

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido al inventor de acuerdo
con los datos presentados en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la memoria adjunta.

19	ES	11	NUMERO	10	AI
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			484572		
			20 SET. 1978		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31) NUMERO				
	888 089		20 de Marzo de 1978		Estados Unidos.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			D07D 405/14//A61K 31/335, 31/44		

54	TITULO DE LA INVENCION
	Procedimiento para la obtención de compuestos de n-oxaciclil- alquil-piperidil-diaza.

71	SOLICITANTE (S)
	Ciba-Geigy, Ag.

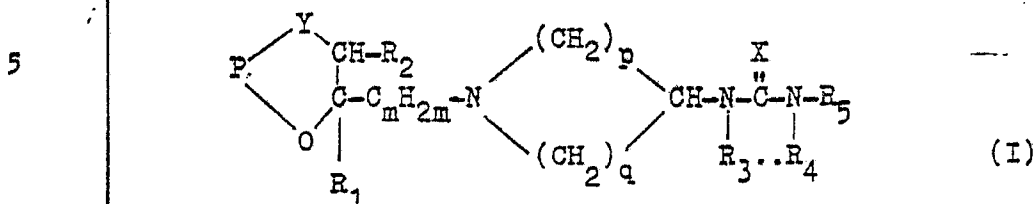
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Klybeckstrasse 141, 4002 Basilea. Suiza.

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Charles Ferdinand Huebner.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La invención se refiere a nuevos compuestos de N-oxaciclilil-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 diferentes del grupo compuesto de alquili 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 o alquilo inferior ó $(R_3 + R_4)$ está por Ph o alquileno inferior, que separa los dos átomos de nitrógeno por 2 hasta 3 átomos de carbono, R_5 significa hidrógeno, alquilo inferior ó HPh, X significa oxo, tioxo, imino o alquili inferior-imino, Y significa epoxi, epitio o sulfinilo, m está por un número entero de 1 hasta 7, cada uno de los símbolos p y q significa un número entero 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.

25 Un resto 1,2-fenileno p_H está preferentemente insustituido o monosustituido y sus como máximos tres sustituyentes 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,

30

cloro o bromo o trifluormetilo.

Cada uno de los símbolos R_1 hasta R_5 significa preferentemente hidrógeno, pero también alquilo inferior, especialmente metilo o uno de los demás restos de alquilo inferior arriba mencionados. El símbolo R_5 puede estar también por fenilo, que puede estar insustituido o sustituido, siendo los sustituyentes aquellos de un resto H-Ph. Los símbolos R_3 y R_4 pueden representar juntos también el resto Ph o estar por alquileno inferior que separa dos átomos de nitrógeno especialmente por dos o tres átomos de carbono, por ejemplo, por 1,2-etileno, 1,2- o 1,3-propileno, 1,2-, 1,3- o 2,3-butileno. El símbolo X es preferentemente oxo, pero también tioxo, imino o alquilo inferior-imino e Y significa preferentemente epoxi, pero también epitio o sulfinilo. De los números enteros mencionados m es preferentemente 1 hasta 4 y $C_m H_{2m}$ significa preferentemente metileno, 1,1- o 1,2-etileno, 1,2 o 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 a continuación aquellos con un máximo de 7, preferentemente 4, especialmente 1 o 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, o parenteral, por ejemplo subcutánea, intraperitoneal o 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 desplace 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 periodo 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 periodo se administran los compuestos de ensayo bien en solución salina o en una suspensión al 35% de fécula de maiz en polietilenglicol-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 significativamente, por ejemplo, la 1-[1-[2-(1,4-benzodioxan-2-il)-etil]-4-piperidil]-2-imidazolidinona, especialmente su forma levogiro, por ejemplo, el (S)-hidrobromuro o -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 amfetamina 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 has-

ta que vuelva a actuar el pulsador. Bajo condiciones de control actúan los monos la palanca con una velocidad relativamente constante, de manera que rara vez reciben más de 6 shocks durante un periodo de ensayo de 4 horas. Se determina el número de las reacciones evitadoras así como el número de los shock recibidos. En administración oral en solución acuosa al 0,9% de sal común produce el hidrobromuro o el fumarato mencionado unas variaciones positivas, tanto en la medida de las reacciones evitadoras como también en el número de los shock sufridos. La sustancia activa se administra en dosis bajas hasta 2,5 mg/kg/día. La comprobación para obtener valores de control se efectúa empleando solución de sal común sola, un día antes de la comprobación de las sustancias activas.

