

344665



1968

344665

PATENTE DE INVENCION

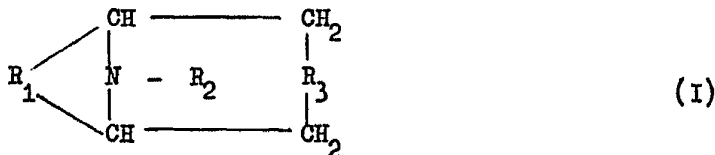
a favor de:

C. H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en Ingelheim am Rhein (República Federal Alemana) por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ACIDO TROPICO"

Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la obtención de derivados del ácido trópico de la fórmula general



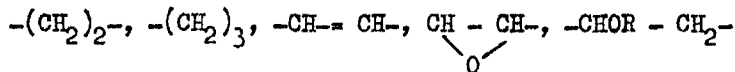
5

eventualmente en forma de estereoisómeros puros, y de sus sales de adición con ácidos.

R₁, R₂ y R₃ tienen los significados siguientes:

R₁ representa uno de los grupos

10



344665

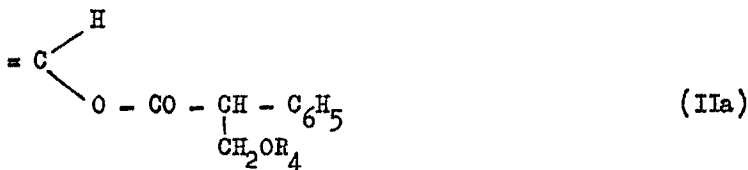


1968

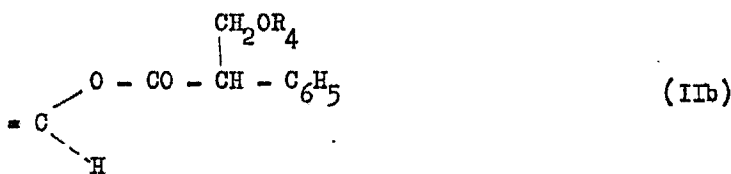
(con R = H o CH₃) y -CHOH - CHOH-;

R₃ representa un grupo alifático saturado o sin saturar, recto o ramificado, con 1 a 16 átomos de carbono, que puede estar sustituido por un grupo cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, dialquilamino o diaralquilamino un grupo bencilo eventualmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, o fenilo, o un grupo cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, R₃ representa el grupo

15



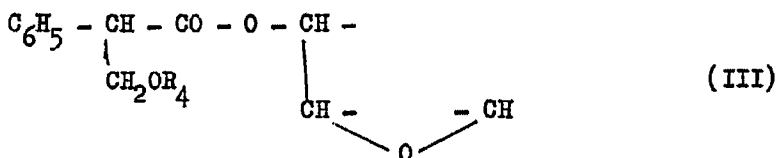
20



25

representando R₄ un átomos de hidrógeno o un grupo acilo; R₁ y R₃, juntos pueden también representar el grupo

30



(derivados de la norescopolina N-sustituída)

El procedimiento según la invención está constituido por la reesterificación de un éster alquílico de ácido alfa-formilfenilacético con un alcohol de la fórmula

35



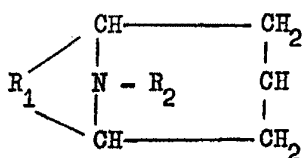
representando R₅ el grupo



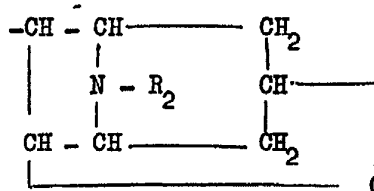
1953

344665

40



o bien



(V)

(VI)

y por la reducción subsiguiente de los ésteres de ácido alfa-formilfenilacético obtenidos del compuesto IV con borohidruros metálicos.

45

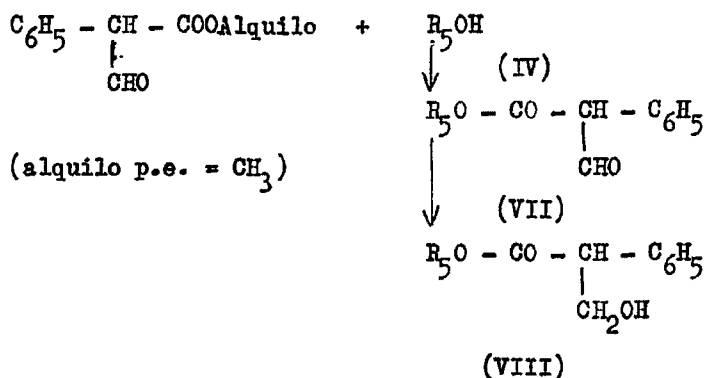
Ya se han descrito varios compuestos de la fórmula I. Su obtención por procedimientos clásicos es difícil, se traduce solamente en rendimientos relativamente pequeños y no proporciona con frecuencia productos puros.

50

Por el contrario, el procedimiento según la invención puede ser ejecutado de manera técnicamente fácil y con buenos rendimientos, permitiendo también la obtención de compuestos N-sustituídos de la fórmula I que hasta ahora no eran absolutamente accesibles, o lo eran solo con dificultad.

El nuevo procedimiento sigue el esquema de reacción que se indica a continuación.

55



60

65

La primera fase está constituida por la reacción de un éster alquílico de ácido alfa-formil-fenilacético, y preferiblemente de un éster alquílico inferior, como por ejemplo, éster metílico, con el alcohol de la fórmula IV, como reactivos preferiblemente a una temperatura comprendida entre 100 y 140° C, usando un disolvente inerte como tolueno o

344665



xileno. El rendimiento se eleva en general al 80% del teórico.

70 La segunda fase consiste en la reducción del compuesto de la fórmula VIII. Como reactivo sirve un borohidruro metálico en presencia de un disolvente adecuado. Son tales disolventes, además del agua, los disolventes orgánicos, como por ejemplo metanol, etanol, éter, benceno y sus mezclas. Son borohidruros adecuados, por ejemplo, los borohidruros de litio, sodio y potasio.

75 De obtenerse productos finales de la fórmula general I donde R_4 , representa un grupo acilo, el correspondiente compuesto con un grupo hidroxí libre es acilado de la manera clásica, por ejemplo por tratamiento con un haluro de ácido o un anhídrido de ácido.

80 Por los procedimientos según la invención, se obtienen siempre primero los racematos como productos finales, Para obtenerse estereocisómeros puros, se tiene que seguir una separación de los racematos, ejecutada de manera clásica, por ejemplo, por formación de sal con ácidos ópticamente activos, como el ácido tartárico, el ácido dibenzoiltartárico, el ácido canfosulfónico o el ácido bromocanfosulfónico.

