

414277

PATENTE DE INVENCION

Case 4-8168.

414277



F. E. 9-5-75

Int. Cl.: C07D, A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS
ESPIRO HETEROCICLICOS.

A1 414.277 760116 C 07 D 22/120

Solicitante: CIBA-GEIGY A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

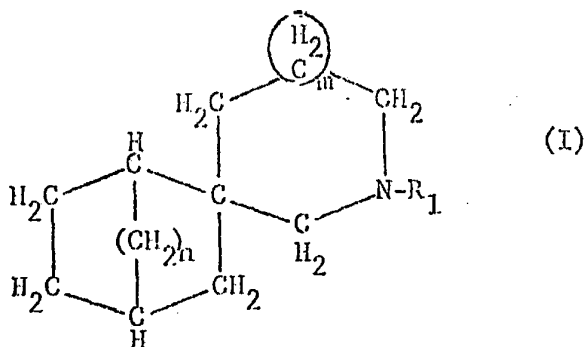
=====

La presente invención se refiere a un procedimien
to para la obtención de compuestos espiro heterocíclicos y
sus sales de adición de ácido, a estos nuevos compuestos
así como a los medicamentos que los contienen y a su aplica
ción.

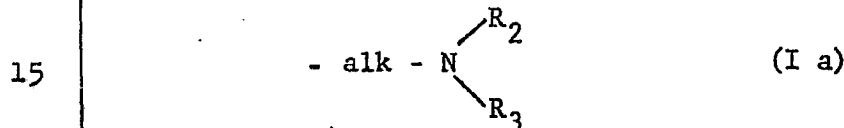
5.



Los compuestos de la presente invención corresponden a la fórmula general I



5 en la que R₁ significa hidrógeno, un grupo alquilo con un máximo de 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo, en caso dado sustituido por cloro, en el cual los enlaces hacia el átomo de nitrógeno del anillo, hacia el grupo hidroxilo y hacia el átomo de cloro, en caso dado existente, parten de distintos átomos de carbono y que contiene como mínimo 2, o bien 3, 10 y como máximo 6 átomos de carbono, un grupo alqueno con 3 a 6 átomos de carbono, el grupo 2-propinilo, un grupo fenil- (alquilo inferior) en caso dado una a tres veces sustituido por halógeno, grupos alquilo inferior o alcoxi, ó un resto básico de la fórmula parcial Ia



20 en la que alk significa un resto hidrocarburo no geminal, bivalente, saturado, alifático, con 2 a 5 átomos de carbono, ó el resto 2-hidroxi-trimetileno, R₂ y R₃ tienen los significados indicados para R₁, con excepción del resto de la fórmula parcial Ia, y juntos también pueden representar un resto tetrametileno a hexametileno, en caso dado sustituido por grupos de alquilo inferior, el resto etilenoetileno ó un resto tetra-



ó pentametileno, a su vez sustituido en la posición 2 por el resto tetrametileno, pentametileno, 1,4-metanopentametileno ó 1,4-etanopentametileno, m representa 0 ó 1 y n representa 1 ó 2.

5 En los compuestos de fórmula general I es R_1 , como grupo alquilo o grupo alqueniilo, por ejemplo, el grupo metilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo ó hexilo y, preferentemente, el grupo etilo, como grupo alqueniilo, por ejemplo, el grupo alilo, 1-metilalilo;
10 2-metilalilo, 2-butenilo, 1,2-dimetilalilo, 3-metil-2-butenilo, 2-pentenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo ó 2-hexenilo; como grupo hidroxialquilo, en caso dado sustituido por cloro es, por ejemplo, el grupo 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxio-, 3-hidroxio- ó 4-hidroxibutilo, 2-metil-3-hidroxipropilo, 2-hidroxio- ó 5-hidroxipentilo, 2,2-dimetil-3-hidroxipropilo, 2-hidroxihexilo, 6-hidroxihexilo, 1-metil-4-hidroxipentilo, 3-cloro-2-hidroxibutilo, 4-cloro-2-hidroxibutilo, 3-cloro-2-hidroxio-2-metilpropilo ó 5-cloro-2-hidroxipentilo y, preferentemente, el grupo 3-cloro-2-hidroxio-
15 2-hidroxipentilo. Los grupos fenil-(alquilo inferior), en caso dado sustituidos, contienen en su grupo alquilo inferior preferentemente 1 a 4 átomos de carbono y son, por ejemplo, el grupo fenetilo, α -metilbencilo, 2-fenilpropilo, α -metilfenetilo, 2-fenilbutilo ó 4-fenilbutilo y, preferentemente, el grupo
20 bencil- ó 3-fenilpropilo, así como los grupos correspondientes sustituidos en el resto fenilo según la definición, tales como, por ejemplo, el grupo o-, m- ó p-fluorbencilo, el grupo o-, m- ó p-clorobencilo, el grupo 2,4-, 2,5-, 2,6- ó 3,4-diclorobencilo, el grupo o-, m- ó p-bromobencilo, el grupo o-, m- ó
25 p-metilbencilo, el grupo p-etilbencilo ó el grupo p-isopropil-



bencilo, el grupo o-, m- ó p-metoxibencilo, el grupo p-etoxi-
bencilo, el grupo p-propoxibencilo, el grupo p-isopropoxiben-
cilo, el grupo p-butoxibencilo, el grupo 2,4-dimetoxibencilo,
el grupo 3,4-dimetoxibencilo ó el grupo 3,4,5-trimetoxibencilo
5 siendo el grupo 3,4-diclorobencilo de especial importancia.

En la fórmula parcial Ia alk es, como resto hidro-
carburo no geminal, bivalente, saturado, alifático, por ejemplo,
el grupo propileno, tetrametileno, 2-metiltrimetileno, 1- ó
10 bién 3-metiltrimetileno, pentametileno ó 2,2-dimetiltrimetile-
no y, preferentemente, el grupo trimetileno y, especialmente,
el grupo etileno. R_2 y R_3 pueden estar incorporados, por ejem-
plo, por uno de los grupos mencionados más arriba como ejemplo
para R_1 y significar, especialmente, átomos de hidrógeno, gru-
pos de metilo ó bencilo, NR_2R_3 puede ser, por ejemplo, el gru-
15 po 1-pirrolidinilo, piperidino, 2-metilpiperidino, 2,6-dime-
tilpiperidino, hexahidro-1H-azepin-1-ilo, 2-azaespiro[4,4]non-
2-ilo, 2-azaespiro[4,5]dec-2-ilo, 7-azaespiro[4,5]dec-7-ilo,
2-azaespiro[5,5]undec-2-ilo, espiro[norbornan-2,3'-pirrolidin]-
1'-ilo, espiro[norbornan-2,3'-piperidin]-1'-ilo, espiro[biciclo-
20 clo[2,2,2]octan-2,3'-pirrolidin]-1'-ilo ó espiro[biciclo[2,2,
2]octan-2,3'-pirrolidin]-1'-ilo, siendo de especial importan-
cia el grupo 2-azaespiro[5,5]undec-2-ilo.

Los compuestos de fórmula general I y sus sales de
adición con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen valiosas pro-
25 piedades farmacológicas, en especial una eficacia antiviral y
tienen simultáneamente una toxicidad relativamente reducida.
Son de especial importancia los compuestos de fórmula general
I en la cual m es 1 y n es 1 ó 2. Dentro de este grupo tienen
preferencia los compuestos en los cuales R_1 significa hidróge-
30 no ó un grupo etilo y, ante todo, un grupo 3,4-diclorobencilo



ó 3-fenilpropilo ó por un grupo de la fórmula parcial Ia, donde alk significa el resto trimetileno, 2-hidroxitrimetileno y ante todo, el resto etileno, R₂ significa hidrógeno, un grupo metilo o bencilo y R₃ significa hidrógeno o un grupo metilo, ó

5 R₂ y R₃ juntos significan un grupo tetrametileno, pentametileno ó 2,2-(1,4-metanopentametileno)-pentametileno y, ante todo, un grupo 2,2-pentametileno-pentametileno que, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forma el resto 2-azaespiro[5,5]undec-

10 2-ilo. El efecto antiviral de los compuestos de fórmula general I y de sus sales de adición de ácido, tales como el (1RS, 2RS, 4SR)-espiro[norbornan-2,3'-piperidin]-hidrocloruro, 1'-(3, 4-diclorobencil)-(1RS, 2RS, 4SR)-espiro[norbornan-2,3'-piperidin]-hidrocloruro, 1'-(3-fenilpropil)-(1RS, 2RS, 4SR)-espiro[nor-

15 bornan-2,3'-piperidin]-hidrocloruro y 1'-[2-(2-azaespiro[5,5]-undec-2-il)-etil]-espiro[biciclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidin]-dihidrocloruro, se determinó, por ejemplo, en cultivos de células de rinovirus de las cepas del tipo 2 (HGP), tipo 39 (209), tipo 51 (FO 1) y otros. Además, los compuestos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido muestran también

20 efectos antivirales en los virus RS, virus de Influenza-A2 y adenovirus.

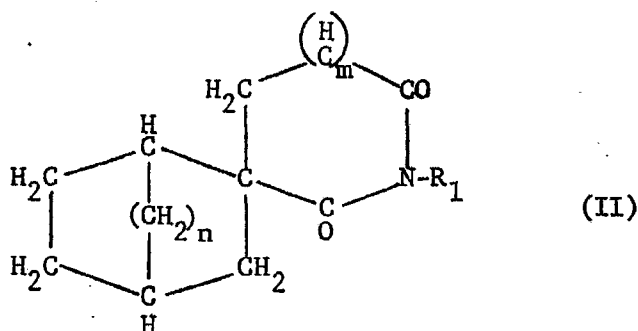
La eficacia antiviral de los compuestos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, así como el favorable índice terapéutico, caracteri-

25 zan estos nuevos productos como sustancias activas que se pueden emplear para evitar y tratar las infecciones causadas por virus en los mamíferos, especialmente las enfermedades del tracto respiratorio, tales como, por ejemplo, el catarro nasal, la gripe y la bronquitis aguda.

30 Los nuevos compuestos de fórmula general I y sus sa-



les de adición de ácido se obtienen reduciendo un imida de ácido dicarboxílico correspondiente de fórmula general II



5 en la que R_1 , m y n tienen el significado indicado bajo la fórmula I, mediante un hidruro complejo y, en caso deseado, el compuesto obtenido, de fórmula general I, se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

10 La reducción de los imidas de fórmula general II se efectúa, por ejemplo, mediante un hidruro de litio-aluminio o diborano en un disolvente eteroso, tal como dietiléter, tetrahidrofurano, dibutiléter ó dietilenglicoldietiléter, o de sus mezclas, a temperaturas entre unos 20 y 100°C ó bien la temperatura de ebullición del medio de reacción empleado. El diborano se puede preparar bien por separado y ser introduci-

15 do, o bien se puede formar in situ de borohidruro de sodio y eterato de trifluoruro de boro.

