

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.

ES

(11) NUMERO	79368
(22) FECHA DE PRESENTACION	6-4-79

A1

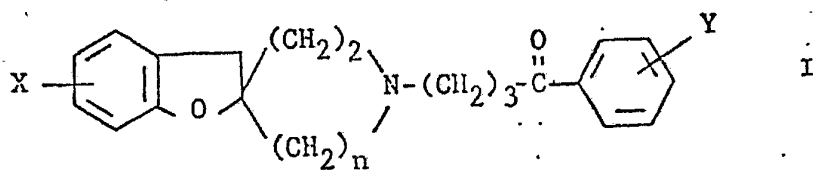
PATENTE DE INVENCION

(50) PRIORIDADES:		
(51) NUMERO	(52) FECHA	(53) PAIS
896.584	14-4-78	EE.UU.
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COD 491/10; A61K 31/34, 31/40, 31/45	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"UN METODO DE PREPARAR NUEVAS N- β -(4-FLUOROBENZOL)PROPILO/ESPIRO/ DIHIDROBENZOFURAN-PIPERIDINAS Y PIRROLIDINAS"		
(71) SOLICITANTE (S)		
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT		HOE 78/F 247
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana		
(72) INVENTOR (ES)		
Richard Charles Effland, Joseph Thomas Strupczewski y Beth Ann Gardner		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 71.268)

MCG.

Esta invención se refiere a nuevas N- β -(4-fluorobenzoyl)propil/espíro/dihidrobenzofuran-piperidinas y -pirrolidinas, y a sales de las mismas de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, que son útiles como analgésicos, tranquilizantes, a métodos de prepararlas, y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos como ingredientes activos esenciales.

Los compuestos de la invención tienen la fórmula

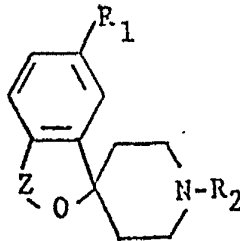


en la que X es hidrógeno, nitro, amino, halógeno, metoxi o hidroxilo; Y es nitro, amino, halógeno, metoxi o hidroxilo; y n es 1 ó 2.

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

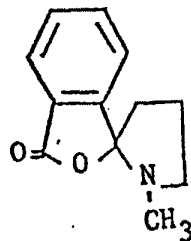
Los compuestos preferidos son los de fórmula I en los que X es hidrógeno, nitro o cloro e Y es flúor.

Que sepan los autores de la invención, los compuestos de la presente invención no se han descrito ni sugerido hasta ahora. Las espiro[ftalen-piperidinas] de fórmula



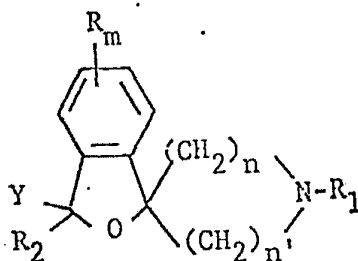
10 donde R_1 es hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, halógeno o trifluoro metilo, R_2 es hidrógeno o bencilo y Z es $-CH_2-$ ó $-CO-$, descritas por W.J. Houlihan y otros en la patente de los EE.UU. nº 3.685.186, estén fuera del campo de esta invención. Lo mismo ocurre con el producto

15 natural de fórmula



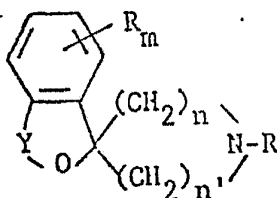
descrito por Y. Inubushi y otros [Chem. and Pharm. Bull (Japón) 12, 749 (1964)]7, así como a los 1,3-dihidrospi-ro(isobenzofuranos) de fórmula

25



5 donde R es hidrógeno, alcoholo, trifluorometilo, halógeno, hidroxilo o metilendioxi; R₁ es hidrógeno, alcoholo, cicloalcoholo, alqueno, fenilalcoholo, difenilalcoholo, difenilmetoxialcoholo, alcanóilo, fenilalcanóilo, benzóilo, benzóilalcoholo, fenilhidroxialcoholo, alcóxicarbonilo, feniloxycarbonilo o cicloalcoholcarbonilo; R₂ es alcoholo
10 o fenilo; Y es hidrógeno, alcoholo, alcoxí, hidroxilo ó fenilo, y m, n y n' son números enteros de 1 a 3; y a los 1,3-dihidroespiro(isobenzofuranos) de fórmula

15

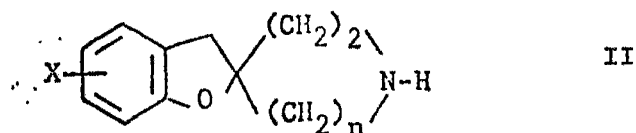


20 donde R es hidrógeno, alcoholo, alcoxí, trifluorometilo, halógeno, hidroxilo o metilendioxi; R₁ es alcoholo, cicloalcoholalcoholo, fenilalcoholo, difenilalcoholo, difenilmetoxialcoholo, alcanóilo, fenilalcanóilo, benzóilalcoholo, fenilhidroxialcoholo o cicloalcoholcarbonilo; Y
25 es CH₂ ó CO; m es 1 ó 2 y n y n' son números enteros de

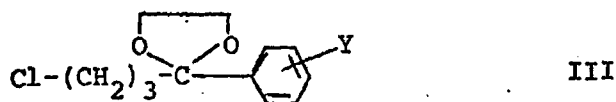
1 a 3, descritos por Victor J. Bauer y Raymond W. Kosley, Jr. en las patentes de los EE.UU. nos. 3.959.475 y 3.962.259, respectivamente.

Los compuestos de la invención se preparan por medio de la secuencia que se describe a continuación. En esta descripción, X, Y y n son como se han definido antes.