Los compuestos de la invención son, por lo tanto, valiosos psicoestimulantes, por ejemplo, en el tratamiento y manipulación de depresiones o ligeras perturbaciones en las funciones cerebrales. Los nuevos compuestos se pueden emplear, además, como productos intermedios para la obtención de otros compuestos valiosos, especialmente de eficacia farmacológica.

Compuestos preferentes son aquellos de fórmula general I donde Ph significa 1,2-fenileno insustituido o 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 o alquilo inferior, o $(R_3 + R_4)$ significa el resto Ph o alquilen inferior que separa los dos átomos de nitrógeno por dos o tres átomos de carbono, el símbolo R_5 significa hidrógeno, alquilo inferior o HPh, X significa oxo, tioxo, imino o alquilo inferior-

imino, Y significa epoxi, epitio o 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, donde (p + q) es el número 4, y las sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables de estos compuestos.

5

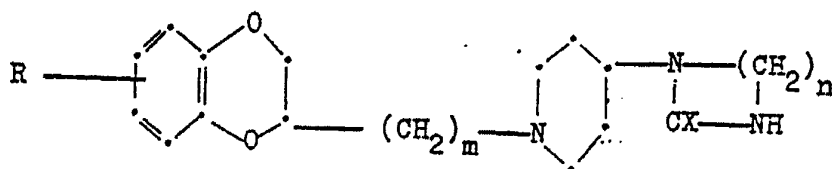
Preferentemente además los compuestos de fórmula general I, donde Ph significa 1,2-fenileno insustituido o monosustituido por alquilo o alcoxi, en cada caso con como máximo 4 átomos de carbono, halógeno o trifluormetilo, cada uno de los símbolos R_1 , R_2 y R_5 significa hidrógeno o alquilo con un máximo de 4 átomos de carbono, cada uno de los símbolos R_3 y R_4 significan hidrógeno o ($R_3 + R_4$) significan alquileno con 2 hasta 4 átomos de carbono que separa los dos átomos de nitrógeno por 2 o 3 átomos de carbono, X significa oxo, tioxo, o imino, Y significa epoxi o 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.

10

15

20

Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula general II



25

(II)

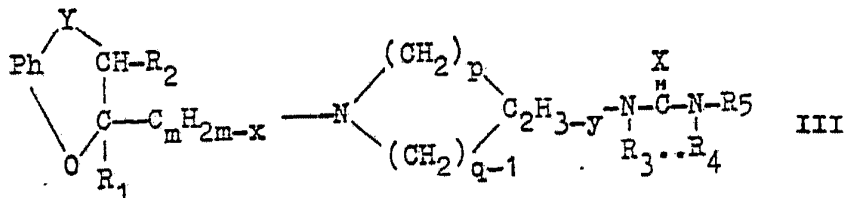
donde R significa hidrógeno, alquilo o alcoxi, en cada caso con un máximo de 4 átomos de carbono, halógeno o trifluormetilo, m es un número entero de 1 hasta 4, n representa el número entero 2 o 3, y X es oxo, tioxo o imino, y las sales de adición

30

de ácido terapéuticamente utilizables de estos compuestos.

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

5



10

donde cada uno de los símbolos x e y significa el número 0 ó 2, y su suma x + y está por 2 o 3.

15

La hidrogenación de olefinas de fórmula general III se efectua en forma en sí conocida, preferentemente con hidrógeno, catalíticamente activado o nascente, tal como hidrógeno en presencia de catalizadores de cobalto, de paladio, de platino o de rodio, por ejemplo, sulfuro de cobalto o cloruro de tris-(trifenilfosfin)-rodio (que no esté intoxicado por azúfre) o con hidrógeno electrolíticamente generado.

20

Los compuestos obtenidos según la presente invención se pueden transformar entre sí en forma conocida. Así se pueden, por ejemplo, los compuestos obtenidos donde R₃ hasta R₅ significan hidrógeno, hacer reaccionar con ésteres reactivos de alcoholes inferiores. Estos ésteres reactivos se derivan de ácidos fuertes, inorgánicos u orgánicos, en primer lugar, de un hidrácido halogenado, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico o iodhídrico, ácido sulfúrico o un ácido sulfónico aromático, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico o ácido m-bromobenzenosulfónico. Se obtienen así los correspondientes compuestos N-sustituídos. Según la cantidad molar del

30

5 agente de alquilación empleado se efectua la introducción sucesiva de R_3 , R_4 y R_5 . Los compuestos donde Y significa un átomo de azúfre se pueden oxidar con agentes de oxidación suaves a sus 4-óxidos. Se emplean, por ejemplo, los periodatos, tales como periodato sódico en los disolventes polares mencionados y se trabaja a temperaturas bajas, por ejemplo, entre aproximadamente 0°C y temperatura ambiente. Se ha de trabajar cuidadosamente para evitar una sobreoxidación debido a un tiempo de reacción demasiado largo.

