

443.648

Int. Cl.: C07D/A61K

GRUNENTHAL

19 ENE. 1977

PATENTE DE INVENCION

5 Que por veinte años se solicita a favor de CHEMIE GRUNENTHAL GmbH, de nacionalidad alemana, con domicilio en 5190 Stolberg im Rheinland (Alemania Federal) y que ha de recaer sobre "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS IMIDAS CICLICAS".

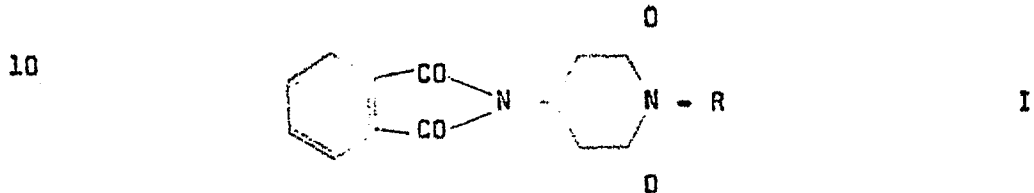
\*\*\*\*\*

Memoria Descriptiva

10 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 imidas cíclicas, conforme se describe a continuación.

El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevas imidas cíclicas con varias propiedades terapéuticas. Los nuevos compuestos pueden servir, tanto como medicamentos, como también en calidad de productos intermedios para la preparación de medicamentos.

Los compuestos de acuerdo con el invento corresponden a la fórmula general



en la que R representa el radical metilo, etilo o n-propilo.

15 Con preferencia se refiere el invento al compuesto de la fórmula general I, en que R representa el radical n-propilo.

Los compuestos conforme al invento son capaces de reprimir el crecimiento de tumores, tal como puede demostrarse, por ejemplo, mediante el siguiente ensayo:

20 Si a ratas Sprague-Dawley de un peso medio de 160 g se les administra en sus 50<sup>a</sup>, 53<sup>a</sup> y 57<sup>a</sup> días de existencia, por vía intravenosa, sendas dosis de 2 mg de dimetilbenzantraceno en una emulsión de lecitina, se desarrollan tumores, preponderantemente en la zona de la glándula mamaria, cuyo número se puede recotar, y cuyo tamaño se puede comprobar mediante medición. Si los animales en los que se han inducido tumores en la manera descrita son tratados con un compuesto de la fórmula general I, disminuyen el número de tumores y el tamaño de los mismos, en comparación

25

30

con los animales testigos no tratados.

La tabla siguiente muestra el ventajoso efecto de los compuestos de la fórmula I sobre el número y tamaño de los tumores, en función del tiempo y en una dosis de 0,25 % en la alimentación de los animales. Se recogen en cada caso valores medios de 20 animales por cada grupo.

Tiempo de tratamiento en semanas	Número de tumores por cada animal			Tamaño de los tumores en mm <sup>2</sup> por cada animal				
	Control no tratado	R = CH <sub>3</sub>	R = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Control no tratado	R = CH <sub>3</sub>	R = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	R = C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
0	4,1	4,2	4,1	4,1	802,6	810,6	801,2	821,9
2	5,7	3,4	3,7	3,8	1336,6	453,9	577,1	359,6
4	6,3	2,5	2,7	2,1	1544,7	364,6	334,8	140,7
6	7,1	2,3	2,4	1,3	1778,3	370,6	375,2	162,4

El examen de la toxicidad aguda después de una aplicación por vía oral o por vía intraperitoneal en ratones y ratas desarrollados de los dos sexos, proporcionó los valores LD<sub>50</sub> siguientes (es decir, la dosis en mg/kg de peso del cuerpo, en la que se mueren 50 % de los animales de ensayo empleados):

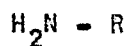
R	vía oral	LD <sub>50</sub> mg/kg de peso del cuerpo Ratón vía i.p.	Rata vía oral	Rata vía i.p.
CH	460	410	5100	350
C H	246	185	660	172
nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2000	660	2130	350

Puede apreciarse que los compuestos de la fórmula general I, en la que R representa el radical n-propilo, ofrecen una inhibición considerable del tumor de la rata inducido por dimetilbenzantraceno, siendo su toxicidad relativamente pequeña.

