

402639

402639

P.- 50.308



Case 1/367
Verfah B, Div.

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

Int. Cl.:	C07D
-----------	------

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
DE TROPAN-3-OL"
(Clase Internacional C07d)

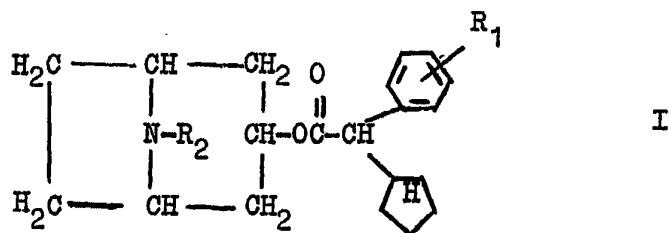
26.4.72

402639



Objeto del invento son nuevos compuestos
de la fórmula general I

5



10

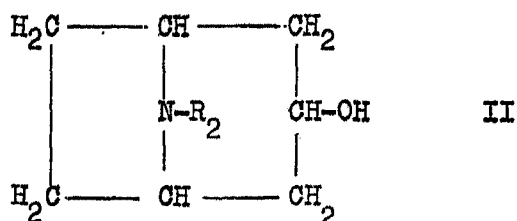
en que R₁ significa hidrógeno, un grupo alcoholo o al-
coxi con 1 a 4 átomos de carbono, o un átomo de halógeno, y
R₂ significa un grupo alcoholo con 2 a 5 átomos de carbono,
un radical cicloalcoholo con 3 a 6 átomos de carbono, o sig-
nifica un grupo metilo, cuando R₁ significa un grupo al-
coholo o alcoxi inferior o un átomo de halógeno, sus sales
cuaternarias y por adición de ácido así como las formas óp-
ticamente activas de estos compuestos.

La fórmula general I abarca compuestos de la
serie de la nortropina y de la norpseudotropina. Según la
elección de los compuestos de partida se obtienen productos
finales racémicos u ópticamente activos. El siguiente pro-
cedimiento se ha acreditado especialmente para la prepara-
ción de los compuestos de acuerdo con el invento:

Reacción de compuestos de la fórmula general II

26.4.72

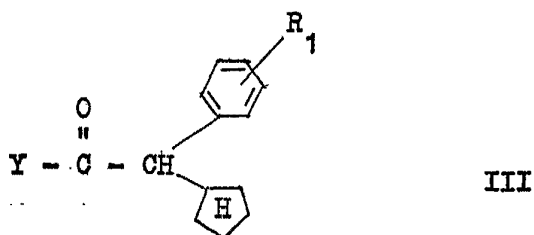
402639



5

en que R_1 tiene el significado arriba indicado, con com
puestos de la fórmula general III

10



15

20

en que R_2 tiene el significado arriba indicado e Y sig-
nifica un átomo de halógeno, un radical de ácido sulfú-
rico o un radical de ácido sulfónico. La reacción tiene
lugar en presencia de una base inorgánica u orgánica ter
ciaria, en caso necesario con adición de un disolvente
orgánico inerte, tal como por ejemplo acetona, alcohol
inferior, acetonitrilo, benceno, tolueno, etc., a tem-
peraturas entre 60 y 180°C, convenientemente en presencia
de un aceptador de ácido anhidro tal como carbonato de
sodio o de potasio.

25

La reacción puede tener lugar por ejem-
plo también con una mezcla de aldehído y ácido fórmico

26.4.72



o de acuerdo con otros métodos usuales.

Las sales cuaternarias y por adición de ácido de los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser preparadas de manera usual. Así, la cuaternización de las aminas terciarias de la fórmula I, teniendo aquí R_2 los significados arriba indicados excepto hidrógeno, con un agente de alcoholación usual, preferiblemente un halogenuro de alcoholo. Resultan medicamentos especialmente valiosos, especialmente cuando el grupo que se acaba de introducir representa un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono.

