

423695



PATENTE DE INVENCION

Case 2111. 37/KU/MK.

323695

Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la producción
de derivados de spiro-succinimida".

==.==.==.==.==.==

Solicitante. SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en:
Basilea, Suiza.

==.==.==.==.==.==

La presente invención se relaciona con nuevos derivados de spiro-succinimida y con un procedimiento para su producción.

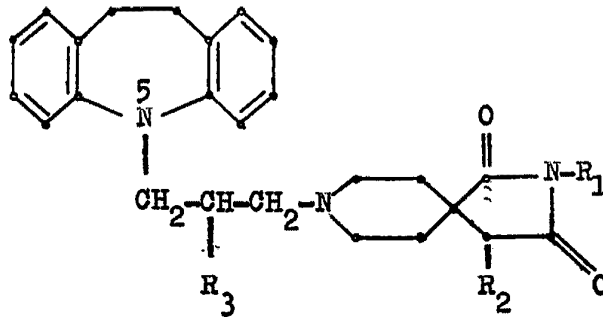
La presente invención proporciona derivados
5. de spiro-succinimida de 10,11-dihidro-5H-dibenzo [b,f]

323695

- 2 -



acepina de fórmula I,



I

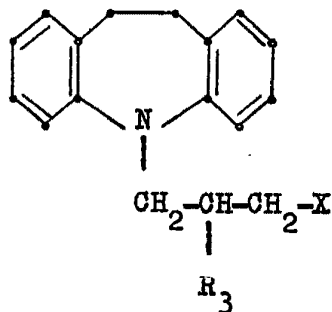
en la que R_1 significa un radical alquilo o aralquilo inferior,

5. R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior, y

R_3 significa un átomo de hidrógeno o el radical metilo, y sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos.

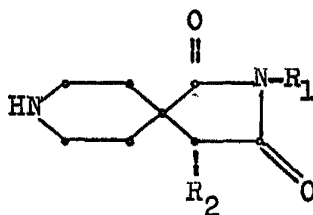
10. La palabra "inferior" tal como se usa aquí cuando se refiere a los radicales alquilo designa tales radicales que contengan de 1 a 4 átomos de carbono, y cuando se usa para calificar los radicales aralquilo designa radicales aralquilo que contengan de 7 a 10 átomos de carbono.

15. La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se calienta un compuesto de fórmula II,



II

5. en la que R_3 tiene el significado arriba indicado, y X significa el radical ácido de un éster reactivo, en presencia de un agente ligador de ácidos con una 2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-diona de fórmula III,



III

10. en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, y, cuando se requiere una sal de adición de ácido, se hace reaccionar la base resultante con un ácido inorgánico u orgánico.

La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un disolvente.

15. En los compuestos de fórmula II, X puede, por ejemplo, significar un átomo de cloro, bromo o yodo, o un radical alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi o alcarilsulfoniloxi.

Un método específico para producir los compuestos de fórmula I es como sigue: Se calienta hasta

323695



- 4 -

- 120-220°C en un tubo bomba durante varias horas un compuesto de fórmula II, por ejemplo 5-(3-cloropropil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,f*]acepina, juntamente con una diazaspiro[4,5]decan-1,3-diona de fórmula III en un disolvente orgánico absoluto, preferentemente tolueno absoluto o xileno absoluto. Puede usarse como agente ligador de ácidos, por ejemplo, un exceso del compuesto de fórmula III u otra base orgánica terciaria. El producto final resultante puede ser aislado de la mezcla de la reacción en forma de por sí conocida y purificado mediante cristalización de la base o una de sus sales.
- 5.
- 10.

- Los compuestos de fórmula I son compuestos básicos; con ácidos inorgánicos u orgánicos forman sales relativamente estables que son cristalinas a temperatura ambiente. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, malónico, succínico, fumárico, maleico, tartárico, málico, hexahidrobenczoico, metanosulfónico y *p*-toluenosulfónico.
- 15.
- 20.

- Los compuestos de fórmula I poseen valiosas propiedades farmacodinámicas y tienen una toxicidad baja. En ensayos efectuados con animales hipertónicos exhiben un pronunciado efecto de reducción de la presión sanguínea, sin ejercer una influencia importante sobre la presión sanguínea de los animales normotónicos. Además tienen las propiedades características de los antideprimentes, ya que inhiben la ptosis y la catalepsia producidas por la tetrabenacina y refuerzan los efectos pro-
- 25.
- 30.



- ducidos por la adrenalina, la noreadrenalina y la serotonina. Cuando se aplican en dosis elevadas tienen un efecto adrenolítico. En comparación con estos efectos, las propiedades sedativo/neurolepticas no son pronunciadas. Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmula I está indicado en la medicina interna para el tratamiento de la hipertensión y en la psiquiatría para el tratamiento de enfermedades psicóticas, especialmente condiciones de depresión, neurosis y desórdenes psicósomáticos. Se aplican preferentemente en la forma de sus sales hidrosolubles, fisiológicamente aceptables. Una dosificación diaria de promedio adecuada de los compuestos de fórmula I es de 10 a 200 mg.
- 5.
- 10.
15. Los compuestos de fórmula I pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo, en forma entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:
- 20.
25. para tabletas y grageas: lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
- para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.
30. Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edul-

- 6 - 323695



corantes y colorantes y/o aromatizantes.

