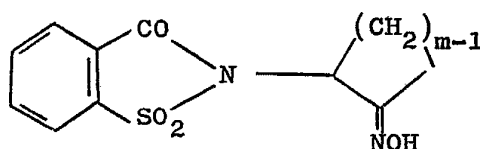


412220



en la que m y R tienen el significado citado anteriormente, pueden ser sometidos a la ciclización mediante la adición de agentes ácidos deshidratantes, tales como, por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de acetilo, proporcionando compuestos de la fórmula general I. Ahora bien, el cierre del anillo se puede provocar también mediante simple calentamiento.

Finalmente se puede obtener un compuesto de la fórmula general I, en la que R representa un átomo de hidrógeno, sometiendo para ello una oxima de la fórmula general



VIII

en la que m tiene el significado citado anteriormente, a una transposición molecular de Beckmann, en condiciones ácidas, preferentemente con ayuda de ácido polifosfórico, ácido sulfúrico o ácido acético glacial.

Los compuestos de la fórmula general I contienen un átomo de carbono sustituido asimétricamente, y pueden presentarse en formas ópticamente activas. El invento comprende, tanto los racematos, como también los compuestos ópticamente activos, y sus procedimientos de obtención.

Los ejemplos siguientes servirán para una mejor explicación del invento. Todos los datos sobre temperaturas están sin corregir. En la puesta en práctica de los ejemplos no se ha trabajado en el sentido de alcanzar rendimientos máximos.

Ejemplo 1

15,8 g de 3-bromopirrolidona-2 y 21 g de sal sódica seca de la o-sulfobenzoimida se calientan a reflujo en 70 ml de



412220

5 dimetilformamida destilada, durante 15 minutos y agitando. Después de enfriar, se agregan 280 ml de agua y se extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio, y se expulsa el disolvente mediante destilación en el vacío. El residuo oleaginoso se disuelve en éster etílico del ácido acético glacial. Después de dejarse reposar bajo refrigeración, se obtiene la 3-(o-sulfobenzoimido)-pirrolidona-2 en forma de cristales blancos, con un punto de fusión de 219 - 223°C tras recristalización desde n-butanol. Rendimiento: 31% del teórico.

10

Ejemplo 2

15 63,8 g de 3-bromopiperidona-2 y 85 g de sal sódica secada de la o-sulfobenzoimida se calientan a reflujo en 275 ml de dimetilformamida destilada, durante 15 minutos y agitando. Se enfría, se agregan 1.100 ml de agua, y se sigue agitando durante 30 minutos. Se aspira del sedimento precipitado, se lava con agua y se seca a 80°C en el vacío. Mediante recristalización desde n-butanol se obtiene la 3-(o-sulfobenzoimido)-piperidona-2, con un punto de fusión de 246 - 248°C. Rendimiento: 75 % del teórico.

20 Ejemplo 3

25 26,5 g de α -bromocaprolactama y 57 g de sal sódica seca de la o-sulfobenzoimida se calientan a reflujo en 120 ml de dimetilformamida destilada, agitando. El progreso de la reacción se puede observar por la presencia de bromuro sódico insoluble. Después de terminada la precipitación de bromuro sódico, se sigue calentando durante 10 minutos. El disolvente se elimina mediante destilación en el vacío. El residuo oleaginoso se mezcla con 150 ml de agua, y se agita hasta la cristalización. Se aspira, se lava con agua y se seca. Mediante recristalización primeramente desde ácido acético glacial, y después desde éter etilenoglicol-

30



412220-1

monoetilico, se obtiene la α -(o-sulfobenzoimido)-caprolactama, en forma de cristales blancos, con un punto de fusión de 261 - 264 °C, bajo descomposición. Rendimiento: 52 % del teórico.

