

377166

P. 44.081

U.S. Ser No 825.935



**Memoria descriptiva**

SECCION TECNICA
CLASIFICACION
CLASE 001 A 61
SUBCLASE d K

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de MILES LABORATORIES, INC.

entidad / ~~nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en Elkhart, Indiana, Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE

2-(4-ARIL-1-PIPERAZIL)BICICLO [3.3.1] NONAN-9-ONAS"

(Clase Internacional C07d)

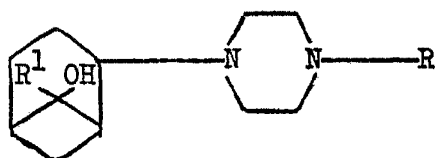
PROHIBIDA: LA CONSULTA Y LA EXPEDICION DE COPIAS Y CERTIFICACIONES

26.2.70



Esta Invención se refiere a una nueva serie de compuestos químicos que tienen propiedades farmacológicas beneficiosas. Más concretamente, la invención se refiere a derivados de 2-(4-aryl-1-piperazil)biciclo [3.3.1]nonan-9-onas que poseen ventajosas características farmacológicas. Los compuestos de esta invención pueden representarse mediante la fórmula estructural general

5



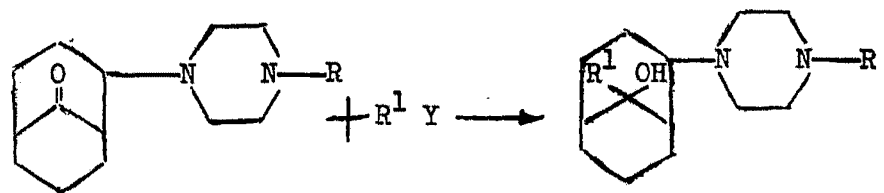
10

en la que R es arilo o arilo sustituido y R<sup>1</sup> es arilo, arilo sustituido o alcoholilo. Preferentemente, en los compuestos de esta invención, el arilo es fenilo o fenilo sustituido, y el alcoholilo es un alcoholilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono.

15

Los compuestos de esta invención se preparan convenientemente mediante una reacción de adición de carbonilo. La preparación de estos compuestos puede representarse mediante la ecuación siguiente:

20



En esta ecuación Y es un metal monovalente o un haluro de magnesio, Aunque las condiciones de reacción no se consideran críticas, los reactivos se mezclan, de manera conveniente, en un disolvente que es inerte bajo las condiciones de reacción y se mantienen a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente, aproximadamente, y la de reflujo.

25

30



Los nuevos compuestos de esta invención pueden aislarse al estado de bases libres y se proporcionan, preferentemente, como sales de adición de ácido. Beneficiosamente, se preparan sales farmacéuticamente aceptables, adecuadas para su incorporación con medicamentos. Pueden obtenerse satisfactoriamente sales de adición de ácido no tóxicas, hidrosolubles, a partir de ácidos inorgánicos tales como ácidos minerales, por ejemplo ácidos de halógenos o ácido sulfúrico, o a partir de ácidos orgánicos como el ácido cítrico, el ácido maleico, el ácido tartárico, y otros ácidos similares. La preparación de estas sales de adición de ácido se describe en los siguientes ejemplos detallados, y por consiguiente, no se indica en este punto.

Los compuestos de esta invención han demostrado poseer propiedades farmacológicas beneficiosas. Sorprendentemente, estos compuestos han mostrado actividad como agentes tranquilizantes. Además, estos compuestos han exhibido después de su administración, un periodo de actividad inesperadamente prolongado.

