



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UTBM

DOMANDA NUMERO	101983900002184
Data Deposito	22/11/1983
Data Pubblicazione	22/05/1985

Priorità	517.622
Nazione Priorità	ES
Data Deposito Priorità	23-NOV-82

Titolo

"PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI UN NUOVO SPIRODECANO E PRODOTTO CON
ESSO OTTENUTO"

**DOCUMENTAZIONE
RILEGATA**

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale avente per titolo:

"PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI UN ~~NUOVO~~ SPIRODECANO E PRODOTTO
CON ESSO OTTENUTO".

A nome: FABRICA ESPANOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A.

(FAES)

di nazionalità: spagnola

con sede in: Lejona-Lamiaco (Vizcaya) Spagna

a mezzo mandatario e domiciliatario avv. Giovanni Lecce della DOTT. GIO-
VANNI LECCE & C. S.r.l., via G. Negri 10, Milano.

Depositata il

22 NOV. 1983

al No.

2 3819 A/ 83

RIASSUNTO

Secondo il presente ritrovato si ottiene un nuovo spirodecano, corri-
spondente alla formula:

3-(1,2,3,6 tetraidro - 1,3 dimetil - 2,6 diossipurina - 7 acetil) - 8
(2 feniletil) - 1 oxa - 3,8 - diazapiro [4,5] decan - 2 - one,

mediante reazione in un solvente di un derivato reattivo dell'acido

1,2,3,6 tetraidro - 1,3 - dimetil - 2,6 - diossipurina - 7 - acetico

con il 8 - (2 feniletil) - oxa - 3,8 - diazapiro [4,5] decano - 2 -
one oppure con un sale di esso.

La reazione viene condotta a temperatura compresa fra 10° e 130°C.

Il solvente viene eliminato per distillazione.

DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce alla preparazione di un nuovo de-

rivato della 8 - (2-feniletil) - 1 - oxa - 3,8 - diazapiro [4,5] decan -

2 - one, per reazione di questo composto o di un sale appropriato di

esso, con derivati reattivi dell'acido 1,2,3,6 - tetraidro - 1,3 - dimetil - 2,6 - diossipurina - 7 - acetico, nelle condizioni che si specificheranno più avanti.

Come derivati dell'acido possono essere impiegati i loro alogenuri, preferibilmente il cloruro ed il bromuro, i quali conducono a buoni rendimenti e si preparano per mezzo di procedimenti noti, descritti nella letteratura scientifica, per reazione dell'acido con i relativi alogenuri di fosforo o di tionile.

Può anche convenientemente essere usata l'anidride dell'acido; che può essere preparata "in situ". In tal caso l'economicità del processo richiede che sia recuperato l'acido, che si forma come sottoprodotto della reazione in ragione di una mole di acido per mole di anidride, e ciò risulta però alquanto laborioso.

Come mezzo di reazione viene impiegato un solvente organico o una miscela di due o più solventi organici, i quali siano inerti rispetto ai reagenti impiegati e che sono scelti fra le ammine terziarie (preferibilmente piridina, trialchilammina e N-metilmorfolina), gli idrocarburi aromatici (preferibilmente benzene, toluene e xilene), gli eteri ciclici (preferibilmente tetraidrofurano e diossano), gli idrocarburi alogenati (preferibilmente cloroformio, diclorometano, tricloroetano e dicloroetano) e le N,N'-dialchilammidi (preferibilmente N,N'-dimetilformammide ed N,N'-dimetilacetammide).

L'umidità dovrà essere evitata al massimo, dato che essa incide negativamente sulla reazione, e questo fatto obbliga ad essiccare quei solventi, in cui sia stata notata la presenza di acqua, abbassandone

il contenuto con mezzi fisici e/o chimici.

D'altra parte, dovrà essere controllata adeguatamente la temperatura a cui viene effettuata la reazione, la quale non dovrà oltrepassare, in nessun caso, i 150°C, dato che essa si svilupperebbe in modo diverso da quello voluto e la qualità del prodotto sarebbe inferiore a quella che si ottiene quando si opera fra i 50 ed i 130°C.

