



ESPAÑA

28 FEB. 1978  
CONCEPCION

**PATENTE DE INVENCION**

19 ES	11 NUMERO	10 A 1
21	455245	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	21.1.77	

P.- 64.618

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
652.150	26.1.76	EE.UU.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07F/A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 1,3-DIHI-DRO-1'-DIMETILFOSFINIL-ALCOHIL-3-FENILESPIRO (ISOBENZOFURANO)S"		
71 SOLICITANTE (S)		
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Solomon Samuel Klioze		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

Esta invención se refiere a nuevos 1,3-dihidro-1'-dimetilfosfinil-alcohol-3-fenilespiro(isobenzofurano)s y a sus sales farmacéuticamente aceptables, que son útiles como antidepresivos, a un método para preparar los mismos, a un método de tratamiento de la depresión con cantidades de los mismos farmacéuticamente eficaces, y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos como ingredientes activos esenciales.

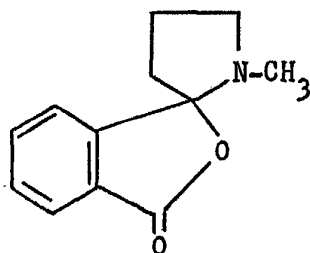
Hasta donde llegan los conocimientos de la solicitante, los compuestos de esta invención no han sido, hasta ahora, descritos ni sugeridos. Las espiro(ftalan-piperidina)s descritas por W. J. Houlihan y otros en la patente de Estados Unidos 3.686.186, los 1,3-dihidroespiro(isobenzofurano)s descritos por Bauer y Kosley en la solicitud de patente de Estados Unidos número de serie 424.080 presentada el 12 de diciembre de 1973, los 1,3-dihidro(isobenzofurano)s substituidos descritos por Bauer y Kosley en la solicitud de patente de Estados Unidos número de serie 502.650, presentada el 3 de Septiembre de 1974, y los 1,3-dihidro-3-fenil-1'-(2-propinil)-espiro(isobenzofurano)s descritos por Duffy en la solicitud de patente de Estados Unidos número de serie 596.163, presentada el 15 de julio de 1975, están fuera del alcance de esta invención.

25

Lo mismo se aplica al producto natural

de la fórmula

5



10

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

Los compuestos de la presente invención, que difieren significativamente de los compuestos de la técnica anterior, poseen una inesperada actividad anti-depresiva.

15

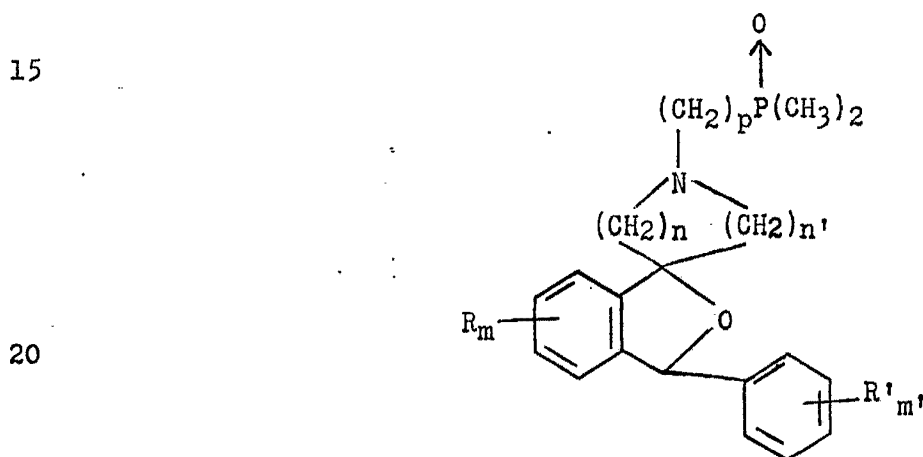
Se ha reconocido ampliamente que son esenciales requerimientos especiales de estructura química para una sustancia que ha de pasar la misteriosa barrera de la sangre al cerebro, con el fin de que sea capaz de penetrar en el sistema nervioso central. Muchos de los agentes antidepresivos actualmente en uso, por ejemplo, son de naturaleza fuertemente lipófila y se supone, generalmente, que éste es un requerimiento esencial de propiedad estructural o física para la entrada en el cerebro. Por lo tanto, es sorprendente encontrar que los

