



248538

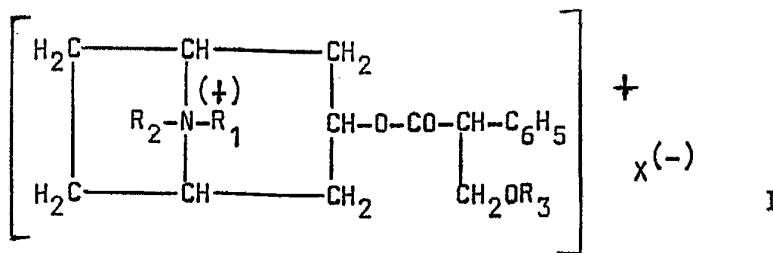
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

C.H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en Ingelheim am Rhein (República Federal Alemana), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS SALES DE NORATROPINA N-SUSTITUIDA",.

Memoria descriptiva

El invento se refiere a un procedimiento para la obtención de sales de noratropina N-sustituída . de fórmula:





en la fórmula:

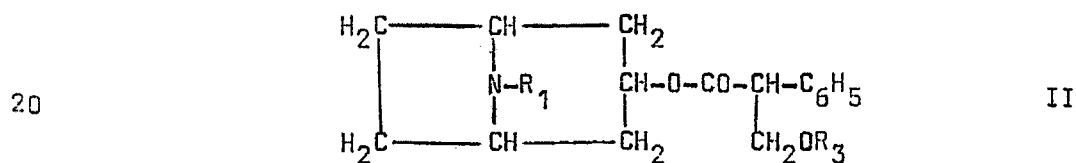
R₁ representa un grupo alquilo o alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono,

10 R₂ representa un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo,

R₃ representa hidrógeno o un grupo acilo preferentemente el grupo acetilo o benzoilo, y

15 X⁽⁻⁾ representa el anión de un ácido mono- o multivalente, que forma sales fisiológicamente tolerables.

Los compuestos se obtienen según el invento por el tratamiento de noratropinas N-sustituidas de fórmula:



en la cual R₁ y R₃ tienen los significados indicados antes con agentes de alquilación de fórmula general:



25 en la cual R₂ tiene el significado indicado antes e Y representa un grupo fácil de eliminar como anión, por ejemplo un átomo de halógeno o el grupo de un ácido sulfónico conveniente, tal como un ácido toluen- o metansulfónico.

El grupo R₃ = acilo puede introducirse también a continuación en compuestos de fórmula general I con R₃ = hi-



30 drógeno, acilando estos compuestos por medio de agentes
convencionales de acilación, tales como los haluros o an-
hidridos de acilo.

La cuaternización puede realizarse en un disolven
te orgánico inerte, tal como acetonitrilo, tolueno, cloro-
35 formo o acetona, sin embargo puede realizarse también sin
disolvente.

La gama conveniente de temperatura se encuentra
entre 0°C y la temperatura de ebullición de la correspon-
diente mezcla de reacción.

40 Algunos de los compuestos iniciales de fórmula
general II han sido descritos ya por K. Nador y otros en J.
Med, Pharm. Chem. 3 (1961)/página 183 y Arzneimittelforsso-
chung 12 (1962)/ página 968. Los compuestos de fórmula gene-
ral II que no ha sido todavía descritos, pueden obtenerse
45 también por el método de Nador, es decir por reacción de nora
tropina que puede obtenerse mediante condensación de Robison
- Schöpf, con compuestos de fórmula general



50 en la cual R_1 e Y tienen los significados indicados antes,
y, en variante, una acilación consiguiente con agentes conven
cionales de acilación. Los compuestos de fórmula II poseen
unas propiedades terapéuticas valiosas especialmente propie-
dades centrales anticolinérgicas.



55 Se pueden obtener con buen rendimiento mediante
reesterificación de alquilester de formilfenil acetato con
una noratropina sustituida de manera correspondiente en el
átomo N, una reducción subsiguiente con un borohidruro de
metal, así como una introducción facultativa de un grupo
60 acilo R_3 con agentes convencionales de acilación en compues-
tos de fórmula II con $R_3 =$ hidrógeno.