20 La obtención de los imidas de fórmula general II se puede lograr en principio por adición de una 2-metilengluutarimida sustituida en el grupo imida por R_1 , ó metilensuccinimida a ciclopentadieno o bien 1,3-ciclohexadieno e hidrogenación del enlace doble que queda. Las dieno-síntesis se efectúan, por ejemplo, a temperaturas de unos 150° a 160°C en presencia o bajo ausencia de un diluyente, tal como, por ejemplo, benceno, en recipiente cerrado y con una duración de la reac-



ción de unas 16 - 36 horas, empleándose aproximadamente canti-
dades equimolares de dieno y dienofilo. En algunos casos es
más ventajoso emplear, en lugar de una imida, una etapa pre-
via a la misma como dienofilo y formar el grupo imida, en caso
5 dado sustituido, solo después de efectuada la dieno-síntesis.
Por ejemplo, los dienos cíclicos antes mencionados se hacen
reaccionar primeramente con 2-metilenglutaronitrilo al 2-cia-
no-5-norbornen-2-propionitrilo, o bién 2-ciano-biciclo[2,2,2]-
oct-5-en-2-propionitrilo. Por hidrogenación catalítica del
10 enlace doble que queda en estos dinitrilos, por ejemplo, en
presencia de dióxido de platino a temperatura ambiente y pre-
sión normal en un alcohol inferior y hervor del producto de
hidrogenación con ácido clorhídrico concentrado, se obtienen
las imidas comprendidas bajo la fórmula general II, donde R_1
15 significa un átomo de hidrógeno, m es 1 y n es 1 ó 2. Además,
bajo empleo del ácido metilensuccínico libre o del ácido 2-me-
tilenglutárico como dienofilos se puede preparar también pri-
meramente los ácidos dicarboxílicos en que se basan las imidas
de fórmula general II, transformar estos por hervor con anhi-
20 drido acético en sus anhídrido internos y hacer reaccionar es-
tos últimos con compuestos de fórmula general IIa

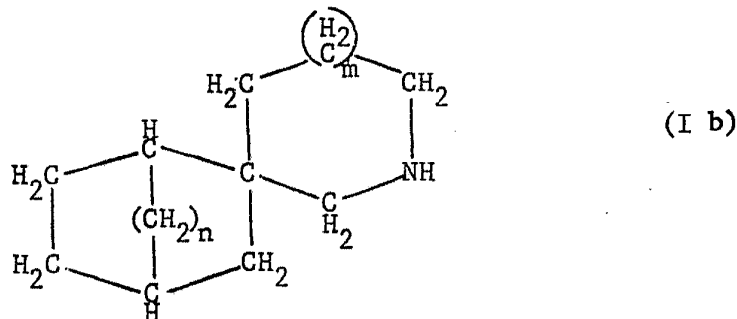


donde R_1 tiene el significado indicado bajo la fórmula I, por
ejemplo, en ácido acético y a su temperatura de ebullición, a
25 las imidas de fórmula general II. Las imidas sin N-sustituyen-
te se obtienen por transformación de los ácidos dicarboxílicos
antes mencionados en sus sales diamónicas y calentamiento de
estas últimas hasta liberar amoniaco y agua. Como ulterior po-
sibilidad para la obtención de los ácidos dicarboxílicos sea



mencionada la hidrólisis de los dinitrilos correspondientes, en parte más arriba mencionados, con ácido sulfúrico moderadamente concentrado ó con lejía potásico alcanólica inferior, y como ulterior acceso a los anhídridos correspondientes su obtención directa por dieno-síntesis de anhídrido de ácido metilensuccínico, o bien anhídrido de ácido 2-metilen-glutárico. Además, las imidas de fórmula general II, en las cuales R_1 no es hidrógeno, se pueden obtener también por reacción de las sales de metal alcalino de las midas insustituidas en el grupo imida, comprendidas por la fórmula general II, con ésteres reactivos de los compuestos de la fórmula general III indicada más abajo.

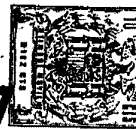
Según un segundo procedimiento, los compuestos de fórmula general I, donde R_1 no es hidrógeno, se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general Ib comprendida por la fórmula general I



en la que m y n tienen el significado indicado bajo la fórmula I, con un éster reactivo de un compuesto de fórmula general III



en la que R_1' tiene el significado indicado para R_1 en la fórmula I, bajo excepción de hidrógeno, en presencia de un acep-



tor de ácido o con formaldehído en presencia de ácido fórmico y transforman, en caso deseado, el compuesto obtenido, comprendido en la fórmula general I, en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

5 Como ésteres reactivos de los compuestos de fórmula general III son adecuados, por ejemplo, los ésteres aren- y alcansulfónicos, tales como el éster de ácido bencenosulfónico, el éster de ácido p-bromobencenosulfónico, el éster de ácido p-toluenosulfónico, o bién el éster de ácido metanosulfónico, asi como especialmente, los ésteres de hidrácidos halogenados, tales como, por ejemplo, los bromuros y cloruros y, además, también como ésteres de ácido sulfúrico específicos el sulfato de dimetilo y el sulfato de dietilo. Como medio de reacción, y simultáneamente también como aceptor de ácido, puede servir un exceso del compuesto básico a reaccionar de fórmula general Ib. Preferentemente se efectúa la reacción, sin embargo, en un disolvente orgánico, tal como etanol, butanol, dioxano o dimetilformamida pudiéndose emplear para ligar el ácido liberado, en lugar del compuesto de fórmula general Ib en exceso, preferentemente, otro aceptor de ácido, por ejemplo, una base orgánica terciaria, tal como, por ejemplo, etil-diisopropilamina, ó especialmente, sustancias básicas inorgánicas, tales como, por ejemplo, carbonato potásico o sódico. Tanto los productos de partida de fórmula general Ib como también los ésteres reactivos de los compuestos de fórmula general III, que contienen un grupo amino según la definición, se pueden emplear en forma de sus sales de adición de ácido de los cuales se liberan las bases in situ mediante la correspondiente cantidad de un aceptor de ácido, tal como, por ejemplo, carbonato potásico. Las reacciones es efectuan preferentemente

10

15

20

25

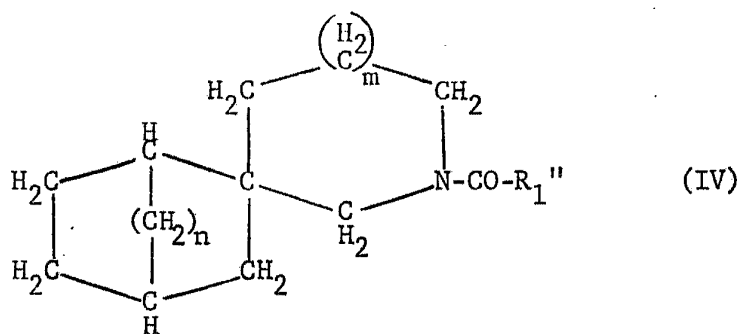
30



a temperaturas entre unos 50° y 180° y, según la temperatura de ebullición del éster reactivo empleado y del disolvente, en caso necesario en un recipiente cerrado. Para la reacción con formaldehído en presencia de ácido fórmico se calienta, por ejemplo, un compuesto de fórmula general Ib en una mezcla de formaldehído y ácido fórmico durante una 1/2 a 5 horas a temperaturas entre unos 70° y 100°C.

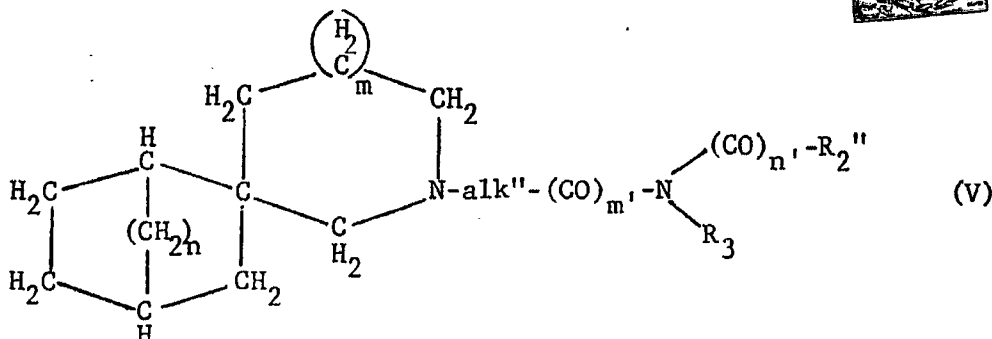
Los compuestos de fórmula general Ib se obtienen a su vez, preferentemente, según el procedimiento mencionado en primer lugar, por reducción de las imidas correspondientes de fórmula general II. Los ésteres reactivos de los compuestos de fórmula general II se conocen en gran número; otros se obtienen en forma análoga a los conocidos.

Según un tercer procedimiento se obtienen los compuestos de fórmula general I, en la que R₁ no es hidrógeno, así como sus sales de adición de ácido reduciendo un compuesto de fórmula general IV



en la que R₁" significa un resto reducido en el grupo metileno pero por lo demás correspondiente a la definición dada para R₁ en la fórmula I y m y n tienen el significado indicado bajo la fórmula I, ó un compuesto de fórmula general V

414277



5 en la que m' y n' , en cada caso, significan 0 ó 1 y su suma siempre es 1, alk'' significa un resto hidrocarburo bivalente, saturado, alifático, con $(2-m')$ a $(5-m')$ átomos de carbono y R_2'' significa un resto reducido en $(CH_2)_n$, pero por lo demás correspondiente a la definición dada para R_2 bajo la fórmula I, un resto alcoxi inferior, y R_3 , m y n tienen el significado in-

10 dicado bajo la fórmula I, con un hidruro complejo y, en caso deseado, el compuesto obtenido, comprendido por la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

La reducción se puede efectuar, por ejemplo, con hidruro de litio-aluminio o diborano bajo las mismas condiciones como la reducción de las imidas de ácido dicarboxílico de

15 fórmula general II. Los productos de partida de fórmula general IV se pueden obtener de los compuestos de fórmula general Ib según métodos usuales, especialmente por reacción con haluros o anhídridos de ácido carboxílico en presencia de bases orgánicas terciarias, tales como piridina. Los compuestos de

20 fórmula general IV, cuyo resto R_1'' contiene un grupo amino primario, secundario o terciario, se obtienen de los compuestos de fórmula general Ib preferentemente en dos etapas, haciendo reaccionar los compuestos mencionados primeramente con haluros halogenoalcanoílicos con 2 a 5 átomos de carbono a los



correspondientes derivados de N-halogenoalcanoilo y haciendo reaccionar estos ultimos con un compuesto de la fórmula VII indicada más abajo o, en caso necesario, con un derivado de N-metal alcalino de un compuesto de estos.

5 Los productos de partida de fórmula general V, en los cuales m' es 1 y n' es 0, se obtienen, por ejemplo, por reacción de compuestos de fórmula general Ib con halogenoalcanamidas, tales como, por ejemplo, halogenoacetamidas, cuyo grupo amida en caso dado, está sustituido según la definición

10 para R₂ y R₃, en presencia de aceptores de ácido, análogo al segundo procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula general I. Los compuestos de partida de fórmula V, don

15 de m' es 0 y n' es 1, se obtienen, por ejemplo, por acilación de las aminas primarias o secundarias, comprendidas en la fórmula general Ic indicada mas abajo, es decir, compuestos con hidrógeno como R₂ y/o R₃, con haluros o anhídridos de ácidos carboxílicos de fórmula general Va



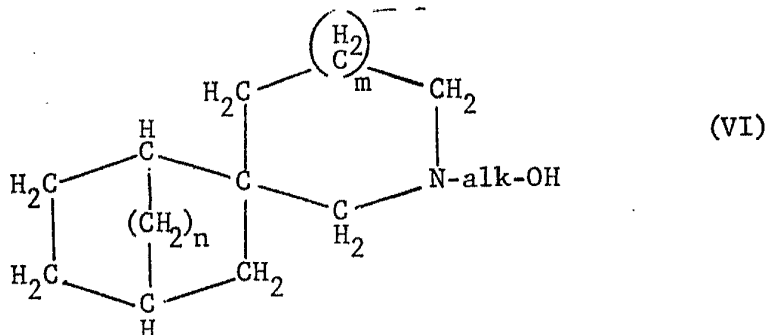
en la que R''' significa un resto reducido en un grupo metileno,

20 pero por lo demás correspondiente a la definición de R₂, ó con cloroformiatos de alquilo inferior en presencia de aceptores de ácido.

Según un cuarto procedimiento se obtienen los compuestos de la fórmula general Ic indicada más abajo, comprendida por la fórmula general I, y sus sales de adición de ácido

25 haciendo reaccionar un éster reactivo de un compuesto de fórmula general VI

414277

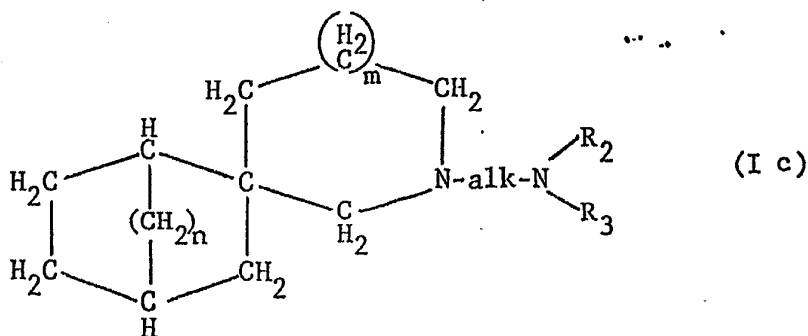


en la que alk, m y n tienen el significado indicado bajo la fórmula I, con un compuesto de fórmula general VII,



5 en la que R_2 y R_3 tienen el significado indicado bajo la fórmula I, ó con un compuesto de metal alcalino de una amina secundaria comprendida por la fórmula general VII y, en caso dado, el compuesto I obtenido, comprendido en la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico

10 u orgánico. Los compuestos obtenidos según este procedimiento corresponden a la fórmula general Ic



en la que alk, R_2 , R_3 , m y n tienen el significado indicado bajo la fórmula I.