10 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
15 transformar en las correspondientes bases libres, por ejemplo, por tratamiento con una base más fuerte, tal como un hidróxido de metal o un hidróxido amónico, una sal básica o un intercambiador de cationes, por ejemplo, con un hidróxido o carbonato de metal alcalino. Los ácidos, que dan sales de adición de
20 ácido terapéuticamente utilizables son, por ejemplo, los ácidos inorgánicos tales como los hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico, o ácido bromhídrico, o el ácido sulfúrico, fosfórico, nítrico o perclórico; o los ácidos orgánicos, tales como los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo, los ácidos fórmico, acético,
25 propionico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, maléico, fumárico, hidroximaléico, pirúvico, fenilacético, benzóico, 4-aminobenzóico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, salicílico, 4-aminosalicílico, pamóico, nicotínico,
30

metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, halógenobenceno sulfónico, toluenosulfónico, naftalensulfónico, sulfanílico o ciclohexilsulfamínico; o 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.

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

Los compuestos insaturados de fórmula III son preferentemente enaminas que se obtienen partiendo de los correspondientes aldehidos y las piperidinas. Los aldehidos se pueden obtener por reducción de los cloruros de ácido correspondientes según Rosenmund o por reducción de los nitrilos correspondientes con hidruros de diisobutil-aluminio.

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- o l-tartratos.

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.

La invención se refiere asimismo a las modificaciones del presente procedimiento según las cuales se emplea como producto de partida un producto intermedio obtenibles en cualquier etapa del procedimiento y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o 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 in 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.

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 o sales del mismo,

tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; las tabletas contienen asimismo aglutinante, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, pasta de fécula, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa carbosimetilica sódica y/o polivinilpirrolidona, y, se se desea, agentes de disgregación, por ejemplo, féculas, agar, ácido algínico o 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 farmacológicos 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 farmaceuticos 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 o grageado, y contienen desde aproximadamente 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 efectua bajo presión reducida, por ejemplo entre aproximadamente 15 y 100 mm Hg.

EJEMPLO 1

Una mezcla de 0,5 g de 1-[-1-[-3-

(1,4-benzodioxan-2-il)-1-propenil]-4-piperidil]-2-imidazolidinona, 25 cc de etanol-ácido acético (1:1) y 0,2 g de catalizador de paladio sobre carbón al 10% se hidrogena a temperatura ambiente y 2,7 atmósferas hasta la recepción de un mol-equivalente de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración, el filtrado se evapora, el residuo se disuelve en 5 cc de agua y la solución se pone básica con amoniaco acuoso. La mezcla se extrae con cloruro metilénico, el extracto se seca, se evapora y el residuo se recoge en una cantidad mínima de isopropanol. La solución se acidifica con hidrógeno clorado en etanol y el precipitado se separa. Se obtiene el hidrocloruro de la 1-[1-[3-(1,4-benzodioxan-2-il)-propil]-4-piperidil]-2-imidazolidinona, que funde a 282-285° bajo descomposición.

El producto de partida se prepara como sigue: una mezcla de 10 g de 2-(1,4-benzodioxan-2-il)-oxirano, 2 g de cianuro potásico, 2 g de cloruro amónico y 25 cc de dimetilformamida se agita durante tres días a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con agua y se extrae con cloruro metilénico. El extracto se evapora y el residuo se deshidrogena en una mezcla de 11 cc de ácido acético, 11 cc de agua y 4 cc de ácido sulfúrico, hirviendo bajo reflujo durante 24 horas. La mezcla se diluye con hielo, se extrae con dietiléter, y el extracto se evapora. Se obtiene el ácido 3-(1,4-benzodioxan-2-il)-acrílico. Una solución de 5 g de este compuesto en 25 cc de tetrahydrofurano se trata con 5,5 g de carbonildiimidazol y la mezcla se agita durante 30 minutos. Después se agrega una solución de 4,6 g de 1-(4-piperidil)-2-imidazolidinona en 25 cc de isopropanol y la mezcla se deja reposar durante la noche. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se recoge en acetato de etilo y la solución se lava

consecutivamente con agua, solución acuosa diluida de hidróxi-
do sódico y agua y se evapora. El residuo se disuelve en 100
cc de tetrahidrofurano, se enfria en el baño de hielo y gota
a gota se trata con 20 cc de una solución 1,2-molar del com-
plejo de alantrietilamina bajo agitación. Después de 5 horas
se trata la mezcla fria gota a gota con 10 cc de solución acu-
sa al 25% de hidróxido sódico. La fase de disolvente orgánico
se separa por decantación del lodo pastoso de las sales inor-
gánicas y se evapora. Se obtiene la 1-[1-[3-(1,4-benzodio-
xan-2-il(-1-propenil]-4-piperidil]-2-imidazolidinona.

