



ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ AT
	⑫ 450.799	
⑬	⑭ FECHA DE PRESENTACION	
	19-8-76	

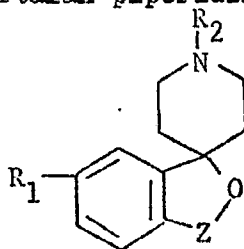
PATENTE DE INVENCION

⑤① PRIORIDADES:		
⑤② NUMERO	⑤③ FECHA	⑤④ PAIS
607.600	25-8-75	EE.UU.
⑤⑤ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤⑥ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑤⑦ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
⑤⑧ TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 3-FENILLESPIRO /ISOBENZOFURAN-1,4'-PIPERIDINO/SULFENAMIDAS Y DERIVADOS"		
⑤⑨ SOLICITANTE (S)		
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT		HOE 75/F 347
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana		
⑤⑩ INVENTOR (ES)		
Solomon Samuel Klioze y William Joseph Novick		
⑤⑪ TITULAR (ES)		
⑤⑫ REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 63.509)

P.- 63.509

Este invento se refiere a nuevas 3-fenilespi-
ro/isobenzofuran-1,4'-piperidino/sulfenamidas y deriva-
dos que son útiles como agentes diuréticos, a métodos
para prepararlos, a métodos de tratamiento con cantida-
des farmacéuticamente eficaces de los mismos, y a compo-
siciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos
como ingredientes activos esenciales.

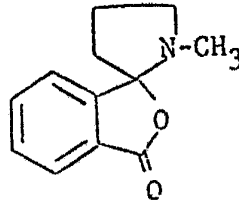
Por lo que se sabe, los compuestos de este in-
vento no han sido hasta ahora ni descritos ni sugeridos.
Las espiro/italán-piperidinas/ de fórmula



en que R₁ es hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi infe-
rior, halógeno o trifluorometilo; R₂ es hidrógeno o ben-
cilo; y Z es -CH₂- ó -CO-, descritas por W. J. Houlihan
y otros en la patente de los Estados Unidos 3.686.186,
están fuera del alcance del invento igual que lo están
los 1,3-dihidroespiro/isobenzofuranos/ descritos por
Bauer y otros en la solicitud de los Estados Unidos, nú-
mero de serie 424.080 y 424.117, ambas presentadas el 12
de diciembre de 1973, por Duffy en la solicitud de los
Estados Unidos número de serie 596.163 presentada el 15
de julio de 1975, y por Klioze y otros en la solicitud

9.7.76

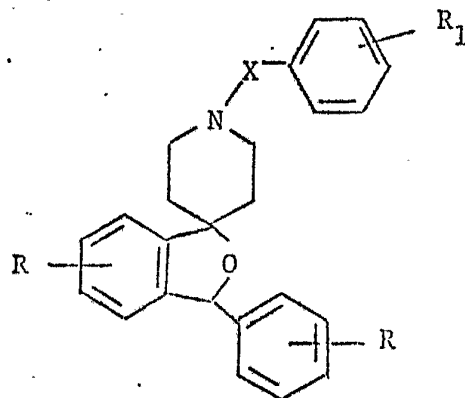
de los Estados Unidos número de serie 573.145, presentada el 30 de abril de 1975. Lo mismo ocurre con las espiro-piperidinas descritas por Marxer y otros [J. Org. Chem., 40, número 10, 1427 (1975)] y el producto natural de la fórmula



descrito por Y. Inubushi y otros [Chem. and Pharm. Bull. (Japan) 12, 749 (1964)].

Los compuestos de este invento son significativamente diferentes de los compuestos de la técnica anterior y exhiben una actividad farmacológica no prevista.

Las 3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidino]-sulfenamidas y derivados de este invento tienen la fórmula



en donde R es hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior, alcoholo inferior o hidroxil; R₁ es hidrógeno, alcoxi inferior, halógeno, alcoholo inferior, nitro o amino; y X es -S-, -SO-, ó -SO₂-.

