

3409



340976

PATENTE DE INVENCION

que por veinte años se solicita a favor de la firma SCIENCE  
UNION ET CIE. SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, de na-  
cionalidad francesa, domiciliada en 14, rue du Val-d'Or,  
5 (Suresnes / Francia), y que ha de recaer sobre " PROCEDIMIENTO  
DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL DIAZA-1,4 BICICLO-(4,4,0)  
BENZO-(1,2,h) DECANO "

=====  
Memoria descriptiva

10 El registro de la Patente de Invención que se solicita  
tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el  
territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento de pre-  
paración de nuevos derivados del diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) ben-  
zo-(1,2,h) decano, conforme se describe a continuación.

BAD ORIGINAL



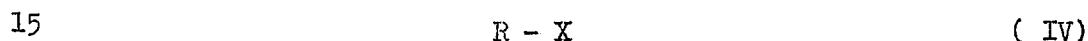


o un radical hidroxilo OH; R<sub>2</sub> puede representar un núcleo fenilo o ciclohexilo; por último R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden representar simultáneamente un núcleo fenilo.

5 c) R<sub>3</sub> puede ser un núcleo fenilo o fenilo sustituido por un átomo de halógeno, una agrupación trifluorometilo, un radical alcoilo inferior hasta en C<sub>5</sub>, un radical alcoxi inferior hasta en C<sub>5</sub>.

10 Estos derivados poseen propiedades farmacológicas y terapéuticas interesantes, principalmente propiedades esasmolítico-muscolotropos, actuando sobre los espasmos intestinales y bronquiales, propiedades adrenolíticas, anticolinérgicas, antihistaminicas y antiserotoninas.

Estos compuestos pueden ser preparados por condensación de un derivado de la fórmula general IV:



en la cual R representa una de las agrupaciones de fórmula general (II), o (III) en las cuales Y, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> R<sub>3</sub>, y Ar toman uno de los valores precedentemente definidos, y

20 X representa un átomo de cloro o de bromo o un resto éster aril sulfónico correspondiente a los ácidos benzeno- o para-tolueno sulfónicos,

sobre el diazabicyclo benzo decano de fórmula V:



25 La puesta en práctica de este procedimiento, más adecuada, consiste en hacer reaccionar un compuesto según (IV) sobre diaza-bicyclo benzo decano (V), en solución en un disolvente polar escogido entre los alcoholes de bajo punto de



ebullición, tales como el etanol o el butanol, o bien pertenecientes a la familia de las amidas alifáticas terciarias, tales como la dimetilformamida o la dimetilacetamida. Es ventajoso operar a una temperatura entre 80 y 140° C, en presencia de un aceptador de la hidracida o del ácido arilsulfónico formado en el curso de la reacción.

5

Este aceptador puede escogerse entre las sales alcalinas o alcalino-terrosas del ácido carbónico, tales como el bicarbonato de sodio o el carbonato de potasio ó de calcio, o entre las bases orgánicas terciarias, tales como la trietilamina, la piridina o la N,N-dimetilanilina. Se puede igualmente reemplazar dichas sales o bases terciarias por un exceso de diaza biciclo benzo decano (V).

10

Esta última variante puede emplearse ventajosamente cuando en el compuesto a condensar de fórmula (IV), X representa un resto éster sulfónico. El exceso de diaza biciclo benzo decano empleado juega, entonces, el papel de disolvente. Se puede de todos modos, si se desea, operar en presencia de uno de los disolvente precedentemente citados. Una tal modificación en la ejecución del procedimiento no se limita, por otra parte, a los ésteres sulfónicos, sino que puede ser, también, bien aplicada en el caso en que X represente un átomo de halógeno.

15

20

Es además preferible, cuando se quiere obtener compuestos de fórmula general I, en la que R representa una agrupación de fórmula general (II) en la cual al menos uno de los sustituyentes del núcleo fenilo Ar representa un radical hidroxilo OH, efectuar la condensación, no con el compuesto fenólico correspondiente de fórmula II, sino más bien con el compuesto

25

30



5 en el que el hidrógeno de la agrupación fenólica está sustituido por un resto acetilo o bencilo. Conviene someter seguidamente el producto de la condensación a una hidrólisis mediante una base o un ácido fuerte, o a una hidrogenólisis en presencia de un catalizador tal como el carbón paladiado, según los métodos conocidos, usualmente empleados para liberar una función fenólica de "sus grupos protectores".