La presente invención, por lo tanto, proporciona además composiciones farmacéuticas que contengan además de un soporte fisiológicamente aceptable un compuesto de fórmula I y/o una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable del mismo.

5.

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

10.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado. Los puntos de fusión son sin corregir.

EJEMPLO 1: 5-3-(2-metil-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro

4,5decan-8-il)-propil-10,11-dihidro-

15.

5H-dibenzob,facepina.

Se calienta hasta 170° en un tubo bomba durante 48 horas una solución de 2,71 g de 5-(3-cloropropil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo-b,facepina

20.

(producida por reacción de 10,11-dihidro-5H-dibenzo b,facepina con amida sódica y 1-bromo-3-cloropropano) y 4,55 g de 2-metil-2,8-diazaspiro 4,5decan-1,3-diona (P.F. 67°) en 50 cc de tolueno. Luego se separa el precipitado resultante del contenido del tubo por filtración y se extrae el filtrado 4 veces

25.

con un total de 200 cc de una solución al 10% de ácido tartárico. Los extractos de ácido combinados se alcalinizan fuertemente con una solución al 40% de hidróxido potásico y la base precipitada se extrae con cloruro metilénico. Después de secar los extrac-



- tos combinados sobre sulfato sódico y de evaporar el disolvente a presión reducida, se disuelve el residuo viscoso en etanol y se añade a la solución una solución etanólica de la cantidad calculada de ácido fumárico. Luego se concentra la solución hasta un volumen de aproximadamente 40 cc y se cristaliza dejando reposar en un refrigerador. Se obtiene el fumarato ácido de 5- Δ^3 -(2-metil-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro $\Delta^4,5$ -decan-8-il)-propil Δ^7 -10,11-dihidro-5H-dibenzo $\Delta^{b,f}$ acepina puro con un P.F. de 218-219^o (ligera descomposición).

EJEMPLO 2: 5- Δ^3 -(2,4-dimetil-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro $\Delta^4,5$ -decan-8-il)-propil Δ^7 -10,11-dihidro-5H-dibenzo $\Delta^{b,f}$ acepina.

15. Se calienta hasta 170^o en un tubo bomba durante 48 horas y seguidamente hasta 200^o durante otras 18 horas una solución de 12,7 g de 5-(3-cloropropil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo $\Delta^{b,f}$ acepina y 20,2 g de 2,4-dimetil-2,8-diazaspiro $\Delta^4,5$ -decan-1,3-diona en 50 cc de xileno. Se separa el precipitado resultante por filtración, se diluye el filtrado con 150 cc de benceno y se sacude con agua hasta que se obtiene una reacción neutra. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a presión reducida y 50-70^o. Se disuelve el residuo viscoso resultante en acetona y se añade una solución etanólica de cloruro de hidrógeno hasta que se obtiene una reacción ácida. Después de evaporar el disolvente se recristaliza el residuo una vez en acetona

323695



- 8 -

5. y otra vez en una mezcla de metanol, acetona y éter. Se obtiene el hidrocloreuro de 5- \square 3-(2,4-dimetil-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro \square 4,5 \square decan-8-il-propil \square 7-10,11-dihidro-5H-dibenzo \square b,f \square acepina puro con un P.F. de 228-230° (descomp.)

EJEMPLO 3: 5- \square 3-(2-bencil-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro
 \square 4,5 \square decan-8-il)-propil \square 7-10,11-dihidro-
5H-dibenzo \square b,f \square acepina.

10. Se calienta hasta 170° en un tubo bomba durante 48 horas una solución de 7,6 g de 5-(3-cloropropil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo- \square b,f \square acepina y 14,4 g de 2-bencil-2,8-diazaspiro \square 4,5 \square decan-1,3-diona en 40 cc de xileno. Se diluye el contenido del tubo con 150 cc de benceno, se sacude la solución con agua,
15. se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a presión reducida y 50-70°. Con el fin de separar los materiales iniciales no convertidos, se fracciona el residuo en un alto vacío. Después de separar las porciones que destilan
20. a 130-160°/10⁻³ mm de Hg, se cromatografía el residuo de la destilación sobre óxido aluminico. Se eluye primero con una mezcla de benceno y éter de petróleo (1:1) y luego con benceno. El residuo que queda después de la evaporación del producto de elución
25. de benceno se disuelve en acetona y se añade al mismo una solución etanólica de la cantidad calculada de ácido fumárico. Se evapora hasta sequedad a presión reducida y se recristaliza el residuo en acetona/éter. El fumarato ácido de 5- \square 3-(2-bencil-1,3-dioxo-2,8-



diazaspiro[4,5]decan-8-il)-propil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]acepina puro tiene un P.F. de 112-115° (descomp.).

