

329.344



1968

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS ARIL-ALQUIL-
-CETONAS BASICAS SUBSTITUIDAS", a favor de la firma suiza,
J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

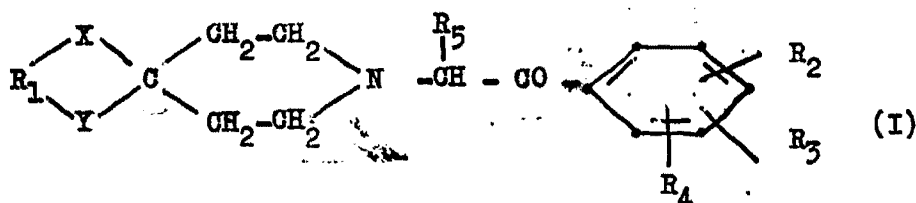
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedi-
miento para la preparación de nuevas aril-alquil-cetonas bási-
cas substituidas con propiedades valiosas farmacológicamente.

5. Se ha encontrado, sorprendentemente, que las
nuevas aril-alquil-cetonas básicas substituidas de la fórmula
general I

22 OCT 1951



y en la que

X e Y significan, independientemente entre si, oxígeno o azufre,

5. R_1 significa un radical hidrocarburo bivalente con 2 - 11 átomos de carbono, que liga X e Y sobre 2 - 4 átomos de carbono y en el que ambos átomos de carbono de posición extremo no llevan enlaces insaturados,

10. R_2 , R_3 y R_4 significan, independientemente entre si, hidrógeno, radicales alquílicos o alcoxi inferiores o átomos de cloro, y R_2 y R_3 juntas, significan al lado del hidrógeno como R_4 , asimismo el radical metilendioxi, y

R_5 significa hidrógeno, el radical metílico o etílico,

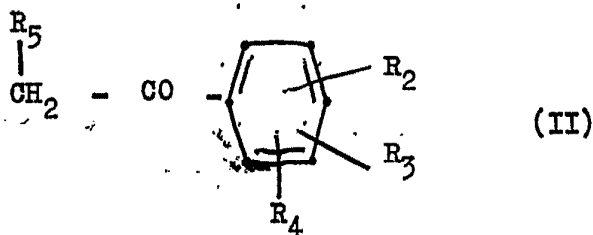
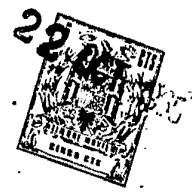
15. y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, ejercen acciones relajantes musculares, analgésicas e inhibidoras del apetito y son apropiadas en especial para el tratamiento de estados de tensión y excitación de orígenes dife-



rentes así como también para calmar y eliminar dolores. En especial es evidente la acción analgésica en los compuestos en los que por lo menos uno de los símbolos X e Y significa azufre.

5. En los compuestos de la fórmula general I y en los materiales de partida correspondientes, citados más adelante, el radical hidrocarburo R_1 bivalente es, por ejemplo, el radical etilénico, propilénico, 1,2-dimetil-etilénico, trimetilénico, 1-metil-trimetilénico, 2-metil-trimetilénico, 10. 1,3-dimetil-trimetilénico, 2,2-dimetil-trimetilénico, 2,2-dietil-trimetilénico, tetrametilénico, 1,4-dimetil-tetrametilénico, 2-butilénico, 2,2-etilen-trimetilénico, 2,2-pentameten-trimetilénico, 1-bencil-etilénico, 2-fenil-trimetilénico, 2-metil-2-fenil-trimetilénico, 2-etil-2-fenil-trimetilénico, 15. nico, cis-1,2-ciclohexilénico o bien o-xililénico. R_2 , R_3 y R_4 son, como radicales alquílicos o alcoxi inferiores, por ejemplo radicales metílico, metoxi o etoxi; sin embargo, R_2 junto con hidrógeno, el grupo metílico o metoxi como R_3 e hidrógeno como R_4 puede especialmente ser, por ejemplo, asimis- 20. mo un radical etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, tercibutílico, n-propoxi, isopropoxi o n-butoxi.