Il prodotto di reazione può essere isolato sotto forma di base libera o sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile, considerando come tali quelli degli acidi minerali, come l'acido cloridrico e l'acido solforico, e degli acidi organici, come l'acido acetico, l'acido 7-teofilin acetico, l'acido lattico, l'acido ossalico, l'acido maleico e l'acido tenoico.

La 3-(1,2,3,6-tetraidro-1,3-dimetil-2,6-dirossipurina-7-acetil)-8-(2-fenil etil)-1-oxa-3,8-diazaspiro [4,5] decan-2-one ed i suoi sali farmaceuticamente accettabili, a cui fa riferimento la presente invenzione, presentano attività broncodilatatrici, sia "in vitro" e sia "in vivo", come pure attività antinfiammatoria, ed è ciò che potenzialmente li rende utili per il loro impiego come farmaci.

Gli esempi seguenti sono presentati a titolo illustrativo e non devono essere interpretati come limitativi della presente invenzione, dato che sono possibili molte varianti di essa, senza staccarsi dal dominio dell'invenzione stessa.

ESEMPIO N. 1

In un reattore da 250 litri dotato di riscaldamento, di raffreddamento per riflusso, di agitazione e di sistema per la distillazione a vuoto,

si introducono 12 Kg. di acido 1,2,3,6-tetraidro-1,3-dimetil-2,6-diossipurina-7-acetico e 100 litri di cloruro di tionile. La miscela viene mantenuta in riflusso durante un'ora e dopo questo tempo viene distillata a pressione ridotta l'eccesso di cloruro di tionile. Il residuo, a cui vengono aggiunti 100 litri di benzene secco, viene riscaldato quasi alla temperatura d'ebollizione e la soluzione viene trasferita in un recipiente smaltato, facendola passare, previamente, attraverso un filtro chiarificatore munito di camicia di riscaldamento.

Dopo aver lasciato in riposo per 24 ore si formano dei cristalli, che si separano per filtrazione e si essiccano.

Il peso del prodotto secco è di Kg. 4,7 ed il suo punto di fusione è a 150-4°C.

Nello stesso reattore impiegato precedentemente, una volta pulito ed asciutto, sono introdotti 150 litri di una miscela di piridina e benzene anidri, e vi si aggiungono Kg. 4,7 del cloruro dell'acido e Kg. 4,5 di 8-(2-fenilettil)-1-oxa-3,8-diazaspiro [4,5] decan-2-one, agitando energicamente e riscaldando sino all'ebollizione. Quando tutto il cloruro dell'acido ha reagito, viene distillata la maggior parte del solvente ed il residuo viene versato sul metanol freddo, agitando. Il solido che precipita viene separato per filtrazione, viene lavato con acqua e lasciato sgocciolare e poi viene cristallizzato con acetone. I cristalli formati si separano per filtrazione e sono asciugati in stufa. In questo modo si ottiene la 3-(1,2,3,6-tetraidro-1,3-dimetil-2,6-diossipurina-7-acetil)-8-(2-fenilettil)-1-oxa-3,8-diazaspiro [4,5] decan-2-one, che contiene il 4% di acqua e presenta un punto di fu-

sione di 96°C.