85 La síntesis según la invención puede ser usada tanto para la forma alfa como para la forma beta (seudofórmula) de los compuestos de la fórmula IV. Los compuestos de la fórmula I pueden ser hechos reaccionar, con ácidos adecuados, formando sales de adición de la manera acostumbrada.

90 Son ácidos adecuados por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, acético, fumárico, propiónico, succínico, tartárico, cítrico, maléico, ascórbico, toluensulfónico y 8-cloro-teofilina.

95 Los compuestos iniciales son obtenidos por procedimientos clásicos, por ejemplo las nortropina N-sustituídas pueden ser obtenidas por reacción de dialdehído succínico. ácido aceton-dicarboxílico y los correspondientes clorhidratos de amina, según la síntesis de Robinson-Schöpf (J. Chem. Soc. vol III, pág. 762 (1.917)), obteniendo las nortropinonas N-sustituídas y reducción subsiguiente de éstas. Cuando se trabaja con hidrógeno y níquel Raney como catalizador, se alcanza la forma alfa de la nortropina N-sustituída (Patente U.S.A. nº 2 366 760), mientras
100 que la reducción con sodio en alcohol o con amalgama de sodio conduce a las pseudotropinas N-sustituídas (forma beta) (Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, vol 29 p, 936 (1.896)).



344665

105 Las norescopinas N-sustituidas pueden ser obtenidas por desmetilación de O-acetilescopina, por ejemplo por el procedimiento de Schmidt, Werner y Kumpe (*Annalen der Chemie*, vol 688, p, 288 (1.965)), sustitución en el nitrógeno y saponificación subsiguiente.

110 Los tropeno-(6)-oles-(3) usados como materiales iniciales pueden ser obtenidos, por ejemplo, partiendo de tropeno-3- alfa, 6beta-diol, por el procedimiento descrito por G. Fodor (*J. Chemical Society* (1.959, p, 3461-5)).

115 Los granatanoles N-sustituidos son obtenidos por reacción de dialdehído glutárico, ácido aceton-dicarboxílico y el correspondiente clorhidrato de amina según Robinson-Schöpf (véase *J. Chemical Society* (1.924), p, 2169; *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, vol 29, p. 482; vol 38, p. 1989 y vol. 86, p. 1544; *J. Am. Chemical Society*, vol 72, p. 3079 (1.950); *Annalen der Chemie*, vol. 567 p. 31 (1.950)) y reducción subsiguiente bien sea con hidrógeno o níquel Raney dando la forma alfa, o con sodio y en alcohol produciendo la forma beta (pseudoforma).

120 Las norescopinas N-sustituidas son obtenidas de manera análoga a la prescripción de K. Zeile y A. Heusner, *Chem. Berichte*, 90, 2800 y 2809 (1.957) usando las correspondientes aminas.

125 Las norteloidinas N-sustituidas son obtenidas análogamente a Schöpf, Arnold, *Annalen der Chemie*, 558, 109 (1.947), debiéndose usar otras aminas que correspondan a cada caso.

125 Las 6-hidroxinortropinas N-sustituidas son obtenidas usando las aminas correspondientes según A. Stoll, B. Becker, E. Jucker, *Helvet. Chim. Acta* 35, 1263 (1.952); J.C. Sheehan, B.M. Bloom, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 3825 (1.952); P. Nedenskov, N. Clauson-Baas, *Acta Che. Scand.* 8, 1295 (1.954).

130 Los compuestos producidos por el procedimiento de la invención poseen valiosas propiedades farmacéuticas, habiendo revelado especialmente una actividad central anticolinérgica y espasmolítica y poseyendo, además, un notable efecto contra la enfermedad de Parkinson.

135 Los nuevos compuestos de la fórmula I, así como sus sales de adición con ácidos pueden ser usados solos o en combinación con otros ingredientes activos según la invención, y eventualmente también en combinación



1968

344665

140 con otros productos farmacéuticos. Son adecuadas formas de administración, por ejemplo, comprimidos cápsulas , supositorios, soluciones, jarabes o polvos; para su producción, pueden usarse los excipientes, vehículos, desintegrantes o lubricantes, o bien agentes, para obtener un efecto de acción prolongada. La producción de tales formas de administración es ejecutada de la manera corriente y por procedimientos conocidos.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla.

145 Ejemplo 1

150 a) Se disuelven en 500 ml de tolueno 500 mg de metilato sódico cristalino y en la suspensión hirviente de metilato sódico se vierten gota a gota, agitando y simultáneamente, una solución de 58,8 g (0,33 mol) de metilester de ácido alfa-formilfenilacético en 250 ml de tolueno y una solución de 35,3 g (0,25 mol) de tropina en 250 ml de tolueno, separando lentamente por destilación una mezcla de tolueno-metanol. La temperatura del baño de calentamiento es mantenida a 135° C. aproximadamente. Una vez que las soluciones de reacción han sido completamente añadidas, se añaden 500 ml de tolueno que vuelven a destilarse. Una vez concluida la reacción, se deja enfriar por la noche la mezcla, se recoge el precipitado en un filtro y se lava con tolueno y luego, varias veces, con acetona. El éster tropínico de ácido alfa-formilfenilacético es secado en vacío a 100° C. Rendimiento: 57,5 g. = 79,8% del teórico, de p. f. 222-223° C. (descomp.)

160 b) Se suspenden en una mezcla de cloruro de metileno y metanol 28,7 g (0,1 mol) de éster tropínico de ácido alfa-formilfenilacético y se añaden 1,9 g (0,05 mol) de borohidruro sódico, en 3 porciones, a 20° C. y en 45 minutos. Al realizarse la última adición, el éster tropínico de ácido alfa-formilfenilacético se disuelve en la mezcla de disolventes. Se agita la solución durante una hora más, luego se añaden 50 ml de agua y se sigue agitando enérgicamente durante 15 minutos. Se seca con sulfato sódico la capa orgánica que se ha separado y se separa por destilación el disolvente. Se recristaliza el disolvente en acetona. Se obtiene atropina, de p.f. 115-116° C. con un rendimiento de 26,3 g = 91,0% del teórico.

170



1968

344665

Ejemplo 2

175 a) Se calientan a ebullición 500 ml de tolueno y se añaden al propio tiempo, agitando ininterrumpidamente, una solución de 58,8 g (0,33 mol) de éster metílico de ácido alfa-formilfenilacético en 250 ml de tolueno y una solución de 35,5 g (0,25 mol) de tropina en 250 ml de tolueno. Durante la adición se separa por destilación una mezcla de tolueno y metanol. Durante este proceso, la temperatura del baño de calentamiento no debe superar los 135° C. Después de la adición total de los compo-
180 nentes de la reacción, se añaden en 1½ horas 500 ml de tolueno y se destilan a la misma velocidad. Una vez concluida la reacción, se deja enfriar durante la noche y se recoge el precipitado en un filtro. Se lava con tolueno y luego varias veces con acetona y se procede a la reducción.

