

336256

P.- 34.182

Nº 73.964 U.S. Serial Nº 523.945
Case 228A

336256



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

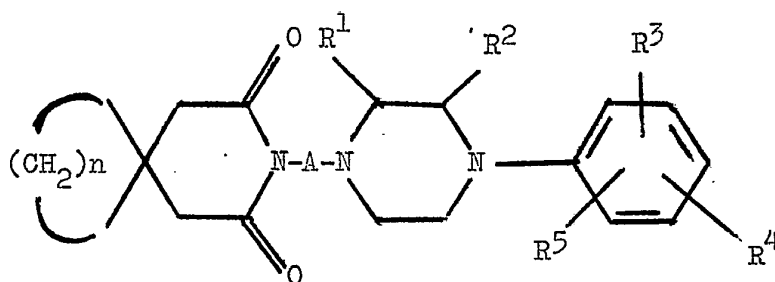
por VEINTE años

a nombre de MEAD JOHNSON & COMPANY, entidad norteamericana, establecida en Evansville, Indiana, Estados Unidos de América, por:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO DE AZASPIROALCA
NODIONA"

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un grupo de nuevas sustancias que tienen la siguiente fórmula estructural, y sales de adición de ácido de ellas.

5



5

Fórmula I

En la anterior fórmula estructural, n es el entero 4 ó 5.
El símbolo -A- se refiere a un grupo divalente de cadena
abierta que une el átomo de nitrógeno del anillo azaspiro
al átomo de nitrógeno del anillo piperazino, a través de
al menos 2 átomos de carbono. Puede ser un grupo alcohile
no, un grupo oxialcohileno o 1,4-but-2-inileno.

El grupo alcohileno contiene de 2 a 6 átomos
de carbono en cadena rectilínea o ramificada, y está cons
tituído por un alcano que tiene dos valencias disponibles
para unirse a los átomos de nitrógeno, según se indica.
La unión puede tener lugar por 2 átomos de carbono adya
centes o por 2 átomos de carbono más separados en la cade
na. Son ejemplos de grupos alcohileno el $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_6-$.

Análogamente, el grupo oxialcohileno está re
lacionado con un éter dialcohílico. Es decir, el grupo
oxialcohileno es un grupo alcohileno que contiene en la
cadena un átomo de oxígeno de éter. El grupo oxialcohile
no contiene de 4 a 6 átomos de carbono, y está constituí
do de tal forma que ninguno de los átomos de carbono que
participan en el enlace éter sirve como conexión al átomo
de nitrógeno de azaspiro ni al átomo de nitrógeno de pipe
razino; es decir, ninguno de los átomos de carbono de la

336256

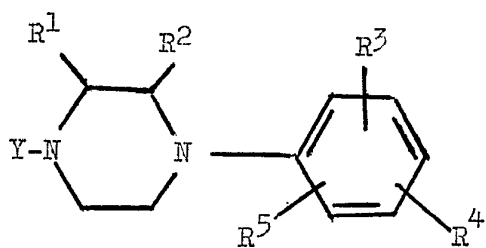


31 E

cadena de oxialcohileno que están conectados a nitrógeno está enlazado al átomo de oxígeno de ella. Un ejemplo específico de un grupo -A- de conexión es el grupo 1,4-but-2-inileno, $-\text{CH}_2\text{C}=\text{CCH}_2-$.

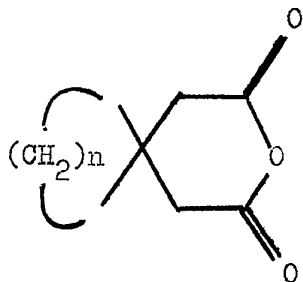
5 La R^1 y R^2 de la fórmula I son átomos de hidrógeno o grupos metilo, prefiriéndose los primeros. R^3 , R^4 y R^5 son iguales o diferentes, y se eligen de entre hidrógeno, alcoxi inferior de hasta 4 átomos de carbono, alcohol inferior de hasta 4 átomos de carbono, alcohol inferior de hasta 4 átomos de carbono, halógeno, trifluorometilo, nitro, amino, o alcanamido o alcohol sulfonamido de hasta 6 átomos de carbono.

10 Los compuestos de fórmula I se preparan, según la presente invención, haciendo reaccionar una amina de fórmula:



Fórmula VII

15 donde Y es hidrógeno o el grupo $\text{H}_2\text{N-A-}$, y R^1 hasta R^5 y A son según se han definido antes, con un anhídrido de ácido glutárico spiro-sustituído, de fórmula:



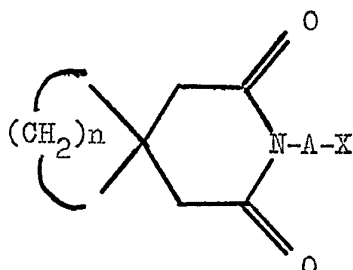
Fórmula II

336256



donde n es según se ha definido antes, cuando Y es el grupo H_2N-A- ; o con una imida de ácido glutárico spiro-sustituída N-sustituída, de fórmula:

5



Fórmula IV

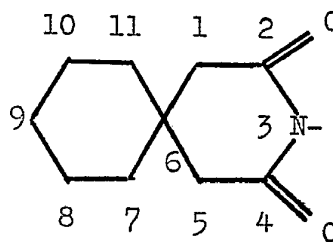
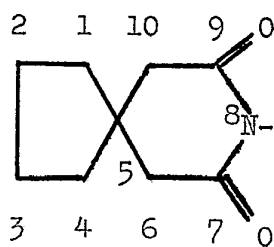
10

donde A y n son según se han definido antes, y X es un grupo éster reactivo; en presencia de un disolvente inerte de reacción, a una temperatura elevada.

15

Para ayudar a dar nombre a los presentes compuestos, a continuación se muestran, con las posiciones numeradas, las estructuras parciales correspondientes a las porciones de azaspirodecanodiona y azaspiroundecanodiona de la fórmula I:

20



25

8-azaspiro[4,5]decano-7,9-diona

3-azaspiro[5,5]undecano-2,4-diona

Fórmula I, $n=4$

Fórmula I, $n=5$

30

Los compuestos de fórmula I son agentes psicotrópicos, analgésicos, relajadores de músculos con acción

336256



central, protectores de capilares, agentes antialérgicos y agentes anti-inflamatorios y anti-eméticos. Se pueden administrar por vía oral, parenteral o rectal, en dosis comprendidas entre aproximadamente 0,1 y 40 mg/kg de peso del cuerpo. Para este fin se pueden formular como tabletas o cápsulas que contienen aproximadamente de 2,5 a 200 mg de los mismos, como ampollas inyectables que contienen de 1,0 a 100 mg/ml de compuesto en solución o suspensión, o como supositorios que contienen de 2,5 a 500 mg de una de las presentes sustancias.

Para fines farmacéuticos, los propios compuestos se pueden emplear como bases libres o como sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Por sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable se quiere decir una sal de una de las presentes bases, en la que la porción aniónica sea farmacéuticamente compatible. Por ejemplo, el anión no debe contribuir apreciablemente a la toxicidad de la sal resultante, ni debe tener propiedades químicas incompatibles con las propiedades químicas de la base que provocan una inestabilidad inherente. Entre los aniones adecuados se incluyen el cloruro, bromuro, yoduro, fosfato, sulfato, nitrato, citrato, succinato, acetato, propionato, butirato, tosilato, mesilato, lauril sulfato, tannato, pamoato y otros conocidos en la técnica como satisfactorios para su uso con drogas básicas.

Síntesis química

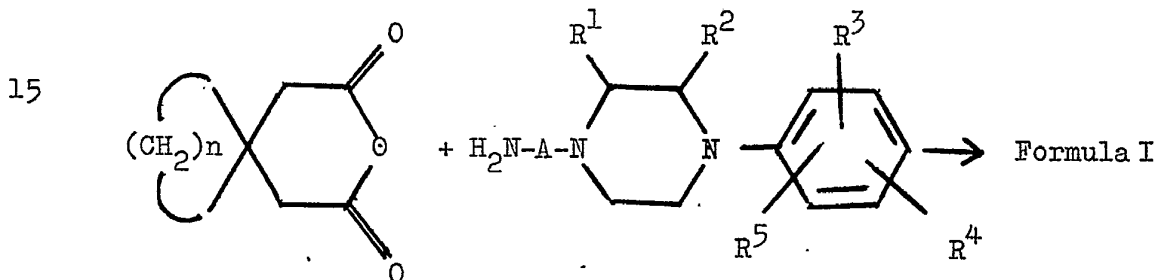
Hay dos realizaciones generales del procedimiento para preparar los compuestos de fórmula I. Se representan a continuación, en los esquemas de reacción denomina-

336256



dos Método A y Método B. Estos métodos se prestan a que las personas versadas en la técnica hagan variaciones, para producir otros compuestos abarcados en la invención pero no indicados específicamente. También serán evidentes algunas variaciones de ellos, para producir los mismos compuestos de forma algo diferente. También se dispone de métodos específicos para la síntesis de ciertos tipos individuales. Tales métodos serán evidentes para las personas versadas en la materia. Algunos de ellos son
 5
 10 ejemplificados aquí.