ESEMPIO N. 2

In un reattore da 200 litri di capacità, dotato di agitazione, di refrigerante per riflusso e di bagno d'olio, si introducono 150 litri di xilene anidro e poi si aggiungono 25 Kg. di 8-(2-fenilettil)-oxa-3,8-diazaspiro [4,5] decan-2-one. Si aggiungono, in varie porzioni, 25 Kg. di cloruro dell'acido 1,2,3,6-tetraidro-1,3-dimetil-2,6-diossipurina-7-acetico, preparato secondo il procedimento di C. Fulvio e collab. (Ann.Chim. - Roma), 45, 983 (1955). La miscela di reazione viene riscaldata per 30 ore e poi la si lascia raffreddare lentamente, per cui si formano cristalli di cloridrato della 3-(1,2,3,6-tetraidro-1,3-dimetil-2,6-diossipurina-7-acetil)-8-(2-fenilettil)-1-oxa)3,8-diazaspiro [4,5] decan-2-one che sono separati per filtrazione, sono lavati con acetone e sono asciugati in stufa. Il prodotto ottenuto fonde a 293-5°C ed i suoi spettri IR e di RMN e le sue analisi elementari sono conformi alla sua struttura chimica.

RIVENDICAZIONI

- 1) Procedimento per la preparazione di un nuovo spirodecano, caratterizzato dal fatto che sono fatti reagire in un solvente un derivato reattivo dell'acido 1,2,3,6-tetraidro-1,3-dimetil-2,6-diossipurina-7-acetico con il 8-(2-fenilettil)-oxa-3,8-diazaspiro [4,5] decan-2-one o un sale di esso.
- 2) Procedimento secondo la rivendicazione precedente, caratterizzato dal fatto che, nella sua realizzazione, il sale del composto reattivo di 8-(2-fenilettil)-1-oxa-3,8-diazaspiro [4,5] decan-2-one che parteci-

pa nella preparazione è il suo idrocloruro.

3) Procedimento secondo le rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che, nella sua realizzazione, il derivato reattivo dell'acido 1,2,3,6-tetraidro-1,3-dimetil-3,6-diossipurina-7-acetico il quale partecipa alla preparazione è l'anidride o un alogenuro, preferibilmente il cloruro.

4) Procedimento secondo le rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che, nella sua realizzazione, il solvente in cui viene effettuata la reazione, è un idrocarburo alifatico o aromatico da 6 a 12 atomi di carbonio, un idrocarburo alogenato inferiore, una dialchilammide, una trialchilammide ed un'ammina aromatica o loro miscele binarie.

5) Procedimento secondo le rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che, più specificamente, il solvente in cui viene realizzata la reazione è esano, benzene, tetraclorometano, N,N'-dimetil formammide, trietilammia o loro miscele binarie.

6) Procedimento secondo le rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che la reazione viene realizzata ad una temperatura compresa fra i 10°C ed i 130°C.

7) Procedimento secondo le rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che, nella sua realizzazione, il nuovo spirodecano che si ottiene è il 3-(1,2,3,6-tetraidro-1,3-dimetil-2,6-diossipurina-7-acetil)-8-(2-fenilettil)-1-oxa-3,8-diazaspiro [4,5] decan-2-one ed i suoi sali farmaceuticamente accettabili, preferibilmente l'idrocloruro, l'ossalato ed il tenoato.



Avv. GIOVANNI LECCE
Dott. GIOVANNI LECCE & C.
S. R. L.
UFFICIO INTERNAZIONALE BREVETTI
20123 MILANO - Via Golesano Negri, 10
Tel. 865.757

REGISTRO
DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
DELLA
SPAGNA

CERTIFICATO UFFICIALE

Per mezzo del presente SI CERTIFICA che i documenti allegati sono copia esatta della domanda di BREVETTO D'INVENZIONE Numero 517622, presentata presso questo Registro della Proprietá Industriale.

Madrid, addi 16 novembre 1983.

IL DIRETTORE DEL DIPARTIMENTO
BREVETTI E MODELLI
Per delega

Numero 517622

Data ed ora della presentazione: 23 novembre 1982 - 12,35.

BREVETTO D'INVENZIONE

Firma del Funzionario

D O M A N D A

1 - IDENTIFICAZIONE:

Chiave
15 16 17

Rappresentante:

Sig. JAIME ISERN CUYAS, Agente Ufficiale della Proprietá Industr.

Domicilio Postale del Rappresentante:

Paseo General Martinez Campos, n. 47 - Madrid.

