

356896

356896

P-39.089

B. 93812
Case 1/293

Memoria descriptiva



17 MAR 68

para solicitar CERTIFICADO DE ADICION por años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Ingelheim/Rhein, República Federal Alemana

por: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRIN
CIPAL No. 356.883, solicitada el 2 de Agosto de 1968,

por: "Procedimiento para la preparación de compuestos amí-
nicos cíclicos" (Clase Internacional C07d).

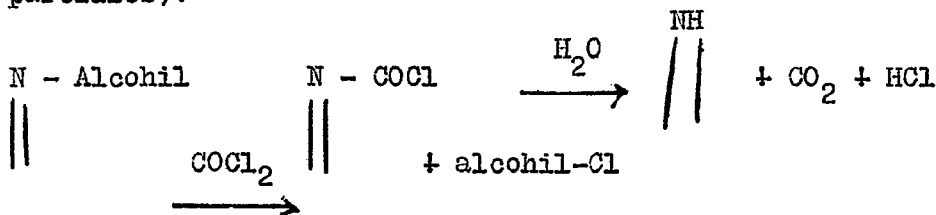
30.8.1968

- 1 -



El invento concierne a un procedimiento para la preparación de norescopolamina, noratropina, norhiosciamina, norescopolina, nortropinona y norpseudopelletierina (= norgranatonina), así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

El procedimiento según el invento transcurre de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (fórmulas parciales):



(Alcohol = radical alcoholo inferior preferiblemente con 1 a 3 átomos de carbono).

Con detalle, el procedimiento se lleva a cabo de la siguiente manera: los compuestos de partida - después de proteger los grupos hidroxilo eventualmente presentes mediante radicales susceptibles de ser separados hidrolíticamente, preferiblemente grupos acilo inferior-son hechos reaccionar con fosgeno o difosgeno en un medio anhidro inerte, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, éter, en los que los productos finales son insolubles o, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, en los que los productos finales son solubles. La desalcoholación se realiza preferiblemente a la temperatura ambiente; es posible especialmente también a temperaturas más bajas, mientras que en caliente pueden desarrollarse reacciones secundarias perturbadoras.

Los compuestos N-carboxi-clorados que resultan en la primera etapa del procedimiento pueden ser aislados



11 S

y constituyen compuestos relativamente estables, que pueden ser recristalizados bien.

5 Para la hidrólisis no es necesaria una purificación de los compuestos N-carboxiclorados crudos, dado que el producto crudo obtenido por separación del disolvente por destilación puede ser empleado también directamente. La hidrólisis se realiza con agua, eventualmente calentando. Los grupos protectores eventualmente presentes pueden ser separados durante la hidrólisis o después
10 de ella. Acto seguido, la solución es alcalinizada y la amina secundaria es extraída. Las bases según el invento son transformadas, subsiguientemente, en caso deseado, en sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

15 El procedimiento según el invento transcurre de manera muy rápida y proporciona altos rendimientos; de ninguna manera se podía esperar dicho transcurso a causa de la sensibilidad del material de partida; especialmente en el caso de la (-) -norescopolamina se obtiene
20 un producto muy puro ($\alpha_D^{20} = 32,6^\circ$).

Los compuestos que se pueden preparar según el procedimiento, especialmente la norescopolamina, son valiosos productos farmacéuticos y productos intermedios para la síntesis de productos farmacéuticos. Especialmente
25 muestran acción espasmolítica.

Mientras que, por ejemplo, la (-) -norescopolamina es solo ligeramente superior a la atropina en su acción espasmolítica, su acción midriática es claramente menor que en la atropina. A diferencia de la escopolamina, en la (-)-norescopolamina falta la acción anticolí-
30



nergica central. La DL_{50} per-oral de la (-)-norescopolamina en ratones es de 3850 mg/kg y en gatos es de 3200 mg/kg.

5 Para la aplicación terapéutica, los compuestos que se pueden preparar según el invento son transformados de manera usual con sustancias auxiliares y de vehículo en los preparados medicinales usuales, por ejemplo, en tabletas, grageas, cápsulas, jarabes y granulados.

10 Los compuestos según el invento son administrados en dosis individuales de aproximadamente 1 a 50 mg, preferiblemente de 5 a 15 mg a adultos.

Seguidamente se citan dos ejemplos de la formulación de preparados medicinales.

15 Tabletas. Composición:

5,0 mg de clorhidrato de (-)-norescopolamina

35,4 mg de lactosa

33,0 mg de fécula de maíz

5,6 mg de ácido silícico coloidal

20 0,6 mg de polivinilpirrolidona

0,4 mg de estearato de magnesio

80,0 mg

25 La sustancia activa es mezclada cuidadosamente con una parte de la fécula de maíz, del ácido silícico y de la lactosa; es humectada con una solución etanólica al 5% de la polivinilpirrolidona y la mezcla es granulada. El granulado secado es mezclado con los restantes componentes y es moldeado por compresión a la forma de tabletas de 80,0 mg.

30 Solución para inyección. Composición:

31.8.1968



15,0 mg de clorhidrato de (-)-norescopolamina

47,0 mg de dextrosa

0,012 mg de ácido tartárico

hasta 2,0 ml agua bidestilada

5 Las sustancias auxiliares y activas son disueltas en agua recientemente destilada, son añadidas a través de un filtro esteril y son llenadas en ampollas bajo condiciones asépticas. Subsiguientemente, éstas son esterilizadas durante 20 minutos a 120°C.