Los productos de partida necesarios se pueden obtener de acuerdo con los siguientes procedimientos:

Nortropinas y pseudonortropinas sustituidas de la fórmula general II ya están descritas en la bibliografía (por ejemplo Nador y otros, *Arzneimittelforschung* 12, 305 [1962]), o pueden ser obtenidas de manera análoga de acuerdo con el método allí descrito.

Los ácidos alfa-fenil-ciclopentanacéticos se pueden preparar por alcoholación del correspondiente fenilacetnitrilo con bromociclopentano y subsiguiente saponificación del grupo nitrilo. Este método es conocido por ejemplo a partir de la patente británica número 1.032.646.

Los compuestos de partida de la fórmula

402639

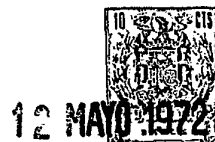
12 MAY 1972



general II se pueden obtener también por desalcoholación de los correspondientes derivados N-alcohólicos por ejemplo pasando por los compuestos N-clorocarbonílicos mediante fosgeno.

5 Los nuevos compuestos de acuerdo con el invento son valiosos medicamentos; especialmente, se ha de hacer resaltar su efecto anticolinérgico. Comparado con el agente espasmolítico clásico, la atropina, su efecto es amplificado en un múltiplo, mientras que se reducen a una pequeña fracción efectos secundarios o complicaciones indeseables, tales como midriasis, taquicardia e inhibición de la secreción salival. Estos últimos se pueden reconocer sólo en ensayos con un múltiplo de la dosis terapéutica.

15 De los compuestos de acuerdo con el invento, las aminas terciarias de la fórmula I, especialmente cuando el grupo R_2 significa un radical alcohilo con 2 a 3 átomos de carbono, muestran una proporción terapéutica excelente de efecto principal deseable a efectos secundarios indeseables. La cuaternización de este compuesto con un grupo alcohilo inferior, especialmente un grupo metilo, aumenta de nuevo considerablemente el efecto terapéutico, mientras que no son amplificados prácticamente los efectos secundarios o complicaciones indeseables.



Como dosis se proponen 0,03-10 mg, preferiblemente 1-1,0 mg para administración intravenosa y 1,0-300 mg, preferiblemente 10-100 mg para la administración peroral.

5 Los compuestos de acuerdo con el invento pueden entrar en utilización solos o en combinación con otros productos farmacéuticos, tales como agentes hipnóticos o tranquilizantes. Formas de administración apropiadas son por ejemplo tabletas, cápsulas, su
10 positórios, zumos, emulsiones o polvos dispersables. Tabletetas adecuadas pueden obtenerse por ejemplo mezclando la o las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes iner
 tes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como fécula
15 de maíz o ácido algínico, tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para lograr un efecto de
 liberación retardada, tales como carboxipolimetileno,
20 carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, o poli(acetato de vinilo).

Las tabletetas pueden consistir también en varias capas.

25 De modo adecuado, se pueden preparar grageas revistiendo núcleos, producidos análogamente

402639

12



a las tabletas, con agentes utilizados usualmente en re-
vestimientos de grageas, por ejemplo coloidón o goma la-
ca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar.
Para lograr un efecto de liberación retardada o para evi
5 tar incompatibilidades, el núcleo puede consistir tam-
bién en varias capas. De igual modo, también la envol-
vente de grageas puede consistir en varias capas para
lograr un efecto de liberación retardada, pudiendo uti-
lizarse las sustancias auxiliares arriba citadas en el
10 caso de las tabletas.

Zumos de las sustancias activas o combi-
naciones de sustancias activas de acuerdo con el inven-
to pueden contener adicionalmente también un agente edul-
corante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azú-
15 car, así como un agente mejorador del sabor, por ejem-
plo sustancias aromáticas, tales como vainillina o ex-
tracto de naranja. Pueden contener además sustancias
auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales co-
mo carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por
20 ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos
con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales
como para-hidroxibenzoatos.