Richiedente (Denominazione o cognome e nome)

FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS

S.A. (F A E S)

Chiave
18 19 20 21

Domicilio completo del richiedente:

LEJONA-LAMIACO (Vizcaya)

Nazionalitá

Chiave
22 23

Paese di residenza:

Chiave
24 25

Spagnola

Spagna

Inventore:

Sig. Aurelio ORJALES VENERO

Sig. Ramon MOSQUERA PESTAÑA, i quali hanno ceduto i loro diritti alla Ditta richiedente.

Titolo dell'Invenzione:

"PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI UN NUOVO SPIRODECANO"

Luogo della presentazione

M A D R I D

Il richiedente dichiara che l'invenzione é nuova e di sua proprietá.

MINISTERO DELL'INDUSTRIA
ED ENERGIA

Numero: 517622
Data della presentazione:
23 novembre 1983

Spagna

BREVETTO D'INVENZIONE

Classifica Internazionale:
C07D 473/04, A 61K 31/ 52

Titolo dell'Invenzione:

"PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI UN NUOVO SPIRODECANO"

Richiedente:

FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS S.A. "FAES"

Domicilio del richiedente:

LEJONA-LAMIACO (Vizcaya)

Inventori:

Sig. Aurelio CORJALES VENERO,

Sig. Ramon MOSQUERA PESTAÑA, i quali hanno ceduto i loro diritti
alla Ditta richiedente.

Titolare:

FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A. "FAES".

Rappresentante:

Sig. JAIME ISERN CUYAS, Agente Ufficiale della Proprietá Industriale.

MEMORIA DESCRITTIVA

La presente invenzione si riferisce alla preparazione d'un nuovo derivato della 8-(2-fenil etil)-1-ossa-3,8-diazaspiro - [4,5] decan-2-ona, per reazione di questo composto, o un sale appropriato di esso, con derivati reattivi dell'acido 1,2,3,6-tetraidro-1,3-dimetil-2,6-diossopurina-7-acetico, nelle condizioni che saranno specificata piú avanti.

Come derivati reattivi dell'acido possono essere impiegati i loro aluri, preferibilmente il cloruro ed il bromuro, i quali portano a buoni rendimenti e si preparano per mezzo di procedimenti noti, descritti nella letteratura scientifica, per reazione dell'acido sui relativi aluri di fosforo o di tionilo. Viene pure impiegato, per portare a termine la reazione, l'anidride dell'acido, la quale può essere preparata "in situ", sebbene la resa del processo possa esigere che l'acido sia recuperato. Il quale si forma come un sottoprodotto a ragione di un mol di acido per un mol di anidride 1,2,3,6-tetraidro-1,3-dimetil-2,6-diossopurina-7-acetico, il quale risulta riesce alquanto laborioso.

Come mezzo di reazione viene impiegato un solvente organico o una miscela di due o piú solventi organici, i quali devono essere forti dinanzi ai reattivi impiegati, e che sono scelti fra le amine terziarie, preferibilmente la piridina, la trialchilamina e la N-metilmorfolina, gli idrocarburi aromatici, preferibilmente il benzene, il tolueno e lo xileno, gli eteri ciclici, preferibilmente il tetraidrofurano ed il diossano, gli idrocarburi alogenati, preferibilmente il cloroformo, il diclorometano, il tricloroetano ed il dicloroetano, e le N,N-dialchilamide, preferibilmente l'N,N-dimetilformamida e l'N,N-dimetilacetamida. L'umidità dovrà essere evitata al massimo, dato che inciderebbe negativamente sulla reazione, e questo fatto obbliga ad asciugare quei solventi in cui venisse notata la presenza d'acqua, riducendo il suo contenuto con mezzi fisici e/o chimici.

D'altra parte dovrà essere adeguatamente controllata la temperatura in cui viene effettuata la reazione, la quale in nessun caso dovrà superare i 150°C, dato che allora trascorrerebbe in modo diverso da quello voluto e la qualità del prodotto sarebbe inferiore a quella che s'ottiene quando si opera fra i 50° ed i 130° C.

