



23 06

P.- 55.756  
H-37 502/73

419863

F. E. 24-9-75

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.:	C07D/A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años  
 a nombre de CENTRE EUROPEEN DE RECHERCHES MAUVERNAY  
 C. E. R. M.

Sociedad anónima francesa

con domicilio en Route de Marsat, 63201 RIOM (Puy-de-  
 -Dôme), Francia

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS  
 DE LA QUINUCLIDINA".

419863

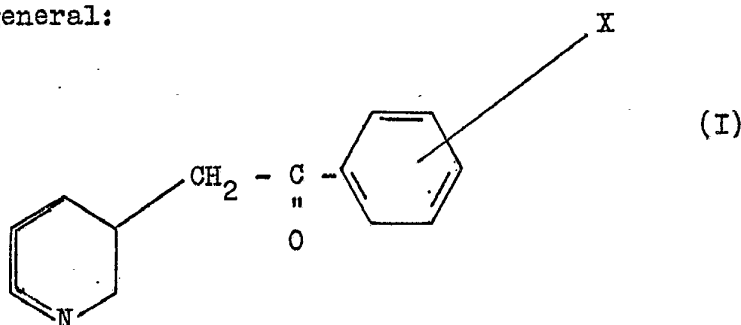
P - 55.756

H-37 (502/73)



El presente invento se refiere a la preparación de nuevos derivados de la quinuclidina aplicables principalmente como medicamentos antihipertensores.

Estos derivados de la quinuclidina responden a la fórmula general:



en la cual el sustituyente -X puede ser un átomo de halógeno, un resto  $-CF_3$  o un resto alcoxi.

15 El sustituyente X se sitúa preferiblemente en posición meta o para con respecto a la cadena lateral.

Como resto alcoxi, el radical X representa de preferencia un resto alcoxi inferior tal como el resto  $-OCH_3$ .

20 El invento se refiere igualmente a las sales de adición de los compuestos (I) con ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como los ácidos carboxílicos inferiores, como los ácidos fumárico, cítrico, pícrico, entre otros, o inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, así como la sal formada con  
25 el metilsulfato, y otros ácidos conocidos en la técnica far

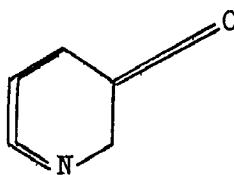
419863



macéutica.

El invento tiene por objeto un procedimiento para la obtención de los compuestos (I) en el cual, en una primera etapa, se trata la quinuclidina-3-ona (II),

5



(II)

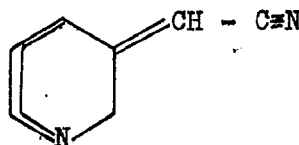
10 con el ácido cianacético de fórmula



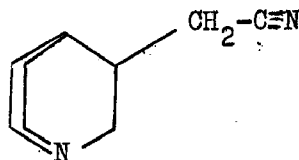
15

lo que conduce a una mezcla de dos nitrilos que tienen respectivamente por fórmula:

20



y



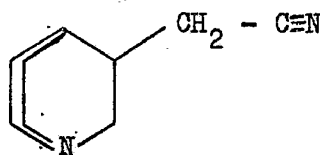
25

419863



estando dicho procedimiento caracterizado porque, en una segunda etapa, se somete dicha mezcla de nitrilos a condiciones de hidrogenación catalítica que conduce a un nitrilo de fórmula:

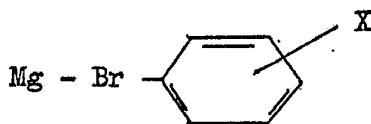
5



10

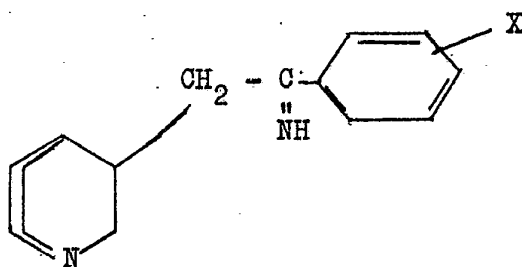
y porque, en una tercera etapa, se hace reaccionar con el nitrilo obtenido en la segunda etapa, un reactivo organomagnesiano de fórmula:

15



en donde X tiene el significado indicado anteriormente, mediante lo cual se obtiene una imina de fórmula:

20



25

419863



después de lo cual se somete esta imina a condiciones de hidrólisis ácida para obtener acetona correspondiente que es el compuesto (I) deseado.

