

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	12
21	48457	10 A1
22	FECHA DE PRESENTACION	
	20 SET. 1978	

PATENTE DE INVENCION

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

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
888.089	20 de Marzo de 1.978	EE. UU. de America

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D405/14//A61K31/335,31/44	

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE N-OXACICLIL-ALQUIL-PIPERIDIL-DIAZA.

71 SOLICITANTE (ES)
CIBA-GEIGY, AG.

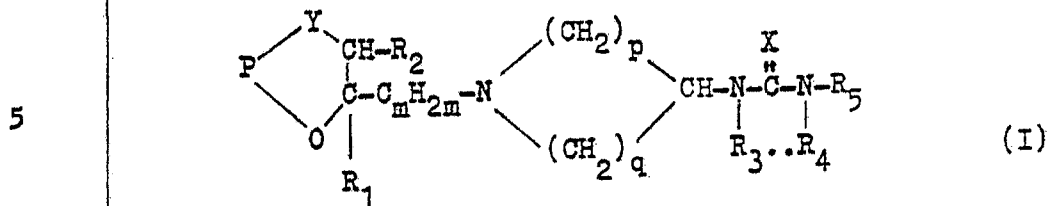
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Klybeckstrasse 141, 4002 Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)
Dr. Charles Ferdinand Huebner.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. José Miguel Gómez Acebo y Pombo.

La invención se refiere a nuevos compuestos de N-oxa-
ciclil-alquil-piperidin-diaza de fórmula general I



10 donde Ph significa 1,2-fenileno insustituido, ó 1,2-fenileno
que está sustituido por 1 a 3 sustituyentes iguales o diferen-
tes del grupo compuesto de alquilo inferior, alcoxi inferior,
15 alquilendioxi inferior, halógeno ó trifluormetilo, cada uno
de los símbolos R_1 y R_2 significa hidrógeno ó alquilo inferior,
cada uno de los símbolos R_3 y R_4 significa hidrógeno ó alquilo
inferior ó ($R_3 + R_4$) está por Ph ó alquileo inferior, que se-
para los dos átomos de nitrógeno por 2 hasta 3 átomos de car-
20 bono, R_5 significa hidrógeno, alquilo inferior ó HPh, X signi-
fica oxo, tioxo, imino ó alquilo inferior-imino, Y significa
epoxi, epitio ó sulfinilo, m está por un número entero de 1
hasta 7, cada uno de los símbolos p y q significa un número en-
25 tero de 1 hasta 3, donde (p + q) es el número 4, así como las
sales de adición de ácido, especialmente las sales de adición
de ácido terapéuticamente utilizables de estos compuestos.

Un resto 1,2-fenileno pH está preferentemente insus-
tituido ó monosustituido y sus como máximos tres sustituyentes
25 están ilustrados por los siguientes grupos: alquilo inferior,
por ejemplo, metilo, etilo, n- ó i-propilo ó -butilo; alcoxi
inferior, por ejemplo, metoxi, etoxi, n- ó i-propoxi ó -butoxi,
alquilendioxi inferior, por ejemplo, metilendioxi, 1,1- ó 1,2-
etilendioxi, halógeno, por ejemplo, fluor, cloro ó bromo ó
30 trifluormetilo.

Cada uno de los símbolos R_1 hasta R_5 significa preferentemente hidrógeno, pero también alquilo inferior, especialmente metilo ó uno de los demás restos de alquilo inferior arriba mencionados. El símbolo R_5 puede estar también por fenilo, que puede estar insustituido ó sustituido, siendo los sustituyentes aquellos de un resto H-Ph. Los símbolos R_3 y R_4 pueden representar juntos también el resto Ph ó estar por alquileo inferior que separa dos átomos de nitrógeno especialmente por dos ó tres átomos de carbono, por ejemplo, por 1,2-etileno, 1,2- ó 1,3-propileno, 1,2-, 1,3- ó 2,3-butileno. El símbolo X es preferentemente oxo, pero también tioxo, imino ó alquilo inferior-imino e Y significa preferentemente epoxi, pero también epitio ó sulfinilo. De los números enteros mencionados m es preferentemente 1 hasta 4 y C_mH_{2m} significa preferentemente metileno, 1,1- ó 1,2-etileno, 1,2- ó 1,2-propileno, 1,2-, 1,3- ó 1,4-butileno y cada uno de los símbolos p y q está preferentemente por 2.

Todos los compuestos básicos de fórmula general I se pueden presentar en forma de sus sales de adición de ácido, especialmente sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables que, por ejemplo, están derivadas de los ácidos mencionados más abajo.

La expresión "inferior" define en los restos o compuestos mencionados más arriba o a continuación aquellos con un máximo de 7, preferentemente 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono.

Los compuestos de la invención muestran valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, efectos estimulantes y antidepresivos. Estos se pueden demostrar en ensayos con animales, preferentemente en mamíferos, tales como ratas o monos,

