



3

227075

22 70 75

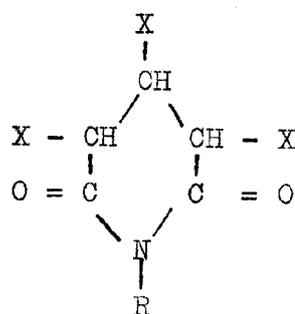
MEMORIA DESCRIPTIVA

de una Patente de Invención a nombre de:  
CHEMIE GRÜNENTHAL G.m.b.H., de nacionali-  
dad 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 tera-  
peúáticas las amino-piperidina-2.6-dionas de la siguiente fórmula

5



I.

10 en la que R representa hidrógeno o un radical alifático conte-  
niendo 1 - 5 átomos C, una de las X por lo menos representa el

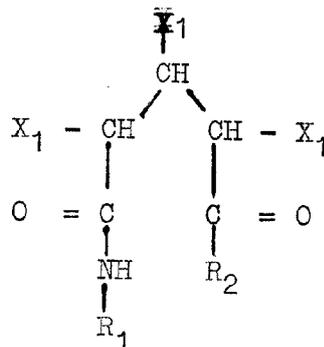


22 70 75

radical de una imida de ácido dicarboxílico y las otras X, hidrógeno o radicales alifáticos que contienen 1 - 5 átomos 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 poseen 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.



22 70 75

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,

45

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.

50

Según la naturaleza del sustituyente  $R_2$  se efectúa 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 -  $R_2$ .

55

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.

60

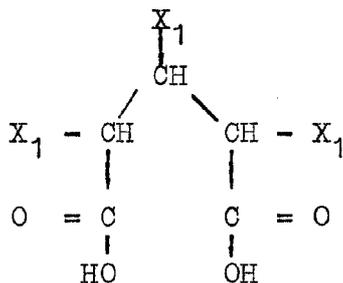
65

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



22 70 75

70



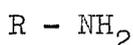
III.

75

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.

80

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



IV.

85

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.

90

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



95 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, tiúrea o sus productos de sustitución, derivados de la guanidina, derivados de la cianamida o sales amónicas o sales amínicas.

100 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. 105 Con preferencia el radical del ácido dicarboxílico se introduce en el grupo amino del ácido glutamínico antes de la reacción para cierre del anillo.

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

115 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 D<sub>150</sub> (dosis letalis en 50 % de los casos) es superior 120 a 120 mg por 20 g de ratón, mientras que la D<sub>50</sub> (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



125 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

130 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 135 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 140 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

145 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 150 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



155 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 anhídrido del ácido ftalilglutamínico y 6,0 g de  
160 úrea se calientan en el baño de aceite hasta ebullición durante  
4 horas en 75 cm<sup>3</sup> de xilol absoluto. Con desprendimiento de amon-  
niaco y de anhídrido carbónico tiene lugar la formación de un  
sublimado. Luego el xilol se separa por destilación al vacío y el  
residuo se recristaliza fraccionadamente en alcohol de 95 %. Junto  
con un poco de ftalimida y ftalilglutamina se obtiene la imida  
165 perseguida del ácido N<sub>3</sub>-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-  
170 glutamínico.

Ejemplo 8

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

Ejemplo 9

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

Ejemplo 10

65 g de anhídrido del ácido N-ftalil-glutamínico y 8 g de  
180 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.



22 70 75

Ejemplo 11

Una mezcla de 26 g de anhídrido del ácido N-ftalilglutamí-  
185 nico y 6 g de cloruro amónico se calienta a  $180^{\circ}$  durante 15  
minutos, se sube luego la temperatura a  $200 - 210^{\circ}$  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  $150^{\circ}$  se recoge la mezcla de reacción en dimetil-  
190 formamida y de esta disolución se aísla el producto perseguido  
como se ha descrito en el ejemplo 3.

Ejemplo 12

13 g de anhídrido del ácido N-ftalilglutamínico y 5 g de  
carbonato de guanidina se funden a  $215^{\circ}$  de temperatura en el  
195 baño, hasta que la masa fundida se solidifique. Después de en-  
friar 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  
200 de hidrocloreuro de metilamina se mezclan bien y luego se ca-  
lientan durante unos 30 minutos a  $180 - 185^{\circ}$ . Después de enfriar  
se recristaliza la mezcla de reacción en metanol al 95 %.

Punto de fusión:  $157 - 158^{\circ}$ .

Ejemplo 14

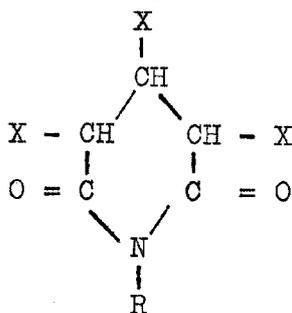
205 26 g de anhídrido del ácido N-ftalilglutamínico se calien-  
tan poco a poco a  $180^{\circ}$  con 10 g de hidrocloreuro de alilamina  
y se mantienen a esta temperatura durante 10 - 15 minutos.  
La masa fundida enfriada se recristaliza en acetona absoluta.



- . N O T A . -

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

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



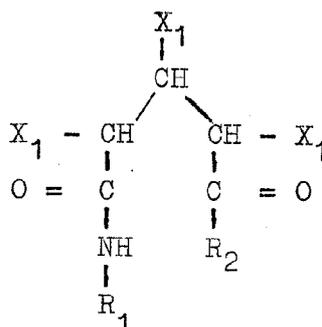
I.

215

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,

220

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



II.

225

en que por lo menos una X<sub>1</sub> representa el radical de una imida de ácido dicarboxílico o un sustituyente convertible en ella, las otras X<sub>1</sub> representan hidrógeno o radicales alifáticos conteniendo 1 - 5 átomos C, R<sub>1</sub> hidrógeno o un radical alifático conteniendo 1 - 5 átomos C y R<sub>2</sub> 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,

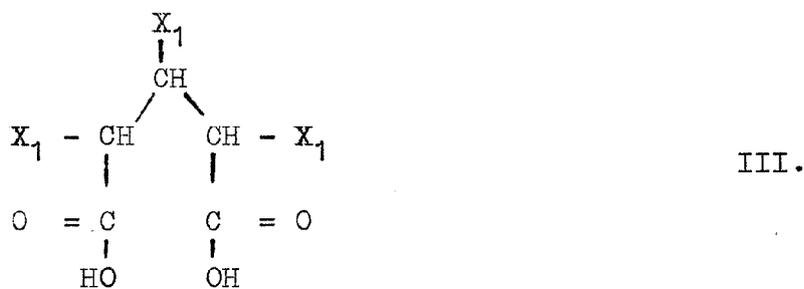
235



continuando el caldeo hasta que se realiza el cierre del anillo con separación de la combinación H - R<sub>2</sub> y luego el sustituyente X<sub>1</sub> se convierte dado el caso en el radical de la imida del ácido dicarboxílico.

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

245 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



250

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



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<sub>2</sub>.

260 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

265



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 PASQUA  
T. P.