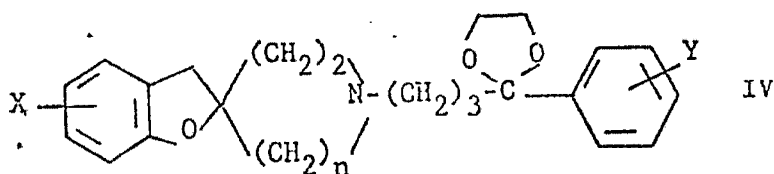
a) Una espiro/dihidrobencofuran-piperidina ó -pirrolidina/ N-sustituída de fórmula



15 donde X y n son como se ha definido en la fórmula I, se hace reaccionar con un cetel de γ -cloro-butirofenona etilenglicol de fórmula



25 donde Y es como se ha definido en la fórmula I, en un di solvente, para dar el correspondiente compuesto intermedio de la invención, de fórmula



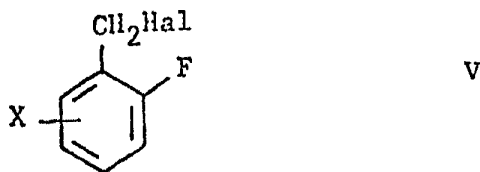
5 y que igualmente tiene actividad analgésica y tranqui-
 zante. Las temperaturas de reacción pueden estar compren-
 didas entre alrededor de 25°C. y la temperatura de reflujo
 de la mezcla de reacción. Opcionalmente puede haber pre-
 sentes en la mezcla de reacción un eliminador de ácidos
 10 tal como carbonato de potasio y un iniciador de reacción.
 Los disolventes preferidos son dimetilformamida y alcohol
 butílico.

b) El cetal resultante se somete a hidrólisis,
 preferiblemente con un ácido fuerte tal como ácido clor-
 15 hídrico 3N, en un disolvente a alrededor de la temperatu-
 ra ambiente, para dar el correspondiente compuesto de
 5N-3-benzoilpropilo de fórmula I

c) Uno de los compuestos antedichos de fórmula
 I en que X ó Y, o ambos, son metoxi, puede desmetilarse
 20 por cualquier método conveniente conocido en la técnica,
 preferiblemente con ácido bromhídrico al 43% en condicio-
 nes de reflujo, para producir el correspondiente compuesto
 de fórmula I en el que X ó Y, o ambos, son hidroxilo.

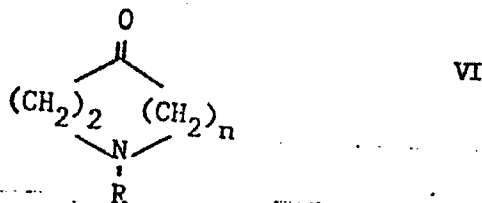
El precursor no N-sustituído de fórmula II, em-
 25 pleado en la operación a), puede prepararse como sigue:

1. Un cloruro o bromuro de 2-fluorobencilo de fórmula

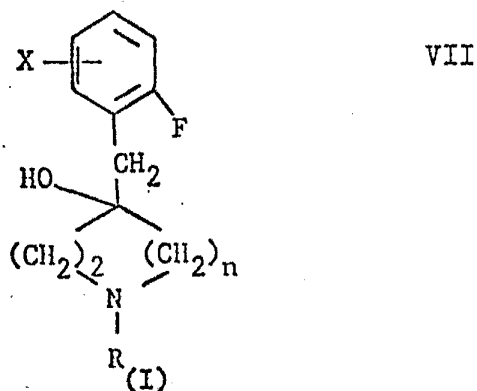


donde X es como se ha definido en la fórmula I y Hal es Cl ó Br, se convierte en su reactivo de Grignard, preferiblemente usando éter como disolvente y un cristal de yodo para iniciar la reacción. El reactivo de Grignard se hace reaccionar con una cicloazelaconona de fórmula

10

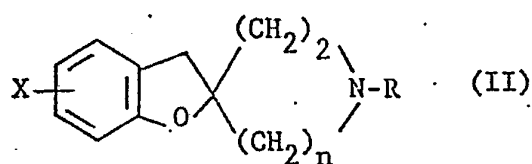


15 donde n es como se ha definido en la fórmula I y R puede ser alcoholo, alqueno, cicloalcoholo o fenilalcoholo, para dar un compuesto de fórmula



Este se hace reaccionar con una base no nucleófila en presencia de un disolvente a una temperatura de desde 25^oC a la temperatura de reflujo del disolvente, para dar un compuesto de fórmula

5



10

donde R es como se ha definido antes. En una realización preferida se usa hidruro de sodio como base, se usan dimetilformamida y benceno como disolvente combinado, y la temperatura es la de reflujo.

15

Un compuesto según la fórmula II en el que R es bencilo puede hidrogenarse por cualquier método conveniente para dar el correspondiente precursor no N-sustituido. Un método preferido implica la hidrogenación con un catalizador de paladio sobre carbono.

20

Alternativamente, un compuesto de fórmula II puede tratarse con un cloroformiato, por ej. un alcohol-cloroformiato o fenilcloroformiato, a una temperatura de 25^o a 125^oC, en un disolvente tal como tolueno o benceno, para dar el correspondiente compuesto de N-alcoxicarbonilo o N-fenoxicarbonilo.

25

Después, dicho compuesto de N-alcoxicarbonilo

ó N-fenoxicarbonilo se trata, en condiciones de reflujo, con una base tal como hidróxido de sodio o de potasio en un disolvente tal como agua o etanol, o con un ácido tal como bromuro de hidrógeno en ácido acético, para dar el precursor no N-sustituído.

Asimismo, un precursor en el que X es hidrógeno puede hacerse reaccionar de modo conocido, por ej. en un disolvente tal como piridina o cloroformo, con un halogenuro de alcanóilo o anhídrido, para dar el correspondiente compuesto que concuerde con la fórmula II en la que R es alcanóilo y X es hidrógeno. Es opcional el uso de un eliminador de ácidos, tal como bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, o trietilemina. La temperatura de reacción puede variar entre alrededor de 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente, aunque se prefieren las condiciones de reflujo. El compuesto en el que R es alcanóilo puede tratarse con una mezcla de ácido nítrico concentrado y ácido acético glacial, para dar el correspondiente compuesto de la invención en el que la posición 5 de la estructura del anillo está sustituida por nitro. Esta reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre 25 y 150°C, preferiblemente 100°C.

