



380714

380714

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C.07</u> <u>A.61</u>
SUBCLASE <u>e</u> <u>H</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, USA.

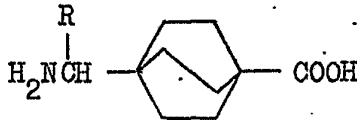
Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDO BICICLO-2.2.2-OCTANO-1-CARBOXILICO".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense n° 834.138 del 17 junio 1.969.

MGS.-



1 Este invento se refiere a un nuevo compuesto anti-
fibrinolítico y a un método de contrarrestar ciertas con-
5 diciones hemorrágicas y otros trastornos resultantes de
un estado fibrinolítico patológico en pacientes. Más es-
pecíficamente, este invento se refiere a un nuevo compues-
to de estructura



10 donde R es alquilo inferior y a las sales del mismo farma-
cúticamente aceptables. Más específicamente, se refiere
a la prevención o tratamiento de un estado fibrinolítico
patológico en pacientes, mediante la administración oral
de 1 a 20 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente
15 de 2 a 8 mg/kg, de los compuestos anteriores, durante pe-
riodos de tratamiento variables.

La disolución de depósitos de fibrina en los mamife-
ros es debida a su lisis por el enzima plasmina (fibrino-
lisina) que se forma en la sangre a partir de plasminóge-
no, también presente en la sangre. Esta conversión de plas-
minógeno en plasmina es provocada por activadores de la
20 sangre y parece que la actividad fibrinolítica excesiva
es el resultado de una sobreabundancia de estos activado-
res. Cuando se encuentra presente demasiada plasmina, el
25 sistema coagulante de la sangre se desequilibra, no se pue



1 den mantener coágulos viables y puede producirse una he-
morragia. Esta situación es conocida como estado fibrino-
lítico. Otros sistemas de enzimas (es decir, las calicre-
5 inas, complemento) también pueden ser activados de forma
indeseable cuando existe dicho estado.

Recientemente se ha despertado el interés por los
agentes anti-fibrinolíticos, es decir drogas que inhiben
la activación del plasminógeno para formar plasmina. Se
cree que estos agentes anti-fibrinolíticos interfieren con
10 la función de los activadores de convertir plasminógeno en
plasmina. Los usos clínicos de estas drogas incluyen su
administración a personas que sufren diversos tipos de ci-
rugía (por ejemplo cirugía de corazón-pulmón y de la pró-
tata), problemas de hemorragias obstétricas, menorragia y
15 otras muchas aplicaciones que han sido sugeridas en la bi-
bliografía (por ejemplo, véase Nilssen, Acta Medica Scand.
Suppl. 448, volumen 180, 1966).

Un agente anti-fibrinolítico patrón, frente al que
generalmente se prueba y comparan los nuevos, es el ácido
20 epsilon-aminocaproico, conocido por EACA. Un inconvenien-
te de este agente han sido las elevadísimas dosis neces-
rias; en algunos casos de 3-6 g o incluso más cada 4 a 6
horas. También se han observado efectos secundarios como
vahídos, náuseas y diarrea. Más recientemente, han sido des-
25 critos dos agentes más potentes, a saber el ácido trans-4-

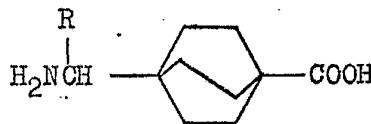


112

1 aminometilciclohexanocarboxílico (AMCHA) y el ácido 4-ami
nometilbenzoico (PAMBA). Se ha comunicado que ambos son
más activos que el EACA en ensayos in vitro e in vivo
(por ejemplo, véase Anderssen et. al. Scand. J. Haemat.
5 (1965) 2, 230 y Melander et. al. Acta Pharmacol. et
Toxicol. 22, 340 (1965) tratando los dos del AMCHA).

Hemos encontrado una nueva clase de ácidos amino-
metilcarboxílicos bicíclicos que presentan una actividad
del orden de 50 veces mayor que la del EACA en ensayos
10 prácticamente iguales a los conocidos para establecer una
relación con los resultados clínicos. También hemos encon-
trado un método anti-fibrinolítico mejorado de tratamien-
to terapéutico que requiere unas dosis mucho menores de la
droga.

