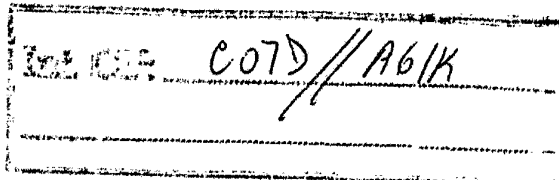


P. - 60.522.-

1642 E



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de ROUSSEL-UCLAF

sociedad anónima francesa

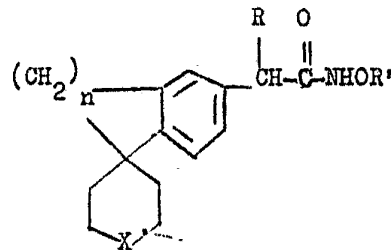
establecida en 35 Boulevard des Invalides, París 7^e,
Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS
ESPIROHETEROCICLANICOS"

Prioridad reivindicada: Francia 12 de Junio de 1974,
número 74-20346

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos compuestos espiroheterociclánicos de fórmula I:

5



(I)

10

en la que R y R', idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y, X un átomo de azufre o de oxígeno siendo n un número entero que puede variar de 2 a 4.

15

Cuando R representa un radical alcohilo, se trata con preferencia de un radical metilo o etilo.

Cuando R' representa un radical alcohilo, se trata con preferencia de un radical metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

20

Entre los compuestos, obtenidos por el procedimiento objeto de la invención, se pueden citar particularmente los compuestos de la fórmula I en la que X representa un átomo de oxígeno, los compuestos de fórmula I en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, los compuestos de fórmula I en la que n representa el

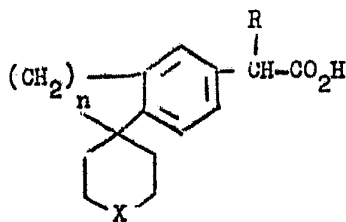
25

número 2, y por fin los compuestos de fórmula I en la que R' representa un radical metilo.

5 La invención se refiere particularmente a la preparación de la N-metoxi- α metil-2,3,5,6-tetrahidroespiro [piran-4(4H)-1'-indeno]-5'-acetamida.

El procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I, objeto de la invención, se caracteriza por el hecho de que se hace reaccionar un ácido de fórmula II:

10

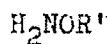


15

(II)

en la que n, R y X conservan el mismo significado que anteriormente o un derivado funcional de este ácido con una O-alcohol-hidroxilamina de fórmula III:

20



(III)

en la que R' conserva el mismo significado que anteriormente.

25

Los derivados funcionales de ácido utilizados

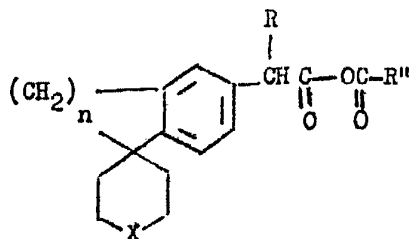
en el comienzo del procedimiento de la invención, son principalmente el anhídrido, un anhídrido mixto, el cloruro de ácido o un éster de alcohol inferior.

5 Cuando se utiliza el ácido II propiamente dicho, la reacción se efectúa por ejemplo por calentamiento con la amina III, en presencia de un agente deshidratante tal como la dicitclohexilcarbodiimida.

10 Cuando se utiliza un éster de alcohol inferior, la reacción puede efectuarse por simple calentamiento con la amina III.

15 Cuando se utiliza el cloruro de ácido o el anhídrido, se efectúa por ejemplo la reacción en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo aromático (benceno, xileno, tolueno), o tal como el cloroformo o el éter etílico.

20 Cuando se utiliza un anhídrido mixto, se trata con preferencia de un anhídrido mixto carbónico de fórmula:



25

en la que X, n y R se definen como anteriormente y R" representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Este anhídrido mixto que se hace reaccionar con la amina III en un disolvente tal como el benceno o el cloroformo, se prepara previamente por acción de un cloroformiato de alcoholo de fórmula $\text{ClCO}_2\text{R}''$ sobre una sal del ácido II, por ejemplo la sal de trietilamina.

En un modo de realización preferido, el derivado funcional utilizado es el cloruro de ácido, y se opera en el seno de un disolvente inerte tal como un hidrocarburo aromático (benceno, xileno, tolueno) o tal como el cloroformo o el éter etílico.

Los ácidos de fórmula II, utilizados en el comienzo del procedimiento de la invención, son conocidos, y pueden prepararse según el procedimiento descrito en la patente belga nº 755.747.

Los compuestos de fórmula I presentan propiedades farmacológicas interesantes; dichos compuestos manifiestan en particular propiedades analgésicas y anti-inflamatorias notables. Estas propiedades los hacen apropiados para ser utilizados en medicina humana o animal, particularmente en el tratamiento de las afecciones reumáticas, de las artritis, de las artrosis, de los lumbagos, de las algias traumáticas y de las neuralgias. Así, los compuestos

de la fórmula I se pueden emplear como medicamentos.

