

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

5 Dic. 1978

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

ES
A1

| | |
|-----------------------|-----------|
| NUMERO | 470.155 |
| FECHA DE PRESENTACION | 24-5-1978 |

A1

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|------------------------------|-----------|---------|
| 40 PRIORIDADES: 41 NUMERO | 42 FECHA | 43 PAIS |
| 15778/78 | 13-2-1978 | Japón |

| | | |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07D; A61K | |

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ESPIROAMINA"

71 SOLICITANTE (S)

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED (A3046-12 SUMITOMO)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

15, Kitahama-5-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón

72 INVENTOR (ES)

Keiichi ONO, Kikuo SASAJIMA, Junki KATSUBE y Hisao YAMAMOTO

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

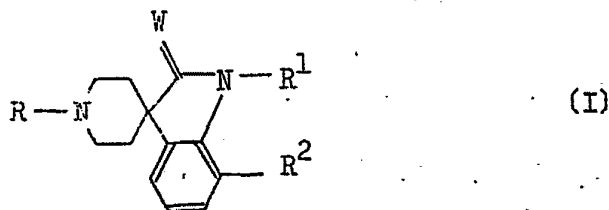
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-69.119)

jga

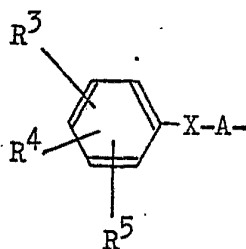
POOR QUALITY

1 La presente invención se refiere a derivados de espiroamina que tienen actividad antihipertensiva y actividad depresora del sistema nervioso central, y a la preparación y uso de los mismos.

5 Más particularmente, la presente invención proporciona nuevos derivados de espiroamina de la fórmula general:



15 donde R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo C₁-C₄, un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoholo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄, R² es un átomo de hidrógeno, o bien R¹ y R², cuando se consideran juntos, pueden formar un grupo alcoholeno C₁-C₄, W es un átomo de oxígeno o dos átomos de hidrógeno, y R es un grupo de una cualquiera de las fórmulas:

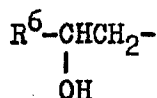


25 (donde A es un alcoholeno C₁-C₄, X es un grupo carbonilo, un átomo de oxígeno, una unión de enlace simple, la fórmula >CH-OH o la fórmula -CH=CH- y R³, R⁴ y R⁵ son cada uno de ellos independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo bencilo

30

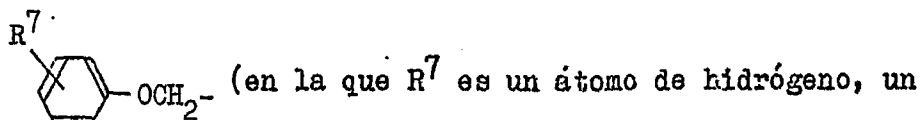
16068

1 xi, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo) y



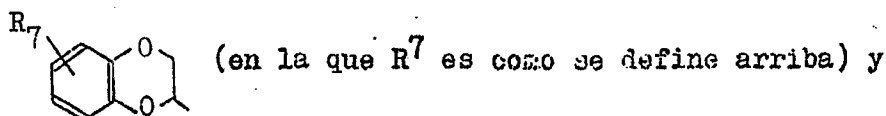
5

[donde R⁶ es un grupo de una cualquiera de las fórmulas:

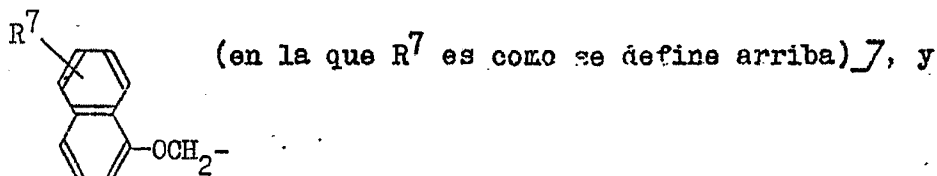


10

átomo de halógeno, un grupo nitrilo, un grupo alcoholo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo hidroxilo),



15



20

las sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de aquéllos.

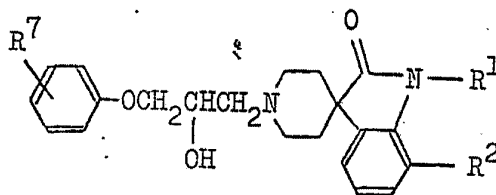
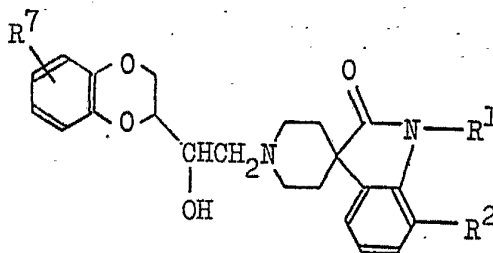
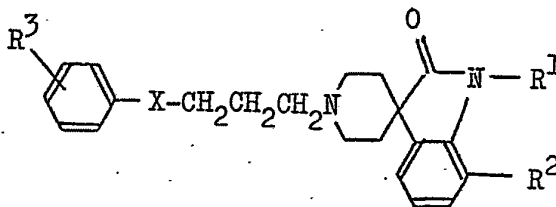
25