Convenientemente, pueden prepararse medicamentos que incluyen, como ingrediente activo, al menos uno de los nuevos compuestos de esta Invención en forma de base libre o como sal de adición de ácido de la misma, farmacológicamente aceptable. Estos medicamentos pueden prepararse beneficiosamente, mezclando el ingrediente activo con un vehículo farmacéutico, que incluye componentes seleccionados entre sustancias de relleno, vehículos diluyentes, excipientes y semejantes, empleados habitualmente en las formulaciones farmacéuticas. Los medicamentos pueden prepararse en estado sólido, como comprimidos, cápsulas o supositorios, o

5 MAR



en estado líquido, como soluciones o suspensiones. Pueden proporcionarse formas farmacéuticas adecuadas para su administración por vía oral, rectal, parenteral u otro medio de administración conveniente. El vehículo farmacéutico puede incluir también diluyentes comunes o excipientes de compresión, tales como polvos de celulosa, almidón de maiz, lactosa, talco y semejantes, utilizados según las prácticas admitidas de la fabricación de productos farmacéuticos. La dosificación unitaria (un peso concreto, como mg ó g.) de ingrediente activo en el medicamento, puede variarse para que esté presente una cantidad adecuada, que proporcione la dosis terapéutica deseada, sin efectos secundarios desfavorables, así como que permita una variación satisfactoria en las dosis administradas. La dosis se considera como la relación en peso de ingrediente activo administrado, al peso del cuerpo del paciente, y se expresa habitualmente como mg/kg.

La cantidad de ingrediente activo administrada a pacientes de sangre caliente, oscila, ventajosamente, entre 0,01 y 0,5 gramos por día, aproximadamente. Esta cantidad puede variarse según la dosis terapéutica deseada.

Dado que la dosis unitaria administrada en un momento determinado y la dosis deseada, varían según el animal tratado, es deseable incorporar el ingrediente activo en los medicamentos de forma que se administre facilmente y en cantidad que permita una flexibilidad en la dosis unitaria dada, en un momento concreto. Provechosamente, la medicación contendrá entre el 1 y el 75%, aproximadamente, de ingrediente activo y de preferencia, entre el 1 y el 50%, aproximadamente. Con los porcentajes superiores de ingre -



5     diente activo, las tabletas, píldoras, etc, son de tamaño tan pequeño que se hacen difíciles de manejar. Esta cantidad de ingrediente activo puede incorporarse en cualquier tamaño conveniente de tableta, cápsula, píldora, etc. Por ejemplo, puede prepararse una tableta que pese entre 200 y 800 mg aproximadamente. De otra manera, puede utilizarse una cápsula cuyo peso esté comprendido entre 700 y 1000 mg, aproximadamente.

10     Puede prepararse una dosis unitaria combinando el ingrediente activo en las cantidades antes descritas, con un excipiente farmacéutico adecuado según las técnicas farmacéuticas admitidas.

15     Esta Invención será comprendida mejor, mediante referencia a los ejemplos siguientes que describen compuestos específicos, los procedimientos para su preparación y la evaluación de la actividad farmacológica de estos compuestos. Estos ejemplos son representativos de algunos compuestos de esta Invención y ha de entenderse que no limitan la extensión de la Invención, que se define en las reivindicaciones que se acompañan.

20

EJEMPLO 1

A. 2-(4-Fenil-1-piperazil)-9-fenilbiciclo [3.3.1]nonan-9-ol.

25     Se preparó una solución de bromuro de fenilmagnesio en tetrahidrofurano (THF) anhidro, añadiendo 23,6 g (0,15 moles) de bromobenceno a 3,7 g (0,15 átomos-gramo) de magnesio y 200 ml de THF. Después se añadieron 15 g (0,05 moles) de 2-(4-fenil-1-piperazil)biciclo [3.3.1]-nonan-9-ona en 350 ml de éter anhidro y 150 ml de THF seco. La solución se agitó, bajo reflujo, en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se añadió a la solución enfriada, una

30



disolución de 10 g de  $NH_4Cl$  en 200 ml de  $H_2O$ . El THF y el éter fueron destilados y la mezcla remanente se extrajo con cloroformo. El extracto, desecado, se concentró en vacío y el residuo sólido se suspendió en pentano. El producto suspendido se recogió por filtración; rendimiento, 17,3 g de sólido de color rosa claro; punto de fusión, 138-140°C. Por recristalización a partir de benceno-hexano se obtuvieron 11,0 g de producto de punto de fusión 142-143°C;  $\nu_{max}^{CHCl_3}$  3595 (OH libre), 3400 (OH unido)  $cm^{-1}$ .

