

361975



28 DI

361975

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P.
A 67
K

CERTIFICADO DE ADICION

que se solicita a favor de la firma SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, domiciliada en 14, rue du Val d'Or, SURESNES ( Francia ), y que ha de recaer sobre perfeccionamientos aportados a la patente de invención 312.091 concedida el 24 de Mayo de 1.965 por " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL SPIRO (4,5) DECANO "

=====

Memoria Descriptiva

El registro del certificado de adición que se solicita tiene por objeto garantiz-ar la explotación exclusiva en todo el territorio nacional y sus posesiones de unos perfeccionamientos aportados a la patente de invención nº 312.091, concedida el 24 de Mayo de 1.965 por " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL SPIRO (4,5) DECANO ", conforme se describe a continuación.



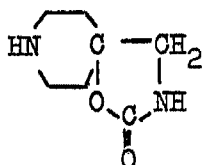
- 3 -  
361975



asi como de sus sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos.

Los nuevos derivados del spiro (4,5) decano han sido preparados haciendo reaccionar sobre el oxa-1 oxo-2 diaza-3,8 spiro (4,5) decano de fórmula IV:

5



IV

un derivado halógeno de fórmula general V:

10

R - Z

V

en la cual R toma las significaciones precedentemente definidas y Z representa un átomo de cloro o de bromo.

Un modo preferente de realización de un procedimiento tal de condensación consiste en calentar una parte del derivado halógeno V escogido, en solución en un disolvente polar, con dos partes del spiro (4,5) decano de partida IV, en solución en el mismo disolvente; el exceso del spiro (4,5) decano IV sirve de aceptador de la hidracida formada en el curso de la reacción.

15

Los disolventes polares más adecuados para efectuar una reacción tal pueden escogerse entre los alcoholes alifáticos de bajo peso molecular tales como el metanol, el etanol, el isopropanol, el butanol, o más particularmente entre las cetonas alifáticas de bajo peso molecular tales como la acetona, la dietil cetona y singularmente la metiletil cetona que posee la interesante particularidad de no disolver el halogenuro del spiro (4,5) decano de partida formado en el momento de la reacción, lo que permite una recuperación fácil de la materia prima. Se pueden igualmente emplear las amidas alifáticas terciarias, tales como la dimetilformamida, pero los rendimientos en este caso son netamente menos buenos.

20

25

30

361975 28



Es particularmente ventajoso, en ciertos casos, si se desea obtener rendimientos óptimos, el efectuar la condensación en presencia de una cantidad catalítica de un yoduro de metal alcalino, tal como el yoduro de potasio o de sodio, que represente aproximadamente la centésima parte del peso del spiro (4,5) decano tratado. La temperatura de reacción está comprendida entre 60 y 100°C.

Los nuevos derivados del spiro (4,5) decano, así obtenidos, que son bases fuertes, pueden ser transformados en sales de adición con los ácidos y constituyen a este título parte de la invención. Como ácidos utilizados para la formación de estas sales de adición se pueden citar, en la serie mineral: los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico; en la serie orgánica: los ácidos acético, propiónico, maléico, fumárico, succínico, benzóico, tártrico, málico, oxalíco y metano sulfónico.

Estos nuevos derivados pueden ser eventualmente purificados por métodos físicos, tales como cristalización, cromatografía, o químicos, tales como formación de sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos, cristalización de éstas en un disolvente apropiado y descomposición de estos últimos en medio alcalino.

Los nuevos derivados y sus sales de adición, objetos de la invención, poseen propiedades farmacológicas y terapéuticas interesantes y pueden ser utilizados a este título como medicamentos, principalmente como analgésicos antiinflamatorios depresores del sistema nervioso central y broncodilatadores.

La toxicidad de los nuevos derivados ha sido estudiada en el ratón y se ha hallado que la  $DL_{50}$  se sitúa entre 150 y 900 mg/kg por la vía intraperitoneal y entre 800 y > 2000 mg/kg por la vía oral.

361975



5 La actividad analgésica ha sido puesta en evidencia por el método de la placa candente de Woolf G. y Mac Donald A.D. ( J. Pharmacol. 80.300 (1944).) en el ratón. Se ha hallado que los derivados según la invención aumentan el umbral de percepción del dolor hasta a 275 % con las dosis de 50 mg/kg.

