

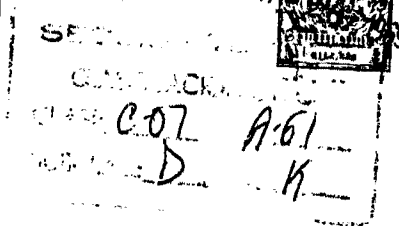
374407

P.- 43.283

374407

Case 1/321
A 6098/68 - B

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

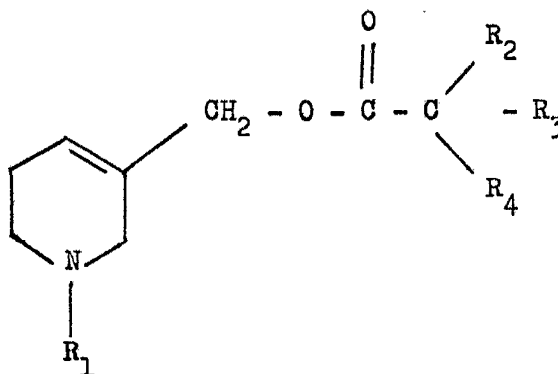
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTERES
1-ALCOHIL-1,2,5,6-TETRAHIDRO-3-PIRIDILMETILICOS DE
ACIDO CARBOXILICO" (Clase Internacional CO7d)

El invento concierne a nuevos ésteres 1-alcohol-
-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílicos de ácido carboxí-
lico de la fórmula general



5

10



15

así como sus sales por adición de ácido y compuestos de
amonio cuaternario.

20

25

30

En esta fórmula, R_1 significa un radical alcoholo
con 2 a 10 átomos de carbono eventualmente sustituido por
un grupo ciano o alcoxi, un radical alcoholo ramificado
con 3 a 5 átomos de carbono, un radical alquenilo con
2-3 átomos de carbono eventualmente sustituido por un átomo
de halógeno, un radical alquinilo con 2-3 átomos de
carbono, un radical cicloalcoholo con 3 a 6 átomos de car-
bono o un radical fenilalcoholo; R_2 significa hidrógeno,
metilo, el grupo hidroxilo o un átomo de cloro, R_3 signifi-
ca hidrógeno, el radical fenilo o un radical cicloalcoholo
con 5 a 6 átomos de carbono, o R_2 y R_3 juntamente sig-
nifican un anillo cicloalifático de 5 ó 6 miembros y R_4
significa un radical fenilo, en que, cuando R_3 y R_4 repre-

2.12.69

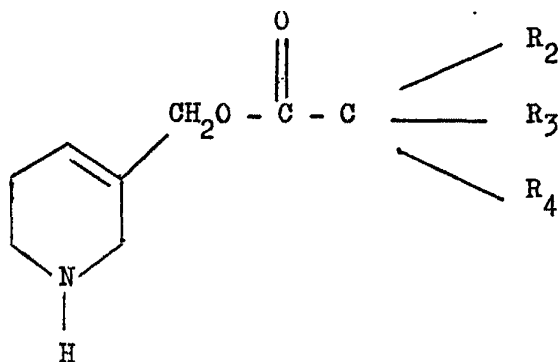
- 2 -

374407

sentan cada uno un anillo fenilo, estos anillos están unidos eventualmente entre sí en posición orto con relación al lugar de enlace con el átomo de carbono alfa del ácido acético mediante un enlace directo o a través de un átomo de oxígeno.



Los nuevos compuestos pueden prepararse:
por alcoholación de un éster de la fórmula general



20 en que R_2 , R_3 y R_4 poseen los significados antes indicados, en el átomo de nitrógeno del anillo de tetrahidropiridina según procedimientos como se indican por ejemplo en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie volumen XI 1, páginas 3 y siguientes (1957).

25 Los productos finales de la fórmula general I así obtenidos pueden ser transformados a continuación, según métodos usuales, en sus sales por adición de ácido o en los compuestos de amonio cuaternario.

La alcoholación de un compuesto de la fórmula general IV puede realizarse de manera de por sí conocida, se-



gún todos los métodos usuales de la sustitución de un átomo de hidrógeno que está unido con un átomo de nitrógeno.