En las definiciones que se utilizan en esta memoria, por el término "halógeno" se entiende un átomo de cloro, flúor, bromo o yodo; por el término "alcoholo C₁-C₄" se entiende grupos alcoholo de cadena recta o ramificada que tienen de uno a cuatro átomos de carbono (p.ej. metilo, etilo, isopropilo, butilo, etc.); por el término "alcoxi C₁-C₄" se entiende grupos alcoxi que tienen de uno a cuatro átomos de carbono (p.ej. metoxi, etoxi, isopropoxi, etc.); por el término "alcoholeno C₁-C₄" se entiende metileno, etileno, trimetileno y tetrametileno.

30

1 Se ha encontrado que los nuevos derivados de espiroamina de la fórmula (I) como se definen arriba tienen una actividad hipotensiva y son útiles como agentes anti-hi-
 5 pertensivos. Dichos compuestos tienen también una actividad depresora del sistema nervioso central y son útiles como tranquilizantes y agentes anti-psicóticos.

Entre los derivados de espiroamina de la fórmula (I), los compuestos preferidos son, con respecto a la fórmula (I), aquéllos en los que W es un átomo de oxígeno. Adi-
 10 cionalmente, compuestos más preferidos pueden representarse por las fórmulas:



en las que R¹, R², R³ y R⁷ son cada uno como se define arriba, y X es un grupo carbonilo o la fórmula >CH-OH.

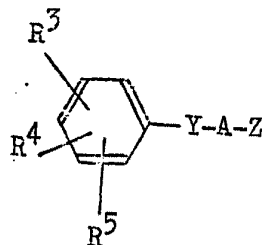
30 Por ejemplo, la 1'-[3-(4-fluorobenzoyl)propil]-1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina tiene una potente acción hipotensiva a dosis bajas (0,1 mg/kg.- 0,3

1 mg/kg por vía intraperitoneal).

De acuerdo con ello, un objeto básico de la presente invención es proporcionar nuevos derivados de espiroamina (I) que tienen actividad depresora del sistema nervioso central y actividad antihipertensiva. Otro objeto de la invención es proporcionar un procedimiento para producir los derivados de espiroamina (I). Estos y otros objetos resultarán evidentes para los expertos en la técnica a la que pertenece la presente invención a partir de las descripciones que anteceden y las subsiguientes.

De acuerdo con la presente invención, los derivados de espiroamina (I) se pueden preparar por la reacción de un compuesto de la fórmula:

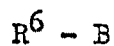
15



(II)

20 donde Y es un grupo carbonilo, un grupo carbonilo protegido, un átomo de oxígeno, una unión de enlace simple, la fórmula >CH-OH o la fórmula -CH=CH- , Z es un átomo de halógeno y A, R³, R⁴ y R⁵ son como se define arriba, o un compuesto de la fórmula:

25

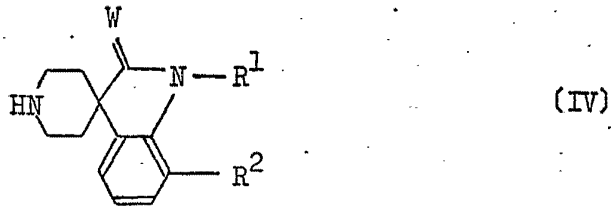


(III)

donde R⁶ es como se define arriba y B es un grupo de una cualquiera de las fórmulas: $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-CH}_2\text{-Z}$, $\text{-}\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{-CH}_2\text{Z}$ y $\text{-}\underset{\text{O}}{\text{CH}}\text{-CH}_2$

30

1 (donde Z es como se define arriba) con un espiroderivado de
amina de la fórmula:



10 donde R¹, R² y W son cada uno de ellos como se define arriba, opcionalmente seguido por la reducción de un grupo carbonilo, o por hidrólisis de un grupo carbonilo protegido.

Los derivados de espiroamina en los que R³, R⁴ ó R⁵ es un grupo hidroxil con respecto a la fórmula (I), se pueden preparar también por desbencilación de los correspondientes derivados benciloxi.