como objetos de ensayo. Los compuestos de la invención se les pueden administrar por vía enteral, por ejemplo, oral, ó parenteral, por ejemplo subcutánea, intraperitoneal ó intravenosamente, por ejemplo, en forma de soluciones acuosas o suspensiones conteniendo fécula. La dosis empleada puede encontrarse en un margen de aproximadamente entre 0,1 y 100 mg/kg/día, con preferencia aproximadamente 1 y 50 mg/kg/día, en especial aproximadamente 5 y 25 mg/kg/día. Los efectos estimulantes y antidepresivos se pueden observar, por ejemplo, en ratas albino masculino. Los animales tienen libre acceso al pienso y al agua, con excepción de la duración del ensayo. Las comprobaciones del comportamiento de los animales se realiza en cámaras acondicionadas aisladas contra el sonido, normalizadas que contienen una palanca de conexión. Según el ensayo se exponen las ratas a través de la rejilla del fondo de la cámara a shocks eléctrico. La palanca está conectada a un dispositivo programado que regula la sección de los shocks eléctricos. Se registra el número de las actuaciones de la palanca y el número de los shocks sufridos. Las ratas se entrenan previamente para evitar estos impulsos eléctricos mediante actuación el pulsador. Después se gradua el aparato de manera que cada actuación de la palanca desplaze la iniciación del shock en 30 segundos. Si el animal se olvida de actuar la palanca dentro de éste intervalo de tiempo se ceden cada 15 segundos cortos shocks eléctricos hasta que el animal vuelve a actuar la palanca. Antes de cada período de ensayo se mantienen las ratas para calentarlas, durante 15 minutos en la cámara de ensayos. Durante este tiempo no se registra el número de las actuaciones de la palanca. Directamente después de este período se administran los compuestos de ensayo bien en solución salina o en una suspensión al 35% de fécula de maíz en polietil-

lenglicol-400 acuoso al 5%, que contiene por 10 cc una gota de monooleato de polietilenglicol-20-sorbitano, bien por vía oral o intraperitoneal. Así aumenta significamente, por ejemplo, la 1-I-2- (1,4-benzodioxan-2-il) -etil 7-4-piperidil 7-2-imidazolidinona, especialmente su forma levogiro, por ejemplo, el (S)-hidrobromuro ó -fumarato, representantes típicos de los compuestos de fórmula I, la reacción para evitar el shock por la rata. La sustancia activa se administra intraperitonealmente bajando la dosis a 2,5 mg/kg/día. El incremento determinado en la reacción para evitar el shock se puede comparar ventajosamente con aquel que provoca una dosis de 5 mg/kg/día de metilfenidato (un estimulante clásico) en administración intraperitoneal.

Este compuesto según la presente invención muestra un mecanismo de eficacia único. Evidentemente no es un inhibidor de la recepción de aminas biógenas, ningún bloqueador α -noradrenergético presináptico como la mianserina ni un estimulante similar a la anfetamina que crea ávito. Además no posee ningún efecto anticolinérgico ni antihistamínico, es decir, el compuesto está libre de estos efectos secundarios usuales que se presentan en los antidepresivos conocidos.

En otro ensayo se entrenan monos (squirrel monkeys) a pulsar la palanca en una jaula de Skinner de éstas para evitar el shock eléctrico que pasa a los pies a través de la rejilla del fondo. Cada actuación del pulsador desplaza el shock eléctrico en 20 segundos. Si en el transcurso de 20 minutos el mono no acciona el pulsador sufre cada 20 minutos un breve shock (0,5 segundos) cada 20 segundos hasta que vuelva a actuar el pulsador. Bajo condiciones de control actúan los monos la palanca con una velocidad relativamente constante, de mane-

ra que rara vez reciben más de 6 shocks durante un período de
 ensayo de 4 horas. Se determina el número de las reacciones evi-
 tadoras así como el número de los shock recibidos. En adminis-
 tración oral en solución acuosa al 0,9% de sal común produce el
 5 hidrobromuro ó el fumarato mencionado unas variaciones positi-
 vas, tanto en la medida de las reacciones evitadoras como tam-
 bién en el número de los shock sufridos. La sustancia activa
 se administra en dosis bajas hasta 2,5 mg/kg/día. La comproba-
 ción para obtener valores de control se efectúa empleando solu-
 10 ción de sal común sola, un día antes de la comprobación de las
 sustancias activas.

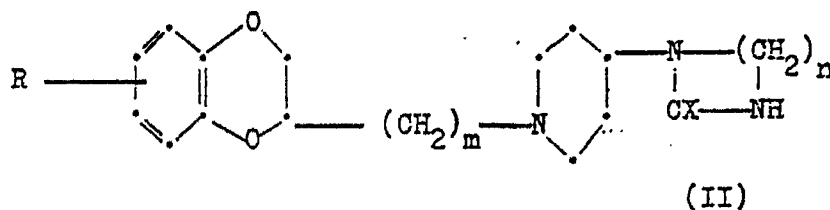
Los compuestos de la invención son, por lo tanto, va-
 liosos psicoestimulantes, por ejemplo, en el tratamiento y ma-
 nipulación de depresiones ó ligeras perturbaciones en las fun-
 15 ciones cerebrales. Los nuevos compuestos se pueden emplear, ade-
 más, como productos intermedios para la obtención de otros com-
 puestos valiosos, especialmente de eficacia farmacológica.

Compuestos preferentes son aquellos de fórmula gene-
 ral I donde Ph significa 1,2-fenileno insustituido ó monosusti-
 20 tuido por alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilendioxi in-
 ferior, halógeno ó trifluormetilo, cada uno de los símbolos R_1
 y R_2 significa hidrógeno ó alquilo inferior, cada uno de los
 símbolos R_3 y R_4 significa hidrógeno ó alquilo inferior, ó ($R_3 +$
 R_4 significa el resto Ph ó alquilenio inferior que separa los dos
 25 átomos de nitrógeno por dos ó tres átomos de carbono, el símbo-
 lo R_5 significa hidrógeno, alquilo inferior ó HPh, X significa
 oxo, tioxo, imino ó alquilo inferior-imino, Y significa epoxi,
 epitio ó sulfinilo, m representa un número entero de 1 hasta 4,
 cada uno de los símbolos p y q es un número entero de 1 hasta 3,
 30 donde (p + q) es el número 4, y las sales de adición de ácido

terapéuticamente utilizables de estos compuestos.