15 Como ésteres reactivos de los compuestos de fórmula general VI son adecuados, por ejemplo, los ésteres de ácido sul

414277



fónico, tales como el éster de ácido p-toluenosulfónico y el éster de ácido metanosulfónico y, especialmente, los ésteres de hidrácido halogenado, tales como, por ejemplo, los bromuros y cloruros. Como medio de reacción y simultáneamente como aceptor de ácido se puede emplear un exceso del compuesto básico a reaccionar de fórmula general VII. Siempre que los ésteres reactivos a reaccionar se basen en compuestos con grupos hidroxil primarios se puede completar la reacción, en la mayoría de los casos, a temperaturas entre 50 a 120°C. Según la temperatura de ebullición del compuesto de fórmula general VII se efectúa, en caso necesario, en un recipiente cerrado. La reacción se puede realizar también en un disolvente, tal como etanol, butanona, dioxano o dimetilformamida, pudiéndose emplear en lugar de compuesto de fórmula general VII en exceso también bases orgánicas terciarias, tales como, por ejemplo, etil-diisopropilamina, ó sustancias básicas orgánicas, tales como carbonato sódico o potásico, para ligar el ácido que se libera. En las reacciones de ésteres reactivos de compuestos de fórmula general VI, cuyo grupo hidroxil no esté primariamente enlazado, con aminas de fórmula general VII se necesitan en la mayoría de los casos temperaturas más altas entre unos 100° a 180°C y, al emplear amoníaco o aminas de bajo punto de ebullición y/o al emplear disolventes de bajo punto de ebullición, recipientes cerrados. Los compuestos de N-metal alcalino, que en caso dado se pueden emplear en lugar de las aminas secundarias libres, se forman por ejemplo in situ, por ejemplo, por reacción de amida sódica, hidruro sódico o amida de litio, en un disolvente orgánico inerte, tal como, por ejemplo, benceno o tolueno, y se hacen reaccionar inmediatamente a continuación.

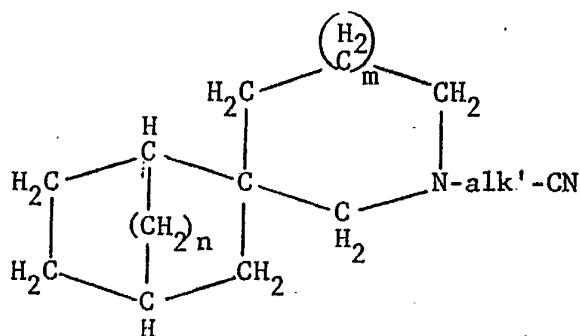
Los compuestos de fórmula general VI se obtienen a



su vez, por ejemplo, por reacción de compuestos de fórmula ge-
 neral Ib con halógenoalcanoles con 2 a 5 átomos de carbono en
 presencia de aceptores de ácido, tales como carbonato potási-
 co o trietilamina en etanol a temperatura de ebullición, aná-
 5 logo al procedimiento mencionado en segundo lugar para la ob-
 tención de los compuestos de fórmula general I o, además, tam-
 bién por reacción de los compuestos de fórmula general Ib con
 vic. epoxialcanos con 2 a 5 átomos de carbono, tales como, por
 ejemplo, óxido etilénico. Los ésteres reactivos necesarios co-
 10 mo productos de partida directos se pueden obtener de los com-
 puéstos de fórmula general VI, por ejemplo, por reacción con
 cloruro de tionilo, tribromuro de fósforo, sulfocloruro p-to-
 luénico o sulfocloruro de metano; pero también se pueden reac-
 cionar los compuestos de fórmula general Ib directamente con
 15 cantidades equimolares de bis-halógenoalcanos o p-toluenosul-
 fonato de halógenoalquilo en presencia de aceptores de ácido
 a los correspondientes compuestos de N-halogenoalquilo como
 ésteres reactivos de los compuestos de fórmula general VI.

Los compuestos de fórmula general Ic más arriba in-
 20 dicada, comprendidos en la fórmula general I, donde R_2 y R_3
 significan átomos de hidrógeno, y sus sales de adición de áci-
 do se pueden obtener según un segundo procedimiento reduciendo
 un nitrilo de fórmula general VIII

25

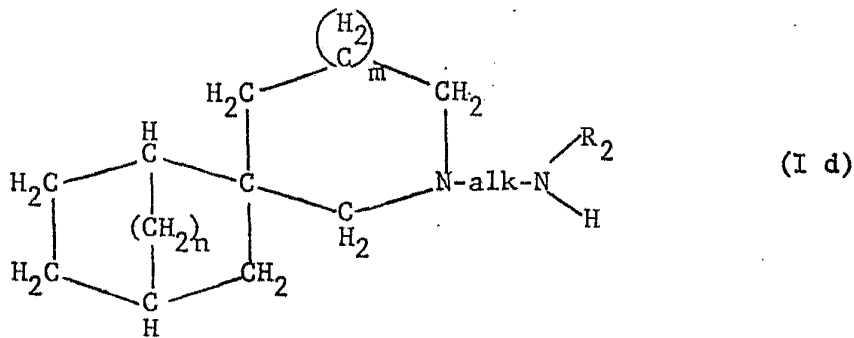




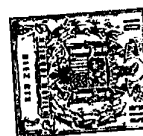
414277

en la que alk' significa un resto-hidrocarburo bivalente, saturado, alifático, con 1 a 4 átomos de carbono y m y n tienen el significado indicado bajo la fórmula I y, en caso deseado, el compuesto obtenido, comprendido por la fórmula general I, se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico. Los nitrilos de fórmula general VIII se pueden reducir según métodos químicos, especialmente mediante hidruros complejos, tales como hidruro de litio-aluminio ó diborano, en disolventes eterosos, tales como tetrahidrofurano o dietiléter, a temperaturas entre unos 20° y 100°C. Asimismo es adecuada la hidrogenación catalítica que, por ejemplo, se efectúa en presencia de níquel Raney en un disolvente orgánico, tal como metanol o etanol, a temperatura más elevada y presión más elevada, por ejemplo, a 50° - 100°C y unos 100 a 200 bar. y preferentemente en presencia de amoniaco. La obtención de los nitrilos de fórmula general VIII se puede lograr, por ejemplo, por reacción de ésteres reactivos de compuestos de fórmula general VI con cianuro potásico o sódico en la forma usual.

Los compuestos de la fórmula general Ic indicada más arriba, comprendida por la fórmula general I, en la que R₂ alk, m y n tienen el significado definido bajo la fórmula I y R₃ tiene el significado allí definido con excepción de hidrógeno, y sus sales de adición de ácido, se obtienen según un sexto procedimiento haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general Id comprendida por la fórmula general I



414277



donde R_2 , alk, m y n tienen el significado indicado bajo la fórmula I, con un éster reactivo de un compuesto de fórmula general IX



5 en la que R_3' significa un resto de la definición indicada bajo la fórmula general I para R_3 , con excepción de hidrógeno, en una proporción molar adaptada al número de átomos de hidrógeno a sustituir, ó con formaldehído en ácido fórmico en una cantidad suficiente para sustituir todos los átomos de hidrógeno enlazados al átomo de nitrógeno de la cadena lateral y, en caso deseado, el compuesto obtenido, comprendido por la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico. Como tipos de ésteres reactivos de compuestos de fórmula general IX se pueden emplear los mencionados en el segundo procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula general I y las mismas condiciones de reacción, aceptores de ácido y disolventes. La mono- ó dimetilación con formaldehído y ácido fórmico a una amina terciaria comprendida bajo la fórmula general Ic se puede efectuar bajo las condiciones indicadas en el segundo procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula general I.

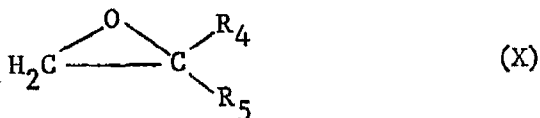
25 Los compuestos de fórmula general I, donde R_1 significa un grupo alquilo sustituido en la posición 2 por un grupo hidroxí y, en caso dado, en otra posición por cloro, con un máximo de 6 átomos de carbono, ó un grupo 2-hidroxiprópilo sustituido en la posición 3 por el grupo NR_2R_3 , donde R_2 y R_3 tienen el significado indicado bajo la fórmula I, y m y n tienen el significado indicado bajo la fórmula I, así como sus sales de adición de ácido se obtienen, según un séptimo proce-



414277

dimiento haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general Ib indicada más arriba, en la que m y n tienen el significado indicado bajo la fórmula I, con un compuesto de fórmula general X

5



10

en la que R_4 significa hidrógeno, un grupo alquilo, en caso dado sustituido por cloro, con un máximo de 4 átomos de carbono ó un grupo metilo sustituido por el grupo NR_2R_3 , donde R_2 y R_3 tienen el significado indicado bajo la fórmula I, y R_5 significa hidrógeno ó, cuando R_4 es un grupo alquilo, en caso dado sustituido por cloro, un grupo alquilo conteniendo con R_4 como máximo 4 átomos de carbono y, en caso deseado, el compuesto obtenido, comprendido por la fórmula general I, se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

15

20

25

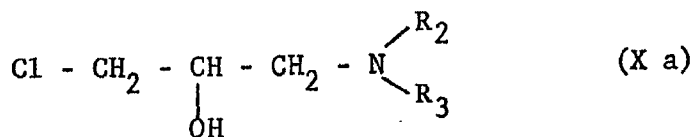
La reacción según el procedimiento se efectúa en presencia o bajo ausencia de un disolvente orgánico inerte a temperaturas a partir de 0°C , preferentemente a temperatura ambiente o temperatura moderadamente elevada. Debido a la reacción exotérmica es necesario enfriar al emplear productos de partida de fórmula general X especialmente reactivos. La aplicación de condiciones lo más benignas posible es ante todo de importancia cuando el resto R_4 del compuesto de fórmula general X contiene un átomo de cloro, en caso contrario se puede realizar la reacción, si es necesario, también a temperaturas más elevadas hasta unos 150°C . Como disolventes se pueden emplear, por ejemplo, los alcoholes inferiores, tales como, por ejemplo, etanol o metanol, los alcoxialcoholes inferiores, ta-



5 les como 2-metoxietanol, ó éteres y disolventes eterosos, ta-
 les como etilenglicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter,
 tetrahidrofurano ó dioxano y efectuar la reacción, en caso ne-
 cesario en un recipiente cerrado o acelerarla mediante adición
 de carbonato potásico.

Los productos de partida de fórmula general X con
 un grupo alquilo inferior o cloroalquilo como R₄ e hidrógeno
 o un grupo alquilo inferior como R₅ ya se conocen en gran nú-
 mero y otros se pueden obtener análogo a los conocidos.

10 Los productos de partida de fórmula general X con un resto
 sustituido por el grupo NR₂R₃, como R₄, y un átomo de hidróge-
 no como R₅ se obtienen, por ejemplo, por tratamiento de compu-
 estos de fórmula general Xa



15 en la que R₂ y R₃ tienen el significado indicado bajo la fór-
 mula I, con hidróxido potásico o sódico, o por reacción de de-
 rivados de N-metal alcalino de aminas de la fórmula general
 VII indicada más arriba, especialmente de los compuestos cícli-
 cos comprendidos bajo esta fórmula, tales como por ejemplo, los
 20 compuestos de la fórmula general Ib indicada más arriba, en
 los cuales m y n tienen el significado indicado bajo la fórmu-
 la I, con epiclorohidrina (1-cloro-2,3-epoxipropano). Distin-
 tos compuestos de fórmula general Xa son conocidos y otros se
 pueden obtener, por ejemplo, análogo al procedimiento arriba
 25 indicado para la obtención de compuestos de fórmula general I
 por reacción de epiclorohidrina con aminas de la fórmula VII
 más arriba indicada.

La presente invención se refiere también a aquellas



modificaciones de los procedimientos más arriba mencionados
asi como a las etapas previas mencionadas a continuación de
estos, en las cuales un procedimiento se interrumpe en cual-
quier etapa o en las cuales se parte de un compuesto que se
5 obtiene en cualquier etapa como producto intermedio y se efec-
tuan las etapas restantes, o un producto de partida se forma
bajo las condiciones de reacción, o en caso dado, se emplea en
forma de una sal. Los productos de partida necesarios se pue-
den emplear tanto como racematos asi como también como antipo-
10 das ópticos aislados. En lugar de determinados racematos se
pueden emplear en caso dado también las mezclas de racematos,
por ejemplo, si las condiciones previas para la separación en
los distintos racematos y en caso dado en los distintos anti-
podas ópticos en los productos finales son más favorables que
15 en los productos de partida o en los productos previos de es-
tos. Como tales productos de partida se pueden emplear también
las sales de los mismos.