5 Los compuestos preferidos son aquellos en que R₁ es hidrógeno y X es -S-.

Los compuestos del invento son preparados por el siguiente método en que R y R₁ son como antes se definen. Los materiales de partida se describen en la so-
10 licitud de los Estados Unidos número de serie 424.117 presentada el 12 de diciembre de 1973.

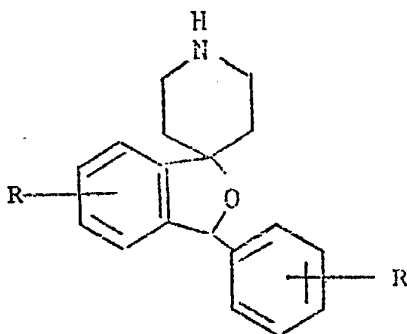
Un ácido orto-halobenzoico, sustituido con un radical R tal como antes se define, es tratado con un agente halogenante para formar el correspondiente cloru-
15 ro de benzoílo que es hecho reaccionar con 2-amino-2-metil-1-propanol para proporcionar una orto-halo-N-(1-hidroxi-2-metil-2-propil)benzemia que es ciclizada para formar una orto-halofenil-oxazolina por tratamiento con un agente deshidratante tal como cloruro de tionilo.
20 Esta orto-halofeniloxazolina es convertida en las condiciones usuales en el reactivo de Grignard, que es hecho reaccionar con 1-bencil-4-piperidona para proporcionar un oxazolinilfenil-1-bencilpiperidol el cual, por tratamien-
to con ácido clorhídrico o sulfúrico acuoso, es convertido en una 1,3-dihidro-1'-bencil-espiro- $\sqrt{\text{isobenzofuran-1,4'}}$ -
25

-piperidin-3-ona, que es hecha reaccionar con un halogenuro de fenilmagnesio sustituido con un radical tal como antes se define o con un fenil-litio similarmente sustituido para proporcionar 1,3-dihidro-1'-bencil-3-
5 -hidroxi-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] que es convertida por un agente reductor tal como hidru-
ro de aluminio y litio o bis(2-metoxi-etoxi)-aluminio-
-hidruro de sodio, en un orto-bencihidril-1-bencilpiperidol. Este es tratado con un ácido, tal como ácido
10 clorhídrico, fórmico u orto-toluenosulfónico, para proporcionar una 1,3-dihidro-1'-bencil-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] que es hidrogenada para formar la correspondiente 1,3-dihidro-3-fenil-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] con un radical R tal como
15 antes se define, unido a cada uno de los dos anillos fenilo.

Si R es un grupo hidroxilo, se sintetiza el correspondiente derivado alcoílico que es convertido en el compuesto hidroxílico por uno de los métodos conocidos en
20 la técnica.

Una 1,3-dihidro-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] de la fórmula

25
9.7.76



5

10

es hecha reaccionar con un halogenuro de R^1 -fenilsulfenilo, de R^1 -fenilsulfonilo o de R^1 -fenilsulfinilo en la presencia de un disolvente orgánico y un agente separador de ácidos a la temperatura ambiente para producir un compuesto del invento. Un sistema preferido es uno en que el halogenuro es un cloruro, el disolvente orgánico es cloruro de metileno y el agente de separación de ácidos es trietilamina.

15

Adicionalmente un compuesto del invento en que R_1 es nitro puede ser reducido catalíticamente con hidrógeno para proporcionar el correspondiente compuesto aminico.

20

Los compuestos del invento son útiles como agentes diuréticos debido a su aptitud para producir diuresis en mamíferos.

Los compuestos del invento son útiles también como agentes antihipertensivos debido a su aptitud para disminuir la presión sanguínea en mamíferos.

25

Los compuestos del presente invento son útiles para producir diuresis y para el tratamiento de hiper

tensión cuando son administrados a mamíferos en dosis de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal.

5 Los compuestos del presente invento pueden ser administrados a un paciente por una vía conveniente, tal como por ejemplo por vía oral, intramuscular, intravenosa, subcutánea o intraperitoneal. La vía preferida de administración es la oral, por ejemplo con un diluyente inerte o con un excipiente comestible o en cápsulas de gelatina o tabletas.