Finalmente, un compuesto N-sustituído de fórmula I en el que X es NO₂ puede someterse a una reducción catalítica para dar el correspondiente compuesto en el que X

es amino. Uno de tales métodos implica la hidrogenación a presión con un catalizador de níquel Raney.

Los compuestos de la presente invención son útiles como analgésicos debido a su capacidad para aliviar el dolor en mamíferos. Esta actividad analgésica del compuesto de esta invención se demuestra en el ensayo de retorcimiento inducido por fenil-2-quinona en ratones, que es un ensayo normalizado de determinación de analgesia [Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 95, 729 (1957)]. A continuación se tabulan los tantos por ciento de inhibición del retorcimiento conseguidos con diversas dosis subcutáneas de compuestos representativos de la invención.

	Compuesto	Dosis, mg/kg	% de inhibición
15	Clorhidrato de 2,3-dihidro-1'- <u>3</u> -(4-fluorobenzoil)-propil/-5-nitrospiro/benzofuran-2,4'-piperidina/	0,4	50
20	Clorhidrato de 2,3-dihidro-1'- <u>3</u> -(4-fluorobenzoil)-propil/-6-cloroespiro/benzofuran-2,4'-piperidina/	1,8	50
	Clorhidrato de 2,3-dihidro-1'- <u>3</u> -(4-fluorobenzoil)-propil/-5-cloroespiro/benzofuran-2,4'-piperidina/	1,7	50
25	Clorhidrato de 2,3-dihidro-1'- <u>3</u> -(4-fluorobenzoil)-propil/espiro/benzofuran-2,4'-piperidina/	10 6,0*	93

* dosis oral

Como comparación, la aspirina y el propoxifeno, agentes analgésicos conocidos, efectúan un 34% y un 50% de inhibición a una dosis de 60 mg/kg y 28 mg/kg, respectivamente. Estos datos ilustran que los compuestos de esta invención son útiles para aliviar el dolor en mamíferos cuando se administran en cantidades comprendidas entre alrededor de 0,05 y alrededor de 100 mg/kg de peso corporal por día.

Los compuestos de la presente invención son también útiles como tranquilizantes por su capacidad para deprimir el sistema nervioso central en mamíferos. Esta capacidad se demuestra en Sidman Avoidance Paradigm [Science, 118, 157-8 (1953)], un ensayo estándar para tranquilizantes, según el cual una dosis intraperitoneal de 11,1 mg/kg de clorhidrato de 2,3-dihidro-1'- β -(4-fluorobenzoil)propil/espíro[benzofuran-2,4'-piperidina] efectúa una reducción del 50% en la evitación del choque eléctrico en la rata. Los compuestos son útiles como tranquilizantes cuando se administran en cantidades comprendidas entre 0,05 y alrededor de 100 mg/kg por día.

Otros compuestos de la invención incluyen:

2,3-dihidro-5-amino-1'- β -(4-fluorobenzoil)propil/espíro[benzofuran-2,4'-piperidina];

2,3-dihidro-1'- β -(4-fluorobenzoil)propil/5-metoxiespiro[benzofuran-2,4'-piperidina];

2,3-dihidro-1'- β -(4-fluorobenzoil)propil-5-fluoroespiro-benzofuran-2,4'-piperidina;

2,3-dihidro-1'- β -(4-fluorobenzoil)propil-6-metoxiespirobenzofuran-2,3'-pirrolidina;

5 2,3-dihidro-1'- β -(4-fluorobenzoil)propil-6-bromoespirobenzofuran-2,3'-pirrolidina;

2,3-dihidro-1'- β -(4-nitrobenzoil)propilespirobenzofuran-2,4'-piperidina;

10 2,3-dihidro-1'- β -(4-metoxibenzoil)propilespirobenzofuran-2,4'-piperidina;

2,3-dihidro-1'- β -(2-bromobenzoil)propilespirobenzofuran-2,4'-piperidina;

2,3-dihidro-1'- β -(4-aminobenzoil)propilespirobenzofuran-2,4'-piperidina;

15 2,3-dihidro-1'- β -(2-nitrobenzoil)propilespirobenzofuran-2,3'-pirrolidina;

2,3-dihidro-1'- β -(3-metoxibenzoil)propilespirobenzofuran-2,3'-pirrolidina;

20 2,3-dihidro-1'- β -(3-bromobenzoil)propilespirobenzofuran-2,3'-pirrolidina;

2,3-dihidro-1'- β -(4-bromobenzoil)propilespirobenzofuran-2,3'-pirrolidina;

2,3-dihidro-1'- β -(4-aminobenzoil)propilespirobenzofuran-2,3'-pirrolidina;

25 2,3-dihidro-1'- β -(4-hidroxibenzoil)propilespi

ro/benzofuran-2,4'-piperidina];

2,3-dihidro-1'-[3-(2-hidroxibenzoil)propil]espiro/benzofuran-2,3'-pirrolidina];

5

2,3-dihidro-5-hidroxi-1'-[3-(4-hidroxibenzoil)propil]espiro/benzofuran-2,4'-piperidina];

2,3-dihidro-5-metoxi-1'-[3-(4-hidroxibenzoil)propil]espiro/benzofuran-2,4'-piperidina];

2,3-dihidro-4-amino-1'-[3-(4-fluorobenzoil)propil]espiro/benzofuran-2,4'-piperidina];

10

2,3-dihidro-1'-[3-(4-fluorobenzoil)propil]-4-metoxiespiro/benzofuran-2,3'-pirrolidina];

2,3-dihidro-1'-[3-(fluorobenzoil)propil]-7-fluorespiro/benzofuran-2,4'-piperidina];

15

2,3-dihidro-1'-[3-(4-fluorobenzoil)propil]-7-nitroespiro/benzofuran-2,3'-pirrolidina], y

2,3-dihidro-7-cloro-1'-[3-(2-nitrobenzoil)propil]espiro/benzofuran-2,4'-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, en cápsulas o tabletas por ejemplo, por vía parenteral en forma de disoluciones o suspensiones estériles, y en algunos casos por vía intravenosa en forma de disoluciones estériles. Los productos finales de base libre, aunque eficaces por sí mismos, pueden formularse y administrarse

25

en forma de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, con fines de estabilidad, conveniencia de cristalización, mayor solubilidad y similares.

