

400870



Int. Cl.: <u>CO7D/A61K</u>

P.- 50.320

E 3244/DA

MEMORIA DESCRIPTIVA

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C
CLASE _____
CLASE _____

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de DELALANDE S.A.

sociedad anónima francesa

establecida en 32, rue Henri Regnault, Courbevoie,
Altos del Sena, Francia.

por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE
TRIMETIL-1,7,7-NORBORNANO-2-ESPIRO-2'-DIOXOLA-
NO-1',3' "

(Clase Internacional CO7d)

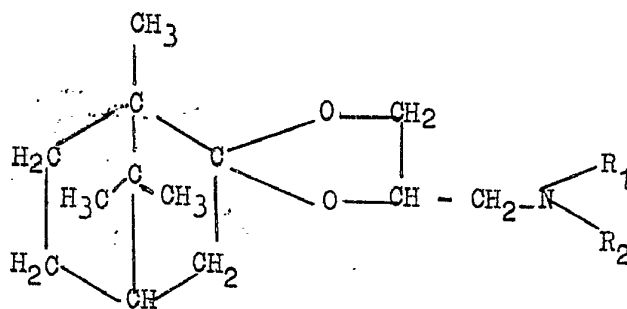
400870



La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de trimetil-1,7,7-norbornano-2-espiro-2'-dioxolano-1',3'.

Los nuevos derivados preparados según la invención responden a la fórmula general:

5



(I)

10

15

en la que el grupo $\text{-N} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ representa bien un grupo

dialcoholamino, donde los términos alcoholo comprenden 2 o 3 átomos de carbono, o bien un núcleo heterocíclico elegido entre los siguientes: pirrolidino, piperidino, morfolino y hexametenimino.

20

El procedimiento según la invención consiste en condensar, en una primera etapa, el alcanfor

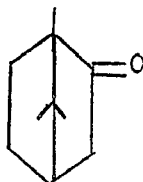
25

400870

28



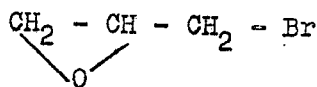
de fórmula:



(II)

5

con la epibromhidrina de fórmula:

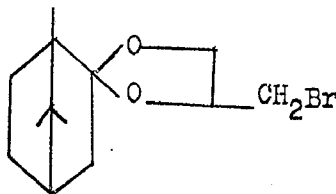


(III)

10

en presencia de SnCl_4 , en tetracloruro de carbono, y
condensar luego, en una segunda etapa, el bromometil-
-4'-trimetil-1,7,7-norbornano-2-espiro-2'-dioxolano-
-1',3' obtenido, de fórmula:

15



(IV)

20

25

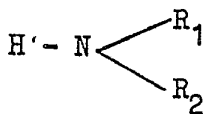
21.3.72

400870

28



separado por destilación, con una amina de fórmula:



5

en la que el grupo $\text{-N} \begin{cases} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{cases}$ tiene el mismo significado que en la fórmula (I), realizándose esta segunda condensación en medio bencénico.

10

Después, los compuestos de fórmula I son transformados en maleatos.

La preparación del maleato de pirrolidinometil-4'-trimetil-1,7,7-norbornano-2-espiro-2'-dioxolano-1',3' es descrita a continuación a título de ejemplo, para ilustrar la invención.

15

1ª etapa

Preparación de bromometil-4'-trimetil-1,7,7-norbornano-2-espiro-2'-dioxolano-1',3'.

Número de código: 70 155

En un reactor de 500 ml provisto de dispositivo de agitación, termómetro, protector de CaCl_2 y ampolla de introducción, se mezclan 0,2 moles de alcanfor, 0,26 moles de epibromhidrina y 160 ml de CCl_4 . Se lleva la mezcla a 30°C y se añade en 1 hora

25

400870

28



una solución de 8 g de SnCl_4 en 20 ml de CCl_4 . Se hidroliza con una solución de 12 g de sosa en 60 ml de agua. Se deja 3 horas en contacto con agitación, se decanta la fase orgánica, se la lava con agua hasta neutralidad, se la seca sobre sulfato sódico, se evapora y se recoge por destilación el producto esperado.

Punto de ebullición: 123°C a 2 mm Hg.

Rendimiento: 69,5%.

10

2ª etapa

Preparación de pirrolidinometil-4'-trime-
til-1,7,7-norbornano-2-espiro-2'-dioxolano-1',3'

Número de código: 70 214

En un reactor de 1 litro provisto de refrigerante de reflujo, dispositivo de agitación y protector de CaCl_2 se introducen 0,3 moles del compuesto bromado obtenido en la 1ª etapa, 1,5 moles de pirrolidina y 300 ml de benceno seco. La mezcla de reacción es mantenida 10 horas a reflujo del benceno; se enfría, se trata con 0,3 moles de sosa (2N) se decanta, se extrae con éter, se seca, se evapora y se destila el producto formado.