En caso deseado, los compuestos espiro heterocíclici-
cos nuevos de fórmula general I, obtenidos según el procedi-
20 miento de la presente invención, se pueden transformar en la
forma usual en sus sales de adición con ácidos inorgánicos y
orgánicos. Por ejemplo, una solución de un compuesto de fórmu-
la general I en un disolvente orgánico, tal como dietiléter,
acetona, dioxano, metanol o etanol, se mezcla con el ácido
25 deseado como componente salino, o una solución del mismo, y la
sal precipitada o cristalizada se separa directamente o des-
pués de agregar un segundo líquido orgánico, tal como dietil-
éter a metanol o acetona.

La administración de los nuevos compuestos espiro
30 heterocíclicos según la presente invención, de fórmula gene-



5 ral I y de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente
compatibles se puede efectuar en las formas de aplicación pa-
ra ello adecuadas, especialmente en forma oral, rectal o paren-
teral, por ejemplo, intramuscular o intravenosamente, o local-
mente, especialmente a través de las mucosas de nariz, boca y
10 garganta o a través de las vías respiratorias. Por lo general
se emplean las bases libres en dosis diarias de 0,1 - 10 mg
por kg de peso del cuerpo, pero sin embargo, la dosificación
en administración local puede ser, en caso dado, considerable-
mente menor. Las mismas dosificaciones valen también para las
15 sales de adición de ácido de los compuestos espiro heterocíclic
cos de fórmula general I farmacéuticamente compatibles, pero
las dosis, en caso de que el componente ácido ascienda a una
parte considerable de la totalidad de la sustancia activa, se
pueden aumentar en caso dado en forma correspondiente.

 Como sustancias activas de los medicamentos anti-
virales según la presente invención entran en consideración,
además de las bases libres de fórmula general I, por ejemplo,
sus sales de adición de ácido con el ácido clorhídrico, ácido
20 bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metano-
sulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico,
ácido acético, ácido láctico, ácido succínico, ácido fumárico,
ácido maléico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico,
ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético, ácido
25 mandélico y ácido embónico.

 Las formas de dosificación adecuadas, tales como
grageas, tabletas, cápsulas, supositorios o ampollas, contienen
como sustancia activa 1 - 100 mg, preferentemente 5 - 50 mg de
un compuesto espiro heterocíclico de fórmula general I o de
30 una sal de adición de ácido farmacéutica compatible del mismo.

414277



Además, también entra en consideración la aplicación de cantidades correspondientes de formas de aplicación no dosificadas individualmente, tales como jarabes, sprays, tinturas, aerosoles, ungüentos o polvos.

5. En las formas de dosificación para la aplicación peroral se encuentra el contenido en sustancia activa preferentemente entre un 10 % y un 90 %. Para la obtención de tales formas de dosificación se combina la sustancia activa, por ejemplo, con materiales de carga sólidos, pulverulentos, tales como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; féculas, tales como fécula de patata, fécula de maiz o amilopectina, además, polvo de laminaria o polvo de pulpa de cítricos; derivados de celulosa o gelatina, en caso dado bajo adición de lubricantes, tales como estearato de magnesio o de calcio ó polietilenglicoles, formándose tabletas o núcleos de grágeas. Estos últimos se recubren por ejemplo, con soluciones de azucar concentradas que, por ejemplo, pueden contener, además, goma arábica, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca disuelta en un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos facilmente volátiles. Estos revestimientos pueden contener colorantes, por ejemplo, para caracterizar las diferentes dosis de sustancia activa. Como ulteriores formas de dosificación son adecuadas las cápsulas duras de gelatina, así como las cápsulas blandas de gelatina y un plastificante, tal como glicerina. Las primeras contienen la sustancia activa preferentemente como granulado en mezcla con lubricantes, tales como talco o estearato de megnesio, y en caso dado estabilizadores, tales como metabisulfito de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) ó ácido ascórbico. En las cápsulas blandas está la sustancia activa preferentemente disuelta o suspendida en líquidos adecuados, tales como polietilenglicoles líquidos,
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30



pudiéndose haber agregado, en caso dado, asimismo estabilizadores.

5 Como formas de unidades de dosificación para la aplicación rectal entran en consideración, por ejemplo, los supositorios que se componen de una combinación de una sustancia activa con una masa básica de supositorios a base de triglicéridos naturales o sintéticos (por ejemplo, manteca de cacao) polietilenglicoles o alcoholes grasos superiores, y cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la sustancia activa con polietilenglicoles.

10 Las soluciones de ampollas para administración parenteral, especialmente intramuscular ó intravenosa, contienen, por ejemplo, un compuesto de fórmula general I en una concentración de un 0,5 - 5 %, preparada como dispersión acuosa con ayuda de los facilitadores de la disolución usuales y/o agentes emulsionantes, así como, en caso dado, agentes de estabilización, ó, preferentemente, una solución acuosa de una sal de adición de ácido hidrosoluble, farmacológicamente compatible, de un compuesto de fórmula general I.

20 Para los líquidos de administración oral, tales como jarabes o elixires, se selecciona la concentración de la sustancia activa de manera que se pueda medir fácilmente una dosis individual, por ejemplo, como contenido de una cucharilla de té o una cucharilla calibradora de, por ejemplo, 5 cc, 25 o también como múltiplo de estos volúmenes. Como jarabes son adecuadas, por ejemplo, las soluciones de sales de adición de ácido hidrosolubles o las suspensiones de sales de adición de ácido insolubles, pero resorbibles, en soluciones acuosas de azúcar y/o alcanopolioles, tales como azúcar de caña o bien sorbita o glicerina, sazonantes y aromatizantes, así como, en ca-

30



so dado, agentes de conservación y de estabilización. Los elixires son soluciones acuoso-alcohólicas de un compuesto de fórmula general I o de las sales farmacéuticamente compatibles de los mismos, que pueden contener asimismo los aditivos mencionados para los jarabes. Como posteriores formas de aplicación orales sean mencionadas las soluciones goteables que, en la mayoría de los casos, tienen un mayor contenido de alcohol y al mismo tiempo un mayor contenido en sustancia activa, de manera que se puedan medir como dosis individuales, por ejemplo, 10 a 50 gotas.

Los ejemplos a) a g) a continuación explican la preparación de algunas de las formas de aplicación típicas, sin representar, sin embargo, las únicas formas de realización de tales. En lugar de las sustancias activas aquí mencionadas se pueden emplear también otras, por ejemplo, los compuestos de fórmula general descritos en los ejemplos, especialmente en forma de sus sales de adición de ácido.

a) 250 g de 1'-/2-(2-azaespiro/5,5/undec-2-il)-etil/-espiro/biciclo/2,2,2/octan-2,3'-piperidin/-dihidrocioruro se mezclan con 550 g de lactosa y 292,0 g de fécula de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 8 g de gelatina y se granula a través de un tamíz. Después de secar se mezcla con 60,0 g de fécula de patata, 60,0 g de talco, 10,0 g de estearato de magnesio y 20,0 g de dióxido de silicio coloidal y la mezcla se prensa a 10.000 tabletas, cada una de 125 mg de peso y un contenido en sustancia activa de 25 mg, que en caso dado se pueden dotar de muescas parciales para adaptar mejor la dosificación.

b) De 250,0 g de (1RS,2RS,4SR)-espiro-/norbornan-2,3'-piperidin/-hidrocioruro, 379,0 g de lactosa y de la solu-

414277



5 ción alcoholica de 6,0 g de gelatina se prepara un granulado que, después de secar, se mezcla con 10,0 g de dióxido de silicio coloidal, 40,0 g de talco, 60,0 g de fécula de patata y 5,0 g de estearato de megnesio y se prensa a 10.000 núcleos de grageas. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 533,5 g de sacarosa cristalizada, 20,0 g de goma laca, 75,0 g de goma arábica, 250,0 de talco, 20,0 g de dióxido de silicio coloidal y 1,5 g de colorante, y se secan. Las grageas obtenidas pesan, cada una, 165 mg y contienen, cada una, 25 mg de sustancia activa.

15 c) 20,0 g de (1RS,2RS,4SR)-espiro[norbbornan-2,3'-piperidin]-hidrocloruro se disuelven en 1.500 cc de agua hervida, libre de pirógenos, y la solución se completa con un agua igual a 2.000 cc. La solución se separa por filtración, se llena en 1.000 ampollas de 2 cc y se esteriliza. Una ampolla de 2 cc contiene 20 mg o bien 1,0 % de sustancia activa.

20 d) 25 g de 1'-[2-(2-azaespiro[5,5]undec-2-il)-etil]-espiro[biciclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidin]-dihidrocloruro y 1.975 g de masa básica de supositorios finamente rayada (por ejemplo, manteca de cacao) se mezclan íntimamente y después se funde. De la fusión mantenida homogéneamente por agitación se cuelean 1.000 supositorios de 2,0 g. Estos contienen, cada uno, 25 mg de sustancia activa.

25 e) Para la preparación de un jarabe con un 0,25 % de sustancia activa se disuelven en 3 litros de agua destilada 1,5 litros de glicerina, 42 g de hidroxibenzoato de metilo, 18 g de p-hidroxibenzoato de n-propilo y, bajo ligero calentamiento, 25,0 g de (1RS,2RS,4SR)-espiro[norbbornan-2,3'-piperidin]-hidrocloruro, se agregan 4 litros de solución se sorbita al 70 %, 1000 g de sacarosa cristalizada, 350 g de glucosa y

30



un aromatizante, por ejemplo, 250 g de "Orange Peel Soluble Fluid" de Eli Lilly and Co., Indianapolis, o, en cada caso, 5 g de aroma de limón natural y 5 g de "Halb und Halb"-esencia ambas de la firma Haarmann und Reimer, Holzminden, Alemania, se filtra la solución obtenida y el filtrado se completa con agua destilada a 10 litros.

f) Para preparar una solución goteable con un contenido de un 1,5 % de sustancia activa se disuelven 150,0 g de (1RS,2RS,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-piperidin]-hidrocloruro y 30 g de ciclamato de sodio en una mezcla de 4 litros de etanol (al 96 %) y 1 litro de propilenglicol. Por otra parte se mezclan 3,5 litros de solución de sorbita al 70 % con 1 litro de agua y la mezcla se agrega a la solución de sustancia activa de arriba. Después se agrega un aromatizante, por ejemplo, 5 g de aroma de caramelos contra la tos ó 30 g de esencia de pomelo, ambas de la firma Haarmann und Reimer, Holzminden, Alemania, y todo ello se mezcla bien, se filtra y con agua destilada se completa a 10 litros.

g) Para preparar un spray nasal con un contenido de un 0,1 % de sustancia activa se disuelven 10,0 g de 1'-[2-(2-azaespiro[5,5]undec-2-il)-etil]-espiro[biciclo[2,2,2]octan-2,3'-piridina]-dihidrocloruro en 10 litros de agua destilada y la solución se llena en botallas de spray. Para prevenir y para el tratamiento del constipado se pulverizan en cada fosa nasal, por ejemplo, una a tres veces diarias desde una botella llena 2-3 golpes de presión, de una botella parcialmente vacía en caso necesario más.

Los ejemplos siguientes explican la obtención de los nuevos compuestos de espiro heterocíclicos de fórmula general I así como de los nuevos productos de partida, sin por ello li-



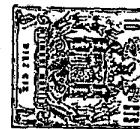
mitar en forma alguna el alcance de la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

5 50 g (0,24 moles) de espiro[biciclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidin]-2',6'-diona se introducen bajo agitación, mediante una manga de conexión, en porciones, en el plazo de 15 a 20 minutos, en una mezcla de 14 g (0,37 moles) de hidruro de litio-aluminio en 3 litros de éter absoluto. Durante la adición la temperatura no deberá sobrepasar los 25°. La mezcla se
10 hierve durante 32 horas bajo nitrógeno y al reflujo. Después de enfriar se agregan consecutivamente, gota a gota, 14 cc de agua, 28 cc de lejía sódica 2-n y nuevamente 28 cc de agua. Después de agitar a continuación durante una hora, se filtra la mezcla bajo presión reducida y el residuo se lava bien con é-
15 ter. El filtrado se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se fracciona en alto vacío y se obtiene la espiro[biciclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidina], p.eb. 95 - 130°/0,2 Torr. De esta base se obtiene con solución etérica en exceso de cloruro de hidrógeno el espiro[biciclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidina]-hidrocloruro del p.f. 207-208,5° (en acetona-éter).
20

La espiro[biciclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidina]-2',6'-diona, que sirve como producto de partida, se obtiene como sigue:

a) Una mezcla de 150 g (1,88 moles) de 1,3-ciclohexadieno, 203 g (1,88 moles) de 2-metilenglutaronitrilo y
25 1,9 g (0,02 moles) de hidroquinona se calienta en el autoclave de presión bajo agitación y una presión máxima de 5 bares durante 20 horas a 150°. La resina marrón oscura, obtenida después de enfriar, se enjuaga con cloruro de metileno en un ma-



traz de destilación y el disolvente se separa por evaporación. El residuo se fracciona en alto vacío obteniéndose una mezcla de estereoisómeros de 2-ciano-biciclo[2,2,2]oct-5-en-2-propionitrilo, p.eb. 124 - 127°/0,5 Torr.