Los compuestos ópticamente activos de la fórmula
general I, pueden obtenerse bien por alquilación del material
inicial ópticamente activo de la fórmula II, o por separación
del racemato por medio de los ácidos auxiliares acostumbrados,
65 tales como el ácido dibenzoil o ditoluil-D-tartárico o del
ácido D-3-bromocanfor-8-sulfónico.

Si se trata de convertir las sales cuaternarias
obtenidas por alquilación directa, en sales con otros anio-
nes, ésto puede cumplirse por doble descomposición, es decir
70 haciendo reaccionar los haluros de la fórmula I con la corres-
pondiente sal de plata. Las sales convenientes son por ejem-
plo, formiato, acetato, citrato, maleinato, metansulfonato y
8-cloroteofilinato.

Los compuestos de la fórmula general I son isoméricos
75 con las sustancias que se producen a partir de atropina por
alquilación (como por ejemplo los conocidos por la DBP 1 010
069 y por *Arzneimittelforschung* 7 (1957)/ página 217), lo que
es debido a la pseudo asimetría conocida del átomo de nitrógeno



80 cuadrivalente coordinativo. La constitución de las sales
cuaternarias de la figura 1, se deduce de los trabajos co-
nocidos de la bibliografía (véase J.A Chem. Soc 75 - (1953)/
p.3204; J. Chem. Soc 1956/p. 14 y Chem. Ber. 88 (1955)/ p.
1078) así como de la regla de adición de G. Fador derivada
de ésta.

85 Las sales de fórmula general I poseen propiedades
terapéuticas valiosas; en particular tienen un efecto retar-
dador importante sobre la secreción de los jugos gástricos
así como una ligera actividad espasmolítica simultánea. Por
el contrario, la acción espasmolítica de los compuestos isó-
90 meros de la DBP 1 010 069, es particularmente importante.
Además con los compuestos de conformidad con el invento, los
efectos secundarios de la atropina, por ejemplo la midriasis,
están muy reducidos. A este objeto, son particularmente vale-
deros los compuestos en los cuales R_1 representa un grupo
alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y R_2 el grupo metilo es-
95 pecialmente el N-isopropilnoratropin - bromometilato.

Los nuevos compuestos pueden administrarse solos
o conjuntamente con otros compuestos nuevos según el invento,
y si se desea se pueden administrar también en combinación con
100 otros ingredientes farmacéuticos que tienen el mismo tipo de
actividad, tales como las arilamino-imidazolininas o que tienen
otros tipos de actividad (por ejemplo compuestos espasmolíti-
camente activos de estructura similar o tranquilizantes del



105 tipo benzodiacepinas, fenotiacina o carbamato). Formas con-
venientes de administración, son por ejemplo comprimidos,
grageas, cápsulas, soluciones, jarabes o polvos; para su
producción se pueden utilizar los excipientes, portadores,
desintegrantes, lubricantes convencionales o agentes para
110 obtener un efecto de liberación progresiva. La obtención de
dichas formas de administración se realiza de la manera acos-
tumbrada según los métodos conocidos de formulación. Como do-
sis única para administración oral se puede tener en cuenta
una cantidad de 10-350 mg. de sustancia activa.

115 Los siguientes ejemplos ilustran el invento sin
restringirlo:

Ejemplo 1

N-etil-noratropin-bromo-metilato

120 Se disuelven 3,03 g. (0,01 mol) de N-etil-noratro-
pina disueltos en 30 cc. de acetonitrilo, con 1,9 g. (0,02 mol)
de metil bromuro en 10 cc. de acetonitrilo, mezclados conjun-
tamente y que se dejan reposar en un matraz cerrado durante
tres días a temperatura ambiente. Los cristales precipitados
se filtran. Se puede obtener más cantidad de la sustancia
a partir de las aguas madres.

