

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

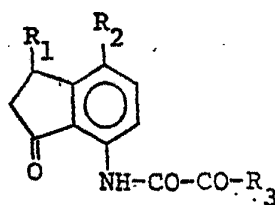
(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	471.124	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
7914/77	28 de junio de 1.977	SUIZA
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(81) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/A61K	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO OXAMICO.		
(71) SOLICITANTE (ES)		
SANDOZ, A.G.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
CH-4002 Basle (Suiza)		
(72) INVENTOR (ES)		
Dr. Trevor Glyn Payne		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.		

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos compuestos de fórmula I,



en donde R_1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono,

5 R_2 es cloro o un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o

R_1 y R_2 , juntas, son un radical $-(CH_2)_m-$,
m es 3 ó 4, y

10 R_3 es un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

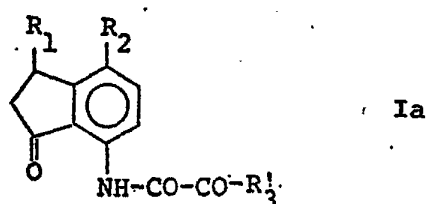
y con las sales de los ácidos de fórmula I.

En los compuestos de fórmula I, R_1 como grupo alquilo preferentemente contiene de 1 a 5 átomos de carbono, especialmente 2 ó 3 átomos de carbono.

15 En el grupo $-(CH_2)_m-$ m preferentemente tiene el valor 3.

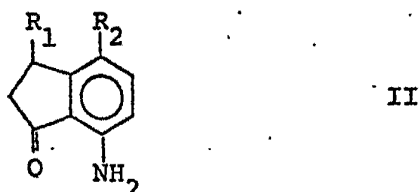
La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I, caracterizado porque

a) se obtienen compuestos de fórmula Ia,



5 en donde R_3 es un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

mediante reacción de compuestos de fórmula II,



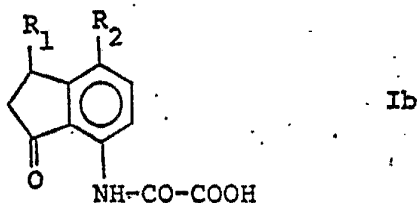
con compuestos de fórmula III,



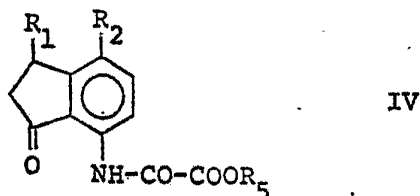
en donde R_4 es cloro, bromo, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o un radical fenoxi que puede estar substituído facultativa-

mente por cloro, bromo, alquilo o alcoxi
de 1 a 4 átomos de carbono,

b) se obtienen compuestos de fórmula Ib,



y sus sales mediante hidrólisis de compuestos de
5 fórmula IV,



en donde R_5 es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de
carbono o un radical fenilo que puede es-
tar substituído facultativamente por cloro,
bromo, alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de
10 carbono,

y, si se desea, se convierten los ácidos resultantes
de fórmula Ib en sus sales.

La reacción de los compuestos de fórmula

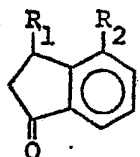
II con los compuestos de fórmula III puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos de por sí conocidos para la formación de carbonamidas. La reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, en disolventes inertes tales como hidrocarburos, hidrocarburos clorados, éteres o aminas terciarias o en un exceso del compuesto III, a temperaturas entre -5° y 200°C . Si se desea, puede añadirse un catalizador básico, por ejemplo una amina terciaria tal como piridina o trietilamina.

10 Es preferible que R_4 tenga el mismo significado como R_3 o que signifique cloro o bromo.

La hidrólisis de los compuestos de fórmula IV puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos de por sí conocidos para la hidrólisis de ésteres de ácido carboxílico. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de una base, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino diluido o una amina terciaria, a temperaturas entre 0° y la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción. Si se desea, puede añadirse durante la hidrólisis un disolvente orgánico inerte bajo las condiciones de la reacción y miscible con agua (por ejemplo un alcohol, dimetilsulfóxido, dioxietano).