Preferentemente además los compuestos de fórmula general I, donde Ph significa 1,2-fenileno insustituido ó monosustituido por alquilo ó alcoxi, en cada caso con como máximo 4 átomos de carbono, halógeno ó trifluormetilo, cada uno de los símbolos R_1 , R_2 y R_5 significa hidrógeno ó alquilo con un máximo de 4 átomos de carbono, cada uno de los símbolos R_3 y R_4 significan hidrógeno, ó $(R_3 + R_4)$ significan alquileo con 2 hasta 4 átomos de carbono que separa los dos átomos de nitrógeno por 2 ó 3 átomos de carbono, X significa oxo, tioxo, ó imino, Y significa epoxi ó epitio, m está por un número entero de 1 hasta 4, cada uno de los símbolos p y q representa 2, y las sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables de estos compuestos.

San de destacar especialmente los compuestos de fórmula general II



donde R significa hidrógeno, alquilo ó alcoxi, en cada caso con un máximo de 4 átomos de carbono, halógeno ó trifluormetilo, m es un número entero de 1 hasta 4, n representa el número entero 2 ó 3, y X es oxo, tioxo ó imino, y las sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables de estos compuestos.

Los compuestos de la presente invención se obtienen según métodos en sí conocidos, reduciendo un compuesto de fórmula general III

Finalmente se pueden obtener los compuestos de la invención en forma de bases libres o como sales. Una base libre obtenida se puede transformar en la correspondiente sal de adición de ácido, preferentemente con ácidos que dan sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables, o con intercambiadores de aniones. Las sales obtenidas se pueden transformar en las correspondientes bases libres, por ejemplo, por tratamiento con una base más fuerte, tal como con un hidróxido de metal ó un hidróxido amónico, una sal básica ó un intercambiador de cationes, por ejemplo, con un hidróxido ó carbonato de metal alcalino. Los ácidos, que dan sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables son, por ejemplo, los ácidos inorgánicos tales como los hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico ó ácido bromhídrico, ó el ácido sulfúrico, fosfórico, nítrico ó perclórico; ó los ácidos orgánicos, tales como los ácidos carboxílicos ó sulfónicos alifáticos ó aromáticos, por ejemplo, los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, maléico, fumárico, hidroximaléico, pirúvico, fenilacético, benzóico, 4-aminobenzóico, antranílico, 4-hidroxibenzóico, salicílico, 4-aminosalicílico, pamóico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, halógenobenceno sulfónico, toluenosulfónico, naftalensulfónico, sulfanílico ó ciclohexilsulfamínico; ó el ácido ascórbico. Estas y otras sales, por ejemplo, los picratos, se pueden emplear también para la purificación de las bases libres. Las bases se transforman en sus sales, las sales se separan y las bases se liberan de las sales.

Debido a las estrechas relaciones entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán

en lo anterior y a continuación bajo los compuestos libres y las sales, según sentido y finalidad, en caso dado también las correspondientes sales o bien compuestos libres.

5 Los productos de partida son conocidos ó, de ser nuevos se pueden obtener según métodos en sí conocidos, por ejemplo, los descritos en los ejemplos.

10 Los compuestos de fórmula III se pueden obtener partiendo de los ácidos 1,4-benzodioxan-2-il-alcálinos. Estos ácidos se transforman primeramente en sus haluros, anhídricos mixtos ó amidas del imidazol y después se hacen reaccionar con piperidinas correspondientes.

15 Los productos de partida y los productos finales de fórmulas I hasta III, que son mezclas de isómeros, se pueden separar en los distintos isómeros según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por destilación fraccionada, cristalización y/o cromatografía. Los productos racémicos se pueden separar en los antípodas ópticos, por ejemplo, en la separación de sus sales diastereómeras, por ejemplo, por cristalización fraccionada de los d- ó l-tartrátros.

20 Las reacciones arriba mencionadas se realizan según métodos conocidos en presencia o bajo ausencia de diluyentes, preferentemente en aquellos que son inertes con respecto a los reactantes y los disuelvan, catalizadores, agentes de condensación y neutralización y/o en una atmósfera inerte bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o a temperaturas más elevadas, preferentemente en el punto de ebullición del disolvente empleado, a presión normal o más elevada.

25 La invención se refiere así mismo a las modificaciones del presente procedimiento según las cuales se emplea como producto de partida un producto intermedio obtenible en cual-

30

5 quier etapa del procedimiento y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, ó según la cual un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o donde un producto de partida se emplea en forma de una sal o de un antípoda ópticamente puro.

En el procedimiento de la presente invención se emplean preferentemente aquellos productos de partida que conducen a los compuestos descritos al principio como especialmente valiosos, especialmente a aquellos de fórmula II.