Las cápsulas que contienen una o varias
sustancias activas o combinaciones de sustancias activas
25 pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando las sus-

402639

12 MAYO 1972



tancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulándolas en cápsulas de gelatina.

5 Supositorios apropiados pueden ser preparados por ejemplo mezclando con excipientes previstos para ello, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

10 Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento, pero sin limitar su extensión.

10

Ejemplos de administración farmacéutica.

a) Grageas.

Un núcleo para grageas contiene:

15	Metobromuro de éster N-isopropilnortropínico de ácido alfa-fenil-ciclopentanacético	10,0 mg
	Lactosa	57,0 mg
	Fécula de maíz	30,0 mg
	Gelatina	2,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
20		100,0 mg

20

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 anchura de malla de 1 mm, es secada a 40°C

25

26.4.72

402639

12 MAR 1972



y es triturada nuevamente a través de un tamiz, El granulado así obtenido es mezclado con estearato de magnesio y es comprimido. 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 arábiga. Las grageas terminadas son pulidas con cera de abejas. Grageas - peso final: 150 mg.

b) Tabletas.

10	Metobromuro de éster N-etilnortropínico de ácido alfa-fenil-ciclopentanacético	6 mg
	Lactosa	100 mg
	Fécula de maíz	64 mg
	Almidón soluble	8 mg
	Estearato de magnesio	<u>2 mg</u>
15		180 mg

Preparación. La sustancia activa y el estearato de magnesio son granulados con una solución acuosa del almidón soluble, el granulado es secado y es mezclado íntimamente con lactosa y fécula de maíz. Luego la mezcla es comprimida para formar tabletas de 180 mg de peso.

c) Supositorios. Un supositorio contiene:

	Clorhidrato de éster N-isopropilnortropínico de ácido alfa-fenil-ciclopentanacético	30 mg
25	Masa para supositorios	<u>1670 mg</u>
		1700 mg

402639

12 MAYO



5 Preparación. La sustancia finamente pulverizada es introducida con agitación, con ayuda de un homogeneizador de inmersión, en la masa para supositorios fundida y enfriada a 40°C. La masa es vertida a 35°C en moldes ligeramente enfriados de modo previo.

d) Ampollas

10 Metobromuro de éster N-etilnortropínico de ácido alfa-fenil-ciclopentanacético 1,0 mg
Cloruro de sodio 18,0 mg
Agua destilada hasta 2,0 ml

15 Preparación. La sustancia activa y el cloruro de sodio son disueltos en agua, la solución es filtrada hasta quedar libre de partículas suspendidas, y es cargada en ampollas de 2 cm³ bajo condiciones asépticas. Finalmente, las ampollas son esterilizadas y cerradas. Cada ampolla contiene 1 mg de sustancia activa.

20 Ejemplo 1. Clorhidrato de éster N-isopropil-nortropínico de ácido alfa-fenil-ciclopentanacético.

25 6,26 g (0,02 moles) de éster nortropínico de ácido alfa-fenil-ciclopentanacético son mezclados con 4,92 g (0,04 moles) de bromuro de isopropilo, 2,76 g de carbonato de potasio anhidro y 30 ml de n-butanol y calentados durante 48 horas bajo agitación y a

402639



reflujo. A continuación, el disolvente es separado por destilación en vacío, el residuo es mezclado con éter y las sales inorgánicas son separadas por succión. Mediante el tratamiento de la solución etérea con ácido clorhídrico metanólico se obtiene el clorhidrato que es recristalizado en acetona/éter.

Rendimiento: 5,7 g (72,7% de la teoría); p. de f.: 199-201°C.

Ejemplo 2.- Clorhidrato de éster N-etil-nortropínico de ácido alfa-fenil-ciclopentanacético.