5 Los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un excipiente comestible, o pueden incluirse en cápsulas de gelatina, o pueden comprimirse en tabletas. Para el fin de administración terapéutica oral, los compuestos activos de la invención pueden
10 incorporarse con excipientes y usarse en forma de tabletas, comprimidos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, sellos, goma de mascar y similares. Estas preparaciones han de contener al menos 0,5% de compuesto activo, pero puede variarse dependiendo de la forma particular,
15 y convenientemente puede estar entre 4% y alrededor de 70% del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en estas composiciones es tal que se obtenga una dosis adecuada. Las composiciones y preparaciones preferidas según la invención se preparan de modo que una forma
20 unitaria de dosificación oral contiene entre 1,0 y 300 miligramos de compuesto activo.

 Las tabletas, píldoras, cápsulas, comprimidos y similares pueden contener también los ingredientes siguientes: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como al
25

midón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido
algínico, Primogel, almidón de maíz y similares; un lu-
bricante tal como estearato de magnesio o Sterotex; un
agente deslizante tal como dióxido de silicio coloidal;
5 y puede añadirse un agente edulcorante tal como sacarosa
o sacarina, o un agente saporífero tal como pipermit,
salicilato de metilo, o sabor de naranja. Cuando la for-
ma unitaria de dosificación es una cápsula puede conte-
ner, además de los materiales del tipo anterior, un ex-
10 cipiente líquido tal como un aceite graso. Otras formas
unitarias de dosificación pueden contener otros diversos
materiales que modifican la forma física de la unidad de
dosificación, por ejemplo en forma de recubrimientos. Así
pues, pueden recubrirse tabletas o píldoras como azúcar,
15 goma laca, u otros agentes de recubrimiento entéricos.
Un jarabe puede contener, además de los compuestos acti-
vos, sacarosa como agente edulcorante, y ciertos agentes
protectores, colorantes, tintes y sabores. Los materiales
usados para preparar estas diversas composiciones han de
20 ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantida-
des usadas.

Con fines de administración terapéutica paren-
teral, los compuestos activos de la invención pueden in-
corporarse en una disolución o suspensión. Estas prepa-
25 raciones han de contener al menos 0,1% de compuesto acti-

vo, pero puede variarse a entre 0,5% y alrededor de 30% de su peso. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones es tal que se obtiene una dosis adecuada. Las composiciones y preparaciones preferidas según la presente invención se preparan de modo que una dosis unitaria parenteral contiene entre 0,5 y 100 miligramos de compuesto activo.

Las disoluciones o suspensiones pueden incluir también los componentes siguientes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, disolución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes entibacterianos tales como alcohol bencílico o metil-parabens; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes formadores de quelatos tales como ácido etilendiamin tetraacético; tamponadores tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede introducirse en ampollas, jeringas desechables (un sólo uso) o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico.

La presente invención se ilustra además por medio de los ejemplos siguientes de compuestos y procedimientos representativos.

Ejemplo 1

5 A. Unos mililitros de cloruro de 2-fluorobenzoilo (de una disolución de 14,5 g de cloruro de 2-fluorobenzoilo en 75 ml de éter) se añaden a una mezcla de 2,7 g de limaduras de magnesio en 25 ml de éter que contienen un cristal de yodo. La reacción se inicia calentando suavemente con una pistola de aire caliente. Una vez que la reacción comienza, el resto de la disolución de cloruro de 2-fluorobenzoilo se añade gota a gota manteniendo la mezcla de reacción a reflujo. Después de la adición total, la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 15 minutos más antes de añadir gota a gota, con agitación vigorosa, una disolución de 25,0 g de N-bencil-4-piperidona en 75 ml de éter. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante unas 2 horas y después se 15 filtre. La torta del filtro se lava a fondo con éter antes de hidrolizarse agitando con una disolución de cloruro de amonio. La mezcla acuosa se somete a extracción con éter, los extractos en éter reunidos se secan y después se separa el éter, dejando un aceite amarillo-verde. El 20 aceite se purifica por destilación, dejando un aceite amarillo que solidifica por reposo a un sólido de color amarillo claro, 1-bencil-4-(2-fluorobencil)-piperidinol.

25 B. Una disolución de 6,9 g de 1-bencil-4-(2-fluorobencil)-4-piperidinol en 25 ml de dimetilformamida y 10 ml de benceno se añade a una suspensión agitada de

1,4 g de hidruro de sodio al 50% en 50 ml de dimetilfor-
mamida y 10 ml de benceno. La mezcla se calienta a 110-
120°C durante 5 horas con un condensador de aire para per-
mitir la evaporación del benceno. Después, la mezcla se
5 deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla enfriada
se vierte sobre hielo, se diluye con agua y después se
somete a extracción con éter. La fase de éter se lava su-
cesivamente con agua y disolución acuosa saturada de clo-
ruro de sodio y después se seca. El éter se separa de la
10 disolución seca, dejando un aceite que solidifica por
reposo dando un sólido amarillo claro. El sólido se di-
suelve en éter si se trata con cloruro de hidrógeno en
éter dando una sal en forma de un sólido blanco. El só-
lido se recristaliza a partir de alcohol isopropílico
15 dando cristales blancos, clorhidrato de 2,3-dihidro-1'-
-bencilespiro[benzofuran-2,4'-piperidina], p. de f.
246-247°C.

