

45

COMPROBADO

Clas. CIP. CO7C/AG1K

27 ENE. 1977

PATENTE DE INVENCION

que por veinte años se solicita a favor de Science Union et Cie., Société Française de Recherche Médicale, de nacionalidad francesa, con domicilio en 14, Rue du Val d'Or, SURESNES (Francia), y que ha de recaer sobre "UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE LOS 3-AZADIESPIRODECANOS"

5

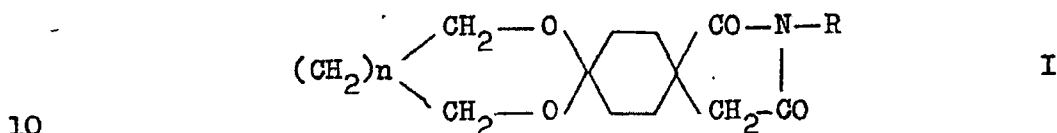
Memoria Descriptiva

La patente de invención que se solicita tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento de obtención de los 3-azadiespirodecanos, conforme se describe a continuación.

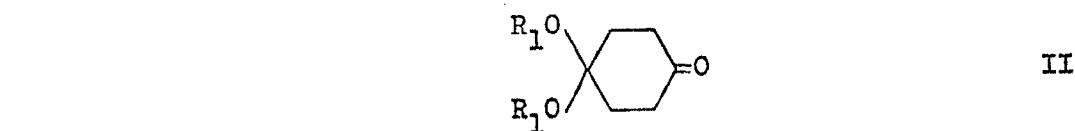
10

1 Esta invención tiene por objeto nuevos derivados
espiránicos que pertenecen a la serie del espirodecano. Esta
invención tiene más particularmente por objeto las azadiespi-
rodecanodionas.

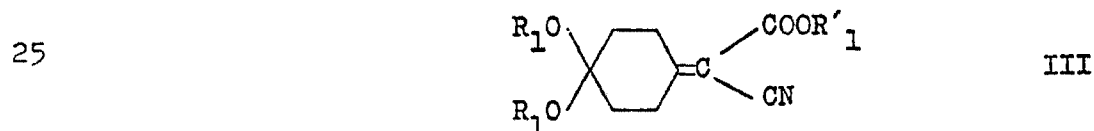
5 La invención se refiere más particularmente a un
procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula ge-
neral I



en donde n es un número entero que varia de 0 a 3 y R repre-
senta un átomo de hidrógeno, un radical alcoilo inferior, un
radical arilalcoilo inferior o un radical alqueniilo inferior,
15 o un radical ciclohexilo, caracterizado porque se somete una
ciclohexanona de fórmula general II

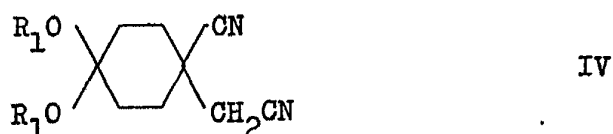


en donde R₁ es un radical alcoilo inferior, bajo la acción
de un cianoacetato de alcoilo inferior para obtener el deri-
vado cianoalcoilideno de fórmula general III



en donde R₁ tiene el significado dado anteriormente y R'₁
es un radical alcoilo inferior; se condensa éste con un cia-
nuro de metal alcalino en medio ácido para formar un succino
30

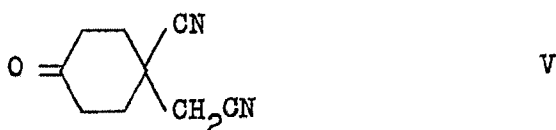
1 nitrilo sustituido de fórmula general IV



5

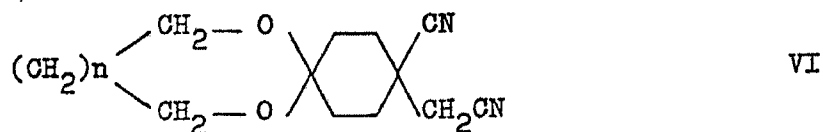
en donde los radicales R_1 tienen los significados dados anteriormente; se hidroliza la función cetal de éste último para obtener una ciclohexanona de fórmula V

10



15

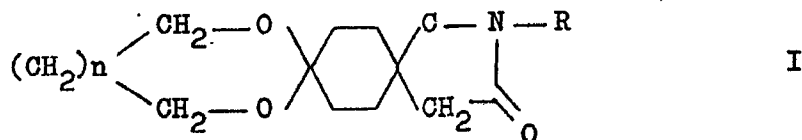
se transforma esta en un cetal cíclico, mediante la acción de un glicol o por intercambio de función con un dioxolano, de fórmula general VI



20

en donde n es un número entero que varia de 0 a 3, que se cicla en presencia de un alcohol inferior en un medio ácido para obtener una diespirodecanodiona de fórmula general I

25

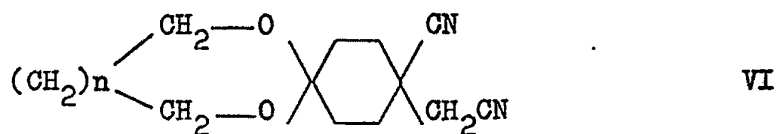


en donde R representa un átomo de hidrógeno.