10 Los compuestos farmacológicamente utilizables de la presente invención se pueden emplear para la obtención de preparados farmacéuticos que contengan una cantidad eficaz de la sustancia activa junto o en mezcla con excipientes que sean adecuados para la administración enteral o parenteral. Preferentemente se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que contengan la sustancia activa junto con un diluyente, por ejemplo, lactosa, dextrosa, azúcar de caña, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina, un lubricante, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido esteárico ó sales del mismo, tales como estearato de 15 magnesio ó de calcio, y/o polietilenglicol; las tabletas contienen asimismo aglutinante, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, pasta de fécula, gelatina, traganta, celulosa metflica, celulosa carboximetflica sódica y/o polivinilpirrolidona, y, si se desea, agentes de disgregación, por ejemplo, féculas, 25 agar, ácido algínico ó una sal del mismo, tal como alginato sódico, enzimas de los aglutinantes y/o mezclas efervescentes, o agentes de adsorción, colorantes, sazonantes, y edulcorantes. Los preparados inyectables son preferentemente soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios en primer lugar emulsiones o suspensiones grasas. Los preparados farmacoló-

30

gicos deben estar esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, de estabilización, de humectación y/o de emulsión, facilitadores de la solubilidad, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los preparados farmacéuticos que, si se desea, pueden contener ulteriores sustancias farmacológicamente valiosas, se preparan en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, granulación ó grageado, y contienen desde aproximadamente un 0,1% hasta aproximadamente un 75%, en especial desde un 1% hasta un 50% de sustancia activa.

Los ejemplos a continuación sirven para ilustrar la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados y las indicaciones sobre partes se refieren a partes en peso. Si no define de otra manera la evaporación de los disolventes se efectúa bajo presión reducida, por ejemplo, entre aproximadamente 15 y 100 mm Hg.

EJEMPLO 1.-

Una solución de 4 g de 1-[1-[2-(1,4-benzodioxan-2-il)-acetil]-4-piperidil]-2-imidazolidinona en 50 cc de tetrahidrofurano se agrega a 25^o a una suspensión de 1 g de hidruro de litio-aluminio en 100 cc de tetrahidrofurano, bajo agitación y enfriamiento. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche y se descompone con 10 cc de acetato de etilo, 1 cc de agua, 2 cc de una solución acuosa al 15% de hidróxido sódico y 3 cc de agua. La mezcla se filtra, el filtrado se evapora y el residuo se disuelve en 25 cc de isopropanol caliente. La solución se mezcla con 1,35 g de ácido fumárico en 25 cc de isopropanol caliente y después de enfriar se separa el precipitado obtenido. Se obtiene el fumarato de la 1-[1-[2-(1,4-benzodioxan-2-il)-etil]-4-piperidil]-2-imidazolidi-

nona, que funde a 210-213°. $[\alpha]_D = -30^\circ$ (metanol).

En igual forma se obtiene también la sal dextrogiro, que funde a 210-213°. $[\alpha]_D = +30,8^\circ$ (metanol).

El producto de partida se obtiene como sigue: 19,4 g de ácido 1,4-benzodioxan-2-il-acético y 12,1 g de d- α -metil-bencilamina se disuelven en 100 cc de isopropanol caliente. La solución se deja reposar durante la noche, la sal obtenida se separa por filtración y se recristaliza 5 veces en isopropanol. Los ensayos demuestran de que ésto es suficiente para la separación óptica del ácido mencionado. El ácido se libera con ácido clorhídrico diluido, la mezcla se extrae con dietiléter y el extracto se evapora. Se obtiene el ácido d-1,4-benzodioxan-2-il-acético $[\alpha]_D = +49^\circ$ (etanol).

En forma análoga, empleando la ℓ - α -metil-bencilamina, se obtiene el otro de los antípodas del ácido. $[\alpha]_D = -49^\circ$ (etanol).

Una solución de 3,4 g del ℓ -ácido mencionado en 60 cc de tetrahydrofurano se agita durante una hora con 3,4 g de carbonildiimidazol. Después se agrega una suspensión de 3,05 g de 1-(4-piperidil)-2-imidazolidinona en 20 cc de tetrahydrofurano y la mezcla se agita durante la noche. Se evapora, el residuo se disuelve en acetato de etilo, la solución se lava con ácido clorhídrico 1-n y solución acuosa al 5% de hidróxido sódico, se seca y evapora. Se obtiene la 1-[1-[2-(ℓ -1,4-benzodioxan-2-il)-acetil]-4-piperidil]-2-imidazolidinona.

EJEMPLO 2.-

Según el método descrito en el ejemplo anterior, se preparan también los siguientes compuestos de fórmula I, partiendo de cantidades equivalentes de productos de partida correspondientes. En el compuesto de la tabla es $R_1=R_2=H$, (R_3+R_4)

= $(\text{CH}_2)_2$, $X=0$ y $p=q=2$. (La posición 2 en el resto Ph está en Y).

5

Nº	Ph	Y	m	R ₅	Sal	F° C
1	1,2-fenileno	0	1	H	HCl	250-1
2	"	0	3	H	"	280-5
3	"	0	2	fenilo	"	263-5
4	4-CH ₃ -C ₆ H ₃	0	2	H	"	245-6
5	5-CH ₃ -C ₆ H ₃	0	2	H	"	218-0
6	6-CH ₃ -C ₆ H ₃	0	2	H	"	261-1
7	1,2-fenileno	S	2	H	-	95-9

10

Los distintos productos de partida se obtienen como siguen:

15

Una mezcla de 10 g de 2-(2-tosiloxietil)-1,4-benzodioxano, 2,4 g de cianuro sódico, 4 cc de agua y 20 cc de etanol se hierven durante 48 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se recoge en agua y se extrae con éter. El extracto se seca, se evapora y 5 g del nitrilo en bruto se hierven durante 48 horas en una mezcla de 2,8 cc de ácido sulfúrico, 7,2 cc de agua y 7,2 cc de ácido acético bajo agitación y reflujo. La mezcla de reacción se vierte en agua de hielo, se extrae con dietiléter, el extracto se lava con agua y se vuelve a extraer con solución acuosa de hidrógeno carbonato sódico. La solución alcalina se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con dietiléter. El extracto se seca y evapora. 2,5 g del ácido en bruto se disuelven en 25 cc de tetrahidrofurano y la solución se trata con 3 g de carbonildiimidazol durante 30 minutos bajo agitación. La mezcla se mezcla con 2,4 g de 1-(4-piperidil)-2-imidazolidinona y se agita durante la noche. Se

20

25

30

evapora, el residuo se disuelve en acetato de etilo, la solución se lava con solución acuosa al 5% de hidróxido sódico y ácido clorhídrico al 5%, se seca y se evapora. Se obtiene la 1-
1-3-(1,4-benzodioxan-2-il)-propionil-7-4-piperidil-7-2-imidazolidinona.