5 b) 128,7 g (0,69 moles) de 2-ciano-biciclo[2,2,2]-oct-5-en-2-propionitrilo se disuelven en 1,3 litros de metanol purísimo, se mezcla con 3 g de carbón de paladio (5 % Pd) y a 15 - 25° se hidrogena bajo presión normal hasta una recepción de hidrógeno de un 90 % de la teoría. Después de separar
10 el catalizador por filtración se evapora el disolvente y el residuo se fracciona, obteniéndose el 2-ciano-biciclo[2,2,2]-octan-2-propionitrilo del p.eb. 114 - 116°/0,01 Torr.

 c) 105,2 g (0,56 moles) de 2-ciano-biciclo[2,2,2]-
15 octan-2-propionitrilo se mezclan con 1.600 cc de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se hierve en el baño de aceite previamente calentado durante 10 minutos bajo agitación y reflujo. El precipitado blanco, que se precipita antes de transcurrir este tiempo, se separa después de enfriar la mezcla y el producto filtrado se lava neutro con agua. Después de
20 secar en el secador sobre pentóxido de fósforo se subliman los cristales blancos a 170°/0,1 Torr obteniéndose la espiro[biciclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidin]-2',6'-diona del p.f. 183 - 184°

Ejemplo 2

25 63,6 g (0,32 moles) de (1RS,2RS,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-piperidin]-2',6'-diona se reducen análogo al ejemplo 1 con hidruro de litio-aluminio, con lo que se obtiene la (1RS,2RS,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-piperidina] del p.eb. 50-54°/0,01 Torr. Con solución clorhídrica etérica se transforma esta base en el (1RS,2RS,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-piperidina]-hi-



drocloruro del p.f. 157 - 160° (en metanol-éter).

La (1RS,2RS,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-piperidina]-2',6'-diona necesaria se obtiene como sigue:

5 a) 426 g (4 moles) de 2-metilenglutaronitrilo, 264 g (4 moles) de ciclopentadieno, 4 g de hidroquinona y 500 cc de benceno se calientan en el autoclave de presión, bajo agitación, a 160°C y una presión máxima de 3 bares durante 10 horas. La mezcla obtenida después de enfriar se evapora en vacío (unos 12 Torr), el residuo se extrae dos veces, cada una con 10 1,5 litros de éter de petróleo y después se destila en alto vacío. Se obtiene el producto en bruto como aceite incoloro del p.eb. 115-128°/0,03 Torr que se disuelve en 300 cc de etanol. Al mantener esta solución durante la noche en la nevera cristaliza el 2-exo-ciano-5-norbornen-2-endo-propionitrilo 15 del p.f. 40 - 42°.

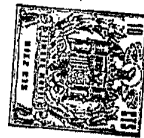
b) 200 g (1,16 moles) de 2-exo-ciano-5-norbornen-2-endo-propionitrilo se hidrogenan análogo al ejemplo 1 b) con lo que se obtiene el 2-exo-ciano-norbornan-2-endo-propionitrilo del p.eb. 120 - 128°/0,1 Torr.

20 c) 52,2 g (0,30 moles) de 2-exo-ciano-norbornan-2-endo-propionitrilo se hierven análogo al ejemplo 1c) con ácido clorhídrico concentrado, bajo reflujo, con lo que se obtiene la (1RS,2RS,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-piperidina]-2',6'-diona del p.f. 154 - 156°.

25 Ejemplo 3

14,3 g (0,08 moles) de (1RS,2RS,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-pirrolidin-2',5'-diona] se reducen con 4,56 g (0,12 moles) de hidruro de litio-aluminio en 400 cc de tetrahidrofurano análogo al ejemplo 1 con lo que se obtiene la (1RS,2RS,4-

414277



SR)-espiro[norbornan-2,3'-pirrolidina] del p.eb. 100 - 102°/12 Torr. Con solución etérica de ácido clorhídrico se transforma la base en el (1RS,2RS,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-pirrolidin/-hidrocloruro del p.f. 200 - 202°.

5 El producto de partida se obtiene como sigue:

a) 650 g (5 moles) de ácido metilensuccínico (ácido itacónico) y 1 g (0,0091 moles) de hidroquinona se disuelven en una mezcla de 1.000 cc de isopropanol y 1.000 cc de agua y bajo fuerte agitación se agregan en el plazo de una hora 395 g de ciclopentadieno. La mezcla se calienta y la adición se ha de hacer más lenta si la reacción resulta demasiado fuerte. A continuación se hierve la mezcla de reacción durante 7 horas bajo agitación y reflujo y después se evapora totalmente. Para retirar el agua se evapora el residuo tres veces con etanol y dos veces con benceno, después de lo cual se obtiene el ácido 2-carboxi-5-norbornen-2-acético en bruto como mezcla de epímeros.

b) 257 g (1,31 moles) de mezcla de ácido 2-carboxi-5-norbornen-2-acético en bruto se disuelven en 1.500 cc de benceno y se hierve en el separador de agua hasta que ya no se separe más agua (unos 20 cc). Después se agregan 500 cc de etanol absoluto y 3 g de ácido p-toluenosulfónico y el agua liberada se retira por destilación azeotrópica. (Se necesita una columna de 1 m de longitud, plateada, aislada con envolvente de vacío, llena de espirales de vidrio, ya que en caso contrario no se puede presentar equilibrio en la columna.) Después de 48 horas ya no se puede separar en el separador de agua ninguna fase acuosa más. La mezcla de reacción enfriada se vierte sobre 500 cc de solución saturada de bicarbonato sódico y después de agitar bien se separa la fase acuosa. El extracto



bencénico se lava dos veces, cada una con 500 cc de solución saturada de cloruro sódico. Las fases acuosas se lavan individualmente, dos veces, cada una con 500 cc de benceno. Las soluciones bencénicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio y se evapora en vacío (unos 12 Torr), con lo que se obtiene el 2-carboxi-5-norbornen-2-acetato de etilo como mezcla de epimeros.

c) 5,0 g (0,0224 moles) de 2-carboxi-5-norbornen-2-acetato de etilo (mezcla) se suspenden en 10 cc de agua y a 0 - 5° se mezcla bajo agitación, con lejía sódica concentrada hasta que la reacción sea fenolftalein-alcalina. Asimismo a 0 - 5° se agrega 1 g de bicarbonato sódico y la mezcla se agita hasta que se haya disuelto. Después se agrega una solución de 9,5 g (0,075 gramo-átomo) de iodo y 9,1 g (0,055 moles) de ioduro potásico en 30 cc de agua a 5-10° y la mezcla de reacción se agita durante una hora a temperatura ambiente. En porciones se introduce bisulfito sódico sólido con lo que la mezcla inicialmente oscura se vuelve incolora. A continuación se mezcla la mezcla con bisulfato de sodio hasta que ya no desarrolle mas dióxido de carbono. Se extrae tres veces, cada una con 50 cc de cloruro metilénico y los extracto cloruro metilénicos se lavan individualmente en cada caso con 50 cc de solución al 5 % de bisulfito sódico y una solución saturada de bicarbonato sódico y con 50 cc de agua. Después de secar sobre sulfato de sodio la fase orgánica se evapora en vacío (unos 12 Torr), con lo que se obtiene el 2-endo-carboxi-5-exo-iodo-6-endo-hidroxi-2-exo-norbornanacetato de etilo del punto de fusión 103 - 104° (en éter). Las fases acuosas se lavan juntas, se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae tres veces, cada una con 200 cc de cloruro metilénico. Los extractos cloru



ro metilénicos se lavan individualmente dos veces, cada una con 50 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío (unos 12 Torr). Se obtiene así, como segundo producto de reacción, el 2-exo-carboxi-5-norbornen-2-endo-acetato de etilo en bruto.

5

d) 5 g (0,023 moles) de 2-exo-carboxi-5-norbornen-2-endo-acetato de etilo se introducen en una solución de 5 g de hidróxido sódico en 20 cc de agua y 100 cc de etanol y la mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Después se evapora la mezcla de reacción en vacío (unos 12 Torr).

10

El residuo se disuelve en 50 cc de agua y la solución acuosa se extrae tres veces, cada una con 50 cc de cloruro metilénico. Los extractos cloruro metilénicos se extraen dos veces, cada una con 50 cc de agua y a continuación se desechan. Las fases acuosas se reúnen, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae tres veces, cada una con 100 cc de cloruro metilénico. Los extractos metilénicos se lavan individualmente con solución saturada de cloruro sódico y se evapora, obteniéndose el ácido 2-exo-carboxi-5-norbornen-2-endo-acético del p.f. 152° (en agua).

15

20

e) 6.0 g (0,0305 moles) de ácido 2-exo-carboxi-5-norbornen-2-endo-acético se disuelven en 120 cc de metanol purísimo, se mezcla con 300 mg de carbón de paladio (5 % de Pd) y a 20 - 32° se hidrogena bajo presión normal hasta una recepción de hidrógeno de un 100 % de la teoría. Después de separar el catalizador por filtración se evapora el disolvente y el residuo se seca en vacío (unos 12 Torr) con lo que se obtiene el ácido 2-exo-carboxi-2-endo-norbornanacético del p.f. 145°.

25

f) 5,83 g (0,0294 moles) de ácido 2-exo-carboxi-2-endo-norbornanacético se disuelven en 31,2 cc de amoníaco con-

30

414277



centrado y la solución se evapora en vacío (unos 12 Torr). El residuo secado se calienta durante una hora a 200° con lo que se desarrolla mucho amoniaco. Después de este periodo de tiempo termina el desarrollo de gas y la reacción ha terminado. El residuo enfriado se disuelve en 50 cc de cloruro metilénico y la solución obtenida se extrae dos veces, cada una con 50 cc de solución saturada de bicarbonato sódico. Los extractos acuosos se lavan individualmente dos veces, cada una con 50 cc de cloruro metilénico. Las fases orgánicas se reúnen, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío (unos 12 Torr), con lo que se obtiene la (1RS,2RS,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-pirrolidin-2',5'-diona] del p.f. 168 - 170° (en agua).

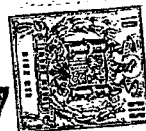
Ejemplo 4

14,3 g (0,08 moles) de (1RS,2SR,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-pirrolidin-2',5'-diona] se reducen con 4,56 g (0,12 moles) de hidruro de litio-aluminio en 400 cc de tetrahidrofurano análogo al ejemplo 1, con lo que se obtiene la (1RS,2SR,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-pirrolidina] del p.eb. 100 - 105°/15 Torr.

Con solución etérica de ácido clorhídrico se transforma la base en el hidrato de (1RS,2SR,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-pirrolidin]-hidrocloruro del p.f. 107 - 108° (en bencenoéter).

El producto de partida se obtiene como sigue:

a) 5,0 g (0,0143 moles) de 2-endo-carboxi-5-exo-iodo-6-endo-hidroxi-2-exo-norbornanacétato de etilo [primer producto de reacción del ejemplo 3 c)] se disuelven en 168 cc de ácido acético glacial y, bajo agitación, se mezcla a 10-15° en el plazo de 10 minutos, en porciones, con 7 g de polvo de



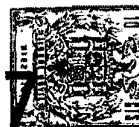
zinc purísimo. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora en vacío (unos 12 Torr). El residuo se suspende en 50 cc de solución saturada de bicarbonato sódico y la suspensión se extrae tres veces, cada una con 50 cc de cloruro metilénico. Los extracto cloruro metilénicos se extraen individualmente cada vez una vez con 50 cc de solución saturada de bicarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora con lo que se obtiene un producto neutro no investigado con más detalle. Las fases acuosas se reúnen, se lavan con cloruro metilénico, se acidifican con ácido clorhídrico concentrado y se extraen tres veces, cada una con 100 cc de cloruro metilénico. Los extractos cloruro metilénicos se lavan en cada caso dos veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora, con lo que se obtiene el 2-endo-carboxi-5-norbornen-2-exo-acetato de etilo en bruto.

b) Análogo al ejemplo 3 d) se obtiene el ácido 2-endo-carboxi-5-norbornen-2-exo-acético del p.f. 161 - 162° a partir de 30 g (0,134 moles) de 2-endo-carboxi-5-norbornen-2-exo-acetato de etilo y 16 g de hidróxido sódico.

c) Análogo al ejemplo 3 e) se obtiene el ácido 2-endo-carboxi-2-exo-norbornanacético del p.f. 147 - 157° a partir de 30 g (0,153 moles) de ácido 2-endo-carboxi-5-norbornen-2-exo-acético en presencia de 1,5 g de carbón de paladio (5 % de Pd) después de una recepción de hidrógeno de un 99 % de la teoría.

d) Análogo al ejemplo 3 f) se obtiene la (1RS,2SR,4SR)-espiro[norbornan-2',3'-pirrolidin-2',5'-diona] del p.f. 145 - 146° (en agua) a partir de 30 g (0,151 moles) de ácido 2-endo-carboxi-2-exo-norbornanacético y 120 cc de amoníaco concentrado.