30

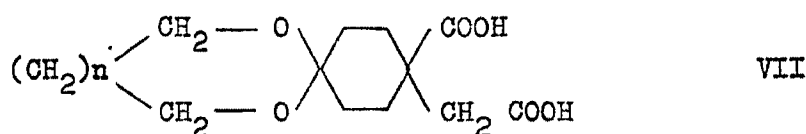
La invención comprende también un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general I caracterizado porque se somete un cetal cíclico de fórmula general VI

1



5

a una hidrólisis alcalina para formar un ácido succínico sustituido de fórmula general VII



10

en donde n representa un número entero que varia de 0 a 3, que se cicla por calentamiento en presencia de un derivado aminado de fórmula general VIII



15

en donde R representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior, un radical arilalcoilo inferior o un radical alqueno inferior o un radical ciclohexilo

en un compuesto de fórmula general I

20

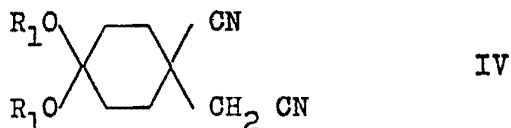


en donde n y R tienen el significado dado anteriormente.

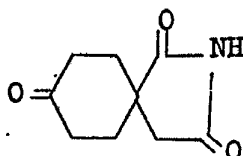
25

La invención también se refiere a un procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula general I, caracterizado porque se somete a una hidrólisis ácida un succino nitrilo de fórmula general IV

30



1 en donde R_1 representa un radical alcoilo inferior, para formar la 3-Azaespirodecano 2,4,8-triona de fórmula IX

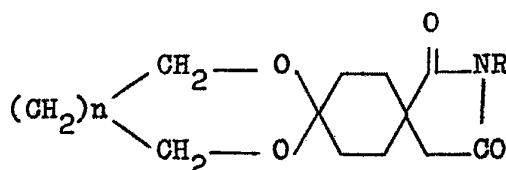


IX

5

luego se recristaliza esta mediante la acción de un glicol o por intercambio de función con un dioxolano para formar un compuesto de fórmula general I

10



I

15

en donde n es un número entero que varia de 0 a 3 y R representa hidrógeno.

20

El término "alcoilo inferior" designa aquí y en lo que sigue un radical hidrocarbonado eventualmente substituido por un hidroxilo o un alcoxi inferior o un dialcoilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, como por ejemplo, un metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo, neopentilo, terbutilo o hexilo.

25

El término "alquenilo inferior" designa un radical hidrocarbonado mono o poli-insaturado de 2 a 10 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, como por ejemplo, alilo, metalilo, isopentenilo, dimetilalilo, butenilo o trialilmetilo.

30

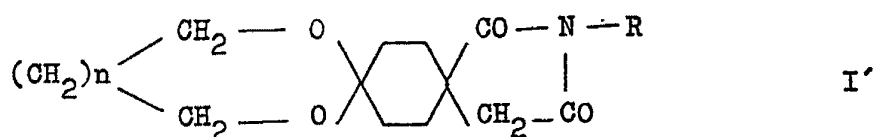
El término aril(alcoilo inferior) designa un radical fenilo eventualmente substituido en el núcleo, portador de una cadena hidrocarbonada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, como por ejemplo, ben-

1 cilo, dimetoxibencilo, trifluormetilbencilo, α -metilbencilo,
p-clorobencilo, feniletilo, fenilpropilo o β -metilfeniletilo.

 Los compuestos de la invención tienen unas propie-
dades farmacológicas interesantes, particularmente unas pro-
5 piedades sedantes, anticonvulsivas y unas propiedades anti-
agresivas. Por éste motivo, los compuestos de la invención
encuentran un empleo como principios activos en medicamentos
hipnóticos, ansiolíticos o antiepilépticos.

 Como consecuencia de sus propiedades farmacológicas
10 se pueden citar más particularmente:

- los compuestos de fórmula general I'



 en donde n tiene el significado dado anteriormente, y
R representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior, o un
radical arilalcoilo inferior o un ciclohexilo, y
más precisamente:

20 - el 3-metil-3-aza-9,12-dioxadiespiro[4,2-4,2]
tetradecan-2,4-diona.

 - el 3-aza-9,13-dioxadiespiro[4,2-5,2]pentadecan-
2,4-diona.

25 - el 3-aza-9,12-dioxadiespiro[4,2-4,2]tetradecan-
diona.

 La invención tiene igualmente por objeto la apli-
cación en la terapéutica de los compuestos de fórmula gene-
ral I principalmente como medicamento sedante, ansiolítico o
antiepiléptico.

30 Para este fin, los compuestos de la invención se

1 presentan en forma de composiciones farmacéuticas, mezcladas
 con un excipiente inerte no tóxico farmacéuticamente acepta-
 ble.