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{21}NO.HCl$: C 72,24%; H 7,03%;
N 4,44%

20 Encontrado: C 71,95%; H 7,06%;
N 4,34%

C. Una disolución de 5,3 g de 2,3-dihidro-1'-
-bencilespiro[benzofuran-2,4'-piperidina], base libre de
B, en 250 ml de alcohol isopropílico, se hidrogena con
25 un agitador de Parr, a 3,5 kg/cm² manométricos, a 65-70°C

y 1 g de catalizador de paladio al 10% sobre carbón, hasta que se completa la absorción de hidrógeno. Después, sucesivamente, se deja que la disolución se enfríe a temperatura ambiente, se filtra y se concentra hasta sequedad, dejando un sólido blanco. El sólido se disuelve en una mezcla bencenoéter, la disolución se filtra a través de celite y después se concentra de nuevo dando un sólido blanco, que por trituración con éter da el producto, 2,3-dihidroespiro[benzofuran-2,4'-piperidina], p. de f. 56-58,5°C.

Análisis: Calculado para $C_{12}N_{15}NO$: C 76,14%; H 8,00%;
N 7,40%

Encontrado: C 76,05%; H 8,08%;
N 7,27%

D. Una disolución de 5,0 g de 2,3-dihidroespiro[benzofuran-2,4'-piperidina], 8,3 g de carbonato de potasio, 5,0 g de yoduro de potasio y 7,1 g de cetil de γ -cloro-p-fluorobutirofenona etilenglicol en 75 ml de dimetilformamida se agita durante 18 horas a 90°C. Después, se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente antes de separar por evaporación el disolvente en exceso, dando un semisólido de color ante claro. Este residuo se disuelve en benceno, y la disolución se lava sucesivamente con agua y una disolución salina saturada, y después el benceno se evapora dejando un aceite oscuro.

El aceite se disuelve en una disolución de 75 ml de alcohol metílico y 40 ml de ácido clorhídrico 3N, y esta disolución se agita a temperatura ambiente durante 24 horas.

Después, la disolución de reacción se somete a basificación con hidróxido de sodio 2N, a extracción con cloroformo dos veces, y a secado. El cloroformo se evapora dejando un aceite que se disuelve en éter, donde se convierte en una sal de cloruro de hidrógeno, un precipitado blanco. La sal se recristaliza tres veces a partir de alcohol etílico dando el producto, clorhidrato de 2,3-dihidro-1'-[3-(4-fluorobenzoyl)propil]-espiro[benzofuran-2,4'-piperidina], p. de f. 232-235°C.

Análisis: Calculado para $C_{22}H_{24}FNO_2 \cdot HCl$: C 67,77%; H 6,46%;

N 3,59%; Cl 9,09%

F 4,87%

Encontrado: C 67,98%; H 6,65%;

N 3,68%; Cl 9,20%;

F 5,10%

Ejemplo 2

A. Se añade a una suspensión de 3,4 g de limaduras de magnesio en 50 ml de éter un cristal de yodo, y después unos ml de una disolución de 20,6 g de cloruro de 2-fluorobenzoylo en 100 ml de éter. Después, la reacción se inicia por medio de una pistola de aire caliente antes de añadir gota a gota, manteniendo al mismo tiempo la

reacción a reflujo, el resto de la disolución de cloruro de 2-fluorobenceno. Una vez que la adición es total, la reacción se mantiene a reflujo con agitación durante una hora más, antes de añadir sucesivamente 100 ml de éter y añadir gota a gota, con agitación vigorosa, una disolución de 25,0 de N-bencil-3-pirrolidinona en 100 ml de éter. Una vez completada la adición, la suspensión resultante se somete a reflujo durante 2 horas más, se agita a temperatura ambiente durante 16 horas más, y después se filtra. La torta del filtro se lava bien con éter y después se hidroliza por agitación en una disolución de hielo-cloruro de amonio. La disolución acuosa se extrae tres veces con éter, y los extractos en éter reunidos se lavan sucesivamente con agua y con una disolución de cloruro de sodio, y después se secan. Se separa el disolvente y el residuo se destila a 135-140°C, una presión de 0,1 mm, para dar un aceite amarillo viscoso, que solidifica por reposo. El sólido se recristaliza dos veces a partir de una mezcla de etanol-agua dando el producto, 1-bencil-3-(2-fluorobencil)-3-pirrolidinol, p. de f. 75-77°C.

B. 38,1 g de 1-bencil-4-(2-fluorobencil)-3-pirrolidinol disueltos en 125 ml de benceno y 125 ml de dimetilformamida se añaden gota a gota a una suspensión agitada de 4,7 g de hidruro de sodio en 125 ml de benceno y 125 ml de dimetilformamida, a 90°C. Una vez completada la

adición, la reacción se agita a 90°C durante 120 horas y se deja enfriar a temperatura ambiente antes de verterla en un litro de agua de hielo. La mezcla bifásica se somete a extracción con éter y los extractos en éter reunidos se secan y después se evaporan, dejando un aceite oscuro. El aceite se destila a 170-175°C/0,1 mm de presión, dejando 24 g de un aceite de color amarillo claro que solidifica por reposo. El sólido se recrystaliza dos veces a partir de alcohol isopropílico dejando el producto, 2,3-dihidro-1'-benzilespiro[benzofuran-2,3'-pirrolidina]7, p. de f. 43-45°C.

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{19}NO$: 81,47%; C 7,22% H;
5,28% N.

Encontrado: 81,49% C; 7,39% H;
5,16% N.

C. Una disolución de 21,4 g de 2,3-dihidro-1'-benzilespiro[benzofuran-2,3'-pirrolidina]7 y 200 ml de alcohol isopropílico se hidrogena sobre 2,0 g de catalizador de paladio al 10% sobre carbón a 3,15 kg/cm² manométricos a 50°C hasta que se completa la absorción de hidrógeno. Después, la mezcla de reacción se filtra y se concentra a presión reducida, dejando un aceite amarillo. El aceite se disuelve en éter, si se convierte en su sal de cloruro de hidrógeno. La sal se recrystaliza dos veces a partir de una mezcla de alcohol etílico-éter dando

alcohol etílico-éter y después 4 veces a partir de alcohol etílico, dando el producto, hidrato de oxalato de 2,3-dihidro-1'-~~5~~(4-fluorobenzoil)propil/espil/benzofuran-2,3-pirrolidina~~7~~, p. de f. 93-95°C.