10 Los nuevos derivados del diazabicyclo benzo decano así obtenidos, que son bases débiles, pueden ser transformados en sal de adición con los ácidos y constituyen, a este título, parte de la invención. Estas sales de adición pueden obtenerse por acción de los nuevos derivados sobre ácidos, en disolventes apropiados como, por ejemplo, el agua o los alcoholes miscibles en agua. Como ácidos utilizados para la formación de estas sales de adición, se pueden citar en la serie mineral: los ácidos 15 clorhídrico, bromhídrico, metano-sulfónico, sulfúrico, fosfórico; en la serie orgánica, los ácidos acético, propiónico, maléico, tártrico, cítrico, oxálico, benzoico, etc.

20 Estos nuevos derivados pueden ser eventualmente purificados por métodos físicos tales como: destilación, cristalización, cromatografía, o químicos tales como: formación de sales de adición precedentemente definidas, cristalización de éstas y descomposición por los agentes alcalinos.

25 Los derivados objeto de la invención y sus sales de adición, poseen propiedades farmacológicas y terapéuticas notables y pueden ser utilizados como medicamentos, actuando principalmente sobre la fibrólisis del aparato gastro-intestinal, genito-urinario, respiratorio, cardiovascular y sobre el sistema nervioso autónomo.

30 Su toxicidad ha sido estudiada en el ratón por vía



intraperitoneal y peroral. La dosis mortal aproximada para el 50% de los animales (DL<sub>50</sub>) se situa entre 100 y 400 mg/kg I.P. y entre 600 y >2000 mg/kg P.O.

5 La actividad farmacológica de los nuevos derivados se ha estudiado sobre los órganos aislados in vitro. Se ha hallado que son capaces de antagonizar en concentraciones muy débiles la acción de la acetilcolina y de la histamina sobre el ilcon de la cobaya, el espasmo provocado por el cloruro de bario sobre el duodeno de la rata, así como la actividad de la adrenalina sobre la vesícula seminal de la rata.

10 Se ha comprobado igualmente una fuerte acción antiserotonina in vivo, por la inhibición del edema de la pata de la rata inducido por la serotonina.

15 Estas propiedades farmacológicas y la débil toxicidad permiten la utilización de los nuevos diazabicyclo benzo decanos en terapéutica humana o animal, principalmente en el tratamiento de diversas enfermedades y síndromes; en que el empleo de los medicamentos con actividad parasimpaticolítica, anticolinérgica, antiespasmódico-musculotropes o antiserotonina está indicado, como por ejemplo, espasmos intestinales, úlcera gastroduodenal, broncoespasmos, cólicos hepáticos y nefrítico, angioespasmo, dismenorrea, jaqueca, etc.

20 Los derivados objeto de la invención pueden ser administrados bajo diversas formas farmacéuticas en asociación con los excipientes y diluyentes farmacéuticos usuales, sólidos y líquidos, como por ejemplo, agua destilada, glucosa, lactosa, talco, goma arábiga, estearato de magnesio, etc.

25 Las dosis utilizadas pueden variar de 10 a 200 mg. en administración oral, rectal o parenteral.

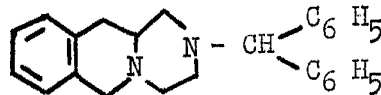
30 Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran los procedimientos de preparación de los derivados obje-



to de la invención. Los puntos de fusión han sido determinados con la platina de caldeo Klofer, bajo microscopio, para las sales de adición y con el bloque Klofer para las bases.

EJEMPLO 1

5 benzhidril - 4 diaza - 1,4 biciclo -(4,4,0) benzo -(1,2,h) decano



10 Se calienta, durante seis horas a 135° C, una solución de 4,8 gr. de diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano y de 6,27 gr. de bromuro de benzhidrilo en 130 ml de dimetilformamida, con 7 gr de carbonato de potasio seco. Pasado este tiempo, se filtra la sal y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El residuo cristalizado se trata con 100 ml de agua, 15 recristalizándose después en 85 ml de etanol. Finalmente, se recogen 5 gr de benzhidril-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano, bajo forma de cristales blancos que funden a 160°C.

