

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCIÓN**

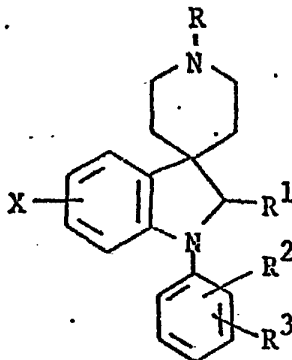
(10) ES	(11) NUMERO	(12) A1
(21)	468860	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	15-4-78	

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
789.723	21-4-77	EE.UU.
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	
(54) TITULO DE LA INVENCIÓN		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESPIRO[ INDOLIN-3,4'-PIPERIDINA]s".		
(71) SOLICITANTE (S)		(HOE 77/F 240)
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana		
(72) INVENTOR (ES)		
Helen Hu Ong y James Arthur Profitt.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		(P.- 68.195)
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

1

Esta invención se refiere a nuevas espiro[indolin-  
-3,4'-piperidina]s y compuestos semejantes que son útiles  
 como antidepresivos, anticonvulsivos y tranquilizantes, a  
 métodos de prepararlas, a métodos de tratamiento con can-  
 5 tidades farmacéuticamente eficaces de las mismas, y a com-  
 posiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos -  
 como ingredientes activos esenciales. Estos compuestos -  
 están representados por la fórmula general

10



15

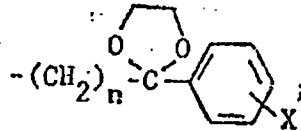
20

donde R es hidrógeno, alcoholo inferior, ciano, alcanóilo  
 inferior, fenil-alcoholo inferior, fenil-alcanóilo infe-  
 rior, alquenilo inferior, cicloalcohol-alcoholo inferior,  
 benzoílo, benzoil-alcoholo inferior o un cetal de etilen-  
 glicol de fórmula

25

24028

1



5  $R^1$  es hidrógeno, alcoholo inferior, fenilo de fórmula —



o bifenilo;  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferen-

10

tes y pueden ser individualmente hidrógeno, halógeno, tri-  
fluorometilo, alcoholo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo,  
nitro, amino o acilamino; X es hidrógeno, halógeno, alcoh-  
lo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo o trifluorometilo;  
y n es 1 a 4.

15

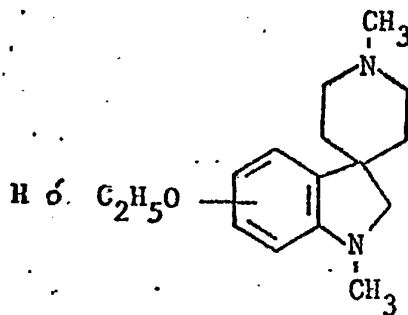
Las sales fisiológicamente aceptables de estos com-  
puestos están incluidas en el objeto de la presente inven-  
ción. Asimismo, cuando se usa la expresión "inferior" para  
modificar un resto en las definiciones anteriores, se re-  
fiere a radicales de hasta 4 átomos de carbono, y "cicloal-  
coholo" se refiere a un anillo homocíclico saturado de pre-  
feriblemente 3 a 8 átomos de carbono.

20

25

Que sepan los autores, los compuestos de esta inven-  
ción no se han preparado, usado, descrito ni sugerido hasta  
ahora. Aunque se ha informado de la espiro-indolina y com-  
puestos semejantes, no se conoce ninguno que tenga la estruc-  
tura descrita en esta solicitud. Que sepan los autores, esta

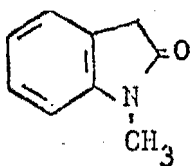
1 -solicitud describe por primera vez las espiro[indolin-  
 -3,4'-piperidina]s en las que el nitrógeno de indolinilo  
 está sustituido por un sustituyente aromático. Se cree -  
 que el informe de Kretz, Muller y Schlitter, en Helvetica  
 5. Chimica Acta, Vol. 35, pags 520-528 (1952) representa la  
 técnica anterior más pertinente. Las indolinas indicadas  
 en él que están más estrechamente relacionadas con los --  
 compuestos de esta invención están representadas por la -  
 fórmula



20 Weisbach, patente de los EE.UU. nº 3.299.075, titula  
 da "Derivados de espiro[3H-indol-3,3'-pirrolidina y piper-  
 ridina]" se refiere fundamentalmente a pirrolidinas que -  
 se asegura que tienen actividad antipirética y analgésica,  
 pero describe tres espiropiperidinas que se distinguen de  
 las de la presente invención por los hechos de que son -  
 25 3,3'- en lugar de 3,4'-espiropiperidinas, y no están sus-

1 tituídas en posición 1. Kornet y Thio, en "Oxindol-3-espi  
ropirrolidinas y -piperidinas. Síntesis y actividad anes  
tésica local". J. Med. Chem., Vol 19, Nº 7, págs. 892-898  
5 (1976), describen la preparación de dos espiro[indolinona-  
-3,4'-piperidina]s distintas de los compuestos de la in--  
vención por el hecho de que no están sustituídas en posi-  
ción 1 y, como indica el título, tienen un grupo ceto en  
posición 2. Jansen y Richards, "Síntesis de espiro/indoli  
na-3,3'-pirrolidinas Chem. Abstracts. Vol. 63, 8311, (1965)  
10 no se refieren a piperidinas y no sugieren la sustitución  
aromática del nitrógeno indolínico.

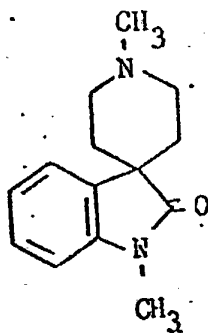
Se cree que el procedimiento descrito en esta memo--  
ria para preparar los compuestos de la invención es com--  
pletamente nuevo, y por lo tanto no se ha escrito de él -  
15 ni se ha sugerido. Como se mostrará más adelante, impli-  
ca la ciclización de una molécula que ya contiene un radi-  
cal piperidino. Hasta ahora, como se sugiere en el infor-  
me antes citado de Kretz y otros, el método o procedimien-  
to a elegir era preparar un oxindol de fórmula



25

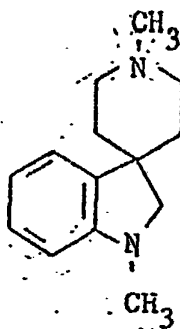
24028

1 Dicho oxindol se disalcohila en presencia de hidruro de so-  
dio con un agente tal como clorhidrato de mecloroetamina  
5  $\sqrt{H_3CN(CH_2CH_2Cl)_2-HCl}$  para dar un espiro-oxindol de fórmu-  
la



10

15 y dicho espiro-oxindol se reduce con hidruro de litio y -  
aluminio para dar la espiroindolina deseada de fórmula

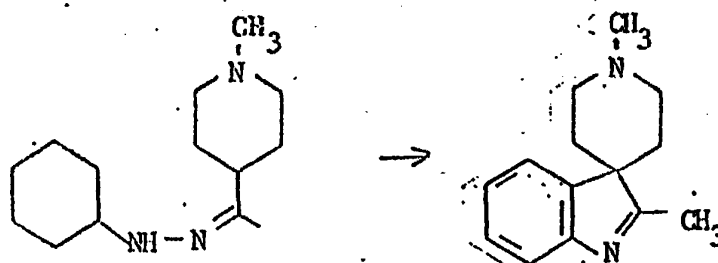


20

25

24028  
(MLF)

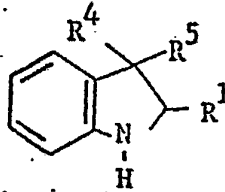
1 Otro procedimiento que se describe por Lyle y Skarlos  
en "Sobre la dirección de la ciclización de cetona-fenilhi-  
drazonas no simétricas en la Síntesis de indol de Fischer",  
Chem. Communications, n.º 18, págs. 644-646 (1966) se repre-  
5 senta como sigue



15 El método mostrado arriba se considera totalmente insatis-  
factorio por sus rendimientos del sistema de anillo de sólo  
alrededor de 5%.