25

compuestos de esta invención que poseen el radical fos

finilo altamente polar, pasan fácilmente la barrera de la  
 sangre al cerebro para producir un efecto antidepresivo.  
 Además, es sorprendente que la presencia de un grupo alta-  
 mente polar sobre el nitrógeno básico no interfiera con la  
 5 actividad antidepresiva. La buena actividad de los com-  
 puestos de la invención no está anticipada, en tanto en  
 cuanto se reconoce generalmente que un nitrógeno básico  
 que lleva pequeños substituyentes lipófilos, tales como  
 un grupo metílico, es esencial para una buena actividad  
 10 antidepresiva.

Esta invención se refiere a nuevos 1,3-di-  
 hidro-1'-dimetilfosfinilalcohol-3-fenilespiro(isobenzofu-  
 rano)s de la fórmula



en la que R y R' son hidrógeno, alcohol inferior, alcoxi  
 inferior, halógeno o hidroxilo; m y m' son enteros 1 ó 2;  
 25 n y n' son enteros de 1 a 3, siendo la suma de n y n' 3,

4 ó 5; p es un entero de 1 a 4; y a las sales de adición de ácido de los mismos farmacéuticamente aceptables. Se pretende que los términos "alcoholo inferior" y "alcoxi inferior" incluyan alcoholo y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono.

5

Son realizaciones preferidas de la presente invención aquéllas en las que la suma de n y n' es 4, p es 1 y R y R<sup>1</sup> son hidrógeno, alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno o hidroxilo.

10

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

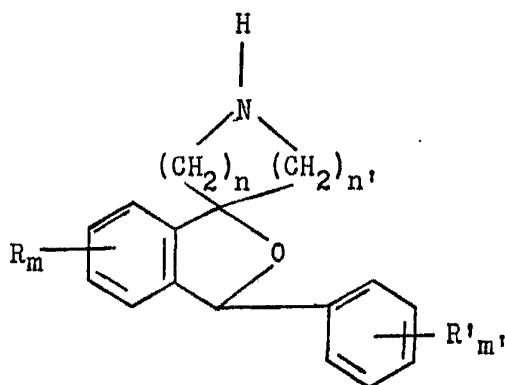
15

Los compuestos de la presente invención se preparan por adición de un óxido de alcoholo halogenado-dimetilfosfina de la fórmula  $X-(CH_2)_p-\overset{O}{\underset{\parallel}{P}}(CH_3)_2$  en la que X es halógeno y p es un entero de 1 a 4, a un 1,3-dihidro-3-fenilespiro(isobenzofuran-cicloazalcano) de la fórmula

20

25

5



10 opcionalmente en presencia de un disolvente orgánico y/o  
 de un agente de eliminación de ácido, de preferencia a  
 una temperatura comprendida entre la ambiente y el punto  
 de reflujo de la mezcla de reacción. Los materiales de  
 partida de 1,3-dihidro-3-fenilespiro(isobenzofurano)s se  
 15 describen en la solicitud de patente de Estados Unidos  
 número de serie 502.650 citada anteriormente. En un mé-  
 todo preferido, se utiliza dimetilformamida como disol-  
 vente y carbonato potásico como agente de eliminación de  
 ácido, a una temperatura de 100°C. Los compuestos en los  
 20 que R ó R<sup>1</sup> son hidroxí se preparan por desalcoholación  
 de los correspondientes compuestos alcoxi de la inven-  
 ción, por métodos conocidos en la técnica. Un método  
 preferido es el tratamiento de tales compuestos alcoxi  
 con un ácido, tal como ácido bromhídrico o tribromuro  
 25 de aluminio, en las condiciones normales de eliminación

de éter.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de la depresión en mamíferos, como se ha demostrado por su aptitud para inhibir la depresión inducida en los ratones por la tetrabenazina [International Journal of Neuropharmacology, 8, 73 (1969)], un ensayo normalizado para las propiedades útiles antidepresivas. Así, por ejemplo, el hemihidrato de 1,3-dihidro-1'-dimetilfosfinilmetil-3-fenilespiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina) efectúa una inhibición del 50% de la ptosis de la depresión inducida por la tetrabenazina, en una dosis intraperitoneal de 4,05 mg/kg de peso del cuerpo. Este dato indica que los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de la depresión en los mamíferos, cuando se administran en cantidades que oscilan entre 0,1 y aproximadamente 50 mg por kg de peso del cuerpo por día.