 De un modo preferido los compuestos de la invención
5 se administran por vía bucal, parenteral, rectal o sublingual.
 Como formas farmacéuticas que son adecuadas más particularmen-
 te para una administración de éste tipo, se podrán citar las
 soluciones o suspensiones inyectables acondicionadas en ampo-
 llas, jeringas auto-inyectables o frascos de dosis múltiples;
10 los comprimidos revestidos o no, las grageas, las píldoras,
 los jarabes o emulsiones bebibles, los comprimidos sub-lingua-
 les y los supositorios.

 La posología unitaria, variable de acuerdo con la
 indicación terapéutica, la edad del sujeto y la via de admi-
15 nistración, oscila entre 50 y 500 mg., y preferentemente entre
 100 y 300 mg.

 La posología diaria oscila entre 100 mg y 1g por
 día, preferentemente por via bucal.

 Las formas farmacéuticas se preparan de acuerdo con
20 los procedimientos corrientes de la farmacotecnia. Los exci-
 pientes utilizados son agua o soluciones isotónicas para las
 formas inyectables, talco, almidón, carbonato cálcico o car-
 bonato magnésico para las formas bucales y manteca de cacao
 para la administración rectal.

25 Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin
 no obstante limitarla. Las temperaturas se expresan en grados
 centígrados.

PREPARACION DE LA MATERIA PRIMA 4,4-DIETOXICICLOHEXANONA

Etapas A

30

4,4-dietoxipimelato de etilo

1 En un matraz de tres bocas se añaden sucesivamente
222 g de ortoformiato de etilo y luego 230 g de γ -oxopimelato
de etilo y 800 ml de etanol. Se hace barbotear una corriente
de gas clorhídrico hasta que el pH del medio reaccional llegue
5 al valor de 1. La mezcla se mantiene bajo agitación durante
4 días a temperatura ambiente y luego se neutraliza por adi-
ción tratada de una solución hidroetanólica 2N de sosa. El
precipitado se separa por filtración; el filtrado se lleva a
sequedad al baño de maría hirviendo. De este modo se separan
10 315,6 g de 4,4-dietoxipimelato de etilo ($Eb_{0,05} = 129 - 133^{\circ}$;
 $n_D^{19} = 1,439$).

Etapas B

5,5-dietoxi-2-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo

Se forma una fina suspensión de 8 g de sodio en 70
15 ml de benceno bajo agitación y se añaden en pequeñas frac-
ciones 110 ml de etanol con el fin de producir una ligera
ebullición. Se mantiene un calentamiento para obtener la di-
solución completa del sodio y luego se destila el exceso de
etanol. Se mantiene un volumen constante mediante adición de
20 benceno. La mezcla se mantiene en reposo durante una noche y
luego se añaden 76 g de 4,4-dietoxipimelato de etilo obtenido
en la etapa A en solución en 190 ml de benceno. La mezcla reac-
cional se lleva a reflujo durante 3 horas y luego se deja que
vuelva a la temperatura ambiente. Seguidamente se enfría a $0-5^{\circ}$
25 y se destruye el exceso de etanolato de sodio mediante adición
de ácido acético bajo enfriamiento y agitación. La mezcla se
diluye mediante adición de 200 ml de agua helada. La fase
bencénica se separa y la fase acuosa se agota en tres tomas
con benceno. Se juntan las fases bencénicas que se lavan con
30 agua, con una solución acuosa de carbonato sódico y luego con

1 agua, se secan, se filtran y se destilan a sequedad. El resi-
duo está constituido por el 5,5-dietoxi-2-oxociclohexano-1-
carboxilato de etilo. Rendimiento 60,55 g. Después de la pu-
rificación por destilación fraccionada se obtienen 53,9 g de
5 una fracción analítica ($Eb_{0,03} = 87-89^{\circ}$ $n_D^{20} = 1,4728$)

Espectro UV (cloroformo)

$$\lambda \text{ máx. } 257 \text{ m}\mu$$
$$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 359$$

Etapa C

10 4,4-dietoxi ciclohexanona

Se mezclan 38,7 g de 5,5-dietoxi-2-oxociclohexano-
1-carboxilato de etilo obtenido en la etapa B y 215 ml de
una solución al 10% de potasa. Se lleva a reflujo durante 16
horas y a continuación se deja enfriar la mezcla a tempera-
15 tura ambiente. Después del enfriamiento la mezcla se agota
con éter. La fase acuosa se amplia mediante adición de carbo-
nato potásico. La capa aceitosa que se separa se decanta y
agota con éter - la solución etérea se lava con carbonato
potásico y evapora a sequedad. El residuo de evaporación pesa
20 26,4 g. El residuo se purifica por destilación fraccionada
bajo presión reducida. De éste modo se obtienen 22,3 g de
4,4-dietoxiciclohexanona ($Eb_{12} = 110-112^{\circ}$ $n_D^{22} = 1,449$)

Ejemplo I

3-Aza-9,13-dioxadiespiro[4,2-5,2]pentadecan-2,4-diona

25 Etapa A

2-(4,4-dietoxi-1-ciano-1-ciclohexil)acetoniitrilo

Se disuelven 55,8 g de 4,4-dietoxiciclohexanona en
50 ml de benceno y se añade a esta solución 31,6 g de ciano-
acetato de etilo, 0,75 g de ácido acético y 0,75 g de piperi-
30 dina. La mezcla que se ha puesto amarilla, se lleva a reflujo du-

1 rante tres horas separando por destilación azeotrópica el agua formada durante la reacción. Después de la eliminación de la cantidad de agua teórica se para el calentamiento y se deja que la mezcla vuelva a la temperatura ambiente.