185 b) Se disuelven en 100 ml de ácido clorhídrico 1n 28,7 g (0,1 mol) de un éster tropínico de ácido alfa-formilfenilacético y se añaden 20 ml de solución amoniaca 1,5n. A esta solución, de pH 7, se añaden 150 ml de cloruro de metileno. En un plazo de 50 minutos y a 20° C. se añaden 1,9 g (0,05 mol) de borohidruro sódico en 5 porciones y se deja que
190 vuelva a reaccionar durante 15 minutos. Luego con solución de hidróxido de sodio 2n, se lleva la mezcla de reacción a pH 10, se separa la fase de cloruro de metileno después de agitar durante un corto tiempo y se extrae tres veces la fase acuosa con cloruro de metileno se secan sobre sulfato sódico, los extractos de cloruro de metileno reunidos, se destila el disolvente y se recristaliza el residuo en acetona. Se seca la atropina así obtenida a 60° C. Rendimiento: 23,9 g = 82,7% del teórico de
195 p.f. 114-115° C.

Ejemplo 3

200 Se suspenden en 200 ml de agua y 800 ml de cloruro de metileno 143,7 g (0,5 mol) de éster tropínico de ácido alfa-formilfenilacético obtenido análogamente a los ejemplos 1a o bien 2a. Agitando vigorosamente, se añaden primero 5,4 g de borohidruro sódico. A intervalos de 1 hora, se añaden agitando a la mezcla de reacción en tres porciones de 5,4 g de borohidruro sódico cada vez, disolviéndose gradualmente el éster tropínico de ácido alfa-formilfenilacético. Después de un tiempo total de



1968

344665

205 reacción de 6 horas, se separa la capa de cloruro de metileno, se agita
la fase acuosa con 100 ml de cloruro de metileno, se reúnen los extrac-
tos de cloruro de metileno y se secan sobre sulfato sódico. Se empasta
con acetona el residuo resultante, después de destilar el disolvente,
210 se enfría a 0° C. se recogen los cristales en un filtro y se lavan con
una mezcla de acetona y éter de petróleo. Se seca a 60° C. con vacío
la atropina blanca pura. Rendimiento 122,7 g = 84,8% del teórico, de
p.f. 114-115° C.

Ejemplo 4

215 a) En un aparato con agitador de 100 litros se vierten 62,5 litros
de tolueno y 17 g de metilato sódico. Se calienta la mezcla a ebullición.
Se disuelven en 62,5 litros de tolueno 7,05 kg de tropina y 11,6 kg de
éster metílico de ácido alfa-formilfenilacético y se alimenta lentamente
el aparato. Al propio tiempo, se separa por destilación una mezcla de
220 tolueno y metanol de modo que en el recipiente de reacción hay siempre
una cantidad aproximadamente igual de disolventes. La temperatura de la
mezcla de reacción es mantenida a 100-115° C. Después de concluir la
alimentación, se añaden otros 20 litros de tolueno y, al propio tiempo,
se separa por destilación una cantidad igual de disolvente. Se agita
el residuo resultante en el aparato con agitador hasta que se ha enfriado.
225 Se filtran y se lavan con 10 litros de tolueno los cristales que se
han separado. Previa recristalización con acetona, se seca en la estufa
el éster tropínico de ácido alfa-formilfenilacético. Se obtienen 12,9 kg
= 89,8% del rendimiento teórico, de p.f. 197,5° -198,5° C.

230 b) Se ponen en un aparato con agitador de 100 litros, 48 litros de
cloruro de metileno, 12 litros de agua y 8,62 kg de éster tropicano del
ácido alfa-formilfenilacético y a la suspensión que se forma se añaden
1,36 kg de borohidruro de sodio a 20° - 25° C. en 3 horas. El hidrógeno
que se forma durante la reacción es eliminado por aspiración. Una vez
que la reacción ha concluido, se separa la fase de cloruro de metileno
235 y se extrae la fase acuosa con 15 litros y luego con 7 litros de cloruro
de metileno en un recipiente vertical de una capacidad de 100 litros.
Se juntan las fases orgánicas, se extraen con 20 litros de agua y se
secan sobre sulfato sódico. Después se separa por, destilación la mayor



SEP. 1968

344665

parte del disolvente y se recristaliza en acetona el residuo resultante. Se filtra la tropina así obtenida, se lava con acetona y se seca en la estufa. Se obtienen 7,1 Kg = 81,7% del rendimiento teórico de atropina, de p.f. 111° - 112° C.

Ejemplo 5

En una suspensión de 500 mg de metilato sódico en 500 cm³ de tolueno hirviendo se vierten soluciones de 53,5 g (0,3 mol) de éster metílico de ácido alfa-formilfenilacético y 31,0 g (0,2 mol) de escopina en 250 cm³ de tolueno cada uno y se vuelve simultáneamente a separar por destilación una mezcla de tolueno-metanol (p.e. 108° - 110° C.). Luego se añaden otros 500 ml de tolueno, destilando simultáneamente la misma cantidad. Se evapora con vacío hasta 300 cm³ la solución de tolueno que contiene el éster escopinico de ácido alfa-formilfenilacético, se añaden 100 ml de agua y se adiciona la mezcla haciéndola girar con un total de 15,1 g (0,4 mol) de borohidruro sódico de modo que en un plazo de 4 horas se añade cada hora un cuarto de la cantidad total. Se separa la fase acuosa, se extrae varias veces con cloroformo y luego se reúne con la fase de tolueno. Después de secar y destilar las fases orgánicas, quedan 47,4 g = 78,2% del rendimiento teórico, de un aceite incoloro. Se disuelve el residuo en etanol, se neutraliza con HBr 1n y se concentra la solución a sequedad. Después de recristalizar una vez en etanol/éter se obtienen 59,4 g de d,l-escopolamina de p.f. 180° - 182° C. Se vuelve a recristalizar otras dos veces, subiendo el p.f. a 183° - 185° C. El p.f. indicado en la bibliografía es de 185° - 186° C. (KING, J. Chem. Soc. 115, 478 y 505). En el cromatograma sobre papel y en el espectro de infrarrojo, es idéntica a la escopolamina racémica.

Por los procedimientos de trabajo descritos anteriormente, pueden obtenerse los compuestos siguientes:

Partiendo de N-propargil-nortropina (producto bruto) en cristales de color pardo oscuro, se obtienen a través de éster de ácido N-propargil-nortropin-alfa-formilfenilacético, en cristales de color pardo oscuro y de p.f. 132° - 134° C. (producto bruto), con un rendimiento = 23,7% del teórico.