41427



Ejemplo 5

6,0 g (0,030 moles) de espiro/biciclo/2,2,2/octan-2,3'-piperidina/ se disuelven en 50 cc de etanol, se mezcla con 6,8 g (0,033 moles) de bromuro fenético y 10 g (unos 0,07 moles) de carbonato potásico anhidro, y se hierve durante 18 horas, bajo agitación y al reflujo. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado marrón se evapora en vacío (unos 12 Torr). El residuo viscoso se reparte entre 100 cc de cloruro metilénico y 100 cc de agua. La fase cloruro metilénica se separa y la fase acuosa se lava aún ulteriormente dos veces en cada caso con 100 cc de cloruro metilénico. Las soluciones cloruro metilénicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio y a continuación se evapora en vacío (unos 12 Torr). Se obtiene la 1'-fenetil-espiro/biciclo/2,2,2/octan-2,3'-piperidina/ viscosa. Esta se disuelve en 50 cc de éter y bajo agitación se mezcla con 10 cc de solución saturada de cloruro de hidrógeno etérico. El hidrocloreto precipitado se separa por filtración. Después de recristalizar en acetona se obtiene el 1'-fenetil-espiro/biciclo/2,2,2/octan-2,3'-piperidina/-hidrocloreto del p.f. 263° (bajo descomposición).

En forma análoga se obtiene la 1'-bencil-espiro/biciclo/2,2,2/octan-2,3'-piperidina/ y su hidrocloreto del p.f. 195,5 - 197° (en acetona) a partir de 6,0 g (0,034 moles) de espiro/biciclo/2,2,2/octan-2,3'-piperidina/, 6,4 g (0,037 moles) de bromuro bencílico y 10 g (unos 0,07 moles) de carbonato potásico anhidro.

Ejemplo 6

Análogo al ejemplo 5 se obtiene el 1'-etil-(1RS,2RS,4SR)-espiro/norbornan-2,3'-piperidina/-hidrocloreto del p.f.



254 - 257^o a partir de 5 g (0,030 moles) de (1RS,2RS,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-piperidina], 5 g (0,046 moles) de bromuro etílico y 10 g (unos 0,07 moles) de carbonato potásico anhidro

Asimismo análogo al ejemplo 8 se obtienen:

- 5 La 1'-bencil-(1RS,2RS,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-piperidina] y su hidrocioruro del p.f. 201 - 204^o (en metanol-éter) a partir de 4,8 g (0,029 moles) de (1RS,2RS,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-piperidina], 6,4 g (0,037 moles) de bromuro bencílico y 5,5 g (unos 0,04 moles) de carbonato potásico anhidro;
- 10 la 1'-(2-alil)-(1RS,2RS,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-piperidina] y su hidrocioruro del p.f. 246 - 247^o (en metanol-éter), a partir de 6,4 g (0,039 moles) de (1RS,2RS,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-piperidina], 3,4 g (0,044 moles) de cloruro alílico y 6,2 g (unos 0,045 moles) de carbonato potásico anhidro;
- 15 la 1'-isopropil-(1RS,2RS,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-piperidina] y su hidrocioruro del p.f. 187 - 190^o (en metanol-éter) partiendo de 6,4 g (0,039 moles) de (1RS,2RS,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-piperidina], 5,4 g (0,044 moles) de bromuro isopropílico y 6,2 g (unos 0,045 moles) de carbonato potásico anhidro;
- 20 la 1'-(3-fenilpropil)-(1RS,2RS,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-piperidina] y su hidrocioruro del p.f. 227 - 228^o (en metanol-éter) partiendo de 6,4 g (0,039 moles) de (1RS,2RS,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-piperidina], 8,8 g (0,044 moles) de bromuro 3-fenil-propílico y 6,2 g (unos 0,045 moles) de carbonato potásico anhidro;
- 25 la 1'-(3,4-diclorobencil)-(1RS,2RS,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-piperidina] y su hidrocioruro del p.f. 240 - 245^o (en metanol-éter) partiendo de 4,9 g (0,030 moles) de (1RS,2RS,4SR)-espiro
- 30 [norbornan-2,3'-piperidina], 6,65 g (0,033 moles) de cloruro



3,4-diclorobencílico y 4,55 g (0,033 moles) de carbonato potásico anhidro;

5 la 1'-[2-(dimetilamino)-etil]-[1RS,2RS,4SR]-espiro[norbornan-2,3'-piperidina] y de ella con ácido fumárico en exceso su difumarato del p.f. 290° (en cloruro metilénico-éter) partien- do de 4,1 g (0,025 moles) de [1RS,2RS,4SR]-espiro[norbornan-2,3'-piperidina], 4,3 g (0,03 moles) de hidrocioruro de cloruro 2-(dimetilamino)-etílico y 10 g (unos 0,07 moles) de carbonato potásico anhidro.

10 Ejemplo 7

2,93 g (0,0177 moles) de [1RS,2RS,4SR]-espiro[norbornan-2,3'-piperidina], 3,65 g (0,0197 moles) de bromuro α -metilbencílico y 3,43 g de diisopropilamina se disuelven en 60 cc de benceno y la solución se agita durante unas 14 horas a temperatura ambiente. Después se lava la mezcla de reacción seis veces con agua y las fases acuósas, en cada caso individualmente, se extraen con 50 cc de éter. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se evaporan en vacío (unos 12 Torr). La base residual se disuelve en éter y bajo 15 20 agitación se mezcla con 6 cc de solución saturada de ácido clorhídrico etérico. El hidrocioruro precipitado se separa por filtración y se recrystaliza en acetona con lo que se obtiene el hemihidrato del 1'-(α -metilbencil)-[1RS,2RS,4SR]-espiro[norbornan-2,3'-piperidina]-hidrocioruro del p.f. 198 - 200°.

25 Ejemplo 8

5 g (0,030 moles) de [1RS,2RS,4SR]-espiro[norbornan-2,3'-piperidina] se disuelven en una mezcla de 4,15 g (0,09 moles) de ácido fórmico al 90 % y 30 cc (unos 0,4 moles) de



solución acuosa al 35 % de formaldehído y se agita durante 14 horas a 100°. Después de enfriar se pone la mezcla alcalina con 50 cc de lejía sódica al 20 % y se extrae tres veces, cada una con 50 cc de éter. Los extractos etéricos se lavan individualmente, en cada caso dos veces con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío (unos 12 Torr).

El residuo se transforma análogo al ejemplo 4 en el fumarato. Se obtiene el 1'-metil-(1RS,2RS,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-piperidin]-fumarato (1:1) del p.f. 184 - 187°.

Ejemplo 9

8,9 g (0,03362 moles) de 1'-[2-(dimetilamino)-acetil]-espiro[biciclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidina] se disuelven en 300 cc de éter absoluto y en el plazo de 10 minutos, bajo agitación, se gotea en una mezcla de 2,6 g (0,0685 moles) de hidruro de litio-aluminio en 100 cc de éter absoluto. Efectuada la adición se hierve la mezcla durante unas 14 horas bajo nitrógeno y reflujo. La mezcla enfriada con agua de hielo se mezcla entonces consecutivamente, gota a gota, con 2,6 cc de agua, 5,2 cc de lejía sódica 2-n y 5,2 cc de agua. Después de agitar a continuación durante una hora se filtra la mezcla bajo presión reducida y el producto filtrado se lava ulteriormente a fondo con éter. El filtrado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora en vacío (unos 12 Torr). El residuo se disuelve en 50 cc de benceno absoluto y esta solución se vuelve a evaporar. Para retirar las restantes huellas de humedad se repite dos veces este proceso, con lo que se obtiene la 1'-[2-(dimetilamino)-etil]-espiro[biciclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidina]. Esta se mezcla con solución etérica en exceso de ácido



clorhídrico, con lo que se obtiene el 1'-/2-(dimetilamino)-etil/-espiro/[biciclo/2,2,2/octan-2,3'-piperidin]/-dihidrocloruro del p.f. 295° (bajo descomposición).

En forma análoga se obtienen:

5 el 1'-(2-piperidinoetil)-espiro/[biciclo/2,2,2/octan-2,3'-piperidin]/-dihidrocloruro del p.f. 280° (en metanol-éter) partiendo de 9,4 g (0,0309 moles) de 1'-(2-piperidino-acetil)-espiro/[biciclo/2,2,2/octan-2,3'-piperidina] y 2,4 g (0,0632 moles) de hidruro de litio-aluminio;

10 la 1'-/2-(1-pirrolidinil)-etil/-espiro/[biciclo/2,2,2/octan-2,3'-piperina] y su dihidrocloruro del p.f. 300 - 305° (en metanol-éter) partiendo de 6,8 g (0,0241 moles) de 1'-/2-(1-pirrolidinil)-acetil/-espiro/[biciclo/2,2,2/octan-2,3'-piperidina] y 1,9 g (0,05 moles) de hidruro de litio-aluminio;

15 la 1'-/2-(bencilmetilamino)-etil/-espiro/[biciclo/2,2,2/octan-2,3'-piperidina] y su dihidrocloruro del p.f. 275 - 280° (en metanol-éter) partiendo de 12 g (0,0357 moles) de 1'-/2-(bencilmetilamino)-acetil/-espiro/[biciclo/2,2,2/octan-2,3'-piperidina] y 2,8 g (0,0737 moles) de hidruro de litio-aluminio.

20 La 1'-/2-(dimetilamino)-acetil/-espiro/[biciclo/2,2,2/octan-2,3'-piperidina] que sirve como producto de partida se obtiene como sigue:

a) 20 g (0,244 moles) de acetato sódico y 18 g (0,100 moles) de espiro/[biciclo/2,2,2/octan-2,3'-piperidina] se disuelven en 100 cc de agua y 300 cc de acetona. Se forma un sistema de dos fases a la cual, a 0 a 5°, se gotean 10,2 cc (14,4 g, 0,13 moles) de cloruro cloroacético. A continuación se le agregan a la mezcla, a 0 a 5°, 700 cc de agua, con lo que el producto de reacción se precipita en forma de copos. Se agita aún durante una hora y el producto de reacción se separa



por filtración. Después de lavar y secar en el secador sobre pentóxido de fósforo se obtiene la 1'-cloroacetil-espiro/[bicyclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidina] del p.f. 63° (bajo descomposición).

5 b) 8,8 g (0,034 moles) de 1'-cloroacetil-espiro/[bicyclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidina] se disuelven en 60 cc de una solución de un 10 % de dimetilamina en benceno y se agita durante unas 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lava seis veces con agua y las fases acuosas se vuelven a extraer en cada caso individualmente dos veces con 50 cc de éter. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío (unos 12 Torr). Se obtiene la 1'-[2-(dimetilamino)-acetil]-espiro/[bicyclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidina] en bruto como aceite incoloro.

15 Análogo a b) se obtienen también los siguientes productos de partida:

la 1'-(2-piperidinoacetil)-espiro/[bicyclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidina] como aceite claro de 5,5 g (0,0216 moles) de 1'-cloroacetil-espiro/[bicyclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidina] y 2,9 g
20 (0,034 moles) de piperidina;

la 1'-[2-(1-pirrolidinil)-acetil]-espiro/[bicyclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidina] como aceite incoloro de 6,0 g (0,024 moles) de 1'-cloroacetil-espiro/[bicyclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidina] y 6,8 g (0,096 moles) de pirrolidina;

25 la 1'-[2-(bencilmetilamino)-acetil]-espiro/[bicyclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidina] como aceite incoloro de 9,1 g (0,0357 moles) de 1'-cloroacetil-espiro/[bicyclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidina] y 12,1 g (0,10 moles) de bencilmetilamina.

414277



Ejemplo 10

Análogo al ejemplo 9 se obtiene el 1'-/2-(2-azaespiro/5,5/undec-2-il)-etil]-espiro/[biciclo/2,2,2/octan-2,3'-piperidin]-dihidrocloreto del p.f. 260 - 270° (en metanol-éter)

5 partiendo de 4,9 g (0,0132 moles) de 1'-/2-(2-azaespiro/5,5/undec-2-il)-acetil]-espiro/[2,2,2/octan-2,3'-piperidina] y 0,5 g (0,0632 moles) de hidruro de litio-aluminio.