5 Se añade gota a gota una solución de 19,2 g de cianuro de potasio en 50 ml de agua y a continuación se calienta a 40° durante una hora.

10 Seguidamente la mezcla se introduce en el refrigerador durante 12 horas y luego se neutraliza mediante adición de carbonato potásico. Se calienta a reflujo durante seis horas, se deja enfriar, se separa la fase acuosa y se lava la fase bencénica con agua - la fase bencénica se seca seguidamente sobre sulfato sódico, se filtra y evapora a sequedad al vacío. El residuo aceitoso se toma mediante pentano caliente y luego la solución pentánica se deja en reposo durante 15 una noche. Se inicia la cristalización y los cristales que se separan se filtran, se escurren, se aclaran con pentano frío y luego se secan. De este modo se obtienen 56,2 g de 2-(4,4-dietoxi-1-ciano-1-ciclohexil)acetonitrilo que funde a 20 74-75°.

Etapas B

2-(4-oxo-1-ciano-1-ciclohexil)acetonitrilo

25 En un matraz se pone en suspensión 14,1 g de 2-(4,4-dietoxi-1-ciclohexil) 2-ciano acetonitrilo obtenido en la etapa A y 100 ml de ácido clorhídrico 4 N. Se mantiene bajo agitación durante una hora al baño de maría hirviendo. A continuación se enfría la mezcla. La masa cristalina formada se separa por filtración, se seca, se lava con agua y se seca a 60°. De este modo se obtienen 7,9 g de 2-(4-oxo-30 1-ciano-1-ciclohexil) acetonitrilo que funde a 154-155°.

1 Etapa C

2-(4,4-propilendioxi-1-ciano-1-ciclohexil) acetoni-
trilo.

5 A 15 g de 2-(4-oxo-1-ciano-1-ciclohexil) acetoni-
trilo obtenido en la etapa B se añaden 9,43 g de 1,3-propano-
diol, 200 ml de tolueno y algunos mg de ácido p.toluensulfó-
nico. La mezcla se lleva a reflujo durante 3 horas; el agua
formada se elimina y la fase toluénica se lava en varias tomas
10 con una solución saturada de bicarbonato sódico y luego con
agua hasta neutralidad de las aguas de lavado, se seca sobre
sulfato sódico, se filtra y se evapora a sequedad. De este
modo se obtienen 16,9 g de 2-(4,4-propilendioxi-1-ciano-1-ci-
clohexil) acetonitrilo que funde a 124-125°. Después de la
recristalización del etanol el producto analítico funde a
15 125°

Análisis para C₁₂ H₁₆ O₂ N₂ = 220,27

	C	H	N%
Calculado	65,43	7,32	12,71
20 Encontrado	65,47	7,31	12,76

Etapa D

3-Aza-9,13-dioxadiespiro[4,2-5,2]pentadecano 2,4-
diona.

25 A 50 ml de una solución metanólica saturada de áci-
do clorhídrico a 10° se añaden 16,9 g de 2-(4,4-propilendioxi-
1-ciano-1-ciclohexil)acetonitrilo y se deja bajo agitación a
temperatura ambiente durante 48 horas. A continuación se lleva
a reflujo durante 4 horas y luego se deja enfriar. Para se-
parar un ligero insoluble se filtra, lavándose después con qq.
30 ml de metanol y se seca. Los filtrados se juntan y se con-

1 centran hasta el comienzo de la cristalización. La mezcla
cristalina se toma de nuevo con 15 ml de isopropanol al baño
de maría hirviendo. La solución caliente se cristaliza de
nuevo por enfriamiento. Los cristales se filtran, se escurren
5 y se secan al vacío. De este modo se obtienen 7,5 g de 3-aza-
9,13-dioxadiespiro[4,2-5,2]pentadecano 2,4-diona. El produc-
to se purifica mediante disolución en 50 ml de acetonitrilo,
filtración de la solución, concentración a mitad de volumen
y luego dilución con 25 ml de agua. Después de la filtración
10 del precipitado y lavado con agua se obtienen 3,6 g de produc-
to puro que funde a 190°.

Análisis para C₁₂ H₁₇ O₄ N = 239,27

	C	H	N%
Calculado	60,23	7,16	5,85
15 Encontrado	59,88	7,23	5,84

Ejemplo II

3-Aza-9,12-dioxadiespiro[4,2-4,2]tetradecano-2,4-diona

Etapa A

3-Azaespiro[4,5]decano-2,4,8-triona

20 Se añaden 18,2 g de 2-(4-oxo-1-ciano-1-ciclohexil)
acetonitrilo a 75 ml de una solución metanólica saturada de
ácido clorhídrico a 10° y se deja en contacto durante 48 horas
a temperatura ambiente y luego 4 horas a reflújo. A continua-
ción se filtra la mezcla y el filtrado se concentra hasta el
25 comienzo de la cristalización. La mezcla se deja en reposo
en el refrigerador durante 12 horas, se separan los cristales,
se escurren, se aclaran con metanol frío y luego se secan al
vacío. De este modo se obtienen 7 g de 3-azaespiro[4,5]deca-
no 2,4,8-triona que funde a 154°.

