



329.346

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

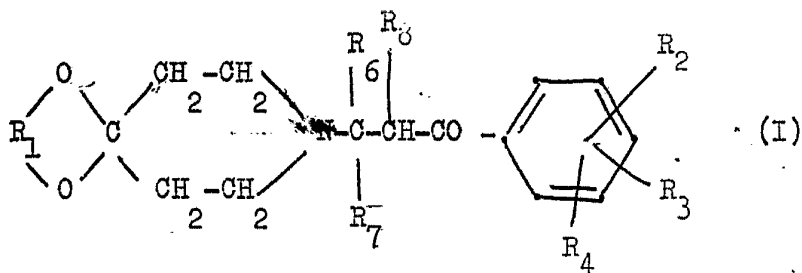
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS
ARIL-ALQUIL-CETONAS BASICAS SUBSTITUIDAS", a favor
de la firma suiza, J.R. GEIGY, A.G., residente en
BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un proce-
dimiento para la preparación de nuevas aril-alquil-
-cetonas básicas substituidas con propiedades valio-
sas farmacológicamente.

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



en la que

5. R_1 significa un radical hidrocarburo bivalente con 2 - 11 átomos de carbono, que liga ambos átomos de oxígeno 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

15. R_6, R_7 y R_8 significan hidrógeno o radicales alquílicos con, en conjunto, 2 átomos de carbono a



lo sumo,

- y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, ejercen acciones relajantes musculares, analgésicas e inhibidoras del apetito y son apropiadas
5. en especial para el tratamiento de estados de tensión y excitación de orígenes diferentes así como también para calmar y eliminar dolores.

- 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, propileno, 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,
10. 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
15. 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 hidró-
- 20.

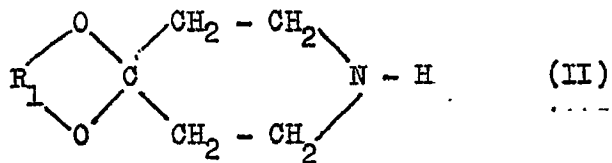


geno, el grupo metílico o metoxi como R_3 e hidrógeno como R_4 puede especialmente ser, por ejemplo, asimismo un radical etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, tercibutílico, n-propoxi, isopropoxi o n-butoxi.

5.

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

10.

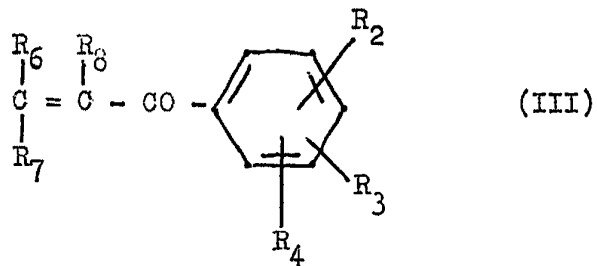


en la que

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

con un éster apto para reacción, de un compuesto de la fórmula general III,

15.



20.



en la que

R_2, R_3, R_4, R_6, R_7 y R_8 tienen la significación indicada bajo la fórmula I.

Por ejemplo se realiza la adición del compuesto deseado de la fórmula general II a la cetona insaturada mediante calentamiento o en caso necesario ebullición de los componentes reaccionales en un disolvente orgánico, como etanol, éter de petróleo, ciclohexano, benceno o tolueno. Como materiales de partida de la fórmula general II pueden entrar en consideración, por ejemplo acrilofenona, metacrilofenona, crotofenona y seneciofenona, así como los compuestos correspondientes, que tienen en el núcleo bencénico uno o más sustituyentes según 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 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 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.
- 5.

- 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 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.
- 10.
- 15.

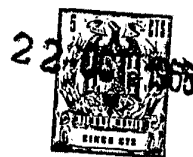
- Para la utilización como medicamento pueden utilizarse, en lugar de las dosis libres, sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente, es decir sales con aquellos ácidos cuyos aniones, en las dosificaciones que entran en consideración, o bien no muestran acciones fisiológicas particulares o bien muestran acciones fisiológicas particulares deseables. Además, es
- 20.



5. 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 tartático, el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido succínico, el ácido fumático, 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.

15. 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 20. 50 mg de un compuesto de la fórmula general I o de una sal no tóxica del mismo.

25. 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 cítrica; 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 de azúcar concentradas, que pueden contener, por ejemplo, todavía goma arábiga, 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 dosis de materia activa diferentes.

15. 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.

25. 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.

5.

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

a) Se mezclan 10,0 g de materia activa, por ejemplo clorhidrato de 4-(2-metil-1,5-dioxa-9azaespiro[5.5]undec-9-il)-4'-isopropil-butirofenona, 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, 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.

10.

15.

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

20.

25.



- 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, 15,500 g de talco, 1,000 g de goma laca, 3,750 g de goma arábiga, 1,000 g de ácido salícico altamente disperso y 0,090 g de colorante, y se seca. Las grageas obtenidas pasan, cada una, 115 mg y contienen, cada una, 10 mg de materia activa. El ejemplo que sigue especifica 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.
- 5.
- 10.