5 Análisis: Calculado para $C_{21}H_{22}FNO_2 \cdot (CO_2H)_2 \cdot H_2O$: C 61,73%;
H 5,85%; N 3,13%
Encontrado: C 61,96%; H 5,48%;
N 3,02%

10 Ejemplo 3

A. Una muestra de bromuro de 4-cloro-2-fluorobencilo se convierte en su reactivo de Grignard, que se hace reaccionar con N-bencil-4-piperidona para dar 1-bencil-4-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-piperidinol. Lo anterior se efectúa de un modo concordante con el procedimiento del Ejemplo 2A. Este producto se destila a 175-180°C/0,18 mm, para dar un aceite naranja que se convierte, en éter, en su sal de cloruro de hidrógeno. La sal se recristaliza cuatro veces a partir de una mezcla de alcohol etílico-éter dando la sal purificada, p. de f. 211,5-213°C.

15

20

B. Una disolución de 8,3 g de 1-bencil-4-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-piperidinol en 75 ml de benceno se añade gota a gota a una suspensión agitada, a temperatura ambiente, de 1,5 g de hidruro de sodio (dispersión en aceite al 50%) en 100 ml de benceno. Una vez terminada

25

la adición, la mezcla de reacción se lleva a reflujo antes de añadir 35 ml de dimetilformamida. Después, la mezcla de reacción se somete sucesivamente a reflujo durante 15 minutos, a enfriamiento a temperatura ambiente, y dilución por adición gota a gota de 100 ml de agua. La mezcla de reacción se vierte en 1 litro de agua de hielo y se somete a extracción tres veces con éter. Los extractos en éter reunidos se someten sucesivamente a lavado con una disolución saturada de cloruro de sodio, secado y eliminación posterior del éter a presión reducida, lo que deja un aceite. El aceite se hierve en hexano y el hexano se separa, dejando un aceite amarillo que se solidifica por reposo. El aceite se disuelve en éter y se convierte en un sal de cloruro de hidrógeno. La sal se recristaliza tres veces a partir de una mezcla de alcohol etílico-éter, dando el producto, clorhidrato de 2,3-dihidro-1'-bencil-6-cloroespiro[benzofuran-2,4'-piperidina], p. de f. 257-259°C.

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{20}ClNO.HCl$: C 65,15%; H 6,04%; N 4,00%; Cl 20,24%
 Encontrado: C 65,01%; H 6,07%; N 4,05%; Cl 20,11%.

C. Una disolución agitada de 6,1 g de 2,3-dihidro-1'-bencil-6-cloroespiro[benzofuran-2,4'-piperidina], base libre de B, y 2,5 g de cloroformiato de etilo en 150 ml

de benceno, se somete a reflujo durante 18 horas. Después, la disolución se deja primero enfriar a temperatura ambiente y después se lava con agua, con disolución saturada de bicarbonato de sodio, con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se seca y se concentra hasta sequedad dejando un aceite oscuro. El aceite se toma en una mezcla de 50 ml de una disolución de hidróxido de potasio al 50% y 100 ml de alcohol etílico, y esta mezcla se somete a reflujo 18 horas y después se deja enfriar a temperatura ambiente y después se elimina el alcohol etílico a presión reducida. La suspensión acuosa que queda se extrae con éter y los extractos en éter reunidos se lavan con ácido clorhídrico 3N. El producto de lavado ácido se basifica con hidróxido de sodio 6N, y la disolución basificada se somete a extracción con éter. Los extractos en éter reunidos se secan y después se concentran hasta sequedad, lo que deja un sólido blanquecino. El sólido se disuelve en éter, y se convierte en su sal de cloruro de hidrógeno, que se recristaliza dos veces a partir de alcohol etílico dando el producto, clorhidrato de 2,3-dihidro-6-cloroespiro[benzofuran-2,4'-piperidina], p. de f. 281-288°C.

Análisis: Calculado para $C_{12}H_{14}ClNO.HCl$: C 55,40%; H 5,81%;

N 5,38%; Cl 27,26%

Encontrado : C 55,21%; H 5,86%;

N 5,38%; Cl 27,07%.

D. Una mezcla de 2,7 g de 2,3-dihidro-5-cloro-
espiro[benzofuran-2,4'-piperidina], base libre de C, 1,5
g de carbonato de potasio, unos granos de yoduro de po-
tasio, y 3,5 g de cetal de γ -cloro-p-fluorobutiropfenona
5 etilenglicol en 100 ml de alcohol n-butílico, se somete
a reflujo durante 24 horas. Después, la disolución de
reacción se deja enfriar y después se filtra. La disolu-
ción filtrada se evapora hasta sequedad, dejando un scei-
te oscuro, que se disuelve en 100 ml de alcohol metílico
10 y 50 ml de ácido clorhídrico 3N, y después esta disolu-
ción se agita 18 horas. La mezcla de reacción se basifi-
ca con una disolución de hidróxido de sodio 6N y después
se extree con acetato de etilo. Los extractos en aceta-
to de etilo se someten sucesivamente a lavado con salmue-
ra, secado y evaporación hasta sequedad, dejando un scei-
15 te que solidifica por reposo formando un sólido color
ente. El sólido se purifica sobre una columna de gel de
sílice con eluyente de cloroformo con 2% de alcohol me-
tílico. El sólido cromatografiado se disuelve en éter
20 y se convierte en su sal de ácido clorhídrico, que es
un precipitado blanco. La sal se recristaliza dos ve-
ces a partir de una mezcla de alcohol etílico-éter dan-
do el producto, clorhidrato de 2,3-dihidro-1'- β -(4-fluo-
robenzoil)propil-6-cloro-espiro[benzofuran-2,4'-piperidi-
na], p. de f. 253-255°C.