EJEMPLO 4: 5-[3-(2-etil-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro

5.

[4,5]decan-8-il)-propil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]acepina.

- Se calienta hasta 170° en un tubo bomba durante 48 horas una mezcla de 11,9 g de 5-(3-cloropropil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]acepina y 18,9 g de 2-etil-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-diona en 40 cc de xileno. Se diluye el contenido del tubo con 200 cc de benceno y se sacude la solución con agua hasta que se obtiene una reacción neutra. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora a presión reducida y 50-70°. Se disuelve el residuo resultante en acetona y se añade al mismo una solución etanólica de la cantidad calculada de ácido fumárico. Se separa el fumarato bruto por filtración y se recristaliza varias veces en acetato etílico.
15. El fumarato ácido de 5-[3-(2-etil-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)-propil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]acepina puro tiene un P.F. de 184-186°.

EJEMPLO 5: Ejemplo de una preparación medicinal:

25.

tabletas.

para cada tableta

Fumarato ácido de 5-[3-(2-metil-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)-

323695



para cada tableta

	-propil-10,11-dihidro-5H-	
	dibenzo[<i>b,f</i>]acepina (com-	
	puesto del Ejemplo 1)	0.0294 g x)
5.	Aceite de dimetil-silicona	0.0005 g
	Estearato de magnesio	0.0010 g
	Glicol polietilénico 6000	0.0015 g
	Pirrolidona polivinílica	0.0040 g
	Talco	0.0050 g
10.	Almidón de maiz	0.010 g
	Lactosa	0.1486 g
		<hr/>
		0.200 g

x)

Corresponde a 0,025 g de la base libre.

15. Se mezcla el compuesto activo con el estearato magnésico, el glicol polietilénico 6000, la pirrolidona polivinílica, el talco, el almidón de maiz y la lactosa. Se granula la mezcla resultante con el aceite de dimetil-silicona suspendido en agua y el granulado seco y molido se comprime en tabletas.
20. 100 g de la masa de tabletas proporcionan teóricamente 500 tabletas, pesando cada una 0,2 g y conteniendo 25 mg del compuesto activo.

N O T A

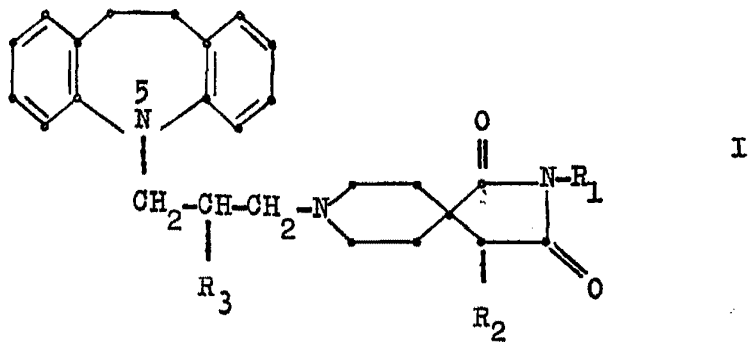
25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento
30. se refiere a dos solicitudes de patente presentadas



en Suiza con fechas y números siguientes: 3 de marzo de 1965, nº 2945/65 y 26 de octubre de 1965, nº 14758/65, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en

5. vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE SPIRO-SUCCINIMIDA"; caracterizándose por lo siguiente:

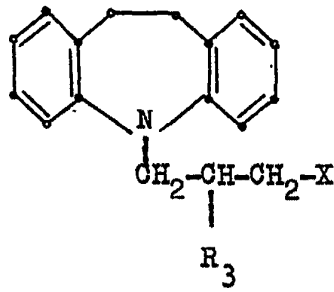
10. 1ª.- Procedimiento para la producción de derivados de spiro-succinimida de 10,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,f*]acepina de fórmula I,



15. en la que R_1 significa un radical alquilo o aralquilo inferior, R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior, y R_3 significa un átomo de hidrógeno o el radical metilo, caracterizado porque se calienta hasta 120-220°C, un compuesto de fórmula II,

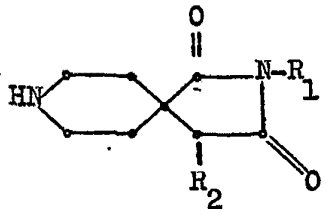
323695

- 12 -



II

en la que R_3 tiene el significado arriba indicado, y X significa el radical ácido de un éster reactivo, en presencia de un agente ligador de ácidos con una 2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-diona de fórmula III,



III

5. en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados.

2º.- "Procedimiento para la producción de derivados de spiro-succinimida"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

10. Esta memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 1 MAR. 1966

SANDOZ, A.G.-

J. GÓMEZ ACEBO Y MODEY
P. p. Firmado: F. Hernández Ruiz