Una solución agitada, hirviendo bajo reflujo, de 75 g de 2-hidroxi-tiofenol en 660 cc de acetona se mezcla primeramente con 42 g de carbonato potásico y después gota a gota con una solución de 33,5 g de nitrilo de ácido 3,4-dibromobutírico en 50 cc de acetona. La mezcla se hierve durante 30 minutos bajo reflujo y después se efectúa una segunda, tercera y cuarta adición de 42 g de carbonato potásico y 33,5 g de nitrilo de ácido 3,4-dibromobutírico. La mezcla de reacción se hierve durante 20 horas bajo reflujo, se enfría y se filtra. El filtrado se evapora y el residuo se destila en un aparato de tubo esférico a 185° y 0,5 mm Hg. Se obtiene el 2-(1,4-benzoxatian-2-il)-acetoni-trilo.

Una mezcla de 57 g del compuesto mencionado en último lugar, 85 cc de agua, 85 cc de ácido acético y 32,6 cc de ácido sulfúrico se hierve durante 48 horas bajo reflujo, se enfría, se vierte sobre hielo y se extrae con benceno. La fase orgánica se extrae con solución acuosa de hidrógeno carbonato sódico, la fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con dietiléter. El extracto se seca y se evapora. Se obtiene el correspondiente ácido carboxílico como un aceite. Este compuesto se hace reaccionar primeramente con carbonildiimidazol y después con 1-(4-piperidil)-2-imidazolidinona según el ejemplo 1, obteniéndose la amida deseada.

EJEMPLO 3.-

Preparación de 10.000 tabletas con un contenido cada

una de 5 mg de sustancia activa:

Componentes:

	1- $\left[\frac{1}{2} \right]$ - $\left[\frac{2}{2} \right]$ -(1,4-benzodioxan-2-il)-etil	
	piperidil $\left[\frac{7}{2} \right]$ -2-imidazolidinona	50 g
5	Lactosa	1157 g
	Fécula de maiz	75 g
	Polietilenglicol 6000	75 g
	Polvo de talco	75 g
	Estearato de magnesio	18 g
10	Agua purificada	q.s.

Procedimiento:

Todos los componentes pulverulentos se tamizan a través de una criba de 0,6 mm de ancho de malla. Después se mezcla la sustancia activa con lactosa, talco, estearato de magnesio y la mitad de la fécula en un mezclador adecuado. La otra mitad de la fécula se suspende en 40 cc de agua y la suspensión se agrega a la solución hirviendo de polietilenglicol en 150 cc de agua. La pasta obtenida se agrega a los polvos y se granula, en caso dado bajo adición de una cantidad de agua adicional. El granulado se seca durante la noche a 35°, se pasa a través de un tamiz de 1,2 mm de ancho de malla y se prensa a tabletas de 6,4 mm de diámetro, que muestran una muesca de rotura.

Preparación de 10.000 cápsulas con un contenido cada una de 2,5 mg de sustancia activa:

Componentes:

	1- $\left[\frac{1}{2} \right]$ - $\left[\frac{2}{2} \right]$ -(1,4-benzodioxan-2-il)-etil $\left[\frac{7}{4} \right]$ -	
	imidazolidinona	25 g
	Lactosa	1875 g
30	Polvo de talco	100 g

Procedimiento:

Todos los componentes pulverulentos se pasan a través de un tamiz de 0,6 mm de malla. Después se homogeniza la sustancia activa primeramente con talco y después con lactosa en un mezclador adecuado. Se llenan en una máquina de llenado cápsulas de gelatina del número 3 en cada caso con 200 mg de la mezcla obtenida.

En forma análoga se preparan también tabletas y cápsulas de gelatina dura empleando los productos de los demás ejemplos.

EJEMPLO 4.-

Una solución de 2 g de 1-[1-[2-(1,4-benzodioxan-2-il)-etil]-4-piperidil]-2-imidazolidinona en una cantidad mínima de etanol se mezcla con una solución de 0,78 g de ácido fumárico en etanol hirviendo. La mezcla se enfría a 0° y el precipitado se separa. Se obtiene el correspondiente fumarato que funde a 190°.

EJEMPLO 5.-

Una suspensión de 100 g de hidruro de litio-aluminio en 6500 cc de tetrahidrofurano se mezcla bajo agitación, a 2-6°, en porciones, en el transcurso de 100 minutos, con 450 g de d-1-[1-[2-(1,4-benzodioxan-2-il)-acetil]-4-piperidil]-2-imidazolidinona. La mezcla de reacción se agita durante 19 horas a temperatura ambiente, se vuelve a enfriar y se mezcla primeramente con 100 cc de agua en el transcurso de 100 minutos a 8-12°, después con 100 cc de solución acuosa al 15% de hidróxido sódico y 300 cc de agua. La mezcla se agita durante 30 min. bajo enfriamiento y durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se separa por filtración, el residuo se lava con 2000 cc de tetrahidrofurano y el filtrado se evapora.