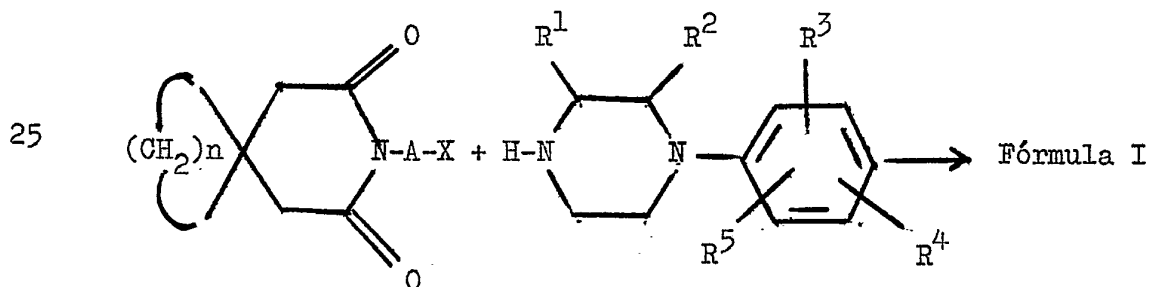
Método A



20 Fórmula II

Fórmula III

Método B



Fórmula IV

Fórmula V

30 En los anteriores esquemas de reacción, los símbolos n, -A-, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen el mismo sig-
 23.2.67.



nificado antes indicado, en relación con la fórmula I, excluyendo el grupo amino. El símbolo X se refiere a un grupo éster reactivo, tal como un cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, tosilato o mesilato.

5 Según el Método A, se deja reaccionar el anhídrido glutárico spiro-sustituído, de fórmula II, con la 1-(omega-aminoalcohol)-4-arilpiperazina de fórmula III, lo que produce la formación del producto de fórmula I. Los anhídridos glutáricos de fórmula II, y muchas arilpiperazinas de fórmula V, están descritos en la literatura o se dispone de ellos en el comercio. La síntesis de las piperazinas de fórmula III, a partir de las de fórmula V, ha sido descrita por S. Hayao y R.N. Sheet en J. Org. Chem., 26, 3415 (1961). Su método se puede adaptar a la 10 preparación de otros ejemplos que puedan ser requeridos para preparar otros compuestos de la presente invención, que no estén específicamente expuestos.

La reacción se efectúa preferiblemente a una temperatura elevada, en un disolvente orgánico inerte de 20 reacción. Se prefieren las temperaturas del orden de 100 a 200°C. El disolvente preferido es la piridina. Es suficiente un período de reacción de al menos aproximadamente 2 horas, aunque se emplean habitualmente tiempos de reacción más largos, según sea conveniente, con el fin de obtener el máximo rendimiento. Se ha hallado que es muy satisfactorio un período de reflujo de 15 horas de duración. 25 Los rendimientos del procedimiento del Método A están comprendidos frecuentemente entre 80 y 90%.

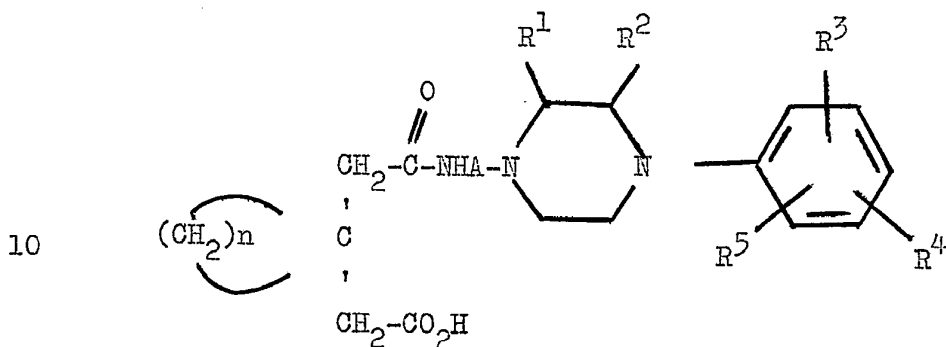
Ocasionalmente, se obtiene como producto secundario del Método A la correspondiente semiamida del 30

336256



ácido glutárico. Las semiamidas tienen la estructura que se muestra en la fórmula VI. Se transforman fácilmente en los productos de fórmula I, por calentamiento en anhídrido acético hirviendo.

5



Fórmula VI

15

Antes de comenzar los métodos de purificación se determina, por examen del espectro de absorción infrarrojo, si la reacción ha tomado el curso deseado, con formación de la sustancia de fórmula I, o si se han formado cantidades sustanciales del producto secundario de fórmula VI. Los productos de fórmula I son imidas, y sus espectros contienen típicamente una absorción en 1700 y 1710 cm^{-1} . La presencia de absorción de amida-ácido, típica de los productos secundarios de fórmula VI, en 1680, 1760 y 3300 cm^{-1} , indica que se requiere continuar el tratamiento descrito.

25

El Método B se efectúa bajo condiciones de reacción adecuadas para la preparación de aminas terciarias, por reacción de aminas secundarias con un haluro, sulfato, fosfato, tosilato o mesilato de alcohol. Los reaccionantes se calientan en un medio líquido inerte de

30

336256



reacción, a temperaturas de aproximadamente 60 a aproximadamente 150°C, en presencia de un agente de captación de ácidos. Los medios de reacción preferidos son el benceno y el alcohol terc-butílico. El agente preferido de captación de ácido es el carbonato sódico, pero se pueden emplear otras bases inorgánicas y orgánicas terciarias, incluyendo otros carbonatos, bicarbonatos o hidruros de metales alcalinos y alcalinotérreos, y las aminas terciarias.

10 Las azaspirodecano- y undecanodionas intermedias de fórmula IV, que tienen el grupo -A-X unido al átomo de nitrógeno, se preparan por reacción de los anhídridos glutáricos de fórmula II con una alcanolamina de fórmula $H_2N-A-OH$, bajo condiciones similares a las del método A. El producto intermedio resultante tiene la fórmula
15 indicada para la fórmula IV, siendo X hidroxilo. Este material se esterifica después, según técnicas usuales, proporcionando el producto intermedio de fórmula IV. Por ejemplo, el cloruro de tionilo, actuando sobre un precursor de alcohol, de fórmula IV (X = OH), produce el producto intermedio en el que X es cloro. Análogamente, los bromuros, yoduros, fosfatos, sulfatos, tosilatos y mesilatos correspondientes a la fórmula IV se preparan por técnicas usuales.

25 Las sales de adición de ácido de las sustancias de la presente invención se preparan por reacción de los compuestos, en forma de base libre, con el ácido deseado. Generalmente es conveniente efectuar la neutralización en un disolvente orgánico inerte como medio de reacción, empleando proporciones de ácido y base cuidadosamen
30



te medidas. Dado que en estos productos hay dos átomos de
nitrógeno básico, los dos átomos de nitrógeno de piperazi
no, se pueden preparar mono- o di-sales. Empleando una
cantidad previamente determinada del ácido deseado, se
5 puede controlar cuál de estos productos se obtiene por
una neutralización dada. Por ejemplo, la reacción de una
de las bases de la presente invención con un ácido monobá
sico, en cantidades equimolares, produce una mono-sal,
mientras que la reacción con dos proporciones moleculares
10 del ácido produce una di-sal. Cuando R^3 , R^4 ó R^5 es amino,
hay otras posibilidades adicionales en la formación de sal.

Los ejemplos siguientes servirán para ilus-
trar la anterior descripción, respecto a la preparación
de diversos compuestos específicos.