10 Para la finalidad de administración terapéutica por vía oral, los compuestos activos de este invento pueden ser incorporados junto con excipientes y utilizados en la forma de tabletas, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, goma de mascar, y
15 similares. Estos preparados deberán contener al menos 0,5 % de compuesto activo, pero pueden ser hechos variar dependiendo de la forma particular y pueden estar convenientemente entre 7% y aproximadamente 70% en peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones es tal que se obtendrá una dosificación apropiada.
20 Composiciones y preparados preferidos de acuerdo con el presente invento se preparan de modo tal que una forma unitaria de dosificación oral contiene entre 1 y 200 mg de compuesto activo.

25 Las tabletas, píldoras, cápsulas, trociscos y

similares pueden contener también los siguientes ingredientes: un aglutinante tal como goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, fécula de patata y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y se puede añadir un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina o un agente saporífero tal como menta, salicilato de metilo, o sabor de naranja. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo antedicho, un excipiente líquido, tal como un aceite graso. Otras formas unitarias de dosificación pueden contener otros diversos materiales que modifiquen la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo recubrimientos. Así, las tabletas o píldoras pueden ser recubiertas con azúcar, goma laca o similares. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante, agentes de conservación, colorantes, materiales y sabores. Materiales utilizados para preparar estas diferentes composiciones deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades utilizadas.

Para la finalidad de administración terapéutica parenteral, los compuestos activos del invento pueden ser incorporados en una solución o suspensión. Estos preparados deberán contener al menos 0,1 % de compuesto

activo, pero los porcentajes pueden ser hechos variar entre 0,5 y aproximadamente 30% del peso de los mismos. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones es tal que se obtendrá una dosificación apropiada. Composiciones y preparados preferidos de acuerdo con el presente invento se preparan de manera tal que se obtenga una unidad de dosificación parenteral que contenga entre 0,5 y 100 mg de compuesto activo.

Las soluciones o suspensiones pueden incluir también los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, polipropilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabens; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes de formación de quelatos tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El preparado parenteral puede ser encerrado en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o de plástico.

Ejemplos de compuestos del invento son:

1,3-dihidro-1'-fenilsulfenil-3-fenilespiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina];

- 1,3-dihidro-1'-fenilsulfinil-3-fenilespiro/isobenzofuran-1,4'-piperidina;
- 1,3-dihidro-1'-(4-nitrofenilsulfenil)-3-fenilespiro/isobenzofuran-1,4'-piperidina;
- 5 1,3-dihidro-1'-(4-metoxi-fenilsulfenil)-3-fenilespiro/isobenzofuran-1,4'-piperidina;
- 1,3-dihidro-3-(4-fluorofenil)-1'-fenilsulfinilespiro/isobenzofuran-1,4'-piperidina;
- 1,3-dihidro-3-(4-metoxifenil)-1'-fenilsulfenilespiro/isobenzofuran-1,4'-piperidina;
- 10 1,3-dihidro-6-fluoro-1'-(4-metoxifenil)-sulfenil-3-fenilespiro/isobenzofuran-1,4'-piperidina;
- 1,3-dihidro-5-metoxi-1'-fenilsulfonil-3-fenilespiro/isobenzofuran-1,4'-piperidina;
- 1,3-dihidro-1'-fenilsulfonil-3-(4-tolil)espiro/isobenzofuran-1,4'-piperidina;
- 1,3-dihidro-6-fluoro-3-(4-fluorofenil)-1'-fenilsulfonilespiro/isobenzofuran-1,4'-piperidina;
- 15 1,3-dihidro-6-hidroxi-1'-(4-nitrofenil)sulfenil-3-fenilespiro/isobenzofuran-1,4'-piperidina;
- 1,3-dihidro-1'-(4-clorofenil)-sulfenil-3-fenilespiro/isobenzofuran-1,4'-piperidina;
- 1,3-dihidro-3-fenil-1'-(4-tolilsulfenil)espiro/isobenzofuran-1,4'-piperidina; y
- 20 1,3-dihidro-1'-(4-aminofenil)-sulfenil-3-fenil-espiro/isobenzofuran-1,4'-piperidina.

