

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



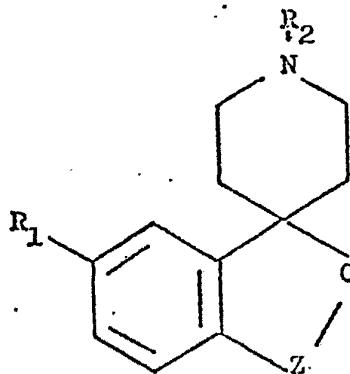
⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A1
	⑫ 447.327	
	⑬ FECHA DE PRESENTACION	
	24-4-76	

PATENTE DE INVENCION

⑭ PRIORIDADES:		
⑮ NUMERO	⑯ FECHA	⑰ PAIS
573.145	30-4-75	EE.UU.
⑱ FECHA DE PUBLICIDAD	⑲ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑳ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D A61K	
㉑ TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 1,3-DIHIIDROESPIRO (ISOBENZOFURAN-1,4'-PIPERIDINAS)"		
㉒ SOLICITANTE (S)		
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT		HOE 75/F 170
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana		
㉓ INVENTOR (ES)		
Solomon Samuel Klioze y Victor John Bauer		
㉔ TITULAR (ES)		
㉕ REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 62.823)

1 Esta invención se refiere a un procedimiento para
la preparación de nuevas 1,3-dihidroespiro[isobenzofuran-
-1,4'-piperidinas] que son útiles como analgésicos, de com-
puestos intermedios para su obtención, y de sus sales farma-
5 céuticamente aceptables. Adicionalmente, los compuestos de
la invención son útiles como anticonvulsivos y antidepresi-
vos.

Según nuestro leal saber y entender, los compues-
tos de esta invención no se han descrito o sugerido hasta
10 ahora. Las espiro(ftalan-piperidinas) de la fórmula

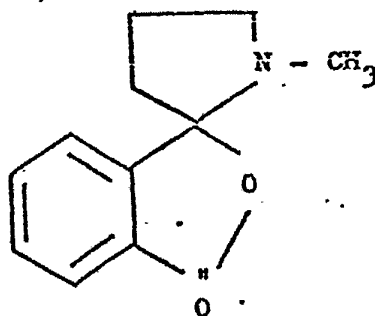


15

20

en la que R₁ es hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi infe-
rior, halógeno o trifluorometilo, R₂ es hidrógeno o bencilo,
y Z es -CH₂- ó -CO-, descritas por W.J. Houhlihan y otros
en la Patente de los EE.UU. 3.686.186, quedan fuera del al-
cance de la invención. Lo mismo es aplicable al producto na-
tural de la fórmula

25



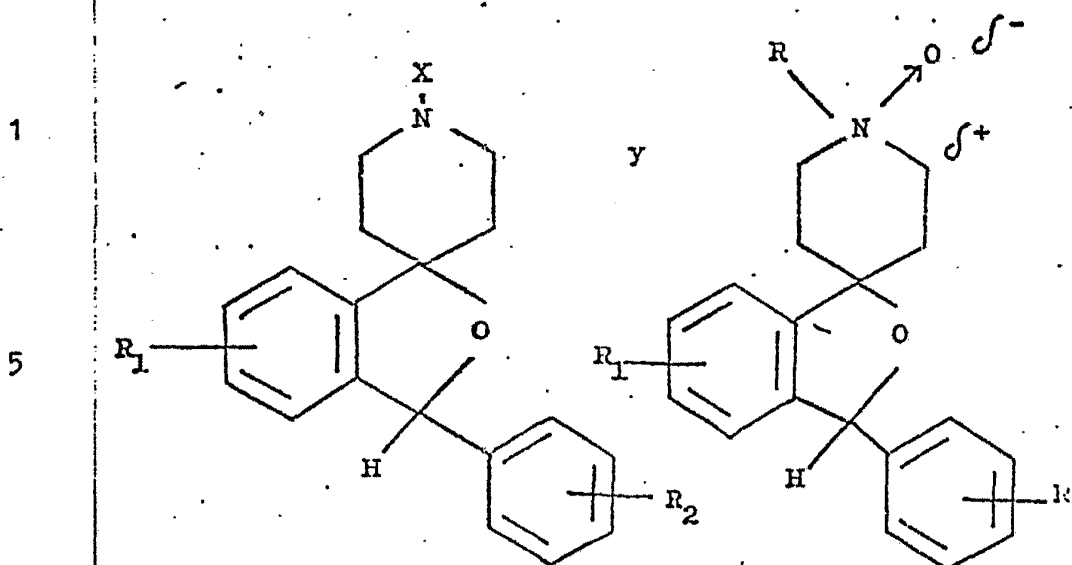
10 descrito por Y. Inushubi y otros [Chem. and Pharm, Bull. (Ja
pón), 12, 749 (1964)].