Punto de ebullición: $145-148^\circ\text{C}$ a 1 mm Hg.

25 Rendimiento: 89%

21.3.72

400870



Fórmula empírica: $C_{17}H_{29}NO_2$

Análisis elemental: C H

Calculado, % : 73,07 10,46

Hallado, % : 72,52 10,24

5

3ª etapa

Preparación del maleato de pirrolidinometil-4'-trimetil-1,7,7-norbornano-2-espiro-2'-dioxolano-1',3'.

10

Se disuelven en acetona 0,25 moles del compuesto nº 70 214 preparado en la 2ª etapa, y se trata la solución obtenida con 0,25 moles de ácido maleico en solución acetónica, congelando. Se evapora el disolvente, se recristaliza el residuo en una mezcla de acetato de etilo-éter isopropílico 60/40, y se seca el producto resultante.

15

Punto de fusión: 113°C

Rendimiento: 83%

Fórmula empírica: $C_{21}H_{33}NO_6$

20

Análisis elemental: C H N

Calculado, % : 63,77 8,61 3,54

Hallado, % : 63,81 8,45 3,73

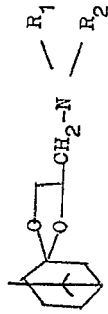
Los compuestos relacionados en la siguiente tabla I han sido preparados según la misma forma de operación.

25

400870

400870

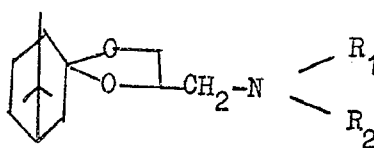
TABLA I



Número de código	-N<R1 R2	Forma	Formula empírica	Masa molar	Punto de ebullición, °C/mmHg	Punto de fusión	Rendimiento, %	Análisis elemental					
								Calculado			Hallado		
								C (%)	H (%)	N (%)	C (%)	H (%)	N (%)
70213		base	C ₁₇ H ₂₉ N O ₃	295,41	143/0,3	133	59	69,11	9,90		60,76	9,75	
		maleato	C ₂₁ H ₃₃ N O ₇	411,48			78	61,29	8,08	3,40		61,50	7,85
70217		base	C ₁₉ H ₃₃ N O ₂	307,46	170/0,3	117	74	74,22	10,82		74,68	10,72	
		maleato	C ₂₃ H ₃₇ N O ₆	423,53			86	65,22	8,81	3,31		65,43	8,69
70218		base	C ₁₇ H ₃₁ N O ₂	281,43	133/0,8		61	72,55	11,10		72,42	10,76	
		maleato	C ₂₁ H ₃₅ N O ₆	397,50		90	70	63,45	8,88	3,53		63,29	8,93
70229		base	C ₂₂ H ₃₅ N O ₆	409,51		130	85	64,52	8,62	3,42	64,66	8,77	3,60
70295		base	C ₁₉ H ₃₅ N O ₂	309,48	135/0,5		57,5						
		maleato	C ₂₃ H ₃₉ N O ₆	425,55			59	64,91	9,24	3,29	64,98	9,37	3,15

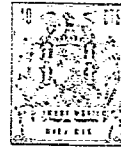
400870

TABLA I



Número de código	$\text{-N} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$	Forma	Fórmula empírica	Masa molar	Punto de ebullición, $^{\circ}\text{C}/\text{mmHg}$	Punto de fusión	Ren mie %
70213		base	$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N O}_3$	295,41	143/0,3		59
		maleato	$\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N O}_7$	411,48		133	78
70217		base	$\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N O}_2$	307,46	170/0,3		74
		maleato	$\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N O}_6$	423,53		117	86
70218	$\text{-N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	base	$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N O}_2$	281,43	133/0,8		61
		maleato	$\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N O}_6$	397,50		90	70
70229		base	$\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N O}_5$	409,51		130	85
70295	$\text{-N} \begin{matrix} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{matrix}$	base	$\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{N O}_2$	309,48	135/0,5		67,5
		maleato	$\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{N O}_6$	425,55			69

29 MAR 1952



400870

	Punto de ebullición, °C/mmHg	Punto de fusión	Rendimiento, %	Análisis elemental					
				Calculado			Hallado		
				C (%)	H (%)	N (%)	C (%)	H (%)	N (%)
41	143/0,3	133	59	69,11	9,90		68,76	9,75	
48			78	61,29	8,08	3,40	61,50	7,85	3,61
16	170/0,3	117	74	74,22	10,82		74,68	10,72	
53			86	65,22	8,81	3,31	65,43	8,89	3,48
3	133/0,8	90	61	72,55	11,10		72,42	10,76	
10			70	63,45	8,88	3,53	63,29	8,93	3,69
1		130	85	64,52	8,62	3,42	64,66	8,77	3,60
8	135/0,5		67,5						
5			59	64,91	9,24	3,29	64,98	9,37	3,15

400870



Los compuestos de fórmula (I) han sido estudiados en animales de laboratorio, y han mostrado propiedades hipotensoras, vasodilatadoras, espasmolíticas, diuréticas, analgésicas, antiinflamatorias y antidepresoras.

