



329.345

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

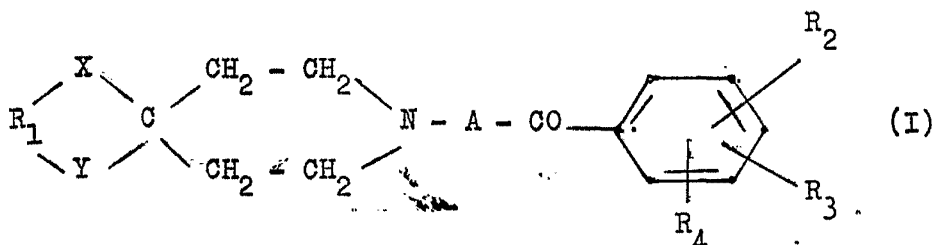
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS ARIL-ALQUIL-
-CETONAS BASICAS SUBSTITUIDAS", a favor de la firma suiza
J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevas aril-alquil-cetonas básicas substituídas con propiedades valiosas farmacológicamente.

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



5. en la que
 X e Y significan, independientemente entre sí, oxígeno o azufre,
- 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 sí, 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
- 15.
- A significa un radical alquilidénico o alquilénico rectilíneo o ramificado con 4 átomos de carbono a lo sumo,
- 20.
- y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, ejercen acciones relajantes musculares, analgésica e inhibidoras del apetito y son apropiadas en especial para el tratamiento de estados de tensión y excitación de orígenes diferentes así como también para calmar y eliminar dolores. En
25. En especial es evidente la acción analgésica en los compuestos

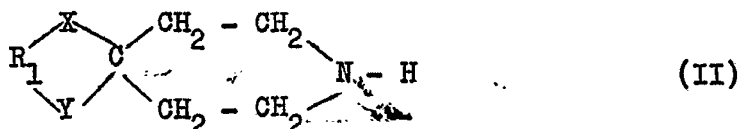


en los que por lo menos uno de los símbolos X e Y significa azufre.

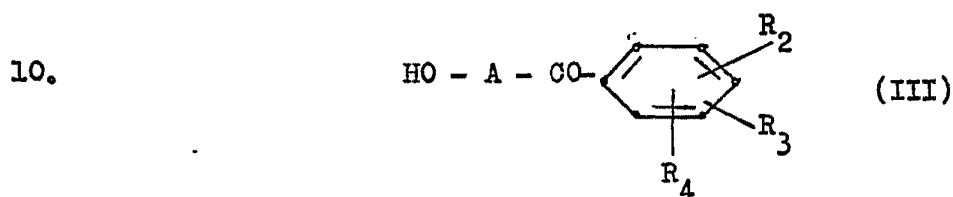
En los compuestos de la fórmula general I y en los materiales de partida correspondientes, citados más adelante, el radical hidrocarburo R_1 bivalentes es, por ejemplo, el radical etilénico, propilénico, 1,2-dimetil-etilénico, trimetilénico, 1-metil-trimetilénico, 2-metil-trimetilénico, 1,3-dimetil-trimetilénico, 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, 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, asimismo un radical etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, tercibutílico, n-propoxi, isopropoxi o n-butoxi. El radical bivalente A es por ejemplo un radical metilénico, etilidénico, etilénico, propilénico, 1,1-dimetil-etilénico, trimetilénico, 1-metil-trimetilénico, 2-metil-trimetilénico o tetrametilénico.

Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I se hace reaccionar, en presencia de un agente ligador de ácido y de preferencia en un disolvente, un compuesto de la fórmula general II,

= 3a =



5. en la que X, Y y R_1 tienen la misma significación indicada en la fórmula I, con un éster apto para reacción de un compuesto de la fórmula general III,



15. en la que R_2 , R_3 , R_4 y A tienen la significación indicada en la fórmula I,

20. 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 parten 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 cono-



