

302132



MEMORIA DESCRIPTIVA

DE UNA PATENTE DE INVENCION, POR VEINTE AÑOS EN ESPAÑA, A FAVOR DE LA FIRMA DOCTOR ROBERT PFLEGER, CHEMISCHE FABRIK, DE NACIONALIDAD ALEMANA, RESIDENTE EN BAMBERG (Alemania)

s o b r e:

"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE AZONIASPIRANOS DEL Nor-3 α ó Nor-3 β tropanol o de sus ésteres".-----

Es ya sabido que los compuestos de amonio biscuaternario tienen excelentes propiedades bloqueadoras de ganglios cuando los dos átomos de nitrógeno cuaternario están separados uno de otro por un resto de hidrocarburo alifático de determinada longitud de cadena.

5 En los ensayos realizados para preparar derivados cuaternarios análogos de bisnortropina se comprobó sorprendentemente, que al hacer reaccionar nortropina o los correspondientes derivados con dihalogenuros apropiados, no sólo se obtienen los derivados bisterciarios de bisnortropina esperados, sino también

10



con buen rendimiento azoniaspiranos de la nortropina desconocidos hasta ahora los cuales, entre otras cosas, tienen excelentes propiedades espasmolíticas, y en cuanto a la intensidad de su eficacia son superiores a los conocidos derivados de tropina. La acción espasmolítica de estos compuestos es comparable a la de la atropina (ver Tabla I), pero sin los desagradables efectos secundarios de la misma que desaparecen por completo, o al menos se reducen considerablemente (ver por ejemplo Tabla II).

TABLA I

10 Espasmolisis en el intestino delgado aislado del conejo de Indias.

	Espasmolisis +)
	(sulfato de atropina= 100)
Sulfato de atropina	100
15 Escopolaminbromobutilato	10
Azoniaspiro [3 α -tropoloxi-nortropano-8,1'- pirrolidin] -cloruro	110
Azoniaspiro [3 α -tropoloxi-nortropano-8,1'- piperidin] -cloruro	11
20 Azoniaspiro [3 α -benciloiloxi-nortropano-8,1'- pirrolidin] -cloruro	29
Azoniaspiro [3 α -benciloiloxi-nortropano-8,1'- piperidin] -cloruro	29

+))

25 Como el 50% de matidez del espasmo de acetilcolina en el intestino delgado aislado del conejo de Indias (Método R. Magnus; Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere 102, 123, (1904).

TABLA II

Midriasis del ojo del ratón

	Midriasis +)
30 Sulfato de atropina	50 γ y 100 γ /kgs. respectivamente 221% 260%

(sigue la Tabla II en la página sigu.)

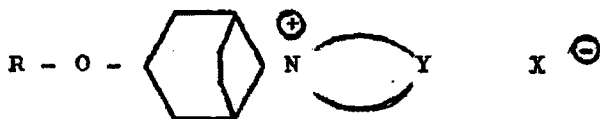


	Escopolaminbromobutilato	-	123%
	Azoniaspiro β -trepoiloxi-nortropano-8,1'- pirrolidin]-cloruro	185%	207%
5	Azoniaspiro β -trepoiloxi-nortropano-8,1'- piperidin]-cloruro	110%	114%
	Azoniaspiro β -benciloiloxi-nortropano-8,1'- pirrolidin]-cloruro	-	245%
	Azoniaspiro β -benciloiloxi-nortropano-8,1'- piperidin]-cloruro	145%	-

10 +)

La dilatación pupilar del animal sin tratar corresponde al 100% (método P.Pulewka; Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 168, 306 (1932)).

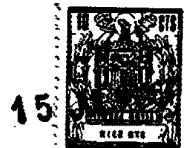
15 La presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de derivados de azoniaspironortropina de la fórmula general



20 en la que Y significa un resto alquileo, azaalquileo, oxaalquileo, tialquileo o alqueno eventualmente sustituido en el alquilo, por lo menos con 4 átomos de carbono o un resto benzalqueno por lo menos con 8 átomos de carbono y R hidrógeno o un resto ácido de la fórmula general R_1CO- , en la que R_1 es alquilo, arilo o un resto alcohol arilizado y/o aralcoholado.

25 X^- significa un anión, tal como halógeno, en particular cloro o bromo. El átomo de oxígeno de la fórmula anterior es trans-estable o cis-estable respecto del átomo de nitrógeno del puente.