1º) Propiedades hipotensoras

Administrados por vía intravenosa a ratas anestesiadas, los compuestos de fórmula (I) provocan una disminución de la tensión arterial.

Los resultados obtenidos con un cierto número de estos compuestos se relacionan en la siguiente tabla II.

TABLA II

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada	Disminución de la tensión arterial	
		%	Duración
70 213	1 mg/kg/IV	45%	>60 min
70 217	2 mg/kg/IV	30%	>20 min
70 218	1 mg/kg/IV	60%	>30 min
70 229	1 mg/kg/IV	40%	>30 min
70 295	1 mg/kg/IV	25%	>30 min

21.3.72

400870

28 MAR 1972



2º) Propiedades vasodilatadoras

Los compuestos de fórmula (I) son capaces de aumentar el caudal de los vasos coronarios de corazón aislado de cobaya, cuando son añadidos al líquido de perfusión de este órgano.

Los resultados obtenidos con tres de estos compuestos son relacionados en la siguiente tabla 3.

TABLA III

Número de código del compuesto ensayado	Concentración en el líquido de perfusión	% de aumento del caudal coronario
70 217	1 $\mu\text{g/ml/min}$	35 %
70 218	2,5 $\mu\text{g/ml/min}$	20 %
70 229	2,5 $\mu\text{g/ml/min}$	30 %

3º) Propiedades espasmolíticas

Los compuestos de fórmula (I), introducidos en el medio de supervivencia, son capaces de oponerse a la acción de contracción del cloruro de bario sobre el duodeno aislado de rata. Esta actividad se aprecia tomando la papaverina como patrón.

A título de ejemplos, la actividad espasmolítica de los compuestos nº 70214, 70217 y 70229 es

400870

28 MAR 1972



equivalente a la de la papaverina, mientras que la del compuesto 70218 es igual a la mitad de la de la papaverina.

5

4^o) Propiedades diuréticas

10

Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía oral a ratones, simultáneamente con un volumen de 1 ml de soluto isotónico de cloruro sódico, por cada 25 g de peso del cuerpo, son capaces de provocar un aumento del volumen de orina emitido, en relación a controles, siendo medido este volumen durante las 4 horas que siguen a la administración.

15

A título de ejemplos, con una dosis de 10 mg/kg/vía oral, los compuestos n^o 70214, 70218 y 70229 aumentan la diuresis, respectivamente, en un 65%, 65% y 75%.

5^o) Propiedades analgésicas

20

Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía oral a ratones, son capaces de reducir el número de estiramientos dolorosos consecutivos a la inyección intraperitoneal de ácido acético.

25

Los resultados obtenidos con un cierto número de estos compuestos son relacionados en la siguiente tabla IV.

400870



TABLA IV

	Número de código del compuesto en sayado	Dosis administrada	% de disminución del número de estiramientos dolorosos.
5	70 213	100 mg/kg/vía oral	50%
	70 214	50 mg/kg/vía oral	40%
	70 218	50 mg/kg/vía oral	60%
10	70 229	50 mg/kg/vía oral	45%
	70 295	100 mg/kg/vía oral	70%

6^a) Propiedades antiinflamatorias

15 Estas propiedades se traducen en una disminución del edema local provocado por inyección subplantar de un agente flogógeno tal como carragahén, en ratas, tras administración oral de los compuestos de fórmula (I).

20 A título de ejemplos, se obtiene una disminución del 45% del edema subplantar por administración de 200 mg/kg vía oral del compuesto n^o 70213, o de 50 mg/kg/vía oral del compuesto n^o 70214 ó 70229.

7^a) Propiedades antidepresoras

25 Los compuestos de fórmula (I), administra-

400870



dos preventivamente por vía oral a ratones, son capaces de oponerse a la ptosis provocada por inyección de reserpina.

A título de ejemplo, la administración de 50 mg/kg/vía oral del compuesto nº 70214 reduce la ptosis en un 40%.