Se obtiene la ℓ -1-[1]-[2]-(1,4-benzodioxan-2-il)-etil]-4-piperidil]-2-imidazolidinona, que funde a 119-122°. $[\alpha]_D^{25} = -47,3^\circ$ (c = 1, en metanol).

5 1.191 g del compuesto obtenido se disuelven en 3000 cc de etanol acuoso al 95 %, a 60°, la solución se mezcla con 120 g de carbón activo y la mezcla se agita durante 5 minutos. Esta se filtra, el residuo se lava con 200 cc de etanol al 95% y el filtrado se reúne con 441 g de ácido fumárico en 7200 cc de etanol al 95% a 60°. La suspensión obtenida se diluye con 1000 cc
10 de etanol al 95% y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtra, el residuo se lava con 500 cc de etanol al 95% y 300 cc de dietiléter anhidro. Se obtiene el fumarato de la ℓ -1-[1]-[2]-(1,4-benzodioxan-2-il)-etil]-4-piperidil]-2-imidazolidinona que funde bajo descomposición a 216°-217°. $[\alpha]_D^{25} = -31,6^\circ$. (c = 13,73 mg/cc, en agua). El producto es
15 idéntico a aquel del ejemplo 1.

El producto de partida se prepara como sigue: una solución de 1134 g de bromo en 1400 cc de acetato etilo se mezcla gota a gota, en el transcurso de 90 minutos, bajo agitación
20 a -10-0°, con 472 g de cianuro alílico. La solución obtenida del 3,4-dibromo-butironitrilo se agrega en una sola vez, bajo agitación en una atmósfera de nitrógeno, a 35°, a una solución que se ha preparado de 705 g de pirocatequina y 1987 g de carbonato potásico anhidro en 5000 cc de acetato de etilo hirviendo bajo
25 reflujo. La mezcla se hierve durante 4 horas bajo reflujo y después se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se filtra, el residuo se lava con 2000 cc de acetato de etilo y el filtrado se evapora. El residuo se destila y se recoge la fracción que hierve a 138° /1,4-131°/1,1 mm. Se obtiene el 1,4-
30 benzodioxan-2-il-acetonitrilo.

Una solución de 1647 g del compuesto mencionado en último lugar en 2760 cc de ácido acético glacial se agrega a la mezcla caliente de 858 cc de ácido sulfúrico concentrado y 2670 cc de agua y todo ello se hierve durante 17 horas bajo reflujo.

5 La mezcla se vierte en 8200 cc de agua fría, se agita durante 3 horas, se filtra y se lava con 9000 cc de agua. Se obtiene el ácido 1,4-benzodioxan-2-il-acético, que funde a 87-90°.

Una mezcla de 3374 g del compuesto mencionado en último lugar y 3500 cc de etanol anhidro se mezcla con una solución de 2105 g de ℓ - α -metil-bencilamina en 500 cc de etanol anhidro y la mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se deja reposar durante dos días a 4-5°, la sal obtenida se separa por filtración y se lava con 400 cc de etanol, 400 cc de dietiléter y 1200 cc de isopropanol. Se re-

10 cristalizan 2070 g del precipitado en 2000 cc de etanol y los cristales se lavan cada vez con 500 cc de etanol y dietiléter. Se obtiene la sal ℓ - α -metil-bencilamónica del ácido ℓ -1,4-benzodioxan-2-il-acético, que funde a 132-133°.

1827 g del compuesto mencionado en último lugar se disuelven en 10.000 cc de ácido clorhídrico 1-n bajo agitación durante 20 minutos, se agregan 6000 cc de dietiléter y se sigue agitando durante 20 minutos. La capa acuosa se separa, se extrae con 3000 cc de dietiléter, las soluciones etéricas reunidas se lavan con 1000 cc de agua, se seca y evapora. Se obtiene el ácido ℓ -1,4-benzodioxan-2-il-acético, que funde a 83-85°. $[\alpha]_D^{25} = -55,42^\circ$. (c = 12,325 mg/cc, en metanol).

15 20 25

Una mezcla de 400 g del compuesto mencionado en último lugar, 2000 cc de tolueno y 320 cc de cloruro tionílico se agita durante 3 horas a 80° y se evapora. El residuo se recoge en 500 cc de cloroformo y la solución se vuelve a evaporar.

30

Se obtiene el cloruro ℓ -1,4-benzodioxan-2-il-acetílico que funde a 60-62°.

Una solución de 434 g del compuesto mencionado en último lugar en 1000 cc de cloroformo se agrega en el transcurso de 2 horas bajo agitación a 20-23° a una mezcla de 400 g de 1-(4-piperidil)-2-imidazolidinona, 4000 cc de cloroformo y 2600 cc de solución acuosa 1-n de carbonato sódico. Después de dos horas se separa la solución orgánica y la fase acuosa se extrae con 1000 cc de cloroformo. Las soluciones orgánicas reunidas se lavan con 1000 cc de agua, se seca y se evapora. El residuo se tritura con 1000 cc de dietiléter anhidro, se filtra y el residuo se lava con otros 1000 cc de dietiléter.

Se obtiene la d-1-[1]-[2]-(ℓ -1,4-benzodioxan-2-il)-acetil]-4-piperidil]-2-imidazolidinona que funde a 161-163°. $[\alpha]_D^{25} = +5,9^\circ$ (c = 1, en cloroformo).