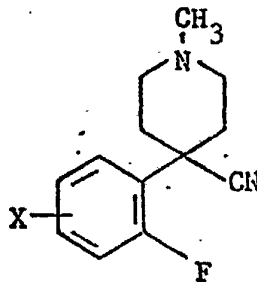
20 Como se observará más fácilmente en la descripción  
detallada de la metodología y los ejemplos de la invención,  
el método de la misma difiere fundamentalmente en estrate-  
gia de la síntesis de Lyle y Skarlos en que Lyle y Skarlos  
cierran un anillo de isoindol por formación de un enlace  
C-C en lugar de un enlace C-N, y en que la presente síntesis  
25 proporciona rendimientos excelentes.

1 Este aspecto de la formación del anillo a través de  
un enlace C-N no es específico de las indolinas de esta  
invención, sino que es genérico con relación a todas las  
indolinas disustituídas en 3,3. Esto constituye una face  
5 ta adicional de esta invención, es decir un vehículo nue-  
vo y preferido para producir anillos de indolina que se -  
muestra a continuación:



15 A este respecto, esta invención no está limitada por los  
sustituyentes que puede haber presente en dicho anillo de  
indolina.

Se prepara un precursor de los compuestos de la in-  
vención, una 4-ciano-4-(2-fluorofenil)-1-metilpiperidina  
de fórmula

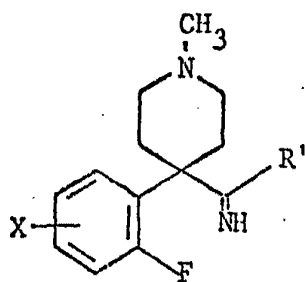


25

24028

1 donde X es hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior,  $CF_3$  ó ni  
tro, por reacción de un 2-fluorofenilacetonitrilo y clorhi  
drato de mecloroetamina. La reacción se efectúa en presen  
cia de hidruro de sodio y un disolvente tal como dimetil-  
5 formamida. Otro precursor, una 4-imino-4-(2-fluorofenil)-  
-1-metilpiperidina de fórmula

10



15

20

donde R' es alcoholo o fenilo, se prepara tratando una --  
4-ciano-4-(2-fluorofenil)-1-metilpiperidina antedicha, en  
las condiciones de la reacción de Grignard, con bromuro -  
de fenil- o alcohol-magnesio en un disolvente de éter. -  
El compuesto resultante no se hidroliza completamente, si  
no que se trata con una disolución acuosa saturada de clo  
ruro de amonio, dejando el compuesto imino como compuesto  
estable.

25

Cualquiera de los compuestos de la invención puede -  
prepararse por uno de los métodos descritos a continuación.

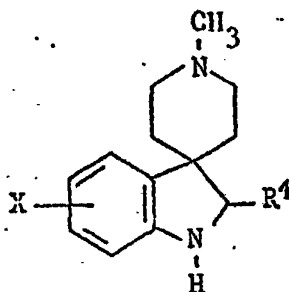
1

Método A


5

Una 4-ciano ó 4-imino-4-(2-fluorofenil)-1-metilpiperidina de las antes citadas se cicliza con reducción a su correspondiente 1'-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina] - de fórmula

10



15

donde  $R^1$  es hidrógeno, fenilo de fórmula , bifenilo o alcoholo inferior. La ciclización se efectúa, - por ejemplo, empleando hidruro de litio y aluminio como - agente ciclisante/reductor, en un disolvente tal como - - 1,2-dimetoxietano o tetrahidrofurano, a una temperatura - desde la ambiente hasta la de reflujo de la mezcla parti- 20 cular de reacción.

20

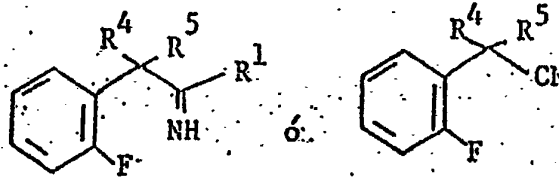
Este procedimiento puede emplearse para reducir y ci- 25 clisar un compuesto representado por la fórmula

25

24028

1

5



10

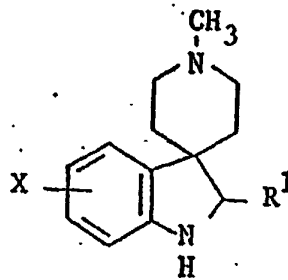
para dar una correspondiente estructura de anillo de indolina, siendo  $R^4$  y  $R^5$  iguales o diferentes y representando individualmente alcohol o aminoalcohol, o, tomados conjuntamente, formando un resto cíclico.

#### Método B

15

Una 4-ciano-4-(2-fluorofenil)-1-metilpiperidina de las antes indicadas se trata en las condiciones de la reacción de Grignard con un reactivo de Grignard de fórmula  $R'Mg-Y$ , donde  $R'$  es alcohol o fenilo e  $Y$  es bromo o cloro, para producir el correspondiente compuesto cíclico (3-H-indol) que a su vez se reduce para producir una 1'-metilespiro [indolin-3,4'-piperidina] sustituida por alcohol, fenilo o bisfenilo en posición 2, de fórmula

20

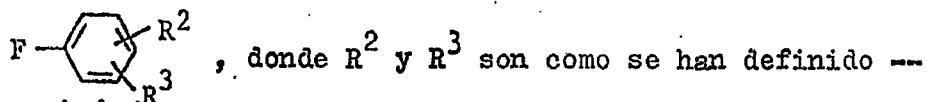


25

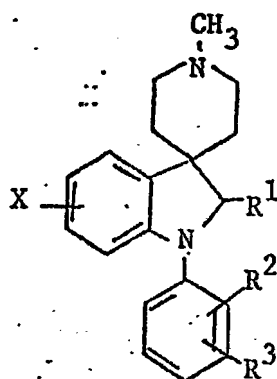
1 La reducción anterior puede efectuarse con borohidru  
ro de sodio o hidruro de litio y aluminio como agente re-  
ductor, y etanol o tetrahidrofurano, respectivamente, co-  
mo disolvente.

5 Método C

Un compuesto preparado en los métodos A o B puede --  
tratarse con un compuesto de fluorofenilo de fórmula --



15 anteriormente, excepto que no pueden ser hidroxilo, amino  
o acilamino, en un disolvente tal como dimetilformamida o  
dimetilsulfóxido, y en presencia de un iniciador de reac-  
ción tal como hidruro de sodio, a una temperatura de des-  
de la ambiente hasta el punto de ebullición del disolven-  
te, para dar una 1-fenil-1'-metilespiro[indolin-3,4'-pipe-  
ridina], un compuesto de la invención, de fórmula



25

24028

1 Método D

5 Un compuesto de la invención en el que R es metilo, preparado según los Métodos A, B ó C, puede tratarse con bromuro de cianógeno en un disolvente tal como dicloro-- metano, con un eliminador de ácido tal como carbonato de potasio, a alrededor de la temperatura ambiente, para pro- ducir el correspondiente compuesto de la invención en el que R es ciano.