125 Rendimiento = 3,19 g. = 80,2% del teórico.

P. de f. = 193-195^o C, cristales blancos en acetonitrilo.

Papirograma a 2000 μ : puro.

Porcentaje calculado C=57,285 H=7,085 N=3,516 Br=20,063

Porcentaje hallado C=57,19 H=7,08 N=3,42 Br=19,98



130

Ejemplo 2

N-etil-noratropin-bromo-etilato

135

Se mezclan 3,03 g. (0,01 mol) de N-etil-noratropina disueltos en 30 cc. de acetonitrilo con 2,18 g. (0,02 mol) de etilbromuro y se hacen hervir a reflujo durante tres días en baño maría. Los cristales precipitados se filtran y se recristalizan en isopropanol.

Rendimiento: 2,7 g. = 65,5% del teórico.

P. de f. 202-203° C, cristales blancos en isopropanol.

Papirograma a 2000 γ : puro

140

Porcentaje calculado C=58,249 H=7,333 N=3,397 Br=19,38

Porcentaje hallado C=58,07 H=7,41 N=3,32 Br=19,26

Ejemplo 3

N-etil-noratropin-bromopropilato

145

Se mezclan 3,03 g. (0,01 mol) de N-etil-noratropina disueltos en 30 cc. de acetonitrilo con 2,46 g. (0,02 mol) de propil-bromuro y se dejan reposar en un vaso durante 14 días a 60° C. Se destilan el acetonitrilo y el propilbromuro en baño maría con vacío de trompa de agua. El residuo se recristaliza en acetonitrilo.

150

Rendimiento: 1,01 g. = 23,6% del teórico.

P. de f.: 194-196° C, cristales amarillentos en acetonitrilo.

Papirograma a 2000 γ : puro

Porcentaje calculado C=59,153 H=7,565 N=3,285 Br=18,74

Porcentaje hallado C=59,38 H=7,66 N=3,11 Br=18,73



155 Ejemplo 4

N-etil-noratropin-bromobutilato

Se mezclan 3,03 g. (0,01 mol) de N-etil-noratropina disueltos en 30 cc. de acetonitrilo con 2,74 g. (0,02 mol) de butilbromuro y se dejan reposar durante 14 días a 60°C en un vaso.

160

La mezcla se trata de la manera acostumbrada.

Rendimiento: 2,2 g. = 50% del teórico

P. de f.: 178-180°C, cristales blancos en isopropanol.

Papirograma a 2000 μ : puro.

165

Porcentaje calculado C=59,993 H=7,782 N=3,181 Br=18,145

Porcentaje hallado C=59,80 H=7,81 N=3,35 Br=18,16

Ejemplo 5

N-propil-noratropin-bromometilato

Se disuelven 3,17 g. (0,01 mol) de N-propil-noratropina disueltos en 30 cc. de acetonitrilo con 1,9 g. (0,02 mol) de metilbromuro en 10 cc. de acetonitrilo, mezclados y dejados reposar en un matraz cerrado durante tres días a temperatura ambiente. La mezcla se trata de la manera acostumbrada.

170

Rendimiento: 2,37 g. = 57,5% del teórico.

175

P. de f.: 148-149°C, cristales blancos en benceno/etilacetato.

Papirograma a 2000 μ : puro.

Porcentaje calculado C=58,24 H=7,33 N=3,40 Br=19,38

Porcentaje hallado C=58,16 H=7,23 N=3,45 Br=19,62



Ejemplo 6

180 N-propil-noratropin-bromo-etilato

3,17 g. (0,01 mol) de N-propil-noratropina disueltos en 30 cc. de acetonitrilo, se mezclan con 2,18 g (0,02 mol) de etilbromuro y se hacen hervir durante tres días a reflujo en baño maría.

185 La mezcla se trata de la manera acostumbrada.

Rendimiento: 1,79 g. = 42% del teórico.