30 Una nueva cristalización no modifica el punto de

1 fusión.

Etapa B

3-Aza-9,12-dioxadiespiro[4,2-4,2]tetradecano-2,4-diona.

5 Se disuelven 6,5 g de 3-azaespiro[4,5]decano-2,4,8-triona en 6,2 ml de tetrahidrofurano y 5,3 ml de etilenglicol. A continuación se añaden 5,3 ml de eterato de trifluoruro de boro y se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtra; el filtrado se neutraliza mediante adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se separa y agota con éter. Las soluciones etéreas se juntan con la solución en el tetrahidrofurano y se concentran al baño de maría. De este modo se obtienen 7,8 g de 3-Aza-9,12-dioxadiespiro[4,2-4,2]tetradecano-2,4-diona en forma de cristales amarillos. El producto
10 bruto se purifica por cristalización del metanol por calentamiento y enfriamiento. De este modo se obtiene una primera
15 tanda de 3,5 g que funde a 154-155°.

Una nueva cristalización del etanol lleva el punto
20 de fusión a 157-158°.

Ejemplo III

3-Aza-9,12-dioxadiespiro[4,2-4,2]tetradecano-2,4-diona

Etapa A

2-(4,4-etilen-1-dioxi-1-cianociclohexil)acetonitrilo.

25 Se añaden 5 g de 2(4-oxo-1-cianociclohexil)acetonitrilo a 2,3 ml de etilenglicol, 200 ml de tolueno y de qq. miligramos de ácido p-toluensulfónico. La mezcla se lleva a reflujo durante 6 horas. Después de la separación de la fase toluénica y lavado con agua se obtienen 5,6 g de 2-(4,4-etilendioxi-1-cianò-1-ciclohexil)acetonitrilo que funde a 112-
30

1 113°. El punto de fusión no se altera después de una nueva cristalización del etanol.

Análisis para C₁₁ H₁₄ O₂ N₂ = 206,24

	C	H	N%
5 Calculado	64,06	6,84	13,58
Encontrado	63,66	6,78	13,36

Espectro IR bandas de 2250 y 2260 cm⁻¹ (ciano)
ausencia de banda carbonilo.

Etapa B

10 3-Aza-9,12-dioxa diespiro[4,2-4,2]tetradecano-2,4-diona.

Se prepara una suspensión de 5,6 g de 2(4,4-etilendioxi-1-ciano-1-ciclohexil)acetonitrilo en 50 ml de una solución metanólica saturada de ácido clorhídrico a -5° bajo enfriamiento enérgico. Una vez obtenida la disolución se retira la refrigeración y se deja que la mezcla llegue a los 10° aproximadamente. De este modo se deja reposar durante 48 horas y luego se calienta durante 4 horas a reflujo. Después del enfriamiento se filtra un insoluble. El filtrado se mete en el refrigerador y la cristalización se inicia por raspadura. Se separan los cristales constituidos esencialmente por unas sustancias minerales y el filtrado se concentra al vacío a un volumen muy pequeño. Los cristales se separan por filtración, se escurren, se aclaran con etanol y después con petano y se secan a 40°. De este modo se obtienen 2,5 g de 3-Aza-9,12-dioxadiespiro[4,2-4,2]tetradecano-2,4-diona que funde a 157° después de una nueva cristalización del acetonitrilo.

Una mezcla con el producto obtenido en la Etapa B del Ejemplo II no modifica el punto de fusión.

1

	<u>Análisis para</u> C ₁₁ H ₁₅ O ₄ N = 225,25		
	C	H	N%
Calculado	58,65	6,71	6,21
Encontrado	58,59	6,62	6,14

5 Ejemplo IV

3-Metil-3-Aza-9,12-dioxadiespiro[4,2-4,2]tetradecano 2,4-diona.

Etapa A

10 Acido 2-(4,4-etilendioxi-1-hidroxicarbonil-1-ciclohexil)acético.

Se pone en suspensión 20,6 g de 2-(4,4-etilendioxi-1-ciano-1-ciclohexil)acetonitrilo obtenido en la etapa A del ejemplo III, en 160 ml de una solución acuosa al 20% de hidróxido potásico y se lleva la mezcla a reflujo durante 8 horas y media. A continuación se deja enfriar a 10° y aparece un precipitado aceitoso. La mezcla se filtra y el filtrado se agota dos veces con éter.

La solución acuosa se vuelve ácida por adición de ácido clorhídrico hasta un pH de 3,2. La fase acuosa se agota entonces a reflujo mediante éter. La fase etérea se separa, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora a sequedad al vacío. El residuo aceitoso se cristaliza rápidamente. Se separan los cristales, se escurren y se secan. De este modo se obtienen 15,9 g de ácido 2-(4,4-etilendioxi-1-hidroxicarbonil-1-ciclohexil)acético que funde a 137°.