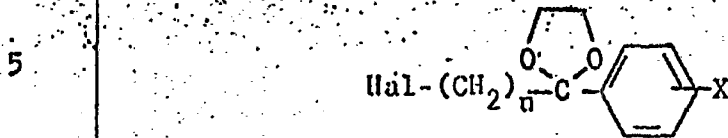
Método E

10 Un compuesto cianado preparado por el Método D puede tratarse con ácido clorhídrico en una disolución en agua para escindir el grupo ciano, produciendo un compuesto de la invención en que R es H.

Método F

15 Un compuesto preparado por el Método E puede alcoholarse o acilarse, por ejemplo, por reacción de modo conocido con un halogenuro de alcanofilo o anhídrido de alca- nofilo, halogenuro o anhídrido de benzoílo, halogenuro de fenilalcanofilo, halogenuro de alcoholo, halogenuro de al-  
20 quenilo, halogenuro de cicloalcoholcarbonilo o halogenuro de benzoilalcoholo, para producir la correspondiente espi- ro [indolin-3,4'-piperidina] sustituida en posición 1' por alcanofilo, benzoílo, fenilalcanofilo, alcoholo, alquenilo, cicloalcoholcarbonilo, fenilalcoholo o benzoilalcoholo. -  
25 Alternativamente, puede hidrolizarse un compuesto de la in

1 -vención en el que R es un cetal de etilenglicol, produci-  
do haciendo reaccionar un compuesto en el que R es hidró-  
geno con un compuesto de fórmula



en la que n es 1 a 4.

#### Método G

10 Un compuesto de 1'-acilo preparado en el Método F --  
puede reducirse por un método conveniente conocido en la  
técnica, para producir el correspondiente compuesto de --  
1'-alcoholo, cicloalcoholalcoholo o fenilalcoholo, un com-  
15 puestó de la invención. Uno de tales métodos adecuados -  
implica el uso de hidruro de litio y aluminio como reacti-  
vo reductor.

#### Método H

20 Un compuesto de la invención en el que X, R<sup>2</sup> ó R<sup>3</sup> --  
son un grupo alcoxi, preparado por cualquiera de los méto-  
dos anteriores, puede desalcoholarse por un método conoci-  
do en la técnica, para producir los correspondientes com-  
puestos fenólicos (X, R<sup>2</sup> y/o R<sup>3</sup> = OH). Uno de estos méto-  
dos implica el tratamiento con ácido bromhídrico al 48%.

#### Método I

25 Un compuesto de la invención en el que R<sup>2</sup> ó R<sup>3</sup> es ni

1 -tro puede reducirse por un método conocido para dar el co  
rrespondiente compuesto de la invención en el que R<sup>2</sup> ó R<sup>3</sup>  
es amino. Uno de estos métodos es reducir catalíticamente  
con un catalizador de paladio sobre carbón.

5 Método J

Un compuesto preparado en el Método I puede acilarse  
por un método conocido para dar el correspondiente compues  
to en el que R<sup>2</sup> ó R<sup>3</sup> es acilamino, preferiblemente aceta-  
mido. Una de tales acilaciones se efectúa con anhídrido  
10 acético.

Los ácidos útiles para preparar las sales farmacéuti  
camente aceptables de la invención incluyen ácidos minera  
les, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúri-  
co, nítrico, fosfórico y perclórico, así como ácidos orgá  
15 nicos tales como ácidos tartárico, cítrico, acético, suc-  
cínico, maleico, fumárico y oxálico.

Los compuestos de la presente invención son útiles -  
en el tratamiento de la depresión en mamíferos, como han  
demostrado por su capacidad para mejorar la función ner--  
20 viosa noradrenérgica y/o serotoninérgica. Esta capacidad -  
se midió en ratas según el Procedimiento de potenciación  
del 5'-L-hidroxitriptófano [H. Sigg, E.B., Psychiatr. - -  
Assoc. J., ( Supl.), 75-85 (1959)]. En este procedimien-  
to se emplearon grupos de seis ratas macho Wistar. Cuatro  
25 horas antes del ensayo se administra subcutáneamente clor  
hidrato de pargilina recién preparado. Treinta minutos -

1 - antes del ensayo se administran los medicamentos intraperi-  
tonealmente. Finalmente, se administra L-5-hidroxitriptó-  
fano por vía intraperitoneal, y cinco minutos después de  
5 la administración se observan las ratas durante quince mi-  
nutos. Se considera que un compuesto potencia la activi-  
dad del 5-L-hidroxitriptófano si las ratas muestran cris-  
pación de cabeza (contracción nerviosa) acompañada de tem-  
blores grandes. Empleando este ensayo se averigua para -  
cualquier compuesto una DE50, dosis que efectúa un 50% de  
10 potenciación. Por ejemplo, la 1'-metil-1-[4-trifluorome-  
til)-fenil]espiro[indolin-3,4'-piperidina] muestra una DE50  
de 7,8 mg/kg por vía i.p. Este dato ilustra que los com-  
puestos de la invención son útiles como antidepresivos pa-  
ra mamíferos cuando se administran en cantidades compren-  
15 didas entre alrededor de 0,1 y 50 mg/kg de peso corporal  
por día.

La utilidad de los compuestos de la presente inven-  
ción en el tratamiento de la depresión en mamíferos se de-  
muestra además por su capacidad para inhibir la ptosis in-  
20 ducida por tetrabenacina en ratones [International Journal  
of Neuropharmacology, 8, 73, (1969)], un ensayo tipo útil  
para evaluar las propiedades antidepresivas. Así, por --  
ejemplo, el maleato de 1-(2-clorofenil)-1'-metilespiro[in-  
dolin-3,4'-piperidina] y el maleato de 1-(2-fluorofenil)-  
25 -1'-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina] efectúan cada uno

1 de ellos una inhibición del 50% de la ptosis de la depresión inducida por tetrabenacina en ratones, a una dosis de 3,2 y 4,0 mg/kg p.o., respectivamente.

5 Los compuestos de la presente invención son también útiles como agentes anticonvulsivos para mamíferos, como se determina por el método de Woodbury, L.A. y Davenport, V.D. en Arch. Int. Pharmacodynam. Vol 92 (1952) en las págs. 97-107. Por ejemplo, la dosis intraperitoneal de 17,3 mg/kg de peso corporal de 1'-metil-1-[(4-trifluorometil)fenil]espiro[indolin-3,4'-piperidina] produce una protección del 50% del efecto del electrochoque supramaximal (SES). Se producen efectos similares por dosis de 10,6, 18,5, 19,2 y 38,4 mg/kg de maleato de 1-(2-fluorofenil)-1'-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina], bromhidrato de 1-(4-fluorofenil)-1'-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina], 1-(4-clorofenil)-1'-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina], y maleato de 1-(2-clorofenil)-1'-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina] respectivamente. Estos datos ilustran que los compuestos de la invención son útiles para tratar convulsiones en mamíferos cuando se administran en cantidades comprendidas entre alrededor de 0,1 y 50 mg/kg de peso corporal por día.

15  
20 Los compuestos de la presente invención son útiles además como tranquilizantes por su capacidad para deprimir el sistema nervioso central de los mamíferos.