Los azoniaspiranos en cuestión se preparan, como por ejemplo, o bien espirociclicizando ésteres de nortropina que pueden ser preparados por métodos conocidos en un disolvente polar, de preferen-
30 cia en una mezcla de acetonitrilo y metanol, con dihalogenuros



apropiados, por ejemplo 1,4-dibromobutano, por calentamiento durante varios días hasta 60°C, o bien haciendo reaccionar por ejemplo nortropina en un disolvente polar, de preferencia alcohol acuoso, con dihalogenuros apropiados, en presencia de hidróxido de alquilo, o en presencia de un cambiador básico de iones por calentamiento de 6 a 8 horas a 40° hasta 80°C, y esterificando como de costumbre el azoniaspiro-halogenuro recristalizable a partir de alcohol absoluto.

Después, la W -hidroxialquilnortropinana que puede prepararse sintéticamente a partir de succindialdehído, ácido acetindicarboxílico y W -aminoalcanoles, puede asimismo, por ejemplo después de la tosilación y reducción, ser ciclizada y esterificada al estado de la correspondiente azoniaspiro-nortropina.

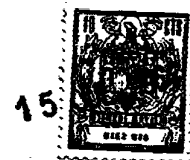
El aislamiento de los compuestos azoniaspiro esterificados se efectúa convenientemente por fijación del producto de la reacción en un cambiador de iones ácido, seguida de una elución con ácido fórmico de concentración adecuada.

El residuo de la elución puede recristalizarse, después de la adición de hidrácido, a partir de disolventes orgánicos, de preferencia alcoholes.

Con algunos ejemplos se explica seguidamente el invento de forma más detallada.

EJEMPLO 1.-

Azoniaspiro $\sqrt[3]{\text{C}}$ -mandeloiloxi-nortropano-8,1'-pirrolidin-7-cloruro: 2,61 g. de noromatropina (10 m. mol.) y 1,90 g. de 1,4-diclorobutano (15 m. mol.) se calientan durante 14 días hasta 60° en 50 ml. de acetonitrilo-metanol (1:1). Después de separar por destilación el disolvente al vacío y de la adición de amoníaco líquido diluido, se extrae varias veces con éter, la fase acuosa restante se trata en vacío a sequedad y el residuo se cristaliza



302132

a partir de metanol y acetona. Punto fusión 196-198°. Rendimiento aproximado 60% del teórico.

EJEMPLO 2.-

5 a)- Azoniaspiro [3~~c~~]-hidroxi-nortropano-8,1'-pirrolidin-cloruro:
12,7 g. de nortropina (0,1 mol.) y 21,6 g. de 1,4-dibromobutano
(0,1 mol.) se calientan en 200 ml. de alcohol al 70% en presencia
de un cambiador de iones fuertemente básico bajo agitación duran-
te 14 horas hasta 38 a 40°. El filtrado se gradua en pH 4 a 5 por
adición de ácido clorhídrico diluido, se trata en vacío a sequedad
10 y el residuo se cristaliza a partir de etanol y éter. Punto fusión
294-297°, Rendimiento 51% del teórico.

15 b) Azoniaspiro [3~~c~~]-mandeloiloxi-nortropano-8,1'-pirrolidin]-
cloruro: 2,17 g. de azoniaspiro [3~~c~~]-hidroxi-nortropano-8,1'-
pirrolidin]-cloruro (10 m.mol.) y 4,24 g. de ácido acetilmandélico
15 cloruro (20 m.mol) se calientan al vacío (12 Torr) durante 6 horas
hasta 100°. Después de la adición de 40 ml. de agua se vuelve a
agotar con éter, la fase acuosa se gradúa en pH 6,7 a 6,8, y duran-
te 24 horas se extrae continuamente con cloroformo. Después de la
adición de 20 ml. de ácido clorhídrico concentrado, el residuo del
20 extracto con cloroformo se deja reposar 15 horas a temperatura am-
biente; el ácido clorhídrico se extrae al vacío, el residuo en so-
lución alcohólica absoluta se filtra por absorción a través de
óxido de aluminio y el residuo del filtrado se cristaliza a partir
de metanol-acetona. Punto fusión 197 a 198°; Rendimiento aproxima-
do 20% del teórico.
25