- didos, por ejemplo mediante reducción de ésteres de ácido dicarboxílico o ésteres de ácido mercáptico correspondientes por medio 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. Como ejemplos de otras materias de partida de la fórmula general II se citan el 2,3-dimetil-1,4-dioxa-8-
 -azaespiro[4.5]decano, el 2-bencil-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]
 10. decano, el 2-metil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano, el 3,3-
 -dietil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano, el 3-fenil-1,5-
 -dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano, el 3-metil-3-fenil-1,5-
 dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano, el 3-etil-3-fenil-1,5-dioxa-
 -9-azaespiro[5.5]undecano, el 7,12-dioxa-3-azaespiro[5.6]dode-
 15. cano, el 7,12-dioxa-3-azaespiro[5.6]dodec-9-eno, el 5-12-
 -dioxa-9-azadiespiro[2.2.5.2]tridecano, el 7,17-dioxa-3-
 azadiespiro[5.2.5.2]hexadecano, la hexahidro-espiro[1,3-
 -benzodioxol-2,4'-piperidina], la 1,5-dihidro-espiro[2,4-benzo-
 -dioxepil-3,4'-piperidina], el 1-oxa-4-tia-8-azaespiro[4.5]de-
 20. cano, el 2-bencil-1-oxa-4-tia-8-azaespiro[4.5]decano, el
 3-bencil-1-oxa-4-tia-8-azaespiro[4.5]decano, el 3-fenil-1-
 -oxa-5-tia-9-azaespiro[5.5]undecano, el 7-oxa-12-tia-3-
 -azaespiro[5.6]dodecano, el 1,4-ditia-8-azaespiro[4.5]decano,
 el 2-metil-1,4-ditia-8-azaespiro[4.5]decano, el 1,5-ditia-9-
 25. -azaespiro[5.5]undecano, el 3-fenil-1,5-ditia-9-azaespiro[5.5]
 undecano, el 3-etil-3-fenil-1,5-ditia-9-azaespiro[5.5]undecano
 y el 7,12-ditia-3-azaespiro[5.6]dodecano.



- Como ésteres aptos para reacción de los compuestos de la fórmula general III pueden entrar en consideración, en especial, los ésteres de hidrácidos, como cloruros y bromuros, por ejemplo ésteres de ácidos arilsulfónicos y de ácido alcansulfónico, como el éster del ácido p-toluensulfónico y el éster del ácido metansulfónico. Son apropiadas, por ejemplo, la 2-cloro-acetofenona y la 2-bromo-acetofenona, la 2-cloro-propiofenona y la 2-bromo-propiofenona, la 3-cloro-propiofenona y la 3-bromo-propiofenona, la 2-bromo-butirofenona, la 3-bromo-butirofenona, la 4-cloro-butirofenona y la 4-bromo-butirofenona y la 5-cloro-valerofenona así como los compuestos correspondientes que contienen en el núcleo bencénico uno o varios substituyentes de acuerdo con la definición de R_2 , R_3 y R_4 . En lugar de los compuestos halogenados precitados, también pueden utilizarse por ejemplo los compuestos correspondientes que, en lugar del átomo de cloro o de bromo enlazado alifáticamente, llevan los radicales p-toluensulfoniloxi o metansulfoniloxi.

- Como agentes ligadores de ácidos son apropiados en especial los carbonatos alcalinos, así como también las bases orgánicas terciarias, como la trietilamina o la piridina. Disolventes apropiados son en especial los disolventes orgánicos, por ejemplo la dimetilformamida, el acétato etílico, las cetonas, como la acetona, metil-etilcetona o la dietilcetona, o los hidrocarburos, como el benceno o el tolueno. La reacción se realiza a temperatura ambiente hasta moderadamente elevada, por ejemplo la temperatura de ebullición del



disolvente precitado, y en caso deseado se acelera mediante adición de dosis reducidas de un yoduro alcalino,

- 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.
- 5.
- 10.

- 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 fumá-
- 15.
- 20.
- 25.



rico, 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.

5. 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, 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.

10. 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 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 citrica; derivados de celulasa 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 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
- 15.
- 20.
- 25.



orgánicos fácilmente fluidificables. A estos recubrimientos pueden adicionarse colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes.