10 Los siguientes ejemplos deben explicar el procedimiento con más detalle:

Ejemplo 1: Clorhidrato de (-)-norescopolamina.

a) 210,2 g (0,5 moles) de bromhidrato de (-)-escopolamina. 3H₂O son suspendidos en 768,0 g (7,5 moles) de anhídrido de ácido acético y son calentados durante 2 horas de 110-115°C. El bromhidrato se disuelve. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente se mezcla con 2,5 litros de éter; de esta manera tiene lugar cristalización. El producto cristalizado es lavado con éter hasta quedar libre de ácido acético y de anhídrido de ácido acético y es secado en vacío. Producto crudo: 210,3 g (98,7% de la teoría), punto de fusión: 192-195°C. Recristalización a partir de metanol y éter; cristales blancos. Punto de fusión: 196°C.

25 b) 210,3 g (0,493 moles) de bromhidrato de (-)-0-acetilescopolamina son disueltos en 750 ml de agua. En esta solución se introducen lentamente 57,3 g (0,541 moles) de carbonato de sodio. La base resultante se separa en forma de aceite. Es extraída seis veces con porciones de 100 ml de cloruro de metileno y el extracto

30



en cloruro de metileno es secado sobre sulfato de sodio. Se obtiene la (-)-O-acetilescolamina en forma de un aceite viscoso ligeramente coloreado de amarillo. Rendimiento: 153,0 g (89,8% de la teoría).

5 c) En una solución de 68,7 g (0,199 moles) de (-)-O-acetilescolamina en 100 ml de tolueno absoluto se introducen, a una temperatura inferior a 10°C, 21,7 g (0,219 moles) de fosgeno y se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción permanece en reposo seguidamente al menos durante 4 días.

10 El producto de reacción que se ha separado por cristalización es suspendido en aproximadamente 200 ml de éter, es filtrado con succión, es lavado con éter para quedar libre de fosgeno y es secado en vacío (de 12 mm) sobre cloruro de calcio a 60°C. La (-)-N-carboxi-
15 cloro-O-acetil-norescolamina cruda es recristalizada a partir de benceno y éter; cristales blancos, punto de fusión: 98-99°C; rendimiento: 63,7 g (81,2% de la teoría).

20 d) Una suspensión de 100,0 g (0,254 moles) de (o)-N-carboxicloro-O-acetilnorescolamina en 128 ml de agua es calentada sobre baño de agua hirviente, bajo vigorosa agitación, durante 1 hora, y la solución incolora transparente que resulta en este caso es mezclada
25 después de esto con enfriamiento, a 10-15°C con 184,5 ml de ácido clorhídrico al 36%. Para la saponificación se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después, por adición de una solución de 114,8 g (2,87 moles) de hidróxido de sodio en 455 ml de agua a 10-15°C, se pone
30 en libertad la (-)-norescolamina. Se extrae la base



con cloruro de metileno y se seca la solución sobre sulfato de sodio. Se separa el disolvente por destilación y se convierte el residuo de destilación (94,8 g) en 110 ml de metanol, con ácido clorhídrico etéreo, en el clorhidrato de (-)-norescopolamina; cristales blancos a partir de metanol y éter, rendimiento 71,0 g (85,8% de la teoría); punto de fusión: 221-222°C (con descomposición), $\alpha_D^{20} = -32,6^\circ$ (c = 2,0, en agua).

Ejemplo 2.- Clorhidrato de nortropina.-

Una solución de 29,1 g (0,294 moles) de fosgeno en 100 ml de tolueno absoluto es mezclada a 10°C, bajo agitación, con una solución de 27,8 g (0,2 moles) de tropinona en 40 ml de tolueno anhidro. Se deja reposar la solución de reacción durante 2 días a la temperatura ambiente, se separa de un poco de producto insoluble y se concentra el filtrado en vacío. Para la hidrólisis, la N-clorocarbonil-nortropinona remanente es calentada con 120 ml de agua sobre un baño de agua hasta la completa disolución, teniendo lugar un desprendimiento de CO₂. Después de esto, se concentra la solución acuosa en vacío y se recristaliza el residuo a partir de acetonitrilo. Rendimiento: 20,3 g (62,8% de la teoría), cristales blancos, puntos de fusión: 204°C (con descomposición) Picrato; punto de fusión: 177-179°C (con descomposición).

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, con fecha 4 de agosto de 1967, bajo el N° B 93.812 IVd/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Certificado de Adición, en España, son los siguientes:

5 1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 356.883, presentada el 2 de agosto de 1968, por "procedimiento para la preparación de compuestos amínicos cíclicos" en especial de norescopolamina, noratropina, norhiosciamina, norescopolina, nortropinona y norpseudopelletierina así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizadas porque se hace reaccionar con fosgeno o difosgeno el correspondiente derivado N-alcohílico inferior de los compuestos citados, después de proteger
10 los grupos hidroxilo libres eventualmente presentes mediante un radical fácilmente separable, especialmente de manera hidrolítica, se hidroliza el producto de reacción con agua, eventualmente en caliente, simultáneamente o subsiguientemente se separan los grupos protectores eventualmente presentes y, en caso deseado, se transforma
15 a las bases de acuerdo con el invento en sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

20 2.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 356.883, solicitada el 2 de agosto de 1968, por: "Procedimiento para la preparación de compuestos amínicos cíclicos".

31.8.1968



Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

La presente Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

11 SEP. 1968

P.A.

Alberto de Eizaburo
Eizaburo

RM

31.8.1968