P. de f.: 238-240° C, cristales blancos en alcohol.

Porcentaje calculado C=59,284 H=7,246 N=3,296 Br=18,786

Porcentaje hallado C=59,47 H=6,92 N=3,26 Br=19,10

190 Papirograma a 2000 μ : puro.

Ejemplo 7

N-propil-noratropin-bromo-bromopropilato.

3,17 g. (0,01 mol) de N-propil-noratropina disueltos en 30 cc. de acetonitrilo, se mezclan con 2,46 g. (0,02 mol) de propilbromuro y se dejan reposar en un vaso durante 14 días a 60° C.

195 Se trata la mezcla de la manera usual.

Rendimiento: 1,93 g. = 43,8% del teórico.

P. de f.: 249-250° C, cristales blancos en alcohol.

200 Porcentaje calculado C=60,134 H=7,572 Br=18,186

Porcentaje hallado C=60,73 H=7,81 Br=17,88

Ejemplo 8

N-propil-noratropin-bromobutilato



205 Se mezclan 3,17 g. (0,01 mol) de N-propil-noratropi
na disueltos en 30 cc. de acetonitrilo con 2,74 g. (0,02 mol)
de butilbromuro y se dejan reposar en un vaso a 60° C duran-
te 14 días. La mezcla se trata de la manera usual.

Rendimiento: 1,99 g. = 43,8% del teórico.

210 P. de f.: 165-166° C, cristales blancos en acetonitrilo/etil-
acetato.

Papirograma a 2000 μ : puro.

Porcentaje calculado C=60,91 H=7,78 N=3,09 Br=17,624

Porcentaje hallado C=60,91 H=7,97 N=3,24 Br=17,57

Ejemplo 9

215 N-isopropil-noratropin-bromometilato

220 Dentro de un tubo de presión de vidrio de 3 litros
se disuelven 211,5 g. (0,667 mol) de N-isopropil-noratropina
en 2,11 litros de tolueno absoluto a 60° C. En la solución
todavía caliente, se añaden 95 g. (1 mol) de metilbromuro
enfriado con hielo y el tubo de presión se cierra a la lámpa-
ra inmediatamente. La mezcla de reacción se mantiene a 60° C.
225 durante 4 días. Después de una hora, empieza ya la formación
de los cristales. Los cristales se extraen a 60° C, se lavan
con 600 cc. de tolueno a 60° C y se secan en la estufa de
vacío a 100° C.

Rendimiento bruto: 263,7 g = 95,8% del teórico.

P. de f.: 224-225° C (descomposición)

Papirograma a 1000 μ : ligera impureza.



El producto bruto se hace hervir a reflujo con
230 2,5 litros de cloroformo durante 30 minutos se filtra en
caliente, se lava con 200 cc. de cloroformo y se seca en
la estufa de vacío a 100° C.

Rendimiento: 249 g. = 90,6% del teórico.

P. de f.: 226-228° C (descomposición)

235 Papirograma a 2000 μ : puro

A continuación el producto se recristaliza en 1,2
litros de n-propanol, se lava de nuevo con 200 cc. de n-pro
panol y se seca en la estufa de vacío a 100° C.

Rendimiento: 237 g. = 86,15% del teórico.

240 P. de f.: 230-232° C (descomposición)

Papirograma a 2000 μ : puro.

Evaporadas las aguas madres a 100 cc., se obtienen otros
6,0 g., p. de f.: 230-231,5° C (descomposición)

Papirograma a 2000 μ : puro.

245 Rendimiento total: 243 g. = 88,3% del teórico.

Ejemplo 10

N-ciclopropil-noratropin-bromometilato

3,15 g. (0,01 mol) de N-ciclopropil-noratropina
disueltos en 30 cc. de acetonitrilo, se disuelven con 1,9 g.
250 (0,02 mol) de metilbromuro en 10 cc. de acetonitrilo, se
mezclan y se dejan reposar en un matraz cerrado durante tres
días a temperatura ambiente.

Se somete a tratamiento la mezcla de la manera usual.



Rendimiento: 2,52 g. = 61,5% del teórico.

255 P. de f. 121-123^o C, cristales blancos en isopropanol.

Papirograma a 2000 μ : puro.