Quedan también fuera del alcance de esta invención las doctrinas de V.J. Bauer y otros en las Solicitudes de Pa-
tente de los EE.UU. de Números de Serie 424.080 y 424.117,
presentadas ambas el 12 de diciembre de 1973.

15 Los compuestos de esta invención tienen diferencias
sustanciales con respecto a los compuestos de la técnica an-
terior, y exhiben una inesperada actividad farmacológica y
niveles de toxicidad bajos.

20 Esta invención se refiere a nuevas 1,3-dihidroes-
piro(isobenzofuran-1,4'-piperidinas) dустituidas de las fór-
mulas

25



en las que R es alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono o fenalcoholo de 7 a 9 átomos de carbono; X es nitroso, amino, o alcoholamino de 1 a 5 átomos de carbono; R_1 es hidrógeno, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono o trifluorometilo; y R_2 es hidrógeno, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, o halógeno, y a las sales de adición farmacéuticamente aceptables de aquéllos.

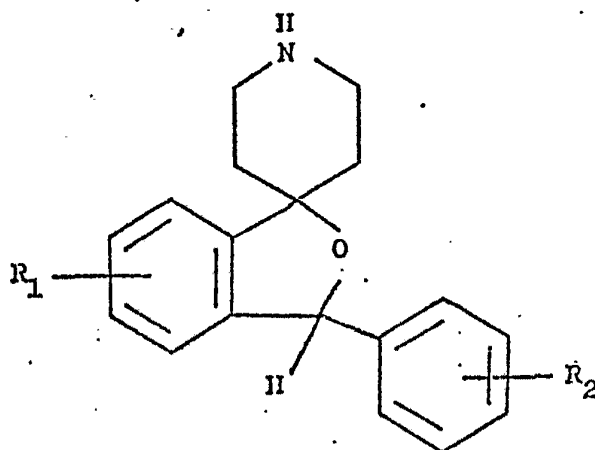
Los ácidos útiles para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de la invención incluyen ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y perclórico, así como ácidos orgánicos tales como los ácidos tartárico, cítrico, acético, succínico, maleico y fumárico.

Los compuestos de la presente invención se preparan como se describe a continuación a partir de piperidinas tales como las que se describen en la Solicitud de Patente

1 de los EE.UU. de N° de Serie 424.117. Si bien algunos com-
puestos de la invención son más activos farmacéuticamente
que otros, los compuestos menos activos son sin embargo úti-
les como compuestos intermedios para la preparación de los
5 compuestos más activos.

METODO

Una piperidina de la fórmula



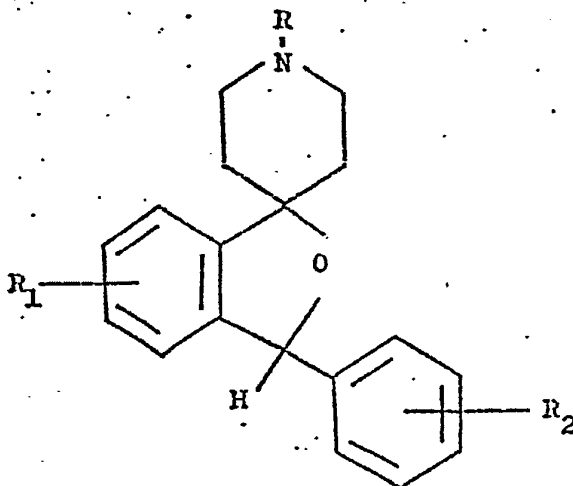
se somete a nitrosación en N por un método conocido en la
técnica para producir el correspondiente compuesto nitroso
de la invención. Un método preferido para la realización de
la nitrosación en N implica el empleo de ácido acético acuoso
20 como disolvente y nitrito de sodio como sal de nitrosación a una temperatura de reacción comprendida entre aproximadamente 0 y aproximadamente 5°C.