15 La reacción de condensación se lleva a cabo usualmente en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo aromático (p.ej. benceno, tolueno, xileno), una amida (p.ej. dimetilformamida, dimetilacetamida), un éter (p.ej. dioxano, tetrahidrofurano), un alcohol (p.ej. etanol, n-butanol, propanol, alcohol amílico), una alcanona (p.ej. acetona, butanona, metilisobutilcetona) o sulfóxido de dimetilo a una temperatura comprendida dentro de un intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente. Preferiblemente, puede utilizarse una sustancia básica tal como un hidrogenocarbonato alcalino (p.ej. hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio), un carbonato alcalino (p.ej. carbonato de sodio, carbonato de potasio), un hidróxido alcalino (p.ej. hidróxido de sodio, hidróxido de potasio) o una amina orgánica (p.ej. piridina, trietilamina) como un agente de fijación de ácido. Puede utilizarse también una pe-

20

25

30

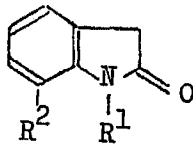
1 - pequeña cantidad de un agente acelerador de la reacción, tal como yoduro de potasio.

5 La hidrólisis puede llevarse a cabo por un procedimiento convencional de hidrolización con ácido. Por ejemplo, aquélla puede realizarse por tratamiento del compuesto protegido con una sustancia ácida tal como un ácido mineral (p.ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico), un ácido orgánico (p.ej. ácido oxálico, ácido tartárico) o una resina cambiadora de iones ácida en agua
10 o en un alcohol (p. ej. metanol, etanol, propanol), usualmente en condiciones suaves, p.ej. a la temperatura ambiente. Adicionalmente, aquélla puede acelerarse por elevación de la temperatura.

15 La reducción de un grupo carbonilo puede llevarse a cabo en un disolvente inerte tal como un éter (p.ej. éter dietílico, tetrahidrofuran, dioxano), un alcohol (p.ej. metanol, etanol, isopropanol), benceno, tolueno o agua a una temperatura comprendida dentro de un intervalo que va desde la temperatura ambiente al punto de ebullición
20 del disolvente.

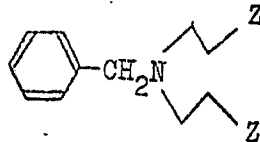
Agentes reductores adecuados que se emplean preferiblemente en la reacción son complejos de hidruros metálicos tales como hidruro de aluminio y litio, borohidruro de sodio, cloruro de bis-(2-metoxietoxi)aluminio o dihidruro de sodio-aluminio-dietilo, paladio sobre carbón vegetal
25 u óxido de platino.

Los espiroderivados de aminas de la fórmula (IV) pueden prepararse por condensación de un derivado de oxindol de la fórmula



(V)

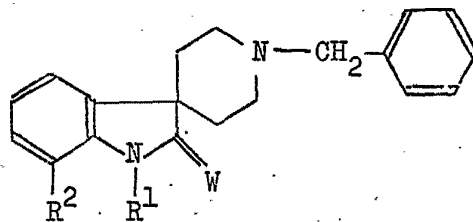
5 donde R¹ y R² son cada uno de ellos como se define arriba,
con un dihaluro de la fórmula:



(VI)

10

donde Z es como se define arriba, opcionalmente seguido por
reducción de un grupo amido para dar un compuesto de la fór
mula:



(VII)

15

20

donde R¹, R² y W son cada uno de ellos como se define arri
ba, seguido por desbencilación del último.

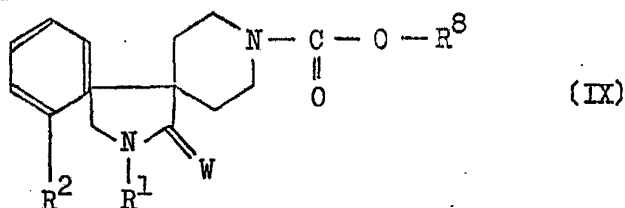
La reacción de condensación del compuesto (V) con
el compuesto (VI) se lleva a cabo en un disolvente inerte
25 tal como un hidrocarburo aromático (p.ej. benceno, tolueno,
xileno) a una temperatura comprendida dentro de un interva
lo que va desde la temperatura ambiente al punto de ebulli
ción del disolvente. Agentes de condensación adecuados son
hidruros metálicos (p.ej. hidruro de sodio, hidruro de cal
30 cio), alcóxidos metálicos (p.ej. etóxido de sodio, terc.bu

1 tóxido de potasio) o amida de sodio.

La desbencilación se puede llevar a cabo por un procedimiento de hidrogenación catalítica convencional, o por tratamiento del compuesto (VII) con un compuesto de la fórmula:



10 donde R^8 es un grupo alcoholo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o un grupo bencilo, seguido por hidrólisis o hidrogenólisis del compuesto de la fórmula:

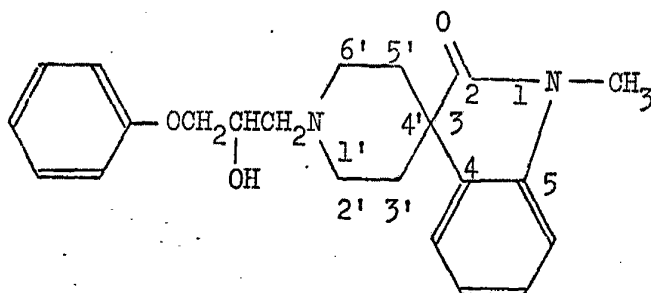


donde R^1 , R^2 , W y R^8 son cada uno de ellos como se define arriba.