Una nueva cristalización lleva el punto de fusión a 142-143°.

En las mismas condiciones el 2-(4,4-propilendioxi-1-ciano-1-ciclohexil)acetonitrilo se hidroliza en ácido 2-(4,4-propilendioxi-1-hidroxicarbonil-1-ciclohexil)acético.

30

1 Etapa B

3-Metil-3-Aza-9,12-dioxadiespiro[4,2-4,2]tetradecano-2,4-diona.

5 En un aparato pequeño Erlenmeyer se introducen sucesivamente 15,9g de ácido 2-(4,4-etilendioxi-1-hidroxicarbonil-1-ciclohexil)acético y 12,2 g de una solución acuosa al 33% de metilamina. La mezcla se calienta al baño de maría hasta que la solución se vuelve viscosa y luego al baño metálico durante 30 minutos para evaporar totalmente el agua, 10 y por último en 10 minutos a 220° C manteniéndose... el calentamiento a esta temperatura durante 30 minutos. El aceite color rojizo formado de éste modo se purifica a continuación por destilación al vacío. La 3-metil-3-Aza-9,12-dioxadiespiro [4,2-4,2]tetradecano 2,4-diona destila a 167° bajo 0,15 mm Hg. Los cristales formados se separan y se secan. De este 15 modo se obtienen 12,7 g de producto puro.

Para el análisis el producto se recristaliza del etanol por calentamiento y enfriamiento. Después del escurrido y secado se obtiene una muestra que funde a 141-142°.

20 Análisis para C₁₂ H₁₇ O₄ N = 239,27

	C	H	N%
Calculado	60,23	7,16	5,85
Encontrado	60,54	7,19	5,97

Espectro IR bandas carbonilo de 1760 y 1690 cm⁻¹

25 En las mismas condiciones pero utilizando en lugar de metilamina la ciclohexilamina se obtiene la 3-ciclohexil-3-Aza-9,12-dioxadiespiro[4,2-4,2]tetradecano 2,4-diona; con la propilamina se obtiene la 3-propil-3-Aza-9,12-dioxadiespiro[4,2-4,2]tetradecano 2,4-diona; con la β-feniletilamina 30 se obtiene la 3-β-feniletil-3-Aza-9,12-dioxadiespiro[4,2-4,2]

1 tetradecano 2,4-diona; con la terbutilamina se obtiene la 3-
terbutil-3-Aza-9,12-dioxadiespiro[4,2-4,2]tetradecano 2,4-
diona; con la 2-metoxi-1-aminoetano se obtiene la 3-(2-metoxi-
etil)-3-Aza-9,12-dioxadiespiro[4,2-4,2]tetradecano 2,4-diona;
5 con la pent-1-enilamina se obtiene la 3-(pent-1-enil)-3-Aza-
9,12-dioxadiespiro[4,2-4,2]tetradecano 2,4-diona.

Del mismo modo utilizando el ácido 2-(4,4-propilendioxi-1-hidroxicarbonil-1-ciclohexil)acético y homoveratrila-
mina se obtiene la 3-(3,4-dimetoxifenil)etil)-3-aza-9,13-dioxad-
10 diespiro[4,2-5,2]pentadecano 2,4-diona.

Ejemplo V

Estudio farmacológico de los compuestos de acuerdo con el
invento.

a) Toxicidad aguda

15 La toxicidad aguda de los compuestos de acuerdo con
el invento se ha investigado determinando en lotes de ratones
de raza CD la dosis letal media. A lotes de ratones que pesan
entre 18 y 22 g se administran unas dosis crecientes de uno
de los compuestos de acuerdo con el invento. Los animales se
20 mantienen en observación durante 8 días y se censan los ani-
males muertos durante este lapso de tiempo. La dosis letal
media (DL₅₀) determinada gráficamente oscila entre 1 g y 1,5 g
/Kg por vía intraperitoneal.

b) Efectos neurológicos

25 La primera dosis activa en el ratón por administra-
ción bucal o por administración intraperitoneal trae consigo
un paso vacilante en el ratón. Unas dosis más elevadas (350 mg/
kg) conducen a una reducción de la motilidad y luego un adormecimiento de los animales. Una dosis de 1 g/kg no produce
30 síntoma neurológico alguno.

1 c) Efecto anti-convulsivo

1) ensayo con pentametilentetrazol

El efecto anti-convulsivo de los compuestos de acuerdo con el invento se ha puesto en evidencia por la inhibición de las convulsiones provocadas en el ratón por la inyección de pentametilentetrazol. Los compuestos de la invención se administran bien por vía bucal o por vía intraperitoneal 30 minutos antes de la inyección intravenosa de 100 mg/kg de pentametilentetrazol. Se determinan el intervalo según el cual aparecen los espasmos clónicos y tónicos, su duración y la mortandad en cada lote tratado o testigo. La dosis protectora media la cual aumenta el 100% el tiempo de estado latente es de aproximadamente 100 mg/kg por vía intraperitoneal y de aproximadamente 150 mg/kg por vía bucal, para los compuestos de la invención.