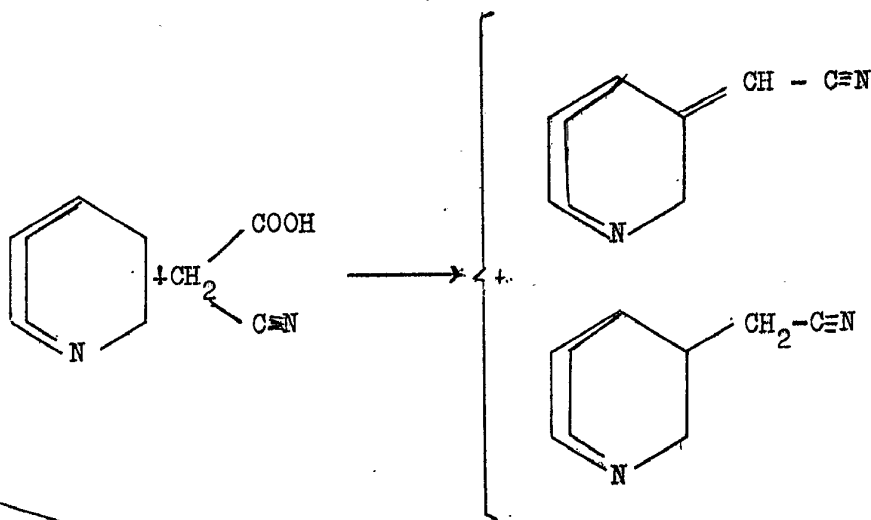
El procedimiento en tres etapas según el invento, que utiliza la quinuclidina-3-ona como producto de partida, puede ilustrarse por el esquema de reacción siguiente:

Primera etapa

10

15

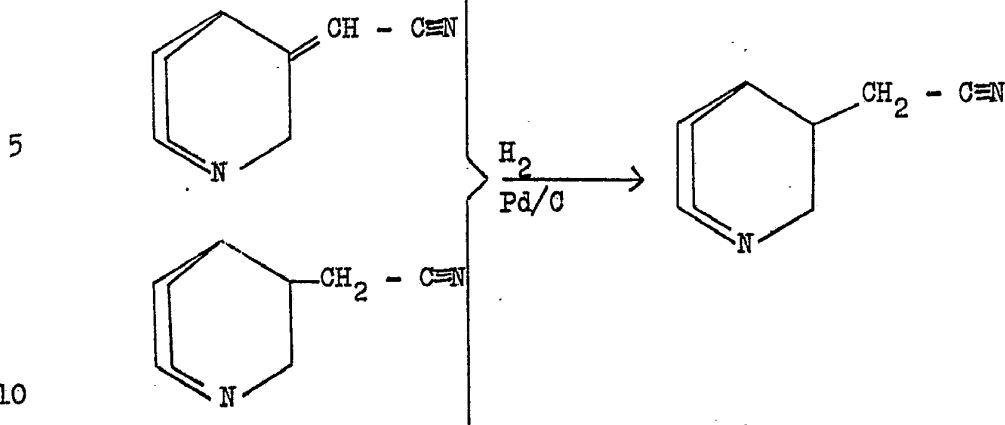
20



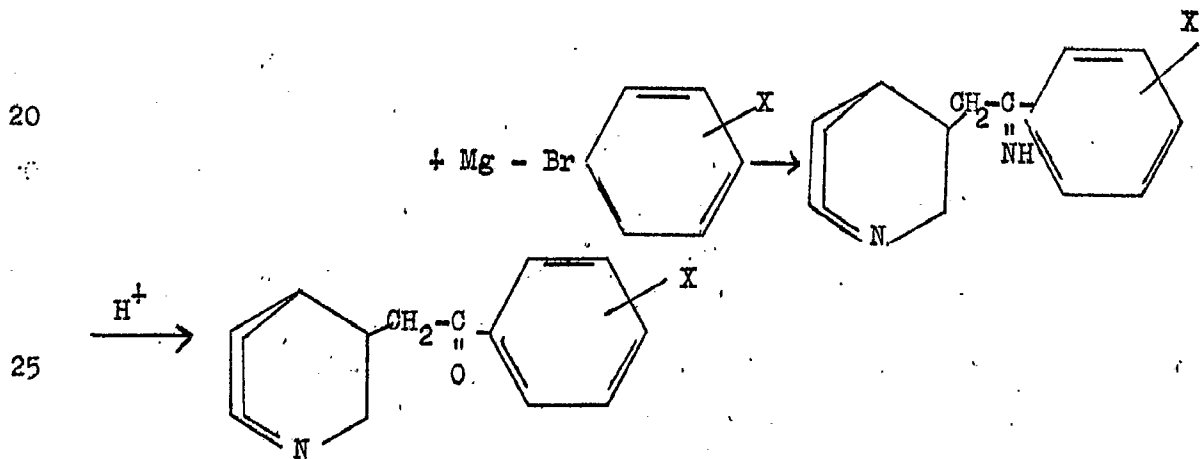
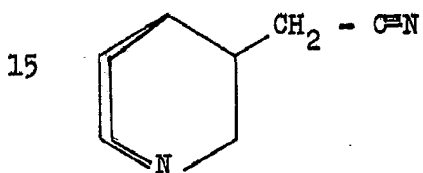
419863



Segunda etapa



Tercera etapa



16.10.73

419863



La primera etapa es una condensación de Knoevenagel cuya aplicación particular a la quinuclidina-3-ona ha sido descrita por E.E. Mikhlina y M.V. Rubtsov; Zh. Obshch Khim. 32, 2935-40 (1962).

5                   Según una característica original del invento, la mezcla de los dos nitrilos insaturados, obtenida al final de la primera etapa, es hidrogenada en condiciones de hidrogenación convenientes, es decir tratada por hidrógeno bajo una presión superior a la presión atmosférica en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre un soporte de carbón activo. Un catalizador conveniente para las  
10                   necesidades del invento contiene 5% de paladio sobre carbón activo. Se trabaja ventajosamente a temperatura ambiente.

15                   En la tercera etapa del procedimiento, se hace reaccionar un organomagnesiano con el nitrilo de la etapa precedente, después de lo cual se hidroliza la imina obtenida a acetona. La reacción entre el derivado magnesiano y la mezcla de nitrilos se efectúa por ejemplo en un disolvente, tal como éter anhidro, a una temperatura superior  
20                   a la temperatura ambiente, en particular la temperatura de reflujo del disolvente. Después del aislamiento de la imina por medios usuales, se efectúa una hidrólisis ácida, por ejemplo con ayuda de ácido clorhídrico.

25                   A modo de ejemplo puramente ilustrativo, se des

419863



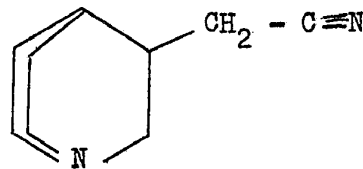
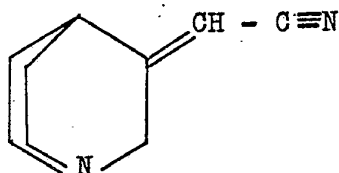
oribirá a continuación la síntesis de la 3- $\sqrt{2}$ -oxo-2-(4-flúor)-fenil-etil/quinuclidina.

1ª etapa

5 En un matraz de fondo redondo de 500 ml con tres bocas, provisto de un separador de tipo Dean-Stark, se ca  
lienta a reflujo con agitación: 27 g de quinuclidina-3-  
-ona (0,22 M) y 20,4 g de ácido cianacético (0,24 M) en  
50 ml de benceno anhidro en presencia de 0,9 g de acetato  
de amonio.

