227075

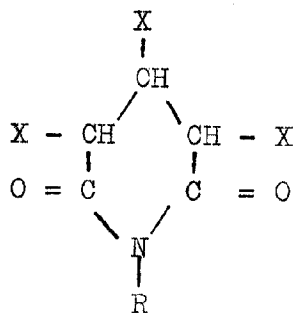
227075

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

de una Patente de Invención a nombre de: CHEMIE GRÜNENTHAL G.m.b.H., de nacionalidad alemana, domiciliada en STOLBERG IM RHEINLAND (Alemania); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMINO-PIPERIDINA-2.6-DIONAS

= = = = = = = = = = = = = = = = = = = =

Se ha descubierto que poséen excelentes propiedades terapeúticas las amino-piperidina-2.6-dionas de la siguiente fórmula



I.

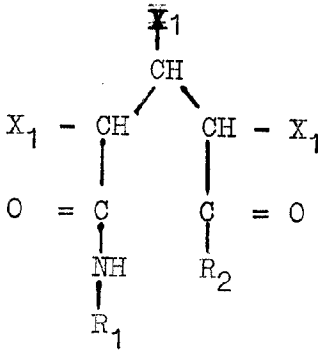
en la que R representa hidrógeno o un radical alifático conteniendo 1 - 5 atómos C, una de las X por lo menos representa el

227075

radical de una imida de ácido dicarboxílico y las otras X, hidrógeno o radicales alifáticos que contienen 1 - 5 atómos C. Las propiedades consisten en que dichos productos tienen una acción sedativa muy pronunciada. Según la dosificación se ha podido desarrollar en el animal de ensayo y en el hombre el sosiego o el sueño. Las dosis necesarias para esto se encuentran en el orden de magnitud de los soporíferos de acción enérgica, por ejemplo los derivados del ácido barbitúrico. Pero a diferencia de éstos las nuevas sustancias son extraordinariamente atóxicas de manera que no se logra propinar al animal de ensayo una cantidad que pueda producir la muerte de dicho animal por la acción del medicamento. Los productos pueden por tanto adoptarse para el tratamiento de la llamada distonía vegetativa con buen resultado. Además las sustancias tienen una cierta acción espasmolítica, esto es anticonvulsiva. También rebajan claramente el metabolismo básico. Las sustancias no poséen acciones de parálisis periférica análogas al curarse. Las combinaciones desarrollan su plena actividad tanto por vía parenteral como oral.

Con preferencia se deben preparar las combinaciones de la fórmula anterior en las que el radical de la imida del ácido dicarboxílico se encuentre en posición 3 y se derive del ácido ftálico o del ácido succínico.

Los productos de la fórmula 1 pueden prepararse calentando a temperatura elevada una combinación de la siguiente fórmula



II.

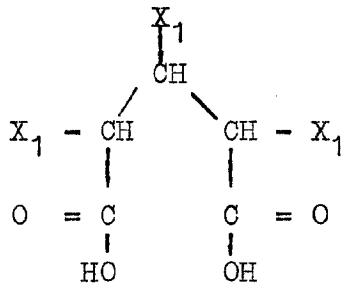
en que por lo menos un X_1 representa el radical de una imida de ácido dicarboxílico o un sustituyente convertible en ella, las otras X_1 representan hidrógeno o radicales alifáticos conteniendo 1 - 5 átomos C, R_1 hidrógeno o un radical alifático conteniendo 1 - 5 átomos C y R_2 un radical reaccionable con el átomo de hidrógeno del grupo NH, como un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo esterificado, un átomo de halógeno o un grupo amino dado el caso sustituido,

continuando el caldeo hasta que se cierre el anillo con separación de la combinación H - R_2 y luego el sustituyente X_1 se convierte dado el caso en el radical de la imida del ácido dicarboxílico.

Según la naturaleza del sustituyente R_2 se efectua el cierre del anillo con separación por ejemplo de agua, alcohol, ácido halogenhídrico, amoniaco o una amina. El cierre del anillo puede favorecerse empleando medios que faciliten la separación de la combinación H - R_2.