Clorhidrato de éster de ácido N-propargil-nortropin-trópico

en cristales blancos de isopropanol p.f. 172° - 174° C. rendimiento: 13,8%.

Partiendo de N-amil-nortropina, aceite de color amarillo claro,



344665

- 275 p.e._{0,1} 130° - 131° U. se obtiene a través de éster de ácido N-amil-nortropin-alfa-formilfenilacético (producto bruto) en cristales amarillos, p.f. 130° - 131° C. rendimiento 61,8% del teórico, clorhidrato de éster de ácidos N-amil-nortropin-trópico, cristales blancos en acetonitrilo p.f. 161° - 162° C. rendimiento 71,2% del teórico.
- 280 Partiendo de N-isoamil-nortropina, aceite incoloro, p.e._{0,1} 103° - 105° C. se obtiene a través de éster de ácido N-isoamil-nortropin-alfa-formilfenilacético (producto bruto) en cristales amarillos, de p.f. 157° - 158° C. rendimiento 80,9% del teórico, clorhidrato de éster de ácido N-isoamil-nortropin-trópico cristales blancos de acetonitrilo p.f. 168° - 170° C. rendimiento 41,4% del teórico.
- 285 Partiendo de N-hexil-nortropina, aceite incoloro p.e._{0,01} 125° - 127° C. se obtiene a través de éster de ácido N-hexil-nortropin-alfa-formilfenilacético (producto bruto) en cristales amarillos, p.f. 171° - 173° C, rendimiento 74,5%, clorhidrato de éster de ácido N-hexil-nortropin-trópico cristales blancos en acetona p.f. 144° - 147° C. rendimiento: 18,6% del teórico; clorhidrato de éster de ácido O-acetil-N-hexil-nortropin-trópico cristales blancos precipitados con éster p.f. 179-181° C. rendimiento 41,8% del teórico.
- 295 Partiendo de N-heptil-nortropina, aceite incoloro, p.e._{0,01} 130° - 131° C. se obtiene a través de éster de ácido N-heptil-nortropin-alfa-formilfenilacético (producto bruto), cristales amarillos, p.f. 122° - 123° C. rendimiento 63,4% del teórico, clorhidrato de éster de ácido N-heptil-nortropin-trópico cristales blancos de acetonitrilo, rendimiento 56,6% del teórico.
- 300 Partiendo de N-octil-nortropina, aceite amarillo claro p.e._{0,005} 132° - 134° C. se obtiene a través de éster de ácido N-octil-nortropin-alfa-formilfenilacético (producto bruto), en cristales amarillos de p.f. 110° - 111° C. rendimiento 77% del teórico, clorhidrato de éster de ácido N-octil-nortropin-trópico
- 305



1968

344665

cristales blancos de acetonitrilo de p.f. 139^o - 140^o C. rendimiento 65,6% del teórico.

310 Partiendo de N-nonil-nortropina (producto bruto) aceite de color amarillos claro, se obtiene a través de éster de ácido N-nonil-nortropin-alfa-formilfenilacético (producto bruto) en cristales amarillos, de p.f. 98^o - 99^o C. rendimiento 73,4% del teórico,

clorhidrato de éster de ácido N-nonil-nortropin-trópico

315 cristales blancos en acetonitrilo de p.f. 137^o - 139^o C. rendimiento 70% del teórico.

Partiendo de N-decil-nortropina (producto bruto), aceite amarillo, se obtiene a través de éster de ácido N-decil-nortropin-alfa-formilfenilacético (producto bruto), cristales amarillos p.f. 89-93^o C. Rendimiento 53,3% del teórico,

320

clorhidrato de éster de ácido N-decil-nortropin-trópico

cristales blancos en acetonitrilo p.f. 132^o - 133^o C. rendimiento 59,5% del teórico.

Partiendo de N-undecil-nortropina (producto bruto), aceite pardo, se obtiene a través de éster de ácido N-undecil-nortropin-alfa-formilfenilacético (producto bruto), cristales amarillos p.f. 96-98^o C. rendimiento 60,9% del teórico,

325

clorhidrato de éster de ácido N-undecil-nortropin-trópico

cristales blancos en acetonitrilo p.f. 117^o - 120^o C. rendimiento 66,7% del teórico.

330

Partiendo de N-dodecil-nortropina (producto bruto), aceite pardo, se obtiene a través de éster de ácido N-dodecil-nortropin-alfa-formilfenilacético (producto bruto), cristales amarillos p.f. 100^o - 102^o C. rendimiento 95,3% del teórico,

335

clorhidrato de éster de ácido N-dodecil-nortropin-trópico

cristales blancos en acetonitrilo p.f. 129^o - 131^o C. rendimiento 76,2% del teórico.

Partiendo de N-cetil-nortropina (producto bruto), aceite pardo, se obtiene a través de éster de ácido N-cetil-nortropin-alfa-formilfenilacético (producto bruto) cristales amarillos p.f. 82^o - 84^o C. rendimiento 77,5% del teórico,

340

344665



F.F. 1968

clorhidrato de éster de ácido N-cetil-nortropina-trópico

cristales blancos en acetonitrilo p.f. 123° - 124° C. rendimiento 79,4% del teórico.

345

Partiendo de N-ciclohexil-metil-nortropina (producto bruto) cristales amarillos p.f. 108° - 109° C. se obtiene a través de éster de ácido N-ciclohexil-nortropin-alfa-formilfenilacético (producto bruto), cristales amarillos p.f. 170° - 171° C. rendimiento 91% del teórico, clorhidrato de éster de ácido N-ciclohexil-metil-nortropin-trópico

350

cristales blancos en acetona p.f. 173° - 176° C. rendimiento 65,1% del teórico.

Partiendo de N-p-clorobencil-nortropina (producto bruto), cristales amarillos, se obtienen a través de éster de ácido N-p-clorobencil-nortropin-alfa-formilfenilacético (producto bruto), cristales amarillos, p.f. 134° - 138° C. rendimiento 75,4% del teórico.

355

clorhidrato de éster de ácido N-p-clorobencil-nortropin-trópico

cristales blancos en alcohol, p.f. 204° - 207° C. rendimiento 63,0% del teórico,

Clorhidrato de éster de ácido O-acetil-N-isopropil-nortropin-trópico

360

cristales blancos en isopropanol, p.f. 150° - 152° C. rendimiento 62,0% del teórico.

Clorhidrato de éster de ácido O-benzoil-N-isopropil-nortropin-trópico

cristales blancos en acetonitrilo, p.f. 178° - 179° C. rendimiento 60,0% del teórico.