La posología útil puede escalonarse, por ejemplo, entre 50 mg y 1 g de compuesto de fórmula I por día en el adulto, en función de la vía de administración.

5 Los compuestos de fórmula I, se pueden utilizar por vía bucal, rectal o transcutánea, o bien en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas. Dichos compuestos se pueden presentar en forma de comprimidos, de comprimidos recubiertos, de sellos, de cápsulas, de granulados, de emul-
10 siones, de jarabes, de supositorios, de soluciones o suspensiones inyectables, de pomadas o de cremas.

Los compuestos de fórmula I se pueden utilizar en forma de composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de dichos compuestos.

15 A continuación se dan a título no limitante, ejemplos de realización de la invención.

Ejemplo 1: N-metoxi- α -metil-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4-(4H)-1'-indano]-5'-acetamida.

20 Etapa A: Cloruro del ácido α -metil-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4(4H)-1'-indano]-5'-acético:

Se calienta a reflujo durante tres horas una mezcla de 5,2 g de ácido α -metil-2,3,5,6-tetrahidroespiro [piran-4(4H)-1'-indano]-5'-acético y de 50 cm³ de cloruro de
25 tionilo. Se expulsa el exceso de cloruro de tionilo a presión

reducida, se disuelve el residuo aceitoso en benceno anhidro y se destila a presión reducida. Se obtiene así el cloruro del ácido α -metil-2,3,5,6-tetrahidroespiro [piran-4(4H)-1'-indano] -5'-acético.

5 Etapa B: N-metoxi- α -metil-2,3,5,6-tetrahidroespiro [piran-4(4H)-1'-indano] -5'-acetamida:

Se disuelven 5,64 g de O-metilhidroxilamina en 50 cm³ de benceno anhidro y se introduce en la solución así formada el producto obtenido en la etapa A, en solución en 10 35 cm³ de benceno anhidro. Se agita la mezcla de reacción obtenida durante dieciseis horas a la temperatura ambiente y se filtra para separar el clorhidrato de O-metilhidroxilamina formado. Se lleva el filtrado a sequedad a presión reducida. Se obtienen así, después de la purificación, 4,54 g 15 de N-metoxi- α -metil-2,3,5,6-tetrahidroespiro [piran-4(4H)-1'-indano] -5'-acetamida, que funde a 108°C.

Análisis: C₁₇H₂₃NO₃

Calculado: C% 70,56; H% 8,01; N% 4,8

20 Encontrado: 70,6 8,2 4,6

Ejemplo 2: Ejemplo de composición farmacéutica:

Se preparan comprimidos de 50 mg del producto del ejemplo 1, como principio activo, que respondan a la 25 fórmula siguiente:

- compuesto del ejemplo 150 mg
- excipiente (talco, almidón, estearato de magnesio).....cantidad suficiente para un comprimido.

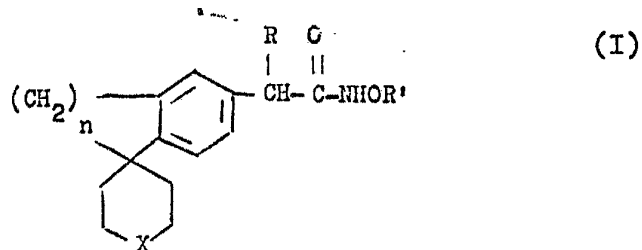
5

10

REIVINDICACIONES

1ª.- Un procedimiento de preparación de nuevos compuestos espiroheterociclánicos de la fórmula I

15



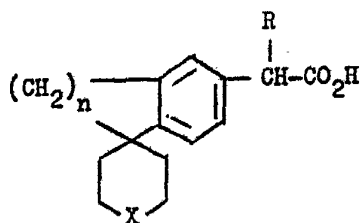
20

en la que R y R', idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcohol que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, X un átomo de azufre o de oxígeno, siendo n un número entero que puede variar de 2 a 4, caracte-

25

terizado por el hecho de que se hace reaccionar un ácido de fórmula II:

5

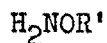


(II)

10

en la que n, R y X conservan la misma significación que arriba, o un derivado funcional de este ácido con una O-alcoholhidroxilamina de fórmula III:

15



(III)

en la que R' conserva la misma significación que arriba, y se obtiene el compuesto de fórmula I buscado.

20 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el derivado funcional de ácido utilizado es el anhídrido, un anhídrido mixto, el cloruro de ácido o un éster de alcohol inferior.

25

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizado por el hecho de que X repre-

senta un átomo de oxígeno.

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado por el hecho de que R representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo.

5 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado por el hecho de que n representa el número 2.

10 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado por el hecho de que R' representa un radical metilo.

7ª.- Procedimiento de preparación de nuevos compuestos espiroheterociclánicos.

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

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

Madrid,

11 JUN. 1975

P.A.

Alberto de Eizaburu
For Foder