25

24028

(MLF)

1

Los compuestos de esta invención incluyen:

1'-etil-1-(3,4-dimetilfenil)espiro [indolin-3,4'-piperidina];

5

1'-metil-6-metoxi-1-fenilespiro [indolin-3,4'-piperidina];

5-fluoro-1-(4-clorofenil)-1'-feniletilespiro [indolin-3,4'-piperidina];

1-(4-metoxifenil)espiro [indolin-3,4'-piperidina];

1-(4-hidroxifenil)espiro [indolin-3,4'-piperidina];

10

1-fenetil-1-fenilespiro [indolin-3,4'-piperidina];

1'-metil-1,2-difenilespiro [indolin-3,4'-piperidina];

1'-ciclopropilmetil-1-(3-metoxifenil)espiro [indolin-3,4'-piperidina];

15

1'-alil-1-(3-hidroxifenil)espiro [indolin-3,4'-piperidina];

1'-metil-2-(4-metilfenil)-1-fenilespiro [indolin-3,4'-piperidina], y

1'-metil-5-hidroxi-1-fenilespiro [indolin-3,4'-piperidina].

20

Pueden administrarse cantidades eficaces de los compuestos de la invención a un paciente por cualquiera de diversos métodos, por ejemplo por vía oral por ejemplo en cápsulas o tabletas, por vía parenteral en forma de disoluciones o suspensiones estériles, y en algunos casos por vía intravenosa en forma de disoluciones estériles. Los

25

1 -- productos finales de base libre, aunque son eficaces por  
sí mismos, pueden formularse y administrarse en forma de  
sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente acepta--  
bles con fines de estabilidad, conveniencia de cristaliza--  
5 ción, solubilidad aumentada y similares.

Los compuestos activos de la presente invención pue--  
den administrarse por vía oral, por ejemplo con un dilu--  
yente inerte o con excipiente comestible, o pueden ence--  
rrarse en cápsulas de gelatina, o pueden comprimirse en --  
10 tabletas. Con fines de administración terapéutica oral,  
los compuestos activos de la invención pueden incorporar--  
se a excipientes y usarse en forma de tabletas, comprimi--  
dos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, sellos, --  
goma de mascar y similares. Estas preparaciones han de --  
15 contener al menos 0,5% de compuesto activo, pero pueden --  
variarse en función de la forma particular, y conveniente--  
mente puede estar entre 4% y alrededor de 70% del peso de  
la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales com--  
posiciones es tal que se obtiene una dosis adecuada. Las  
20 composiciones y preparaciones preferidas según la presen--  
te invención se preparan de modo que una forma unitaria --  
de sodificación oral contiene entre 1,0 y 300 miligramos  
de compuesto activo.

25 Las tabletas, píldoras, cápsulas, comprimidos y simi--  
lares pueden contener además los ingredientes siguientes:

1 un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma --  
trágacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o --  
lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico,  
5 almidón de maíz y similares; un lubricante tal como estea-  
rato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de sili-  
cio coloidal; y puede añadirse un agente edulcorante tal  
como sacarosa o sacarina, o un agente aromatizante tal co  
mo pipermit, salicilato de metilo, o aroma de naranja. -  
10 Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula -  
puede contener, además de los materiales del tipo ante---  
rior, un excipiente líquido tal como un aceite graso. ---  
Otras formas de unidad de dosificación pueden contener ---  
15 otros diversos materiales que modifiquen la forma física  
de la unidad de dosificación, por ejemplo en forma de re-  
cubrimientos. Así, las tabletas o píldoras pueden recu-  
brirse con azúcar, goma laca u otros agentes de recubri-  
miento entérico. Un jarabe puede contener, además de los  
20 compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante, y -  
ciertos agentes protectores, colorante y pigmentos y aro-  
mas. Los materiales usados para preparar estas diversas  
composiciones han de ser farmacéuticamente puros y no tó-  
xicos en las cantidades usadas.

25 Con fines de administración terapéutica parenteral,  
los compuestos activos de la invención pueden incorporar-  
se en una disolución o suspensión. Estas preparaciones -

1 han de contener al menos 0,1% de compuesto activo, pero -  
puede variar entre 0,5 y alrededor de 50% de su peso. La  
cantidad de compuestos activos en tales composiciones es  
tal que se obtenga una dosificación adecuada. Las compo-  
5 siciones y preparaciones preferidas según la presente in-  
vención se preparan de modo que una unidad de dosificación  
parenteral contiene entre 0,5 y 100 miligramos de compues-  
to activo.

Las disoluciones o suspensiones pueden incluir tam-  
10 bién los componentes siguientes: un diluyente estéril tal  
como agua para inyección, disolución salina, aceites fi-  
jos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros  
disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales co-  
mo alcohol bencílico o metil-parabenes; antioxidantes ta-  
15 les como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes --  
formadores de quelatos, tales como ácido etilendiaminte--  
traacético; tampones tales como acetatos, citratos o fos-  
fatos, y agentes de ajuste de la tonicidad tales como clo-  
ruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral pue-  
20 de introducirse en ampollas, jeringas de un sólo uso o am-  
pollas de dosis múltiples hechas de vidrio o de plástico.

La invención se ilustra además por medio de los ejem-  
plos siguientes:

Ejemplo 1

25 a. Una disolución de 14,9 g de 2-fluorofenilacetoni

- 1 - trilo en 250 ml de dimetilformamida se añade con agitación  
vigorosa, en un período de tiempo de 5 minutos, a 9,6 g -  
de hidruro de sodio de 99%. Después de la adición total,  
la mezcla de reacción se deja reposar durante 30 minutos  
5 a temperatura ambiente, antes de añadir gota a gota una -  
disolución de 19,3 g de clorhidrato de mecloroetamina en  
dimetilformamida. Tras la adición total, la mezcla de --  
reacción se agita a 90-95°C durante 16 horas, dejando una  
suspensión muy oscura. La suspensión se vierte sobre - -  
10 agua de hielo y la fase orgánica se somete a extracción -  
cuatro veces con porciones de 50 ml de éter. Los extrac-  
tos reunidos se sacuden con un exceso de HCl 2N y se reco-  
ge el extracto ácido. La disolución ácida se basifica --  
con amoníaco frío, dejando una amina oleosa que cristali-  
15 za por enfriamiento. El sólido se recoge y se recristali-  
za a partir de hexano, dando cristales blanquecinos, de -  
p. de f. 69-71°C, de 4-ciano-4-(2-fluorofenil)-1-metilpi-  
peridina. Los espectros infrarrojo y de resonancia magné-  
tica nuclear confirman esta estructura.
- 20 b. Una disolución de 3,3 g de 4-ciano-4-(2-fluorofe-  
nil)-1-metilpiperidina en 20 ml de 1,2-dimetoxietano se -  
añade gota a gota a una suspensión en reflujo de 800 mg -  
de hidruro de litio y aluminio en 1,2-dimetoxietano. Des-  
pués de la adición total, la mezcla se agita a reflujo du-  
25 rante 64 horas y se descompone con porciones sucesivas de

1 - agua, hidróxido de sodio diluido y agua. El óxido de alu-  
minio granular producido se separa por filtración y el --  
filtrado se somete a extracción tres veces con cloroformo  
caliente.

5 La disolución orgánica reunida se lava con agua y se  
seca. El disolvente se separa en vacío dejando un aceite  
espeso que cristaliza por reposo. El producto se recrís-  
taliza a partir de una mezcla de benceno-hexano dando --  
prismas, de p. de f. 135-137°C, de 1'-metilespiro[indolin-  
10 -3,4'-piperidina].

c. Una mezcla de 0,9 g de 1'-metilespiro[indolin-  
15 -3,4'-piperidina], 2 g de 4-fluorobenzotrifluoruro y 0,25  
g de hidruro de sodio al 50% en 20 ml de dimetilformamida,  
se agita bajo nitrógeno a una temperatura de 95°C durante  
dos horas. La mezcla se deja enfriar, se diluye con agua  
y después se somete a extracción tres veces con porciones  
de 100 ml de éter. Los extractos etéreos reunidos se so-  
meten a extracción de nuevo con un exceso de ácido clorhí-  
20 drico 2N. La disolución ácida se basifica con carbonato  
de potasio para dar un producto que se eluye con una mez-  
cla de metanol al 25% en benceno, a través de una columna  
de gel de sílice, dando un aceite amarillento pálido que  
cristaliza al enfriar. La recristalización de estos cris-  
tales a partir de hexano da cristales rómbicos, de p. de  
25 f. 122-124°C, de 1'-metil-1-(4-trifluorometilfenil)espi--

1 -ro [indolin-3,4'-piperidina].