El compuesto nitroso antes indicado se convierte
opcionalmente en el compuesto amínico correspondiente por
25 medio de un agente reductor, tal como zinc elemental, a una

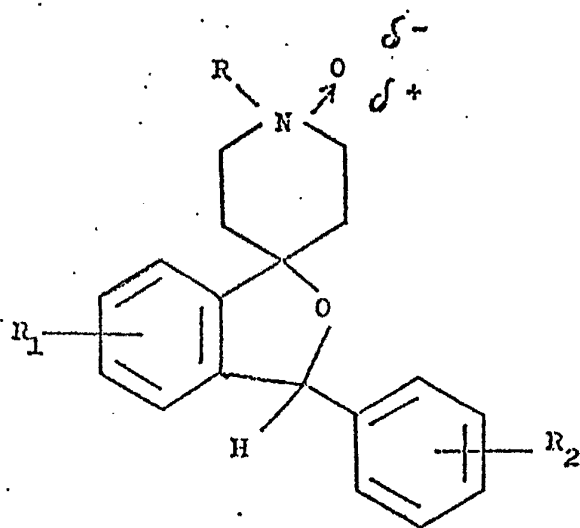
1 temperatura comprendida entre aproximadamente 0 y aproxima-
damente 110°C (en un disolvente tal como ácido acético acuo-
so) durante un período de tiempo comprendido entre 5 minutos
y dos horas.

5 El compuesto amínico antes indicado se alcoholila
opcionalmente en condiciones reductoras durante un período
de tiempo comprendido entre unos cuantos minutos y 24 horas
a una temperatura comprendida entre aproximadamente 15 y apro-
ximadamente 100°C, con un agente de alcoholilación y de reduc-
10 ción adecuado en presencia o en ausencia de un disolvente or-
gánico para producir la amina secundaria correspondiente,
que asimismo es un compuesto de la invención. Tal método im-
plica el uso de un compuesto de carbonilo tal como una ceto-
na o un aldehído como agente de alcoholilación, cianoborohidru-
ro de sodio como agente de reducción y acetonitrilo como di-
15 solvente

Una piperidina de la fórmula



1 en la que R es alcoholo o fenalcoholo se oxida opcionalmen-
te al correspondiente compuesto que tiene el grupo óxido en
N de la invención, que tiene la fórmula



preferiblemente con peróxido de hidrógeno como agente oxi-
dante y con un disolvente orgánico a una temperatura de reac-
15 ción de aproximadamente 100°C, durante un período de tiempo
comprendido entre unos pocos minutos y dos horas.

Se apreciará fácilmente por los expertos en la
técnica que el tiempo y la temperatura necesarios para com-
pletar la reacción en las etapas de los métodos anteriores
20 están relacionados entre sí y dependen de las estructuras y
las composiciones de los componentes de la reacción y del di-
solvente.

Los compuestos de la invención sono útiles como
agentes analgeticos, anticonvulsivos y antidepresivos. La
25 dosis unitaria por día asciende a 0.1 hasta 50 mg/kg.

1 Cantidades efectivas de los compuestos de la in-
vención se pueden administrar a un paciente por uno cualquie
ra de diversos métodos, por ejemplo, por vía oral como en
forma de cápsulas o tabletas, por vía parenteral en forma de
5 soluciones o suspensiones estériles, y en algunos casos por
vía intravenosa en forma de soluciones estériles. Los produc
tos finales en forma de bases libres, si bien son efectivos
en sí mismos, pueden formularse y administrarse en la forma
de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables para
10 fines de estabilidad, comodidad de cristalización, solubili-
dad aumentada y fines análogos.