365

Partiendo de N-isopropil-seudonortropina, cristales amarillos en acetato de etilo, p.f. 113° - 117° C. se obtienen a través de éster de ácido N-isopropil-seudonortropin-alfa-formilfenilacético, cristales amarillos en tolueno, p.f. 203° C. rendimiento 79,3% del teórico,

clorhidrato de éster de ácido N-isopropil-seudonortropin-trópico

370

cristales blancos en isopropanol, p.f. 152° - 154° C. rendimiento 80,8% del teórico.

N-etil-noratropina rendimiento 75% del teórico, p.f. de la base 67° - 70° C. p.f. del clorhidrato 151° - 153° C. p.f. del bromhidrato 195° - 196° C.

N-n-propil-noratropina, rendimiento 78 % del teórico, p.f. del clorhidrato 161° - 162° C. p.f. del bromhidrato 160- - 161,5° C.

375



344665

- N-isopropil-noratropina, rendimiento 76% del teórico p.f. de la base
114° - 116° C. p.f. del clorhidrato 196° - 198° C. p.f. del bromhidrato
221° - 223° C.
- 380 N-n-butil-noratropina, rendimiento 66,2% del teórico p.f. del clorhidrato
159° - 161° C.
- N-alil-noratropina, rendimiento 54,5% del teórico, p.f. de la base 75° -
77° C. p.f. del clorhidrato 144° - 146° C.
- N-ciclopropil-noratropina, rendimiento 72,0% del teórico, p.f. del clor-
hidrato 166° - 167° C.
- 385 N-ciclohexilnoratropina, rendimiento 75,0% del teórico p.f. de la base
96° - 98° C. p.f. del clorhidrato 197° - 199° C.
- N-ciclooctil-noratropina, rendimiento 87,0% del teórico p.f. de la base
114° - 116° C. p.f. del clorhidrato 215° - 217° C.
- 390 Seudoatropina, rendimiento 86,5% del teórico, p.f. del clorhidrato 198° -
199° C.
- (-)-N-etil-norescopolamina, rendimiento 80,1% del teórico p.f. del clor-
hidrato 188° - 190° C. alfa $\alpha_{21}^D = -26,3^\circ$ (c = 2,0).
- (-)-N-propil-norescopolamina, rendimiento 83,0% del teórico, p.f. del
clorhidrato 177° - 178° C. alfa $\alpha_{20}^D = -30^\circ$ (c = 2,0).
- 395 (\pm)-N-isopropil-norescopolamina, rendimiento 18% del teórico, p.f. del clor
hidrato 213° - 214° C. (descomp.)
- (-)-N-isopropil-norescopolamina, rendimiento 27,1% del teórico, p.f. del
clorhidrato 214° - 216° C. (descomp.), alfa $\alpha_{20}^D = -27,3^\circ$.
- (\pm)-N-butil-norescopolamina, rendimiento, 24,5% del teórico, p.f. del
400 clorhidrato 133° - 134° C.
- (-)-N-butil-norescopolamina, rendimiento 51,5% del teórico, p.f. del
clorhidrato 146° - 148° C. alfa $\alpha_{20}^D = -28,5^\circ$ (c = 2,0).
- (-)-N-amil-norescopolamina, rendimiento 81,3% del teórico, p.f. del
clorhidrato 160° - 162° C. alfa $\alpha_{21}^D = -29,5^\circ$ (c = 2,0).
- 405 (-)-N-iscamil-norescopolamina, rendimiento 86,7% del teórico, p.f. del
clorhidrato 186° - 188° C. alfa $\alpha_{20}^D = -28,0^\circ$.
- (\pm)-N-hexil-norescopolamina, rendimiento 10,0% del teórico, p.f. del
clorhidrato 153° C.
- (-)-N-hexil-norescopolamina, rendimiento 55,5% del teórico, p.f. del
410 bromhidrato 150° - 152° C. alfa $\alpha_{20}^D = -25^\circ$ (c = 2,0).



344665

(-)-N-hexil-O-acetil-norescopolamina, rendimiento 53,6% del teórico, p.f. del clorhidrato 126° - 127° C.

(-)-N-oetil-norescopolamina, rendimiento 61% del teórico, p.f. del clorhidrato 151° - 152° C.

415 (-)-N-alil-norescopolamina, rendimiento 49% del teórico p.f. del clorhidrato 165° - 166° C. $\alpha_{20}^D = -27,5^\circ$.

(-)-N-bencil-norescopolamina, rendimiento 94,5% del teórico, p.f. de la base 85° - 86° C.

420 (-)-N-4-fenilbencil-norescopolamina, rendimiento 96,5% del teórico, p.f. del clorhidrato 215° C. (descomp.)

Las indicaciones de los rendimientos de los compuestos ópticamente activos se refieren a la forma ópticamente activa contenida en el racemato.

Ejemplo 6

425 Ester de ácido N-metil-granatanol-trópico

a) Se suspenden en 625 ml de tolueno absoluto 500 mg de metilato sódico cristalino. En la suspensión hirviente del metilato sódico se vierten simultáneamente en un plazo de 8 horas una solución de 77,5 g (0,4 mol) de N-metil-granatanol en 625 ml de tolueno absoluto y una solución de 116 g de metiléster de ácido alfa-formilfenilacético (0,65 mol) en 625 ml de tolueno absoluto. Durante esta operación, se calienta de manera continua la mezcla en el recipiente de reacción para mantener constante el volumen por destilación. Después de concluir la reacción, se deja enfriar la mezcla. Durante el enfriamiento, se separa de la mezcla de reacción un aceite pardo viscoso que es separado a su vez de la capa de solución de tolueno que se ha formado sobre él, y que es calentado con 400 ml de acetona en baño maría, durante corto tiempo. Al enfriarse, el éster N-metil-granatanólico de ácido alfa-formilfenil-acético cristaliza. Rendimiento : 70 g = 46,6% del teórico p.f. 174° C.

430
435
440 b) Se suspenden en una mezcla de 300 ml de cloruro de metileno y de 80 ml de agua 60 g (0,2 mol) de éster N-metil-granatanólico de ácido alfa-formilfenilacético y se añaden 9,1 g (0,24 mol) de borohidruro sódico en pequeñas porciones, en 3 horas, a 20° C. Entonces, el éster N-metil-granatanólico de ácido alfa-formilfenilacético se disuelven



1968

344665

445 lentamente. Previa adición del borohidruro sódico, la solución se separa en dos capas que tienen que ser agitadas durante otra hora. La capa superior (solución acuosa) es separada y extraída con 50 ml de cloruro de metileno cada vez. Se extraen por agitación con agua los extractos reunidos de cloruro de metileno, se secan sobre sulfato magnésico y se separa por destilación el disolvente. Se disuelve en acetona el residuo y se filtra el éster cristalizado de ácido N-metil-granatol-trópico. Rendimiento : 44,8 g = 74,7% del teórico, p.f. 102° - 103° C. clorhidrato p.f. 172° - 173° C.