15

Método A

Método 1.- Se trata a reflujo durante 15 ho-
ras una mezcla de 0,1 mol de anhídrido glutárico sustituí
do (fórmula II), 0,1 mol de 1-(omega-aminoalcohol)-4-fenil
20 piperazina (fórmula III) y 400 ml de piridina. El disol-
vente se separa por destilación, y se mide el espectro de
absorción infrarrojo del residuo. En los casos en que el
espectro presenta las típicas bandas de imida en 1700 y
1710 cm^{-1} , el residuo se purifica por destilación a vacío
o recristalización con un disolvente adecuado, obteniendo
25 el producto purificado en forma de base libre. Si el es-
pectro contiene bandas de absorción de amida y carboxilo,
a 1680, 1760 y 3300 cm^{-1} , el residuo se trata a reflujo
con 10 partes en peso de anhídrido acético durante 15 ho-
30 ras. El anhídrido acético se separa por destilación, y el

336256

residuo se purifica como antes.



Las sales clorhidrato se preparan tratando la solución de la base libre en etanol, con una cantidad equivalente de solución etanólica de cloruro de hidrógeno.

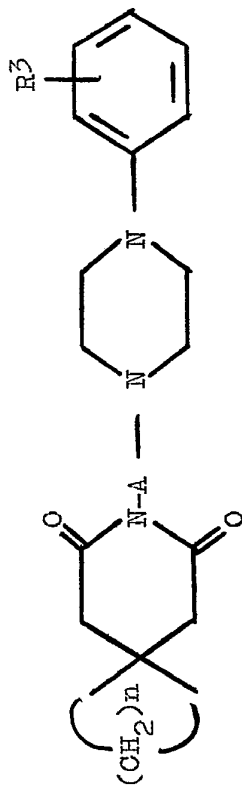
5

Los detalles de los métodos experimentales, tal como se aplican a un cierto número de compuestos específicos, se resumen en la Tabla 1.

336256

TABLA 1

PRODUCTOS PREPARADOS POR EL METODO A



Ej. nº	Fórmula		Base		Rendimiento, %	P.f., °C	Clorhidrato		Análisis				
	n	A	R	R			Disolvente	Fórmula	C	H	N	Cl	
1	4	(CH ₂) ₂	H	215-235/ 0,45	80	135-137 (desc)	Propanol	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ - O ₂ .HCl	64,33	7,71	10,90		
2	4	(CH ₂) ₃	H	250-252/ 0,5	80	234,5- 236,5 (desc)	2-propanol etanol, 1:1	C ₂₂ H ₃₁ N ₃ - O ₂ .HCl	64,78	7,88	10,34		8,73
3	4	(CH ₂) ₄	H	260-275/ 0,1	82,8	218,5- 220,5 (desc)	2-propanol	C ₂₃ H ₃₃ N ₃ - O ₂ .2HCl	60,22	7,93	9,14		15,21
4	4	(CH ₂) ₅	H	253-263/ 0,2	89	188,5- 196,5	etanol	C ₂₄ H ₃₅ N ₃ - O ₂ .2HCl	61,52	8,11	8,71		8,71



336256

TABLA I (Cont.)

5	5	(CH ₂) ₃	H	263-276/ 0,15-0,25	77,8	254-255 (desc)	etanol	C ₂₃ H ₃₃ N ₃ - O ₂ ·HCl	65,54	8,03	9,83	8,38
6	5	(CH ₂) ₂	o-OCH ₃	230-260/ 0,2	92	211-212 (desc)	etanol	C ₂₃ H ₃₃ N ₃ - O ₃	63,46	8,04	9,68	8,28
7	4	(CH ₂) ₂	o-OCH ₃	220-240/ 0,35	77	196,5- 198,5 (desc)	etanol	C ₂₂ H ₃₁ N ₃ - O ₃ ·2HCl	57,56	7,11	8,96	15,10
8	4	(CH ₂) ₃	o-OCH ₃	220-252/ 0,11	90	208,5- 210,5 (desc)	2-propanol	C ₂₃ H ₃₃ N ₃ - O ₃ ·2HCl	58,61	7,62	9,03	
9	4	(CH ₂) ₂	m-CH ₃	225-235/ 0,3	81	205,5 207 (desc)	alcohol isopropílico	C ₂₂ H ₃₁ N ₃ - O ₂ ·HCl	65,06	7,75	10,21	8,69
10	4	(CH ₂) ₃	o-Cl	215-245/ 0,1	94	234,5- 235,5 (desc)	alcohol iso- propílico	C ₂₂ H ₃₀ - ClN ₃ O ₂ - ·HCl	60,25	7,28	9,65	8,05
11	4	(CH ₂) ₃	m-OCH ₃	220-260/ 0,1	70	235,5- 237 (desc)	etanol	C ₂₃ H ₃₃ - N ₃ O ₃ ·HCl	63,05	8,07	9,68	8,62
12	4	CH ₂ CH ₂ CH- (CH ₃)CH ₂	H	235-250/ 0,25	80	207,5- 212	alcohol iso- propílico	C ₂₄ H ₃₅ N ₃ - O ₂ ·2HCl	60,65	8,13	8,70	15,18
13	4	CH ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₂	o-OCH ₃	243-247/ 0,18	89,6	199,5- 203	etanol	C ₂₄ H ₃₅ N ₃ - O ₃ ·2HCl	59,21	7,53	8,56	14,24

356256



TABLA 1 (Cont.)

14	4	(CH ₂) ₄	o-Cl	240-260/ 0,2	90	238,5- 241	etanol	C ₂₃ H ₃₂ Cl- N ₃ O ₂ .HCl	60,67	7,29	9,79	15,50
15	4	(CH ₂) ₄	o-OCH ₃	230-270/ 0,1	95	202- 203,5	etanol	C ₂₅ H ₃₇ N ₃ - O ₃ .HCl	64,90	8,32	9,17	7,64
16	4	(CH ₂) ₄	o-CH ₃	255/ 0,01	86	246- 247,5	etanol		66,71	8,10	9,84	8,26
17	4	(CH ₂) ₃	o-CH ₃	230-250/ 0,3	90	254,5- 255,5 (desc)	alcohol isopropílico	C ₂₃ H ₃₃ N ₃ - O ₂ .HCl	65,57	8,36	10,00	
18	4	(CH ₂) ₅	o-OCH ₃	no se mi- dió	88	174,5- 176,5	etanol éter	C ₂₅ H ₃₇ N ₃ - O ₃ .HCl	64,51	8,31	9,33	8,09
19	4	(CH ₂) ₃	p-CH ₃	160-180/ 0,1	75	247- 248 (desc)	alcohol isopropílico	C ₂₃ H ₃₃ N ₃ - O ₂ .2HCl	60,21	7,67	9,14	
20	4	(CH ₂) ₂	p-CH ₃	165-200/ 0,05-0,1	73	236,5- 238,5 (desc)	alcohol isopropílico	C ₂₂ H ₃₁ N ₃ - O ₂ .2HCl	60,11	7,65	9,25	
21	4	(CH ₂) ₂	o-Cl	165-184/ 0,1	80	241- 242,5 (desc)	alcohol isopropílico	C ₂₁ H ₂₈ ClN ₃ - O ₂ .HCl	59,15	7,07	9,62	8,39
22	4	(CH ₂) ₃	m-Cl	164-170/ 0,1	68	248,5- 250,5 (desc)	alcohol isopropílico	C ₂₂ H ₃₀ Cl- N ₃ O ₂ .HCl	60,0	7,15	9,70	



14 336256

TABLA 1 (Cont.)

23	4	$(\text{CH}_2)_2$	m-Cl	140-210/ 0,05-0,1	74	226,5- 228,5 (desc)	alcohol isopropílico	$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{Cl}-$ $\text{N}_3\text{O}_2\cdot\text{HCl}$	59,26	6,98	9,64	16,33
24	4	$(\text{CH}_2)_3$	p-Cl	175-197/ 0,1	90	248- 249 (desc)	etanol	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{Cl}-$ $\text{N}_3\text{O}_2\cdot\text{HCl}$	60,30	7,03	9,32	8,33
25	4	$\text{CH}(\text{CH}_3)-$ CH_2	H	230-240/ 0,25	87	255,5- 257,5	etanol	$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3-$ $\text{O}_2\cdot 2\text{HCl}$	59,67	7,55	9,47	15,54

336256





Los siguientes métodos 2 a 13 ejemplifican la preparación de los materiales de partida, aminoalcoholpiperazinas, útiles en el Método A. Otros compuestos específicos requeridos han sido descrito antes por S. Hayao y otros (obra citada).