Ejemplo 4

5 23,9 g de o-sulfobenzodichloruro con un punto de fusión de 79°C (Beilstein, 11, 374) se disuelven en 160 ml de éter absoluto. Bajo refrigeración por hielo se agregan 12,8 g de 1-metil-3-amino-piperidona-2, y a continuación se añaden a la mezcla de la reacción 28 ml de trietilamina, a una temperatura de 0 a 5°C
10 y gota a gota, en el transcurso de 4 horas, se prosigue durante algún tiempo la reacción bajo refrigeración por hielo, a continuación se mantiene durante algunas horas a temperatura ambiente, y seguidamente se calienta varias horas a temperatura de reflujo. Se enfría hasta 0°C, se aspira el sedimento y se lava con agua
15 para eliminar el hidrocloreuro de trietilamina. El filtrado etérico se concentra en el vacío hasta quedar seco. El residuo se junta con el sedimento insoluble en agua, y se recristaliza desde n-butanol. Se obtiene así la 1-metil-3-(o-sulfobenzoimido)-piperidona-2 en forma de cristales blancos, con un punto de fusión de
20 10 - 162°C y un rendimiento de 54 % del teórico.

Ejemplo 5

21,2 g de 1-metil-3-bromo-piperidona-2 se disuelven en 85 ml de dimetilformamida absoluta. Se incorporan 26,2 g de sal sódica seca de la o-sulfobenzoimida, y se calienta durante 15 minutos, agitando, hasta el reflujo. Se enfría hasta temperatura ambiente, y se vierte la mezcla de la reacción en 440 ml de agua. El sedimento precipitado con ello se aspira, se seca sobre pentóxido de fósforo a 80°C en el vacío y a continuación se recristaliza desde n-butanol. Se obtiene así la 1-metil-3-(o-sulfobenzoi-
25 mido)-piperidona-2, con un punto de fusión de 160 - 162°C y con
30

412220



un rendimiento de 51 % del teórico. La sustancia es idéntica al producto obtenible conforme al ejemplo 4.

La 1-metil-3-bromo-piperidona-2 empleada como material de partida en el ejemplo precedente se obtiene de la manera siguiente:

5

28,5 de 1-metilpiperidona-2 se disuelven en 252 ml de cloroformo, se enfría la solución hasta 0°C y se mezcla con 105 g de pentacloruro de fósforo y 1,2 g de cloruro de zinc. Se calienta hasta aproximadamente 20°C y, en el transcurso de 1,5 horas, se agregan gota a gota 26 ml de bromo. La mezcla de la reacción se calienta durante 5 horas a 45°C. Se aspira el sedimento y se mezcla con 250 ml de agua de hielo. Se deseca el filtrado, y se mezcla asimismo con agua de hielo. Las suspensiones acuosas se extraen varias veces con cloroformo, y los extractos clorofórmicos se decoloran con una solución de sodio sulfito. Después de secar y de eliminar el disolvente mediante destilación, se cristaliza el residuo con éter. Se obtiene con ello la 1-metil-3,3-dibromo-piperidona-2, con un punto de fusión de 69 - 73°C.

10

15

20

25

36,0 g del compuesto anterior, y 11,9 g de acetato sódico anhidro, se disuelven en 325 ml de ácido acético glacial. Después de agregar 5 g de calizador de paladio-carbón, se hidrogena hasta que se han absorbido aproximadamente 3,630 ml de hidrógeno. Se aspira desde el catalizador, y el disolvente se elimina en el vacío. El residuo se disuelve en 350 ml de agua, se neutraliza con bicarbonato sódico, y se extrae varias veces con cloroformo. Los extractos clorofórmicos juntados se secan con sulfato de magnesio, y el disolvente se elimina mediante destilación en el vacío. El residuo oleaginoso consiste en 1-metil-3-bromo-piperidona-2, siendo suficientemente puro para la reacción ulterior.