 Los compuestos activos de la presente invención
se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, con un di-
luyente inerte o con un vehículo comestible, o bien se pue-
den introducir en cápsulas de gelatina, o pueden comprimir-
15 se en forma de tabletas. Para el propósito de la administra-
ción terapéutica por vía oral, los compuestos activos de la
invención pueden incorporarse junto con excipientes y utili-
zarse en forma de tabletas, trociscos, cápsulas, elixires,
20 suspensiones, jarabes, sellos, goma de mascar y análogos. Es
tas preparaciones deben contener al menos 0,5% del compuesto
activo, pero su concentración puede variar dependiendo de la
forma particular y puede estar comprendida convenientemente
entre 4% y aproximadamente 70% del peso de la unidad. La can
25 tidad de compuesto activo en tales composiciones es tal que

1 se obtenga una dosificación adecuada. Las composiciones y
preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención
se preparan de tal modo que una forma unitaria para dosifi-
cación por vía oral contenga entre 1,0 y 300 miligramos del
5 compuesto activo.

Las tabletas, píldoras, cápsulas, trociscos y si-
milares pueden contener también los siguientes ingredientes:
un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tra-
gacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lacto-
10 sa, un agente desintegrador tal como ácido alginico, Primo-
gel, almidón de maíz y análogos; un lubricante tal como es-
tearato de magnesio o Sterotex; un deslizante tal como dió-
xido de silicio; y puede añadirse un agente edulcorante tal
como sacarosa o sacarina, o un agente aromatizante tal como
15 menta, salicilato de metilo o aromatizante de naranja. Cuan-
do la forma de la unidad de dosificación es una cápsula, la
misma puede contener, además de los materiales del tipo an-
tes indicado, un vehículo líquido tal como un aceite graso.
Otras formas de dosificación unitarias pueden contener otros
20 diversos materiales que modifiquen la forma física de la uni-
dad de dosificación, por ejemplo, tales como revestimientos.
Así, las tabletas o píldoras pueden estar recubiertas de azú-
car, laca u otros agentes de revestimiento entéricos. Un ja-
rabe puede contener, además de los compuestos activos, saca-

1 rosa como agente edulcorante, y ciertos agentes de conserva-
ción, tintes, colorantes y aromatizantes. Los materiales uti-
lizados en la preparación de estas diversas composiciones de-
berían ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las can-
5 tidades utilizadas.

Para el propósito de la administración terapéuti-
ca por la vía parenteral, los compuestos activos de la in-
vención pueden incorporarse en forma de soluciones o suspen-
siones. Estas preparaciones deberían contener al menos 0,1%
10 del compuesto activo, pero esta proporción puede variar de
tal modo que esté comprendida 0,5 y aproximadamente 30% del
peso de aquél. La cantidad de compuesto activo en tales com-
posiciones es tal que se obtenga una dosificación efectiva.
Las composiciones y preparaciones preferidas de acuerdo con
15 la presente invención se preparan de tal modo que las unida-
des de dosificación por la vía parenteral contengan entre
0,5 y 100 miligramos de compuesto activo.

Las soluciones o suspensiones pueden incluir tam-
bién los siguientes componentes: diluyentes estériles tales
20 como agua para inyecciones, soluciones salinas, aceites fi-
jos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros
disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como
alcohol bencílico o metil-parabenes; antioxidantes tales como
ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes de formación de
25 quelatos tales como ácido etilendiaminotetraacético, tampones

1 tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el
ajuste de la tonicidad, tales como cloruro de sodio o dextro-
sa. Las preparaciones parenterales pueden introducirse en am-
pollas, jeringuillas desechables o viales para dosis múlti-
5 ples fabricados en vidrio o en material plástico.

La invención se ilustra adicionalmente por medio de los ejemplos que siguen, los cuales se dan para fines ilustrativos.

EJEMPLO 1

10 Se añade una solución de 2,1 g de nitrito de sodio en 9 ml de agua, gota a gota, a una solución agitada de 4,0 g de 1,3-dihidro-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] en 15 ml de ácido acético glacial y 6 ml de agua a 0°C, mientras que se mantiene la temperatura de reacción entre 0
15 y 5°C. Una vez completada la adición, se deja en reposo la mezcla de reacción durante una hora a la temperatura ambiente. Después de ello, la mezcla de reacción se diluye con agua, se filtra y el precipitado blanco se recoge, se lava con agua y con etanol frío y se seca. El precipitado seco se recrisc-
20 taliza en etanol para dar laminillas de color amarillo muy claro, de punto de fusión 159 a 161°C, de 1'-nitroso-1,3-dihidro-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina].

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{18}N_2O_2$: 73,45%C; 6,16%H, 9,52%N.