Ejemplos ilustrativos de los compuestos de la invención son:

1,3-dihidro-1'-dimetilfosfinilmetil-6-fluoro-3-fenilespiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina);

1,3-dihidro-1'-[2-(dimetilfosfinil)-etil]-3-(4-fluorofenil)espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina);

1,3-dihidro-3-(3,4-dimetoxifenil)-1'-(dimetilfosfinilmetil)espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina);

1,3-dihidro-1'-[3-dimetilfosfinil]-propil-3-fenilespiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina);

1,2',3,3',4',5',6',7'-octahidro-1'-dimetilfosfinilmetil-3-fenilespiro(isobenzofuran-1,4'-azepina);

1,3-dihidro-1'-dimetilfosfinilmetil-3-fenil-5-propoxi-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina);

1,3-dihidro-1'(2-(dimetilfosfinil)-etil)-3-(4-etilfenil)espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina); y

1,3-dihidro-1'-((4-dimetilfosfinil)-butil)-6-isopropil-3-fenil-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina).

Se pueden administrar a un paciente cantidades eficaces de los compuestos de la invención, por cualquiera de los diversos métodos, por ejemplo, por vía oral, como en forma de cápsulas o tabletas, por vía parenteral, en forma de soluciones o suspensiones estériles, y, en algunos casos, por vía intravenosa, en forma de soluciones estériles. Los productos finales en forma de base libre, aunque son eficaces por sí mismos, pueden ser formulados y administrados en forma de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, por razones de estabilidad, conveniencia de cristalización, solubilidad acrecentada y similares.

Los compuestos activos de la presente

invención pueden ser administrados por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un vehículo o excipiente comestible, o bien pueden ser encerrados en cápsulas de gelatina, o pueden ser comprimidos en forma de tabletas. Con fines de administración terapéutica por vía oral, los compuestos activos de la invención pueden ser incorporados a excipientes y utilizados en forma de tabletas, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, sellos, goma de mascar y similares. Estas preparaciones deben contener por lo menos 0,5% de compuesto activo, pero este contenido puede variarse, dependiendo de la forma particular, y puede estar comprendido, convenientemente, entre 4% y aproximadamente 70% del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones es tal que se obtenga una dosis adecuada. Se preparan composiciones y preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención, de tal modo que una forma unitaria de dosis para vía oral contiene entre 1,0 y 300 mg de compuesto activo.

Las tabletas, píldoras, cápsulas, trociscos y similares, pueden contener, también, los siguientes ingredientes; un aglomerante, tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente de desintegración, tal como ácido algínico, Primogel, al

midón de maíz y similares; un lubricante tal como estearato magnésico o Sterotex; un agente de deslizamiento, tal como dióxido de silicio coloidal; pudiéndose añadir un agente edulcorante, tal como sacarosa o sacarina, o un agente aromatizante, tal como menta piperita, salicilato de metilo o un aroma de naranja. Cuando la forma unitaria de dosis es una cápsula, ésta puede contener, además de materiales del tipo anterior, un excipiente líquido, tal como aceite graso. Otras formas unitarias de dosis pueden contener otros diversos materiales, que modifican la forma física de la unidad de dosis, por ejemplo, en forma de recubrimientos. Por lo tanto, las tabletas o las píldoras pueden estar recubiertas con azúcar, goma laca, u otros agentes de recubrimiento entéricos. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa, como agente edulcorante, y ciertos agentes de conservación, tintes y colorantes y agentes aromatizantes. Los materiales utilizados para la preparación de estas diversas composiciones, deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades utilizadas.

Para los fines de administración terapéutica por vía parenteral, los compuestos activos de la invención pueden ser incorporados a soluciones o suspensiones. Estas preparaciones deben contener, por lo menos, 0,1% de compuesto activo, pero este porcentaje puede

variarse hasta que sea entre 0,5 y aproximadamente 30% del peso de las mismas. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones, es tal que se obtenga una dosis eficaz. Las composiciones y preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención, se preparan de tal modo que las unidades de dosis para administración parenteral, contienen entre 0,5 y 100 mg de compuesto activo.