EJEMPLO 2

20 (difenil-3',3' propil) - 4 diaza -1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano.

Operando como en el ejemplo 1, a partir del difenil-3,3 bromo-1 propano, se obtiene, con un rendimiento de 54%, cristales de (difenil-3',3' propil)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano, que funde a 131° C. 25

EJEMPLO 3

(metileno-dioxi-3',4' benzil)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano.

Operando como en el ejemplo 1, a partir del cloruro

340976



- 8 -

de metileno -dioxo-3,4 bencilo, se obtienen, con un rendimiento de 39% , el (metileno-dioxo-3'-4' bencil) -4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano, producto oleoso que hierve a 215-217° C bajo 0,5 mm Hg, cuyo diclorhidrato preparado en un medio de etanol funde a los 195-205° C (dec.).

EJEMPLO 4

(etileno dioxo-3',4' bencil)-4, diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano

Operando como en el ejemplo 1, a partir del cloruro de etileno dioxo-3,4 bencilo, se obtiene, con un rendimiento de 60%, el diclorhidrato de (etileno dioxo-3',4' bencil) -4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano que funde a 208-212° C (dec.) (metanol).

EJEMPLO 5

(dimetoxi-3',4' bencil)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano

Operando como en el ejemplo 1, a partir del cloruro de dimetoxi-3,4 bencilo, se obtiene, con un rendimiento de 44%, el diclorhidrato de (dimetoxi-3',4' bencil) -4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano, que funde a 205-215° C (dec.) (metanol).

EJEMPLO 6

(cloro-4' benzhidril)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano

Operando como en el ejemplo 1, a partir del cloruro de cloro-4 benzhidrilo (que hierve a 131° C bajo 0,6 mm Hg), se obtiene, con un rendimiento de 10% cristales de (cloro-4' benzhidril)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano, que funde a 213-215° C.



EJEMPLO 7

(metoxi-2' benzhidril)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano

5 Operando como en el ejemplo 1, a partir del cloruro de metoxi-2' benzhidrido (que funde a 53 - 55° C), y reemplazando el carbonato de potasio por la trietilamina se obtienen, con un rendimiento de 5%, cristales de (metoxi-2' benzhidril)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano, que funde a 197° C.

10 EJEMPLO 8

cinamil-4 diaza - 1,4 biciclo -(4,4,0) benzo - (1,2,h) decano

15 Operando como en el ejemplo 1, a partir del cloruro de cinamilo, se obtiene, con un rendimiento de 41,6 % , el di-clohidrato de cinamil-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano, que funde a 175-196° C (etanol anhidro).

EJEMPLO 9

(fenil -2' etil)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano

20 Operando como en el ejemplo 1, a partir del bromuro de fenil-2 etilo, se obtiene, con un rendimiento de 60,6%, el (fenil-2' etil)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano, que funde a 92° C (heptano).

EJEMPLO 10

(fenil ciclohexil metil)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano

25 Operando como en el ejemplo 1, a partir del cloruro de fenil ciclohexil metilo, se obtiene, con un rendimiento de 7%, el (fenil ciclohexil metil)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano, que funde a 128-130° C (isopropanol anhidro).



EJEMPLO 11

(hidroxi-3' difenil-3',3'propil.)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano

5 Operando como en el ejemplo 1, a partir del cloruro de hidroxi-3 difenil-3,3 propilo, se obtiene, con un rendimiento de 40,6%, el (hidroxi-3' difenil-3',3' propil)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano, que funde a 183° C (etanol).

EJEMPLO 12

10 (hidroxi-2' difenil-2',2'etil)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano

15 Se calienta, durante 15 horas a reflujo (80° C), una solución de 7,53 gr de diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano, 10 gr de difenil-1,1 cloro-2 etanol-1 en 75 ml de etanol, en presencia de 6,7 gr de bicarbonato de sodio.

20 Al término de este tiempo, se filtra la sal y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El residuo es entonces recristalizado en 150 ml de etanol. Se recogen finalmente 7 gr de (hidroxi-2' difenil-2', 2', etil)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano, bajo la forma de cristales blancos que funde a 144° C.