5. 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 que contengan una combinación de la materia activa con polietilenglicoles (Carbowax) de peso molecular apropiado.
- 10.

- Las ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular y asimismo intravenosa, contienen de preferencia una sal acuosoluble de un compuesto de la 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.
- 15.

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

20. a) Se mezclan 10,0 g de materia activa, por ejemplo clorhidrato de 4-(2-metil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undec-9-il)-4'-isopropil-butiropfenona, 30,0 g de lactosa y 5,0 g de ácido silícico altamente disperso, la mezcla se humedece con una solución de 5,0 g de gelatina y 7,5 g de glicerina en agua destilada, y se granula por un tamiz. El granulado se seca,
25. 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 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 26,6600 g de sacarosa cristalizada, 17,500 g de talco, 1,000 g de goma laca, 3,750 g de goma arábica, 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 que siguen 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.

EJEMPLO 1

En una solución de 14,3 g (0,1 mol) de 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano en 100 cc de acetona, se adicionan 21,3 g (0,1 mol) de 2-bromo-propiofenona, 14 g de carbonato potásico y 0,5 g de yoduro potásico. La mezcla se hierve a reflujo durante 15 minutos, se filtra luego y se lava con otros 100 cc de acetona. Se evapora el disolvente bajo vacío y el aceite que permanece se fija en 300 cc de éter. Se ajusta la solución a neutralidad con ácido clorhídrico etérico, con lo



que precipita el clorhidrato del producto reaccional.

El clorhidrato de 2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-propiofenona obtenido recristaliza en metanol-éter y funde a 145°.

5. De manera análoga se obtienen:

a) Bajo utilización de 25,5 g (0,1 mol) de 2-bromo-4'-tercibutil-acetofenona, el clorhidrato de 2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-4'-tercibutilacetofenona, de punto de fusión 207-208°.

10. b) Bajo utilización de 22,9 g (0,1 mol) de 2-bromo-4'-metoxi-acetofenona, el clorhidrato de 2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-4'-metoxiacetofenona, de punto de fusión 208-209°;

15. c) Bajo utilización de 26,9 g (0,1 mol) de 2-bromo-4'-isopropil-propiofenona, el clorhidrato de 2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-4'-isopropilpropiofenona, de punto de fusión 198-200°.

20. De manera especialmente análoga, bajo utilización de los compuestos espiro abajo citados y las 2-bromo-acetofenonas; 2-bromo-propiofenonas y 2-bromo-butiropfenonas eventualmente substituídas, correspondientes, se obtienen los compuestos siguientes:

25. d) el clorhidrato de 2-(2-metil-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-4'-isopropil-butiropfenona, de punto de fusión 200-203°;



- e) el clorhidrato de 2-(3,3-dietil-1,5-dioxa-9-azaespiro/5.5undec-9-il)-butirofenona, de punto de fusión 190-193°;
- f) el clorhidrato de 2-(7,12-dioxa-3-azaespiro/5.6dodec-3-il)-acetofenona, de punto de fusión 185-190°;
5. g) el clorhidrato de 2-(7,12-dioxa-3-azaespiro/5.6dodec-3-il)-4'-tercibutil-acetofenona, de punto de fusión 201-203°;
- h) el clorhidrato de 2-(7,12-dioxa-3-azaespiro/5.6dodec-3-il)-propiofenona, de punto de fusión 204-205°;
- i) el clorhidrato de 2-(2-metil-1,5-dioxa-9-azaespiro/5.5undec-9-il)-acetofenona;
10. j) el clorhidrato de 2-(3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro/5.5undec-9-il)-acetofenona;
- k) el clorhidrato de 2-(3-metil-3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro/5.5undec-9-il)-acetofenona;
15. l) el clorhidrato de 2-(7,12-dioxa-3-azaespiro/5.6dodec-9-en-3-il)-acetofenona;
- m) el clorhidrato de 2-(5,12-dioxa-9-azadiespiro/2.2.5.2tridec-9-il)-acetofenona;
- n) el clorhidrato de 2-(7,16-dioxa-3-azadiespiro/5.2.5.2hexadec-3-il)-acetofenona;
20. o) el clorhidrato de 2-(cis-hexahidro-espiro/1,3-benzodioxol-2,4'-piperidin/7-1'-il)-acetofenona;
- p) el clorhidrato de 2-(1,5-dihidro-espiro/2,4-benzodioxepin-3,4'-piperidin/7-1'-il)-acetofenona;