455 Por el proceso indicado anteriormente, pueden obtenerse los siguientes compuestos:

Partiendo de N-propargil-granatolina (producto bruto), aceite pardo, se obtiene a través de éster de ácido N-propargil-granatolin-alfa-formilfenilacético (producto bruto), cristales amarillos, p.f. 120° - 122° C. rendimiento 27,8% del teórico,

460 clorhidrato de éster de ácido N-propargil-granatolin-trópico
cristales de un tono ligeramente pardo en acetonitrilo, p.f. 189° - 191° C. rendimiento 20,2% del teórico.

Partiendo de N-amil-granatolina, aceite amarillo claro, p.e. 0,1mm, 120° - 122° C. se obtienen a través de éster de ácido N-amil-granatolin-alfa-formilfenilacético (producto bruto), cristales amarillos, rendimiento 90,5% del teórico,

465 clorhidrato de éster de ácido N-amil-granatolin-trópico,
cristales blancos en acetonitrilo, p.f. 165° - 166° C, rendimiento 58,2% del teórico.

470 Partiendo de N-isoamil-granatolina, aceite de color amarillo claro, p.e. 0,01 115° - 116° C. se obtiene a través de éster de ácido N-isoamil-granatolin-alfa-formilfenilacético (producto bruto), cristales amarillos, rendimiento 79% del teórico,

clorhidrato de éster de ácido N-isoamil-granatolin-trópico;
475 cristales blancos en acetonitrilo/éster, p.f. 173° - 174° C. rendimiento 47% del teórico.

Partiendo de N-hexil-granatolina, aceite amarillo, p.e. 0,05 141° - 143° C. se obtiene a través de éster de ácido N-hexil-granatolin-alfa-formilfenilacético (producto bruto), cristales amarillos, rendimiento 82,2% del teórico.

480



16 SEP. 1968

344665

- clorhidrato de éster de ácido N-hexil-granatolin-trópico,
cristales blancos en acetona, p.f. 167° - 168° C. rendimiento 61% del
teórico,
- 485 clorhidrato de éster de ácido O-acetil-N-hexil-granatolin-trópico,
cristales blancos en acetonitrilo, p.f. 198° - 201° C. rendimiento 59,4%
del teórico.
- Partiendo de N-heptil-granatolina, aceite amarillo, p.e._{0,1} 162° -
165° C. se obtiene a través de éster de ácido N-heptil-granatolin-alfa-
formilfenilacético (producto bruto), cristales amarillos, rendimiento
- 490 31,2% del teórico,
clorhidrato de éster de ácido N-heptil-granatolin-trópico,
cristales blancos en acetona, p.f. 140° - 141° C. rendimiento 38% del
teórico.
- Partiendo de N-octil-granatolina, aceite pardo, se obtiene a través
- 495 de éster de ácido N-octil-granatolin-alfa-formilfenilacético (producto
bruto), cristales amarillos, rendimiento 80% del teórico,
clorhidrato de éster de ácido N-octil-granatolin-trópico,
cristales blancos en acetonitrilo, p.f. 140° - 142° C. rendimiento
- 500 41,5% del teórico.
- Partiendo de N-nonilgranatolina (producto bruto), aceite pardo,
se obtiene a través de éster de ácido N-nonil-granatolin-alfa-formilfe-
nilacético (producto bruto), cristales amarillos, p.f. 95° - 98° C.
rendimiento 59% del teórico,
- 505 clorhidrato de éster de ácido N-nonil-granatolin-trópico,
cristales blancos en acetonitrilo, p.f. 140° - 141° C. rendimiento 51,8%
del teórico.
- Partiendo de N-decil-granatolina (producto bruto), aceite pardo,
se obtiene a través de éster de ácido N-decil-granatolin-alfa-formil-
fenilacético (producto bruto), cristales amarillos p.f. 90° - 93° C.
rendimiento 72,5% del teórico,
- 510 clorhidrato de éster de ácido N-decil-granatolin-trópico,
cristales blancos en acetona, p.f. 130° - 132° C. rendimiento 56,7% del
teórico.
- Partiendo de N-undecil-granatolina (producto bruto), aceite pardo,
- 515 se obtiene a través de éster de ácido N-undecil-granatolin-alfa-formil-

344665



SEP. 1968

- fenilacético (producto bruto), cristales amarillos p.f. 105^o - 108^o C. rendimiento 67,5% del teórico,
- clorhidrato de éster de ácido N-undecil-granatolin-trópico,
cristales blancos en acetona, p.f. 122^o - 124^o C. rendimiento 70% del teórico.
- 520
- Partiendo de N-dodecil-granatolina (producto bruto), aceite pardo, se obtienen a través de éster de ácido N-dodecil-granatolin-alfa-formilfenilático (producto bruto), cristales amarillos p.f. 98^o - 100^o C. rendimiento 80% del teórico,
- clorhidrato de éster de ácido N-dodecil-granatolin-trópico,
cristales blancos en acetona, p.f. 132^o - 133^o C. rendimiento 76,5% del teórico.
- 525
- Partiendo de N-cetil-granatolina (producto bruto), aceite pardo, se obtiene a través de éster de ácido N-cetil-granatolin-alfa-formilfenilacético (producto bruto), cristales amarillos p.f. 84^o - 86^o C. rendimiento 73,4% del teórico,
- clorhidrato de éster de ácido N-cetil-granatolin-trópico,
cristales blancos, p.f. 127^o - 128^o C. rendimiento 74% del teórico.
- 530
- Partiendo de N-ciclohexil-metil-granatolina (producto bruto), aceite amarillos, se obtiene a través de éster de ácido N-ciclohexil-metil-granatolin-alfa-formilfenilacético (producto bruto) cristales amarillos, p.f. 120^o C. rendimiento 82,5% del teórico,
- clorhidrato de éster de ácido N-ciclohexil-metil-granatolin-trópico,
cristales blancos en acetona, p.f. 163^o - 165^o C. rendimiento 35% del teórico.
- 535
- Partiendo de N-p-clorobencil-granatolina (producto bruto), aceite pardo se obtiene a través de éster de ácido N-p-clorobencil-granatolin-alfa-formilfenilacético (producto bruto), aceite pardo, rendimiento 98% del teórico,
- clorhidrato de éster de ácido N-p-clorobencil-granatolin-trópico,
cristales blancos en alcohol/éter p.f. 218^o - 220^o C, rendimiento 10,5% del teórico,
- 540
- clorhidrato de éster de ácido O-benzoil-N-isopropil-granatolin-trópico,
cristales blancos en acetonitrilo, p.f. 178^o - 180^o C.
- 545