5

10

Análisis para  $C_{25}H_{32}N_2O$  :  
 Calculado : N, 7,45  
 Encontrado: N, 7,47

B. Clorhidrato de 2-(4-fenil-1-piperazil)-9-fenilbiciclo [3.3.1] nonan-9-ol.

15

Una muestra de 10,5 g de 2-(4-fenil-1-piperazil)-9-fenilbiciclo [3.3.1]nonan-9-ol, se disolvió en 250 ml de éter y 125 ml de acetato de etilo y se trató con 7,7 ml de HCl 3,2 N en alcohol isopropílico. El producto pesó 11,0 g; punto de fusión, 203-207°C (con descomposición). Por recristalización a partir de metanol acuoso se obtuvo una sal analíticamente pura; rendimiento 3,2 g; punto de fusión 248,5-249°C (con descomposición).

20

Análisis para  $C_{25}H_{32}N_2O \cdot HCl$   
 Calculado : Cl, 8,60; N, 6,78  
 Encontrado: Cl, 8,67; N, 6,75

25

Una segunda recristalización, aislada del filtrado por concentración, ascendió a 5,3 g; punto de fusión unos 200°C. Se opinó que esta segunda recristalización comprendía un isómero geométrico del producto de punto de fusión superior.

30

57

EJEMPLO 2

Clorhidrato de 2-(4-fenil-1-piperazil)-9-metilbiciclo  
[3.3.1]nonan-9-ol.

5 A una solución de 2-(4-fenil-1-piperazil)biciclo  
[3.3.1]-nonan-9-ona (7,0 g; 0,023 moles) en THF seco, se  
añadieron 5 equivalentes de metil-litio en éter. El siste-  
ma se mantuvo bajo nitrógeno, con exclusión de la humedad.  
La solución se agitó cuatro horas, se vertió en agua de  
hielo y se dejó estar una hora. Se aisló el producto por  
10 extracción con cloroformo y se purificó como clorhidrato  
(punto de fusión 300°C a partir de etanol acuoso) obtenién-  
dose 3,3 g.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$  3600 (OH libre); 3300-3500 (OH unido);  
y sin absorción a 1715  $\text{cm}^{-1}$  (ausencia de cetona)

Análisis para  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$

15 Calculado : C, 68,45; H, 8,90; N, 7,98.  
Encontrado: C, 67,83; H, 8,93; N, 7,74.

EJEMPLO 3

Clorhidrato de 2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazil]-9-fenilbi-  
ciclo [3.3.1]nonan-9-ol.

20 A una solución agitada de bromuro de fenilmagne-  
sio (18,1 g; 0,1 moles) en THF seco, se añadió una solución  
de 2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazil]biciclo[3.3.1]nonan-9-  
ona (16,4 g; 0,051 moles) en THF seco. La mezcla se calen-  
tó a reflujo durante 3 horas. Se destruyó el complejo con  
25 una solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (saturada). Se añadieron sulfato mag-  
nésico y carbón vegetal, y se agitó la mezcla durante 15 mi-  
nutos. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado en va-  
cío, hasta obtener un aceite cuya cantidad ascendió a 18,2  
g.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$  absorción: 3600  $\text{cm}^{-1}$  (OH libre); 3200-3500  $\text{cm}^{-1}$   
30 (OH unido), ningún (C=).

Se convirtió la base en el clorhidrato en isopro-



panol acuoso. Por recristalización a partir de metanol acuoso se obtuvieron 6,7 g. de producto; punto de fusión 227 - 228°C (con descomposición)

Análisis para  $C_{25}H_{31}FN_2O.HCl$

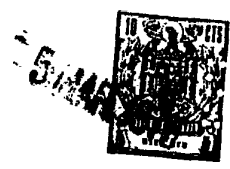
Calculado : C, 69,66; H, 7,48; N, 6,50

Encontrado: C, 68,60; H, 7,62; N, 6,43

EJEMPLO 4

2-(4-Fenil-1-piperazil)-9-(4-fluorofenil)biciclo[3.3.1]nonan-9-ol.