10 Cuando no se decanta más agua, se enfría y acidifi  
fica por adición de 50 ml de HCl acuoso (al 10%). Se reco  
ge la fase acuosa que se alcaliniza con lejía de sosa. Se  
extrae con éter y se seca sobre  $SO_4Na_2$  anhidro.

15 Después de evaporación del disolvente, cristali  
zan 23 g de producto que es la mezcla de los dos isómeros.



2ª etapa

3-(ciano)-metil-quinuclidina

25 23 g del producto de la primera etapa se disuel  
ven en 400 ml de etanol y se hidrogenan a temperatura am  
biente bajo una presión de 2 kg/cm<sup>2</sup> en presencia de 2 g de

419863



paladio al 5% sobre carbón activo.

Cuando la absorción de hidrógeno ha terminado, se filtra el catalizador se evapora el disolvente y se rectifica el producto bajo vacío; se obtienen así 20 g de producto del epígrafe:

5

$$P. \text{ de E. } 0,5 = 100^{\circ}\text{C} \quad n_D^{22^{\circ}} = 1,5025$$

3ª etapa

10 A 4,8 g de torneaduras de magnesio en 20 ml de éter, se añaden de forma habitual 34 g de 4-flúor-benceno en 100 ml de éter anhidro.

15 A la solución de reactivo magnesiano así obtenida, se añade gota a gota una solución de 15 g de nitrilo de la segunda etapa disuelto en 100 ml de éter anhidro. Esta adición se hace gota a gota de modo que se mantenga un ligero reflujo del éter.

Se calienta 1 hora más a reflujo. Después de retornar a la temperatura ambiente, se hidroliza con 10 ml de solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .

20 Después de decantación, se recoge la fase etérea, y después de haber expulsado el disolvente, el residuo se recoge en 50 ml de HCl aproximadamente 4N. La solución se lleva a reflujo durante media hora.

25 Después de enfriamiento, se alcaliniza con NaOH y se extrae con éter. Después de evaporación del disolven-

419863



te, se obtienen 13 g del producto bruto.

Se recoge en 50 ml de etanol absoluto y se acidifica con una solución saturada de HCl anhidra en etanol absoluto.

5 Después de filtración y secado, se obtienen 10 g de clorhidrato:

P.M = 283,8

P. de F.= 204°C

	<u>Análisis</u>	C%	H%	N%
10	Calculado:	63,18	6,74	4,93
	Encontrado:	63,10	6,70	4,80

15 La tabla I que figura más adelante recoge las características de cierto número de compuestos del invento que han sido preparados en condiciones análogas a las indicadas anteriormente con cantidades equivalentes de los reactivos correspondientes. El compuesto representativo preparado anteriormente ha sido recogido en la tabla con la referencia 1.

20 Los nuevos compuestos son útiles como medicamentos en el hombre y animales, particularmente como agentes antihipertensores. Los resultados de ciertos estudios farmacológicos serán indicados a continuación a título ilustrativo.

25 El estudio ha abordado primeramente las propiedades de los compuestos según el invento sobre la presión

23



419863

arterial en el animal de tensión normal anestesiado. A continuación se han estudiado, en el elemento más representativo de la familia, las propiedades antihipertensoras en el animal hipertenso y se han investigado ciertas acciones cardiovasculares.

I. Acción sobre la presión arterial del perro de tensión normal anestesiado

En perros anestesiados con cloralosa, se capta la tensión arterial (P.A.) al nivel de una arteria carótida, con ayuda de una célula de presión, siendo efectuado el registro en un dinógrafo.

La tabla II que se muestra a continuación, da para cada producto administrado a la dosis indicada, por una parte, el porcentaje de variación de la presión arterial con respecto al valor inicial, y por otra parte la duración de la acción.