Compuestos en los que R representa el radical de una base Mannich, han sido descritos ya con anterioridad en la solicitud de patente alemana publicada nº 1545206, tal como, por ejemplo, la 1-(morfolinometil)-4-ftalimidopiperidindiona-2,6 (CG 603), sobre la que se informa también en el "Europ. J. Cancer", volumen 8, 157 - 158 (1972). Para este compuesto se señala un descenso de los centros tumorales que va de 2,2 a 1,3, o sea una reducción de los centros tumorales de un 40 %, en una dosis de 1,37 % en la alimentación de los animales. En contraposición a esto, la 1-(n)-propil-4-ftalimidopiperidindiona-2,6 conforme al invento hace descender los centros tumorales, en una dosificación de por ejemplo 0,25 %, es decir, menos del 20 % de la dosis del compuesto descrito anteriormente, desde 4,1 a 1,3, o sea, una reducción en un 70 %.

Los compuestos conforme al invento son capaces asimismo de ejercer efectos ventajosos en alteraciones del endocrino, y son apropiados a su vez para el tratamiento de afecciones autoinmunes.

Los compuestos de la fórmula general I se obtienen haciendo reaccionar ácido  $\beta$ -ftalimidoglutárico o uno de sus derivados funcionales con una amina de la fórmula general



II

en la que R tiene el significado citado anteriormente, pa-

ra obtener una mono o diamida, que a continuación se cicliza. Como derivado funcional del ácido  $\beta$ -ftalimidoglutárico hay que considerar en especial su anhídrido. No obstante pueden emplearse también sus halogenuros, así como sus ésteres con alcoholes alifáticos o aromáticos inferiores, o con fenoles.

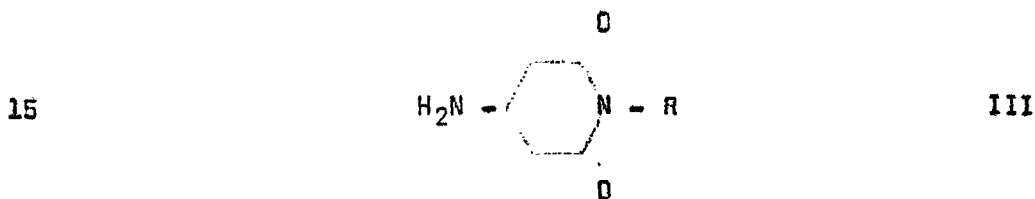
Si para la obtención de compuestos de la fórmula general I se parte del anhídrido  $\beta$ -ftalimidoglutárico y de una amina de la fórmula II, es conveniente calentar la mezcla de la reacción a efectos de completar la reacción, o bien realizar ésta en presencia de un agente que fomente la reacción de cierre del anillo. En especial se puede también expulsar mediante destilación el agua producida en la reacción, destilación que puede ser azeotrópica. Si se parte de una mono o diamina del ácido  $\beta$ -ftalimidoglutánico sustituida por R en el átomo de nitrógeno, se puede provocar la reacción de cierre del anillo mediante calentamiento. Preferentemente se emplean también en este caso agentes condensadores que fomenten el cierre del anillo, tales como, por ejemplo, anhídrido acético, cloruro de tionilo, cloruro de acetilo y agentes ácido similares deshidratantes.

Una forma preferente de esta variante del procedimiento es la obtención y aislamiento de una monoamida del ácido  $\beta$ -ftalimidoglutárico, y su inmediata ciclización. Para evitar la producción de diamidas, es recomendable a este respecto agregar en calidad de retenedor del ácido una cantidad equivalente de una amina terciaria, tal como, por ejemplo, la trietilamida.

No tiene importancia para el éxito del proce-

dimiento conforme al invento al que la amina de la fórmula II sea empleada como tal, o que se emplee un compuesto que, en las condiciones de la reacción, proporcione una amina de la fórmula II. Tales compuestos son, por ejemplo, sales como los carbonatos, etcétera de la amina de la fórmula II. Como compuestos suministradores de una amina de la fórmula II se pueden utilizar asimismo ureas, tioureas, amidas carboxílicas, etcétera, derivadas de tal amina.

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser obtenidos también haciendo reaccionar con anhídrido ftálico o cloruro ftálico un compuesto de la fórmula general



en la que R tiene el significado citado anteriormente, o bien una sal de un compuesto de la fórmula general III. La reacción se lleva a cabo en cualquier disolvente, eventualmente refrigerando y agregando sustancias fijadoras del ácido, tales como trietilamina, trimetilamina, diisopropilamina, carbonato sódico o carbonato potásico. Como disolvente son preferibles éteres e hidrocarburos. En lugar de anhídrido ftálico, se puede emplear también un derivado activado de la ftalimida, tal como, por ejemplo, la N-carboetoxi-ftalimida. En este caso se puede llevar a cabo la reacción en solución acuosa a temperatura ambiente, agregando bicarbonato sódico.