344665

- 550 Partiendo de N-isopropil-seudogranatolina, cristales amarillentos en acetato de etilo p.f. 89° - 90° C. se obtienen a través de éster de ácido N-isopropil-seudogranatolin-alfa-formilfenilacético, cristales amarillos en tolueno/acetona, p.f. 141° - 143° C. rendimiento 79% del teórico,
- 555 clorhidrato de éster de ácido N-isopropil-seudogranatolin-trópico, cristales blancos en acetonitrilo, p.f. 143° - 144° C. rendimiento 74% del teórico.
Ester de ácido N-etil-granatanol-trópico, rendimiento 54% del teórico, p.f. de la base 62° - 64° C. p.f. del clorhidrato 161° - 163° C.
- 560 Ester de ácido N-n-propil-granatanol-trópico, rendimiento 47% del teórico p.f. de la base 70° - 72° C. p.f. del clorhidrato 134° - 136° C.
Ester de ácido N-isopropil-granatanol-trópico, rendimiento 54,2% del teórico, p.f. de la base 110° - 111° C. p.f. del clorhidrato 173° - 174° C.
Ester de ácido N-butil-granatanol-trópico, rendimiento 57% del teórico, p.f. de la base 62° - 64° C. p.f. del clorhidrato 146° - 148° C.
- 565 Ester de ácido N-n-propil-seudogranatanol-trópico, rendimiento 77% del teórico, p.f. del clorhidrato 178° - 180° C.

Ejemplo 7

6,7-dihidroatropina

- 570 a) Tropen-(6)-ol-(3)-éster de ácido alfa-formilacético
En una suspensión hirviente de 83 mg de metilato sódico en 90 ml de tolueno absoluto se añaden gota a gota, agitando, en un plazo de varias horas, y al mismo tiempo, una solución de 10 g (0,072 mol) de tropen-(6)-ol-(3)- en 90 ml de tolueno absoluto y 16,25 g (0,093 mol) de metiléster de ácido alfa-formilfenilacético cristalino de modo que se separa por destilación el mismo volumen de una mezcla de tolueno-metanol. A continuación, se calienta durante 1 hora a reflujo. Se concentra al máximo la solución de reacción y se mezcla el residuo con acetona. El éster que se separa por cristalización al ser empastado es recogido en un filtro y lavado varias veces con acetona. Rendimiento 14,5 g (70,9% del teórico), cristales debilmente amarillos de punto de fusión 161° - 163° C. (descomposición).
- 575
- 580 b) 6,7-dehidroatropina
Se suspenden en una mezcla de 60 ml de cloruro de metileno y 16 ml



344665

- 585 de agua 11,4 g (0,04 mol) de éster formílico obtenido según a). A temperatura ambiente y agitando vigorosamente, se añaden en pequeñas porciones, en un plazo de 2-3 horas, 1,8 g (0,048 mol) de borohidruro sódico. Durante la reducción, el éster formílico se disuelve gradualmente. Luego, se continua la agitación durante 1 hora. Se separa la fase orgánica,
- 590 se lava dos veces, cada vez con 20 ml de agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se filtra sobre carbón antes de concentrar con vacío. Previa recrystalización en acetona o éster acético, se obtienen 9,8 g (85,4% de la teoría) de 6,7-dehidroatrópina pura de p.f. 102-105° C. (descomposición).
- 595 Tartrato : punto de fusión 139° - 141° C. (alcohol);
Picrato : punto de fusión 155° - 157° C. (alcohol).
- c) Se convierten 4,0 g (13,9 mol) de 6,7-dehidroatropina en el clorhidrato con la cantidad calculada de ácido clorhídrico metanólico. Previa concentración con vacío de la solución metanólica, se calienta el clorhidrato bruto con 28 ml de cloruro de benzóilo a 110° - 115° C. durante
- 600 2 horas. Se mezcla con éter la mezcla de reacción enfriada, separándose clorhidrato de O-benzoil-6,7-dehidroatropina, que cristaliza rápidamente. Después de recrystalizar varias veces en acetato de etilo o bien en metanol/éter, se obtiene la substancia analíticamente pura en forma de
- 605 cristales blancos de p.f. 149° - 151° C.

Ejemplo 8

Se obtiene el éster de ácido N-etil-notrop-(6)-en-3alfa-ol-trópico de acuerdo con el método de obtención descrito en el ejemplo 7 cuando como material inicial, se usa N-etil-nortrop-(6)-en-3alfa-ol. La base

610 bruta del éster es convertida en el clorhidrato de la manera acostumbrada. Cristales blancos (en acetona), p.f. 172° - 173° C.

El éster de ácido N-etil-nortrop-(6)-en-3alfa-ol-alfa-formilfenilacético aislado como producto intermedio tiene un p.f. de 171° - 174° C. (producto bruto).

615 En N-etil-nortrop-(6)-en-3alfa-ol, usado como material inicial, es obtenido por alquilación de la base nor con bromuro de etilo. de acuerdo con el tratamiento correspondiente. P.e. 104° - 106° C./13 Torr.; p.f. 56,5° - 58° C. La obtención de la base nor (nortrop-(6)-en-3alfa-ol) se verifica por desmetilación de 3alfa-acetoxi-trop-(6)-eno mediante fosgeno



344665

620 a través de N-clorocarbonil-3alfa-acetoxinortrop-(6)-eno (p.f. 85° - 86° C.) y saponificación sucesiva. El clorhidrato de nortrop-(6)-en-3alfa-ol obtenido tiene un punto de fusión de 279° - 280° C. (descomp.), fundiéndose la base aislada del mismo, previa recristalización en ciclohexano, a 175,5° - 176,5° C.

625 Ejemplo 9

Clorhidrato de pseudo-6,7-dehidroatropina

a) Se obtiene éster de ácido trop-(6)-en-3beta-ol-alfa-formilfenilacético (producto bruto) análogamente al ejemplo 7a si, en lugar de trop-(6)-en-3alfa-ol, se parte del isómero trop-(6)-en-3beta-ol. P.f. 225° - 227° C. (descomp.)

