

380780

15 JUN 1961



380780

SECCION TECNICA	
REGISTRACION, S. C.	
C-07	A-61
D	K

PATENTE DE INVENCION

Ep. 437.

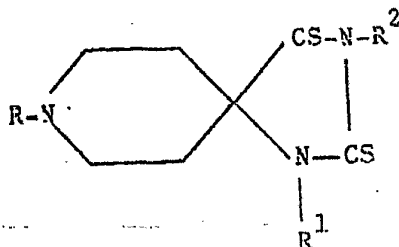
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TRIAZAESPIRODECA-
NODITIONAS.

Solicitante: GRUPPO LEPETIT S.p.A., entidad italiana, residente en
Via Roberto Lepetit, 8, 20124 Milano, Italia.

Esta invención se relaciona con un procedi-
miento para preparar nuevas triazaespirodecanotionas.
Más particularmente, la invención proporciona un pro-
cedimiento para la obtención de compuestos de fórmula
5. general:

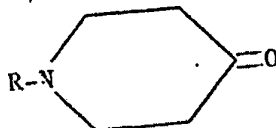


en la que R representa alquilo inferior, arilo y cicloalquilo; R¹ y R² representan hidrógeno y radicales alquilo inferior.

5. Los compuestos muestran un elevado grado de actividad anti-inflamatoria y un pequeño grado de toxicidad.

La preparación de las nuevas sustancias se realiza poniendo en contacto una cantidad sustancialmente equimolecular de una 4-piperidona N-sustituida de fórmula:

10.



en la que R se define como anteriormente, un cianuro de metal alcalino, cloruro de amonio y disulfuro de carbono, a una temperatura comprendida entre la ambiente y la temperatura de ebullición de la mezcla, durante 2-24 horas.

15. Aunque la reacción puede efectuarse ocasionalmente en ausencia de cualquier disolvente, generalmente se prefiere trabajar en un disolvente inerte. Los alcoholes inferiores han demostrado ser particularmente útiles, tales como el etanol solo o diluido con agua. Cuando no se emplea nin-

20.

15 JUN



- 3 - 380780

- gún disolvente, la mezcla de reacción, después de enfriar, se recristaliza en un disolvente apropiado. En otros casos, cuando se utiliza un disolvente, el producto puede precipitarse mediante refrigeración, si es necesario después de concentración de la mezcla a un volumen reducido; o puede ser necesario eliminar todo el disolvente y trabajar la masa residual por recristalización. Este procedimiento permite la obtención de triazaespirodecanoditionas en las cuales los sustituyentes R^1 y R^2 , en la fórmula genérica anterior, son hidrógeno. Cuando se desean obtener compuestos en los que R^1 y R^2 son grupos alquilo inferior, estos grupos se introducen por métodos convencionales. Uno de estos, el cual se cita solamente a modo de ejemplo, consiste en el tratamiento con diazometano, en un disolvente apropiado, tales como metanol, dietiléter y sus mezclas. Compuestos típicos que pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, algunos de los cuales se reflejan en los ejemplos, son los siguientes:
5. 8-metil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decano-2,4-ditiona
10. 1,3,8-trimetil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decano-2,4-ditiona
15. 8-isopropil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decano-2,4-ditiona
20. 8-ciclohexil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decano-2,4-ditiona
- 8-butil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decano-2,4-ditiona
25. 8-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decano-2,4-ditiona
- 1,3-dimetil-8-isopropil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decano-2,4-ditiona
- 1,3-dimetil-8-ciclohexil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decano-2,4-ditiona
- 1,3-dietil-8-isopropil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decano-2,4-ditiona
- 1,3-dietil-8-ciclohexil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decano-2,4-ditiona
30. 1,3-dimetil-8-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decano-2,4-ditiona
- 1,3-dietil-8-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decano-2,4-ditiona

15 JUN 1971



Para la evaluación de las propiedades biológicas de los compuestos, se administró una cantidad adecuada de uno o más compuestos a animales en los que se produjo una inflamación experimental.

5. Así por ejemplo, en el ensayo de edema con carragenina, de acuerdo con el método descrito por C.A. Winter et al. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111. 544 (1962), el compuesto 8-ciclohexil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decano-2,4-ditiona se administró per os a grupos separados de ratas, en
10. dosis de 40 y 20 mg/kg. La disminución media del edema experimentalmente inducido fue respectivamente del 30 y del 21 %. La LD₅₀ del mismo compuesto resultó ser en los ratones de 200 mg/kg per os. En este procedimiento, el compuesto 8-metil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decano-2,4-ditiona, el
15. cual muestra una LD₅₀ de 500 mg/kg, se administró a las ratas en dosis de 100 y 50 mg/kg. La correspondiente disminución fue respectivamente del 40,3 y del 21 %.