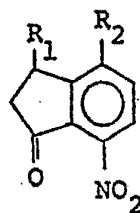
Los ácidos de fórmula I de la invención pueden existir en forma de ácidos libres o en forma de sus sales con bases. Los ácidos libres pueden convertirse en forma de por sí conocida en sus sales con bases y viceversa. Los siguientes son ejemplos de sales con bases inorgánicas inter alia: sales de metal alcalino tales como las sales de sodio y de potasio o sales de metal alcalinotérreo tales como las sales de calcio y de magnesio. Bases orgánicas adecuadas para la formación de sales son, por ej. las aminas.

Los compuestos de partida de fórmula II pueden ser obtenidos, por ejemplo, mediante nitración de un compuesto de fórmula V,



V

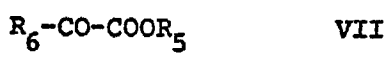
(por ejemplo en una mezcla de $H_2SO_4-HNO_3$) y subsecuente reducción del compuesto resultante de fórmula VI,



VI

(por ejemplo mediante hidrogenación catalítica o con hierro en un ácido acuoso).

Los compuestos de partida de fórmula IV se producen mediante reacción de la amina resultante de fórmula II con un compuesto de fórmula VII,



en donde R_6 es cloro, bromo, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o un radical fenoxi que puede estar substituído facultativamente por cloro, bromo, alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

Es preferible que R_6 tenga el mismo significado como R_5O o que signifique cloro o bromo.

Los compuestos resultantes de fórmula I pueden ser aislados y purificados de acuerdo con métodos de por sí conocidos.

En cuanto no se describa particularmente la producción de los compuestos de partida, éstos son conocidos o pueden ser producidos de acuerdo con métodos de por sí conocidos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales

fisiológicamente tolerables se caracterizan por propiedades farmacológicas interesantes y, por lo tanto, pueden ser empleados como medicamentos.

5 Los compuestos de fórmula I exhiben particularmente un efecto semejante al cromoglicato disódico (CGDS). Debido a este efecto semejante al CGDS, los compuestos pueden ser empleados para la profilaxia y terapia del asma alérgica o del asma
10 causada por el esfuerzo y de desórdenes gastrointestinales alérgicos, como también para la profilaxia de afecciones alérgicas.

La invención también se relaciona con medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I. Estos medicamentos, por ejemplo una solución o una tableta, pueden ser producidos de acuerdo con métodos
15 conocidos empleando los materiales de soporte y adyuvantes usuales.

En los ejemplos siguientes todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1: Ester etílico del ácido N-(2,6,7,8,9,9a-hexahidro-2-oxo-1H-benz[c,d]azulen-3-il)-oxámico

Una solución de 5,0 g de 2,6,7,8,9,9a-hexahidro-2-oxo-1H-benz[c,d]azulen-3-il-amina en 26 cc de éster dietílico del ácido oxálico se hierve al reflujo durante 2 horas y luego se enfría hasta temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se destila luego en un tubo abombado a 90-100°/11 mm de Hg, con el fin de separar el exceso de éster dietílico del ácido oxálico, y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre 300 g de gel de sílice. El compuesto del título se recristaliza de éter y tiene un P.F. de 115-117°.

El material de partida puede obtenerse como sigue:

- a) Una solución de 20 g de nitrato de potasio en 100 cc de ácido sulfúrico concentrado se añade, por gotas, a una solución de 36 g de 2,6,7,8,9,9a-hexahidro-1H-benz[c,d]azulen-2-ona en 200 cc de ácido sulfúrico concentrado, a 5° con agitación, y luego se sigue agitando durante

una hora a 0-5°. La mezcla de la reacción se vierte sobre hielo, se extrae con cloroformo, el extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. El
5 producto bruto se filtra a través de 400 g de gel de sílice en cloruro de metileno y después de evaporar el disolvente se obtiene 2,6,7,8,9,9a-hexahidro-3-nitro-1H-benz[c,d]azulen-2-ona, la que se recristaliza de metanol. P.F. 107-110°.