Il prodotto di reazione può essere isolato sotto forma di base libera o sotto forma d'un sale farmaceuticamente accettabile, considerando come tali quelle di acidi minerali, come lo acido cloridrico e l'acido solforico e gli acidi organici come l'acido acetico, l'acido acetico, l'acido 7-teofilin acetico, l'acido lattico, l'acido ossalico, l'acido maleico e l'acido teoico.

La 3-(1,2,3,6-tetraidrico-1,3-dimetil-2,6-diossopurina-7-acetil)-8-(2-fenil etil)-1-ossa-3,8-diazaspiro [4,5] decan-2-ona ed i suoi sali farmaceuticamente accettabili a cui fa riferimento la presente invenzione, presentano un'attività broncodilatatrice, sia "in vitro" e sia "in vivo", come pure un'attività antinfiammatoria, che è ciò che li rende potenzialmente utili - per il loro impiego come farmaci.

I seguenti esempi vengono dati a titolo illustrativo e non dovranno essere interpretati come limitativi della presente invenzione, dato che sono possibili molte varianti di essi, senza appartarsi dallo spirito della portata dell'invenzione.

ESEMPIO N° 1

In un reattore da 250 litri, dotato di riscaldamento, di refrigerante per riflusso, d'agitazione e di sistema per la distillazione a vuoto, s'introducono 12 Kgs d'acido 1,2,3,6-tetraidro-1,3-dimetil-2,6-diossopurina-7-acetico e 100 litri di cloruro di tionilo. La miscela viene reflussa durante un'ora e dopo detto tempo viene distillato a pressione ridotta l'eccesso di cloruro di tionilo. Al residuo sono aggiunti 100 litri di benzene secco, si riscalda sin quasi alla temperatura d'ebollizione e la soluzione viene trasferita ad una tinozza smaltata, facendola passare prima attraverso un filtro depuratore con camicia da riscaldamento. Dopo aver lasciato a riposo durante 24 ore, s'otterranno cristalli, che sono separati per filtrazione, e sono asciugati. Il peso del prodotto asciutto è di 4,7 Kg. ed il suo punto di fusione è a 150-4° C.

Nello stesso reattore, impiegato precedentemente, una volta vuoto e pulito, vengono introdotti 150 litri d'una miscela di piridina e di benzene secchi, e ad essa si aggiungono i 4,7 Kg. del cloruro d'acido e 4,5 Kg. di 8-(2-feniletiletil)-1-ossa-3,8-diazaspiro [4,5] decan-2-ona, agitando energicamente e riscaldando sino all'ebollizione. Quando tutto il cloruro d'acido ha reagito,

viene distillata la maggior parte del solvente ed il residuo viene versato sul metanolo freddo, agitando. Il solido che precipita si separa per filtrazione, è lavato con acqua, vien fatto sgocciolare e poi viene cristallizzato con acetone. I cristalli formati sono separati per filtrazione e sono asciugati alla stufa. S'ottiene così la 3-(1,2,3,6-tetraidro-1,3-dimetil-2,6-diossopurina-7-acetil)-8-(2-feniletile)-1-oss-3,8-diazaspiro [4,5] decan-2-ona, che contiene un 4% d'acqua e presenta un punto di fusione a 96°C.