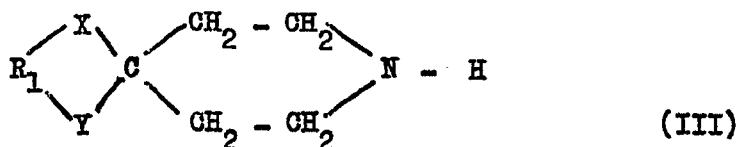
Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I se hace reaccionar entre sí un compuesto de la fórmula general II,



en la que

R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

una sal de ácido mineral de un compuesto de la fórmula general III,



en la que

X , Y y R_1 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

10. y formaldehído. La reacción puede efectuarse bajo las condiciones usuales de la reacción de Mannich, por ejemplo mediante ebullición de dosis equimolares de una cetona de la fórmula general II, del clorhidrato de un compuesto de la fórmula general III y formaldehído, por ejemplo en forma de para-



formaldehído, en etanol. Como materiales de partida de la fórmula general II pueden entrar en consideración acetofenona, propiofenona y butirofenona, así como sus productos de sustitución, que están sustituidos correspondientemente a la definición de R_2 , R_3 y R_4 .

Algunos materiales de partida de la fórmula general II, como el 1,3-dioxa-8-azaespiro/4,5/decano y el 1,5-dioxa-9-azaespiro/5,5/undecano, son ya conocidos, y otros compuestos análogos a los conocidos partes del clorhidrato de 4,4-dihidroxi-piperidina (hidrato del clorhidrato de 4-piperidona) y los compuestos dihidroxi, hidroximercapto o bien dimercapto correspondientes. Cuando los últimos compuestos no son conocidos, se dejan preparar análogamente a los compuestos conocidos, por ejemplo mediante reducción de ésteres de ácido dicarboxílico o ésteres de ácido mercáptico correspondientes por medio de hidruro de litio y aluminio para llegar a los compuestos dihidroxi o bien hidroximercapto y, en caso deseado transformación en compuestos dimercapto correspondientes sobre los compuestos dicloro o bien cloromercapto correspondientes.

Los compuestos obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención, de la fórmula general I, se transforman a continuación, en caso deseado y en la forma usual, en sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos. Por ejemplo, se trata una solución de un compuesto



de la fórmula general I en un disolvente, como metanol, etanol o éter dietílico con el ácido deseado como componente de sal o una solución del mismo y se separa la sal inmediatamente precipitada o tras adición de un segundo fluido orgánico, como por ejemplo éter dietílico, a metanol.

Para la utilización como medicamento pueden utilizarse, en lugar de las dosis libres, sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente, es decir sales con aquellos ácidos cuyos aniones, en las dosificaciones que entran en consideración, o bien no muestran acciones fisiológicas particulares o bien muestran acciones fisiológicas particulares deseables. Además, es ventajoso que las sales a utilizar como medicamentos, sean bien cristalizables y no sean o sean escasamente higroscópicas. Para la formación de sal con compuestos de la fórmula general I, pueden utilizarse por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maléico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico, el ácido embónico y el ácido naftalin-1,5-disulfónico.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I y sus sales, que se citan más adelante, se administran peroral,



rectal o parenteral. Las dosis diarias de las bases libres o sales no tóxicas de las mismas se hallan entre 1 y 100 mg para los pacientes adultos. Formas de dosificación unitarias apropiadas, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, 5. contienen de preferencia de 0,5 a 50 mg de un compuesto de la fórmula general I o de una sal no tóxica del mismo.

- Las formas de dosis unitarias para la utilización peroral contienen como materia activa de preferencia entre 0,1% y 90% de un compuesto de la fórmula general I o una 10. sal no tóxica del mismo. Para su preparación se combina la materia activa, por ejemplo, con vehículos sólidos, en forma pulverulenta, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones, como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, asimismo polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; 15. derivados de celulosa o gelatina, eventualmente bajo adición de lubricantes, como el estearato magnésico o el estearato cálcico, o polietilenglicoles (Carbowax) de pesos moleculares apropiados para formar tabletas o para núcleos de grageas. Estos últimos se recubren, por ejemplo, con soluciones 20. de azúcar concentradas, que pueden contener, por ejemplo, todavía goma arábica, talco y/o anhídrido titánico, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente fluidificables. A estos recubrimientos pueden adicionarse colorantes, por ejemplo para determinar 25. dosis de materia activa diferentes.

Como formas de dosis unitarias para la aplicación



- rectal pueden entrar en consideración, por ejemplo, supositorios que consten de una combinación de un compuesto de la fórmula general I o una sal apropiada del mismo con un substrato graso neutro, o también cápsulas rectales de gelatina
5. que contengan una combinación de la materia activa con polietilenglicoles (Carbowax) de peso molecular apropiado.

- Las ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular y asimismo intravenosa, contienen de preferencia una sal acuosoluble de un compuesto de la
10. fórmula general I, como materia activa, en una concentración de preferencia 0,5-5%, eventualmente junto con agentes de estabilización apropiados y sustancias tampón, en solución acuosa.

- Las recetas que siguen especifican más claramente la preparación de tabletas y grageas:
- 15.