- q) el clorhidrato de 2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-4'-metil-acetofenona;
- r) el clorhidrato de 2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-3',4'-dimetil-acetofenona;
5. s) el clorhidrato de 2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-4'-cloro-acetofenona;
- t) el clorhidrato de 2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-3',4'-dicloro-acetofenona;
- u) el clorhidrato de 2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-3',4'-dimetoxi-acetofenona;
10. v) el clorhidrato de 2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-2',3',4'-trimetoxi-acetofenona;
- w) el clorhidrato de 2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-3',4'-metilendioxi-acetofenona;
15. x) el clorhidrato de 2-(3-etil-3-fenil)-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undec-9-il)-acetofenona;

El 2-metil-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano necesario como material de partida para el compuesto d), puede prepararse como sigue:

20. 30 g de el clorhidrato de 4,4-dihidroxi-piperidina, 17 g de 1,2-propandiol y 1 g de ácido p-toluensulfónico se hierven en 500 cc de benceno bajo fuerte agitación y exclusión de agua. Cuando en la destilación ya no pasa más agua, se decanta el benceno y adicionan al residuo, bajo agitación,



- 100 cc de solución de carbonato potásico al 50% y 200 cc de cloroformo. Tras separación de la capa clorofórmica, se extrae la fase acuosa tres veces todavía con cloroformo. Las fases clorofórmicas reunidas se lavan con agua, se secan con sulfato sódico y se concentran. El 2-metil-1,4-dioxa-9-
5. -azaespiro[4.5]decano que queda se destila bajo vacío. Punto de ebullición: 95°/12 Torr.
- De manera análoga se obtienen:
10. el 3,3-dietil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano, de punto de ebullición 145-149°/12 Torr (material de partida para e);
- el 7,12-dioxa-3-azaespiro[5.6]dodecano, de punto de ebullición 113-115°/11 Torr (para f g y h);
- el 2-metil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano, de punto de ebullición 107°/10 Torr (para i);
15. el 3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano, de punto de ebullición 137°/0,01 Torr (para j);
- el 3-metil-3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano, de punto de ebullición 145-150°/0,001 Torr (para k);
20. el 7,12-dioxa-3-azaespiro[5.6]dodec-9-eno, de punto de ebullición 128°/12 Torr (para l);
- el 5,12-dioxa-9-azadiespiro[2.2.5.2]tridécano, de punto de ebullición 131-133°/11 Torr (para m);
- el 7,16-dioxa-3-azadiespiro[5.2.5.2]hexadecano, de punto de ebullición 100-110°/0,001 Torr (para n);



la cis-hexahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]7, de punto de ebullición de 128-130°/10 Torr (preparada bajo utilización de cis-1,2-diclohexandiol; es el material de partida para o);

5. la 1,5-dihidro-espiro[2,4-benzodioxepin-3,4'-piperidina]7, punto de fusión 120-121° (preparada bajo utilización de o-xilol-alfa,alfa'-diol; es el material de partida para p);

el 3-etil-3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano.

EJEMPLO 2

10. 23,3 g (0,1 mol) de 3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano, (véase el Ejemplo 1), 18,3 g (0,1 mol) de 4-clorobutirofenona, 14 g de carbonato potásico y 0,5 g de yoduro potásico se hierven a reflujo, durante 24 horas, en 100 cc de benceno. La solución reaccional se filtra de las sales inorgánicas y el género del filtro se lava con otros 100 cc de benceno. El filtrado se concentra bajo vacío y el aceite que queda se disuelve en 100 cc de éter absoluto. Al neutralizar esta solución con solución clorhídrica etérica precipita el producto reaccional como clorhidrato. El clorhidrato de 4-(3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undec-9-il)-butirofenona obtenido funde a 221-222°.