5

Método 2.- 1-(2-cianoetil)-4-(o-metoxifenil)-piperazina.- En un matraz de fondo redondo se dispone un agitador y un condensador de reflujo, provisto de un tubo de secado, de cal y sosa. Se ponen en el matraz 19,2 g (0,1 mol) de 1-(o-metoxifenil)-piperazina, 9,0 g (0,1 mol) de 3-cloropropionitrilo, 150 ml de benceno seco, y 16,6 g (0,2 mol) de carbonato sódico anhidro, y la mezcla se trata a reflujo, con agitación, durante la noche. Una vez completado el período de reflujo se filtra la mezcla de reacción, para eliminar el material insoluble, que comprende principalmente sales inorgánicas, y la torta de filtración se lava con benceno caliente. Los filtrados bencénicos combinados se concentran por destilación del disolvente, produciendo el producto deseado, que se purifica por destilación a vacío; punto de ebullición, 208-226°C/1,0 mm Hg. El producto destilado cristaliza por reposo, dando 19,6 g (80%) de sólido cristalino blanco; p.f., 72-74°C.

10

15

20

25

30

Método 3.- 1-(3-aminopropil)-4-(o-metoxifenil)-piperazina.- Una mezcla de 8,1 g (0,033 mol) de 1-(2-cianoetil)-4-(o-metoxifenil)-piperazina, 30 g de amoníaco líquido seco y 100 ml de metanol absoluto, se hidrogena a 85 kg/cm² y temperatura ambiente, empleando catalizador de níquel Raney W-6. Una vez completada la hidrogenación, la mezcla se filtra a través de una esterilla o lecho de amianto. El filtrado se concentra por destilación del di-



solvente, y el residuo se destila bajo presión reducida, produciendo el producto deseado con rendimiento del 85%; p.eb., 140-155°C/0,15 mm Hg.

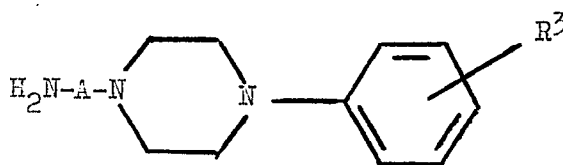
Análisis.- Calc. para $C_{14}H_{23}N_3O$: C, 67,43; H, 9,30; N, 16,85.

Hallado: C, 67,30; H, 9,23; N, 16,30.

El producto del Método 3 sirve como material de partida para el producto del Ejemplo 8 (Tabla 1). En la Tabla 2 se resume la información relativa a la preparación, según el procedimiento de los métodos 2 y 3, de diversos otros materiales de partida de este tipo, que son útiles para preparar un cierto número de los anteriores productos de los Ejemplos 1 a 25.

Tabla 2

1-(omega-aminoalcohol)-4-fenilpiperazinas



Método	A	R ³	Rendimiento	Punto de ebullición, °C/mm Hg	n _D ²⁵
4	(CH ₂) ₂	<u>m</u> -CH ₃	85,5	117-134/ 0,3	1,5638
5	(CH ₂) ₃	<u>m</u> -OCH ₃	68,8	115-165/ 0,15	1,5561
6	(CH ₂) ₃	<u>m</u> -CH ₃	48,0	120/ 0,18	1,5656
7	(CH ₂) ₃	<u>m</u> -Cl	49,0	142-170/ 0,15-0,5	--
8	(CH ₂) ₃	<u>m</u> -Cl	62,0	108-140/ 0,1-0,25	1,5827

336256



Tabla 2 (Cont.)

Método	A	R ³	Rendimiento	Punto de ebullición, °C/mm Hg	n _D ²⁵
5 9 ^{III}	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂	H	81,7	138-155/ 0,17	1,5485
10 ^{III}	(CH ₂) ₄	o-OCH ₃	79,6	150-160/ 0,25	1,5496
11 ^{III}	(CH ₂) ₄	o-Cl	74,0	130-165/ 0,15-0,35	1,5560
10 12 ^{III}	(CH ₂) ₄	o-CH ₃	32,8	145-160/ 0,08	--
13 ^{III}	(CH ₂) ₅	o-OCH ₃	57,6	163-172/ 0,2	1,5444

15 ^{III} Estas sustancias se prepararon por reducción con hidru-
ro de litio y aluminio, en vez de por reducción catalí-
tica como se describe en el Método 3. El Método 9 se des-
cribe de forma completa a continuación, para ilustrar este
método.

20 Método 9.- 1-(4-amino-2-metilbutil)-4-fenil)-
piperazina.- Se prepara 1-(3-ciano-2-metilpropil)-4-fenil
piperazina por condensación de 3-cloro-2-metilbutironitri-
lo-1 con fenilpiperazina según el Método 2. Se obtiene un
rendimiento del 65,3% de 1-(3-ciano-2-metilpropil)-4-fenil
25 piperazina, que presenta un punto de ebullición de 155-168°C
/0,15 mm Hg; p.f., 81-83°C. Este material, 0,04 moles, di-
suelto en 100 ml de tetrahidrofurano, se añade gota a go-
ta, con agitación enérgica, a una suspensión de 1,87 g
(0,05 moles) de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de
éter, durante un período de 35 min. La mezcla se calienta
30 a reflujo durante 6 horas, y luego se trata cuidadosamen-

23.2.67.



te con una solución de 3,65 ml (0,15 moles) de agua en
100 ml de tetrahidrofurano. El material insoluble se sepa
ra por filtración, y la torta de filtración se lava con
dos porciones de 500 ml de tetrahidrofurano caliente y
5 una porción de 500 ml de etanol absoluto caliente. Los
filtrados y líquidos de lavado se combinan, y se separa
de ellos en disolvente, por destilación. El residuo se
destila a vacío, proporcionando un rendimiento del 81,7%
del producto deseado; punto de ebullición, 138-155°C/0,17
10 mm Hg; $n_D^{25} = 1,5485$.

Método B

Método 14.- 8-(2-hidroxietyl)-8-azaspiro-
4,5]-decano-7,9-diona.- Se ponen 16,8 g (0,01 mol) de
15 anhídrido 3,3-tetrametilénglutárico, y 200 ml de piridina,
que sirve como medio de reacción, en un matraz de fondo
redondo provisto de agitador y condensador de reflujo,
que a su vez está provisto de un tubo de secado, de cloru
ro cálcico. Se inicia la agitación y se añaden a la mez-
20 cla 12,2 g (0,2 mol) de etanolamina. Luego se inicia el
calentamiento a reflujo, con agitación, que se continúa du
rante 3 horas. Al término del período de reflujo, se sepa
ran la piridina y exceso de etanolamina, por destilación
a presión reducida. El producto es un aceite amarillo que
25 se destila a vacío; rendimiento, 12,0 g (57%); p.eb.,
142-150°C/0,05-0,1 mm Hg; $n_D^{25} = 1,5150$.

Método 15.- 8-(2-cloroetyl)-8-azaspiro-4,5]-
decano-7,9-diona.- Se mezclan 6,0 g (0,028 mol) de 8-(2-
hidroxietyl)-8-azaspiro-4,5]-decano-7,9-diona, aproxi-
30 madamente 50 ml de benceno seco y 2,4 g (0,03 mol) de pi-



ridina seca, en un matraz provisto de condensador de re-
 flujo, embudo de adición, termómetro y agitador. La mez-
 cla se enfría a 10°C y se añaden 3,6 g (0,03 mol) de clo-
 ruro de tionilo, gota a gota, durante 25 min, mientras se
 5 mantiene una temperatura máxima de reacción de 15°C. Una
 vez completada la adición de cloruro de tionilo, la mez-
 cla de reacción se calienta durante 1 hora a 60-65°C. El
 clorhidrato de piridina, producto secundario, se separa
 por filtración, y el filtrado se mezcla con 20 ml de agua
 10 destilada. La capa de benceno se separa, se seca, y el di-
 solvente se separa por destilación. El producto es un lí-
 quido marrón que se destila a vacío, produciendo 4,5 g
 (69%) de un producto de incoloro a azul; p.eb., 120-122°C
 /0,05 mm Hg; $n_D^{25} = 1,5139$.

15 Análisis.- Calc. para $C_{11}H_{15}ClNO_2$: C, 57,51; H, 7,02;
 Cl, 15,44; N, 6,10
 Hallado: C, 57,21; H, 6,80;
 Cl, 15,41; N, 5,95.