10 b) 20 g de 2,6,7,8,9,9a-hexahidro-3-nitro-1H-benz[c,d]azulen-2-ona se añaden a 135 cc de ácido acético y 6 g de polvo de hierro, y se añaden 18 cc de agua, con agitación. Después de 15, 30, 45 y 60 minutos se añaden otras porciones de
15 6 g de polvo de hierro y 18 cc de agua. Se sigue agitando durante 30 minutos, se diluye con 900 cc de agua y se extrae con cloruro de metileno. La 2,6,7,8,9,9a-hexahidro-2-oxo-1H-benz[c,d]azulen-3-il-amina obtenida después de concentrar el ex-
20 tracto de CH_2Cl_2 , se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice. P.F. 135-138°.

Los compuestos siguientes se producen en forma análoga al ejemplo 1 a partir de los productos de partida correspondientes:

T A B L A 1

5	Ejemplo No.	R ₁	R ₂	R ₃	P.F.
	2	-(CH ₂) ₃ -		OC ₂ H ₅	85 - 87°
	3	-(CH ₂) ₃ -		OCH ₃	153 - 155°
	4	H	OCH ₃	OC ₂ H ₅	170 - 172°
10	5	n-C ₃ H ₇	Cl	OC ₂ H ₅	

EJEMPLO 6: Acido N-(2,6,7,8,9,9a-hexahidro-2-oxo-1H-benz[c,d]azulen-3-il)-oxámico

Una solución de 0,95 g de hidróxido de potasio en 2 cc de agua se añade a una solución de 4,0 g de éster etílico del ácido N-(2,6,7,8,9,9a-hexahidro-2-oxo-1H-benz[c,d]azulen-3-il)-oxámico en 150 cc de metanol, y la mezcla se hierve al reflujo durante una hora. La solución se concentra, se diluye con agua y los productos laterales neutros se extraen con CH₂Cl₂. La parte acuosa se acidifica con ácido

clorhídrico y el ácido N-(2,6,7,8,9,9a-hexahidro-2-oxo-1H-benz[c,d]azulen-3-il)-oxámico se separa mediante filtración. P.F. del compuesto del título: 191-192°.

5 Los compuestos siguientes pueden producirse en forma análoga al ejemplo 6 a partir de los productos de partida correspondientes:

T A B L A 2

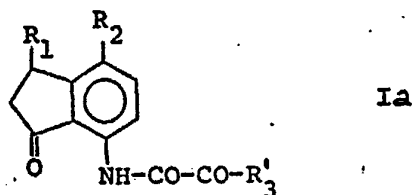
10	Ejemplo No.	R ₁	R ₂	R ₃	P.F.
	7		$-(\text{CH}_2)_3-$	OH	208 - 210°
	8	H	OCH ₃	OH	221 - 223°
	9	n-C ₃ H ₇	Cl	OH	

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.

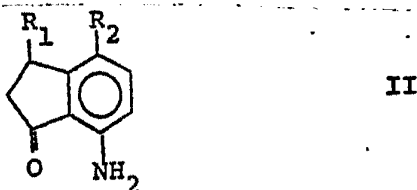
15,

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados del ácido oxámico, de fórmula Ia,



5 en donde R_1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, R_2 es cloro o un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o R_1 y R_2 , juntas, son un radical $-(CH_2)_m-$, m es 3 ó 4, y R_3' es un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque comprende hacer reaccionar compuestos de fórmula II,



10

con compuestos de fórmula III,



15 en donde R_4 es cloro, bromo, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o un radical fenoxi que puede estar sustituido facultativamente por cloro, bromo, alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

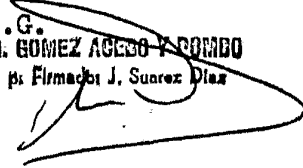
2.- Procedimiento para preparar derivados del ácido oxámico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

mle

Esta Memoria consta de 14 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 MAR. 1973

SANDOZ, A.G.
J. M. GÓMEZ ACEDO Y COMBES
P. P. Firmado J. Suarez Diaz



m/e