Análisis:

Calculado para  $C_{20}H_{21}FN_2$ : C 69,34; H 6,11; N 8,08; F 16,45%

Encontrado: 69,60 6,25 7,97 16,25%

5

Ejemplo 2

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, la sustitución de 4-fluorobenzotrifluoruro por 4-clorofluorobenceno produce cristales amarillentos pálidos que se recristalizan a partir de una mezcla de éter-hexano dando el producto, de p. de f. 123-125°C, 1-(4-clorofenil)-1'-metilespiro [indolin-3,4'-piperidina].

10

Análisis:

Calculado para  $C_{19}H_{21}ClN_2$ : C 72,95; H 6,77; N 8,96; Cl 11,33%

Encontrado: 73,05 6,70 9,16 11,36%

15

Ejemplo 3

Una mezcla de 0,95 g de 1-(4-clorofenil)-1'-metilespiro [indolin-3,4'-piperidina] (Ejemplo 2), 0,42 g de bromuro de cianógeno y 1 g de carbonato de potasio en 25 ml de diclorometano, se agita a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se concentra hasta sequedad, dejando un residuo oleoso que se cristaliza a partir de una mezcla de acetona-hexano, dejando cristales incoloros, de p. de f. 178,5-180°C, de 1-(4-clorofenil)-1'-cianoespíro [indolin-3,4'-piperidina].

20

25

24028

1 -Análisis:

Calculado para  $C_{19}H_{18}ClN_3$ : C 70,47; H 5,60; N 12,98%

Encontrado: 70,30 5,68 13,03%

Ejemplo 4

5 Una mezcla de 1,6 g de 1'-metilespiro[indolin-3,4'-  
-piperidina] (Ejemplo 1b), 2,0 g de hidruro de sodio al --  
50% y 3 ml de 3-fluorobenzotrifluoruro en 15 ml de dimetil  
sulfóxido, se agita a temperatura ambiente durante una ho-  
ra y después se vierte sobre hielo. La mezcla bifásica se  
10 somete a extracción tres veces con porciones de 100 ml de  
éter. Los extractos étereos se reúnen y se secan, y se --  
tratan con cloruro de hidrógeno para producir la sal. El  
disolvente se separa por decantación, dejando una sal go-  
mosa que se basifica con hidróxido de amonio diluido. El  
15 disolvente se separa bajo presión reducida, dejando un ----  
aceite amarillento que solidifica por reposo. El sólido -  
se recristaliza a partir de pentano, dejando agujas de co-  
lor amarillo, de p. de f. 123-124,5°C, de 1-(3-trifluorome-  
tilfenil)-1'-metilespiro[indolin -3,4'-piperidina].

20 Análisis:

Calculado para  $C_{20}H_{21}F_3N_2$ : C 69,34; H 6,11; N 8,08; F 16,45%

Encontrado: 69,52 6,18 8,00 16,26%

Ejemplo 5

25 Una mezcla de 5,8 g de 1'-metilespiro[indolin-3,4'-pi-  
peridina] (Ejemplo 1b), 5,0 g de hidruro de sodio al 50% y

1 -12 ml de 1,4-difluorobenceno en 50 ml de dimetilsulfóxido se agita a 55-60°C durante una hora. La mezcla se deja enfriar y después se diluye con agua y se somete a extracción tres veces con porciones de 100 ml de éter. Los extractos etéreos se someten a extracción con un exceso de ácido clorhídrico 3N, y la disolución ácida se basifica, dejando un aceite que se disuelve en éter y se seca. El éter se separa bajo presión reducida, dejando un aceite amarillento. El aceite se eluye con una mezcla metanólica de cloruro de metileno al 10%, a través de una columna de gel de sílice empapada en cloruro de metileno y después se convierte en un bromhidrato cristalino. La sal se re-cristaliza a partir de una mezcla de metanol-acetona-éter, dando gránulos blanquecinos, de p. de f. 267-269°C, de bromhidrato de 1-(4-fluorofenil)-1'-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina].

Análisis:

Calculado para  $C_{19}H_{21}FN_2 \cdot HBr$ : C 60,48; H 5,96; N 7,43%

Encontrado: 60,32 5,88 7,28%

20

#### Ejemplo 6

25

Una disolución de 0,42 g de 1-(4-fluorofenil)-1'-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina], la base libre del Ejemplo 5, en 2 ml de cloroformo, se añade gota a gota a una mezcla en reflujo de 0,2 g de bromuro de cianógeno y 0,4 g de carbonato de potasio en 8 ml de cloroformo. Tras la

24028

1 -adición total, la mezcla de reacción se agita a temperatu  
ra ambiente durante 16 horas bajo presión reducida, dejan  
do un aceite viscoso que cristaliza por reposo. Estos --  
cristales se recrystalizan a partir de una mezcla de ace-  
5 tona-hexano dando prismas blanquecinos, de p. de f. 139--  
140°C, de 1'-ciano-1-(4-fluorofenil)espiro[indolin-3,4'-  
piperidina].

Análisis:

Calculado para  $C_{19}H_{18}FN_3$ : C 74,23; H 5,90; N 13,67%

10 Encontrado: C 74,30 5,93 13,70%

#### Ejemplo 7

Una mezcla de 2,1 g de 1'-metilespiro[indolin-3,4'-  
-piperidina] (Ejemplo 1b), 3 g de hidruro de sodio al 50%  
y 12 ml de fluorobenceno en 18 ml de dimetilsulfóxido se  
15 agita a 65-70°C durante 45 horas. La mezcla bien agitada  
se vierte en agua y se somete a extracción tres veces con  
éter. Los extractos etéreos reunidos se secan brevemente  
antes de formar la sal de clorhidrato. La sal se recoge,  
se basifica y después se somete a extracción en éter, dan  
do un aceite amarillento que se cristaliza a partir de he  
20 xano, produciendo cristales blanquecinos, p. de f. 90-92°C,  
de 1'-metil-1-fenilespiro[indolin-3,4'-piperidina].

Análisis:

Calculado para  $C_{19}H_{22}N_2$ : C 81,96; H 7,97; N 10,06%

25 Encontrado: 82,07 8,09 9,98%

24028

30

1

Ejemplo 8

5

10

Una mezcla de 0,5 g de 1'-metil-1-fenilespiro[indo--  
lin-3,4'-piperidina] (Ejemplo 7), 0,5 g de carbonato de -  
potasio y 0,2 g de bromuro de cianógeno en 10 ml de cloru  
ro de metileno, se agita a temperatura ambiente durante -  
dos horas. La mezcla agitada se filtra y el filtrado se  
evapora hasta sequedad bajo presión reducida. La elución  
del residuo con cloroformo a través de una columna de gel  
de sílice empapada en cloroformo da cristales incoloros -  
que se recristalizan a partir de una mezcla de acetona-he  
xano, dando gránulos finos, de p. de f. 136-138°C, de 1'-  
-ciano-1-fenilespiro[indolin -3,4'-piperidina].