25 Encontrado: 73,20%C; 6,11%H; 9,37%N.

1

EJEMPLO 2

Una solución de 7,1 g de 1'-nitroso-1,3-dihidro-
-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina], del Ejemplo
1, en 75 ml de ácido acético glacial se añade a una suspen-
sión en agitación de 7,1 g de zinc en polvo en 50 ml de áci-
do acético glacial y 50 ml de agua mientras que se mantiene
la temperatura de reacción entre 10 y 20°C. Se agita la mez-
cla de reacción durante 15 minutos a la temperatura ambien-
te y luego a 80°C durante 5 minutos; se introducen 4,7 g adi-
cionales de zinc en polvo y se continúa la agitación duran-
te 10 minutos más. La mezcla calentada se filtra se lava el
precipitado con ácido clorhídrico 1N caliente, y el filtra-
do y los líquidos de lavado, combinados, se alcalinizan y
se extraen con cloroformo. La solución orgánica se seca y
se elimina el disolvente, dejando un sólido cristalino blan-
co, 1'-amino-1,3-dihidro-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-
-piperidina], que se recrystaliza en etanol para dar el pro-
ducto puro, de punto de fusión 143 a 145°C.

15

Análisis:

20

Calculado para $C_{18}H_{20}N_2O$: 77,11%C; 7,19%H; 9,99%N.

Encontrado:

77,04%C; 7,13%H; 9,69%N.

EJEMPLO 3

25

Se añaden 0,24 g de cianoborohidruro de sodio a
una mezcla de 1,4 g de 1'-amino-1,3-dihidro-3-fenilespiro[iso-
benzofuran-1,4'-piperidina], del Ejemplo 2, 25 ml de acetoni

1 trilo y 2,5 ml de acetona. Se agregan cinco gotas de ácido
acético glacial y la mezcla se calienta suavemente durante
breves momentos y se agita a la temperatura ambiente en at-
mósfera de nitrógeno durante cinco horas mientras que se
5 mantiene el pH entre 6 y 8. Se diluye luego la mezcla de
reacción con 250 ml de cloroformo, se lava con ácido clor-
hídrico 2N y con solución acuosa de hidróxido de sodio al
10%, y se seca. Se elimina el disolvente, dejando un acei-
te de color amarillo pálido que por trituración con una mez-
cla de éter y éter de petróleo, da un sólido cristalino blan-
co. El sólido se recrystaliza en etanol para dar cristales
blancos finos, de punto de fusión 110 a 112°C, de 1'-(iso-
propilamino)-1,3'-dihidro-3-fenilespiro/isobenzofuran-1,4'-
-piperidina⁷.

15 Análisis:

Calculado para $C_{21}H_{26}N_2O$: 78,22%C; 8,13%H; 8,69%N.

Encontrado: 78,03%C; 8,18%H; 8,73%N.

EJEMPLO 4

Una solución de 2,8 g de 1,3-dihidro-1'-metil-3-
20 -fenilespiro/isobenzofuran-1,4'-piperidina⁷, 50 ml de ácido
acético y 4 ml de peróxido de hidrógeno al 30% se calienta
en un baño de vapor de agua durante una hora, se diluye con
200 ml de agua, se concentra a un volumen total de 50 ml, se
diluye de nuevo con 200 ml de agua y se concentra para dar
25 un aceite. El aceite se disuelve en cloroformo, la solución

1 clorofórmica se lava consecutivamente con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y con agua, se seca y se separa el cloroformo, dejando un aceite que, por trituración con éter, da un sólido. El sólido se recristaliza en acetonitrilo para dar cristales incoloros, de punto de fusión 166-167
5 °C, de 1,3-dihidro-1'-metil-3-fenilespiro/isobenzofuran-1,4'-piperidina-1'-óxido.

Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{21}NO_2 \cdot H_2O$: 72,82%C; 7,40%H; 4,41%N.