6,26 g (0,02 moles) de éster nortropínico de ácido alfa-fenil-ciclopentalacético y 2,18 g (0,02 moles) de bromuro de etilo son disueltos en 30 ml de acetonitrilo, en esta solución se suspenden 2,12 g de carbonato de sodio anhidro y se calientan hasta la ebullición. Después de 90 minutos se añaden otra vez 1,1 g de bromuro de etilo y 1,1 g de carbonato de sodio anhidro. Después de un tiempo total de reacción de 3 horas se concentra en vacío, se mezcla el residuo con éter y se separan por succión las sales inorgánicas. La solución etérea es lavada con un poco de agua, es secada con sulfato de sodio anhidro y se precipita el clorhidrato con ácido clorhídrico etéreo. Después de la recristalización en acetona/éter se obtienen 5,72 g (75,5% de la teoría) de clorhidrato de éster N-etil-nortropínico de

402639



ácido alfa-fenil-ciclopentanacético, con el punto de fusión de 198-200°C. Análogamente se pueden preparar los siguientes compuestos:

- 5 3. Metobromuro de éster N-isopropil-
-nortropínico de ácido alfa-fenil-ciclopentanacéti-
co. P. de f. 252-254°C (con descomposición; en alco-
hol/éster de petróleo).
- 10 4. Metobromuro de éster N-etil-nortro-
pínico de ácido alfa-fenil-ciclopentanacético. Cris-
tales blancos, p. de f. 256-257°C (con descomposición).
Rendimiento: 7 g (37% de la teoría).
5. Clorhidrato de éster N-etil-norpseu-
dotropínico de ácido alfa-fenil-ciclopentanacético.
P. de f. 225-227°C. (en acetona).
- 15 6. Clorhidrato de éster N-isopropil-
-nortropínico de ácido alfa-(para-clorofenil)-ciclo-
pentanacético. P. de f. 192-194°C. (en alcohol/éster).
- 20 7. Metobromuro de éster N-isopropil-
-nortropínico de ácido alfa-(para-clorofenil)-ciclo-
pentanacético. P. de f. 258,5-261,5°C (en acetonitri-
lo).
8. Clorhidrato de éster N-isopropil-
-nortropínico de ácido alfa-fenil-ciclopentanacético.
P. de f. 199-201°C. (en acetona/éster).
- 25 9.- Clorhidrato de éster N-ciclopro-

26.4.72

402639



nil-nortropínico de ácido alfa-fenil-ciclopentanacético.

P. de f. 178-180°C. (en metilisobutilcetona).

10. Metobromuro de éster N-ciclopropil-
-nortropínico de ácido alfa-fenil-ciclopentanacético.

5 P. de f. 239-241°C (en isopropanol).

11.- Clorhidrato de éster nortropínico de
ácido alfa-orto-tolil-ciclopentanacético. a) P. de f.
206-208°C (en acetona/éter). b) P. de f. 199-201°C.

10 12.- Ester nortropínico de ácido alfa-
fenil-ciclopentanacético. a) P. de f. 234-236°C. b)
P. de f. 229-232°C.

13. Etobromuro de éster tropínico de áci-
do alfa-fenil-ciclopentanacético. P. de f. 269-271°C,
con descomposición.

15 14.- Clorhidrato de éster nortropínico
de ácido (+) o (-) -alfa-fenil-ciclopentanacético. P.
de f. 199-200°C., con descomposición, $\frac{27}{D} - 20^{\circ}$ ($\alpha = 5$,
dimetilsulfóxido).

20 A partir de las aguas madres se obtiene
de manera análoga, pasando por la base, con ácido D(-)-
-tartárico, el tartrato de la base-(+). Rendimiento:
50,7 g, p. de f. 198-200°C (con descomposición), $\frac{28}{D} - 20^{\circ}$
25 ($\alpha = 5$, dimetilsulfóxido). Las bases enantió-
meras liberadas a partir de los dos tartratos fueron
transformadas de manera usual en los clorhidratos:



12 MAY 1972

a) Clorhidrato de éster nortropínico de ácido (-)-alfa-fenil-ciclopentanacético: p. de f. 225-227°C (en alcohol/éter; α_D^{27} -35°, c = 5, en alcohol).