630

b) Clorhidrato de pseudo-6,7-dehidroatropina

Se disuelven 8,0 g (0,028 mol) de éster formilico obtenido según a) en una mezcla de 27,85 ml de ácido clorhídrico 1n y 120 ml de cloruro de metileno y, agitando bien con un agitador magnético en un recipiente abierto, se mezclan en un plazo de 30 minutos, a temperatura ambiente, con 5,57 g (0,146 mol) de borhidruro sódico. Una vez concluida la adición, se continua la agitación durante 15 minutos, luego se separa la fase orgánica, se lava dos veces con agua y se concentra la solución de cloruro de metileno seca con vacío de trompa de agua. Se separa el producto bruto que queda en ácido clorhídrico 2n y éster. Se alcaliniza con amoníaco la fase ácida y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Se reúnen los extractos orgánicos y, previo secado, se concentra con vacío la solución. Se disuelve en éter la pseudo-6,7-dehidroatropina en bruta, se purifica con carbón y se precipita el clorhidrato previa adición de ácido clorhídrico metanólico y una ulterior adición de éter. La sal, obtenida en principio en forma oleosa, cristaliza pronto y es recristalizada en isopropanol. Cristales blancos, p.f. 169° - 172° C.

635

640

645

650

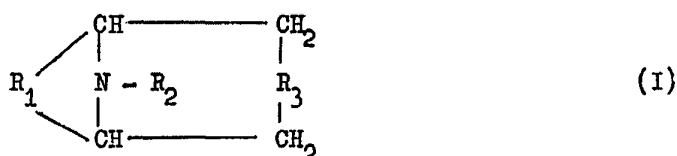
Esta solicitud que corresponde a la depositada en Alemania los días 2 de Septiembre de 1.966, 29 de Septiembre de 1.966 y 7 de Octubre de 1.966, con los números B 88 749, B 89 140 y B 89 253 respectivamente se acoge a los beneficios del artículo 51 del Vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4° del Convenio de la Unión.



344665

REIVINDICACIONES

655 1). Procedimiento para la obtención de derivados del ácido trópico de la fórmula general

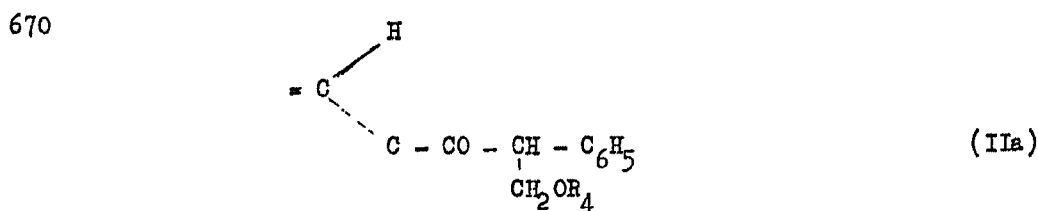


660 donde R_1 representa uno de los grupos $-\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}-\text{O}-\text{CH}-$, $-\text{CHOR}-\text{CH}_2-$ (con $R = \text{H}$ ó

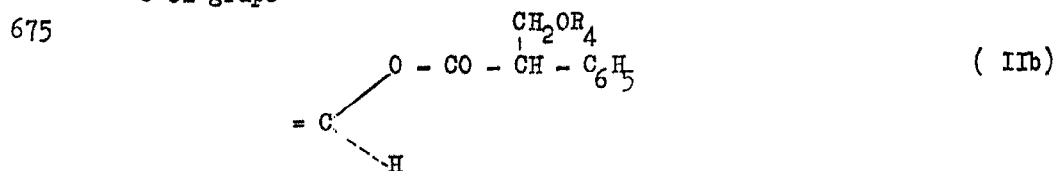
CH_3) y $-\text{CHOH}-\text{CHOH}$

665 R_2 representa un grupo alifático saturado o sin saturar recto o ramificado, con 1 a 16 átomos de carbono, que puede estar sustituido por grupos cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, dialquilamino, o diaralquilamino, un grupo bencilo eventualmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o fenilo o un grupo cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono,

R_3 representa el grupo

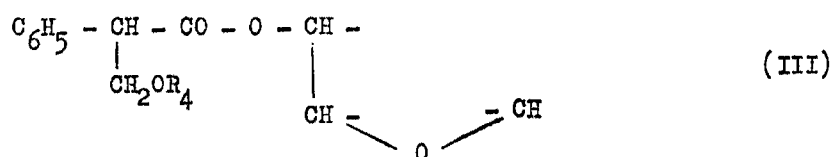


o el grupo



680 donde R_4 representa hidrógeno o un grupo acilo,

R_1 y R_3 representan juntos también el grupo

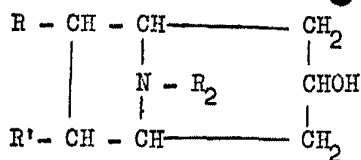




P. 1968

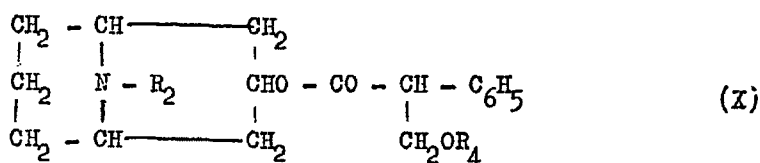
344665

715



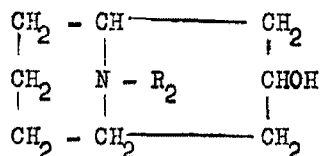
3). Procedimiento según la reivindicación 1), para la obtención de compuestos de la fórmula general

720



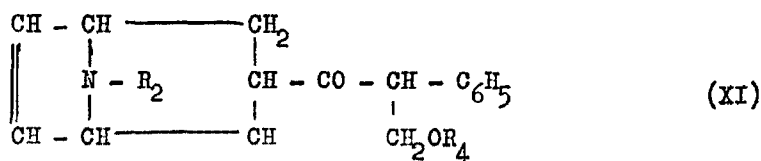
donde R_2 y R_4 tienen el significado indicado anteriormente, eventualmente en forma de estereoisómeros puros, así como de sus sales de adición con ácidos de los compuestos X, caracterizado por comprender el uso, como compuestos iniciales, de un éster alquílico de ácido alfa-formilfenil-acético y un alcohol de la fórmula

725



730

4). Procedimiento según la reivindicación 1) para la obtención de compuestos de la fórmula

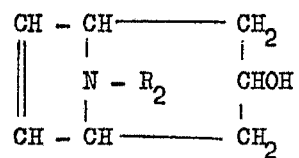


735

donde R_2 y R_4 tienen los significados indicados anteriormente eventualmente en forma de estereoisómeros puros, así como de las sales de adición con ácidos de XI, caracterizado por comprender el uso, como compuestos iniciales, de un éster alquílico de ácido alfa-formilfenil-acético y de un alcohol de la fórmula



740



344665

5). "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO TROPICO".

Esta Memoria consta de veinticuatro hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

745

Madrid, 31 de Agosto de 1.967

Pablo Agudo Obregon

p. p.