15 El nuevo compuesto de este invento tiene la estruc-
tura general



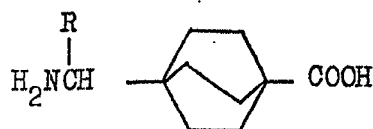
20 donde R es alquilo inferior. El compuesto puede ser uti-
lizado en forma de racemato o en forma de los isómeros d
c-l. Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto
también presentan actividad anti-fibrinolítica.

25 El presente invento también proporciona un proce-
dimiento de preparación de un compuesto de estructura



12

1



5

que comprende la hidrogenación catalítica de un compuesto de estructura



10

donde R es alquilo inferior. La hidrogenación se realiza en las condiciones convencionales, generalmente en presencia de un catalizador como el platino. En una realización preferida del presente invento, el grupo alquilo inferior R de 1 a 5 átomos de carbono es metilo o etilo.

15

El compuesto se utiliza en el método de este invento por administración oral e intravenosa, aunque se prefiere la vía oral. Los ésteres y amidas de esta clase de compuestos no son por sí mismos muy activos in vitro, pero la acción de los enzimas in vivo produce la lenta liberación de los aminoácidos de gran actividad, proporcionando así una disponibilidad prolongada de la droga en el organismo. Esto es importante debido a la tendencia de estas drogas a ser eliminadas rápidamente en la orina. Estas amidas y ésteres deben considerarse dentro de los límites del presente invento, ya que realmente es el presente compuesto

20

25



1 el que produce el resultado dentro del organismo.

5 El compuesto de este invento puede ser utilizado en una composición que contenga cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable, en forma de píldoras, tabletas o cápsulas. Las sales farmacéuticamente aceptables (tanto del grupo amino - tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, citrato, tartrato, etc - como las del grupo carboxi - tales como las sales de metales alcalinos, alcalino-térreos, etc) son fácilmente utilizables, especialmente en composiciones inyectables.

10 El invento puede ser ilustrado mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

15 Acido 4-(α -aminometil)-biciclo-[2.2.2]-octano-1-carboxílico racémico

A. Cloruro de ácido 4-carbometoxibiciclo-[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico

20 Una solución de 5,0 g (0,024 moles) de hidrógeno biciclo-[2.2.2]-oct-2-en-1,4-dicarboxilato de metilo [F.W. Baker y L.M. Stok, J.Org. Chem. 32, 3344 (1967)] en 20 ml de cloruro de tionilo se calienta a reflujo durante 3 horas. Después de separar el exceso de cloruro de tionilo por destilación a vacío a la temperatura del baño de vapor y evaporar de nuevo con porciones de 3-20 ml de hexano, el líquido resultante se destila a vacío dando 5,3 g

25



12 JJ

1 (97 %) de un líquido incoloro, p.f. 97-98°C/7,0 mm Hg.

B. Acido 4-acetilbicyclo-[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxilico

Una mezcla de 0,42 g (0,017 moles) de torneaduras
de magnesio, 2 ml de benceno seco y 0,1 ml de etanol ab-
5 soluto se calienta a reflujo hasta que comienza la diso-
lución del magnesio. Sobre esta mezcla se añade, a lo lar-
go de 30 minutos, una mezcla de 2,72 g (0,017 moles) de
malonato de dietilo, 0,7 ml de etanol absoluto y 3 ml de
benceno. Después de 3 horas de reflujo, se ha disuelto la
10 totalidad del magnesio. A continuación se separa el etanol
por destilación azeotrópica con porciones de benceno lim-
pio, se lleva el volumen a unos 5 ml con benceno y se agre-
ga a reflujo, durante un periodo de 30 minutos, una solu-
ción de 3,43 g (0,015 moles) de cloruro de ácido 4-carbome-
15 toxibicyclo-[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxilico en 5 ml de ben-
ceno. Después de 3,5 horas más a reflujo, la mezcla visco-
sa se vierte sobre 100 ml de agua de hielo y 50 ml de áci-
do clorhídrico 6 N. Los extractos bencénicos combinados,
después de lavar con agua y secar sobre MgSO₄, dan 4,5 g
20 de un líquido incoloro, cuyo espectro infrarrojo no pre-
senta ninguna absorción debida al cloruro de ácido. El
triéster es hidrolizado directamente sin purificación,
mediante calefacción a reflujo durante 16 horas con una
mezcla de 25 ml de ácido acético glacial y 25 ml de áci-
25 do clorhídrico concentrado. Por evaporación quedan 1,83 g



1 (63 % crudo) de un sólido blanco, que se cromatografía
sobre gel de sílice (eluyente, CHCl_3) para separar una
pequeña impureza de menor movilidad. El material cromatografiado se recristaliza en benceno/hexano, dando un
5 sólido cristalino blanco, p.f. 165,5-168°C.