Ejemplo 11

N-ciclopropil-noratropin-bromoetilato

260 3,15 g. (0,01 mol) de N-ciclopropil-noratropina disueltos en 30 cc. de acetonitrilo, se mezclan con 2,18 g. (0,02 mol) de etilbromuro y se hacen hervir a reflujo en ba^o ño de maría durante tres días. La mezcla se somete a tratamiento de la manera usual.

Rendimiento: 2,42 g. = 57% del teórico.

265 P. de f. 202-203^o C, cristales blancos en alcohol.

Papirograma a 2000 μ : puro.

Ejemplo 12

N-ciclopropil-noratropin-bromopropilato

270 3,15 g. (0,01 mol) de N-ciclopropil-noratropina disueltos en 30 cc. de acetonitrilo, se mezclan con 2,46 g. (0,02 mol) de propilbromuro y se dejan reposar en un vaso durante 14 días a 60^o C.

La mezcla se trata de la manera usual.

Rendimiento: 1,85 g. = 42,3% del teórico.

275 P. de f.: 256^o C, cristales blancos en metanol.

Papirograma a 1000 μ : puro.

Ejemplo 13

N-ciclopropil-noratropin-bromobutilato



280 3,15 g. (0,01 mol) de N-ciclopropil-noratropina disueltos en 30 cc. de acetonitrilo, se mezclan con 2,74 g. (0,02 mol) de butilbromuro y se dejan reposar en un vaso durante 14 días a 60° C.

La mezcla se somete a tratamiento de la manera usual.

285 Rendimiento: 2,79 g. = 61,6% del teórico.

P. de f.: 161-163° C, cristales blancos en acetona

Papirograma a 1000 γ : puro.

Ejemplo 14

N-alil-noratropin-bromoetilato

290 Se disuelven 3,15 g. (0,01 mol) de N-alil-noratropina disueltos en 30 cc. de acetonitrilo con 1,9 g. (0,02 mol) de metilbromuro en 10 cc. de acetonitrilo, se mezclan y se dejan reposar en un matraz cerrado durante tres días a temperatura ambiente.

295 Se somete la mezcla a tratamiento habitual.

Rendimiento: 2,52 g. = 61,5% del teórico.

P. de f.: 181-182° C, cristales blancos en acetonitrilo.

Papirograma a 2000 γ : puro.

Ejemplo 15

300 N-alil-noratropin-bromoetilato

3,15 g. (0,01 mol) de N-alil-noratropina disueltos en 30 cc. de acetonitrilo, se mezclan con 2,18 g. (0,02 mol) de etilbromuro y se hacen hervir a reflujo durante tres días en un baño maría.



305 La mezcla se trata de la manera acostumbrada.
Rendimiento: 1,26 g. = 29,7% del teórico.
P. de f. 221-222° C, cristales blancos en acetonitrilo.
Papirograma a 2000 γ : puro.

Ejemplo 16

310 N-alil-noratropin-bromopropilato

3,15 g. (0,01 mol) de N-alil-noratropina disueltos en 30 cc. de acetonitrilo, se mezclan con 2,46 g. (0,02 mol) de propilbromuro y se dejan reposar en un vaso durante 14 días a 60° C,

315 La mezcla se somete a tratamiento de la manera habitual.

Rendimiento: 2,36 g. = 54% del teórico.
P. de f.: 262-263° C, cristales grisáceos en alcohol.
Papirograma a 2000 γ : puro.

320 Ejemplo 17

N-alil-noratropin-bromobutilato

3,15 g. (0,01 mol) de N-alil-noratropina disueltos en 30 cc. de acetonitrilo, se mezclan con 2,74 g. (0,02 mol) de butilbromuro y se dejan reposar en un vaso durante 14 días a 60° C.

325 La mezcla se somete a tratamiento de la manera usual.

Rendimiento: 2,23 g. = 49,3% del teórico.
P. de f.: 162-165° C, cristales grisáceos en acetonitrilo.
Papirograma a 2000 γ : puro.