20 Ejemplos específicos de los espiroderivados de aminas (I) son como sigue:

1'-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina

25



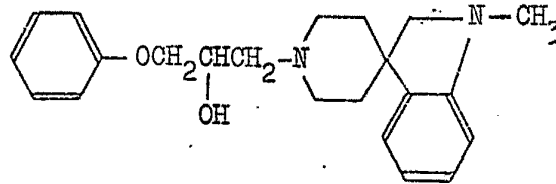
30

1

1'-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-1-etil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina,

1'-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-1-metil-indolina-3-espiro-4'-piperidina

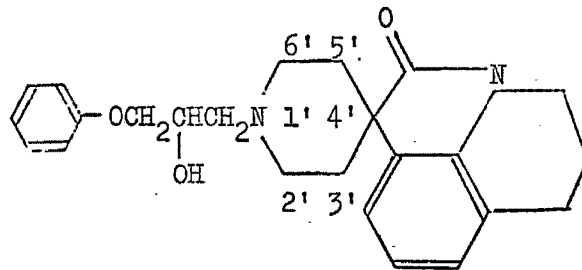
5



10

1'-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirroló(3,2,1-ij)quinoleín-1-espiro-4'-piperidina

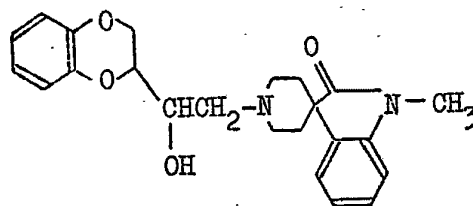
15



20

1'-[2-(1,4-benzodioxano-2-il)-2-hidroxi-etil]-1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina

25

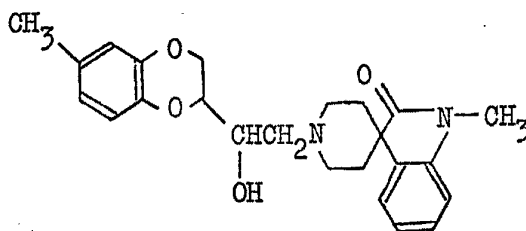


30

1'-[2-(6-metil-1,4-benzodioxano-2-il)-2-hidroxi-etil]-1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina

16068

1



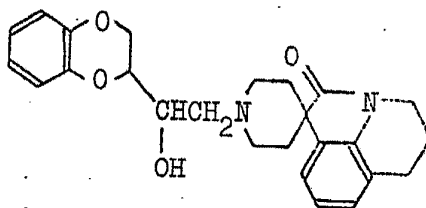
5

1'-[2-(6-metoxi-1,4-benzodioxano-2-il)-2-hidroxi-etil]-1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina,

10

1'-[2-(1,4-benzodioxano-2-il)-2-hidroxi-etil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirrolo(3,2,1-ij)quinolein-1-espiro-4'-piperidina

15



20

1'-[2-hidroxi-3-(1-naftoxi)propil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirrolo(3,2,1-ij)-quinolein-1-espiro-4'-piperidina,

1'-[2-hidroxi-3-(1-naftoxi)propil]-1-etil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina,

1'-[2-(1,4-benzodioxano-2-il)-2-hidroxi-etil]-1-propil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina,

25

1'-[2-(1,4-benzodioxano-2-il)-2-hidroxi-etil]-1-etil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina,

1'-[2-(1,4-benzodioxano-2-il)-2-hidroxi-etil]-1-metil-indolina-3-espiro-4'-piperidina,

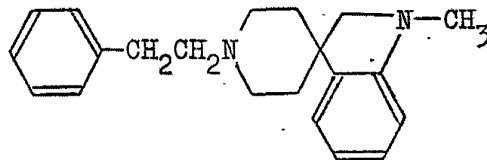
1'-[2-hidroxi-3-(2-clorofenoxi)propil]-1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina,

30

1'-[2-hidroxi-3-(2-metilfenoxi)propil]-1-metil-

- 1 -2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina,
 1'-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil]-1-metil-
 -2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina,
 1'-[2-hidroxi-3-(2-ciano-fenoxi)propil]-1-metil-
- 5 -2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina,
 1'-[2-(1,4-benzodioxano-2-il)-2-hidroxi-etil]-1-
 -fenil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina,
 1'-[2-hidroxi-3-(1-naftoxi)propil]-1-metil-2-
 -oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina,
- 10 1'-[2-hidroxi-3-(1-naftoxi)propil]-1-etil-indo-
 lina-3-espiro-4'-piperidina,
 1'-(2-feniletil)-1-metilindolina-3-espiro-4'-pi-
 peridina