5 Así, por ejemplo, se puede transformar un compuesto de la fórmula IV con un halogenuro de alcoholo, de manera usual, en el compuesto sustituido en el átomo de nitrógeno. También se llega a los nuevos compuestos por reacción de una amina secundaria de la fórmula general IV con un aldehído en presencia de ácido fórmico.

10 También en el caso de los ésteres 1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílicos de ácido carboxílico de la fórmula general IV empleados como sustancias de partida según el procedimiento b), se trata de nuevos compuestos; éstos pueden obtenerse por ejemplo por transesterificación del alcohol 1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico con un éster, preferiblemente el éster metílico, del ácido deseado de la fórmula general III (Y = OH).

20 En caso deseado, los productos finales de la fórmula general I pueden ser transformados en sus sales por adición de ácido o compuestos de amonio cuaternario. Para esta reacción se consideran los ácidos que proporcionan sales fisiológicamente inocuas, por ejemplo hidrácidos halogenados, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido propiónico, 25 ácido butírico, ácido metansulfónico, ácido succínico, etc.

30 La preparación de los compuestos de amonio cuaternario puede tener lugar por la reacción de un compuesto de la fórmula general I con todos los compuestos apropia-

dos para la cuaternización, por ejemplo con halogenuros de alcoholo o aralcoholo o con un sulfato de dialcoholo.



Según el procedimiento antes explicado, se pueden preparar por ejemplo los siguientes compuestos, preferiblemente en forma de sus sales por adición de ácido o sales de amonio cuaternario:

5 Ester 1-etil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-n-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-isopropil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-n-butil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-n-amil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-isoamil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-n-hexil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-n-heptil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-n-octil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-n-nonil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-n-decil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-beta-(cianoetil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-beta-(metoxietil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-ciclopropil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-alil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-(3-cloro-alil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-propargil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-feniletal-1,2,5,6-tetra-



hidro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-etil-
 1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido alfa-ciclo-
 pentil-alfa-fenil-acético, éster 1-etil-1,2,5,6-tetrahidro-
 -3-piridilmetílico de ácido alfa-ciclohexil alfa-fenilacé-
 5 tico, éster 1-etil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico
 de ácido 1'-fenil-ciclopentan-carboxílico, éster 1-etil-
 -1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido hexahidro-
 bencílico.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I, así
 10 como sus sales por adición de ácido y compuestos de amonio
 cuaternario, muestran intensas propiedades farmacológi-
 cas, especialmente propiedades espasmolíticas y sedantes
 del sistema nervioso central. No sólo poseen la misma in-
 tensidad de acción que el conocido espasmolítico ATROPINA,
 15 sino que además constituyen un nuevo tipo del espasmolí-
 tico, ya que faltan prácticamente de modo total los fenó-
 menos acompañantes, considerados como inevitables hasta
 ahora para dichas sustancias, tales como midriasis, ta-
 quicardia y parcialmente también inhibición de secreción.
 20 Se ha de hacer resaltar especialmente la relación ex-
 traordinariamente favorable entre la acción espasmolíti-
 ca deseada y la acción secundaria midriática indeseable.

La lacrimación y la salivación permanecieron también
 sin afectar en las dosis aplicadas en ensayos con anima-
 25 les. Como tampoco se observó ninguna taquicardia, y en
 algunos de los nuevos compuestos también falta práctica-
 mente de modo total la acción inhibidora de la secreción
 de jugos estomacales de la ATROPINA, en los compuestos
 de acuerdo con el invento están casi excluidas todas las
 30 acciones secundarias indeseables de la ATROPINA.

2.12.69



5 Como especialmente activos se han mostrado los compuestos de la fórmula general I en que R_1 significa un grupo alcohilo con 2 a 6 átomos de carbono o el grupo alilo, R_2 significa el grupo hidroxilo, y R_3 y R_4 significan radicales fenilo.

Como dosis para la aplicación de los nuevos compuestos de la fórmula general I se proponen 0,1 a 50, preferiblemente 1 a 5, mg/dosis.

10 Los compuestos según el invento pueden ser aplicados solos o en combinación con otras sustancias activas según el invento, eventualmente también en combinación con otros compuestos farmacéuticos, tales como agentes hipnóticos o tranquilizantes. Pueden ser aplicados en todas las formas de preparados farmacéuticos y pueden incorporarse por ejemplo en píldoras, tabletas, grageas, unguentos, supositorios, soluciones y soluciones para inyección.