C. Acido 4-(α -oximinoetil)-biciclo-[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico

Se calienta a reflujo en un baño de vapor, durante 5 minutos, una mezcla de 0,52 g (7,5 milimoles) de hidrocloreuro de hidroxilamina, 3 ml de etanol absoluto y 3 ml
10 de piridina. Sobre esta mezcla se añaden 0,49 g (2,5 milimoles) de ácido 4-acetilbiciclo-[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico. Después de 3 horas a reflujo, la mayoría del disolvente se separa a vacío y a continuación el residuo se
15 agita con 30 ml de ácido clorhídrico 3 N frío. Se recoge el sólido cristalino resultante, se lava con agua y se seca al aire. Peso: 0,44 g (85 %), p.f. 242-245°C. El material se recristaliza en etanol al 95 % o en acetato de etilo, p.f. 245-247°C.

20 D. Hidrocloreuro de ácido dl-4-(α -aminoetil)-biciclo-[2.2.2]-octano-1-carboxílico

A una solución de 270 mg (1,29 milimoles) de ácido 4-(α -oximinoetil)-biciclo-[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico en 50 ml de etanol al 90 % se añaden 0,5 ml de ácido clorhídrico 6,0 N y 50 mg de óxido de platino. La mezcla se
25



1 agita en un aparato de hidrogenación Parr, a 30 psi
 (2,1 kg/cm²) y 25°C, durante 3 horas. Por filtración
 y evaporación queda un sólido blanco que se recristaliza
 en etanol/éter. Rendimiento: 240 mg (80 %). El material,
 5 que no es higroscópico a simple vista, se purifica por re-
 cristalización en etanol/éter y se seca para su análisis
 a 110°C en vacío, p.f. 313,5-315°C (desc.).

EJEMPLO 2

10 El compuesto se ensaya in vitro, midiendo el efec-
 to del inhibidor a varias concentraciones sobre los tiem-
 pos de lisis de un coágulo de fibrina con una concentra-
 ción constante de estreptoquinasa en plasma rico en plas-
 minógeno. Se calcula la concentración de inhibidor que
 aumenta la media geométrica del tiempo de lisis en un
 15 50 %. Como patrón se utiliza ácido epsilon-aminocaproico
 (EACA) y se obtienen las potencias relativas, con los si-
 guientes resultados:

<u>Compuesto</u>	<u>Actividad rela- tiva in vitro</u>
	(en peso)
<u>A. Compuesto de referencia</u>	
EACA	1,0
<u>B. Nuevo compuesto</u>	
Acido 4-(α-aminoetil)-bicyclo-[2.2.2]-octa- no-1-carboxílico	50

25 Los expertos en la técnica descubrirán otras mu-

380714

12 JUN 1970



1

chas modificaciones equivalentes del invento en la lectura de la memoria anterior sin apartarse del concepto inventivo.

5

10

15

20

25

- 10 -

380714



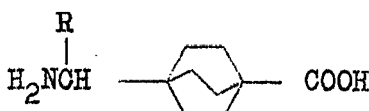
12

1

REIVINDICACIONES

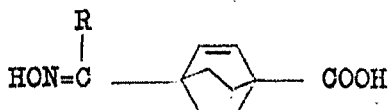
1. Un procedimiento para la preparación de derivados de ácido biciclo-[2.2.2]-octano-1-carboxílico de estructura

5



donde R es alquilo inferior y sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque comprende la hidrogenación catalítica de un compuesto de estructura

10



donde R es alquilo inferior.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R es metilo y el compuesto obtenido es ácido 4-(α -aminoetil)-biciclo-[2.2.2]-octano-1-carboxílico.

15

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el compuesto obtenido es ácido 4-(α -aminoetil)-biciclo-[2.2.2]-octano-1-carboxílico racémico.

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDO BICICLO-[2.2.2]-OCTANO-1-CARBOXILICO".

20

25



1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de doce paginas mecanografiadas.

Madrid, 12 junio 1.970

5

BERNARDO UNGRIA
P.P.

10

15

20

380714

25