En las mismas condiciones la etosuximida tomada como sustancia de comparación, es solamente activa a dosis de 200 mg/kg por vía bucal.

2) ensayo de convulsiones por electrochoc

Se someten lotes de 10 ratones a los efectos convulsivos de un choc eléctrico provocado por una corriente de 60 Hz/100 V durante 110 mS. Una hora antes de éste tratamiento los ratones reciben bien por vía bucal o por vía intraperitoneal el compuesto que se está ensayando en suspensión en el jarabe de goma diluido en dosis que oscilan entre 100 y 500 mg/kg.

Un lote testigo recibe solamente el jarabe de goma diluido.

La dosis media activa que inhibe al 100% las convulsiones tónicas es aproximadamente de 200 mg/kg por vía in-

1 traperitoneal y de 400 mg/kg por via bucal.

 En las mismas condiciones la etosuximida también a dosis de 1 g/kg por via oral no inhibe completamente las convulsiones tónicas-.

5 d) Efecto en el electroencefalograma

 Los compuestos de la invención se administraron a ratas macho por via intraperitoneal en un disolvente acuoso en dosis que oscilan entre 75 mg/kg y 200 mg/kg.

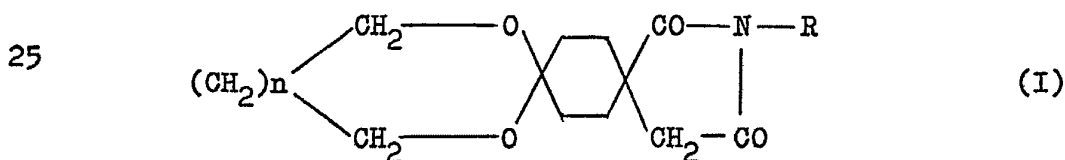
10 Ninguna perturbación del trazado del electroencefalograma se observó. Aparece una fase de depresión acompañada de periodos de sueño rápido que puede implicar un estado sub-yacente de excitabilidad. No aparece fenómeno patológico alguno.

15 Los terminos en que se ha redactado esta memoria deberán ser siempre tomados en sentido amplio, no limitativo.

NOTA DE REIVINDICACIONES

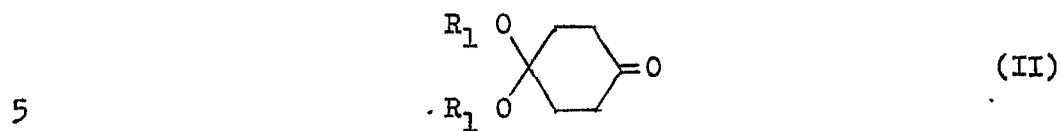
20 Se reivindica como de propia y nueva invención, a favor de Science Union et Cie., Société Française de Recherche Medicale, con domicilio en 14, Rue du Val d'Or, SURESNES (Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

 1.- Un procedimiento de obtención de los 3-azadiepírodecanos, de fórmula general I

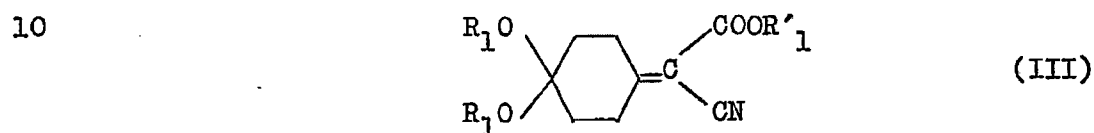


30 en donde n es un número entero que varia de 0 a 3 y R representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoilo inferior, un radical arilalcoilo inferior, un radical alquenilo inferior

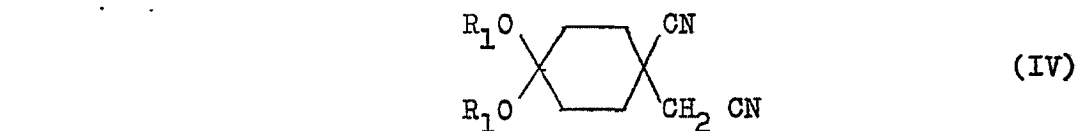
1 o un radical ciclohexilo, caracterizado porque se somete una
ciclohexanona de fórmula general II



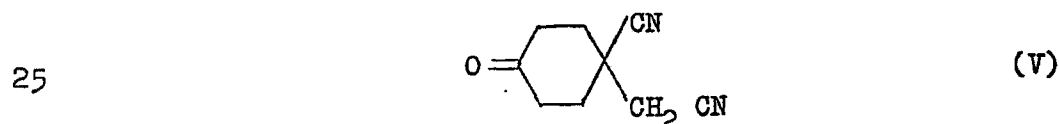
en donde R₁ representa un radical alcoilo inferior, a la ac-
ción de un cianoacetato de alcoilo inferior para obtener el
derivado cianoalcoolidénico de fórmula general III



15 en donde R₁ tiene el significado dado anteriormente y R'₁ es
un radical alcoilo inferior; se condensa éste con un cianuro
de metal alcalino en medio ácido, para formar un succino ni-
trilo sustituido de fórmula general IV