15



- 1'-[3-(4-fluorobenzoil)propil]-1-metil-2-oxo-in-
 20 dolina-3-espiro-4'-piperidina,
 1'-[3-(4-fluorobenzoil)propil]-1-etil-2-oxo-in-
 dolina-3-espiro-4'-piperidina,
 1'-[3-(4-fluorobenzoil)propil]-1-propil-2-oxo-
 -indolina-3-espiro-4'-piperidina,
- 25 1'-[3-(4-flurobenzoil)propil]-1-fenil-2-oxo-in-
 dolina-3-espiro-4'-piperidina,
 1'-[3-(4-fluorobenzoil)propil]-1-metil-indoli-
 na-3-espiro-4'-piperidina,
 1'-[3-(4-fluorobenzoil)propil]-1-etil-indolina-
 30 -3-espiro-4'-piperidina,

30

16068

1 1'-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-butil]-1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina,

1'-[3-(3,4-dimetoxibenzoil)propil]-1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina,

5 1'-[3-(4-metoxibenzoil)propil]-1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina,

1'-[4-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-hidroxi-butil]-1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina,

10 1'-(2-fenoxietil)-1-etil-indolina-3-espiro-4'-piperidina,

1'-[1-(4-benciloxifenil)-1-hidroxi-propano-2-il]-1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina,

1'-[1-(4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-propano-2-il]-1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina,

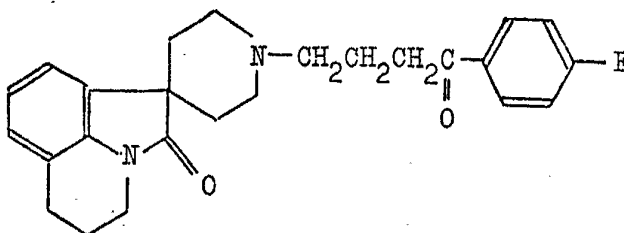
15 1'-[2-(4-fluorobenzoil)etil]-1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina,

1'-(1-fenilpropeno-3-il)-1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina,

20 1'-(2-benzoilpropil)-1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina,

1'-[3-(4-fluorobenzoil)propil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirroló(3,2,1-ij)-quinolein-1-espiro-4'-piperidina,

25



30
16068

1'-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-butil]-2-oxo-

1 -1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirroló(3,2,1-ij)quinolein-1-espiro-4'-piperidina,

1'-[3-(4-fluorobenzoil)propil]-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirroló(3,2,1-ij)quinolein-1-espiro-4'-piperidina,

5 1'-benzoilmetil-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirroló(3,2,1-ij)quinolein-1-espiro-4'-piperidina,

1'-(2-fenil-2-hidroxietil)-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirroló(3,2,1-ij)quinolein-1-espiro-4'-piperidina,

10 1'-(3-fenoxi-propil)-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirroló(3,2,1-ij)quinolein-1-espiro-4'-piperidina,

1'-(2-feniletíl)-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirroló(3,2,1-ij)quinolein-1-espiro-4'-piperidina,

1'-[3-(3,4-dimetilbenzoil)propil]-1-etil-indolina-3-espiro-4'-piperidina.

15 Estos espiroderivados de aminas (I) en la forma de base libre se pueden convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables tales como sales de adición de ácido o sales de amonio cuaternario por tratamiento con ácidos minerales (p.ej. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico), ácidos orgánicos (p.ej. ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cinámico, ácido ascórbico), haluros de alcoholo, haluros de aralcoholo o análogos.

25 Cada uno de los espiroderivados de aminas (I) puede llevarse a una forma adecuada para su administración de acuerdo con un método conocido per se.

30 Para la preparación de composiciones farmacéuticas, aquéllos pueden mezclarse con vehículos o diluyentes tales como agua, aceite de sésamo, fosfato de calcio, almi-

1 don, talco, caseína, estearato de magnesio, metil-celulosa,
poliglicoles, tragacanto y análogos, algunas veces junto
con estabilizadores y/o agentes emulsificantes.

5 La mezcla resultante puede transformarse de mane-
ra usual en tabletas, cápsulas, píldoras, ampollas y simi-
lares. La dosis oral usual es 1,0-500 mg diarios.

Realizaciones prácticas y preferidas de la presen-
te invención se muestran ilustrativamente en los ejemplos
que siguen, los cuales no tienen la intención de limitar el
10 alcance de la invención a los mismos.