Análisis:

Calculado para  $C_{19}H_{19}N_3$ : C 78,85; H 6,62; N 14,52%

15

Encontrado: 78,66 6,53 14,30%

Ejemplo 9

20

25

a. Una disolución de 4,4 g de 4-ciano-4-(2-fluorofe-  
nil)-1-metilperidina (Ejemplo 1a) en 25 ml de tetrahidro-  
furano se añade gota a gota a una disolución de 28 ml de  
cloruro de fenilmagnesio en tetrahidrofurano. Tras la --  
adición total, la mezcla de reacción se agita a reflujo -  
durante 48 horas y se descompone con un exceso de cloruro  
de amonio acuoso saturado. La fase orgánica se somete a  
extracción con éter y se seca, y el éter se separa bajo -  
presión reducida, dejando un aceite viscoso que se aplica

1 sobre una columna de alúmina empapada en éter. La elu-  
ción con éter separa un componente principal que cristali-  
za por enfriamiento dando prismas incoloros, de p. de f.  
168-169°C, de 1'-metil-2-[(1,1'-bifenil)-2-il] espiro[3H-  
5 -indol-3,4'-piperidina]. Los espectros infrarrojo, de re-  
sonancia magnética nuclear y de masa confirman la estruc-  
tura asignada.

b. Una disolución de 250 mg de 1'-metil-2-[(1,1'-bi-  
fenil)-2-il] espiro[3H-indol-3,4'-piperidina] en 10 ml de  
10 tetrahidrofurano se añade gota a gota a una suspensión en  
reflujo de 100 mg de hidruro de litio y aluminio en 10 ml  
de tetrahidrofurano. Tras la adición total, la mezcla de  
reacción se somete a reflujo durante tres horas y después  
la mezcla se descompone con agua, dando un aceite bruto.  
15 El aceite se trata con bromhidrato en éter, produciendo -  
un bromhidrato que se recristaliza a partir de una mezcla  
de etanol-éter para dar cristales blanquecinos, de p. de  
f. 267-270°C (con descomp.), de dibromhidrato de 2-[(1,1'-  
-bifenil)-2-il]-1'-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina].

20 c. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1c, se --  
trata 2-[(1,1'-bifenil)-2-il]-1'-metilespiro[indolin-3,4'-  
-piperidina], la base libre de la parte b, con 4-fluoro--  
benzotrifluoruro, para dar 2-[(1,1'-bifenil)-2-il]-1'-me-  
til-1-(4-trifluorometil)fenilespiro[indolin-3,4'-piperidi-  
25 na].

Ejemplo 10

1 a. Una disolución de 4,4 g de 4-ciano-4-(2-fluorofe-  
nil)-1-metilpiperidina (Ejemplo 1a) en 30 ml de 1,2-dime-  
5 toxietano secado en tamiz, se añade gota a gota a una di-  
solución de bromuro de etilmagnesio 3M en éter. Después  
de la adición total, la mezcla de reacción se agita a tem-  
peratura de 80°C durante 16 horas. La mezcla se descompo-  
ne después con un exceso de una disolución acuosa satura-  
da de cloruro de amonio y la fase orgánica se somete a ex-  
10 tracción con éter. Los extractos etéreos reunidos se se-  
can y el disolvente se separa, dejando un residuo bruto.  
El residuo se purifica por elución a partir de una colum-  
na de alúmina con éter, dejando un aceite amarillento que  
se trata con una disolución de 0,75 g de borohidruro de -  
15 sodio en 15 ml de etanol durante 16 horas. El producto -  
resultante se convierte en éter en su sal de dibromhidra-  
to, que se recristaliza a partir de metanol dando prismas  
amarillentos, de p. de f. 250°C, de dibromhidrato de 2-  
-etil-1'-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina].

20 b. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 c, se -  
trata 2-etil-1'-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina], la  
base libre de la parte a, con 4-clorofluorobenceno, produ-  
ciendo 1-(4-clorofenil)-2-etil-1'-metilespiro[indolin-3,4'-  
-piperidina].

25

Ejemplo 11

1 Una mezcla de reacción de 2,6 g de 1'-metilespiro[in  
dolin-3,4'-piperidina] (Ejemplo 1b), 0,32 g de hidruro de  
5 sodio al 98% y 2,8 ml de o-difluorobenceno en 20 ml de --  
dimetilsulfóxido se agita a 55°C durante diez minutos, y  
después se vierte en una disolución de 0,33 g de hidruro  
de sodio al 98%, con la mezcla de reacción mantenida a --  
55°C, durante 60 minutos más. La mezcla de reacción se --  
vierte después en 300 ml de agua-hielo y la mezcla bifási  
10 ca se somete a extracción tres veces con porciones de 100  
ml de éter. Los extractos etéreos reunidos se lavan suce  
sivamente dos veces con porciones de 60 ml de ácido clorhí  
drico 3N. La disolución ácida se basifica hasta un pH de  
15 10 con amoníaco. La mezcla alcalina se somete a extrac  
ción dos veces con porciones de 100 ml de éter. Los ex  
tractos etéreos reunidos se lavan sucesivamente con una --  
porción de 100 ml de agua y una porción de 30 ml de una --  
disolución saturada de cloruro de sodio, y se seca, dejan  
do un aceite. El aceite se eluye a través de una columna  
20 de gel de sílice con una mezcla de metanol-diclorometano  
al 5% y después se disuelve en éter, donde se convierte --  
en su sal con ácido maleico. La sal se recristaliza a --  
partir de una mezcla de acetona-éter dando un material --  
cristalino blanco, de p. de f. 209-210°C, de maleato de --  
25 l-(2-fluorofenil)-1'-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina].

1. Análisis:

Calculado para  $C_{19}H_{21}FN_2 \cdot C_4H_4O_4$ : C 66,97; H 6,11; N 6,79;  
F 4,61%

Encontrado: C 66,70; H 6,19; N 6,87;  
F 4,40%

5

Ejemplo 12

Una mezcla de 1'-ciano-1-fenilespiro[indolin-3,4'-piperidina] (Ejemplo 8) se trata con ácido clorhídrico 3N para dar 1-fenilespiro[indolin-3,4'-piperidina].

10

Ejemplo 13

Una mezcla de 1-fenilespiro[indolin-3,4'-piperidina] (Ejemplo 12), cloruro de propionilo y bicarbonato de sodio en cloroformo se agita a reflujo. La mezcla se deja enfriar, se filtra, y el filtrado se concentra, dejando 1-fenil-1'-propionilespiro[indolin-3,4'-piperidina]. De modo similar, se trata 1-fenilespiro[indolin-3,4'-piperidina] con cloruro de benzoilo, dando 1'-benzoil-1-fenilespiro[indolin-3,4'-piperidina].

15

Ejemplo 14

Una disolución de 1-fenil-1'-propionilespiro[indolina-3,4'-piperidina] (Ejemplo 13) en tetrahidrofurano se añade gota a gota a una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano. La mezcla se calienta a reflujo durante dos horas, se enfría, se enfría más, cuidadosamente, con agua, y se somete a extracción con --

25

1 -éter. La disolución en éter se seca y se concentra hasta el sólido, 1-fenil-1'-n-propilespiro-[indolina-3,4'-piperidina].

Ejemplo 15

5 Una disolución de 5,0 g de 1'-ciano-1-(4-fluorofenil)-espiro-[indolin-3,4'-piperidina] (Ejemplo 6) en 100 ml de tetrahidrofurano se añade gota a gota a una mezcla a reflujo de 3 g de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de tetrahidrofurano. Tras la adición total, la mezcla de re-  
10 rección se agita a reflujo durante tres horas y después se descompone con agua e hidróxido de sodio diluido. El producto oleoso resultante se convierte en uno cristalizado a partir de una mezcla de metanol-acetona-éter, dando prismas blanquecinos, de p. de f. 185-183°C, de maleato -  
15 de 1-(4-fluorofenil)espiro-[indolin-3,4'-piperidina].