412220



Ejemplo 6

16,5 g de éster etílico del ácido α -(o-sulfobenzoinmido)-
 γ -ciano-butírico se disuelven en 150 ml de dioxano, se mezclan
con 5 g de níquel Raney, y se hidrogenan en el autoclave a 70 -
5 100°C, bajo una presión de hidrógeno de 100 atmósferas, durante
1,5 horas. Se deja enfriar, se filtra y se descompone la torta
de filtración bajo refrigeración con ácido clorhídrico 2n. El
residuo obtenido con ello, consistente en 3-(o-sulfobenzoinmido)-
piperidona-2, se recristaliza desde n-butanol. Punto de fusión:
10 246 - 248 °C; idéntico al producto obtenible conforme al ejem-
plo 2.

A partir de la solución de dioxano, y después de eliminado
el disolvente mediante destilación, se obtiene otra fracción de
la sustancia deseada. Rendimiento total: 62% del teórico.

15 Empleando óxido de platino como catalizador, y ácido acé-
tico glacial como disolvente, se obtiene un producto idéntico.

El éster etílico del ácido α -(o-sulfobenzoinmido)- γ -ciano-
butírico empleado anteriormente como producto de partida, se ob-
tiene de la manera siguiente: 51,5 g de éster etílico del ácido
20 α -bromo- γ -ciano-butírico se disuelven en 150 ml de dimetilforma-
mida absoluta, y se mezclan con 51,5 g de sal sódica seca de la
o-sulfobenzoinmida. Agitando, se calienta la mezcla de la reacción
durante 45 minutos a 110°C. Después de enfriar, se vierten en
600 ml de agua, y se extrae varias veces con éter. Las soluciones
25 etéricas juntadas se secan sobre sulfato de magnesio, y se fil-
tran. El disolvente se elimina mediante destilación en el vacío.
El residuo oleaginoso, después de disuelto en 120 ml de etanol
absoluto y de enfriamiento, proporciona el éster etílico del ácido
 α -(o-sulfobenzoinmido)- γ -ciano-butírico, con un punto de fusión de
30 67 - 71 °C.

412220



Ejemplo 7

37,5 g de α -(o-sulfobenzoimido)- δ -bromo-valerian-monometilamida se disuelven en 400 ml de xilol, Agregando 14,2 g de etil-diisopropilamina, se calienta durante 2 horas a temperatura de reflujo. Después de enfriar y eventualmente concentrar por evaporación, se filtra. Se obtiene así la 1-metil-3-(o-sulfobenzoinmido)-piperidona-2, con un punto de fusión de 160 - 162°C, idéntico al producto obtenido conforme al ejemplo 4. Rendimiento: 71 % del teórico.

5

Ejemplo 8

28,4 g de α -(o-sulfobenzoimido)- γ -hidroxi-butiroamida se disuelven en 250 ml de xilol y, en un separado de agua, se calientan durante varias horas a temperatura de reflujo. Después de separada la cantidad teórica de agua, se deja enfriar, obteniéndose así, eventualmente después de concentrar mediante evaporación, la 3-(o-sulfobenzoinmido)-pirrolidona-2 en forma de cristales blancos. Después de recrystalizar desde n-butanol, el compuesto funde a 219 - 223 °C y es idéntico al producto obtenido conforme al ejemplo 1.

15

Ejemplo 9

10 g de la oxima de la 2-(o-sulfobenzoinmido)-ciclopentanona se disuelven en 300 ml de ácido polifosfórico, y se calientan durante 20 minutos a 125°C. Después de enfriar se diluye la mezcla de la reacción en 100 ml de agua, y se extrae varias veces con cloroformo. Los extractos cloroformicos juntados se secan. Después de eliminado el disolvente, se recrystaliza desde n-butanol el residuo oleaginoso. Punto de fusión: 246 - 248°C; idéntico al producto obtenido conforme al ejemplo 2.