Ejemplo 1

Una mezcla de 3,0 g de 4-cloro-1-(4-fluorofenil)-
-1,1-etilendioxibutano, 2,0 g de 1-metil-2-oxo-indolina-3-
-espiro-4'-piperidina, 2,8 g de carbonato de potasio anhi-
15 dro, 0,1 g de yoduro de potasio y 30 ml de dimetilformami-
da se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla resultan-
te se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El
extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio
anhidro y se concentró a vacío. Al aceite residual se aña-
20 dieron 60 ml de metanol, 20 ml de agua y 10 ml de ácido
clorhídrico concentrado. La mezcla se calentó a reflujo du-
rante 25 minutos y se concentró a vacío. El aceite residual
se alcalinizó con amoníaco acuoso al 28% y se extrajo con
acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó so-
25 bre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El aceite re-
sidual se cromatografió sobre gel de sílice con acetato de
etilo como agente de elución para dar 1'-[3-(4-fluoroben-
zoil)propil]-1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidi-
na, punto de fusión (p.f.) 95°-96,5°C.

1

Ejemplo 2

De la misma manera que en el Ejemplo 1, se obtuvieron los compuestos siguientes:

5 1'-[3-(4-metoxibenzoil)propil]-1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina, p.f. 75°-79,5°C,

1'-[3-(3,4-dimetoxibenzoil)propil]-1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina, p.f. 109°-112°C,

1'-[3-(4-fluorobenzoil)propil]-1-etil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina, p.f. 104°-107°C,

10 1'-[3-(4-fluorobenzoil)propil]-1-propil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina, p.f. 90°-91°C,

1'-[3-(4-fluorobenzoil)propil]-1-metil-indolina-3-espiro-4'-piperidina, p.f. 98°-103°C,

15 diclorhidrato de 1'-[3-(4-fluorobenzoil)propil]-1-etil-indolina-3-espiro-4'-piperidina, p.f. 214°-216°C,

1'-[3-(4-fluorobenzoil)propil]-1-fenil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina, p.f. 116,5°-117°C,

20 1'-[3-(4-fluorobenzoil)propil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirrolo(3,2,1-ij)quinolein-1-espiro-4'-piperidina, p.f. 105°-109°C,

diclorhidrato de 1'-[3-(4-fluorobenzoil)propil]-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirrolo(3,2,1-ij)quinolein-1-espiro-4'-piperidina, p.f. 248°-249°C.

25

Ejemplo 3

Una mezcla de 1,63 g de cloruro de fenoxietilo, 1,5 g de 1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina, 1,44 g de carbonato de potasio anhidro, 0,1 g de yoduro de potasio y 30 ml de dimetilformamida se agitó a 90°-100°C durante 5 horas. La mezcla resultante se vertió en agua y

30

16068

1 se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua,
se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a va-
cío. El aceite así obtenido se trató con ácido clorhídrico
para dar clorhidrato de 1'-(2-fenoxietil)-1-metil-2-oxo-in-
5 dolina-3-espiro-4'-piperidina, p.f. 206°-210°C.

Ejemplo 4

De la misma manera que en el Ejemplo 3, se obtu-
vieron los compuestos siguientes:

10 clorhidrato de 1'-cinamil-1-metil-2-oxo-indolina-
-3-espiro-4'-piperidina, p.f. 252°-255°C,

clorhidrato de 1'-(2-feniletil)-1-metil-2-oxo-in-
dolina-3-espiro-4'-piperidina, p.f. 167,5-169°C,

15 diclorhidrato de 1'-(2-feniletil)-1-metil-indoli-
na-3-espiro-4'-piperidina, p.f. mayor de 280°C,

clorhidrato de 1'-(2-feniletil)-1-fenil-2-oxo-in-
dolina-3-espiro-4'-piperidina, p.f. 128°-137°C,

clorhidrato de 1'-[2-(4-fluorobenzoil)etil]-1-
-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina, p.f. 196°-200°C.

20

Ejemplo 5

Una mezcla de 0,4 g de 1'-[3-(4-fluorobenzoil))-
propil]-1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina,
1,0 g de borohidruro de sodio y 20 ml de alcohol isopropí-
lico se calentó a reflujo durante 30 minutos.

25

La mezcla resultante se vertió en agua y se extra-
jo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se
secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío.
El sólido residual se lavó con éter diisopropílico para dar
30 1'-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutil]-1-metil-2-oxo-indo-

1 lina-3-espiro-4'-piperidina, p.f. 126,5°-127,5°C.

Ejemplo 6

De la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtu-
vieron los compuestos siguientes:

1'-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxitil]-2-oxo-
-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirrol(3,2,1-ij)quinolein-1-espiro-
-4'-piperidina, p.f. 137°-141°C,

10 1'-[4-(3,4-dimetoxifenil)-4-hidroxitil]-1-me-
til-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina, p.f. 114°-122°C,

1'-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxitil]-1-etil-2-
-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina, p.f. 131°-134°C.

Ejemplo 7

15 Una mezcla de 3,8 g de p-benciloxi- α -bromopropio-
fenona, 2 g de 1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidi-
na, 2 g de bicarbonato de sodio y 30 ml de dimetilformami-
da se agitó durante 5 horas a la temperatura ambiente.