10 A una solución de bromuro de p-fluorofenilmagnesio (25,75 g; 0,13 moles) preparada partiendo de p-fluorobromobenceno (22,6 g; 0,13 moles) y Mg (3,1 g; 0,13 átomos-gramo) en THF seco (100 ml) se añadió 2-(4-fenil-1-piperazil)biciclo [3.3.1]nonan-9-ona (12,85 g; 0,043 moles) en  
 15 THF seco (100 ml). El sistema se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno con exclusión de la humedad. Se agitó la mezcla durante 12 horas. Se destruyó el complejo con solución saturada de  $NH_4Cl$ . Las sales inorgánicas se recogieron por filtración y se lavaron con  $CHCl_3$  hirviendo. El filtrado  
 20 se concentró en vacío hasta obtener un aceite de color rosa. Se extrajo el aceite en heptano hirviendo y se filtró a través de capas de carbón vegetal activado y coadyuvantes de filtración. Al enfriar se formó un precipitado sólido que ascendía a 4,1 g. Concentrando el filtrado hasta  
 25 unos 100 ml y enfriando se obtuvo una segunda cristalización de 2,4 g. Las dos cristalizaciones se reunieron y se recristalizó a partir de metanol obteniéndose 4 g de sólido blanco, cristalino, de punto de fusión 182-185°C  $\overset{CHCl_3}{\text{máx}}$   
 30  $3600\text{ cm}^{-1}$  (OH libre); banda ancha centrada en  $3390\text{ cm}^{-1}$  (OH unido); sin absorción en la región correspondiente a



C=O (ausencia de cetona).

Análisis para  $C_{25}H_{31}FN_2O$  :

Calculado : C, 76,11; H, 7,92; N, 7,10

Encontrado: C, 75,97; H, 7,91; N, 7,34

5

EJEMPLO 5

Actividad Motora Espontánea (AME)

Se determinó el efecto de los compuestos de esta Invención sobre la actividad motora espontánea, sustancialmente según el procedimiento de W.J. Kinnard y colaboradores, como se indica en *J. Pharm. Exptl. Therap.*, 121:354 (1957). Los compuestos de esta Invención fueron administrados, por separado, por vía intraperitoneal, en dosis graduadas, como ingrediente activo, a grupos separados de ratones. Se observó una disminución de la AME, con los compuestos de esta Invención, a la dosis de 3,16 mg/kg y a dosis superiores.

10

15

EJEMPLO 6

Actividad Motora Coordinada (AMC)

Se evaluó el efecto de los compuestos de esta invención sobre la actividad motora coordinada, sustancialmente conforme al procedimiento de N.W. Dunham y colaboradores, como se indica en *J. Am. Pharm. Ass. (Edición científica)*, 46; 208 (1957). Los compuestos de esta Invención fueron administrados separadamente, por vía intraperitoneal en dosis graduadas, como ingredientes activos, a grupos separados de ratones. Se observó una pérdida de actividad motora coordinada, con los compuestos de esta Invención, en los animales de experimentación, a la dosis de 3,16 mg/kg y a dosis superiores.

20

25

30

5 MAR



#### EJEMPLO 7

Se evaluó la selectividad de acción de los compuestos de esta Invención, según el procedimiento de W.J. Kinnard y colaboradores, como se indica en J. Pharm. Exptl. Therap. 121; 354 (1957). Partiendo de valores derivados de los ensayos llevados a cabo según los Ejemplos 5 y 6, se determinó una proporción de ED<sub>50</sub> de AMC a ED<sub>50</sub> de AME. Para esta comparación, los animales fueron ratas y el ingrediente activo se administró por vía intraperitoneal. Se observó la proporción de ED<sub>50</sub> de AMC a ED<sub>50</sub> de AME para los compuestos de esta Invención, y resultó ser de 2 a 5 veces tan alta como la de la clorpromazina, el clordiazapóxido, el fenobarbital y el meprobamato, tipos.