- a) Se mezclan 10,0 g de materia activa, por ejemplo clorhidrato de 4-(2-metil-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-9-11)-4'-isopropil-butirolfenona, 30,0 g de lactosa y 5,0 g de ácido silícico altamente disperso, la mezcla se humedece
20. con una solución de 5,0 g de gelatina y 7,5 g de glicerina en gua destilada, y se granula por un tamiz. El granulado se seca, se tamiza y se mezcla cuidadosamente con 3,5 g de almidón de patata, 3,5 g de talco y 0,5 g de estearato magnésico. La mezcla se prensa para formar 1000 tabletas de
25. 65 mg de peso y 10 mg de contenido de materia activa, cada



una.

- b) Se mezclan 10,0 g de materia activa, por ejemplo clorhidrato de 4-(3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undec-9-il)-butirofenona, 15 g de lactosa y 20 g de almidón, se humedece la mezcla con una solución de 5,0 g de gelatina y 7,5 g de glicerina en agua destilada y se granula por un tamiz. Se seca el granulado, se tamiza y se mezcla cuidadosamente con 3,5 g de almidón de patata, 3,5 g de talco y 0,5 g de estearato magnésico. Se prensa la mezcla para formar núcleos de grageas. Estas se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 26,660 g de sacarosa cristalizada, 17,500 g de talco, 1,000 g de goma laca, 3,750 g de goma arábiga, 1,000 g de ácido salicílico altamente disperso y 0,090 g de colorante, y se seca. Las grageas obtenidas pesan, cada una, 115 mg y contienen, cada una, 10 mg de materia activa.

Los ejemplos siguientes especifican la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, no limitando sin embargo, en modo alguno, el ámbito de la invención. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

20. EJEMPLO 1

Una mezcla de 18 g (0,1 mol) de clorhidrato de 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano, 3,0 g (0,1 mol) de paraformaldehído y 15,0 g (0,1 mol) de 4'-cloro-acetofenona en 50 cc de etanol, se hierve a reflujo durante 4 horas. Con ello el



paraformaldehído se disuelve lentamente. Se destila a continuación el etanol en vacío, con lo que se separa por cristalización el clorhidrato de 4'-cloro-3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-propiofenona. Recristaliza en metanol-éter y luego funde, bajo descomposición, a 195°.

De manera análoga al Ejemplo anterior se obtienen:

- a) el clorhidrato de 3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-propiofenona, de punto de fusión 185°;
10. b) el clorhidrato de 3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-propiofenona, de punto de fusión 173-175°;
- c) el clorhidrato de 3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-4'-metilpropiofenona, de punto de fusión 162-163°;
- d) el clorhidrato de 3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-3',4'-dimetilpropiofenona, de punto de fusión 162-163°;
15. e) el clorhidrato de 3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-4'-isopropilpropiofenona;
- f) el clorhidrato de 3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-4'-tercibutilpropiofenona;
20. g) el clorhidrato de 3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-2',4'-dicloropropiofenona;
- h) el clorhidrato de 3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-3',4'-dicloropropiofenona;



- i) el clorhidrato de 3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-11)-4'-metoxipropiofenona;
- j) el clorhidrato de 3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-11)-3',4'-dimetoxipropiofenona;
- 5. k) el clorhidrato de 3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-11)-2',3',4'-trimetoxipropiofenona;
- l) el clorhidrato de 3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-11)-3',4'-metilendioxiopropiofenona;
- m) el clorhidrato de 3-(2-metil-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-11)-propiofenona;
- 10. n) el clorhidrato de 3-(1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undec-9-11)-propiofenona;
- o) el clorhidrato de 3-(2-metil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undec-9-11)-propiofenona;
- 15. p) el clorhidrato de 3-(3,3'-dietil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undec-9-11)-propiofenona;
- q) el clorhidrato de 3-(3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undec-9-11)propiofenona;
- r) el clorhidrato de 3-(3-metil-3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undec-9-11)-propiofenona;
- 20. s) el clorhidrato de 3-(7,12-dioxa-3-azaespiro[5.6]dodec-3-11)-4'-metil-propiofenona, de punto de fusión 187-189°;
- t) el clorhidrato de 3-(7,12-dioxa-3-azaespiro[5.6]dodec-3-11)-3',4'-dimetil-propiofenona, de punto de fusión



172-173°;

- u) el clorhidrato de 3-(7,12-dioxa-3-azaespiro[5.6]dodec-9-en-3-il)-propiofenona;
- v) el clorhidrato de 3-(5,12-dioxa-9-azadiespiro[2.2.5.2.7]-tridec-9-il)-propiofenona;
- w) el clorhidrato de 3-(7,16-dioxa-3-azadiespiro[5.2.5.2]-hexadec-3-il)-propiofenona;
- x) el clorhidrato de 3-(cis-hexahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidin-7-1'-il]-propiofenona;
- 10. y) el clorhidrato de 3-(1,5-dihidro-espiro[2,4-benzodioxepin-3,4'-piperidin-7-1'-il]-propiofenona.