El producto de partida se obtiene análogo al ejemplo 9 b) como aceite claro de 5,9 g (0,023 moles) de 1'-(cloroacetil)-espiro/[biciclo/2,2,2/octan-2,3'-piperidina] y 3,5 g (0,023 moles) de 2-azaespiro/5,5/undecano [R.C.Schreyer, J. Amer. Chem. Soc. 74, 3194 (1952)] bajo adición de 5 cc de trietilamina como agente aceptor adicional de ácido en lugar de la dimetilamina en exceso.

10

15 Ejemplo 11

Análogo al ejemplo 9 se obtiene la 1'-/3-((1RS,2RS,4SR)-espiro/[norbornan-2,3'-piperidin]-1'-il)-propil]-espiro/[biciclo/2,2,2/octan-2,3'-piperidina] y su hidrato de dihidrocloreto del p.f. 290-292° (en metanol-éter) partiendo de 7,1 g (0,0179 moles) de 1'-/3-((1RS,2RS,4SR)-espiro/[norbornan-2,3'-piperidin]-1'-il)-propionil]-espiro/[biciclo/2,2,2/octan-2,3'-piperidina] y 0,7 g (0,0179 moles) de hidruro de litio-aluminio.

20

El producto de partida se obtiene como sigue:

25 a) 2,0 g (0,0112 moles) de espiro/[biciclo/2,2,2/octan-2,3'-piperidina] se introducen enfriando con hielo y bajo agitación en una suspensión de 2,4 g de acetato de sodio en 30 cc de acetona y 10 cc de agua y la mezcla formada se mezcla gota a gota a 0-5°, con 1,8 g (0,014 moles) de cloruro 3-clo-



5 ropropionílico. A continuación se le agregan a la mezcla, a 0-
5°, 70 cc de agua con lo que el producto de reacción se preci-
pita en forma líquida. La mezcla se extrae tres veces, cada una
con 50 cc de cloruro metilénico. Los extractos cloruro me-
tilénicos se lavan individualmente, cada vez una vez con solu-
ción saturada de bicarbonato sódico y dos veces con agua, se
seca sobre sulfato de sodio y se evapora en vacío (unos 12 Torr)
con lo que se obtiene la 1'-(3-cloropropionil)-espiro[biciclo-
[2,2,2]octan-2,3'-piperidina].

10 b) 4,8 g (0,0178 moles) de 1'-(3-cloropropionil)-
espiro[biciclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidina] se disuelven en
50 cc de benceno absoluto, se mezcla con 3,0 g (0,018 moles)
de (1RS,2RS,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-piperidina] (véase el
ejemplo 2) y 3,5 g (0,0267 moles) de diisopropiletilamina y
15 se hierve durante 42 horas en atmósfera de nitrógeno bajo agi-
tación y reflujo. La mezcla se evapora bajo vacío a 12 Torr
y el residuo se reparte entre cada vez 50 cc de agua y cloro-
formo. Después de separar el extracto clorofórmico se extrae
la fase acuosa otra vez con 50 cc de cloroformo. Los extractos
20 clorofórmicos se lavan individualmente, en cada caso con 50 cc
de agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora en vacío
(12 Torr). Se obtiene la 1'-[3-((1RS,2RS,4SR)-espiro[norbor-
nan-2,3'-piperidin]-1'-il)-propionil]-espiro[biciclo[2,2,2]oc-
tan-2,3'-piperidina] en bruto como aceite incoloro.

25 Ejemplo 12

Análogo al ejemplo 9 se obtiene la 1'-[3-(bencil-
metilamino)-propil]-espiro[biciclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidina]
y su hidrato de dihidrocloruro del p.f. 246 - 248° (en metanol-
éter) partiendo de 13,2 g (0,0372 moles) de 1'-[3-(bencilme-



tilamino)-propionil]-espiro[biciclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidina] y 1,4 g (0,036 moles) de hidruro de litio-aluminio.

a) Análogo al ejemplo 11 b) se obtiene el producto de partida, la 1'-[3-(bencilmetilamino)-propionil]-espiro[biciclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidina], como aceite claro partiendo de 1,0 g (0,0372 moles) de 1'-(3-cloropropionil)-espiro[biciclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidina] (vease el ejemplo 11 a) y 5,9 g (0,0488 moles) de N-metilbencilamina.

Ejemplo 13

2,68 g (0,0123 moles) de espiro[biciclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidin]-1'-acetonitrilo se disuelven en 25 cc de éter absoluto y en el plazo de 15 - 20 minutos se introduce bajo agitación y enfriando con hielo en una suspensión de 0,63 g (0,0165 moles) de hidruro de litio-aluminio en 75 cc de éter absoluto. La mezcla se hierve durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno bajo reflujo. Después de enfriar se agregan consecutivamente, gota a gota, 1 cc de agua, 2 cc de lejía sódica 2-n y nuevamente 1 cc de agua. Después se agita la mezcla durante una hora a temperatura ambiente, se filtra bajo presión reducida y el filtrado se lava ulteriormente a fondo con éter. El filtrado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se obtiene la 1'-(2-aminoetil)-espiro[biciclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidina] que con solución etérica de ácido clorhídrico en exceso se transforma en el 1'-(2-aminoetil)-espiro[biciclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidin]-dihidrocloruro del p.f. 270 - 272° (en metanol-éter).

a) El espiro[biciclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidin]-1'-acetonitrilo que sirve como producto de partida se obtiene análogo al ejemplo 5 partiendo de 7,1 g (0,040 moles) de espi-



ro/[bicyclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidina], 3,6 g (0,048 moles) de cloroacetnitrilo y 10 g (unos 0,07 moles) de carbonato potásico anhidro.

Ejemplo 14

5 4,45 g (0,020 moles) de 1'-(2-aminoetil)-espiro/[bicyclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidina se calientan en una mezcla de 5,5 g (0,12 moles) de ácido fórmico al 90 % y 40 cc (unos 0,53 moles) de solución acuosa al 35 % de formaldehído durante 14 horas bajo agitación a 100°. Después de enfriar se pone
10 la mezcla alcalina con 60 cc de lejía sódica al 20 % y se extrae tres veces, cada una con 50 cc de éter. Los extractos etéricos se lavan individualmente, en cada caso con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora en vacío (unos 12 Torr). El residuo se disuelve en
15 50 cc de benceno absoluto, éste se evapora en vacío y éste tratamiento con benceno se repite aún dos veces. La 1'-[2-(dimetilamino)-etil]-espiro/[bicyclo[2,2,2]octan-2,3'-piperidina] en bruto que queda se transforma con solución etérica de ácido clorhídrico en exceso en su dihidrocloruro del p.f. 295° (bajo descomposición).
20

Ejemplo 15

24,9 g (0,15 moles) de (1RS,2RS,4SR)-espiro/[norbornan-2,3'-piperidina] y 25 g de carbonato potásico se suspenden en 100 cc de etanol y se mezcla con 15,0 g (0,11 moles)
25 de epiclorohidrina (1-cloro-2,3-epoxi-propano) con lo que la mezcla se calienta a 40°. Se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y se evapora en vacío (unos 12 Torr). El residuo se suspende en 150 cc de agua y se extrae tres veces, cada una



con 50 cc de cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavan individualmente tres veces, cada una con 50 cc de agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se disuelve en 200 cc de ácido clorhídrico 2-n, esta solución se extrae una vez con cloroformo y se evapora en vacío (unos 12 Torr). Los cristales rojizos obtenidos se recrystalizan en acetona-éter obteniéndose el α -(clorometil)-(1RS,2RS,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-piperidin]-1'-etanol-hidrocloreuro del p.f. 199-201°.

10 Ejemplo 16

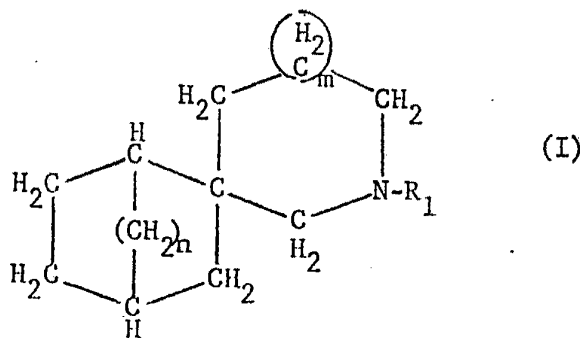
0,6 g (0,026 gramoátomos) de sodio se disuelven en 150 cc de etanol y la solución de etóxido sódico obtenida se mezcla consecutivamente con 5,2 g (0,02 moles) de α -(clorometil)-(1RS,2RS,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-piperidin]-1'-etanol (véase el ejemplo 14) y 3,5 g de (1RS,2RS,3SR)-espiro[norbornan-2,3'-piperidina]. Después se hierve la mezcla de reacción durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno bajo reflujo y después de enfriar se evapora en vacío (unos 12 Torr). El residuo se suspende en 150 cc de agua y se extrae tres veces, cada una con 50 cc de cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavan individualmente, cada vez dos veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora en vacío (unos 12 Torr), con lo que se obtiene el 1,3-bis-((1RS,2RS,4SR)-espiro[norbornan-2,3'-piperidin]-1'-il)-2-propanol. Este se transforma con ácido clorhídrico etanólico en exceso en el dihidrocloreuro que, después de recrystalizar en metanol-éter, funde a 160° (bajo descomposición).



N O T A **414277**
=====

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con el nº 6.613/72 de 4 de mayo de 1.972, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS ESPIRO HETEROCICLICOS; caracterizándose por lo siguiente:

1. Procedimiento para la obtención de compuestos espiro heterocíclicos de fórmula general I,



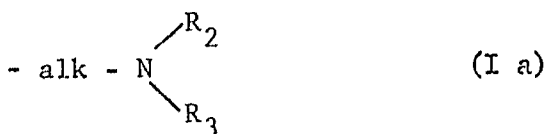
en la que R₁ significa hidrógeno, un grupo alquilo con un máximo de 6 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo, en caso dado sustituido por cloro, donde los enlaces al átomo de nitrógeno del anillo, hacia el grupo hidroxil y hacia el átomo de cloro, en caso dado existente, parten de distintos átomos de carbono y que contiene como mínimo 2 ó bien 3 y como máximo

5
10
15
20
pe

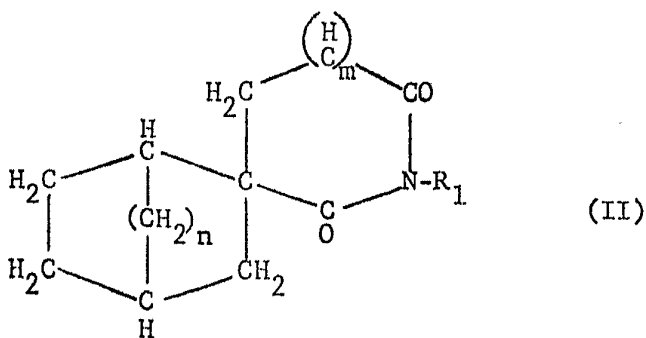
414277



5 6 átomos de carbono, un grupo alqueno con 3 a 6 átomos de carbono, el grupo 2-propinilo, un grupo fenil-(alquilo inferior) en caso dado sustituido una a tres veces por halógeno, grupos alquilo o alcoxi ó un resto básico de la fórmula parcial I a



10 en la que alk significa un resto hidrocarburo no geminal, bivalente, saturado, heterocíclico, con 2 a 5 átomos de carbono o el resto 2-hidroxi-trimetileno, R_2 y R_3 que tienen los significados indicados para R_1 con excepción del resto de la fórmula parcial Ia y juntos también significan un resto tetrametileno hasta hexametileno, en caso dado sustituido por grupos de alquilo inferior, el resto etilenoxietileno o un resto tetra-
 15 ó pentametileno, a su vez sustituidos en la posición 2 por el resto tetrametileno, pentametileno, 1,4-metanopentametileno ó 1,4-etanopentametileno, m significa 0 ó 1 y n significa 1 ó 2 y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque una dicarboxilimida de fórmula general II