Método 16.- 8-[2-(1-o-metoxifenil-4-pipera-
 20 zinil)-etil]-8-azaspiro-[4,5]-decano-7,9-diona.- Se
 trata a reflujo, con agitación, durante 15 horas, una mez-
 cla de 23 g (0,1 mol) de 8-(2-cloroetil)-8-azaspiro-[4,5]-
 -decano-7,9-diona, 19,2 g (0,1 mol) de 1-(o-metoxifenil)-
 piperazina y 31,8 g (0,3 mol) de carbonato sódico anhidro
 25 en 400 ml de benceno seco. Las sales inorgánicas se sepa-
 ran por filtración, y el filtrado se concentra hasta for-
 mar un residuo aceitoso, por destilación del disolvente.
 El residuo se destila a presión reducida, dando el produc-
 to, que es idéntico al descrito en el Ejemplo 7 de la Ta-
 30 bla 1.

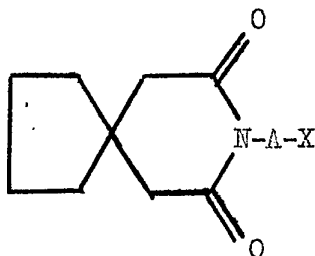
336256



La aplicación de los Métodos 14 y 15 a la preparación de 8-(omega-cloroalcohol)-8-azaspiro-[4,5]-decano-7,9-dionas adicionales se resume en la Tabla 3. Estos productos intermedios se transforman según el Método B, en productos finales de la presente invención, usando las condiciones de reacción del Método 16. Este último se resume en la Tabla 4.

Tabla 3

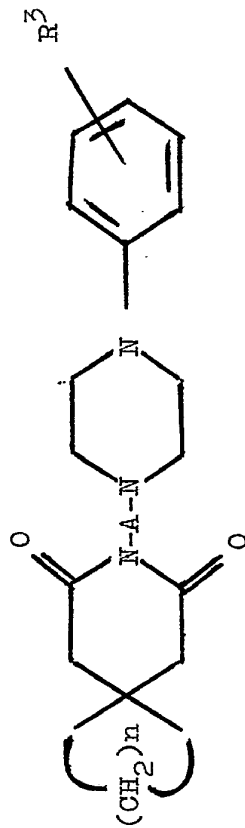
8-(omega-X-alcohol)-8-azaspiro-[4,5]-decano-7,9-dionas



Método n ^o	-A-	X	p. eb., °C/mm Hg	Rendimiento, %	
20	17	(CH ₂) ₃	OH	155-170/0,1-0,15	62
	18	(CH ₂) ₃	Cl	155-162/0,06	73
	19	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂	OH	191-204/0,08-0,18	80,7
	20	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂	Cl	155-165/0,25	50
	21	(CH ₂) ₄	OH	185-240/0,2	74,9
25	22	(CH ₂) ₄	Cl	160-195/0,3	53,5

TABLA 4

PRODUCTOS PREPARADOS POR EL METODO B.



Ej. nº	Fórmula		Base		Rendimiento, %	Clorhidrato		Análisis				
	n	A	R ³	p. eb., °C. mm Hg		p. f., °C	Disolvente	Fórmula	C	H	N	Cl
26	4	(CH ₂) ₃	p-OCH ₃	220-245/ 0,1	65	225,5- 226,5 (desc)		C ₂₃ H ₃₃ N ₄ - 0,3·HCl	63,12	7,95	9,66	7,92
27	4	CH ₂ CH ₂ O- CH ₂ CH ₂	o-OCH ₃	240-260/ 0,2	80	206,5- 208,5		C ₂₄ H ₃₅ N ₃ - 0,4·2HCl	57,28	7,39	8,26	13,85
28	4	CH ₂ CH ₂ O- CH ₂ CH ₂	H	190-260/ 0,25-0,35	86	155- 157		C ₂₃ H ₃₃ N ₃ - 0,3·HCl	63,15	7,68	9,50	8,19
29	4	(CH ₂) ₃	m-CH ₃	160-185/ 0,05-0,1	92	240,5- 242,5 (desc.)		C ₂₃ H ₃₃ N ₃ - 0,2·HCl	65,55	7,81	9,70	8,39



336256

TABLE 4 (Cont.)

30 ⁺	4	(CH ₂) ₃	H	240-260/ 0,2	69	217,5- 218,5	C ₂₃ H ₃₂ N ₃ - O ₂ ·HCl	65,55	7,92	10,28	8,45
31	4	(CH ₂) ₄	o-F	xx	73,5	188-190	etanol éter	63,09	7,65	9,67	8,12
32	4	(CH ₂) ₄	o-CH ₃ SO ₂ - NH	xxx	73,5	263,5- 264,5	etanol metanol éter	56,17	7,31	10,99	6,60 (8,6,23)
33	4	(CH ₂) ₄	o-NO ₂	150-180/ 0,1	26,8						

xxi Convertido en la sal clorhidrato sin destilación.

xxx Purificado por cromatografía con benceno, en una columna de sílice de 8 x 5 cm; elución con benceno que contenía 5% de etanol.

+ Se usó 2-metil-1-fenilpiperazina como material de partida; el producto resultante es clorhidrato de 8-[3-(3-metil-4-fenil-1-piperazinil)-propil]-8-azaspiro-[4,5]-decano-7,9-diona.

336256





Método 23.- 1-(o-metanosulfonamidofenil)-pi-
perazina.

5 (a) Se prepara una mezcla de 31,5 g de o-nitro-
clorobenceno, 47,4 g de 1-carbetoxipiperazina y 16 ml de
piridina en 200 ml de n-butanol, por adición cuidadosa
del o-nitroclorobenceno, disuelto en una porción del buta-
nol, a los restantes ingredientes. Luego se trata la mez-
cla a reflujo durante la noche, y se concentra bajo pre-
sión reducida, para separar el disolvente y otros materia-
10 les volátiles. Luego se separa el producto intermedio desea-
do, 1-carbetoxi-4-(o-nitrofenil)-piperazina, por destila-
ción del residuo crudo; punto de ebullición, 185-210°C.
0,08 mm Hg; peso, 34,5 g.

15 (b) El producto del párrafo anterior se disuel-
ve en aproximadamente 300 ml de etanol al 95%, y se hidro-
gena a temperatura ambiente y presión de 3 a 6 atm, em-
pleando 200 mg de catalizador de paladio sobre carbono al
10 %. La cantidad calculada de hidrógeno se consume en
35 min. Se separa el catalizador por filtración, y el fil-
20 trado se concentra a vacío, produciendo un aceite marrón
que cristaliza por reposo. Se recristaliza con ciclohexa-
no, produciendo 26,2 g de 4-(o-aminofenil)-1-carbetoxipi-
perazina; p.f., 106 a 108°C.

25 (c) Una porción del producto del párrafo pre-
cedente, que pesa 8,3 g, se disuelve en aproximadamente 50
ml de piridina y se trata con 3,8 g de cloruro de metano-
sulfonilo, gota a gota. Tiene lugar una reacción exotérmica,
y la mezcla se agita durante 1 hora en un baño de va-
por de agua. Luego se separa el disolvente por destila-
30 ción a vacío, y el residuo se recristaliza con etanol ab-



soluto, produciendo 1-carbetoxi-4-(o-metanosulfonamidofenil)-piperazina.

5 (d) Una porción del producto del párrafo precedente, que pesa 6,54 g, se hidroliza por tratamiento a reflujo con 10 g de hidróxido sódico disueltos en 100 ml de metanol, durante aproximadamente 4 horas. Luego se separa el disolvente por destilación a vacío, produciendo 1-(o-metanosulfonamidofenil)-piperazina en forma de aceite poco viscoso, que se usa directamente en la preparación del producto del Ejemplo 32, sin más purificación.