Análisis: Calculado para $C_{22}H_{23}ClFNO_2.HCl$: C 62,27%;
H 5,70%; N 3,30%

Encontrado : C 62,23%; H 5,78%; N 3,38%.

Ejemplo 4

5
A. Una muestra de bromuro de 5-cloro-2-fluoro-
bencilo se convierte en su reactivo de Grignard, que se
hace reaccionar con N-bencil-4-piperidone dando l-bencil-
-4-(5-cloro-2-fluorobencil)-4-piperidinol. Lo anterior
10 se efectúa de modo concordante con el procedimiento del
Ejemplo 2A. Este producto se destila a 210°C/0,15 mm dan-
do un aceite naranja. El aceite se disuelve en éter y se
convierte en su sal de clorhidrato, que se recristaliza
tres veces a partir de una mezcla de alcohol etílico-éter
15 dando el producto, clorhidrato de l-bencil-4-(5-cloro-2-
fluorobencil)-4-piperidinol, p. de f. 217-219°C.

20 B. Una muestra de l-bencil-4-(5-cloro-2-fluoro-
bencil)-4-piperidinol, base libre de A, se trata de un mo-
do concordante con el Ejemplo 38, dando la sal, clorhidra-
to de 2,3-dihidro-1'-bencil-5-cloro benzofuran-2,4'-
piperidina 7.

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{20}ClNO.HCl$: C 65,15%;

H 6,04%; N 4,00%; Cl 20,24%

Encontrado: C 65,21%; H 6,11%; N 3,98%;

Cl 20,08%

25

C. Una muestra de 2,3-dihidro-1'-bencil-5-cloro-
 roespiro[benzofuran-2,4'-piperidina], base libre del Ejem-
 plo B, se trata de modo condordante con el procedimiento
 del Ejemplo 3C, dando el producto, clorhidrato de 2,3-di-
 hidro-5-cloroespiro[benzofuran-2,4'-piperidina], p. de f.
 217-218°C. Este producto se obtiene después de tres re-
 cristalizaciones, dos a partir de alcohol etílico y des-
 pués una a partir de una mezcla de alcohol etílico-éter.
 Análisis: Calculado para $C_{14}H_{14}ClNO_4 \cdot HCl$: C 55,40%;

H 5,81%; N 5,38%; Cl 27,26%

Encontrado : C 55,53%; H 5,84%; N 5,40%;

Cl 27,11%

D. Una mezcla agitada de 7,0 g de 2,3-dihidro-
 -5-cloroespiro[benzofuran-2,4'-piperidina], base libre de
 C, 10 g de carbonato de potasio, y 8,9 g de cetal de
 gamma-cloro-p-fluorobutiropfenone etilenglicol en 250 ml
 de alcohol n-butílico, se trata y se somete al procedi-
 miento de manipulación del Ejemplo 3 para dar el producto,
 clorhidrato de 2,3-dihidro-1'-[3-(4-fluorobenzoil)propil]-
 -5-cloroespiro[benzofuran-2,4'-piperidina], p. de f.
 241-243°C.

Análisis: Calculado para $C_{22}H_{23}ClFNO_2 \cdot HCl$: C 62,27%;

H 5,70%; N 3,30%; Cl 16,71%

Encontrado : C 62,46%; H 5,72%; N 3,32%;

Cl 16,91%

Ejemplo 5

5 A. 3 ml de cloruro de acetilo en 10 ml de cloroformo se añaden gota a gota a una suspensión agitada de 6,0 g de 2,3-dihidroespiro[benzofuran-2,4'-piperidina],
Ejemplo 10, y 14,0 g de bicarbonato de sodio en 75 ml de cloroformo. Una vez determinada la adición, la mezcla de reacción se somete sucesivamente a agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, filtración, lavado sucesivo con agua, ácido clorhídrico diluido y una disolución saturada de cloruro de sodio, a secado y a separación del disolvente a presión reducida, lo que deja un residuo que solidifica por reposo. El sólido se recristaliza dos veces de hexano dando el producto, 2,3-dihidro-1'-acetilspiro[benzofuran-2,4'-piperidina], p. de f. 94-97°C.

15 Análisis: Calculado para $C_{14}H_{17}NO_2$: C 72,70%; H 7,41%;

N 6,05%

Encontrado : C 72,85%; H 7,47%;

N 6,08%.

20 B. 3,8 g de ácido nítrico (peso espec. 1,42) en 30 ml de ácido acético glacial se añaden gota a gota a una disolución agitada de 4,7 g de 2,3-dihidro-1'-acetilspiro[benzofuran-2,4'-piperidina] en 65 ml de ácido acético glacial. Una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se calienta lentamente a 100°C durante un período de 2 horas, y después se enfría y se vierte en 500

25

5 ml de agua. La mezcla diluida se somete a extracción con cloroformo, y los extractos en cloroformo se lavan sucesivamente con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se secan. El cloroformo se separa a presión reducida. El residuo se tritura con éter formándose un precipitado naranja, que se recoge y se recristaliza primero a partir de una mezcla de alcohol etílico-éter y después a partir de alcohol etílico para dar el producto, 2,3-dihidro-1'-acetil-5-nitroespiro[benzofuran-2,4'-piperidina], p. de f. 149-150°C.

10 Análisis: Calculado para $C_{14}H_{16}N_2O_2$: C 60,86%; H 5,84%;
N 10,14%

15 Encontrado: C 60,83%; H 5,82%;
N 10,14%

20 C. Una disolución de 3,4 g de 2,3-dihidro-1'-acetil-5-nitroespiro[benzofuran-2,4'-piperidina] en 150 ml de ácido clorhídrico 6N se somete a reflujo durante 45 horas y después se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, y sucesivamente, la mezcla de reacción se extrae una vez con éter, se basifica con hidróxido de sodio 6N y se extrae tres veces con éter. Los extractos en éter reunidos se secan y el disolvente se separa, dejando un residuo amarillo. El residuo se disuelve en éter

25 y se convierte en su sal de cloruro de hidrógeno. La sal

se recoge, se seca y finalmente se recristaliza dos veces a partir de alcohol etílico, dando el producto, clorhidrato de 2,3-dihidro-5-nitrospiro[benzofuran-2,4'-piperidina], p. de f. 265-266°C.