330 Ejemplo 18

N-butil-noratropin-bromometilato

3,31 g. (0,01 mol) de N-butil-noratropina disueltos en 30 cc. de acetonitrilo, se disuelven con 1,9 g. (0,02 mol) de metil-bromuro, en 10 cc. de acetonitrilo, se mezclan y se dejan reposar en un matraz cerrado durante tres días a temperatura ambiente.

La mezcla se somete al tratamiento habitual.

Rendimiento: 2,32 g. = 54,4% del teórico.

P. de f.: 163-165^o C, cristales amarillentos en isopropanol

340 Papirograma a 2000 μ : puro.

Ejemplo 19

N-butil-noratropin-bromoetilato

3,31 g. (0,01 mol) de N-butil-noratropina disueltos en 30 cc. de acetonitrilo, se mezclan con 2,18 g. (0,02 mol) de etilbromuro y se hacen hervir durante tres días a reflujo en baño maría.

La mezcla se somete al tratamiento habitual.

Rendimiento: 2,82 g. = 64% del teórico.

P. de f.: 249-252^o C, cristales blancos en metanol.

350 Papirograma a 2000 μ : puro.

Ejemplo 20

N-butil-noratropin-bromopropilato

3,31 g. (0,01 mol) de N-butil-noratropina disueltos en 30 cc. de acetonitrilo, se mezclan con 2,46 g. (0,02 mol)



355 de propil-bromuro y se dejan reposar en un vaso durante 14 días a 60° C.

La mezcla se somete al tratamiento usual.

Rendimiento: 2,94 g. = 64,8% del teórico.

P. de f. 260° C, cristales blancos en metanol.

350 Papirograma a 1000 μ : puro.

Ejemplo 21

N-butil-noratropin-bromobutilato

3,31 g. (0,01 mol) de N-butil-noratropina disueltos en 30 cc. de acetonitrilo, se mezclan con 2,74 g. (0,02 mol) de butilbromuro y se dejan reposar en un vaso durante 14 días a 60° C.

La mezcla se somete al tratamiento usual.

Rendimiento: 2,94 g. = 62,8% del teórico.

P. de f.: 199-200° C, cristales blancos en acetonitrilo

370 Papirograma a 500 μ : puro.

Ejemplo 22

N-ciclohexil-noratropin-bromometilato

3,57 g. (0,01) de N-ciclohexil-noratropina disueltos en 30 cc. de acetonitrilo, se disuelven con 1,9 g. (0,02 mol) de metilbromuro en 10 cc. de acetonitrilo, se mezclan y se dejan reposar en un matraz cerrado a temperatura ambiente durante tres días.

Rendimiento: 1,78 g. = 39,4% del teórico,

P. de f.: 218-220° C, cristales blancos en acetonitrilo.



380 Papirograma a 2000 μ : puro.

Ejemplo 23

N-ciclohexil-noratropin-bromoetilato

3,57 g. (0,01 mol) de N-ciclohexil-norotropina disueltos en 30 cc. de acetonitrilo, se mezclan con 2,18 g. (0,02 mol) de etilbromuro y se hacen hervir a reflujo en baño maría durante 3 días. La mezcla se somete al tratamiento habitual.

365 Rendimiento: 1,79 g. = 38,4% del teórico.

P. de f.: 190-194^o C, cristales blancos en acetonitrilo.

390 Papirograma a 2000 μ : puro.

Ejemplo 24

N-ciclooctil-noratropin-bromometilato

3,85 g. (0,01 mol) de N-ciclooctil-noratropina disueltos en 30 cc. de acetonitrilo, se disuelven con 1,9 g. (0,02 mol) de metilbromuro en 30 cc. de acetonitrilo, se mezclan y se dejan reposar en un matraz cerrado durante tres días a temperatura ambiente. La mezcla se somete al tratamiento habitual.

395 Rendimiento: 3,79 g. = 79% del teórico.

400 P. de f.: 188-190^o C, cristales blancos en acetonitrilo.

Papirograma a 2000 μ : puro.