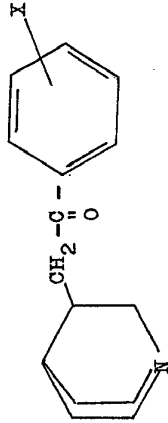
Se encuentran igualmente indicados en esta tabla, los resultados obtenidos con la guanetidina, o sulfato de  $\left[2-(\text{octahidro-1-azocinil})\text{éter}\right]$ guanidina, compuesto tomado como referencia y como antihipertensor.

419863

419863



TABLA I



Compuesto Nº	- X	Sal. Punto de fusión, °C	C %		H %		N %		P.M.
			Calculado	Encontrado	Calculado	Encontrado	Calculado	Encontrado	
1	p.-F	Clorhidrato 204 <sup>g</sup>	63,18	63,10	6,34	6,70	4,93	4,90	283,8
2	p.-Cl	Clorhidrato 245 <sup>g</sup>	60,00	60,36	6,38	6,57	4,67	4,66	300,2
3	m.-OF <sub>3</sub>	Clorhidrato 203 <sup>g</sup>	57,52	57,20	5,37	5,87	4,19	4,12	333,8
4	-H	Clorhidrato 238 <sup>g</sup>	67,78	67,40	7,61	8,21	5,27	5,26	265,8
5	p.-OCH <sub>3</sub>	Clorhidrato 205 <sup>g</sup>	64,96	64,57	7,49	7,62	4,73	4,68	295,8

# 419863

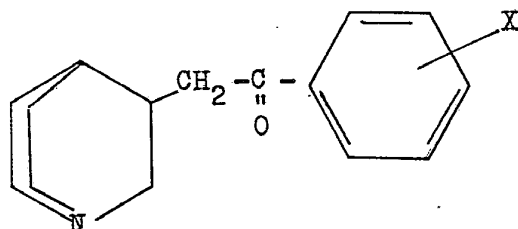
TABLA I

Compuesto N°	- X	Sal. Punto de fusión, °C	C %		I Calculado
			Calculado	Encontrado	
1	p.-F	Clorhidrato 204°	63,18	63,10	6,34
2	p.-Cl	Clorhidrato 245°	60,00	60,36	6,38
3	m.-CF <sub>3</sub>	Clorhidrato 203°	57,52	57,20	5,37
4	-H	Clorhidrato 238°	67,78	67,40	7,61
5	p.-OCH <sub>3</sub>	Clorhidrato 205°	64,96	64,57	7,49

419863



TABLA I



C %		H %		N %		P.M.
Encontrado	Calculado	Encontrado	Calculado	Encontrado	Calculado	
,18	63,10	6,34	6,70	4,93	4,90	283,8
,00	60,36	6,38	6,57	4,67	4,66	300,2
,52	57,20	5,37	5,87	4,19	4,12	333,8
,78	67,40	7,61	8,21	5,27	5,26	265,8
,96	64,57	7,49	7,62	4,73	4,68	295,8

419863

23



TABLA II

Compuesto nº	Dosis y modo de administración	% de variación de la P.A.	Duración de la acción
5	1,25 mg/kg I.V.	- 15	40 mn
1	5 mg/kg I.V.	- 67	> 1 h 30
	10 mg/kg I.D.	- 21	> 1 h 15
10	2 5 mg/kg I.V.	- 35	30 mn
	3 5 mg/kg I.V.	- 23	3 mn
	GUANETIDINA 0,25 mg/kg I.V.	- 12	No precisada de bido a la latencia de la acción

15

La tabla II pone de manifiesto los resultados particularmente favorables de los compuestos según el invento sobre la tensión arterial y la persistencia de este efecto, incluso a dosis débiles.

20

#### II. Propiedades antihipertensoras del compuesto nº 1 en el animal hipertenso

25

Estas propiedades han sido investigadas en particular en el perro despierto en el cual la hipertensión se ha creado por estenosis parcial de una arteria renal y nefrectomía controlateral. La tensión arterial se mide en conti-

419863<sup>23</sup>



nuo en el animal despierto después de punción transcutánea de la arteria femoral. El compuesto nº 1 ha sido administrado por vía oral, en una cápsula de gelatina, a dosis de 10 y 20 mg/kg.