El presente invento está ilustrado además por los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

A una solución de 1,3 g de 1,3-dihidro-3-fenil-
25 -espiro/isobenzofuran-1,4'-piperidina y 0,61 g de trietilami

na en 25 ml de cloruro de metileno se añade gota a gota con agitación bajo nitrógeno una solución de 0,80 g de cloruro de fenilsulfenilo en 10 ml de cloruro de metileno. La solución resultante es agitada durante 3 horas a la temperatura ambiente, es diluída con 50 ml de cloruro de metileno, y lavada sucesivamente con agua y con una solución 1 N de hidróxido de sodio, es secada y el disolvente es eliminado, dejando un aceite amarillo. El aceite es triturado con una mezcla de éter y éter de petróleo para rendir un sólido cristalino casi incoloro que es re-

5

10

crystalizado en etanol para proporcionar placas finas incoloras de punto de fusión: 130-133°C, de 1,3-dihidro-1'-fenilsulfenil-3-fenilespiro/isobenzofuran-1,4'-piperidina⁷.

Análisis:

15

Calculado para $C_{24}H_{23}NOS$:	77,18% C;	6,21% H;	3,75% N;	8,58% S.
Encontrado	77,10% C;	6,25% H;	3,77% N;	8,42% S.

EJEMPLOS 2 y 3

Siguiendo el procedimiento antes bosquejado en el Ejemplo 1, reemplazando el cloruro de fenilsulfenilo por el cloruro de fenilsulfinilo y por el cloruro de 4-metoxi-fenilsulfenilo se producen respectivamente los com-

20

puestos abajo enumerados en la Tabla III.

25

9.7.76

TABLA III

Ejem plo Nº	Punto de fusión °C	Fórmula empírica	Análisis							
			Calculado				Encontrado			
			%C	%H	%N	%S	%C	%H	%N	%S
2	167-171	$C_{24}H_{23}NO_2S$	74,00	5,95	3,60	8,23	73,80	5,65	3,43	8,34
3	140-143*	$C_{25}H_{25}NO_2S$	74,41	6,24	3,47	7,95	74,34	6,42	3,48	7,68

(*) Después de 2 cristalizaciones.

EJEMPLO 4

A una solución de 2,7 g de 1,3-dihidro-3-fenil-
-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] y 1,2 g de trietila-
mina en 50 ml de cloruro de metileno se añade gota a gota
con agitación bajo nitrógeno una solución de 1,8 g de clo-
ruro de fenilsulfonilo en 20 ml de cloruro de metileno. La
mezcla de reacción es agitada a la temperatura ambiente du-
rante 2,5 horas, es diluída con 75 ml de cloruro de metileno,
es lavada sucesivamente con agua y con solución 1 N de hidró-
xido de sodio, es secada y el disolvente es eliminado dejan-
do un sólido amarillo. El sólido es triturado con una mezcla
de éter y éter de petróleo para producir un sólido cristali-
no blanco que es suspendido en 50 ml de etanol, puesto en
ebullición, enfriado a 0°C y filtrado dejando un sólido cris-
talino blanco y puro, punto de fusión: 204-206°C, de 1,3-dih

dro-1'-fenilsulfonil-3-fenil-espiro/isobenzofuran-1,4'-
-piperidina/.

Análisis:

Calculado para $C_{24}H_{23}NO_3S$: 71,08% C; 5,72% H; 3,45% N; 7,91% S.