10 Encontrado: 72,00%C; 7,44%H; 4,39%N.

Siguiendo el procedimiento operativo reseñado antes, la 1,3-dihidro-1'-metil-6-fenilespiro/isobenzofuran-1,4'-piperidina se convierte en 1,3-dihidro-1'-metil-6-trifluorometil-3-fenilespiro/isobenzofuran-1,4'-piperidina-1'-óxido.
15

EJEMPLO 5

Una solución de 2,0 g de ácido 3-cloroperbenzoico al 85% en 25 ml de cloroformo se añade gota a gota a una solución agitada, enfriada a 0°C en atmósfera de nitrógeno, de
20 3,6 g de 1'-bencil-1,3-dihidro-3-fenilespiro/isobenzofuran-1,4'-piperidina en 15 ml de cloroformo. Después de terminada la adición, la solución resultante se agita durante tres horas a la temperatura ambiente, se diluye con 50 ml de cloroformo, se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se separa el cloroformo a vacío, dejando un
25

1 aceite de color amarillo muy pálido. El aceite se tritura
con una mezcla éter-éter de petróleo para dar un sólido blan
co cristalino que se recristaliza en acetonitrilo para dar
un sólido blanco cristalino un tanto higroscópico, de punto
5 de fusión 147 a 150°C, de 1'-bencil-1,3-dihidro-3-fenilespi-
ro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-óxido.

Análisis:

Calculado para $C_{25}H_{25}NO_2$: 80,83%C; 6,78%H; 3,77%N.

Encontrado: 80,65%C; 6,84%H; 3,73%N.

10

REIVINDICACIONES

15

Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen
en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Un procedimiento para la preparación de nue-
vas 1,3-dihidroespiro(isobenzofuran-1,4'-piperidinas) de las
fórmulas