EJEMPLO 2

Una mezcla de 21,2 g (0,1 mol) de clorhidrato de 1,4-ditia-8-azaespiro[4.5]decano, 3,0 g (0,1 mol) de paraformaldehído y 12,0 g de acetofenona, se hierve a reflujo, durante 4 horas, en 50 cc de etanol. Con ello se disuelve lentamente el paraformaldehído. Se destila a continuación el etanol bajo vacío, con lo que se separa por cristalización el clorhidrato de 3-(1,4-ditia-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-propiofenona. Recristaliza en metanol-éter, con punto de fusión 220°.

De manera análoga se obtienen:

- a) la 3-(1-oxa-4-tia-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-propiofe-



nona, y

b) la 3-(1,5-ditia-9-azaespiro[5.5]undec-9-il)-propiofe-
nona.

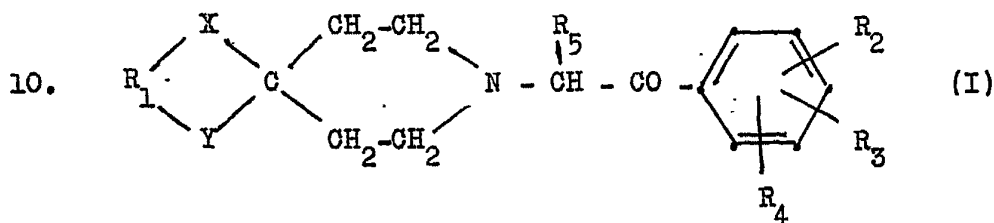
= . =



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de las solicitudes de patentes suizas núms. 10.444/65 del 26.7.65 y 8.670/65 del 15.6.66, existiendo en ellas unidad de invención.

1. Procedimiento para la preparación de nuevas aril-alquil-cetonas básicas substituidas de la fórmula general I,



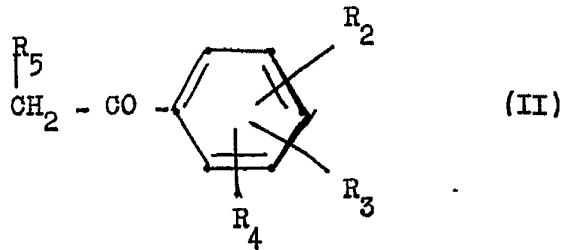
en la que

15. X e Y significan, independientemente entre si, oxígeno o azufre,
- R_1 significa un radical hidrocarburo bivalente con 2-11 átomos de carbono, que combina X e Y sobre 2-4 átomos de carbono, y no lleva en los dos átomos
20. de carbono en posición extrema enlaces insaturados,
- R_2 , R_3 y R_4 significan, independientemente entre si, hidrógeno, radicales alquílicos o alcoxi inferiores o éto-

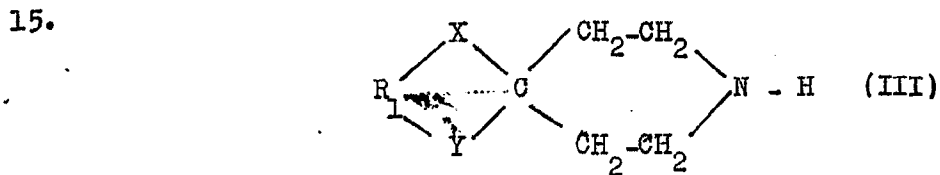


mos de cloro, y R_2 y R_3 significan juntos, al lado de hidrógeno como R_4 , también el radical metilendioxi, y

5. R_5 significa hidrógeno, el radical metílico o etílico, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,



en la que R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen la misma significación indicada en la fórmula I, una sal de ácido mineral de un compuesto de la fórmula general III,



15. en la que R_1 , X e Y tienen la misma significación dada anteriormente, y formaldehído se hacen reaccionar conjuntamente, y el compuesto obtenido de la fórmula general I, si se desea, se transforma

20.



en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

2. Procedimiento para la preparación de nuevas aril-alquil-
-cetonas básicas substituidas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria.

5. descriptiva que consta de 16 hojas foliadas y escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid, a 23 de Julio de 1966

p.a.

JAIMÉ ISERN

M. P.


Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