Como sustituyentes que posteriormente se pueden convertir en el resto de una imida de ácido carboxílico, pueden servir por ejemplo los átomos de halógeno y el grupo nitro. Conviene evitar todo grupo amino libre en esta fase del procedimiento, pues de lo contrario existe el peligro de que dicho grupo amino conduzca a reacciones secundarias desagradables. De modo general es conveniente introducir el radical de la imida del ácido dicarboxílico antes de la fase de cierre del anillo.

Los productos de partida de la fórmula 2 pueden también obtenerse por métodos conocidos partiendo de la ácidos de la fórmula general



III.

en que X_1 tiene el mismo significado que en la fórmula II o también pueden obtenerse de los derivados funcionales o de los anhídridos ácidos, ésteres ácidos o halogenuros ácidos de las combinaciones anteriores.

Según una forma preferida de ejecución del procedimiento del presente invento la obtención de los productos de partida de la fórmula II y la fase de cierre del anillo se realiza en una fase única, calentando a temperatura elevada un ácido de la fórmula III o un derivado funcional de uno de estos ácidos con una combinación de la fórmula general

$$R - NH_2 \qquad \text{IV.}$$

en que R es hidrógeno o un radical alifático que contiene 1 - 5 átomos C, hasta que se logre el cierre del anillo. Cuando se quieren obtener combinaciones de la fórmula I, en las que R representa hidrógeno, se emplea amoniaco como combinación de la fórmula IV, mientras que se utilizarán las correspondientes aminas primarias cuando se quieran preparar combinaciones de la fórmula I, en las que R representa un radical alifático conteniendo 1 - 5 átomos C.

En lugar de las combinaciones de la fórmula IV pueden también emplearse otras combinaciones que en las condiciones momentáneas

de la reacción puedan formar una combinación de la fórmula IV. Por ejemplo en lugar de amoniaco o de aminas pueden emplearse combinaciones como úrea, tioúrea o sus productos de sustitución, derivados de la guanidina, derivados de la cianamida o sales amónicas o sales amínicas.

Con especial ventaja pueden emplearse las combinaciones de la serie del ácido glutamínico como componentes de partida para el presente procedimiento. También aquí en lugar del ácido glutamínico pueden emplearse sus derivados funcionales como los anhídridos ácidos, halogenuros ácidos, ésteres ácidos o amidas ácidas. El grupo amino libre contenido en el ácido glutamínico se sustituye o protege preferentemente antes de la reacción de cierre del anillo. Con preferencia el radical del ácido dicarboxílico se introduce en el grupo amino del ácido glutamínico antes de la reacción para cierre del anillo.

La temperatura de reacción y el tiempo de la misma se regulan según los componentes monentáneos de partida. Puntos de referencia para ésto se obtendrán de los siguientes ejemplos, cuyos datos pueden adaptarse sin dificultad a otros componentes de partida.

Siempre que los productos finales contienen un grupo básico, se los puede convertir en sales de ácidos orgánicos o inorgánicos.

Ejemplo 1

27,7 g de ácido N-ftalil-glutamínico se funden con 66 g de monoetilamina hasta que termine la separación de agua. El producto de la reacción se recristaliza en disolventes orgánicos como alcohol. La DL_{50} (dosis letalis en 50 % de los casos) es superior a 120 mg por 20 g de ratón, mientras que la Dc_{50} (dosis curativa en 50 % de los casos) se encuentra en 10 mg por 20 g de ratón.

Ejemplo 2

28,5 g del éster dietílico del ácido N-succinil-glutamínico se

funden con 70 g de propilamina hasta que termina la separación de alcohol. El producto obtenido se purifica por cristalización como en el ejemplo 1.