30 Los compuestos de la fórmula general I obte-

nidos por uno cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente, puedan ser empleados para la preparación de medicamentos en formas farmacológicas y eventualmente en formas Retard dosificadas correspondientemente, para administración por vía enteral o parenteral. Si así se desea, pueden combinarse también con otras sustancias activas. Para la preparación de formas farmacológicas apropiadas se elaboran las sustancias activas con sustancias auxiliares inorgánicas u orgánicas, farmacológicamente indiferentes. Como sustancias auxiliares se emplean, por ejemplo:

Para tabletas y grageas: Iscotesa, almidón, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, etcétera.

Para jarabes, gotas y similares: Azúcar de caña, azúcar invertido, solución de glucosa y otras.

Para inyectables: Agua, alcoholes mono o polivalentes, aceites vegetales y similares.

Para supositorios: Aceites naturales o endurecidos y ceras, y otras más.

Los preparados pueden contener además agentes de conservación, estabilizadores, agentes mojantes, disolventes auxiliares, edulcorantes y colorantes, así como sustancias aromáticas.

La dosis de un compuesto de la fórmula general I en preparados farmacéuticos de acción inhibidora de tumores asciende a 1 hasta 200 mg/kg, con preferencia a 20 hasta 60 mg/kg. La aplicación se efectúa 1 a 5 veces al día.

Los ejemplos siguientes servirán para una mayor ilustración del invento. Los datos sobre temperaturas estén todos ellos sin corregir. En la puesta en práctica

de los ejemplos no se ha pretendido alcanzar rendimientos máximos.

Ejemplo 1

350 g de anhídrido  $\beta$ -ftalimido-glutárico  
5 se suspenden en 2000 ml de dioxano absoluto, y se mezclan  
con 188 ml de trietilamina. A continuación se agregan a  
gotas 112 ml de n-propilamina, disueltos en 200 ml de dig-  
xano, procurando que la temperatura de la reacción no so-  
brepase 35°. Se deja que la reacción prosiga todavía duran-  
10 te una hora, y se agrega carbón activo. Después de filtrar,  
se expulsa el disolvente mediante destilación en el vacío.  
El residuo oleaginoso se disuelve en 1000 ml de agua y se  
mezcla con 300 ml de ácido clorhídrico al 18 %. Dejando  
reposar bajo refrigeración cristaliza la mono-N-(n)-propi-  
15 lamina del ácido  $\beta$ -ftalimido-glutárico en forma de cris-  
tales blancos. Punto de fusión: 189 - 191° C después de re-  
cristalizar desde agua. El rendimiento asciende a 343 g,  
o sea, a 79 % de la teoría.

150 g del compuesto anterior se incorporan  
20 a una mezcla de 1000 ml de anhídrido acético y 120 ml de  
cloruro de tionilo, calentándose durante 2 horas a reflujo.  
El disolvente se elimina mediante destilación en el vacío.  
El residuo se recristaliza desde 800 ml de etanol absoluto.  
Se obtiene así la 1-n-propil-4-ftalimido-piperidindiona-2,6  
25 de un punto de fusión de 137 - 139° C, con un rendimiento  
de 123 g, o sea, de 87 % de la teoría.

De manera análoga se obtienen los compuestos  
indicados a continuación, empleando para ello la amina co-  
rrespondiente:

30 1-metil-4-ftalimido-piperidindiona-2,6; pun-

to de fusión: 119-121° C, después de recristalizada desde agua;

1-etil-4-ftalimido-piperidindione-2,6; punto de fusión: 165-167° C, después de recristalizada desde etanol.

Ejemplo 2

178 g de hidrocioruro de 1-metil-4-amino-piperidindione-2,6 y 148 g anhídrido ftálico se suspenden en 2000 ml de tolueno. Después de agregar 121 g de trietilamina, se calienta varias horas a reflujo en un separador de agua. La solución de la reacción se separa del hidrocioruro de trietilamina precipitado, y se deseca en el vacío. El residuo sólido se recristaliza desde agua. Se obtiene así la 1-metil-4-ftalimido-piperidindione-2,6, con un punto de fusión de 119 - 121° C.