20 La mezcla resultante se vertió en agua y se ex-
trajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua,
se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a
vacío. El aceite así obtenido se lavó con n-hexano para dar
1'-[1-(4-benciloxibenzoil)etil]-1-metil-2-oxo-indolina-3-
-espiro-4'-piperidina, I.R. $\nu_{C=O}$ 1680-1710 cm^{-1} .

25

Ejemplo 8

Una mezcla de 4,5 g de 1'-[1-(4-benciloxibenzoil)-
etil]-1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina, 5,6
g de borohidruro de sodio y 150 ml de alcohol isopropílico
se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla resultante

30

16068

1 -se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El
extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio
anhidro y se concentró a vacío. El sólido bruto se recrís-
talizó en etanol para dar 1'-[1-(4-benciloxifenil)-1-hi-
5 droxipropano-2-il]-1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-pi-
peridina, p.f. 195^o-199^oC.

Y las aguas madres se concentraron a vacío y se
cromatografiaron sobre gel de sílice para dar el isómero,
p.f. 93,5^o-98,5^oC.

10

Ejemplo 9

Una mezcla de 0,7 g de 1'-[1-(4-benciloxifenil)-
-1-hidroxipropano-2-il]-1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-
-4'-piperidina (punto de fusión 195^o-199^oC), 0,1 g de pala-
15 dio sobre carbón vegetal al 10% y 120 ml de etanol se agi-
tó enérgicamente bajo hidrógeno atmosférico a la temperatu-
ra ambiente, hasta que se consumió una cantidad equimolar
de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración, y
el filtrado se concentró a vacío.

20

El sólido así obtenido se lavó con éter diisopro-
pílico para dar 1'-[1-(4-hidroxifenil)-1-hidroxipropano-
-2-il]-1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina, p.f.
223^o-225^oC.

25

Ejemplo 10

Una mezcla de 1,7 g de 1-fenoxi-2,3-epoxipropano
2 g de 1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina y 120
ml de etanol se calentó a reflujo durante 3 horas. La mez-
cla resultante se concentró y cristalizó a partir de éter
30 diisopropílico para dar 1'-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-1-me

1 -til-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina, p.f. 104º-110ºC.

Ejemplo 11

De la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtu
vieron los compuestos siguientes:

1'-[2-hidroxi-3-(1-naftoxi)propil]-1-metil-2-
-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina, p.f. 148,5º-150,5ºC,

1'-[2-hidroxi-3-(1-naftoxi)propil]-2-oxo-1,2,5,
6-tetrahidro-4H-pirrolo(3,2,1-ij)quinolein-1-espiro-4'-piperidina, p.f. 113º-119ºC,

1'-[2-hidroxi-3-(1-naftoxi)-propil]-1-etil-indo
lina-3-espiro-4'-piperidina, p.f. 114º-118ºC.

Ejemplo 12

15 Una mezcla de 2,9 g de 1-(1,4-benzodioxano-2-il)-
-2-bromoetanol, 2 g de 1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-
-piperidina, 1,3 g de carbonato de sodio y 30 ml de dimetil
formamida se agitó durante 1,5 horas a 100ºC. La mezcla re
sultante se vertió en agua y se extrajo con acetato de etil
20 lo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de
sodio anhidro y se concentró a vacío.

El aceite residual se cromatografió sobre gel de
sílice y se lavó con éter diisopropílico para dar 1'-[2-
-(1,4-benzodioxano-2-il)-2-hidroxietil]-1-metil-2-oxo-in-
25 dolina-3-espiro-4'-piperidina, p.f. 113º-128ºC.

Ejemplo 13

De la misma manera que en el Ejemplo 12, se obtu
vo 1'-[2-(1,4-benzodioxano-2-il)-2-hidroxietil]-2-oxo-
30 -1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirrolo(3,2,1-ij)quinolein-1-espiro-

1 -4'-piperidina, p.f. 197°-207°C.

Ejemplo de Referencia

5 (A) Se añadieron 13 g de amida de sodio a una mezcla de 20 g de N-metiloxiindol, 32 g de N,N-di-(2-cloroetil)-bencilamina y 130 ml de tolueno a la temperatura ambiente mientras que se agitaba, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas.

10 Una vez que se completó la reacción, se añadió gota a gota solución acuosa diluida de ácido clorhídrico a la mezcla de reacción lentamente para descomponer el exceso de amida de sodio que no había reaccionado, bajo enfriamiento con hielo. El sólido precipitado se recogió, se lavó con agua y benceno, y se convirtió en la base libre correspondiente por agitación con solución acuosa de amoníaco y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El aceite así obtenido se cromatografió sobre gel de sílice para dar 1'-bencil-1-metil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina,

15

20

I.R. ν cm⁻¹: 1700 cm⁻¹.