EJEMPLO 6.-

En forma análoga se obtienen también los siguientes compuestos:

1-[1]-[2]-(1,4-benzodioxan-2-il)-etil]-4-piperidil]-2-imidazolidinona que, después de recristalizar en isopropanol funde a 125°. Su hidrobromuro funde a 220-221° bajo descomposición (en isopropanol);

hidrocloruro de 1-[1]-[2]-(1,4-benzodioxan-2-il)-etil]-4-piperidil]-2-hexahidropirimidinona, p.f. 253-255° (en etanol);

hidrocloruro de 1-[1]-[2]-(1,4-benzodioxan-2-il)-etil]-4-piperidil]-2-benzimidazolidinona, p.f. 185-189°;

hidrocloruro de 1-[1]-[2]-(1,4-benzodioxan-2-il)-etil]-4-piperidil]-2-imidazolidintiano, p.f. 292°;

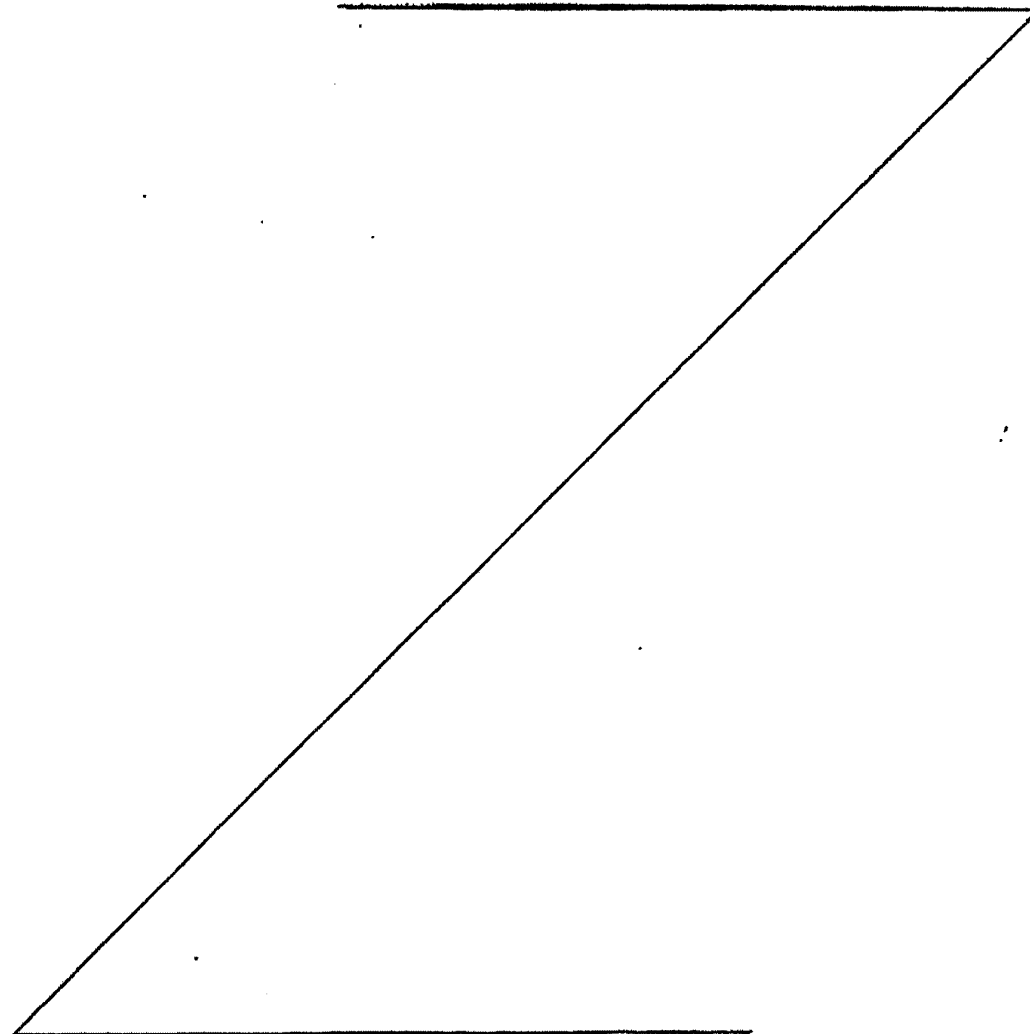
oxalato de 1-[1]-[2]-(1,4-benzodioxan-2-il)-etil]-4-piperidil]-2-iminoimidazolidina (en isopropanol-dietiléter). p.f. 215-220°

bajo descomposición;

5 1-1-2-(6,7-dicloro-1,4-benzodioxan-2-il)-etil-4-piperidil-2-imidazolidinona, p.f. 165° (en acetona); el hidrocloreto correspondiente funde a 250° (recristalizado en etanol-diétiléter) ;

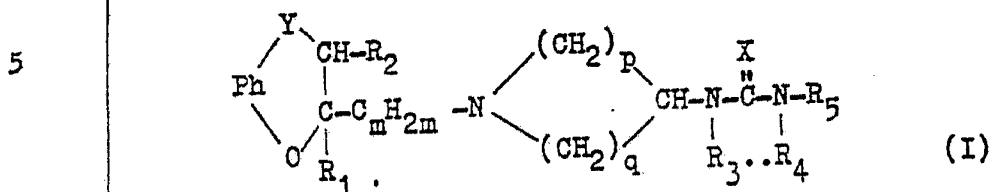
1-1-2-(4-oxo-1,4-benzoxatian-2-il)-etil-4-piperidil-2-imidazolidinona (en isopropanol), p.f. 145°.