Ejemplo 25

N-ciclooctil-noratropin-bromoetilato

3,85 g. (0,01) de N-ciclooctil-noratropina disuel-



405 tos en 30 cc. de acetonitrilo, se mezclan con 2,18 g. (0,02 mol) de etilbromuro y se hierven a reflujo en baño maría durante tres días. La mezcla se somete al tratamiento habitual. Rendimiento: 1,9 g. = 38,4% del teórico.

P. de f.: 213-214° C, cristales blancos en acetonitrilo.

410 Papirograma a 2000 μ : puro.

Ejemplo 26

N-ciclooctil-noratropin-bromopropilato

415 3,85 g. de N-ciclooctil-noratropina disueltos en 30 cc. de acetonitrilo, se mezclan con 2,46 g. (0,02 mol) de propilbromuro y se dejan reposar en un vaso durante 14 días a 60° C. La mezcla se somete al tratamiento habitual.

Rendimiento: 1,68 g. = 33,2% del teórico.

P. de f.: 218-220° C, cristales blancos en alcohol.

Papirograma a 2000 μ : puro.

420 Ejemplo 27

N-ciclooctil-noratropin-bromobutilato

425 3,85 g. de N-ciclooctil-noratropina disueltos en 30 cc. de acetonitrilo, se mezclan con 2,74 g. (0,02 mol) de butilbromuro y se dejan durante 14 días a 60° C. La mezcla se somete al tratamiento habitual.

Rendimiento: 1,05 g. = 20% del teórico.

P. de f.: 209-211° C, cristales blancos en acetonitrilo.

Papirograma a 2000 μ : puro.



Ejemplo 28

430 Bromoetilato del éster N-butil-nortropin-trópico

Se añaden a 4,5 g. (0,0136 mol) del éster N-butil-nortropin-trópico, 1,64 g. (0,015 mol) de etilbromuro y la mezcla se deja reposar en un matraz cerrado durante 48 horas a 60° C. El producto cristalizado se recrystaliza en metanol.

435 Se pueden obtener más cantidades del compuesto a partir de las aguas madres.

Rendimiento: 1,6 g. = 26,6% del teórico.

P. de f.: 249-250° C en metanol.

Papirograma a 2000 γ : puro.

440 Ejemplo 29

Bromopropilato del éster N-butil-nortropin-trópico

A 4,5 g. (0,0136 mol) del éster N-butil-nortropin-trópico, se añaden 1,85 g. (0,015 mol) de propilbromuro y se dejan reposar en un matraz cerrado durante 48 horas a 60° C.

445 Los cristales precipitados se filtran y se recrystalizan en metanol.

Rendimiento: 0,4 g. P. de f.: 263-264° C.

Papirograma a 2000 γ : puro.

Ejemplo 30

450 Bromometilato del éster N-isopropil-seudonortropin-trópico

5,0 g. (0,016 mol) del éster N-isopropil-seudonortropina-trópico disueltos en 50 cc. de acetonitrilo, se mezclan con 3,14 g. (0,032 mol) de metilbromuro en 50 cc. de



455 acetoni-trilo y se dejan reposar en un matraz cerrado duran-
te 24 horas a temperatura ambiente. Los cristales precipi-
tados se filtran. Se pueden obtener cantidades supletorias
del compuesto a partir de las aguas madres.

Rendimiento: 34,2% del teórico.

460 P. de f.: 212-214^o C (descomposición), cristales blancos en
acetoni-trilo.

Papirograma a 2000 γ : puro.

Ejemplo 31

Bromometilato del éster O-acetil-N-isopropil-nortropin-trópico

465 A partir del hidrocioruro del éster N-isopropil-
nortropin-trópico, p. de f. 196-198^o C, se obtienen por ace-
tilación en -O el hidrocioruro del éster O-acetil-N-isopropil-
nortropin-trópico, p. de f. 150-152^o C, con un rendimiento de
62% del teórico. La reacción con metilbromuro análoga al ejem-
plo 5, produce bromometilato del éster O-acetil-N-isopropil-
470 nortropin-trópico, p. de f. 208-210^o C (descomposición) con
un rendimiento de 50,2% del teórico.