Análisis:

Calculado para  $C_{18}H_{19}FN_2 \cdot C_4H_4O_4$ : C 66,32; H 5,82; N 7,03%  
Encontrado: 66,19 5,92 6,96%

Ejemplo 16

20 Una mezcla de reacción de 12,4 g de 1'-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina] (Ejemplo 1b) y 17,2 g de o-fluoronitrobenceno, se mantiene a una temperatura de 170 a 175°C bajo nitrógeno durante cinco horas. El producto resultante solidifica a temperatura ambiente. El sólido se pulveriza y se tritura con 350 ml de una mezcla de éter-hexano  
25

1 (1:4), se recoge por filtración a través de un embudo de  
vidrio sinterizado grueso, y se seca al aire. El produc  
to seco se disuelve en clóroformo y se trata en porciones  
con 9,7 ml de trietilamina, dejando una suspensión. La  
5 suspensión se vierte en agua y la fase orgánica se recoge  
y se filtra. El filtrado se recoge, se lava con clorofo  
rmo, y las disoluciones orgánicas reunidas se lavan sucesi  
vamente dos veces con agua, se secan y se concentran has  
ta sequedad. El residuo resultante se recristaliza a par  
10 tir de éter isopropílico caliente, dejando el producto pu  
ro, de p. de f. 132-132,5°C, de 1-(2-nitrofenil)-1'-me  
tilespiro [indolin-3,4'-piperidina].

Análisis:

Calculado para  $C_{19}H_{21}N_3O_2$ : C 70,57; H 6,54; N 12,99%

15 Encontrado: 70,80 6,75 12,99%

Ejemplo 17

Se añade en porciones un gran exceso, alrededor de -  
20-25 g, de zinc en polvo, a una disolución agitada vigo  
rosamente, a unos 0°C, de 10,7 g de 1-(2-nitrofenil)-1'-  
20 metilespiro [indolin-3,4'-piperidina] (Ejemplo 16) en un  
disolvente combinado de 75 ml de etanol y 5 ml de ácido  
clorhídrico concentrado. Terminada la adición total, se  
añaden cuidadosamente 15 ml más de ácido clorhídrico con  
centrado, para mantener la temperatura de la reacción por  
25 debajo de 70°C. La mezcla de reacción se basifica con --

1 amoniaco concentrado, y la mezcla alcalina se filtra y se  
 concentra hasta sequedad. El residuo se reparte entre 400  
 ml de dicloruro de metileno y 400 ml de hidróxido de sodio  
 al 10%. La porción orgánica se lava sucesivamente tres  
 5 veces con porciones de 400 ml de hidróxido de sodio al  
 10% y después una vez con una porción de 400 ml de agua,  
 se seca y se concentra hasta sequedad, dejando un produc-  
 to vítreo negro. El producto se convierte en éter en su  
 sal de clorhidrato, que se recristaliza a partir de una  
 10 mezcla de metanol-éter, dejando la sal, de p. de f. 243°C,  
 con descomp., de diclorhidrato de 1-(2-aminofenil)-1'-me-  
 tilespiro [indolin-3,4'-piperidina].

Análisis:

Calculado para  $C_{19}H_{23}N_2 \cdot 2HCl$ : C 62,30; H 6,89; N 11,47%

15 Encontrado: 62,40 6,96 11,41%

#### Ejemplo 18

Se añade agua de hielo a una mezcla de 1,8 g de 1'-me-  
 tilespiro [indolin-3,4'-piperidina] (Ejemplo 1b), 1,5 ml de  
 2-clorófluorobenceno, 1,0 g de hidruro de sodio en 30 ml  
 20 de dimetilsulfóxido, que se agitó a 50°C bajo nitrógeno -  
 durante una hora. La mezcla bifásica se somete a extrac-  
 ción tres veces con éter, y los extractos etéreos reunidos  
 se agitan con un gran exceso de ácido clorhídrico 2N. La  
 fracción neutra se desecha, y la disolución ácida se basi-  
 25 fica, dejando un aceite. El aceite se disuelve en éter,

1 - se seca y se convierte en un maleato cristalino que se re  
cristaliza a partir de una mezcla de etanol-éter, dando -  
cristales blanquecinos, de p. de f. 178,5-179°C, de malea  
to de 1-(2-clorofenil)-1'-méticalespiro[indolin-3,4'-piperi  
5 dina].

Análisis:

Calculado para  $C_{19}H_{21}ClN_2O_4$ ; C 64,40; H 5,88; N 6,53;  
Cl 8,27%

Encontrado: C 64,41; H 6,00; N 6,35;  
Cl 8,22%

10

#### Ejemplo 19

15

a. Una disolución de 4,4 g de cianuro de 2,5-difluo  
robencilo en 50 ml. de dimetilsulfóxido se añade cuidado-  
samente a 2,9 g de hidruro de sodio al 98%. Una vez hecha  
la adición total, se deja reposar la disolución a tempera  
tura ambiente durante 45 minutos antes de añadir 5,0 g de  
clorhidrato de mecloroetamina en 50 ml de dimetilsulfóxi-  
do, en un período de 30 minutos. Tras la adición total,  
la mezcla se agita a 70°C durante una hora y se deja repo  
20 sar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla -  
se diluye con agua, y la mezcla de reacción se somete a -  
extracción tres veces con éter, y los extractos etéreos -  
reunidos se agitan con un exceso de ácido clorhídrico 2N.  
La disolución ácida se basifica con amoníaco concentrado,  
25 dejando un producto bruto. El producto se cromatografía

24028

1 a través de una columna de gel de sílice con un eluyente  
de metanol al 10% en dicloruro de metileno. La fracción  
principal, un aceite incoloro (Rf 0,4) se convierte en --  
éter en un maleato cristalino. La sal se recristaliza a  
5 partir de una mezcla de acetona-éter, dando cristales in-  
coloros, de p. de f. 209-211°C, de maleato de 4-ciano-4-  
-(2,5-difluorofenil)-1-metilpiperidina.

Análisis:

10 Calculado para  $C_{13}H_{14}F_2N_2 \cdot C_4H_4O_4$ : C 57,95; H 5,15; N 7,95;  
F 10,79%

Encontrado: C 58,06; H 5,14; N 7,89;  
F 10,50%

15 b. Una mezcla de 2,5 g de maleato de 4-ciano-4-(2,5-  
-difluorofenil)-1-metilpiperidina, 2,4 g de 2-(3-cloropro-  
pil)-2-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolano, 1,8 g de bicarbona-  
to de sodio y 1,8 g de yoduro de potasio en 25 ml de dime-  
tilformamida, se agita a 80°C durante 16 horas. La mezcla  
se deja enfriar, se diluye con dicloruro de metileno y se  
20 filtra. El filtrado se concentra bajo vacío, dejando un  
aceite rojizo que se hidroliza con una mezcla de 25 ml de  
ácido clorhídrico 3N y 40 ml de etanol. La mezcla se en-  
fría y después se basifica con hidróxido de sodio al 40%,  
dejando en libertad una amina. La amina se disuelve en -  
una mezcla de dicloruro de metileno-éter (1:1), se seca,  
25 y en disolvente se separa bajo vacío, dejando un producto

1 -bruto. El producto se purifica haciéndolo pasar a través  
 de una columna de alúmina con un eluyente de éter, dando  
 un aceite amarillento pálido. El aceite se convierte en  
 un maleato cristalino en éter, y se recristaliza a partir  
 5 de una mezcla de metanol-acetona-éter, dando cristales --  
 blanquecinos, de p. de f. 181-183°C, de maleato de 1'-[3-  
 -(4-fluorobenzoil)propil]-1-(4-fluorofenil)espiro[indolin-  
 -3,4'-piperidina].