De manera análoga se obtiene la 1-etil-4-ftalimido-piperidindione-2,6, así como la 1-n-propil-4-ftalimido-piperidindione-2,6. Los productos obtenidos son idénticos a los compuestos obtenidos conforme al ejemplo 1.

Ejemplo 3

17,8 g de hidrocioruro de 1-metil-4-amino-piperidindione-2,6 y 28,6 g de decahidrato de carbonato sódico se disuelven en 100 ml de agua. En el transcurso de 15 minutos se agregan de manera discontinua 22 g de N-carboestoxiftalimide. Agitando, se deja reaccionar todavía durante 30 minutos, y se filtra de la parte eventualmente no disuelta. El filtrado se mezcla con ácido clorhídrico diluido, hasta alcanzarse un valor pH de 6. Se separa el sedimento precipitado, se lava y se recristaliza desde agua. Se obtiene así la 1-metil-4-ftalimido-piperidindione

-2,6, idéntica con el producto obtenido conforme al ejemplo 1.

De manera análoga se obtiene la 1-etil-4-ftalimido-piperidindiona-2,6, así como también la 1-(n)-propil-4-ftalimido-piperidindiona-2,6.

Las 1-alcohol-4-amino-piperidín-2,6-dionas empleadas como productos de partida en los ejemplos 2 y 3, se obtienen de la manera siguiente:

96 g de hidróxido sódico se disuelven en 2,1 l de agua y se mezclan con 176,8 g de ácido  $\beta$ -aminoglutámico. La solución clara se enfría a 0°C. Agitando vigorosamente se agregan al mismo tiempo a gotas 372 g de carbobenzoxicloruro y 450 ml de lejía sódica acuosa al 10%. La solución alcalina se extrae varias veces con éter, y a continuación se acidula cuidadosamente con ácido clorhídrico diluido. El sedimento precipitado se separa mediante filtración, se seca a 100°C en el vacío, y a continuación se recristaliza desde éster acético/éter de petróleo. Se obtiene así el ácido N-carbobenzoxi- $\beta$ -aminoglutámico, de un punto de fusión de 163°C, en un rendimiento de 70 % de la teoría.

100 g del compuesto precedente se calientan durante 3 horas a reflujo, junto con 1000 ml de anhídrido acético. Se separa el disolvente mediante destilación en el vacío, y el residuo se disuelve en éster acético. Después de aclarar con carbón activo, se separa el disolvente parcialmente en el vacío. Al agregarse éter de petróleo, cristaliza el anhídrido  $\beta$ -(N-carbobenzoxi)-glutámico, de un punto de fusión de 87 - 89°C. El rendimiento asciende a 69 g, o sea, a 75,3 % de la teoría.

147 g del compuesto precedente se disuelven en 200 ml de dioxano absoluto. Hasta la precipitación completa se hace pasar gas seco de metilamina. El sedimento se succiona, y a continuación se disuelve en un poco de agua. Acidulando con ácido clorhídrico al 10 %, se obtiene la metilamida del ácido  $\beta$ -(N-carbobenzoxi)-aminoglu-  
térico, con un punto de fusión de 174 - 176° C después de recristalizada desde agua. El rendimiento asciende a 114 g, es decir, a 70 % de la teoría.

180 g del compuesto precedente se calientan durante 2 horas a reflujo en una mezcla a base de 1800 ml de anhídrido acético y 180 ml de cloruro de tionilo. Después de expulsado el disolvente mediante destilación en el vacío, se recristaliza el residuo desde éster acético/éster de petróleo. Se obtiene así la 1-metil-4-(N-carbobenzoxi)-amino-piperidindiona-2,6, con un punto de fusión de 130 - 131° C, en un rendimiento de 150 g, o sea de 89 % de la teoría.

#### Ejemplo 5

Para la elaboración de supositorios, cada uno de los cuales contenga 50 mg de 1-n-propil-4-ftalimido-piperidindiona-2,6, se procede de la manera siguiente:

50 g de 1-n-propil-ftalimido-piperidindiona-2,6 se mezclan íntimamente con 50 g de fosfato cálcico dibásico y 5 g de Aerosil 200. A continuación se agregan 50 g de lactosa libre, 50 g de fosfato cálcico dibásico, 7 g de talco y 3 g de estearato de magnesio, mezclándose toda la carga hasta quedar distribuida de manera homogénea. De la mezcla obtenida se cargan 215 mg en cada supositorio.