(B) De la misma manera que en (A), se obtuvieron los compuestos siguientes:

25 1'-bencil-1-etil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina, IR ν cm⁻¹ 1700-1710 cm⁻¹

1'-bencil-1-propil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina, IR ν cm⁻¹ 1705 cm⁻¹

1'-bencil-1-fenil-2-oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina, IR ν cm⁻¹ 1705 cm⁻¹

30 1'-bencil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirrolo(3,

1 2,1-ij)quinolein-1-espiro-4'-piperidina, IR) cm^{-1} 1700
 cm^{-1} .

(C) Una mezcla de 15,1 g de 1'-bencil-1-metil-2-
5 -oxo-indolina-3-espiro-4'-piperidina, 33,5 g de cloruro de
benciloxycarbonilo y 530 ml de tolueno se calentó a refluj
o durante 6 horas. La mezcla resultante se vertió en agua
y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con
agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concen-
tró a vacío. El aceite así obtenido se lavó con n-hexano
10 para dar 1'-benciloxycarbonil-1-metil-2-oxo-indolina-3-es-
piro-4'-piperidina.

Una mezcla de 12 g del sólido arriba obtenido,
21,6 g de agua, 7,2 g de paladio al 5% sobre carbón vegetal
y 500 ml de etanol se agitó enérgicamente bajo hidrógeno
15 atmosférico a la temperatura ambiente, hasta que se comple-
tó la reacción. Se separó por filtración el catalizador, y
el filtrado se concentró a vacío. El sólido así obtenido se
lavó con éter diisopropílico para dar 1-metil-2-oxo-indoli-
na-3-espiro-4'-piperidina, p.f. 146°-151°C.

20

25

30

16068

- REIVINDICACIONES -

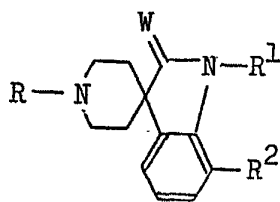
1

5

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:

10

1ª.- Un procedimiento para la obtención de derivados de espiroamina de la fórmula:

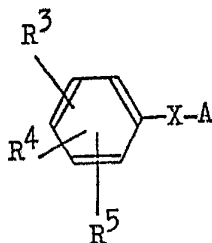


15

20

en la que R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo C₁-C₄, un grupo fenilo, o un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoholo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄, R² es un átomo de hidrógeno, o bien R¹ y R², cuando se consideran juntos, pueden formar un grupo alcoholeno C₁-C₄, W es un átomo de oxígeno o dos átomos de hidrógeno y R es un grupo de una cualquiera de las fórmulas:

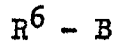
25



30

(en la que A es un alcoholeno C₁-C₄, X es un grupo carboni-

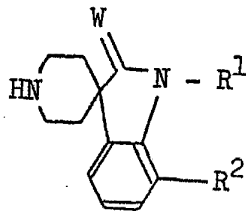
1 de enlace simple, la fórmula >CH-OH o la fórmula $-\text{CH}=\text{CH}-$,
o un compuesto de la fórmula:



5

donde R^6 es como se define arriba y B es un grupo de una
cualquiera de las fórmulas: $-\text{C}-\text{CH}_2\text{Z}$, $-\text{CHCH}_2\text{Z}$ y $-\text{CH}-\text{CH}_2$
 $\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$
 $\begin{array}{c} | \\ \text{OH} \end{array}$
 $\begin{array}{c} \diagdown \\ \text{O} \\ \diagup \end{array}$

(donde Z es como se define arriba) con un espiroderivado de
10 amina de la fórmula:



15

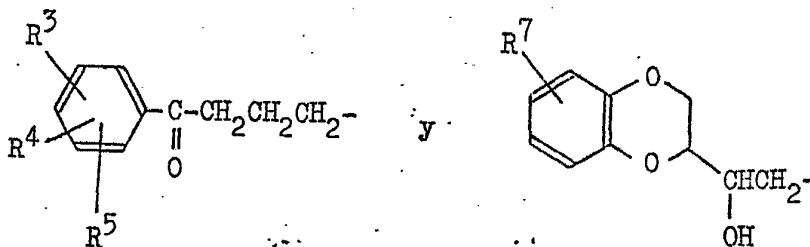
en la que R^1 , R^2 y W son cada uno como se define arriba,
seguido opcionalmente por reducción de un grupo carbonilo,
o por hidrólisis de un grupo carbonilo protegido.

20

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1ª, en el que W es un átomo de oxígeno.

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1ª, en el que R es un grupo de una cualquiera de las
fórmulas:

25



30

donde R^3 , R^4 , R^5 y R^7 son cada uno de ellos como se ha de-

1 ~~finido en la reivindicación 1ª.~~

4ª.- Un procedimiento para la obtención de derivados de espiroamina.

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

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

Madrid, 31.JUL.1978

P.A.

10

Alberto de Elizaburu
Por Poder



15

20

25



DNM 30

16068