Como se desprende de los resultados que - acababan de ser expuestos, y de los señalados en la siguiente tabla V, la diferencia entre las dosis farmacológicamente activas y las dosis letales es lo suficientemente grande para permitir la utilización de los compuestos de fórmula (I) en terapéutica.

TABLA V

Número de código del compuesto ensayado	Toxicidad en ratones	
	Dosis administrada	% de mortalidad
70 213	2000 mg/kg/vía oral	0%
70 214	1200 mg/kg/vía oral	≈ 50%
70 217	750 mg/kg/vía oral	≈ 50%
70 218	850 mg/kg/vía oral	≈ 50%
70 229	750 mg/kg/vía oral	≈ 50%
70 295	1000 mg/kg/vía oral	≈ 50%

400870



Los compuestos de fórmula (I) están indicados en el tratamiento de hipertensiones, insuficiencias circulatorias, edemas, dolores inflamatorios y otros, y depresiones.

5 Serán administrados por vía oral en forma de comprimidos, grageas o cápsulas de gelatina que contienen de 50 a 200 mg de principio activo (3 a 5 al día), por vía parenteral en forma de ampollas que contienen de 10 a 100 mg de principio activo (1 a 2 al día), y por vía rectal en forma de supositorios que contienen de 25 a 150 mg de principio activo (1 a 2 al día).

10 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, con fecha 18 de Marzo de 1971, bajo el Número 71.09448, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

25

21.3.72

400870



5

- REIVINDICACIONES -

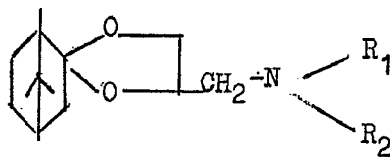
10

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:

15

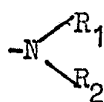
1.- Procedimiento para preparar nuevos derivados de trimetil-1,7,7-norbornano-2-espiro-2'-dióxolano-1',3', de fórmula:

20



(I)

25

en la que el grupo  representa bien un grupo

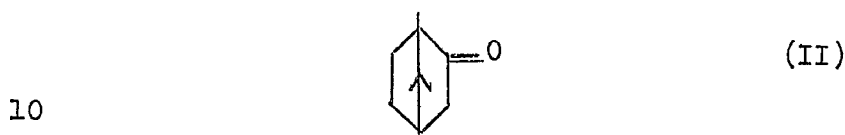
MCe

21.3.72

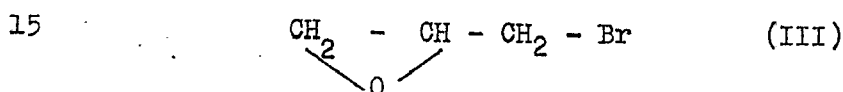
400870



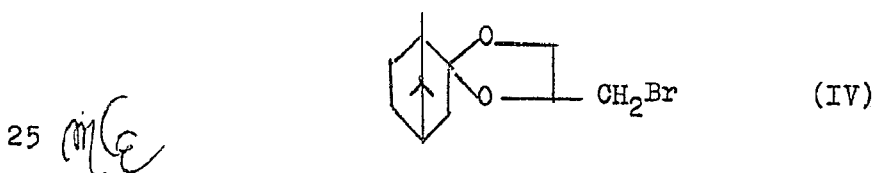
dialcoholamino, donde los términos alcoholilo comprenden 2 ó 3 átomos de carbono, o bien un núcleo hetero
 cíclico elegido entre los siguientes: pirrolidino, piperidino, morfolino y hexametenimino; el cual
 5 procedimiento consiste en condensar en una primera etapa el alcanfor de fórmula:



con la epibromhidrina de fórmula



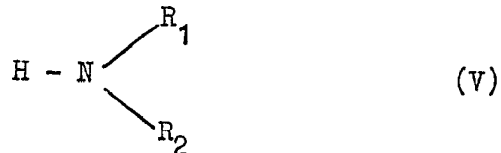
en presencia de SnCl_4 , en tetracloruro de carbono, y luego en condensar en una segunda etapa el bromo-
 20 metil-4'-trimetil-1,7,7-norbornano-2-espiro-2'-dioxolano-1',3' obtenido, de fórmula



400870



separado por destilación, con una amina de fórmula:



10 en la que el grupo $-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}_1 \\ \searrow \text{R}_2 \end{array}$ tiene el mismo significado que en la fórmula (I), efectuándose esta segunda condensación en medio bencénico.

15 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque al menos uno de los radicales R_1 y R_2 de la amina de fórmula V es un radical etilo o propilo.

3.- Procedimiento para preparar nuevos derivados de trimetil-1,7,7-norbornano-2-espiro-2'-dioxolano-1',3'.

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

ME

25

21.3.72