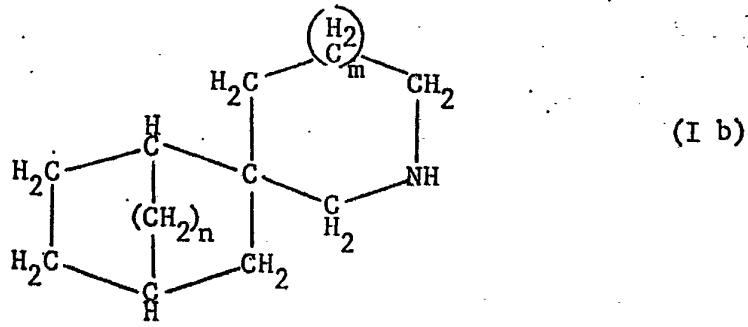
20 en la que R_1 , m y n tienen el significado indicado bajo la fórmula I, se reduce mediante un hidruro complejo y, en caso deseado, el compuesto obtenido de fórmula general I se transfor-

Ag



ma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula general I b,

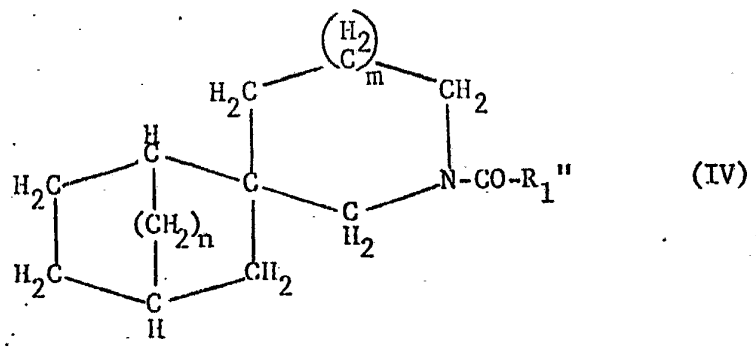


5 en la que m y n tienen el significado indicado en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un éster reactivo de un compuesto de fórmula general III



10 en la que R'_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1 para R_1 , con excepción de hidrógeno, en presencia de un aceptor de ácido o con formaldehído en presencia de ácido fórmico y, en caso deseado, el compuesto obtenido, comprendido por la fórmula general I, se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

15 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula general IV



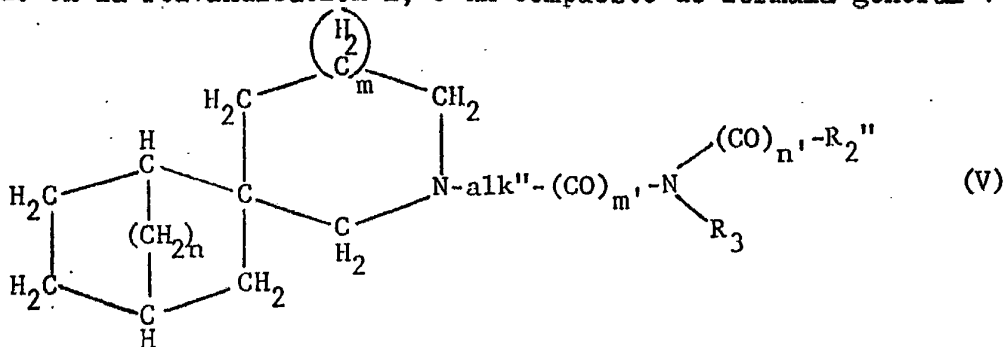
Handwritten signature or initials.



414277

en la que R₁" significa un resto reducido en un grupo metileno, por lo demás correspondiente a la definición dada en la reivindicación 1 para R₁ y m y n tienen el significado indicado en la reivindicación 1, o un compuesto de fórmula general V

5



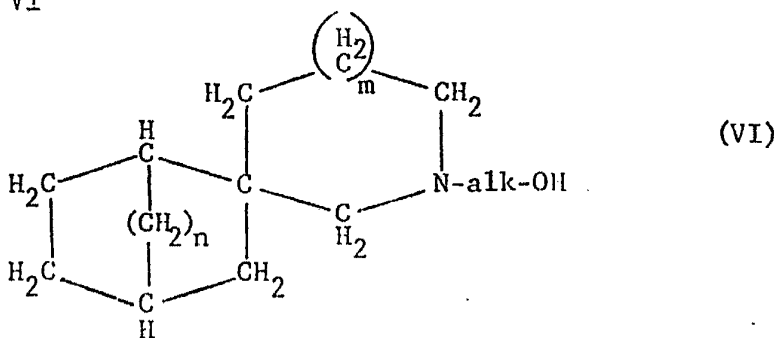
en la que m' y n' en cada caso significan 0 ó 1 y su suma es siempre 1, alk'' significa un resto hidrocarburo bivalente, saturado, alifático con (2-m') a (5-m') átomos de carbono y R₂'' significa un resto reducido en (CH₂)_n, por lo demás correspondiente a la definición dada para R₂ en la reivindicación 1, ó, en caso de que n' sea 1, puede significar un grupo alcoxi inferior, y R₃, m y n tienen el significado indicado en la reivindicación 1, se reduce mediante un hidruro complejo y, en caso deseado, el compuesto obtenido, comprendido por la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

10

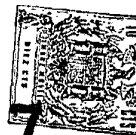
15

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un éster reactivo de un compuesto de fórmula general VI

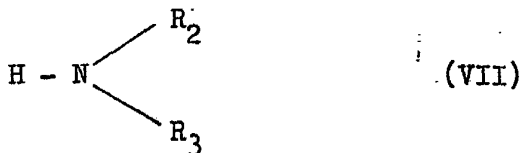
20



pe



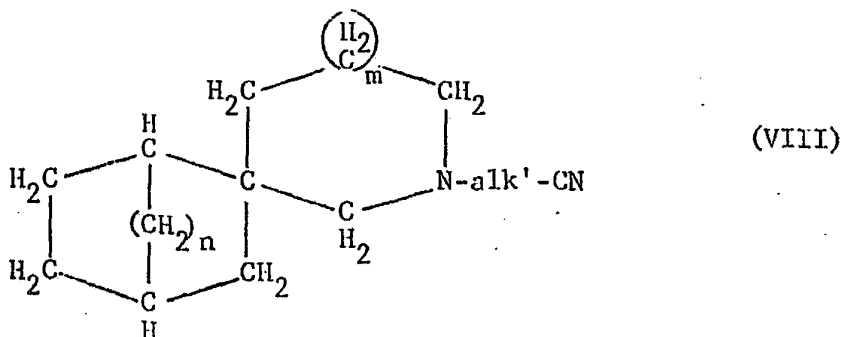
en la que alk, m y n tienen el significado indicado en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general VII



5 en la que R₂ y R₃ tienen el significado indicado en la reivindicación 1, o con un compuesto de metal alcalino de una amina secundaria comprendida por la fórmula general VII y, en caso deseado, el compuesto obtenido, comprendido por la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

10

5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un nitrilo de fórmula general VIII

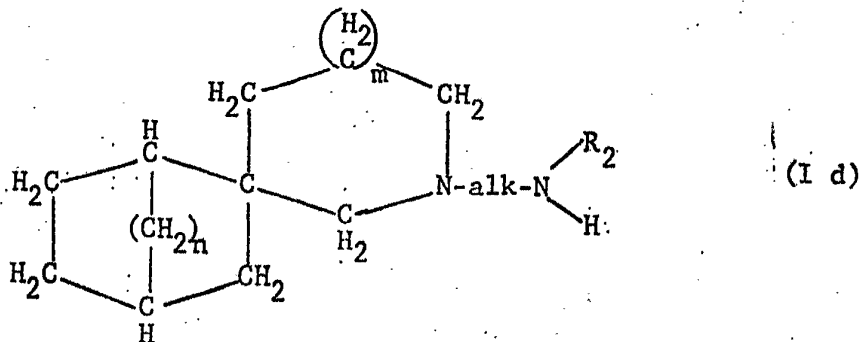


15 en la que alk' significa un resto hidrocarburo bivalente, saturado, alifático, con 1 a 4 átomos de carbono y m y n tienen el significado indicado en la reivindicación 1, se reduce y, en caso deseado, el compuesto obtenido, comprendido por la fórmula general I, se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

Handwritten signature or initials.



6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula general I d



5 en la que R_2 , alk, m y n tienen el significado indicado en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un éster reactivo de un compuesto de fórmula general IX



10 en la que R_3' significa un resto según la definición dada para R_3 en la reivindicación 1, con excepción de hidrógeno, en una proporción molar adaptada al número de átomos de hidrógeno a sustituir, o con formaldehído en ácido fórmico en una cantidad suficiente para sustituir todos los átomos de hidrógeno enlazados al átomo de nitrógeno de la cadena lateral y, en caso deseado, el compuesto obtenido, comprendido por la fórmula general I, se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

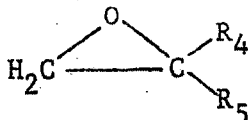
15

7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general I b, indicada en la reivindicación 2, en la que m y n tienen el significado definido en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general X

20

De

414277



(X)

5 en la que R_4 significa hidrógeno, un grupo alquilo, en caso
dado sustituido por cloro, con un máximo de 4 átomos de car-
bono, ó un grupo metilo sustituido por el grupo NR_2R_3 , donde
10 R_2 y R_3 tienen el significado indicado en la reivindicación 1
y R_5 significa hidrógeno o, en el caso de que R_4 sea un grupo
alquilo sustituido en caso dado por cloro, un grupo alquilo
conteniendo con R_4 como máximo 4 átomos de carbono, y, en ca-
so deseado, el compuesto obtenido, comprendido por la fórmula
10 general I, se transforma en una sal de adición con un ácido
inorgánico u orgánico.

15 8. Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 7
caracterizado porque se preparan los compuestos espiro hetero-
cíclicos de la fórmula general I indicada en la reivindicación
1, donde R_1 o bien la fórmula parcial Ia, así como m y n tie-
nen el significado definido en la reivindicación 1, y sus sa-
les de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos.

20 9. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 8
caracterizado porque se preparan los compuestos espiro hetero-
cíclicos de la fórmula general I indicada en la reivindicación
1, donde R_1 significa hidrógeno y m y n tienen el significado
definido en la reivindicación 1, y sus sales de adición con
ácidos inorgánicos u orgánicos.

25 10. Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 7
y 8, caracterizado porque se preparan compuestos espiro hetero



cíclicos de la fórmula general I indicada en la reivindicación 1, donde R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1 con excepción de hidrógeno, pero inclusive la fórmula parcial I a, y m y n tienen el significado definido en la reivindicación 1, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos.

11. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 3 y 8, caracterizado porque se preparan los compuestos espiro heterocíclicos de la fórmula general I indicada en la reivindicación 1, donde R_1 significa hidrógeno, un grupo etilo, 3,4-diclorobencilo ó 3-fenilpropilo, m es 1 y n es 1 ó 2, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos.

12. Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 7 y 8, caracterizado porque se preparan los compuestos espiro heterocíclicos de la fórmula general I indicada en la reivindicación 1, donde R_1 significa un resto básico de la fórmula parcial I a, donde alk significa un grupo etileno, trimetileno ó 2-hidroxitrimetileno, R_2 significa hidrógeno, un grupo metilo o bencilo, R_3 significa hidrógeno o un grupo metilo, ó R_2 y R_3 juntos forman un grupo tetrametileno, pentametileno, 2,2-pentametileno-pentametileno ó 2,2-(1,4-metanopentametileno)-pentametileno, m es 1 y n es 1 ó 2, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos.

13. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 8, caracterizado porque se prepara la (1RS,2RS,4SR)-espiro/norbornan-2,3'-piperidina/ y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles.

102



14. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 3 y 8, caracterizado porque se prepara la 1'-(3,4-diclorobencil)-(1RS,2RS,4SR)-espiro/norbornan-2,3'-piperidina/ y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles.

5 15. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 3 y 8, caracterizado porque se prepara la 1'-(3-fenilpropil)-(1RS,2RS,4SR)-espiro/norbornan-2,3'-piperidina/ y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles.

10 16. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 y 8, caracterizado porque se prepara la 1'-/2-(2-aza-espiro/5,5/undec-2-il)-etil/-espiro/biciclo/2,2,2/octan-2,3'-piperidina/ y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles.

15 17. Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 7 y sus etapas previas, en las cuales un procedimiento se interrumpe en cualquier etapa o en las cuales se parte de un compuesto que se presente en cualquier etapa como producto previo y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o, 20 en caso dado, se emplea en forma de una sal.

25 18. Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 7, caracterizado porque en lugar de racematos de los productos de partida se emplean antipodas ópticos aislados o, en caso dado, mezclas de racematos, cuyos productos de partida en caso dado de emplean en forma de sales.

lsc

414277

- 55 -



19. Procedimiento para la obtención de compuestos espiro heterocíclicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 55 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, - 2 MAYO 1973

CIBA-GEIGY A.G.

L. GOMEZ ACEBO Y MOYET

Dr. D. Fernando L. Gómez Fernández