Ejemplo 32

Bromometilato del éster O-benzoil-N-isopropil-nortropin-trópico

475 A partir de N-isopropil-nortropina se obtiene me-
diante benzoilación en -O el hidrocioruro del éster O-benzoil-
N-isopropil-nortropin-trópico, p. de f. 178-179^o C, con un
rendimiento del 60% del teórico. La reacción con metilbromuro
análoga al ejemplo 5, produce bromometilato del éster O-benzoil-

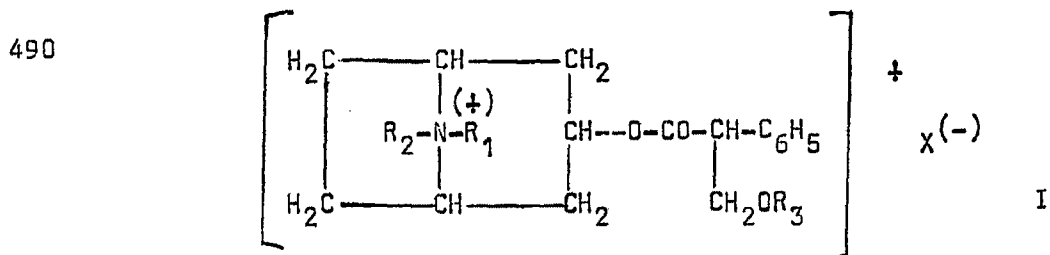


480 N-isopropil-nortropin-trópico, p. de f. 202°C (descomposición)
con un rendimiento del 40% del teórico.

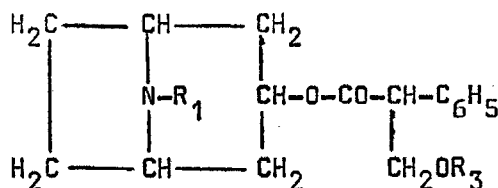
485 Esta solicitud que corresponde a la depositada en
Alemania el día 28 de Diciembre de 1966 con el número B 90 502,
se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto
sobre Propiedad Industrial y del artículo 42 del Convenio de
la Unión.

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de unas nuevas sales de
noratropina N-sustituida racémicas u ópticamente activas cuya
fórmula es la siguientes:



495 en la cual R₁ representa un grupo alquilo o alquenoilo con 2 a
4 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo con 3 a 8 átomos
de carbono, R₂ representa un grupo alquilo con 1 a 4 átomos
de carbono, R₃ hidrógeno o un grupo acilo y X⁽⁻⁾ al anion de
un ácido mono- o multivalente, que forman sales fisiológica-
mente tolerables, cuyo procedimiento consiste en tratar una
500 noratropina N-sustituida racémica u ópticamente activa de
fórmula



II

505 en la cual R₁ y R₃ tienen los significados indicados anteriormente con agentes de alquilación de fórmula



III

510 en la cual R₂ tienen el significado indicado anteriormente, e Y representa un grupo fácil de eliminar como anion, y si se desea, en convertir el compuesto cuaternario obtenido en un compuesto que contiene otro anion, por ejemplo mediante doble descomposición.

515 2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque se utilizan como agentes de alquilación haluros de alquilo o ésteres alquílicos de ácidos sulfónicos.

3). Procedimiento según las reivindicaciones 1) y 2) caracterizado porque consiste en realizar la reacción en un disolvente orgánico inerte, tal como acetonitrilo, tolueno, cloroformo o acetona.

520 4). Procedimiento según las reivindicaciones 1) a 3), que consiste en realizar la reacción entre OR C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.



5). "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS SALES DE
NORATROPINA N-SUSTITUIDA". .

525

Esta Memoria consta de veintitres hojas foliadas
y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 22 de Diciembre de 1967