15 Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento con más detalle.

20 Ejemplo 1

Metansulfonato de éster 1-n-hexil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido bencílico

25 32,34 g (0,1 moles) de éster 1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido bencílico y 18,2 g (0,11 moles) de 1-n-bromohexano son calentados bajo reflujo durante 5 horas en 75 ml de benceno absoluto en presencia de 11,1 g (0,11 moles) de trietilamina absoluta y son mantenidos a la temperatura ambiente durante 15 horas. Se filtra con succión del bromuro de trietilamonio cristalizado y se



concentra el filtrado en vacío de trompa de agua, amplia-
 mente, a una temperatura externa de como máximo 50°C. El
 residuo es disuelto en 50 ml de alcohol, es ajustado a
 pH = 2 con ácido metansulfónico, y es mezclado con éter
 hasta turbiedad. Rendimiento: 31 g = 61,5% de la teoría,
 de p. de f. 141-142°C. Bromoetilato: p. de f. 177-178°C;
 bromobutilato: p. de f. 144-145°C.

Ejemplo 2

10 Clorhidrato de éster 1-beta-(metoxietil)-1,2,5,6-tetrahi-
dro-3-piridilmetílico de ácido bencílico

32,3 g (0,1 moles) de éster 1,2,5,6-tetrahidro-3-
 -piridilmetílico de ácido bencílico son disueltos, a
 aproximadamente 50°C, bajo calentamiento, en una mezcla
 15 de 75 ml de tetrahidrofurano y 30 ml de dimetilformamida,
 y se añaden 16,8 g (0,2 moles) de bicarbonato de sodio
 anhidro. Bajo agitación y calentamiento a reflujo, se
 añaden gota a gota, en el espacio de media hora, 15,3 g
 (0,11 moles) de 2-beta-(bromoetil)-metil-éster, disueltos
 20 en 15 ml de tetrahidrofurano, y 6 ml de dimetilformamida.
 Después de calentar durante 4 horas bajo reflujo, se fil-
 tra con succión del material inorgánico y se concentra
 ampliamente el filtrado bajo vacío de trompa de agua en
 un baño de agua hirviente. El residuo es disuelto en
 25 30 ml de benceno, es filtrado sobre carbón activo y es
 concentrado nuevamente. La purificación se realiza sobre
 óxido de aluminio (etapa de actividad III) y a continua-
 ción sobre una columna de gel de sílice, siempre con
 acetato de etilo como agente de elución. Los eluatos son
 30 concentrados en vacío de trompa de agua a una temperatura

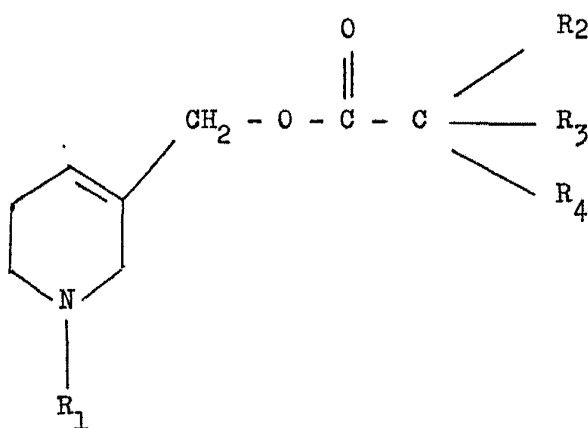
del baño de 50°C. Rendimiento de base: 20,15 g = 54,4% de la teoría; clorhidrato: p. de f. 145-146°C.



Según el procedimiento antes descrito se obtuvieron además los siguientes compuestos.