5 Encontrado: 70,90% C; 5,86% H; 3,32% N; 7,91% S.

EJEMPLO 5

A una solución de 4,0 g de 1,3-dihidro-3-fenil-
-espiro/isobenzofuran-1,4'-piperidina/ y 1,8 g de trietila-
mina en 75 ml de cloruro de metileno se añade gota a gota
10 con agitación bajo nitrógeno una solución de 3,1 g de clo-
ruro de 4-nitrofenilsulfenilo en 30 ml de cloruro de meti-
leno. La mezcla de reacción es agitada durante 3 horas a
la temperatura ambiente, es diluída con 150 ml de cloruro
de metileno, es lavada consecutivamente con agua y con so-
15 lución 1 N de hidróxido de sodio, es secada y el disolven-
te es eliminado dejando un aceite de color pardo oscuro.
El aceite es cromatografiado sobre gel de sílice utilizando
cloroformo como eluyente. El cloroformo es evaporado en
vacío y el residuo es triturado con una mezcla de éter y
20 éter de petróleo y es enfriado para proporcionar un sólido
de color pardo claro. El sólido es cristalizado fracciona-
damente en etanol y la segunda fracción consiste en lami-
nillas finas de color amarillo punto de fusión 168-170°C,
de 1,3-dihidro-1'-(4-nitrofenilsulfenil)-3-fenil-espiro/iso-
25 benzofuran-1,4'-piperidina/.

1 Análisis:

Calculado para $C_{24}H_{22}N_2O_3S$: 68,87%C; 5,30%H; 6,69%N; 7,66%S.

Encontrado: 68,95%C; 5,40%H; 6,72%N; 7,68%S.

5

REIVINDICACIONES

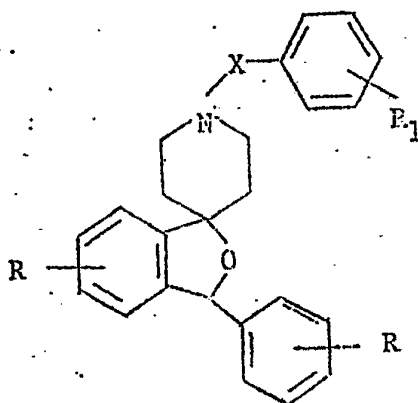
10

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

15

1ª.- Un procedimiento para la preparación de nuevas 3-fenilspiro/isobenzofuran-1,4'-piperidino/sulfenamidas y derivados de la fórmula I

20

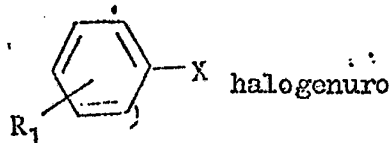


25

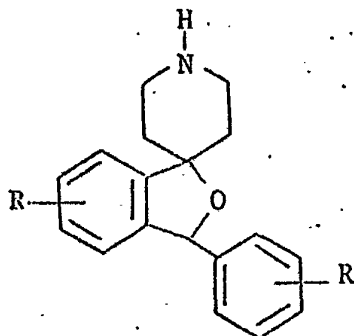
en la que R es hidrógeno, metilo, metoxi, halógeno o hidroxilo; R_1 es hidrógeno, metilo, metoxi, halógeno, nitro o amino; y X es -S-, -SO- ó -SO₂-, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

30

09087



5 en la que X y R_1 son como se definen antes, con un compuesto de la fórmula



15 en la que R es tal como se define antes, y, opcionalmente, reducir catalíticamente con hidrógeno el grupo nitro de un compuesto de la fórmula I en donde R_1 es nitro, para producir un compuesto de la fórmula I en donde R_1 es amino.

2^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, en el que halogenuro significa cloruro.

20 3^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, en el que se utiliza un disolvente orgánico.

4^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, en el que se utiliza un agente de separación de ácidos.

25 5^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, en el que se utiliza cloruro de metileno como disolvente y trietilamina como agente de separación de ácidos.

30 6^a.- Un procedimiento para la preparación de nuevas 3-fenilspiro[isobenzofuran-1,4'-piperidino]sulfenamidas y derivados.

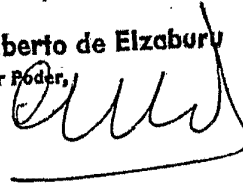
1 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

5 Madrid, 12. AGO. 1977

P.A.

Alberto de Elzaburu
For Poder,



10

15

20

25

30

09087

VAL.-