Ejemplo 6

Para la elaboración de un jarabe que contenga 4 % de 1-n-propil-4-ftalimido-piperidindiona-2,6, se procede de la manera siguiente:

5                   A partir de 10 kg de tragacanto, DAB VII, 2 kg de sorbato potásico y agua destilada, se prepara un mucílago de tragacanto, que se deja reposar durante 24 horas. A partir de 400 kg de sacarosa, DAB VII, 1,125 kg de metilparabeno, DAB VII, 0,375 kg de propilparabeno, DAB VII,  
10                   y agua, se prepara un jarabe de azúcar, que se agrega al mucílago de tragacanto. A esta mezcla se incorporan cuidadosamente 40 kg de 1-n-propil-4-ftalimido-piperidindiona-2,6. A continuación se agregan 1,5 kg de sustancias aromáticas, se homogeneiza y se completa a 1000 l con agua destilada.  
15

Ejemplo 7

Para la preparación de gotas que contengan 1 % de 1-n-propil-4-ftalimido-piperidindiona-2,6, se procede de la manera siguiente:

20                   A partir de 10 kg de tragacanto, DAB VII, 1,125 kg de metilparabeno, DAB VII, y 0,375 kg de propilparabeno, DAB VII, se prepara un mucílago de tragacanto, que se deja reposar durante 24 horas. A esta mezcla se le agrega un jarabe obtenido a partir de 300 g de sacarosa,  
25                   DAB VII, y agua. A esta solución se incorporan 10 kg de 1-n-propil-4-ftalimido-piperidindiona-2,6, y se remueve la suspensión hasta quedar homogénea. Se agregan 0,5 kg de sustancias aromáticas, así como agua destilada hasta completar un volumen de 1000 l. Seguidamente se homogeneiza.

30                   Los términos en que se ha redactado esta me-

moría deberán ser tomados siempre en sentido amplio, no limitativo.

NOTA DE REIVINDICACIONES

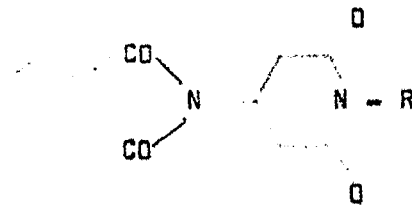
5

Se reivindica como de propia y nueva invención, a favor de Chemie Grünenthal GmbH, con domicilio en 5190 Stolberg im Thainland (Alemania Federal) lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

10

1ª.- Procedimiento para la obtención de nuevas imidas cíclicas de la fórmula general

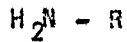
15



20

en la que R representa el radical metilo, etilo o n-propilo, caracterizado porque

a) se hace reaccionar ácido  $\beta$ -ftalimido-glutárico o uno de sus derivados funcionales con una amina de la fórmula general



II

25

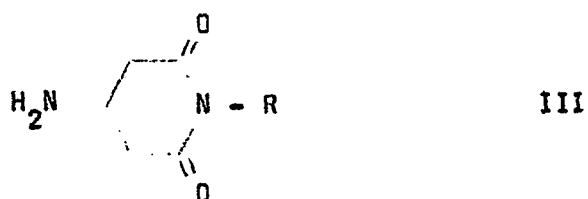
en la que R tiene el significado citado anteriormente,

o con un compuesto que, en las condiciones de la reacción, suministre una amina de la fórmula II, llevándose a cabo la reacción eventualmente bajo calentamiento, o porque

30

b) una mono o diamida del ácido  $\beta$ -ftalimido-glutárico, derivada de una amina de la fórmula II, se cicliza para obtener un compuesto de la fórmula general I, preferentemente calentando para ello y/o empleando un agente de condensación ácido, o porque

c) un compuesto de la fórmula general



en la que R tiene el significado citado anteriormente,

o bien una sal de un compuesto de la fórmula general III, se hace reaccionar con anhídrido ftálico, cloruro ftálico o N-carbetoxi-ftalimida, eventualmente agregando sustancias fijadoras del ácido, y preferentemente calentando, para obtener un compuesto de la fórmula general I.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de nuevas imidas cíclicas de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R representa el radical metilo.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de nuevas imidas cíclicas de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R representa el radical etilo.

4<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de nuevas imidas cíclicas de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R representa el radical n-propilo.

5<sup>a</sup>.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE

NUEVAS IMIDAS CICLICAS".

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente, que consta de quince hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

5

Madrid, 18 de Diciembre de 1975

P.A. de Chemie Grünenthal GmbH

Victor Gil Vega