Las soluciones o suspensiones pueden incluir, también, los siguientes componentes; diluyentes estériles, tales como agua para inyección, soluciones salinas, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos, tales como alcohol bencílico o metilparabén; antioxidantes, tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes de quelación, tales como ácido etilendiamintetraacético; agentes tampón, tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad, tales como cloruro sódico o dextrosa. Las preparaciones parenterales pueden encerrarse en ampollas, jeringas, desechables o viales de dosis múltiples, hechos de vidrio o plástico.

#### PARTE EXPERIMENTAL

3,0 g de carbonato potásico anhidro y 1,39 g de óxido de clorometildimetilfosfina, se añaden a una solución de 2,65 g de 1,3-dihidro-3-fenilespiro(iso

benzofuran-1,4'-piperidina) en 40 ml de dimetilformamida. La suspensión resultante se calienta bajo nitrógeno a 100°C, durante 20 horas. Se deja que la mezcla de reacción se enfríe, se diluye con 400 ml de benceno y, seguidamente, se lava con agua. La capa orgánica se separa y se seca y el disolvente se separa por evaporación, dejando un aceite de color naranja. El aceite se tritura con una mezcla de éter y éter de petróleo (4:1) y seguidamente, se enfría para dar cristales de color amarillo pálido, que son recristalizados en una mezcla de benceno-hexano para formar un sólido cristalino casi incoloro, punto de fusión 96-99°C, de hemihidrato de 1,3-dihidro-1'-dimetilfosfinilmetil-3-fenilespiro(iso benzofuran-1,4'-piperidina).

15

## Análisis:

Calculado para:  $\begin{matrix} C & H & NO & P.1/2H & O \\ 21 & 26 & 2 & 2 & 2 \end{matrix}$  69,21% C; 7,47% H;  
3,48% N.

Encontrado: 69,14% C; 7,05% H;  
3,87% N.

20

De una manera análoga, se tratan 1,3-dihidro-3-fenilespiro(isobenzofuran-1,3'-pirrolidina), 1,3-dihidro-3-fenilespiro(isobenzofuran-1,3'-piperidina), 1,3-dihidro-6-metoxi-3-fenilespiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina), 1,3-dihidro-5-metoxi-3-fenilespiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina), 1,3-dihidro-3-(4-tolil)espiro(iso

25

benzofuran-1,4'-piperidina), 1,3-dihidro-3-(4-metoxifenil)espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina) y 1,3-dihidro-3-(4-fluorofenil)espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina), para proporcionar 1,3-dihidro-1'-dimetilfosfinil-metil-3-fenilespiro(isobenzofuran-1,3'-pirrolidina), 1,3-dihidro-1'-dimetilfosfinil-metil-3-fenilespiro(isobenzofuran-1,3'-piperidina), 1,3-dihidro-1'-dimetil-fosfinilmetil-6-metoxi-3-fenilespiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina), 1,3-dihidro-1'-dimetilfosfinil-metil-5-metoxi-3-fenilespiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina), 1,3-dihidro-1'-dimetilfosfinilmetil-3-(4-tolil)-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina), 1,3-dihidro-1'-dimetilfosfinil-metil-3-(4-metoxifenil)espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina) y 1,3-dihidro-1'-dimetilfosfinilmetil-3-(4-fluorofenil)-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina), respectivamente.

Similarmente, el tratamiento de 1,3-dihidro-3-fenilespiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina) con óxido de 2-cloroetildimetilfosfina y óxido de 3-cloropropildimetilfosfina, produce 1,3-dihidro-1'-[2-(dimetilfosfinil)etil]-3-fenilespiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina) y 1,3-dihidro-1'-[3-(dimetilfosfinil-propil)-3-fenilespiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina), respectivamente.