#### EJEMPLO 8

##### Respuesta condicionada de huida

Se estableció, sustancialmente según el procedimiento de J. Warner, como se indica en J. Genet. Psychol. 41:57 (1930), el efecto de los compuestos de esta Invención sobre la respuesta condicionada de huida. Los compuestos de esta Invención, como ingredientes activos, se administraron separadamente, por vía oral, en dosis graduadas, a grupos separados de ratas. Los compuestos de esta Invención se compararon con un tipo, la clorpromazina, y se observó que bloqueaban eficazmente la respuesta condicionada de huida, a una dosis correspondiente a la del compuesto tipo.

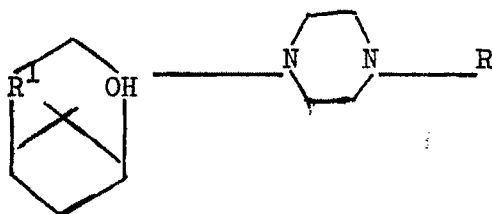
La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 19 de Mayo de 1.969, bajo el Nº 825.935, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5 MAR 1978

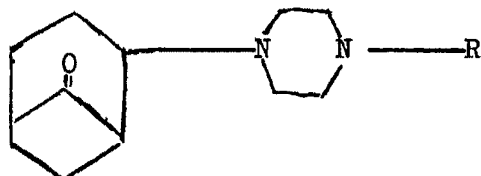
REIVINDICACIONES

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:

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de 2-(4-arilo-1-piperazil)-biciclo[3.3.1]nonan-9-onas del grupo consistente en compuestos de fórmula



en la que R es arilo o arilo sustituido y R<sup>1</sup> es arilo, arilo sustituido o alcoholo inferior, en que el sustituyente sobre el arilo es un halógeno, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula



20 con un compuesto de fórmula



en las que R y R<sup>1</sup> son como se han descrito anteriormente e Y es un metal monovalente o un halogenuro de magnesio, para formar el compuesto deseado y, si se prefiere, hacer reaccionar ulteriormente dicho compuesto para formar sales farmacológicamente aceptables del mismo.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de 2-(4-fenil-1-piperazil)-9-fenilbicyclo[3.3.1]nonan-9-ol, que comprende hacer reaccionar bromuro de fenilmagnesio con 2-(4-fenil-1-piperazil)bicyclo

30

26.2.78

5 MAR



[3.3.1]nonan-9-ona para formar el compuesto deseado.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de clorhidrato de  $\alpha$ -(4-fenil-1-piperazil)-9-metilbiciclo [3.3.1]nonan-9-ol, que comprende hacer reaccionar metil-litio con 2-(4-fenil-1-piperazil)biciclo [3.3.1]nonan-9-ona para formar el compuesto deseado.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de 2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazil]-9-fenilbiciclo [3.3.1]-nonan-9-ol, que comprende hacer reaccionar bromuro de fenilmagnesio con 2-4-(4-fluorofenil)-1-piperazil biciclo [3.3.1]nonan-9-ona para formar el compuesto deseado.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de 2-(4-fenil-1-piperazil)-9-(4-fluorofenil)biciclo [3.3.1]-nonan-9-ol, que comprende hacer reaccionar bromuro de p-fluorofenilmagnesio con 2-(4-fenil-1-piperazil)biciclo [3.3.1]nonan-9-ona para formar el compuesto deseado.

6. Un procedimiento para la preparación de derivados de 2-(4-aril-1-piperazil)biciclo [3.3.1]nonan-9-onas.

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

Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

5 MAR 1970

Alberto de Lizasoain  
Por Poderes

30

26.2.70