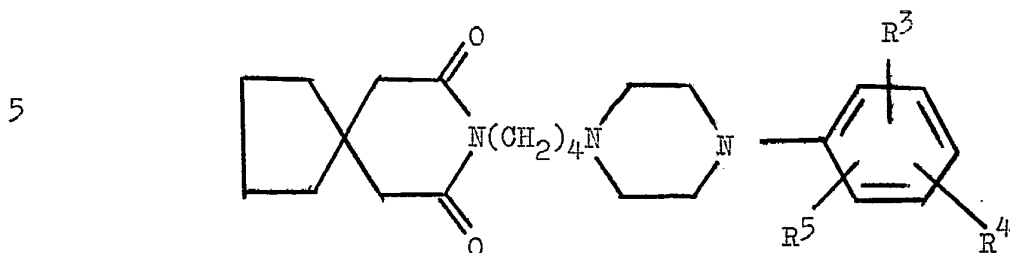
10 Ejemplos 33 a 55.- Aplicación del Método B a 8- \square 4-(fenil 1-sustituído-4-piperazinil)-butil 7-8-azaspiro- \square 4,5 7-decano-7,9-dionas adicionales. Se deja reaccionar 8-(4-clorobutil)-8-azaspiro- \square 4,5 7-decano-7,9-diona (Método 22), bajo las condiciones del Método 16, con 15 las 1-(fenilo sustituido)-piperazinas relacionadas en la Tabla 5. Se usa n-butanol como disolvente de reacción. Los productos de la fórmula indicada se separan y purifican después según técnicas usuales de laboratorio. En la Ta- 20 bla 5, los sustituyentes R que definen las estructuras del producto final, para completar la fórmula que se muestra, se identifican al lado de los materiales de partida, fenilpiperazina sustituida.

336256



TABLA 5

Ejemplos 33 a 55



10

Ejem- plo nº	Material de partida	R ³	R ⁴	R ⁵	
33	1-(3-cloro-2,4-xilil)- piperazina	2-CH ₃	3-Cl	4-CH ₃	
34	1-(2,3-diclorofenil)- piperazina	2-Cl	3-Cl	H	
35	1-(2,5-dietoxifenil)- piperazina	2-C ₂ H ₅ O	H	5-C ₂ H ₅ O	
15	36	1-(o-etoxifenil)-pipe razina	2-C ₂ H ₅ O	H	H
37	1-(o-etilfenil)-pipe- razina	2-C ₂ H ₅	H	H	
38	1-(o-metiltiofenil)- piperazina	2-CH ₃ S	H	H	
20	39	1-(m-metiltiofenil)- piperazina	3-CH ₃ S	H	H
40	1-(m-trifluorometilfe nil)-piperazina	3-CF ₃	H	H	
41	1-(p-nitrofenil)-piperazina	H	4-NO ₂	H	
25	42	1-(o-bromofenil)-pipe- razina	2-Br	H	H
43	1-(3-bromo-p-tolil)- piperazina	3-Br	4-CH ₃	H	
44	1-(3-bromo-2,4-xilil)- piperazina	2-CH ₃	3-Br	4-CH ₃	
30	45	1-(o-butoxifenil)-pipe razina	2-n-C ₄ H ₉ O	H	H

336256



TABLA 5 (Cont.)

Ejem- plo nº	Material de partida	R ³	R ⁴	R ⁵
5	46 1-(5-cloro-2-etiltiofe- nil)-piperazina	2-C ₂ H ₅ S	H	5-Cl
	47 1-(5-cloro-2-metoxife- nil)-piperazina	2-CH ₃ O	H	5-Cl
	48 1-(5-cloro-2-nitro-p- tolil)-piperazina	2-NO ₂	4-CH ₃	5-Cl
	49 1-(3-cloro-o-tolil)- piperazina	2-CH ₃	3-Cl	H
10	50 1-(o-propoxifenil)-pi- perazina	2-n-C ₃ H ₇ O	H	H
	51 1-(o-propiltiofenil)- piperazina	2-n-C ₃ H ₇ S	H	H
	52 1-(2,5-xilil)-pipera- zina	2-CH ₃	H	5-CH ₃
15	53 1-(3,5-xilil)-pipera- zina	3-CH ₃	H	5-CH ₃
	54 1-(3,4,5-trimetoxifenil)- piperazina	3-CH ₃ O	4-CH ₃ O	5-CH ₃ O
	55 3-metil-1-fenilpipera- zina [⊠]	H	H	H

20 [⊠] El producto resultante es la 8- \square 4-(1-fenil-3-metil-4-piperazinil)-butil- \square 7-8-azaspiro- \square 4,5 \square -decano-7,9-diona.

25 Ejemplo 56.- Diclorhidrato de 8- \square 4-(4-fenil-1-piperazinil)-2-butinil- \square 7-8-azaspiro- \square 4,5 \square -decano-7,9-diona.-

30 (a) Una mezcla de 15,28 g (0,0908 mol) de anhídrido 3,3-tetrametilénglutárico, 200 ml de piridina anhidra y 5,0 g (0,09077 mol) de propargilamina se trató a reflujo con agitación, durante la noche, en un matraz protegido de la atmósfera con un tubo de secado de cloruro

336256



cálcico. La piridina disolvente se separó por destilación, y el residuo se destiló a presión reducida; p.eb., 129 - 145°C/0,15 mm Hg. El espectro de resonancia magnética nuclear de este material indicó que no era el producto intermedio puro, 8-propargil-8-azaspiro-[4,5]-decano-7,9-diona, sino este material contaminado con algo del material de partida, anhídrido. De todas formas se transformó según el método siguiente, sin más purificación.

(b) Se calentó en un baño de agua a 40°C, durante 7 horas, una mezcla de 6,0 g (0,03 mol) del anterior producto intermedio, 2,4 g de formaldehído acuoso al 37% (0,0206 mol), unos pocos cristales de cloruro cuproso para que actuasen como catalizador, 1,78 g (0,0296 mol) de ácido acético, 2,9 g de agua destilada y 4,8 g (0,0296 mol) de 1-fenilpiperazina. La mezcla de reacción se mantiene en atmósfera de nitrógeno gaseoso seco, durante este período. La mezcla resultante se somete luego a extracción con 3 porciones de 75 ml de cloroformo, se secan los extractos con sulfato de magnesio, y el disolvente se separa bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 90 ml de etanol anhidro, y se trata con 15 ml de cloruro de hidrógeno etanólico saturado. La sal clorhidrato cristalina se separa como precipitado; rendimiento, 6,5 g. Este material se recristaliza dos veces con etanol; p.f., 173-174°C.

Análisis.- Calc. para $C_{23}H_{28}N_3O_2 \cdot 2HCl$: C, 61,06;

H, 6,91; N, 9,29

Hallado: C, 60,97; H, 6,79; N, 9,42.

Ejemplo 57.- Diclorhidrato de 8-[4-(4-o-metoxifenil-1-piperazinil)-2-butinil]-7-8-azaspiro-[4,5]-deca-

336256



no-7,9-diona.- Este material se prepara por el método del Ejemplo 56, sustituyendo por 1-(o-metoxifenil)-piperazina el compuesto del Ejemplo 55(b). El producto se separa y purifica en forma de sal diclorhidrato; p.f., 172-175°C.

5 Análisis.- Calc. para $C_{24}H_{31}N_3O_6 \cdot 2HCl$.- C, 59,75; H, 6,89; N, 8,71; Cl, 14,60

Hallado: C, 59,49; H, 6,84; N, 8,52;

Cl, 14,55

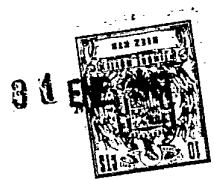
10 Ejemplo 58.- 8-[4-(1-o-aminofenil-4-piperazinil)-butil]-8-azaspiro-[4,5]-decano-7,9-diona.- Este producto se prepara por hidrogenación del producto del Ejemplo 33, a temperatura ambiente y 3 a 6 atm de presión, sobre un catalizador de paladio sobre carbono al 10%, por el procedimiento del Método 23(b).

15 Ejemplo 59.- 8-[4-(1-o-hexanosulfonamidofenil-4-piperazinil)-butil]-8-azaspiro-[4,5]-decano-7,9-diona.- El producto del Ejemplo 58 se acila con cloruro de hexanosulfonilo, según el procedimiento del Método 23(c).

20 Ejemplo 60.- 8-[4-(1-o-hexanoamidofenil-4-piperazinil)-butil]-8-azaspiro-[4,5]-decano-7,9-diona. El producto del Ejemplo 58 se acila con cloruro de hexanoílo, en piridina, según el procedimiento del Método 23(c).

25 Ejemplo 61.- 8-[4-(1-o-acetamidofenil-4-piperazinil)-butil]-8-azaspiro-[4,5]-7,9-diona.- El producto del Ejemplo 58 se acila por reacción con cloruro de acetilo, en piridina, según el procedimiento del Método 23(c).