1 9 La propiedad antiinflamatoria ha sido estudiada sobre el edema de la pata de la rata provocado por la inyección de caolin [ Hillebrecht J. Arzneimittelforschung 4, 607, (1954)] y ha sido comprobado que estos derivados son capaces de inhibir la reacción inflamatoria hasta 40 % con la administración previa de 100 mg/kg/día P.O. durante 3 días.

15 Se ha observado igualmente que ciertos derivados según la invención son depresores del sistema nervioso central, manifestándose mediante una fuerte disminución de la actividad espontánea del ratón situado en un activógrafo.

20 Los nuevos derivados se oponen al broncoespasmo de la cobaya provocado por la inyección I.V. de histamina, de serotonina o de acetilcolina según el método de Konzett H. y Rossler R. [ Arch. Exptl. Path. Pharm. 195, 71 ( 1940)] o mediante la administración de ácido cítrico bajo forma de aerosol. Esta inhibición del espasmo bronquial puede alcanzar 100 % con las dosis que varían entre 2,5 y 40 mg/kg I.V.

25 Los nuevos compuestos pueden ser administrados en terapéutica, principalmente en el tratamiento del dolor, de la inflamación, de la hiperexcitabilidad nerviosa y de las insuficiencias respiratorias.

Las dosis pueden variar de 20 a 200 mg administrados 2 a 4 veces por día por la vía oral, rectal o parenteral.

30 El principio activo puede ser mezclado o asociado a los excipientes farmacéuticos habituales, como por ejemplo el agua destilada, el almidón, el talco, la etilcelulosa o la manteca de cacao.

36 19 75 28 DIO



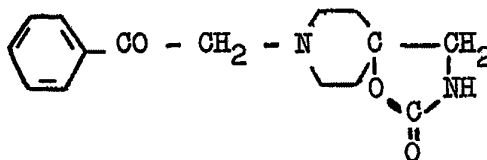
Las formas farmacéuticas pueden consistir en comprimidos, grageas, supositorios o soluciones inyectables o bebibles.

5 La invención comprende, por tanto, igualmente las diferentes composiciones farmacéuticas que consisten en uno o varios derivados de la fórmula general I, o de sus sales fisiológicamente aceptables, con los vehículos farmacéuticos apropiados.

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, ilustran la invención. Los puntos de fusión indicados han sido determinados, salvo aviso en contrario, por el bloque de Kofler.

10 EJEMPLO 1

oxa-1 oxo-2 diaza-3,8 fenacil-8 spiro (4,5) decano



15 Se calienta a ebullición, durante 10 horas, una solución de 12 g de oxa-1 oxo-2 diaza-3,8 spiro (4,5) decano, que funde a 203°C, y de 6,5 g de cloruro de fenacilo en 200 ml de metiletil cetona, en presencia de 0,1 g de yoduro de potasio. Cuando ha terminado la reacción se enfría y filtra el clorhidrato de oxa-1  
20 oxo-2 diaza-3,8 spiro (4,5) decano que se haya formado. Lo filtrado se concentra a un cuarto del volumen inicial y después se enfría. Se observa entonces una cristalización y se recogen 5,7 g de cristales blancos que funden a 166°C.

25 Mediante formación de clorhidrato en el seno del etanol se recogen, después de recristalización de la sal formada en una mezcla a partes iguales de metanol y de isopropanol, 3 g de clorhidrato de oxa-1 oxo-2 diaza-3,8 fenacil-8 spiro (4,5) decano, bajo forma de cristales blancos que funden (capilar) a 252-254°C ( con descomposición ).

361975



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 han sido obtenidos los compuestos siguientes:

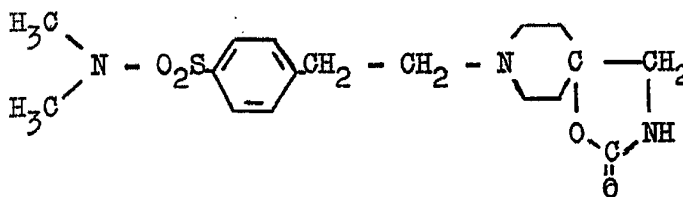
5 a) oxa-1 oxo-2 diaza-3,8 (cloro-4' fenacil)-8 spiro (4,5) decano, P.F. (micro Kofler ) del clorhidrato: 232-238°C, a partir del oxa-1 oxo-2 diaza-3,8 spiro (4,5) decano y del cloruro de cloro-4 fenacilo.