25

La oxima empleada anteriormente como material de partida, se obtiene de la manera siguiente:

30

412220



36.g de 2-cloro-ciclopentanona se disuelven en 400 ml de dimetilformamida absoluta, y se mezclan con 54 g de sal sódica seca de la o-sulfobenzoimida. La mezcla de la reacción se calienta durante 2 horas a 130 - 140°C. Se filtra del cloruro sódico precipitado, y la solución se concentra mediante evaporación en el vacío. Se disuelve en agua y se extrae varias veces con éter. El residuo oleaginoso que queda después de eliminado el disolvente mediante destilación, se recibe en acetona y se precipita con éter de petróleo de una gama de ebullición de 90 - 120°C. Los cristales blancos se recrystalizan desde ácido acético glacial. Se obtiene así la 2-(o-sulfobenzoimido)-ciclopentanona, con un punto de fusión de 163 - 165°C.

27 g del compuesto anterior se disuelven en 500 ml de etanol, se mezclan con 7 g de hidrocioruro de hidroxilamina, disueltos en 250 ml de agua, y con 5 g de sosa, calentándose durante 30 minutos a temperatura de reflujo. Al enfriar, se obtiene la oxima con un punto de fusión de 175 - 180°C.

Ejemplo 10

9 g de 1-etil-3-bromo-piperidona-2 se disuelven en 34 ml de dimetilformamida absoluta. Se incorporan 10,4 g de sal sódica seca de la o-sulfobenzoimida, y se calienta durante 15 minutos, agitando, a temperatura de reflujo. Se enfría hasta temperatura ambiente, y se vierte la mezcla de la reacción en 175 ml de agua. Mientras se agita, y eventualmente después de agregar algo de éter, cristaliza el aceite precipitado. Se aspira el sedimento, se lava con agua, y se seca en el vacío a 60°C. Después de recrystalizar desde n-butanol, se obtiene la 1-etil-3-(o-sulfobenzoimido)-piperidona-2, con un punto de fusión de 147 - 150°C y un rendimiento de 42% del teórico.



412220

La 1-etil-3-bromo-piperidona-2 empleada en el ejemplo anterior como material de partida, se obtiene de manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 5. La 1-etil-3,3-dibromo-piperidona-2 obtenida en la fase previa funde a 33 - 35°C.

5 Ejemplo 11

19,2 g de 1-propil-3-bromo-piperidona-2 se disuelven en 68 ml de dimetilformamida absoluta. Esta solución se agrega a 20,8 g de sal sódica seca de la o-sulfobenzimidida, y se calienta durante 10 minutos, agitando, a temperatura de reflujo. La mezcla de la reacción, enfriada a temperatura ambiente, se vierte en 350 ml de agua, y se extrae con cloroformo. Después de secar la solución del extracto sobre sulfato de magnesio, se elimina el disolvente mediante destilación en el vacío. El residuo se cristaliza con 100 ml de éter, se aspiran los cristales y se recristalizan desde n-butanol. Se obtiene así la 1-propil-3-(o-sulfobenzimidido)-piperidona-2, con un punto de fusión de 129 - 131°C y un rendimiento de 36 % del teórico.

La 1-propil-3-bromo-piperidona-2 empleada en el ejemplo anterior como material de partida, se obtiene de manera análoga al ejemplo descrito en el ejemplo 5. La 1-propil-3,3-dibromo-piperidona-2 obtenida en la fase previa, no puede ser hecha cristalizar.

Ejemplo 12

De manera análoga al ejemplo 11 se obtiene, a partir de 1-isopropil-3-bromo-piperidona-2, la 1-osipropil-3-(o-sulfobenzimidido)-piperidona-2 con un punto de fusión de 166 - 168°C, después de recristalizar desde n-butanol, ^y con un rendimiento de 38 % del teórico.