5

10



15

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Sal	p. de f. °C
3	CH ₂ -CH ₂ -CH-(CH ₃) ₂	OH	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	HCl	152
4	CH ₂ -CH ₃	H	C ₆ H ₅		HCl	166-168
5	CH ₂ -CH ₃	OH	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	HCl	163
6	CH ₂ -CH ₃	OH	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Brometilato	190-191
7	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	OH	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	HCl	131
8	CH(CH ₃) ₂	OH	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	HCl	167-168
9	(CH ₂) ₃ CH ₃	OH	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	HCl	143
10	(CH ₂) ₄ CH ₃	OH	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	HCl	150
11	(CH ₂) ₆ CH ₃	OH	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	HCl	140

30

2.12.69

374407



Ejem plo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Sal	p. de f. °C	
5	12	(CH ₂) ₇ CH ₃	OH	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	HBr	125
	13	(CH ₂) ₈ CH ₃	OH	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	HBr	124
	14	(CH ₂) ₉ CH ₃	OH	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	HCl	127
10	15	CH ₂ CH=CH ₂	OH	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	HCl	143-144
	16	CH ₂ CH=CHCl	OH	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	HCl	135
	17	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	OH	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	HCl	172-173
	18	CH ₂ -CH ₃	H	Ciclohe- xilo	C ₆ H ₅	HCl	203-204
15	19	CH ₂ -CH ₃	Ciclopentano	C ₆ H ₅	HCl	143-145	
	20	CH ₂ -CH ₃	Ciclohexano	C ₆ H ₅	HCl	186-188	
	21	CH ₂ -CH ₂ -CN	OH	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	HCl	146-148
20	22	CH ₂ -C≡CH	OH	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	HCl	142-143
	23	CH ₂ -CH ₃	OH	C ₆ H ₅	Ciclohe- xilo	HCl	210-212
	24	(CH ₂) ₅ -CH ₃	OH	C ₆ H ₅	Ciclohe- xilo	HCl	132-135
	25	CH ₂ -CH ₃	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	HCl	198-200

2.12.69

- 10 -

374407



Ejemplos de aplicación farmacéutica.

e) Grageas.

5

1 núcleo para grageas contiene:

Clorhidrato de éster 1-n-hexil-1,2,5,6-tetrahidro-	
-3-piridilmetílico de ácido bencílico	5,0 mg
Lactosa	28,5 mg
Fécula de maíz.	15,0 mg
10 Gelatina	1,0 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
	<hr/>
	50,0 mg

15

Preparación: La mezcla de la sustancia activa con lactosa y fécula de maíz es granulada con una solución acuosa al 10% de gelatina a través de un tamiz con 1 mm de anchura de mallas, es secada a 40°C, y es nuevamente triturada a través de un tamiz. El granulado así obtenido es mezclado con estearato de magnesio y es comprimido.

20

Los núcleos así obtenidos son revestidos de manera usual con una envoltente que es aplicada con ayuda de una suspensión acuosa de azúcar, dióxido de titanio, talco y goma arábica. Las grageas acabadas son pulidas con cera de abejas. Peso final de las grageas: 100 mg.

25

374407



b) Tabletas:

	Clorhidrato de éster 1-etil-1,2,5,6-tetrahi-	
	dro-3-piridilmetílico de ácido bencílico	3 mg
5	Lactosa	50 mg
	Fécula de maíz	32 mg
	Almidón soluble	4 mg
	Estearato de magnesio	1 mg
		<hr/>
10		90 mg

Preparación: La sustancia activa y el estearato de magnesio son granulados con una solución acuosa del almidón soluble, el granulado es secado y mezclado íntimamente con lactosa y fécula de maíz. A continuación, la mezcla es comprimida para formar tabletas de 90 mg de peso, que contienen cada una 3 mg de sustancia activa.

c) Supositorios: 1 cono de supositorios contiene:

20	Clorhidrato de éster 1-alil-1,2,5,6-tetrahi-	
	dro-3-piridilmetílico de ácido bencílico	5,0 mg
	Masa de supositorios	1.695,0 mg
		<hr/>
25		1.700,0 mg

Preparación: La sustancia finamente pulverizada es introducida con agitación en la masa de supositorios fundida y enfriada a 40°C, con ayuda de un homogeneizador de inmersión. La masa es colada a 35°C en moldes ligera-



mente enfriados de forma previa.

d) Ampollas:

5	Clorhidrato de éster 1-n-hexil-1,2,5,6-tetrahi-	
	dro-3-piridilmetílico de ácido bencílico	2,0 mg
	Cloruro de sodio	18,0 mg
	Agua destilada	hasta 2,0 ml

10 Preparación. La sustancia activa y cloruro de sodio son disueltos en agua, la solución es filtrada hasta quedar libre de partículas suspendidas, y es cargada bajo condiciones asépticas en ampollas de 2 cm³. Finalmente, las ampollas son esterilizadas y cerradas. Cada ampolla contiene 2 mg de sustancia activa.