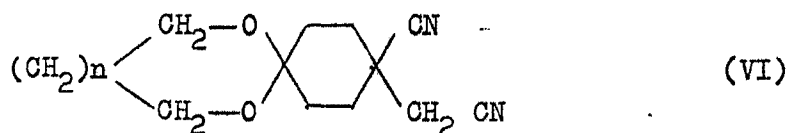
25 en donde los radicales R₁ tienen los significados anteriores;
se hidroliza la función cetal de éste último para obtener una
ciclohexanona de fórmula V



se transforma esta por la acción de un glicol o por intercam-
bio de la función con un dioxolano, en cetal cíclico de fór-
mula general VI

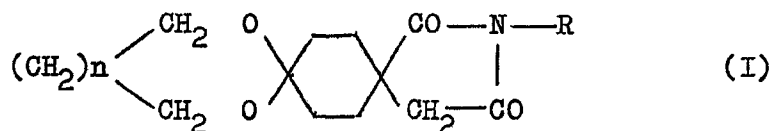
30

1



5

en donde n es un número entero que varia de 0 a 3, que se cicla en medio ácido, en presencia de un alcohol, para obtener una diespirodecanodiona de fórmula general I

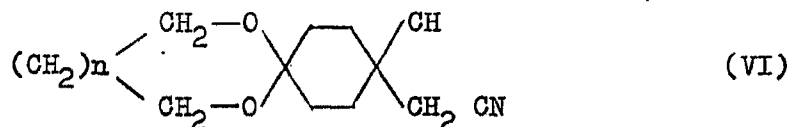


10

en donde n tiene el significado dado anteriormente y R representa hidrógeno.

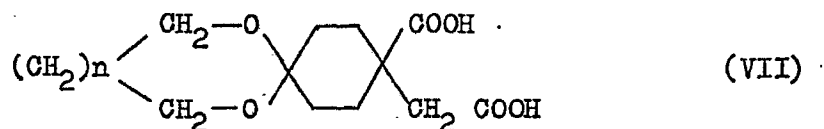
15

2.- Un procedimiento de obtención de los 3-azadiespirodecanos, según la reivindicación anterior, caracterizado porque se somete un cetal cíclico de fórmula general VI



20

en donde n tiene el significado dado anteriormente, a una hidrólisis alcalina para formar un ácido succínico substituido de fórmula general VII



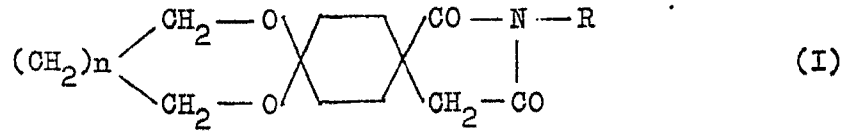
25

en donde n tiene los significados dados anteriormente, que se cicla, por calentamiento en presencia de un derivado aminado de fórmula general VIII

30

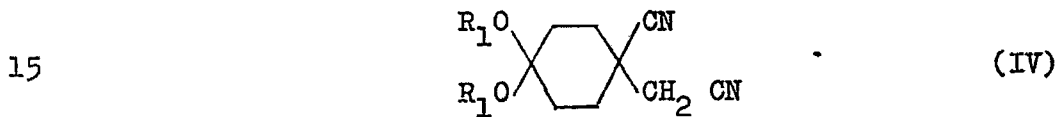
en donde R representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior un radical arilalcoilo inferior, un radical alquenilo inferior

1 o un radical ciclohexilo, en un compuesto de fórmula general I

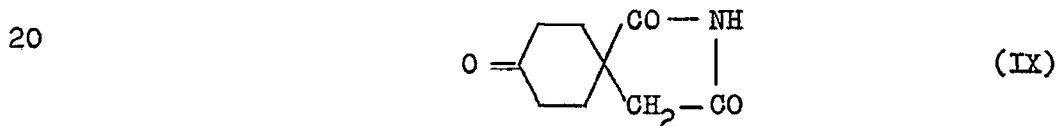


5 en donde n tiene el significado dado anteriormente y R representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior, un radical aril-alcoilo inferior, un radical alquenilo inferior o un radical ciclohexilo.

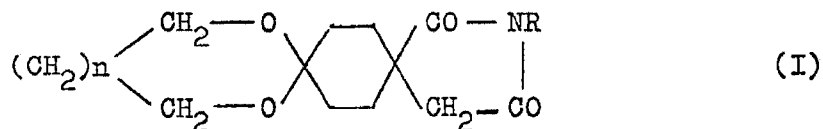
10 3.- Un procedimiento de obtención de los 3-azadiespirodecanos, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se somete a una hidrólisis ácida un succinonitrilo de fórmula general IV



15 en donde R₁ representa un radical alcoilo inferior, para formar la 3-azaespirodecano-2,4,8-triona de fórmula general IX



20 y luego se cetaliza de nuevo ésta mediante la acción de un glicol o por intercambio de función con un dioxolano para
25 formar un compuesto de fórmula general I



30 en donde n es un número entero que varía de 0 a 3 y R representa hidrógeno.