25

1

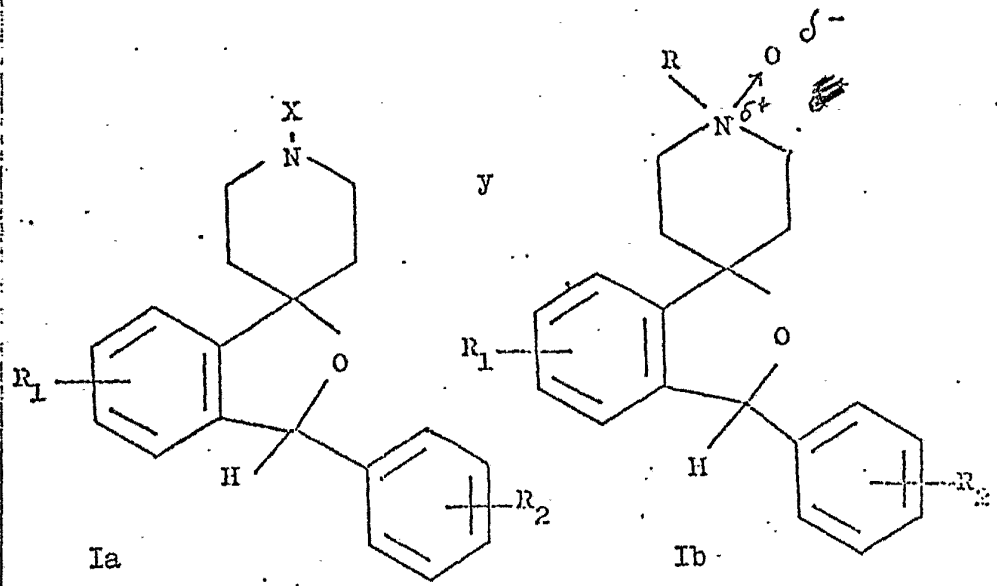
5

10

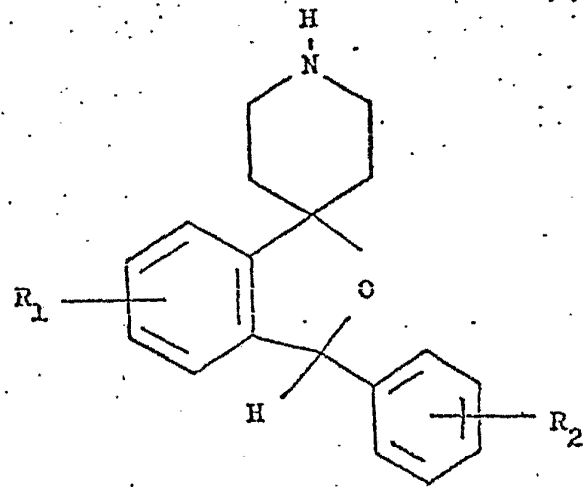
15

20

25

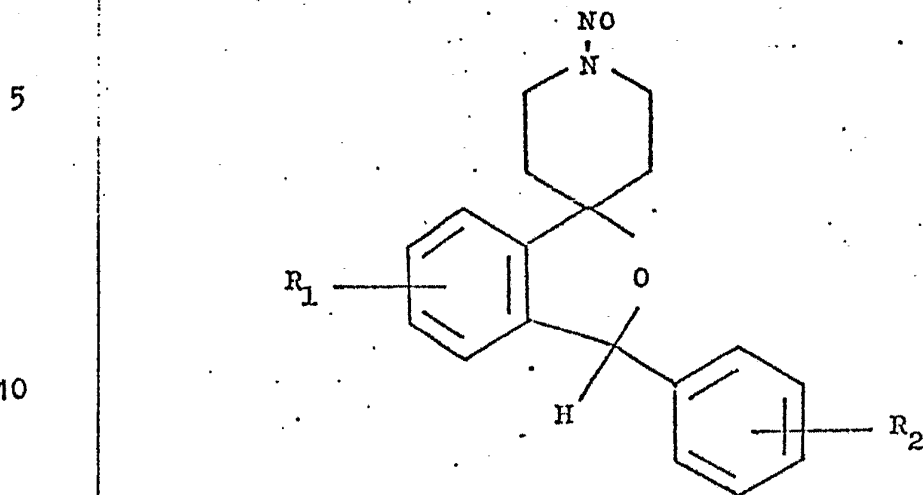


en las que R es alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o fenalcoholo de 7 a 9 átomos de carbono; X es nitroso, amino, alcoholamino de 1 a 5 átomos de carbono; R₁ es hidrógeno, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono o trifluorometilo; R₂ es hidrógeno, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, o halógeno que comprende someter a nitrosación en N una piperidina de la fórmula

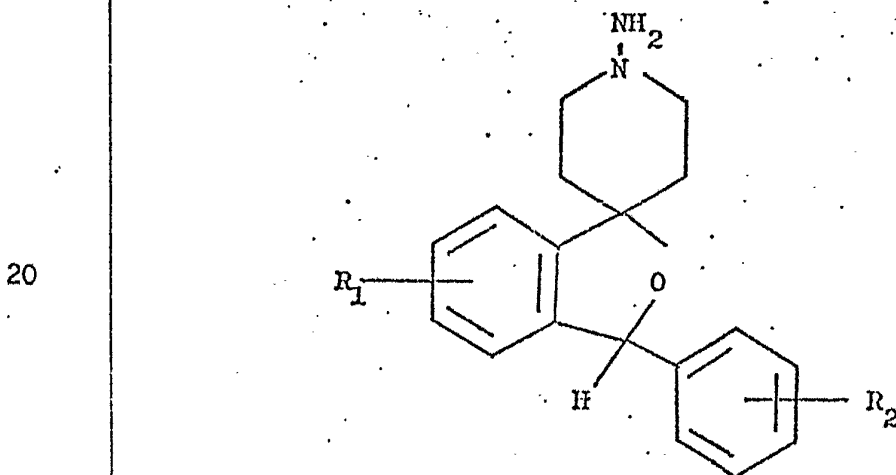


[Handwritten signature]

1 en la que R_1 y R_2 son como se ha definido anteriormente con
un agente de nitrosación en N para formar un compuesto de
la fórmula



15 en la que R_1 y R_2 son como se ha definido antes y, opcional-
mente, reducir ese compuesto para formar un compuesto de la
fórmula



109

1 en la que R_1 y R_2 son como se ha definido anteriormente y,
opcionalmente, alcoholilar en condiciones reductoras ese com-
puesto para formar un compuesto de la fórmula Ia, en el que
X es alcoholamino de desde 1 a 5 átomos de carbono, y oxi-
5 dar opcionalmente un compuesto de fórmula Ia, en el que X
es alcoholo de desde 1 a 4 átomos de carbono o fenalcoholo
de desde 7 a 9 átomos de carbono, para formar un compuesto
de la fórmula Ib, y, opcionalmente, convertir los compues-
tos en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente acep-
10 tables.

2ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas
1,3-dihidroespiro(isobenzofuran-1,4'-piperidinas).

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

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

Madrid, 16 JUN 1977

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder,

20

25

VAL.-