15 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Austria, el 25 de Junio de 1.968, bajo el número A6098/68, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

- N O T A -

25 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

30 1.- Procedimiento para la preparación de nuevos ésteres 1-alcohol-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílicos de

2.12.69

ácido carboxílico de la fórmula general



5

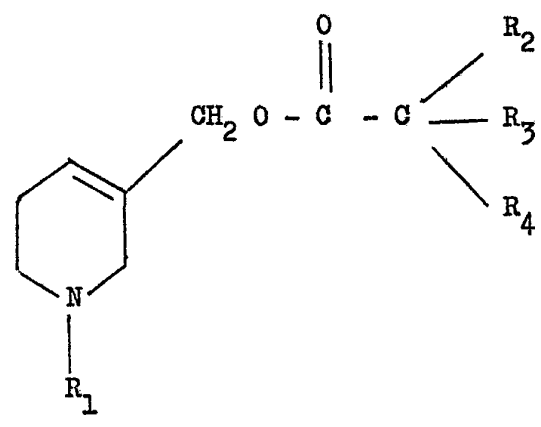
10

15

20

25

30

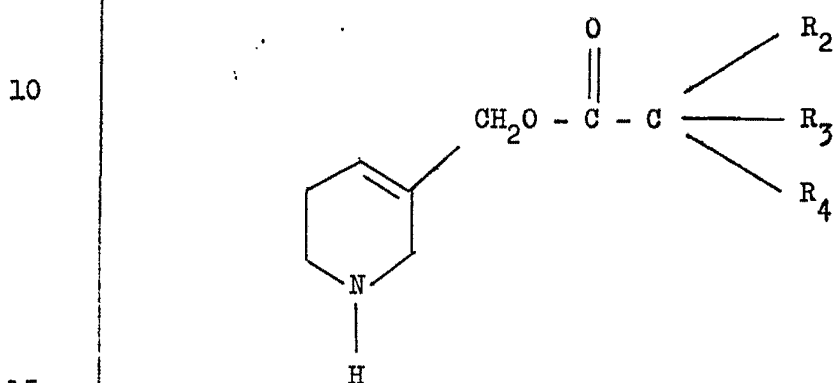


en que R_1 significa un radical alcohilo con 2 a 10 átomos de carbono eventualmente sustituido por un grupo ciano o alcoxi, un radical alcohilo ramificado con 3 a 5 átomos de carbono, un radical alquenilo con 2-3 átomos de carbono eventualmente sustituido por un átomo de halógeno, un radical alquinilo con 2-3 átomos de carbono, un radical cicloalcohilo con 3 a 6 átomos de carbono o un radical fenilalcohilo, R_2 significa hidrógeno, metilo, el grupo hidroxilo o un átomo de cloro, R_3 significa hidrógeno, el radical fenilo o un radical cicloalcohilo con 5-6 átomos de carbono, ó R_2 y R_3 representan juntamente un anillo cicloalifático de 5 ó 6 miembros, y R_4 significa un radical fenilo, en que, cuando R_3 y R_4 representan cada uno un anillo fenilo, estos anillos pueden estar unidos entre sí eventualmente en posición orto con relación al lugar

2.12.69

374407

de unión con el átomo de carbono alfa del ácido acético
a través de un enlace directo o a través de un átomo de
oxígeno, así como sus sales por adición de ácido y compues-
tos de amonio cuaternario, caracterizado porque se alco-
hila un éster de la fórmula general



en que R_2 , R_3 y R_4 poseen los significados antes indica-
dos, en el átomo de nitrógeno del anillo de tetrahidropi-
ridina y porque eventualmente se transforman los compues-
tos así obtenidos de la fórmula general I de manera
usual en sus sales por adición de ácido y compuestos de
amonio cuaternario fisiológicamente inocuos.

25 2.- Procedimiento para la preparación de nuevos és-
teres 1-alcohol-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílicos de
ácido carboxílico.

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

30 Esta Memoria consta de diez y seis hojas escritas a

máquina por una sola cara.

Madrid, 10 DIC. 1969



P.A.

Alberio de ~~ILLUSTRU~~
Por Poder *Arta*

374407

2.12.69

- 16 -

A.F.A.