De manera analoga se obtienen:

- a) el clorhidrato de 4-(1,4-dioxa-9-azaespiro[4.5]dec-8-il)-butirofenona, de punto de fusión 187-189°;
25. b) el clorhidrato de 4-(2-metil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undec-9-il)-4'-isopropilbutirofenona, de punto de fusión 203°;



- c) el clorhidrato de 4-(7,12-dioxa-3-azaespiro[5.6]dodec-3-il)-4'-isopropilbutirofenona, de punto de fusión 188-189°;
- d) el clorhidrato de 4-(3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]-undec-9-il)-4'-metilbutirofenona;
5. e) el clorhidrato de 4-(1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undec-9-il)-butirofenona;
- f) el clorhidrato de 4-(2-metil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]-undec-9-il)-butirofenona;
- g) el clorhidrato de 4-(3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]-undec-9-il)-3',4'-dimetilbutirofenona;
10. h) el clorhidrato de 4-(3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]-undec-9-il)-2',4',6'-trimetilbutirofenona, de punto de fusión 220-225°;
- i) el clorhidrato de 4-(3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]-undec-9-il)-4'-tercibutilbutirofenona;
15. j) el clorhidrato de 4-(3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]-undec-9-il)-4'-clorobutirofenona, de punto de fusión 235-237°;
- k) el clorhidrato de 4-(3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]-undec-9-il)-2',4'-diclorobutirofenona;
20. l) el clorhidrato de 4-(3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]-undec-9-il)-3',4'-diclorobutirofenona;
- m) el clorhidrato de 4-(3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]-undec-9-il)-4'-metoxibutirofenona;
- n) el clorhidrato de 4-(3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]-undec-9-il)-2',4'-dimetoxibutirofenona;
- 25.



- o) el clorhidrato de 4-(3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]-undec-9-il)-3',4'-dimetoxibutiropfenona;
- p) el clorhidrato de 4-(3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]-undec-9-il)-2',3',4'-trimetoxibutiropfenona;
5. q) el clorhidrato de 4-(3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]-undec-9-il)-2',4',6'-trimetoxibutiropfenona;
- r) el clorhidrato de 4-(3-metil-3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]-undec-9-il)-butiropfenona;
- s) el clorhidrato de 4-(3,3-dietil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]-undec-9-il)-butiropfenona;
10. t) el clorhidrato de 4-(7,12-dioxa-3-azaespiro[5.6]-dodéc-9-en-3-il)-butiropfenona;
- u) el clorhidrato de 4-(5,12-dioxa-9-azadiespiro[2.2.5.2]-tridec-9-il)-butiropfenona;
15. v) el clorhidrato de 4-(7,16-dioxa-3-azadiespiro[5.2.5.2]-hexadec-3-il)-butiropfenona;
- w) el clorhidrato de 4-(cis-hexahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidin-7-1'-il]-butiropfenona;
- x) el clorhidrato de 4-(1,5-dihidro-espiro[2,4-benzodioxapin-3,4'-piperidin-7-1'-il]-butiropfenona;
20. y) el clorhidrato de 4-(3-etil-3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]-undec-9-il)-butiropfenona.

De manera especialmente análoga pueden también prepararse los compuestos citados en los Ejemplos 4 y 5, bajo utilización, como compuesto de partida, de 3-halogenopropiopfenonas eventualmente substituídas en el núcleo.

25.



- La preparación de los espirocompuestos, necesarios como material de partida, se describen en el Ejemplo 1. Las 4-cloro-butirofenonas substituídas son, cuando no son conocidas, preparables según Friedel-Crafts de manera análoga al compuesto insubstituído, bajo mantenimiento de condiciones reaccionales más suaves al existir grupos etéreos.
- 5.