Una solución de 1,3-dihidro-1'-dimetilfosfinil-metil-6-metoxi-3-fenilespiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina) y ácido bromhídrico de 48%, se calienta bajo reflujo, se enfría, se diluye con agua, se neutraliza con

bicarbonato sódico y se extrae con cloroformo. La solución clorofórmica se seca y el cloroformo se separa por evaporación, proporcionando 1,3-dihidro-1'-dimetilfosfinilmetil-6-hidroxi-3-fenilespiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina). De una manera análoga, se tratan 1,3-dihidro-1'-dimetilfosfinilmetil-5-metoxi-3-fenilespiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina) y 1,3-dihidro-1'-dimetilfosfinilmetil-3-(4-metoxifenil)espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina) para proporcionar 1,3-dihidro-1'-dimetilfosfinilmetil-5-hidroxi-3-fenilespiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina) y 1,3-dimetilfosfinilmetil-3-(4-hidroxifenil)-espiro(isobenzofuran-1,4'-piperidina), respectivamente.

15

#### REIVINDICACIONES

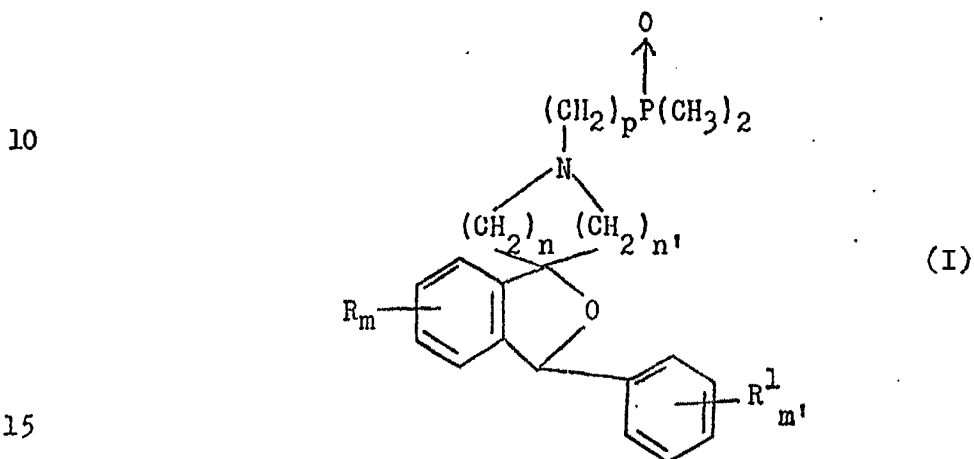
20

25

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:

1ª.- Un procedimiento para la preparación de nuevos 1,3-dihidro-1'-dimetilfosfinil-alcohol-3-fenil espiro(isobenzofurano)s de la fórmula

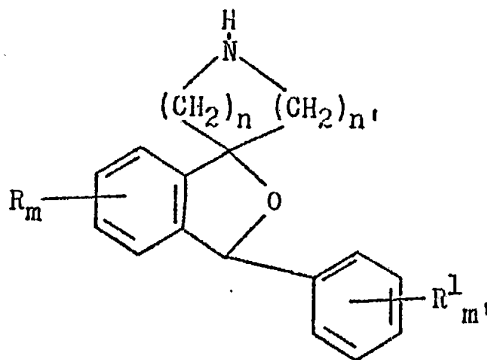


en la que R y R<sup>1</sup> son hidrógeno, alcohol inferior, alcoxi inferior, halógeno o hidroxilo; m y m' son los enteros 1 ó 2; n y n' son enteros de 1 a 3, siendo la suma de n y n' de 3, 4 ó 5; y p es un entero de 1 a 4, que comprende hacer reaccionar un 1,3-dihidro-3-fenilespiro(isobenzofuran-cicloazalcano) de la fórmula

20

---

Rey



10 con un óxido halogenado de dimetilfosfina de la fórmula  $X-(CH_2)_p P(CH_3)_2$  en la que X es halógeno y p es como se ha definido anteriormente; y, opcionalmente, convertir un compuesto de la fórmula I en el que R y/o R<sup>1</sup> son alcoxi, por métodos conocidos, en un compuesto en el que R y/o R<sup>1</sup> son hidroxil.

15 2ª.- Un procedimiento para la preparación de nuevos 1,3-dihidro-1'-dimetilfosfinil-alcohol-3-fenilés-piro(isobenzofurano)s.

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

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

Madrid, 16. FEB. 1978

P.A.

25 **Alberto de Elizaburu**  
For Podes

30