Ejemplo 3

26 g de anhídrido del ácido N-ftalilglutamínico se funden con 12,0 g de úrea en baño de aceite a 170 - 180° hasta que se termina la reacción, lo que requiere unos 20 minutos. Con un desarrollo enérgico de anhídrido carbónico y amoniaco tiene lugar la transformación. Después de enfriar se recristaliza fraccionando en alcohol al 95 %, pudiendo la primera fracción contener derivados del ácido ftálico. La purificación del producto se realiza sin embargo preferentemente disolviendo la mezcla de reacción en dimetilformamida y precipitando con agua de esta disolución el producto perseguido. El producto precipitado se lava con acetona y luego se vuelve a recristalizar en éter etilenoglicolmonoetílico. El producto perseguido funde a 269 - 271°. La sustancia es soluble en alcohol caliente, en dimetilformamida y malamente soluble en acetona; también se disuelve en lejías fuertes poseyendo un color amarillento las disoluciones obtenidas.

Ejemplo 4

En 13,0 g de anhídrido fundido del ácido N-ftalilglutamínico puesto en un recipiente ligeramente cerrado, se introduce a 180° gas amoniaco seco, regulando el proceso de modo que se separe por destilación el agua formada. De la mezcla de reacción se sublima simultáneamente una sustancia blanca. La masa fundida se trabaja después de enfriada, como en el ejemplo 3. Punto fusión, 269 - 271°.

Ejemplo 5

En ácido ftalilglutamínico puesto en un autoclave se introduce gas amoniaco y se calienta durante breve tiempo a unos 100°, con lo

cual puede aislarse la 3-aminoftalil-2,6-dioxo-piperidina. Se recristaliza fraccionadamente en alcohol al 95 % y funde a 269 - 271°.

Ejemplo 6

13,0 g de anhidrido del ácido ftalilglutamínico y 6,0 g de úrea se calientan en el baño de aceite hasta ebullición durante 4 horas en 75 cm^3 de xilol absoluto. Con desprendimiento de amoniaco y de anhídrido carbónico tiene lugar la formación de un sublimado. Luego el xilol se separa por destilación al vacío y el resíduo se recristaliza fraccionadamente en alcohol de 95 %. Junto con un poco de ftalimida y ftalilglutamina se obtiene la imida perseguida del ácido N_3-ftalilglutamínico con punto de fusión 269 - 271°.

Ejemplo 7

Se procede como en el ejemplo 6, pero en lugar del anhídrido del ácido ftalil-glutamínico se emplean 14,0 g del ácido ftalil-glutamínico.

Ejemplo 8

Se procede como en el ejemplo 6, pero en lugar de la úrea se emplean 7,6 g de tioúrea.

Ejemplo 9

Se procede como en el ejemplo 8 empleando 14,0 g de ácido ftalil-glutamínico en lugar del anhídrido del ácido ftalil-glutamínico.

Ejemplo 10

65 g de anhídrido del ácido N-ftalil-glutamínico y 8 g de úrea se calientan en el autoclave a 170 - 180° y se mantienen a esta temperatura durante 10 - 15 minutos. Se deja enfriar un poco y se trabaja como se ha descrito en el ejemplo 3.

Ejemplo 11

Una mezcla de 26 g de anhídrido del ácido N-ftalilglutamínico y 6 g de cloruro amónico se calienta a 180° durante 15 minutos, se sube luego la temperatura a 200 - 210° se mantiene esta temperatura durante unos 10 minutos, esto es hasta que casi ya no se pone en libertad más ácido clorhídrico. Después de enfriar a unos 150° se recoge la mezcla de reacción en dimetilformamida y de esta disolución se aisla el producto perseguido como se ha descrito en el ejemplo 3.

Ejemplo 12

13 g de anhidrido del ácido N-ftalilglutamínico y 5 g de carbonato de guanidina se funden a 215° de temperatura en el baño, hasta que la masa fundida se solidifique. Después de enfriar se recristaliza la mezcla de reacción en una mezcla de metanol y etanol.

Ejemplo 13

26 g de anhídrido del ácido N-ftalilglutamínico y 7,5 g de hidrocloruro de metilamina se mezclan bien y luego se calientan durante unos 30 minutos a 180 - 185°. Después de enfriar se recristaliza la mezcla de reacción en metanol al 95 %.