EJEMPLO 13

(trifluorometil-3' benzhidril)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano

25 Se calienta, durante 7 horas a 135° C, una solución de 15,4 gr de diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano y de 10,8 gr. de cloruro de trifluorometil-3 benzhidrido en 15 ml de dietil formamida. Al término de este tiempo, se trata la mezcla cristalizada en 150 ml de agua y 300 ml de cloro-



5 formo. Se decanta la capa orgánica y, después de secado en  $\text{CO}_2$ , se evapora el disolvente bajo presión reducida. El residuo semi-cristalino se recristaliza en 65 ml de etanol. Se recogen finalmente 7,2 gr de (trifluorometil-3' benzhidril)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano, bajo la forma de cristales que funde a 125-128° C.

EJEMPLO 14

(metoxi-3' hidroxil-4' bencil)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano

10 Se opera como en el ejemplo 1, a partir del cloruro de (metoxi-3 acetoxi-4) bencilo (que hierve a 128-130° C bajo 1 mm Hg), se obtiene, con un rendimiento de 80%, el (metoxi-3' acetoxi-4' bencil)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano bajo la forma de un aceite pardo oscuro que se hidroliza por calentamiento a reflujo durante 9 horas, en una  
15 solución al 2% de potasa en etanol a 95%, bajo atmósfera de nitrógeno.

Después de evaporación del disolvente bajo presión reducida, se trata el residuo con agua. El producto cristalizado  
20 obtenido se recristaliza en isopropanol. Se recogen finalmente, con un rendimiento de 44,7%, cristales de (metoxi-3' hidroxil-4' bencil)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano, que funde a 161° C.

EJEMPLO 15

25 (trifenil-3',5',3'' propil)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano

Se calienta, durante 6 horas a 130° C, una mezcla de 18,8 gr de diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano y de 14,6 gr de tosilato de trifenil -3,3,3 propilo (que funde a 118° C). Al término de este tiempo, el residuo viscoso obtenido  
30 se trata con 100 ml de agua y 250 ml de cloroformo. Después



de decantación de la capa orgánica y secado en carbonato de potasio, se evapora el disolvente bajo presión reducida. El residuo semi-cristalino obtenido es recristalizado en 150 ml de etanol. Se recogen finalmente 7,1 gr de (trifenil-3',3',3' propil)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano, bajo la forma de cristales que funden a 173-174° C.

5

EJEMPLO 16

(trifenil-3',3',3' metil-2'-propil)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano

10

Operando como en el ejemplo 15, a partir del tosila-  
to de trifenil-3,3,3 metil-2 propilo, se obtiene, con un  
rendimiento de 14,6%, el cidlorhidrato de (trifenil-3',3',3'  
metil-2'-propil)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h)  
decano, que funde a 187-193° C (metanol anhidro).

15

EJEMPLO 17

(difenil-3',3' metil-2'-propil)-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano

20

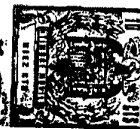
Operando como en el ejemplo 15, a partir del tosila-  
to de difenil-3,3 metil-2-propilo, se obtiene, con un rendi-  
miento de 6,4 %, el (difenil-3',3' metil-2'-propil)-4 dia-  
za-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano, que funde a  
148° C (heptano).

EJEMPLO 18

(difencil-4',4' butil-1')-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) ben-  
zo-(1,2,h) decano

25

Operando como en el ejemplo 15, a partir del tosila-  
to de difencil-4,4 butilo, se obtiene, con un rendimiento de



43,2%, el diclorhidrato de (difeníl-4',4' butil-1')-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano, que funde a 172-185° C (metanol).

EJEMPLO 19

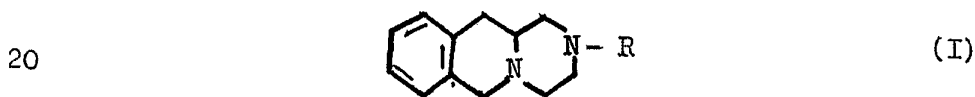
5 (difeníl-5',5' pentil 1')-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano

Operando como en el ejemplo 15, a partir del tosilato de difeníl-5,5 pentilo se obtiene, con un rendimiento de 56,9%, el (difeníl-5',5' pentil-1')-4 diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-  
10 -(1,2,h) decano, que funde a 107° C (etanol anhidro).