336256



Ensayos en animales

La técnica de caja alternativa o de vaivén, descrita por J.R. Albert en *The Pharmacologist*, 4, 152 (1962) y por L.E. Allen y J.R. Albert en *The Pharmacologist*, 4, 152 (1962), es un ensayo destinado a diferenciar las drogas tranquilizadoras de las drogas hipnóticas sedantes no específicas. El aparato empleado es una caja que tiene una barrera de 15,3 cm que divide su suelo en dos porciones iguales. El suelo del lado izquierdo de la caja contiene una malla electrificada como suelo. El otro lado, o lado de refugio, no está electrificado. Se adiestra a un grupo de ratas, poniéndolas individualmente en la parte electrificada de la caja, y administrando una corriente a las patas, lo que hace que la rata salte la barrera pasando al lado de refugio de la caja. Las ratas adiestradas saltarán sin falta la barrera, al ser puestas en el lado izquierdo de la caja, dentro de 30 seg, sin corriente a las patas.

Luego se administra a cada animal del grupo de animales adiestrados una dosis de la droga de ensayo, por vía intraperitoneal, y tal dosis de droga se determina por interpolación en una curva de respuesta a las dosis, que reduce en un 50% el número acumulado de respuestas condicionadas de evitación, para el grupo. En otras palabras, un grupo de 5 animales adiestrados, sin tratamiento con drogas, dará 50 respuestas condicionadas de evitación (RCE) correctas, saltando la barrera, antes de dar corriente a las patas, cuando se ponen en el lado izquierdo de la caja, en 10 ensayos repetidos durante un período de media hora. Cuando se tratan con una dosis DE_{50} de una dro-



vención se indican en la Tabla 6.

Tabla 6

Respuesta condicionada de evitación

	Droga de ensayo	RNE-DE ₅₀ (mg/kg)	RCE-DE ₅₀ (mg/kg)	Relación
5	Clorhidrato de cloropromazina	30,2	5,2	5,8
	Meprobamato	150	153	1,0
10	Ejemplo 1	>105	25,6	>4,0
	Ejemplo 2	73,1	38,6	1,9
	Ejemplo 3	>50	8,6	>5,9
	Ejemplo 4	29,1	20,6	1,4
	Ejemplo 6	>117	38,7	>3,0
15	Ejemplo 7	>100	24,6	>4,0
	Ejemplo 8	38,2	12,5	3,1
	Ejemplo 9	>157	39,3	>4,0
	Ejemplo 10	>140	35	>4,0
	Ejemplo 11	>50	41	>1,2
20	Ejemplo 26	42,3	26,6	1,6
	Ejemplo 13	2,8	2,4	1,2
	Ejemplo 27	27	18	1,5
	Ejemplo 28	43	3,9	1,1
	Ejemplo 14	25	11	2,3
25	Ejemplo 15	8,6	5,4	1,6
	Ejemplo 16	28	16	1,7

30 El antagonismo al efecto (stress) acumulado de amfetamina es otro ensayo usado para evaluar las drogas tranquilizadoras. Está destinado a detectar drogas que



ga tranquilizadora, el número de respuestas correctas para el mismo grupo se reduce a 25.

5 Cuando un animal tratado no salta la barrera dentro de 30 seg después de haber sido puesto en el lado izquierdo de la caja, se administra la corriente a las patas. Si el animal salta entonces la barrera, la conclusión es que el tratamiento con la droga solo impidió la respuesta condicionada de evitación. Se dice que aquellos animales que no saltan la barrera después de 30 seg de corriente tienen bloqueada su respuesta no condicionada de escapatoria (RNE). En otras palabras, el tratamiento con la droga ha debilitado de tal forma al animal, que le hace incapaz de saltar la barrera para escapar de la corriente a las patas.

15 La dosis de compuesto de ensayo que provoca el fallo de la respuesta no condicionada de escapatoria, en el 50% de los animales, se denomina valor DE_{50} de la respuesta no condicionada de escapatoria. La relación entre estos dos valores, es decir, entre el valor $RNE-DE_{50}$ y el valor $RCE-DE_{50}$, es una indicación de la llamada selectividad tranquilizadora de la acción de la droga. Para las drogas tranquilizadoras se obtiene un valor mayor que 1. Cuanto mayor sea el valor más selectiva es la droga respecto a la acción tranquilizadora, a diferencia de la acción sedante o hipnótica.

25 El clorhidrato de cloropromazina tiene un valor $RCE-DE_{50}$ igual a 5,2 mg/kg, un valor $RNE-DE_{50}$ igual a 30,2 mg/kg, ambos por vía intraperitoneal de administración, lo que da una relación igual a 5,8. Los valores obtenidos para un cierto número de los compuestos de la in-

336256



tengan efecto antagónico con la toxicidad en aumento de la anfetamina, observada cuando se aloja en una jaula única un cierto número de animales tratados con ella, a diferencia de la medida de la toxicidad de la anfetamina en animales alojados individualmente. Cuando se mide en estado de agrupación, se observa con el sulfato de DL-anfetamina un fenómeno de toxicidad aumentada. Las drogas tranquilizadoras tienen la capacidad de aliviar el efecto tóxico aumentado de la anfetamina, sobre los animales agrupados.

Según este ensayo, se administran subcutáneamente diversos niveles de dosis del compuesto de ensayo a grupos de 10 ratones machos, que pesaban de 18 a 28 g. Los ratones se separan en jaulas individuales durante 60 min, y luego se les inyecta subcutáneamente 20 mg/kg de sulfato de DL-anfetamina (dosis $DL_{38,9}$), y se agrupan en grupos de 10 ratones por jaula. Al cabo de 24 horas se registra el número de muertes. Se representa gráficamente el tanto por ciento de supervivientes para cada dosis, y se calcula el valor DE_{50} para producir una supervivencia del 50%. Para la droga tranquilizadora clorhidrato de clorpromazina se registra un DE_{50} igual a 0,38.

Los resultados obtenidos con compuestos de la invención se indican en la Tabla 7.

336256



Tabla 7

Antagonismo al efecto (stress) acumulado de anfetamina

	<u>Droga de ensayo</u>	<u>DE₅₀ (mg/kg)</u>
5	Clorhidrato de cloropromazina	0,38
	Meprobamato	no activo a 250
	Ejemplo 1	31,8
	Ejemplo 2	2,44
	Ejemplo 3	3,3
10	Ejemplo 4	9,1
	Ejemplo 5	4,5
	Ejemplo 6	11,5
	Ejemplo 7	9,5
	Ejemplo 8	5,1
15	Ejemplo 17	5,8
	Ejemplo 29	10,6
	Ejemplo 12	5,9
	Ejemplo 13	0,4
	Ejemplo 27	6,0
20	Ejemplo 14	1,2
	Ejemplo 18	0,9
	Ejemplo 15	0,4

25 Los compuestos de fórmula I son agentes muy activos para evitar el síndrome de contorsión por fenilquinona, en ratones. Para medir este efecto se usa el método de Hendershot y Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Therap, 125, 237 (1959). Se inyectan subcutáneamente dosis gradua das del compuesto de ensayo a grupos de 10 a 20 ratones.

30 En el momento del efecto de pico, según se ha determinado

336256



3
5
10
15
20
25
30

previamente, se administra a los animales una dosis de 2,5 mg/kg de fenilquinona, intraperitonealmente. Esta última inyección produce en los ratones casos de convulsión. Se cuenta el número de tales casos presentado por cada ratón durante el período de 10 min que sigue a la inyección, y se registra, para cada dosis de compuesto de ensayo, el tanto por ciento medio de disminución del número de casos, en comparación con un grupo de ratones de control. Se prepara una curva logarítmica de dosis-respuesta, y se estima, y se estima por interpolación la dosis de compuesto de ensayo requerida para disminuir en un 50% el número de casos de contorsión. Los resultados para varios compuestos de la presente invención se relacionan en la Tabla 8.

Tabla 8

Evitación de contorsiones debidas a fenilquinona

<u>Droga de ensayo</u>	<u>DE₅₀ (mg/kg)</u>
Aspirina	20,0
Sulfato de codieno	3,0
20 Ejemplo 7 (forma de base libre)	28,5
Ejemplo 2	9,8
Ejemplo 3	2,4
Ejemplo 8	2,8
Ejemplo 12	32,0
25 Ejemplo 13	0,6
Ejemplo 16	0,8

Otro de los efectos farmacológicos que presentan los compuestos de fórmula I es la capacidad de inhibir la formación del edema local que se forma por inyec-



5 ción plantar de formalina en la pata de una rata, según un ensayo normal de selección de agentes anti-inflamatorios (C.A. Winter, "Simposium internacional sobre drogas anti-inflamatorias no esteroideas", Serie de Congresos Internacionales nº 82, Excerpta Medica Foundation, 1965, págs. 190-202).