Punto de fusión: 157 - 158°.

Ejemplo 14

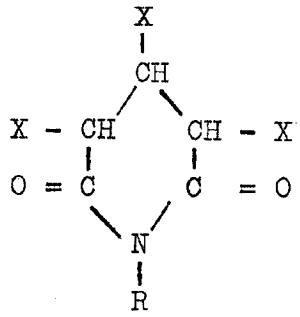
26 g de anhídrido del ácido N-ftalilglutamínico se calientan poco a poco a 180° con 10 g de hidrocloruro de alilamina y se mantienen a esta temperatura durante 10 - 15 minutos. La masa fundida enfriada se recristaliza en acetona absoluta.

227075

- . N O T A . -

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

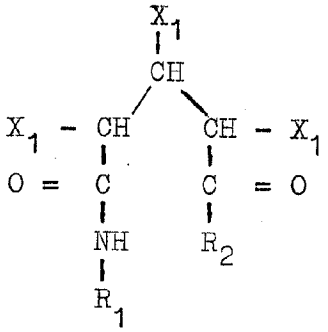
1.- Procedimiento para la obtención de amino-piperidina-2.6-dionas de la fórmula general



I.

en que R representa hidrógeno o un radical alifático conteniendo 1 - 5 átomos C, por lo menos una X representa el radical de una imida del ácido dicarboxílico y las otras X, hidrógeno o radicales alifáticos conteniendo 1 - 5 átomos C,

caracterizado porque se calienta a temperatura elevada, dado el caso bajo presión aumentada, una combinación de la fórmula general siguiente



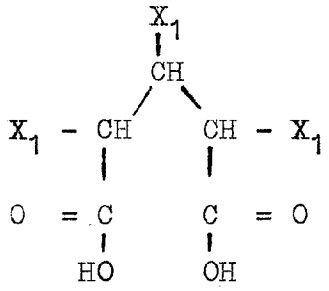
II.

en que por lo menos una X_1 representa el radical de una imida de ácido dicarboxílico o un sustituyente convertible en ella, las otras X_1 representan hidrógeno o radicales alifáticos conteniendo 1 - 5 átomos C, R_1 hidrógeno o un radical alifático conteniendo 1 - 5 átomos C y R_2 un radical reaccionable con el átomo de hidrógeno del grupo NH, como hidroxilo o hidroxilo esterificado, un átomo de halógeno o un grupo amino dado el caso sustituido,

continuando el caldeo hasta que se realiza el cierre del anillo con separación de la combinación H - R_2 y luego el sustituyente X_1 se convierte dado el caso en el radical de la imida del ácido dicarboxílico.

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque el radical de la imida del ácido dicarbóxilico se introduce antes del cierre del anillo.

3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizado porque se calienta a temperatura elevada, dado el caso bajo presión aumentada, hasta que se realiza el cierre del anillo, una combinación de la fórmula general



III.

en que por lo menos unas X_1 representa el radical de una imida del ácido dicarboxílico o un sustituyente transformable en ella, las otras X_1 representan hidrógeno o radicales alifáticos conteniendo 1 - 5 átomos C, o un derivado funcional de esta combinación con una combinación de la fórmula general

$$R - NH_2 \qquad \text{IV.}$$

en que R representa hidrógeno o un radical alifático conteniendo 1 - 5 átomos C o con otra combinación que en las condiciones de la reacción puede formar una combinación de la fórmula general $R - NH_2$.

4.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 3, caracterizado porque se calienta a temperaturas algo elevadas el ácido N-ftalil o el N-succinil-glutamínico o un derivado funcional de estos ácidos con amoniaco o una amina primaria conteniendo un

radical alifático con 1 - 5 átomos C o con una combinación que en las condiciones de la reacción forma amoniaco o una amina de las indicadas.

5.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMINO-PIPERIDINA-

270 2.6-DIONAS.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 3 de Marzo de 1.956.

ANTONIO FERNANDEZ PASCUAL
P. P.