10 b) oxa-1 oxo-2 diaza-3,8[(fluoro-4" benzoil)-3' propil-1"]-8 spiro (4,5) decano, P.F. (micro Kofler) del clorhidrato: 240-246°C, a partir del oxa-1 oxo-2 diaza-3,8 spiro (4,5) decano y del cloruro de (fluoro-4' benzoil)-3 propilo.

EJEMPLO 2

oxa-1 oxo-2 diaza-3,8[(dimetilsulfamido-4" fenil)-2' etil]-8 spiro (4,5) decano.

15



20

Se calienta a ebullición, durante 10 horas, una solución de 12 g de oxa-1 oxo-2 diaza-3,8 spiro (4,5) decano y de 12,3 g de bromuro de (dimetilsulfamido-4' fenil)-2 etilo, que funde a 99°C, en 160 ml de metiletil cetona, en presencia de 0,1 g de yoduro de potasio. Cuando la reacción ha terminado se filtra el bromhidrato del spiro (4,5) decano de partida, y se evapora el disolvente de lo filtrado bajo presión reducida. El residuo cristalino se recristaliza en isopropanol. Se obtienen finalmente 7,3 g de oxa-1 oxo-2 diaza-3,8[(dimetilsulfamido-4" fenil)-2' etil]-8 spiro (4,5) decano, bajo forma de cristales que funden (capilar) a 177-179°C.

25

El clorhidrato correspondiente funde (capilar) a 266°C.

361975

28 DIC



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2 se han obtenido

los compuestos siguientes:

- 5 a) oxa-1 oxo-2 diaza-3,8[(sulfamido-4" fenil)-2' etil]-8 spiro (4,5) decano, P.F. (capilar) del clorhidrato: 276-277°C, a partir del oxa-1 oxo-2 diaza-3,8 spiro (4,5) decano y del bromuro de (sulfamido-4' fenil)-2 etilo.
- 10 b) oxa-1 oxo-2 diaza-3,8[(nitro-4" fenil)-2' etil]-8 spiro (4,5) decano, P.F. (capilar) del clorhidrato: 261-262°C, a partir del oxa-1 oxo-2 diaza-3,8 spiro (4,5) decano y del bromuro de (nitro-4' fenil)-2 etilo.
- 15 c) oxa-1 oxo-2 diaza-3,8[(dicloro-3",4" fenil)-2' hidroxi-2'etil]-8 spiro (4,5) decano, P.F. (capilar) del clorhidrato: 257-260°C, a partir del oxa-1 oxo-2 diaza-3,8 spiro (4, 5) decano y del bromuro de (dicloro-3', 4' fenil)-2 etilo.
- 20 d) oxa-1 oxo-2 diaza-3,8[(amino-4" fenil)-2' etil]-8 spiro (4,5) decano, P.F. (capilar) del clorhidrato: 274°C (metanol anhidro), a partir del oxa-1 oxo-2 diaza-3,8 spiro (4,5) decano y del bromuro de(amino-4' fenil)-2 etilo.
- e) oxa-1 oxo-2 diaza-3,8 [(piridil-2")-2' etil]-8 spiro (4,5) decano, P.F. 150°C (acetato de etilo), a partir del oxa-1 oxo-2 diaza-3,8 spiro (4,5) decano y del bromuro de (piridil-2')-2 etilo.
- 25 f) o xa-1 oxo-2 diaza-3,8 [(piridil-4")-2' etil]-8 spiro (4,5) decano, P.F. (capilar) del diclorhidrato 206-208°C (etanol a 95%), a partir del oxa-1 o xo-2 diaza-3,8 spiro (4,5) decano y del bromuro de (piridil-4')-2 etilo.
- 30 g) oxa-1 oxo-2 diaza-3,8 [(acetamido-4" fenil),2' etil]-8 spiro (4,5) decano,P.F. (capilar) del mono clorhidrato: 292°C (metanol a 85%), a partir de oxa-1 oxo-2 diaza-3,8 spiro (4,5) decano y del bromuro de (acetamido-4' fenil)-2 etilo.
- h) oxa-1 oxo-2 diaza-3,8[(propionamido-4" fenil)-2' etil]-8 spiro (4,5) decano, P.F. (capilar) del monoclorhidrato: 281-282°C (metanol), a partir del oxa-1 oxo-2 diaza-3,8 spiro (4, 5) decano y

361075 28 Dic



del bromuro de (propionamido-4' fenil)-2 etilo.