10 El ensayo se efectúa con ratas adultas de cualquier sexo, usando un grupo de 5 animales como controles no medicados, y otro grupo de 5 que se trata subcutáneamente con el compuesto de ensayo, 15 min antes de la inducción del edema. El edema es inducido por inyección plantar de formalina, 0,1 ml de una solución al 4%, en la pata trasera derecha. La pata trasera izquierda se trata análogamente con 0,1 ml de solución salina al 0,9%. Una
15 hora después se determina pletismográficamente el volumen de cada pata trasera, midiendo el volumen de mercurio desplazado. La cantidad de edema se expresa como tanto por ciento de aumento de volumen en la pata en que se ha inyectado formalina, frente a la pata en que se ha inyectado
20 solución salina. El tanto por ciento de inhibición del edema se calcula dividiendo el tanto por ciento medio del edema de la pata en que se ha inyectado formalina, en el grupo medicado, por el aumento medio en el grupo no medicado, multiplicado por 100. Se evalúan diversas dosis de
25 compuesto de ensayo, y se determina el valor DE_{50} por interpolación en una curva de dosis-respuesta. El valor DE_{50} se determina por interpolación en una curva de dosis-respuesta. El valor DE_{50} es la dosis que reduce en un 50% el edema.

30 En este ensayo se pueden emplear también otros

336256



agentes para inducir el edema. Se ha hallado que los presentes compuestos son activos para inhibir el edema producido por inyección de 0,1 ml de una solución que contiene 10 microgramos de serotonina, o 0,1 ml de una solución de carrageenina al 0,5%. La Tabla 9 contiene las dosis DE₅₀ determinadas para un cierto número de compuestos de la presente invención, contra el edema de la formalina.

Tabla 9

	Inhibición del edema de la formalina	
	<u>Droga de ensayo</u>	<u>DE₅₀ (mg/kg)</u>
	Metdilazina	64
	Ejemplo 19	28
	Ejemplo 10	5
15	Ejemplo 56	12,5
	Ejemplo 13	8
	Ejemplo 27	18
	Ejemplo 28	18
	Ejemplo 14	1,4
20	Ejemplo 18	5,2
	Ejemplo 15	0,9
	Ejemplo 16	3,5

La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 1 de Febrero de 1.966, bajo el número 523.945, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

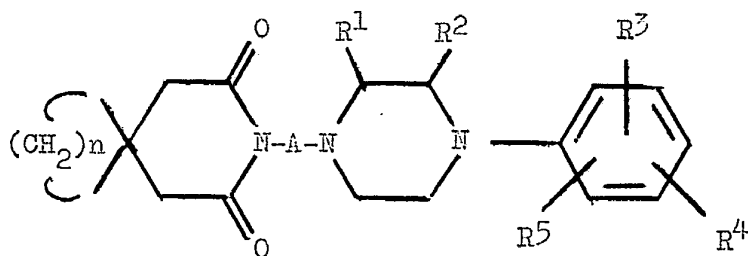
336256



N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

- 5 1.- Procedimiento para preparar un compuesto de azaspiroalcanodiona que tiene la fórmula:

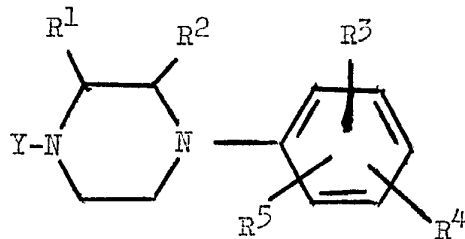


Fórmula I

- 10 donde R^1 y R^2 son hidrógeno o metilo; R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno, alcoholo de hasta 4 átomos de carbono, alcoxi inferior de hasta 4 átomos de carbono, alcoholtilio inferior de hasta 4 átomos de carbono, halógeno, trifluorometilo, nitro, amino, alcanoamido o alcoholisulfonamido de hasta 6 átomos de carbono; A es un grupo divalente que une a los átomos de nitrógeno, como se muestra, a través de al menos 2 átomos de carbono, y se elige de entre alcoholileno de 2 a 6 átomos de carbono, oxialcoholileno de 4 a 6 átomos de carbono en el que ninguno de los átomos de carbono conectados a nitrógeno está unido al átomo de oxígeno, y
- 15 2-butinileno; n es el entero 4 ó 5; y para preparar sales
- 18

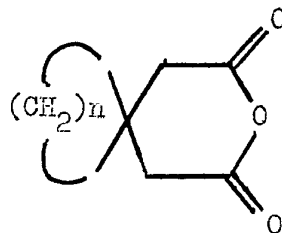


de adición de ácido del mismo, farmacéuticamente aceptables, caracterizado por hacer reaccionar una amina de fórmula:



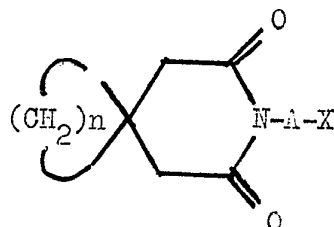
Fórmula VII

5 donde Y es hidrógeno o el grupo H_2N-A- , y R^1 hasta R^5 y A son según se han definido antes, con un anhídrido de ácido glutárico spiro-sustituído, de fórmula:



Fórmula II

donde \underline{n} es según se ha definido antes, cuando Y es el grupo H_2N-A- , o con una imida de ácido glutárico spiro-sustituída N-sustituída, de fórmula:



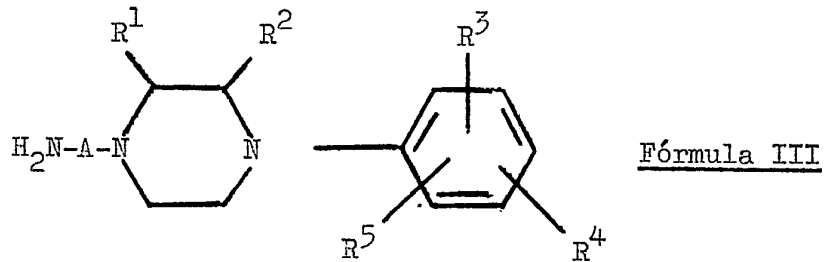
Fórmula IV

12 donde A y \underline{n} son según se han definido antes, y X es un grupo éster reactivo, en presencia de un disolvente inerte de reacción, a una temperatura elevada.

336256



2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un anhídrido de ácido glutárico spiro-sustituído, de fórmula II, se hace reaccionar con una 1-(ω -aminoalcohol)-4-arilpiperazina de fórmula:



5 donde R^1 hasta R^5 son, cada una, según se ha definido en la reivindicación 1, en un disolvente orgánico inerte de reacción, a temperatura comprendida entre aproximadamente 100 y aproximadamente 200°C.

10 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el disolvente es piridina.

4.- Procedimiento según la reivindicación 2 ó 3, caracterizado porque el producto azaspiroalcanodiona se separa de la mezcla de reacción, y el residuo de la separación se trata a reflujo con anhídrido acético.

15 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque una imida de ácido glutárico spiro-sustituída N-sustituída, de fórmula IV, se hace reaccionar con una arilpiperazina de fórmula V, en presencia de un disolvente orgánico inerte de reacción y de un agente de captación de ácidos, a una temperatura comprendida entre 20
22

22 6.- Procedimiento según la reivindicación 5,
23.2.67.

8 1 ENE.


caracterizado porque el disolvente orgánico es benceno o alcohol n-butílico.

5 7.- Procedimiento según la reivindicación 5 ó 6, caracterizado porque el agente de captación de ácidos es carbonato sódico.

10 8.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la azaspiroalcanodiona producto se hace reaccionar con un ácido, elegido para proporcionar una sal de adición de ácido, farmacéu-
ticamente aceptable, en cantidad estequiométricamente equivalente a al menos uno de los nitrógenos básicos de dicho producto.

15 9.- Procedimiento para preparar un compuesto de azaspiroalcanodiona.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

8 1 ENE 1967
Madrid,

P. A.


Alberto de Elzaburu
Pat. Pat.

336256