

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES	11 21	NUMERO 484792	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION - 5 OCT. 1979	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los artículos 15 y 16 de la presente Ley y de acuerdo con el contenido de la Memoria adjunta.

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
CADUCADO		
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 401/08, 417/14, A61K31/38, 31/40, 31/435	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADO DE UN ESPIRODECANO"		
71 SOLICITANTE (S) FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A. "FAES"		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE LEJONA-LAMIACO/Vizcaya.-		
72 INVENTOR (ES) D. Aurelio ORJALES VENERO, D. Ramón MOSQUERA PESTAÑA y D. Angel RUIZ NOVAL, que han cedido sus derechos a la firma solicitante.		
73 TITULAR (ES) FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A. "FAES"		
74 REPRESENTANTE D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.-		

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. El objeto de la presente solicitud de Patente de In vención se refiere a un "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADO DE UN ESPIRODECANO" que aporte esencia les características de novedad y eficacia en el trata-
miento de enfermedades de las vías respiratorias, con no tables ventajas sobre otros fármacos de análoga finali-
dad.

10. La acción de una droga no depende simplemente de su capacidad de originar una respuesta farmacológica, sino también de que posea más propiedades que le permitan el-
canzar el lugar requerido de acción. Entre los numerosos factores que condicionan dichas propiedades, los más fun-
damentales se relacionan con las propiedades físico-quí-
micas de la molécula, siendo en otro orden importantes -
15. también la forma y la ruta de administración.

20. Cuando se hace reaccionar una molécula con otra pa-
ra formar un nuevo producto, a menudo suelen ocurrir cam-
bios en la actividad biológica, que pueden ser sólo cuan-
titativos, observándose únicamente una variación en la -
intensidad de la misma, o, también cualitativos, en cuyo
caso puede resultar una molécula inactiva o con una ac-
ción farmacológica diferente. En determinados casos es -
frecuente que, cuando se combinan dos moléculas actives,
25. exista en el nuevo compuesto una yuxtaposición de las ac-
ciones específicas de cada una de ellas, con posible va-
riación cuantitativa de las mismas. Este hecho tiene in-
dudable interés cuando se trate de reunir en una sola mo-
lécula la capacidad de originar respuestas farmacológi-
cas complementarias que, de este modo, conduce a una te-
30.

rapia más efectiva o simplificada cuando se utiliza el compuesto como medicamento.

5. La presente invención se refiere a la preparación de un nuevo derivado de la 8-(2-feniletíl)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5] decan-2-ona, molécula que se utiliza en forma de clorhidrato para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y al que se atribuyen un modo de actuar que consiste, por una parte, en una acción inhibidora, antagonista e inespecífica frente a los mediadores químicos de la agresión originaria de los procesos exudativos en el organismo y, por otra parte, en una acción correctora de la hematosiis por desaturación de la sangre de anhídrido carbónico.

15. Dicho derivado, que se obtiene por reacción de la 8-(2-feniletíl)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5] decan-2-ona con el ácido 2-tenoico en las condiciones que se detallan más adelante, posee unas propiedades farmacológicas análogas a las reseñadas para la 8-(2-feniletíl)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5] decan-2-ona a las que se suma una actividad mucolítica puesta de manifiesto mediante los correspondientes ensayos, utilizando técnicas de valoración apropiadas. Hemos de señalar, además, que la acción antiinflamatoria de este compuesto frente a edemas experimentales inducidos por sustancias edematógenas es mayor que la ejercida por el clorhidrato de 8-(2-feniletíl)-1-oxa-3,8-diazaspiro [4.5] decan-2-ona, de acuerdo con los resultados obtenidos.

20. El procedimiento de preparación del 2-tenoato de 8-(2-feniletíl)-1-oxa-3,8-diazaspiro [4.5] decan-2-ona consiste, en esencia, en hacer reaccionar la 8-(2-feniletíl)

5. -1-oxa-3,8-diazaspiro [4.5] decan-2-ona con el ácido 2-tenoico en el seno de un disolvente, en condiciones tales que al final del proceso puede ser aislado directamente de la mezcla de reacción con un grado de pureza que permite su utilización, una vez seco y molido, en la elaboración de formas farmacéuticas destinadas al uso en humanos. Cuando se desea utilizar como producto de partida -
10. el clorhidrato de 8-(2-feniletíl)-1-oxa-3,8-diazaspiro [4.5] decan-2-ona se hace preciso transformarlo previamente en la base libre, lo cual se consigue fácilmente tratándolo con un álcali y el producto que se separa en forma cristalina puede ser empleado directamente.

15. Los siguientes ejemplos se ofrecen a título ilustrativo y no han de ser interpretados como limitativos de la presente invención, ya que son posibles muchas variantes de los mismo, sin apartarse del espíritu del alcance de la invención:

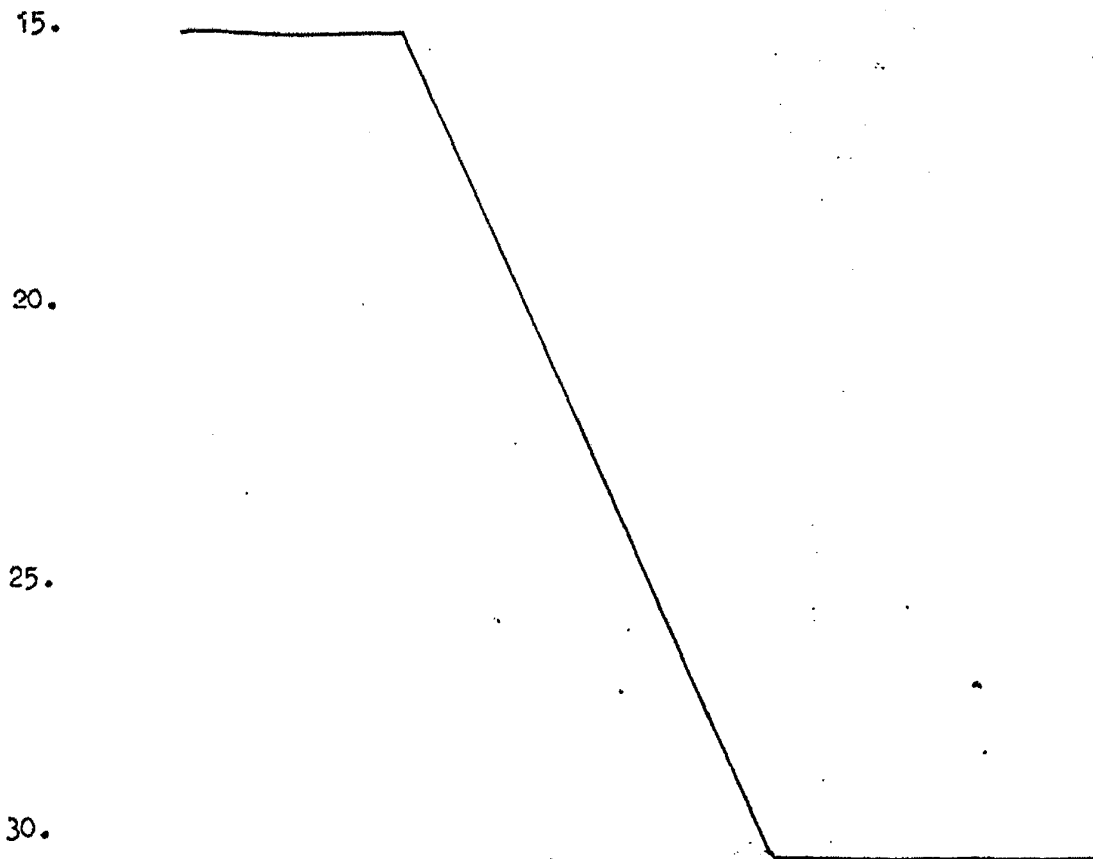
EJEMPLO 1

20. En un reactor de vidrio dotado de refrigerante para reflujo, termómetro, baño de aceite y un sistema de agitación, se introducen 180 litros de hexano y 70 litros de acetona, añadiendo a continuación 4,5 Kg. de 8-(2-feniletíl)-1-oxa-3,8-diazaspiro [4.5] decan-2-ona y 2,2 Kg. de ácido 2-tenoico, agitando convenientemente. La mezcla
25. de reacción se calienta lentamente hasta alcanzar una temperatura próxima a la del reflujo del disolvente y se mantiene así durante treinta minutos. Al cabo de este tiempo se hace pasar a través de un filtro clarificante y se recoge en una cuba de cristalización, donde se deja
30. reposar hasta que alcance la temperatura ambiente. Los -

5. cristales formados se separan mediante centrifugación, se lavan con dos porciones de acetona fría, se escurren y se secan a presión reducida. El 2-tenoato de 8-(2-feniletil)-1-oxa-3,8-diazaspiro [4.5] decan-2-ona obtenido presenta un punto de fusión de 140-1° C.


EJEMPLO 2

10. En una cuba de hierro esmaltado se colocan 50 litros de agua destilada y agitando convenientemente, se disuelven en ella 5 kg. de clorhidrato de 8-(2-feniletil)-1-oxa-3,8-diazaspiro [4.5] decan-2-ona. Se añade poco a poco una disolución acuosa de hidróxido sódico, con lo que va separándose la base en forma cristalina. Se aíslan los cristales mediante filtración, se pasan por un secadero y se continúa como se indica en el ejemplo 1.



N O T A

Hecha la descripción del presente invento, lo que se declara como nuevo y de propia invención, comprende las reivindicaciones siguientes:

5. 1.- Procedimiento de preparación de un nuevo derivado de un espirodeceno, caracterizado porque se hace reaccionar la 8-(2-feniletíl)-1-oxa-3,8-diazaspiro [4.5]decan-2-ona con el ácido 2-tenoico en un medio adecuado, aislando el 2-tenoato de 8-(2-feniletíl)-1-oxa-3,8-diazaspiro [4.5] decan-2-ona formado directamente de la mezcla de reacción.
10. 2.- Procedimiento, según la reivindicación anterior, caracterizado porque el medio en que se lleva a cabo la reacción es un disolvente orgánico poco polar o una mezcla de ellos.
15. 3.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el medio de reacción se elige preferentemente entre acetona, benceno, hexano, tetracloruro de carbono y sus mezclas.
20. 4.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la temperatura de reacción está comprendida entre 30 y 80° C.
25. 5.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la 8-(feniletíl)-1-oxa-3,8-diazaspiro [4.5]decan-2-ona utilizada procede del tratamiento del clorhidrato de 8-(2-feniletíl)-1-oxa-3,8-diazaspiro [4.5] decan-2-ona con hidróxido alcalino en medio acuoso.
30.  6.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN NUEVO DERIVA


DO DE UN ESPIRODECANO.

Según se describe y reivindica en la presente Memoria que consta de 7 hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

5.

Madrid, a - 5 OCT. 1979

FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A. "FAES" JAIME ISERN
p.p.
p.a.


Firmado: JESUS PICAZO

10.

15.

20.

25.

30.

ps