5 b) Clorhidrato de éster nortropínico de ácido (+)-alfa-fenil-ciclopentanacético, p. de f. 224,5-226,5°C (en alcohol/éter); α_D^{28} + 35° c = 5, en alcohol).

De modo análogo a los ejemplos descritos se prepararon los siguientes compuestos adicionales.

10 Etobromuro de éster N-etil-nortropínico de ácido alfa-fenil-ciclopentanacético, p. de f. 254-256°C con descomposición.

15 Clorhidrato de éster N-propil-nortropínico de ácido alfa-fenil-ciclopentanacético, p. de f. 224-228°C.

Etobromuro de éster N-isopropil-nortropínico de ácido alfa-fenil-ciclopentanacético, p. de f. 250-252°C (con descomposición).

20 Metobromuro de éster N-isopropil-nortropínico de ácido alfa-(para-tolil)-ciclopentanacético, p. de f. 248-250°C (con descomposición).

Clorhidrato de éster N-isopropil-nortropínico de ácido alfa-(meta-tolil)-ciclopentanacético, p. de f. 205-206°C.

25 Metobromuro de éster N-isopropil-nortro-

402639

12 MAY 1970



pínico de ácido alfa-(meta-tolil)-ciclopentanacético,
p. de f. 251,5-254°C con descomposición.

5 Clorhidrato de éster N-isopropil-nortro-
pínico de ácido alfa-(orto-tolil)-ciclopentanacético,
p. de f. 201,5-203,5°C.

Metobromuro de éster N-isopropil-nortro-
pínico de ácido alfa-(orto-tolil)-ciclopentanacético,
p. de f. 241-243°C (con descomposición).

10 Clorhidrato de éster N-isopropil-nortro-
pínico de ácido alfa-(orto-clorofenil)-ciclopentanacé-
tico, p. de f. 210,5-212,5°C.

Metobromuro de éster N-isopropil-nortro-
pínico de ácido alfa-(orto-clorofenil)-ciclopentanacé-
tico, p. de f. 251,5-254°C (con descomposición).

15 Clorhidrato de éster N-isopropil-nortro-
pínico de ácido alfa-(meta-metoxifenil)-ciclopentanacé-
tico, p. de f. 186-188°C.

20 Metobromuro de éster N-isopropil-nortro-
pínico de ácido alfa-(meta-metoxifenil)-ciclopentanacé-
tico, p. de f. 217-219°C (con descomposición).

Clorhidrato de éster N-isopropil-nortro-
pínico de ácido (+)-alfa-fenil-ciclopentanacético, p.
de f. 224,5-227,5°C; $\alpha_D^{28} + 34^\circ$, c = 5 (en etanol).

25 Clorhidrato de éster N-isopropil-nortro-
pínico de ácido (-)-alfa-fenil-ciclopentanacético, p. de f.



224,5-227,5°C / α / $\frac{28}{D}$ - 34°, c = 5 (en etanol).

Metobromuro de éster N-isopropil-nortropínico de ácido (+)-alfa-fenil-ciclopentanacético, p. de f. 256°C con descomposición / α / $\frac{27}{D}$ + 30°, c = 5 (en etanol).

5

Clorhidrato de éster N-ciclohexil-nortropínico de ácido alfa (meta-tolil)-ciclopentanacético, p. de f. 264-266°C.

Clorhidrato de éster tropínico de ácido alfa-(orto-tolil)-ciclopentanacético, p. de f. 206-208°C.

10

Clorhidrato de éster N-ter-butil-nortropínico de ácido alfa-fenil-ciclopentanacético, p. de f. 241-244°C (con descomposición).

15

Clorhidrato de éster N-etil-nortropínico de ácido alfa-(orto-tolil)-ciclopentanacético, p. de f. 228-230°C.

Clorhidrato de éster N-isobutil-nortropínico de ácido alfa-fenil-ciclopentanacético, p. de f. 181-183°C.

20

Clorhidrato de éster pseudotropínico de ácido alfa-fenil-ciclopentanacético, p. de f. 239-241°C.