5 Análisis: Calculado para $C_{12}H_{14}N_2O_3 \cdot HCl$: C 53,24%; H 5,59%;
N 10,35%
Encontrado: C 53,36%; H 5,77%;
N 10,28%.

10 D. Una suspensión agitada de 5,2 g de 2,3-dihidro-5-nitrospiro[benzofuran-2,4'-piperidina], base libre de C, 7,0 g de carbonato de potasio, unos granos de yoduro de potasio y 6,2 g de cetal de γ -cloro-p-fluorobutirofenona etileno en 200 ml de alcohol n-butílico se somete a reflujo 24 horas. Después, la mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y después se filtra. El filtrado se evapora hasta sequedad, dejando un aceite pardo.

15 El aceite se disuelve en 200 ml de alcohol metílico y 100 ml de ácido clorhídrico 3N, y esta disolución se agita 18 horas a temperatura ambiente y después se basifica con

20 hidróxido de sodio 6N. La mezcla alcalina se somete a extracción con acetato de etilo y los extractos en acetato de etilo se someten sucesivamente a secado y evaporación hasta sequedad, dejando aceite. El aceite de cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con cloroformo,

25 lo que conduce a un sólido. El sólido se disuelve en éter

y se convierte en su sal de ácido clorhídrico, que es un precipitado blanco. El precipitado se recristaliza dos veces a partir de alcohol etílico dando el producto, clorhidrato de 2,3-dihidro-1'-[3-(4-fluorobenzoyl)propil]-5-nitroespiro[benzofuran-2,4'-piperidina], p. de f. 245-247°C.

Análisis: Calculado para $C_{22}H_{23}FN_2O_4 \cdot HCl$: C 60,76%;

H 5,56%; N 6,44%

Encontrado: C 60,95%; H 5,61%;

N 6,45%

Los demás compuestos de la invención pueden prepararse de un modo concordante con los ejemplos anteriores.

15

20

25

1

REIVINDICACIONES

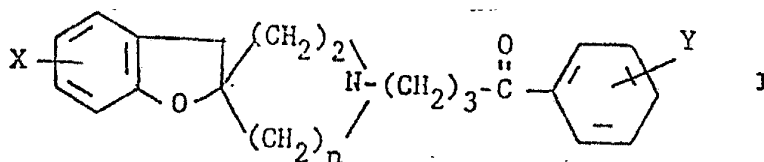
5

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 método de preparar nuevas N-[3-(4-fluorobenzoyl)propil]espiro[2,3]-dihidrobencofuran-piperidinas y -pirrolidinas de fórmula

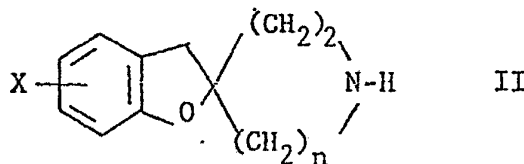
15



20

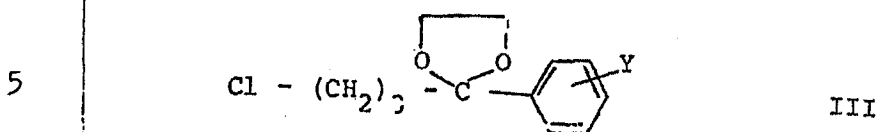
o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable de adición de ácido, donde X es hidrógeno, nitro, amino, halógeno, metoxi o hidroxilo, Y es nitro, amino, halógeno, metoxi o hidroxilo y n es el número entero 1 ó 2, que comprende a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

25



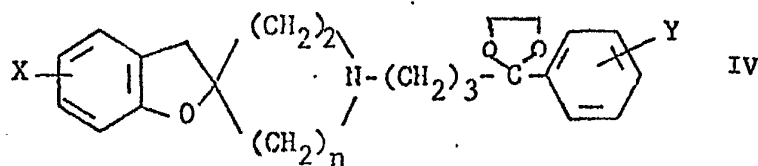
16049

1 donde X y n son como se han definido en la fórmula I, con
un cetal de γ -clorobutirofenona-etilenglicol de fórmula



donde Y es como se ha definido en la fórmula I, en un di-
solvente, para dar un compuesto de fórmula

10



15 b) someter este compuesto a hidrólisis, y c) opcionalmente,
desmetilar un compuesto de fórmula I en que X ó Y, o ambos,
son metoxi, por cualquier método conveniente conocido en
la técnica, para producir el correspondiente compuesto de
fórmula I en el que X o Y, o ambos, son hidroxilo.

20

2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en
el que la reacción con γ -clorobutirofenona se efectúa a
una temperatura de desde 25°C a la de reflujo de la mezcla
de reacción, en presencia de un eliminador de ácidos.

25

3ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en
el que la hidrólisis se efectúa con un ácido fuerte en un

1 disolvente a temperatura ambiente.

4^a.- Un método según la reivindicación 1^a, en el que la desmetilación se efectúa con ácido bromhídrico a reflujo.

5 5^a.- "UN METODO DE PREPARAR NUEVAS N-3-(4--FLUOROBENZOIL)PROPIL7ESPIRO7DIHIDROBENZOFURAN-PIPERIDINAS y -PIRROLIDINAS7".

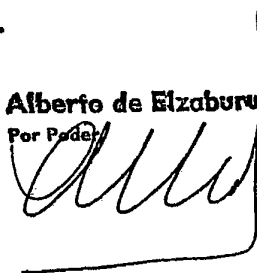
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de treinta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23. ABR. 1979

15 P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder



20

25

16049

JL/.