EJEMPLO 3

10. En una solución de 15,9 g (0,1 mol) de 1-oxa-4-tia-8-azaespiro[4.5]decano de 100 cc de tolueno se adicionan 21,8 g (0, 1 mol) de 4,4'-diclorobutirofenona, 14 g de carbonato potásico y 0,5 g de yoduro potásico. Se hierve a reflujo la mezcla durante 14 horas, se filtra luego y el género del filtro se lava con otros 100 cc de tolueno. El filtrado se evapora bajo vacío y el aceite que queda se fija en 300 cc de éter. La solución se ajusta a neutralidad con solución clorhídrica etérica, con lo que precipita el clorhidrato del producto reaccional. El clorhidrato de 4-(1-oxa-4-tia-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-4-clorobutirofenona así obtenido recristaliza en metanol-éter; punto de fusión, 235°.

20. De manera análoga se obtienen:

- a) el clorhidrato de 2-(1-oxa-4-tia-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-acetofenona, de punto de fusión 212-214°.
- b) el clorhidrato de 4-(1-oxa-4-tia-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-butirofenona;



- c) el clorhidrato de 4-(1-oxa-4-tia-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-3',4'-dimetilbutirofenona;
- d) el clorhidrato de 4-(1-oxa-4-tia-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-2',4',6'-trimetilbutirofenona;
5. e) el clorhidrato de 4-(1-oxa-4-tia-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-2',4',6'-trimetoxibutirofenona;
- f) el clorhidrato de 4-(3-bencil-1-oxa-4-tia-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-4'-cloro-butirofenona;
- g) el clorhidrato de 4-(3-fenil-1-oxa-5-tia-9-azaespiro[5.5]undec-8-il)-4'-cloro-butirofenona;
10. h) el clorhidrato de 4-(1,4-ditia-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-4'-clorobutirofenona, de punto de fusión 257-262°;
- i) el clorhidrato de 4-(1,4-ditia-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-4'-metil-butirofenona;
15. j) el clorhidrato de 4-(1,4-ditia-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-3',4'-dimetilbutirofenona;
- k) el clorhidrato de 4-(1,4-ditia-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-2',4',6'-trimetil-butirofenona;
- l) el clorhidrato de 4-(1,4-ditia-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-2',4',6'-trimetoxi-butirofenona;
20. m) el clorhidrato de 4-(2-metil-1,4-ditia-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-butirofenona;
- n) el clorhidrato de 4-(1,5-ditia-9-azaespiro[5.5]undec-9-il)-butirofenona;



- o) el clorhidrato de 4-(3-fenil-1,5-ditia-9-azaespiro/5.5undec-9-il)-4'-cloro-butirofenona;
- p) el clorhidrato de 4-(3-etil-1,5-ditia-9-azaespiro/5.5undec-9-il)-4'-cloro-butirofenona;
5. q) el clorhidrato de 4-(5,12-ditia-3-azaespiro/5.6dodec-3-il)-4'-cloro-butirofenona;

Los spirocompuestos necesarios como materiales de partida se preparan, por ejemplo, como sigue:

10. 51 g de clorhidrato de 4,4-dihidroxi-piperidina, 26 g de 2-mercapto-etanol y 0,5 g de ácido p-toluensulfónico se hierven en 500 cc de benceno bajo fuerte agitación en el separador de agua. Cuando ya no pasa más agua en la destilación, el benceno se decanta y se adicionan al residuo, bajo agitación, 100 cc de solución de carbonato potásico
15. al 50% y 200 cc de cloroformo. Tras separación de la capa clorofórmica se extrae la fase acuosa tres veces todavía con cloroformo. Las fases clorofórmicas reunidas se lavan con un poco de agua, se secan con sulfato sódico y se concentran. El 1-oxa-4-tia-8-azaespiro/4.5decano que queda se destila
20. bajo vacío de trampa de agua; punto de ebullición, 117-120°/10 Torr.