10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

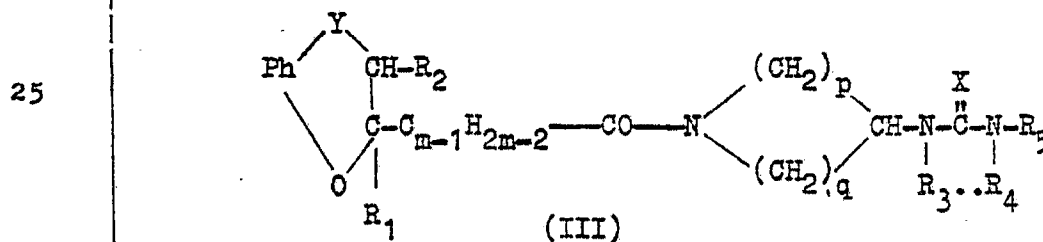


REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de compuestos de N-oxaciclil-alquil-piperidil-diaza, de fórmula general I



10 donde Ph significa 1,2-fenileno insustituido, ó 1,2-fenileno que está sustituido por 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo compuesto de alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilendioxi inferior, halógeno ó trifluorometilo, cada uno de los símbolos R_1 y R_2 significa hidrógeno ó alquilo inferior, cada uno de los símbolos R_3 y R_4 significa hidrógeno ó alquilo inferior ó ($R_3 + R_4$) está por Ph ó alquileo inferior, que se-
 15 para los dos átomos de nitrógeno por 2 hasta 3 átomos de carbono, R_5 significa hidrógeno, alquilo inferior ó HPh, significa oxo, tioxo, imino ó alquilo inferior-imino, Y significa epoxi, epitio ó sulfinilo, m está por un número entero de 1 hasta
 20 7, cada uno de los símbolos p y q significa un número entero de 1 hasta 3, donde (p+q) es el número 4, y las sales de adición de ácido de estos compuestos, caracterizado porque un compuesto de fórmula general III



30 se reduce y, si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal de adición de ácido ó una sal de adición de

ácido en el compuesto libre o en otra sal de adición de ácido, y/o si se desea, una mezcla de isómeros ó racematos obtenida se separa en los distintos isómeros o racematos, y/o, si se desea, los racematos obtenidos se disocian a los antípodas ópticos.

5

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se realiza con hidruros sencillos ó hidruros de metal ligero complejos.

10

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se emplea como producto de partida un producto intermedio obtenible en cualquier etapa arbitraria del procedimiento y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o se emplea en forma de una sal o de un antípoda ópticamente puro.

15

4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula general I indicada en la reivindicación 1, donde Ph significa 1,2-fenileno, insustituido ó monosustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilendioxi inferior, halógeno o trifluormetilo, cada uno de los símbolos R_1 y R_2 significa hidrógeno o alquilo inferior, cada uno de los símbolos R_3 y R_4 significa hidrógeno ó alquilo inferior ó $(R_3 + R_4)$ significa el resto Ph ó alquilenos inferior que separa los dos átomos de carbono, el símbolo R_5 significa hidrógeno, alquilo inferior ó HPh, X significa oxo, tioxo, imino ó alquilo inferior-imino, Y significa epoxi, epitio ó sulfinilo, m está por un número entero de 1 hasta 4, cada uno de los símbolos p y q significa un número entero de 1 hasta 3, donde $(p + q)$ es el número

20

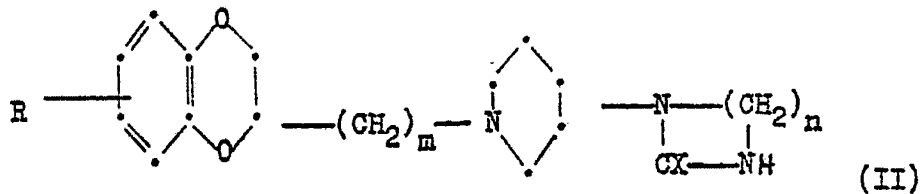
25

30

4, y sus sales de adición de ácido.

5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula I indicada en la reivindicación 1, donde Ph significa 1,2-fenileno insustituido ó monosustituido por alquilo o alcoxi, en cada caso, con un máximo de 4 átomos de carbono, halógeno o trifluormetilo, cada uno de los símbolos R_1 , R_2 y R_5 significa hidrógeno ó alquilo con un máximo de 4 átomos de carbono, cada uno de los símbolos R_3 y R_4 significa hidrógeno, ó $(R_3 + R_4)$ está por alquileno con 2 hasta 4 átomos de carbono, que separa los dos átomos de nitrógeno por 2 ó 3 átomos de carbono, X significa oxo, tioxo ó imino Y está por epoxi, ó epitio, m representa un número entero de 1 hasta 4, cada uno de los símbolos p y q significa 2 y sus sales de adición de ácido.

6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula general II



donde R significa hidrógeno, alquilo ó alcoxi, en cada caso con un máximo de 4 átomos de carbono, halógeno ó trifluormetilo, m está por un número entero de 1 hasta 4, n representa el número entero 2 ó 3 y X es oxo, tioxo, ó imino, y sus sales de adición de ácido.

7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque se prepara la 1-[1]-[2]-(1,4-benzodioxan-2-il)-etil]-4-piperidil]-2-imidazolidinona, sus d- y l antípodas y sus sales de adición de ácido.

8.- Procedimiento para la obtención de compuestos de

n-oxaciclil-alquil-piperidil-diaza, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 SET. 1979

~~CIBA-GEIGY, A.G.~~

J. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO
en p. Firmado J. Suarez DIAZ