EJEMPLO

- 2,8 g (0,02 moles) de 1,4-dioxa-8-azaespiro [4.5]decano y 2,8 g (0,022 moles) de acrilofenona se disuelven en 50 cc de etanol y la solución se hierve bajo reflujo. El progreso de la reacción puede seguirse cromatográficamente en capa delgada. Sobre placas de gel silíceo permanece prácticamente en el punto de partida de amina secundaria con metanol, mientras que el producto final muestra un valor R_f de aproximadamente 0,7. Tras una hora de ebullición bajo reflujo, finaliza la reacción. Se concentra el disolvente bajo vacío y el residuo oleoso se transforma en el clorhidrato. El clorhidrato de 3-(1,4-
- 15.
- 20.



-dioxo-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-propiofenona obtenido funde a 173-175°.

De manera análoga el Ejemplo anterior se obtienen:

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



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



dec-3-11)-3',4'-dimetil-propiofenona, de punto de fusión 172-173°;

u) el clorhidrato de 3-(7,12-dioxa-3-azaespiro $\overline{5.6}$ dodec-9-en-3-11)-propiofenona;

5. v) el clorhidrato de 3-(5,12-dioxa-9-azadiespiro $\overline{2.2.5.2.7}$ -tridec-9-11)-propiofenona;

w) el clorhidrato de 3-(7,16-dioxa-3-azadiespiro $\overline{5.2.5.2.7}$ -hexadec-3-11)-propiofenona;

10. x) el clorhidrato de 3-(cis-hexahidro-espiro $\overline{1,3}$ -benzodioxol-2,4'-piperidin $\overline{7}$ -1'-11)-propiofenona;

y) el clorhidrato de 3-(1,5-dihidro-espiro $\overline{2,4}$ -benzodioxepin-3,4'-piperidin $\overline{7}$ -1'-11)-propiofenona.

= . =



N O T A

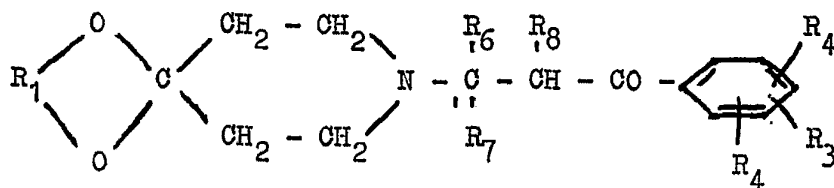
Hecha la descripción del invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las demandas de patentes suizas núm.

10.444/65, depositada el 26 de Julio de 1.965, y núm.

5. 8.670/66, depositada el 15 de Junio de 1.966, existiendo en ambas unidad de invención.

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

10.



15.

en la que

20. 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 de carbono de

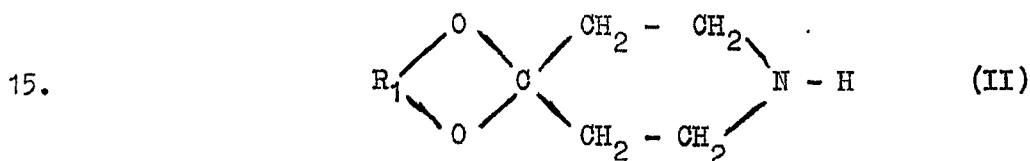


posición extrema enlaces insaturados,

5. R_2 , R_3 y R_4 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, radicales alquílicos o alcoxi inferior o átomos de cloro, y R_2 y R_3 significan juntos al lado del hidrógeno como R_4 también el radical metilendioxi, y

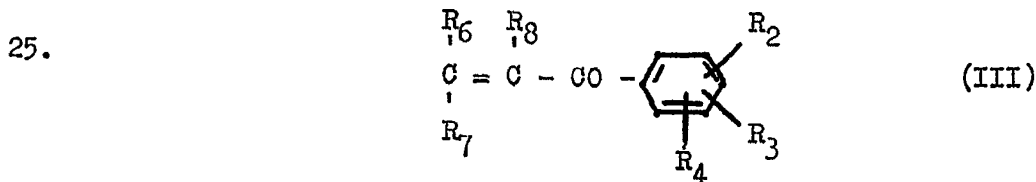
R_6 , R_7 y R_8 significan hidrógeno o radicales alquílicos, juntos, con a lo sumo 2 átomos de carbono,

10. y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,



en la que R_1 tiene la significación antes indicada,

20. se deja reacción con una cetona insaturada de la fórmula general III,





en la que R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 y R_8 tienen la significación antes indicada,

5. y el compuesto obtenido de la fórmula general I, si se desea, se transforma en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

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

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 16 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 23 JUL. 1966

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JAME ISERN

P. D.

Firmado: JOSE RODRIGUEZ