EJEMPLO 3.-

a)- Azoniaspiro [3~~p~~]-hidroxi-nortropano-8,1'-pirrolidin]-bromuro:
12,7 g. de pseudonortropina (0,1 mol.) y 32,4 g. de 1,4-dibromobu-
tano (0,15 mol.) se calientan en 100 ml. de acetonitrilo-metanol
30 (1:1) durante 8 días a 60°. Después de destilar el disolvente al



3. 2132

vacio y de añadir amoniaco líquido diluido se agota con éter varias veces, la fase acuosa se trata en vacío a sequedad y el residuo se recrystaliza a partir de etanol-éter. Punto fusión 313-315° (descomposición); rendimiento aproximado 45% del teórico.

5 b).- Azoniaspiro [3β -tropoloxi-nortropano-8,1'-pirrolidin]-cloruro: 2,17 g. de azoniaspiro [3β -hidroxi-nortropano-8,1'-pirrolidin]-bromuro (10 m.mol.) y 3,39 g. de ácido acetiltrópico cloruro (20 m.mol) se calientan 3 horas hasta 100 a 110°. Después de la adición de 10 ml. de agua se vuelve a extraer con éter, la

10 fase acuosa se somete a un cambiador ácido de iones, seguidamente se lava con ácido fórmico 3n, y después de actuar 24 horas el ácido fórmico 12n sobre el éster de ácido acetiltrópico fijado en el cambiador de iones, se efectúa la eluación con ácido fórmico de la misma concentración. El eluato se trata en vacío a se-

15 quedad, después de la adición de un pequeño exceso de ácido clorhídrico diluido se vuelve a tratar con cuidado el residuo en vacío a sequedad y se le crystaliza a partir de alcohol por adición de éter. Punto fusión 212 a 215°; rendimiento aproximado 20% del teórico.

20 EJEMPLO 4.-

Azoniaspiro [3α -hidroxi-nortropano-8,4'-morfolin]-cloruro: 12,7 g. de nortropina (0,1 mol) y 28,6 g. de éter β, β'-dicloro dietílico (0,2 mol.) se disuelven en 50 ml. de alcohol, y después de la adición de 100 g. de lejía de sosa al 16% (0,4 mol.) se

25 calientan 2½ horas hasta 100°. Antes y después de la neutralización con ácido clorhídrico diluido se vuelve a extraer con éter, a la solución acuosa se la libera en vacío del disolvente y el residuo se extrae con alcohol absoluto caliente. El residuo de la solución alcohólica se crystaliza a partir de isopropanol. Punto

30 fusión 280° (descomposición). Rendimiento aproximado 78% del teórico.



EJEMPLO 5.-

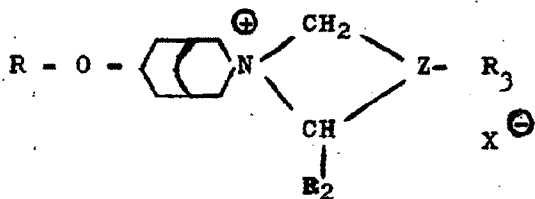
302132

Azoniaspiro β α -hidroxi-nortropano-8,2'-isoindolin7-
 bromuro: 1,27 g. de nortropina (10 m.mol.) y 3,94 g. de
 o-xilitendibromuro (15 m.mol.) se calientan en 25 ml. de acetoni-
 5 trilo-metanol (1:1) durante 16 dias a 60°. Después de la destila-
 ción del disolvente al vacío y de la adición de amoniaco líquido
 diluido se vuelve a extraer con éter, la solución acuosa restan-
 te se trata en vacío a sequedad y el residuo se cristaliza a par-
 tir de alcohol absoluto después de añadir éter. Punto fusión 254
 10 a 256° (descomposición); rendimiento aproximado 50% del teórico.