5 1) oxa-1 oxo-2 diaza-3,8[(benzamido-4" fenil)-2' etil]-8 spiro (4,5) decano P.F. (capilar) del clorhidrato: 290-291°C (metanol anhidro), a partir del oxa-1 oxo-2 diaza-3,8 spiro (4,5) decano y del bromuro de (benzamido-4' fenil)-2 etilo.

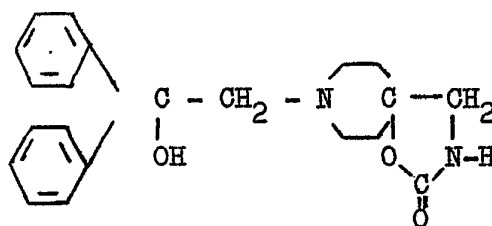
j) oxa-1 oxo-2 diaza-3,8[(paracloro benzamido-4" fenil)-2' etil]-8 spiro (4,5) decano P.F. (capilar) del clorhidrato: 305°C (metanol a 70%), a partir del oxa-1 oxo-2 diaza-3,8 spiro (4,5) decano y del bromuro de (paraclorobenzamido-4' fenil)-2 etilo.

10

EJEMPLO 3

oxa-1 oxo-2 diaza-3,8 (difenil-2',2' hidroxil-2' etil)-8 spiro (4,5) decano.

15



20

Se calienta a abullición, durante 6 horas, una solución de 31,2 g de oxa-1 oxo-2 diaza-3,8 spiro (4,5) decano y de 30 g de cloro-1 difenil-2,2 etanol-2 que funde a 66°C, en 250 ml de etanol anhidro. Cuando la reacción ha terminado, se filtra el cl-orhidrato del spiro (4,5) decano de partida y se evapora el disolvente de lo fil-trado bajo presión reducida. El residuo oleo  
25 obtenida se lava en agua varias veces hasta la desaparición de los iones de halógeno. Después de la evaporación del cloroformo, el aceite espeso obtenido se transforma en clorhidrato en el seno del etanol. Los cristales obtenidos se filtran y recristalizan en el etanol a 98 %. Se recogen finalmente 10 g de clorhidrato de oxa-1 oxo-2 diaza-3,8 (difenil-2',2' hidroxil-2' etil)-8 spiro (4,5) de-



361975



- un radical de fórmula general III:



en la cual:

5 - Ar representa un radical piridilo-2 o piridilo -4 o un radical fenilo monosustituido por un sustitutivo escogido entre el grupo formado de radicales nitro, amino, acetamido, propionamido benzamido, p. clorobenzamido, o. hidroxibenzamido, metilsulfonamido, sulfamilo, dimetilsulfamilo y dietilsulfamilo, asi como de sus sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos,

10 caracterizado en que se condensa el oxa-1 oxo-2 diaza-3, 8 spiro (4,5) decano de fórmula IV:



sobre un derivado halógenado de fórmula general V:



en la cual R toma las significaciones precedentemente definidas y Z representa un átomo de cloro o de bromo.

20 SEGUNDA.- Procedimiento de preparación según la reivindicación primera caracterizado en que la condensación se efectua en un disolvente polar en presencia de un exceso del spiro (4,5) decano (IV) que sirve de aceptador de la hidracida formada en el curso de la reacción.

25 TERCERA.- Procedimiento de preparación según las reivindicaciones primera y segunda, caracterizado en que la condensación se efectua en presencia de una cantidad catalítica de un yoduro de metal alcalino a una temperatura comprendida entre 60 y 100°C.

361975

28 D



CUARTA.- Perfeccionamientos ap-ortados a la patente de invención 312.091 concedida el 24 de Mayo de 1.965 por " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL SPIRO (4,5) DECANO ".

5 Tal y como se deja descrito en la memoria precedente que consta de doce hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 28 de Diciembre de 1.968

P.A. de SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE,

10

Victor Gil Vega  
P.P.