ESEMPIO N° 2

In un reattore da 200 litri di capacità, dotato d'agitazione, refrigerante per riflusso e bagno d'olio, s'introducono 150 litri di xileno anidro e s'aggiungono, dopo, 25 Kg. d'8-(2-feniletile)-1-oss-3,8-diazaspiro [4,5] decan-2-ona. Si aggiungono, in varie porzioni, 25 Kg. del cloruro dell'acido 1,2,3,6-tetraidro-1,3-dimetil-2,6-diossopurina-7-acetico, preparato secondo il procedimento di C. Fulvio e Collab. (Ann. Chim. (Roma), 45, 983 (1955)). Viene riscaldata la miscela della reazione durante 30 ore e quindi la si lascia raffreddare lentamente, per cui si formano cristalli di cloridrato della 3-(1,2,3,6-tetraidro-1,8-dimetil-2,6-diossopurina-7-acetil)-8-(2-feniletile)-1-oss-3,8-diazaspiro [4,5] decan-2-ona, che si separano per filtrazione, sono lavati con acetone e s'asciugano alla stufa. Il prodotto fonde a 293-5° C ed i suoi spettri IR e RMN e l'analisi elementare corrispondono alla loro struttura chimica.

N O T A

Una volta fatta la descrizione della presente invenzione si fa presente che si dichiarano come nuove in Spagna e di invenzione propria le seguenti rivendicazioni:

1 - Procedimento per la preparazione d'un nuovo spirodecano, caratterizzato dal fatto che si fanno reagire, nel seno d'un solvente, un derivato reattivo dell'acido 1,2,3,6-tetraidro-1,3-dimetil-2,6-diosso purina-7-acetico con la 8-(2-feniletile)-oss-3,8-diazaspiro [4,5] decan-2-ona o un sale di essa.

2 - Procedimento secondo la precedente rivendicazione caratterizzato nella sua realizzazione dal fatto che il sale del composto reattivo 8-(2-feniletile)-1-oss-3,8-diazaspiro [4,5]

decan-2-ona il quale partecipa alla preparazione é il suo idrocloruro.

3 - Procedimento secondo le precedenti rivendicazioni, caratterizzato nella sua realizzazione dal fatto che il derivato reattivo dell'acido 1,2,3,6-tetraidro-1,3-dimetilo-2,6-diossopurina-7-acetico, il quale partecipa alla preparazione, é l'anidride o un aluro, preferibilmente il cloruro.

4 - Procedimento secondo le rivendicazioni precedenti, caratterizzato nella sua realizzazione dal fatto che il solvente in cui viene effettuata la reazione, é un idrocarburo alifatico o aromatico di 6 a 12 atomi di carbonio, un idrocarburo alogenato inferiore, una dialchilamida, una trialchilamida ed un'amina aromatica o le loro miscele binarie.

5 - Procedimento secondo le precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che piú specificamente il solvente in cui viene effettuata la reazione é l'hexano, il benzene, il benzene, il tetraclorometano, l'N,N-dimetil formamida, la trietilamina o le loro miscele binarie.

6 - Procedimento secondo le precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che la reazione viene effettuata ad una temperatura compresa fra i 10° C ed i 130° C.

7 - Procedimento secondo le precedenti rivendicazioni, caratterizzato nella sua realizzazione dal fatto che il nuovo spirodecano che s'ottiene é la 3-(1,2,3,6-tetraidro-1,3-dimetilo-2,6-diossopurina-7-acetilo)-8-(2-fenilettil)-1-ossa-3,8-diazaspiro [4,5] decan-2-ona ed i suoi sali farmaceuticamente accettabili, preferibilmente l'idrocarburo, l'ossalato ed il teonato.

8 - PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE D'UN NUOVO SPIRODECANO

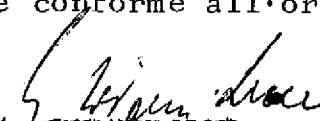
Secondo come viene descritto e viene rivendicato sulla presente Memoria, la quale consta di 6 fogli numerati e dattilografati su di una sola faccia.

Madrid, addí 23 novembre 1982.

FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS,
S.A. "F A E S).

-X-X-X-X-X-X-X-

Si dichiara che la presente traduzione è conforme all'originale


Avv. GIOVANNI LECCE

Dott. GIOVANNI LECCE & C.

S. R. L.

UFFICIO INTERNAZIONALE BREVETTI
20123 MILANO - Via Gaetano Negri, 10
Tel. 865.757