NOTA DE REIVINDICACIONES

Se reivindica como propio y nuevo a favor de la firma SCIENCE UNION ET CIE. SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, domiciliada en SURESNES (Seine/Francia), lo especificado en las  
15 siguientes reivindicaciones:

PRIMERA.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del diaza-1,4 biciclo-(4,4,0) benzo-(1,2,h) decano de fórmula general I:



en la cual R representa:

1º) Una agrupación de fórmula general II:



en la cual:

25 a) Y representa una cadena polimetilénica recta (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, tomando n los valores de 1 a 4, y comprendiendo eventualmente una doble unión etilénica, o bien una cadena poli-



metilénica ramificada de 2 a 4 átomos de carbono.

b) Ar representa un núcleo fenil salvo si  
n toma el valor 1 o fenilo sustituido por un sustituyente esco-  
gido entre el grupo formado por un átomo de halógeno, un radical  
5 trifluorometilo, un radical alcoilo inferior hasta en C<sub>5</sub>, un  
radical hidroxilo OH, una o más agrupaciones alcoxi inferiores  
hasta en C<sub>5</sub>, o alcoilenos dioxi de fórmula -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O, en la  
que m puede tomar los valores 1 o 2.

2º) Una agrupación de fórmula general III:

10



en la cual:

15

a) Z representa una cadena polimetilénica  
recta -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> -, tomando p los valores de 0 a 4, o ramificada de  
2 a 4 átomos de carbono.

20

b) R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un  
radical hidroxilo OH ; R<sub>2</sub> representa un núcleo fenilo o ciclohexi-  
lo; o, por último , R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan, simultáneamente, un nú-  
cleo fenilo.

25

c) R<sub>3</sub> representa un núcleo fenilo o fenilo sus-  
tituido por un sustituyente escogido entre el grupo formado de  
átomos de halógeno, de radicales trifluorometilo, alcoilo inferior  
hasta en C<sub>5</sub> , o alcoxi inferior hasta en C<sub>5</sub>,  
así como de sus sales de adición con los ácidos minerales u  
orgánicos, caracterizado en que se condensa un derivado de fór-  
mula general IV:

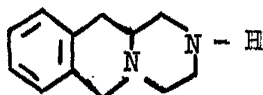


en la cual R tiene las mismas significaciones  
precedentemente definidas y X representa un átomo de cloro o



de bromo o un resto ésteraril sulfónico correspondiente a los ácidos benceno- o paratolueno sulfónicos, sobre el diazabicyclo benzo decano de fórmula V:

5



y, en el caso en que R represente - Y - Ar, siendo Ar un radical hidroxifenilo, la condensación se hace a partir de un compuesto de la fórmula IV en la cual R = Y - Ar, siendo Ar acetoxifenilo o benziloxifenilo, el producto de la condensación sometién dose seguidamente a una hidrólisis o a una hidrogenólisis a fin de liberar la función fenólica de su grupo protector benzilo o acetilo.

10

SEGUNDA.- Procedimiento de preparación según la reivindicación primera, caracterizado en que el diazabicyclo benzo decano de fórmula V es una solución en un disolvente polar escogido entre los alcoholes de bajo punto de ebullición o perteneciente a la familia de las amidas alifáticas terciarias, que se opera a una temperatura comprendida entre 80 y 140° C, en presencia de un aceptador de la hidracida o de un aceptador del ácido arilsulfónico formado en el curso de la reacción.

15

20

TERCERA.- Procedimiento de preparación según las reivindicaciones primera y segunda, caracterizado en que el aceptador de hidracida o de ácido arilsulfónico es, bien una sal alcalina o alcalino-terrosa del ácido carbónico, o bien una base orgánica terciaria, o bien un exceso de diazabicyclo benzo decano de fórmula V.

25

CUARTA.- Procedimiento de preparación según las reivindicaciones primera a tercera, caracterizado en que se opera en presencia de un exceso de diazabicyclo benzo decano, de fórmula V que juega

340976



a la vez, el papel de disolvente y de aceptador de la hidracida o del ácido arilsulfónico formado en el curso de la reacción.

QUINTA.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL DIAZA-1,4 BICICLO-(4,4,0) BENZO-(1,2,h) DECANO.

5

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

Madrid, 24 Mayo de 1967

P.A. de Science Union et Cie., Sté  
Française de Recherche Médicale

10

Victor Gil Vega