La 1-isopropil-3-bromo-piperidona-2 empleada en el ejemplo anterior como material de partida, se obtiene de manera análogo-

412220



ga al procedimiento descrito en el ejemplo 5. La 1-isopropil-3,3-dibromo-piperidona-2 empleada como fase previa, cristaliza después de la adición de éter de petróleo, y funde a 72 - 75°C. Los monocompuestos de bromo empleados en los ejemplos 10 - 13 como productos de partida, se emplean como productos brutos oleaginosos.

Ejemplo 13

10 g de 1-metil-3-bromo-pirrolidona-2 se disuelven en 44 ml de dimetilformamida absoluta. Se incorporan 13,4 g de sal sódica seca de la o-sulfobenzoimida, y se calienta durante 10 minutos, agitando, a temperatura de reflujo. Se enfría hasta temperatura ambiente, y la mezcla de la reacción se vierte en 230 ml de agua. Se extrae con cloroformo, se seca la solución del extracto sobre sulfato de magnesio, y se elimina el disolvente mediante destilación en el vacío. El residuo se recibe en 50 ml de n-butanol caliente, se mezcla con 100 ml de éter después de enfriado, y se aspiran los cristales producidos. Después de recrystalizar desde n-butanol, se obtiene la 1-metil-3-(o-sulfobenzoimido)-pirrolidona-2, con un punto de fusión de 141 - 143°C y un rendimiento de 32 % del teórico.

La 1-metil-3-bromo-pirrolidona-2 empleada en el ejemplo anterior como material de partida, se emplea de manera análoga al ejemplo descrito en el ejemplo 5. La 1-metil-3,3-dibromopirrolidona-2 empleada como fase previa funde a 64 - 73°C.

NOTA DE REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención a favor de la firma CHEMIE GRUNENTHAL GMBH., con domicilio en Stolberg im Rheinland (Alemania Federal), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

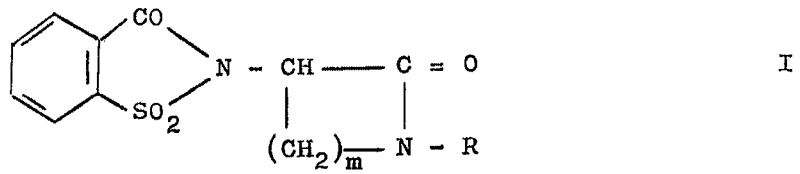
1ª.- Un procedimiento para la obtención de nuevas lacta-

Rey

412220



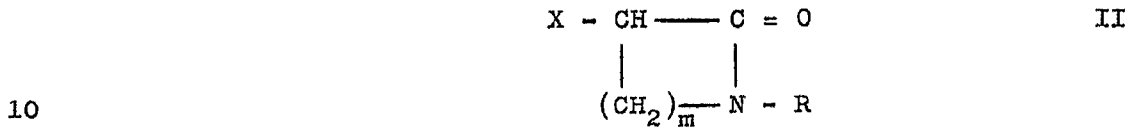
mas de la fórmula general



5 en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, y m significa los números 2 a 4,

caracterizado en que

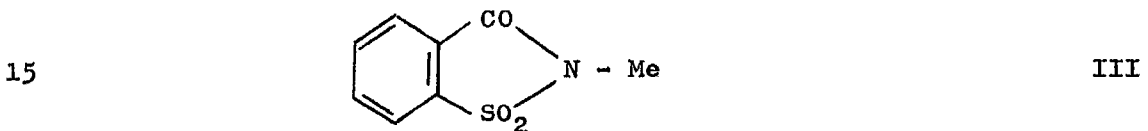
a) un compuesto de la fórmula general



10

en la que R y m tienen el significado citado anteriormente y X representa un átomo de halógeno, con preferencia un átomo de cloro o de bromo,

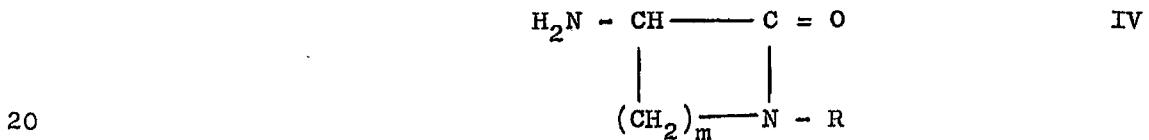
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general