EJEMPLO 2

Se disuelven 10 g de 1-[1-[2-(1,4-benzodioxan-2-il)-etil]-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridil]-2-imidazolidinona en 100 cc de ácido acético y 50 cc de agua,
se agrega 1 g de óxido de platino y la mezcla se hidrogena a
60°C y 3,4 atmósferas hasta la recepción de 1 mol-equivalente
de hidrógeno. La mezcla de reacción se enfria a temperatura
ambiente, el catalizador se separa por filtración y el filtra-
do se evapora. El residuo se mezcla con 100 cc de agua, con
solución de hidróxido sódico 3-n en exceso (hasta el valor
pH 10) y 100 cc de cloruro metilénico. El extracto cloruro
metilénico se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico
anhídrido y se evapora. El residuo se recoge en 50 cc de
isopropanol caliente y bajo agitación se trata con 3,8 g de
ácido fumárico. Al enfriar se obtiene la sal del ácido fumárico
de la 1-[1-[2-(1,4-benzodioxan-2-il)-etil]-4-piperidil]-2-imidazolidinona deseada, que funde a 190°C.

El producto de partida se obtiene
como sigue: una solución de 10 g de 2-(2-tosiloxietil)-1,4-
benzodioxano, 4,9 g de 1-(4-piridil)-2-imidazolidinona y 0,3 g

de ioduro potásico se calienta durante la noche a 90°C. La mezcla de reacción se evapora a un pequeño volumen, se diluye con 100 cc de agua y se extrae con 200 cc de cloruro metilénico. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. Se obtiene la 1- / 1- / 2-(1,4-benzodioxan-2-il)-etil /-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridil) /-2-imidazolidinona, que se emplea como producto de partida.

EJEMPLO 3

Según los métodos descritos en los ejemplos anteriores, preferentemente aquellos ejemplos que en la tabla se han designado por "Bsp" 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 $R_1=R_2=H$, $(R_3 + R_4) = (CH_2)_2$, $X=O$ y $p=q=2$. (La posición 2 en el resto Ph está en Y).

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

EJEMPLO 4

Preparación de 10.000 tabletas con un contenido cada una de 5 mg de sustancia activa:

Componentes:

	1-[1-[2-(1,4-benzodioxan-2-il)-etil]-4-piperidil]-2-imidazolidinona	50 g
	Lactosa	1157 g
5	Fécula de maiz	75 g
	Poliethylenglicol 6000	75 g
	Polvo de talco	75 g
	Estearato de magnesio	18 g
	Agua purificada	q.s.

10 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:

25 Componentes:

	1-[1-[2-(1,4-benzodioxan-2-il)-etil]-4-piperidil]-imidazolidinona	25 g
	Lactosa	1875 g
	Polvo de talco	100 g

30 Procedimiento:

Todos los componentes pulverulentos se pasan a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho 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 5

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 enfria a 0° y el precipitado se separa. Se obtiene el correspondiente fumarato que funde a 190°.

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);

fumarato de 1-[1-[2-(1,4-benzodioxan-2-il)-etil]-4-piperidil]-2-imidazolidinona, p.f. 210 - 213° (en isopropanol).

$[\alpha]_D = -30^\circ$ (metanol);

el fumarato del correspondiente compuesto d funde a 210 - 213°.

$[\alpha]_D = +30,8^\circ$ (metanol);

hidrocloruro de 1-[1-[2-(1,4-benzodioxan-2-il)-etil]-4-piperidil]-2-hezahidro-pirimidinona, p.f. 253 - 255° (en eta-

nol);

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

5 hidrocloruro de 1-[1-[2-(1,4-benzodioxan-2-il)-etil]-4-piperidil]-2-imidazolidintiona que funde a 292°;

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

10 1-[1-[2-(6,7-dicloro-1,4-benzodioxan-2-il)-4-piperidil]-2-imidazolidinona, p.f., 165° (en acetona); el hidrocloruro correspondiente funde a 250° (recristalizado en etanol-dietiléter);

15 ρ -1-[1-[2-(1,4-benzodioxan-2-il)-etil]-4-piperidil]-2-imidazolidinona, p.f. 119-122°. $[\alpha]_D^{25} = -47,3^\circ$ (c = 1 en metanol);

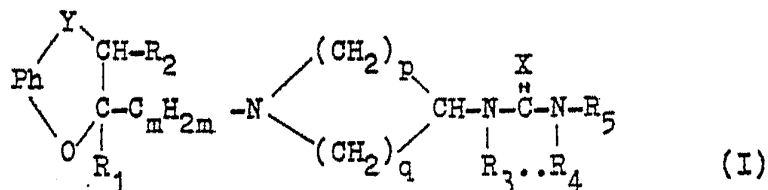
1-[1-[2-(4-oxo-1,4-benzoxatian-2-il)-etil]-4-piperidil]-2-imidazolidinona (en isopropanol), p.f. 145°.