- En otras operaciones según el ensayo de pellet de granuloma, como describe R.Meier et.al. Experientia
20. 6.494 (1950), el compuesto 8-isopropil-1,3,8-triazaespiro [4,5]decano-2,4-ditiona, se administró a ratas en dosis de 200 y 100 mg/kg. La inhibición del granuloma fue respectivamente del 34 y del 23 %. La LD₅₀ resultó en este caso de 1.000 mg/kg per os en los ratones. El compuesto exhibió
25. igualmente una actividad remarcada cuando se ensayó, en estas condiciones, en ratas adrenalectomizadas. En este caso, se encontró una inhibición del 17 % a una dosis de 200 mg/kg. Es evidente que al suministrar estos datos farmacológicos solo se intenta ilustrar como los compuestos
30. pueden utilizarse y no limitar el alcance de la invención.



Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos.

EJEMPLO 1

8-metil-1,3,8-triazaespiro/4,5/decano-2,4-ditiona

5. A una solución de 113 g de 1-metil-4-piperidona en 500 ml de etanol acuoso, se añaden 55 g de cloruro de amonio, 50 g de cianuro sódico y 77 g de disulfuro de carbono y la mezcla se calienta a 50-60°C durante 15 horas con agitación. El disolvente se destila entonces in vacuo
10. a la mitad de su volumen aproximadamente y se enfría la mezcla. Se forma un precipitado cristalino el cual se recoge y se seca. Rendimiento: 66 g p.f. 280°C.

EJEMPLO 2

1,3,8-trimetil-1,3,8-triazaespiro/4,5/decano-2,4-ditiona

15. Una solución del compuesto del ejemplo anterior (21,5 g) en 200 ml de metanol se pone en contacto a temperatura ambiente con 16,4 g de diazometano y 300 ml de dietil éter, durante 2 horas. Los disolventes se destilan in vacuo y el residuo se disuelve en cloroformo y se cromatografía
20. a través de una columna de gel de sílice usando una mezcla de metanol y cloroformo como disolvente de elución. Rendimiento: 13 g (53 %); p.f. 102-104°C.

EJEMPLO 3

8-isopropil-1,3,8-triazaespiro/4,5/decano-2,4-ditiona

25. A una solución de 141 g de 1-isopropil-4-piperidona en 500 ml de metanol acuoso, se añaden 55 g de cloruro de amonio, 50 g de cianuro de sodio y 77 g de disulfuro de carbono y la mezcla se calienta a 60-65°C durante 10 horas. Después de evaporar el disolvente a un tercio
30. del volumen y de enfriar, el producto se precipita y se re-



coge, secándose. Rendimiento: 58 g; p.f. 288-290°C.

EJEMPLO 4

8-ciclohexil-1,3,8-triazaespiro/4,5/decano-2,4-ditiona

5. Una solución de 18,1 g de 1-ciclohexil-4-piperidona, 5,5 g de cloruro de amonio, 5 g de cianuro de sodio y 77 g de disulfuro de carbono en 100 ml de etanol acuoso, se calienta a 70°C aproximadamente durante 12 horas. Tras enfriamiento, precipita el producto y se recoge, secándose luego. Rendimiento: 14 g; p.f. 249-251°C.

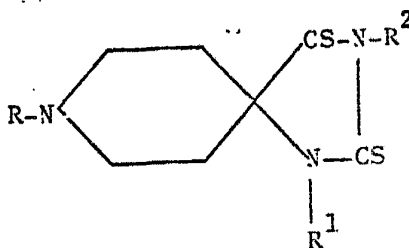
10.

NOTA

15. 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. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Italia con el Nº 19801 A/69 de 18 de julio de 1969, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TRIAZAESPIRODECANODITIONAS, caracterizándose por lo siguiente:

25.

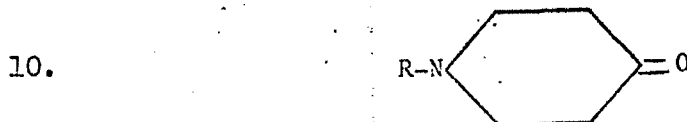
- 1.- Procedimiento para la preparación de triazaespirodecanoditionas, de fórmula general:



- 7 - 380780 15



5. en la que R representa alquilo inferior, arilo y cicloalquilo; R¹ y R² representan hidrógeno y radicales alquilo inferior, caracterizado porque comprende poner en contacto, durante 2-24 horas, a una temperatura comprendida entre la ambiente y la temperatura de ebullición, una mezcla de cantidades sustancialmente equimoleculares de una 4-piperidona l-sustituida de fórmula general:



15. en la que R se define como anteriormente, un cianuro de metal alcalino, cloruro de amonio y disulfuro de carbono, opcionalmente en presencia de un disolvente.

2.- Procedimiento para la preparación de triaza espirodecanodionas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20. Esta Memoria consta de 7 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 JUN. 1970

GRUPPO LEHITIT S.p.A.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY
Firmador A. GARCIA BRAVO