Metobromuro de éster pseudotropínico de ácido alfa-fenil-ciclopentanacético, p. de f. 250-252°C (con descomposición).

25

402639

Nº 3



Metobromuro de éster N-isopropil-nortro-
pínico de ácido (-)-alfa-fenil-ciclopentanacético; p.
de f. 256°C (con descomposición) $[\alpha]_D^{27} = -30^\circ$, c = 5
(en etanol).

5

La presente solicitud, que corresponde a
la presentada en la República Federal Alemana, con
fecha 1 de Junio de 1.970, bajo el número P 20 26 661.9,
se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente
Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

=====

15

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Procedimiento para la preparación de
derivados de tropan-3-ol de la fórmula general I

25

10.9.74

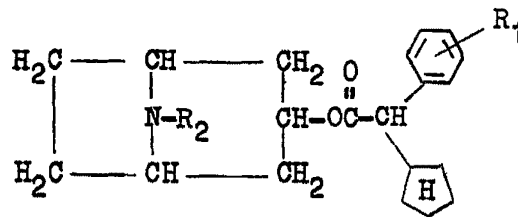
AME

402639

13 SET. 1974



5



I

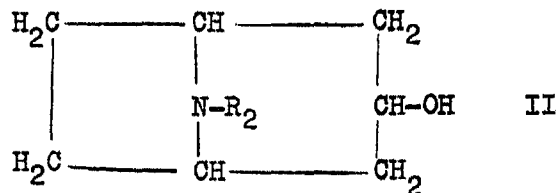
10

en que R₁ significa hidrógeno, un grupo alcoholo o
 alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o un átomo de
 halógeno, y R₂ significa un grupo alcoholo con 2 a
 5 átomos de carbono, un radical cicloalcoholo con 3
 a 6 átomos de carbono, o significa un grupo metilo
 cuando R₁ significa un grupo alcoholo o alcoxi infe-
 rior o un átomo de halógeno, sus sales cuaternarias y
 por adición de ácido, así como las formas ópticamen-
 te activas de estos compuestos, caracterizado porque
 se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general

15

II

20



II

25

10.9.74

- 18 -

ME

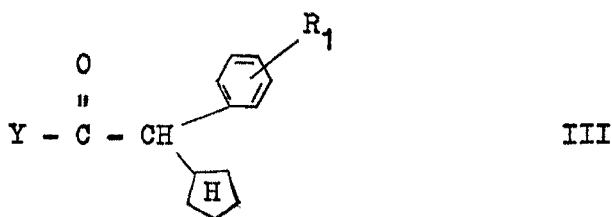
402639



13 SET. 1974

en que R_1 tiene los significados arriba indicados,
con compuestos de la fórmula general III

5



10

en que R_2 tiene los significados arriba indicados e
Y significa un átomo de halógeno, un radical de ácido
sulfúrico o ácido sulfónico, en presencia de una ba-
se inorgánica u orgánica terciaria, en caso necesario
con adición de un disolvente inerte a temperaturas en-
tre 60 y 180°C, y porque en caso deseado se desdoblan
los compuestos así obtenidos en sus formas ópticamente
activas y/o se transforman en sus sales cuaternarias
o por adición de ácido, en que R_2 tiene los significa-
dos arriba indicados y X significa un átomo de halóge-
no, un radical de ácido sulfúrico o un radical de ácido
sulfónico.

15

20

25

2ª.- Procedimiento según la reivindicación
1ª, caracterizado porque para la preparación de com-
puestos ópticamente activos se emplean los compuestos
de partida ópticamente activos.

mge

10.9.74

402639

13 SET. 1974



3ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de tropan-3-ol.

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

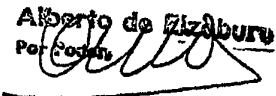
5

La presente Memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

P.A.

13 SET. 1974

Alberto de Lizaburu
Per. Fed. 

MLC

10.9.74
IAG/