- De manera análoga pueden prepararse mediante reacción de 4,4-dihidroxipiperidina con 2-mercapto-3-fenil-1-propanol, el 3-bencil-1-oxa-4-
25. -tia-8-azaespiro/4.5decano (material de partida para f),



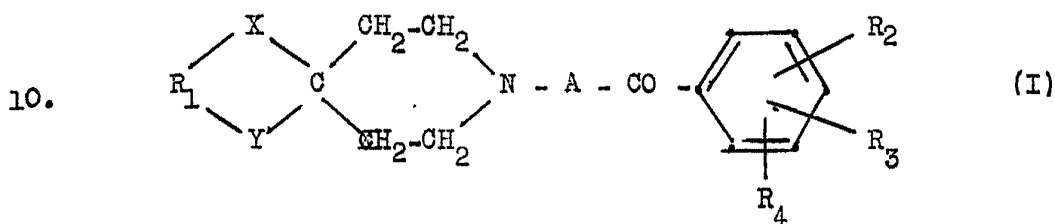
- con 2-fenil-3-mercapto-1-propanol, el 3-fenil-1-oxa-5-tia-9-azaespiro[5.5]undecano (para g),
- con 1,2-etanditiol, el 1,4-ditia-8-azaespiro[4.5]decano, con punto de fusión del clorhidrato de 285° (bajo descomposición) (para h, i, j, k y l),
5. con 1,2-propanditiol, el 2-metil-1,4-ditia-8-azaespiro[4.5]decano (para m),
- con 1,3-propanditiol, el 1,5-ditia-9-azaespiro[5.5]undecano (para n),
10. con 2-fenil-1,3-propanditiol, el 3-fenil-1,5-ditia-9-azaespiro[5.5]undecano (para o),
- con 2-etil-2-fenil-1,3-propanditiol, el 3-etil-3-fenil-1,5-ditia-9-azaespiro[5.5]undecano (para p), y
- con 1,4-butanditiol, el 7,12-ditia-3-azaespiro[5.6]dodecano (para q).
- 15.



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes suizas núm. 10.444/65 del 26 Julio 1965 y 8670/66 del 15.6.66, existiendo en ellas unidad de invención.

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

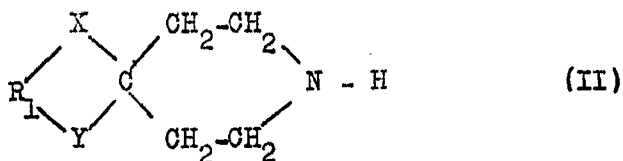


en la que

15. X e Y significan, independientemente entre sí, oxígeno o azufre,
- R₁ 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 de posición extrema enlaces insaturados

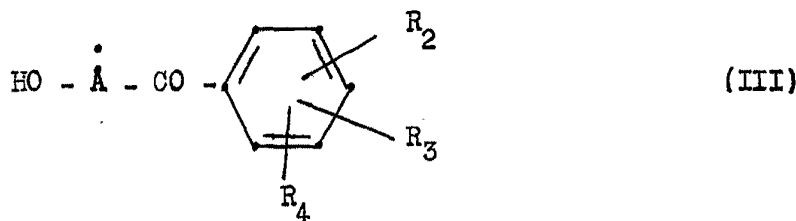


- R_2 , R_3 y R_4 significan, independientemente entre si, hidrógeno, radicales alquílicos o alcoxi inferiores o átomos de cloro, y R_2 y R_3 significan juntos, al lado del hidrógeno como R_4 , asimismo el radical metilendioxi, y
5. A significa un radical alquilidénico o alquilénico de cadena recta o ramificada, con 4 átomos de carbono a lo sumo, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos,
10. caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,



15. en la que X, Y y R_1 tienen la significación indicada en la fórmula I, se hace reaccionar en presencia de un agente ligador de ácido con un éster apto para reacción de un compuesto de la fórmula general III

20.





en la que R_2 , R_3 , R_4 y A tienen la significación indicada en la fórmula I, y el compuesto obtenido de la fórmula general I, si se desea, se transforma en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

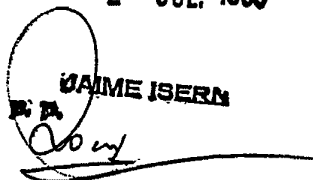
5. 2. Procedimiento para la preparación de nuevas aril-alquil-cetonas básicas substituidas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 23 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, a 23 JUL. 1968

p.a.


JAIME ISERN
E. A.

Firmado: JOSE RODRIGUEZ