Análisis:

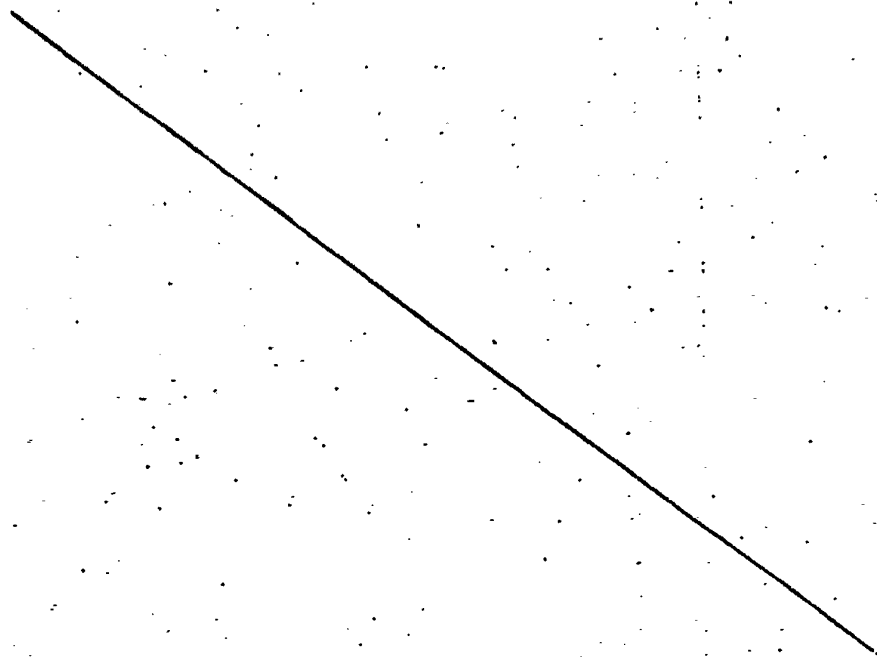
10 Calculado para  $C_{28}H_{28}F_2N_2O_4.C_4H_4O_4$ : C 68,31; H 5,73; N 4,98;  
 F 6,75%  
 Encontrado: C 68,10; H 5,58; N 4,64;  
 F 6,48%

15

20

25

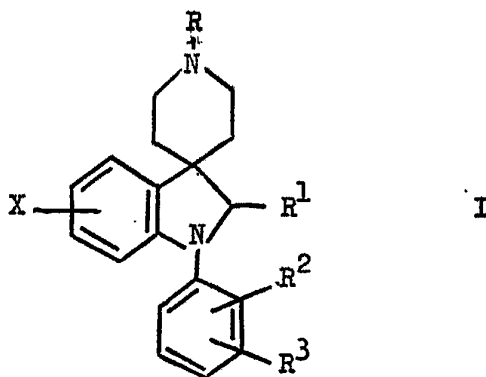
24028



REIVINDICACIONES

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 preparar espiro/Indolin-3,4'-piperidina/s de la fórmula I



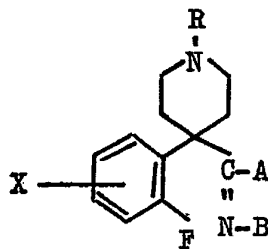
en la que R es hidrógeno, alcoholo inferior, ciano, alcanofilo inferior, fenil-alcoholo inferior, fenilalcanofilo, alcoholo inferior, cicloalcohol-alcoholo inferior, benzofilo, benzoilalcoholo inferior, o un cetal de etilenglicol de

fórmula  $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{X}$  ; R<sup>1</sup> es hidrógeno, alco-

*[Handwritten signature]*

1 hilo inferior, fenilo de fórmula  X ó bifenilo; R<sup>2</sup>  
 y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes e individualmente pueden ser  
 hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alcoholo inferior, al  
 coxi inferior, hidroxilo, nitro, amino o acilamino; X es  
 5 hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior,  
 hidroxilo o trifluorometilo; n es un número entero de 1 a 4;  
 y una sal fisiológicamente aceptable del mismo, que compren  
 de ciclizar con reducción un compuesto de fórmula

10

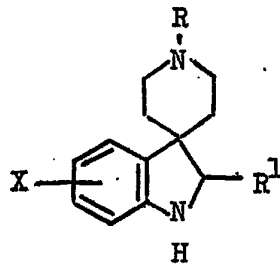


II

15

donde A es R<sup>1</sup> y B es hidrógeno, o A y B juntos forman un  
 enlace adicional, y R<sup>1</sup> es como se ha definido antes, para  
 dar un compuesto de fórmula III

20



III

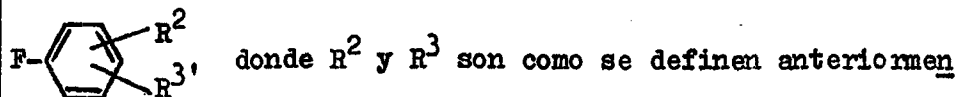
25

en el que X, R y R<sup>1</sup>, son como se han definido antes, y ha-

25108



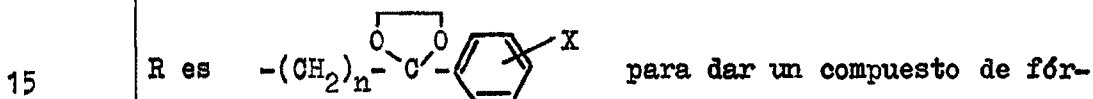
1 cer reaccionar ese compuesto con un compuesto de fórmula



5 te, excepto que no pueden ser hidroxilo, amino o acilamino, para dar un compuesto de fórmula I, y opcionalmente tratar

un compuesto de fórmula I, en el que R es metilo con bromuro de cianógeno para dar un compuesto de fórmula I en el que R es ciano, y opcionalmente escindir el grupo ciano para dar un compuesto de fórmula I en el que R es hidrógeno,

10 y opcionalmente alcoholizar o acilar ese compuesto para dar un compuesto de fórmula I en el que R es como se ha definido antes, excepto en que no es hidrógeno ni ciano, y opcionalmente hidrolizar un compuesto de fórmula I, en el que



20 mente reducir un compuesto de fórmula I en el que R contiene un grupo carbonilo, para dar un compuesto de fórmula I en el que el grupo carbonilo en R está sustituido por un grupo metileno, y opcionalmente desalcoholizar un compuesto de fórmula I, en el que X, R<sup>2</sup> y/o R<sup>3</sup> son un grupo alcóxido, para dar el correspondiente compuesto fenólico, y opcionalmente reducir un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>2</sup> ó R<sup>3</sup>

25

25108



1 son nitro, para dar el correspondiente compuesto amínico,  
 y opcionalmente acilar un compuesto de fórmula I en que R<sup>2</sup>  
 y/o R<sup>3</sup> son amino para dar el correspondiente compuesto de  
 acilemino.

5 2ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESPIRO/INDO-  
 LIN-3,4'-PIPERIDINA/S".

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

10 Esta Memoria consta de CUARENTA Y UNA hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 31. OCT. 1978

P.A.

Fernando de Elizaburg  
 Por Feder.

15

20

25

25108

VAL