20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo 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-alkil-piperidil-diaza, de fórmula general I

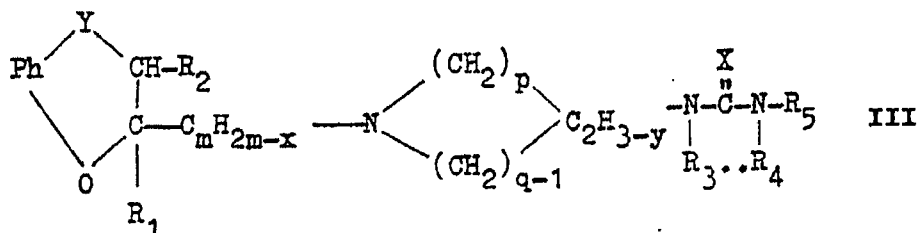
5



10

donde Ph significa 1,2-fenileno insustituido, o 1,2-fenileno, que está sustituido por 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo compuesto de alquilo inferior, alcoxi inferior, alquillendioxi 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 o alquilo inferior o ($R_3 + R_4$) está por Ph o alquileno inferior, que separa los dos átomos de nitrógeno por 2 hasta 3 átomos de carbono, R_5 significa hidrógeno, alquile inferior o HPh, X significa oxo, tioxo, imino o alquilo inferior-imino, Y significa epoxi, epitio o sulfinilo, m está por un número entero de 1 hasta 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

25



30

5 donde cada uno de los símbolos x e y está por el número 0 o 2 y su suma $x + y$ está por 2 o 4, se hidrogena y si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal de adición de ácido o 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 o racematos obtenida se separa en los distintos isómeros o racematos, y/o, si se desea, los racematos obtenidos se disocian a los antípodas ópticos.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa con hidrógeno catalíticamente activado, nascente o generado electrolíticamente.

15 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.

20 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 o monosustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilendioxi inferior, halógeno o trifluormetilo, cada uno de los
25 símbolos R_1 y R_2 significa hidrógeno o alquilo inferior, cada uno de los símbolos R_3 y R_4 significa hidrógeno o alquilo inferior o $(R_3 - R_4)$ significa el resto Ph o alquilen inferior que separa los dos átomos de nitrógeno por 2 o 3 átomos de carbono, el símbolo R_5 significa hidrógeno, alquilo inferior o
30

HPh, X significa oxo, tioxo, imino o alquilo inferior-imino, Y significa epoxi, epitio o 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 4, y sus sales de adición de ácido.

5

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 o 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 o alquilo con un máximo de 4 átomos de carbono, cada uno de los símbolos R_3 y R_4 significa hidrógeno, o ($R_3 + R_4$) está por alquileno con 2 hasta 4 átomos de carbono, que separa los dos átomos de nitrógeno por 2 o 3 átomos de carbono, X significa oxo, tioxo o imino Y está por epoxi, o 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.

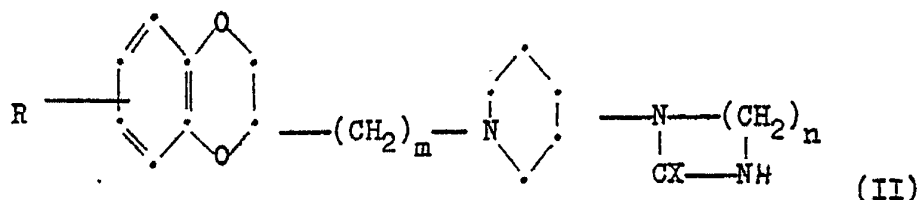
10

15

20

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

25



donde R significa hidrógeno, alquilo o alcoxi, en cada caso con un máximo de 4 átomos de carbono, halógeno o trifluormetilo, m está por un número entero de 1 hasta 4, n representa el

30

número entero 2 o 3 y X es oxo, tioxo, o 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-alkil-piperidil-diaza, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 SET. 1970

CIBA-GEIGY, A.G.

J. M. GOMEZ ACEBU Y POMBO
D. n. Firmado: J. Gómez Acebu