15

en la que Me representa un metal, con preferencia sodio o potasio, o

b) un compuesto de la fórmula general



20

en la que R y m tienen el significado citado anteriormente,

o una sal del compuesto de la fórmula general IV se hace reaccio-

Rey

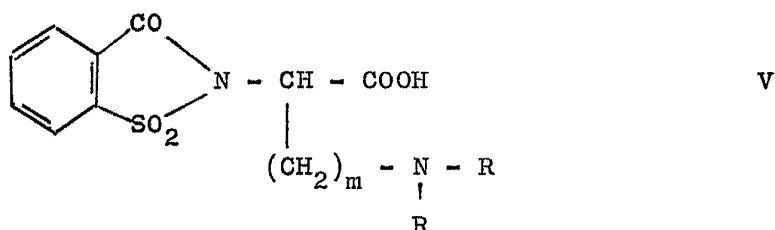
412220



nar con dicloruro o dibromuro o-sulfobenzoico o con anhídrido sulfobenzoico, o

c) un compuesto de la fórmula general

5

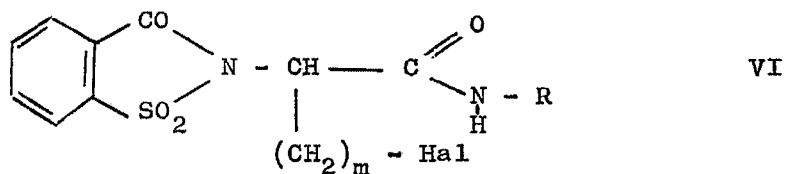


en la que R y m tienen el significado citado anteriormente,

o un derivado funcional de un compuesto de la fórmula general V se ciclizan a temperatura elevada y/o bajo adición de agentes de condensación, o

10

d) un compuesto de la fórmula general

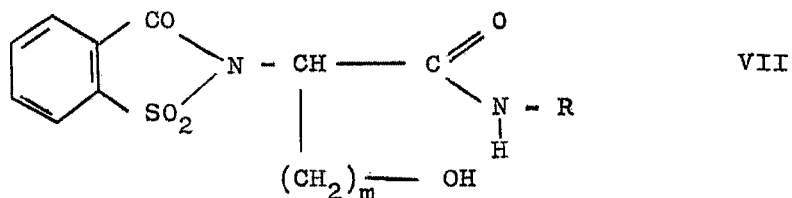


en la que R y m tienen el significado citado anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno,

se cicliza en presencia de bases orgánicas o inorgánicas, o

15

e) un compuesto de la fórmula general



20

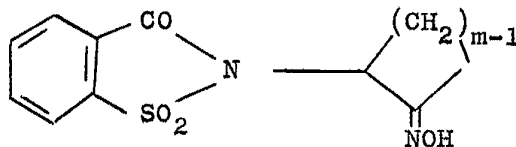
en la que m y R tienen el significado citado anteriormente

se cicliza a temperatura elevada y bajo la adición de medios deshidratantes, o

412220



f) una oxima de la fórmula general



VIII

5 en la que m tiene el significado citado anteriormente se somete en condiciones ácidas a una transposición molecular de Beckmann.

10 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado en que en la fórmula II, X representa cloro o bromo, y en la fórmula III, Me significa sodio o potasio, y porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente o diluyente que hierve por encima de 100º C, preferentemente dimetilformamida.

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado en que la reacción se lleva a cabo a la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción.

15 4ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVAS LACTAMAS"
Tal y como se deja descrito en la memoria precedente, que consta de veintiuna hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 1 de Marzo de 1.973
P.A. de CHEMIE GRUNENTHAL GMBH.
Victor Gil Vega

Rey