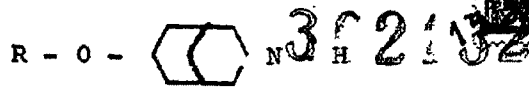
NOTA

En resumen; la presente solicitud recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

1.º.-Procedimiento para la fabricación de azoniaspiranos del
 15 Nor-3 α ó Nor-3 β tropanol o de sus ésteres, caracterizado porque
 comprenden la fórmula general

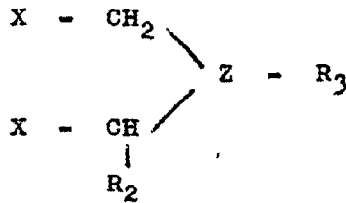


20 donde R significa hidrógeno o un resto ácido de la fórmula gene-
 ral $R_1\text{CO}-$, en la que R_1 es un alquilo, arilo o un resto alcohol
 arilado y/o aralcoholado, R_2 y R_3 representan hidrógeno o alquilo,
 Z significa un resto alquileno, azaalquileno, oxaalquileno, tial-
 25 quileno o uno alquenileno por lo menos con 2 átomos de carbono o
 un resto benzalquenileno por lo menos con 6 átomos de carbono, X^-
 representa un anión, de preferencia halógeno, y el átomo de oxí-
 geno es trans-estable o cis-estable respecto del átomo de nitró-
 geno del puente, caracterizándose porque a un compuesto de la fór-
 30 mula general



se le azoniaspirocicla con un dihalogenuro de la también fórmula general

5



10

en la que los símbolos tienen el significado indicado anteriormente, y en caso de ser esterificado el producto seguidamente, cuando R significa hidrógeno, con un ácido de la fórmula general R_1COOH

15

2ª.-Procedimiento para la fabricación de azoniaspiranos del Nor-3 α ó Nor-3 β tropanol o de sus ésteres, según la reivindicación anterior, caracterizado porque como materiales de partida se emplea nortropeinas, pseudonortropeinas, nortropina y pseudonortropina.

20

3ª.-Procedimiento para la fabricación de azoniaspiranos del Nor-3 α ó Nor-3 β tropanol o de sus ésteres, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque como compuesto de la fórmula general $X-CH(R_2)-Z(R_3)-CH_2-X$ se emplea un dihalogenuro, de preferencia un dicloruro o dibromuro.

25

4ª.-Procedimiento para la fabricación de azoniaspiranos del Nor-3 α ó Nor-3 β tropanol o de sus ésteres, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque como ácido de la fórmula general R_1COOH se emplea ácido acético, ácido benzóico, ácido mandélico, ácido trópico o ácido bencílico.

30

5ª.-Procedimiento para la fabricación de azoniaspiranos del Nor-3 α ó Nor-3 β tropanol o de sus ésteres, según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la azoniaspirociclación se realiza a una temperatura entre 40° y 80°C en el transcurso de uno o varios días.



302132

6^a.-Procedimiento para la fabricación de azoniaspiranos del
 Nor-3 α ó Nor-3 β tropanol o de sus ésteres, según una de las
 reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la azoniaspiro-
 ciclación de ésteres se realiza en un disolvente polar, de prefe-
 5 rencia en una mezcla de acetonitrilo y metanol, y la azoniaspiro-
 ciclación de compuestos de partida no esterificados se hace en un
 disolvente acuoso, de preferencia una mezcla de agua y alcohol.

7^a.-Procedimiento para la fabricación de azoniaspiranos del
 Nor-3 α ó Nor-3 β tropanol o de sus ésteres, según la reivindi-
 10 cación anterior, caracterizado porque al hacer uso de un disolven-
 te que contiene agua, la reacción se realiza en presencia de hi-
 dróxido alcalino o de un cambiador de iones muy básico.

8^a.-Procedimiento para la fabricación de azoniaspiranos del
 Nor-3 α ó Nor-3 β tropanol o de sus ésteres, según lo reivindi-
 15 cado en uno de los puntos anteriores, caracterizado porque el pro-
 ducto de la reacción se fija sobre un cambiador ácido de iones,
 y se separa por elución con ácidos orgánicos, de preferencia con
 ácido fórmico.

9^a.-Procedimiento para la fabricación de azoniaspiranos del
 20 Nor-3 α ó Nor-3 β tropanol o de sus ésteres, según la reivin-
 dicación anterior, caracterizado porque el residuo de la elución
 se cristaliza, después de la adición de hidrácido, a partir de di-
 solventes orgánicos, de preferencia alcoholes.

10^a.-Procedimiento para la fabricación de azoniaspiranos del
 25 Nor-3 α ó Nor-3 β tropanol o de sus ésteres."-----

Según se describe en la presente memoria que consta de nueve
 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 15 de julio de 1.964