5 Ha sido comparado con la GUANETIDINA (25 mg/kg) y el  $\alpha$ -metildopa (50 mg/kg).

#### RESULTADOS

10 La tabla III siguiente indica las variaciones máximas puestas de manifiesto sobre las presiones sistólicas, diastólicas y medias así como la duración sobre la diastólica.

15 Estos resultados muestran que el compuesto nº 1 ejerce acciones antihipertensoras importantes tanto por su intensidad como por la duración de la disminución tensional.

Este producto se revela superior a la GUANETIDINA y al  $\alpha$ -METILDOPA administrados a dosis superiores.

20 III, Acción del compuesto nº 1 sobre el riego aórtico, las resistencias periféricas globales y la contracción cardíaca

En el perro anestesiado con cloralosa y en respiración libre, se registra:

- el riego aórtico por un caudalímetro electromagnético
- 25 - la presión aórtica por una célula de presión

419863

230



lo que permite calcular las resistencias periféricas globales de la forma:

p.A. aórtica

Riego aórtico

5

- el inotropismo ventricular por medidor de tensión cosido sobre el ventrículo izquierdo.

La frecuencia cardíaca se registra a partir del electrocardiograma por cardiotaquimetría.

10

La tabla IV indica, para el compuesto nº 1 y para dos compuestos de referencia, el porcentaje de las variaciones máximas obtenidas en un tiempo t, comparadas con los valores obtenidos por un lote testigo no tratado en el mismo tiempo t.

419863

419863



TABLA III

PRODUCTO	DOSIS mg/kg	P.A. SISTOLICA			P.A. DIASTOLICA			FRECUENCIA CARDIACA			DURACION EN LA DIASTOLICA
		Antes	Después	%	Antes	Después	%	Antes	Después	%	
Compuesto 1	10	18,8	16,7	-11,2	12,4	10,2	-17,7	128,5	111	-13,7	1 hora 15 minutos
	20	19,6	15,1	-23	12,8	9,3	-27,4	130,3	88	-32,5	Más de 5 horas
Guanetidina	25	19,4	18	-7,2	12,7	11,5	-9,5	125,7	138	+ 9,8	20 minutos
Metildopa	50	19,6	15,2	-22,5	13,8	8,8	-36,2	126,4	86	-32	Más de 5 horas

419863

TABLA III

PRODUCTO	DOSIS mg/kg	P. A. SISTOLICA			P. A. DIASTOLICA			Ar
		Antes	Después	%	Antes	Después	%	
Compuesto 1	10	18,8	16,7	-11,2	12,4	10,2	-17,7	12
	20	19,6	15,1	-23	12,8	9,3	-27,4	13
Guanetidina	25	19,4	18	-7,2	12,7	11,5	-9,5	12
Metildopa	50	19,6	15,2	-22,5	13,8	8,8	-36,2	12

16.10.73

419863



TABLA III

P.A. DIASTOLICA			FRECUENCIA CARDIACA			DURACION EN LA DIASTOLICA
Antes	Después	%	Antes	Después	%	
12,4	10,2	-17,7	128,5	111	-13,7	1 hora 15 minutos
12,8	9,3	-27,4	130,3	88	-32,5	Más de 5 horas
12,7	11,5	-9,5	125,7	138	+ 9,8	20 minutos
13,8	8,8	-36,2	126,4	86	-32	Más de 5 horas



23

419863

419863

TABLA IV

PRODUCTO	RIEGO AORTICO		RESISTENCIA PERIFERICA		AMPLITUD DE LAS CONTRACCIONES VENTRICULARES		PRESION ARTERIAL		FRECUENCIA CARDIACA	
	Tratados	Testigos	Tratados	Testigos	Tratados	Testigos	Tratados	Testigos	Tratados	Testigos
Compuesto No 1 (1,25 mg/kg I.V.)	-18	-13,5	-25,6	0	-18,4	0	-20	0	+24	0
Guanetidina (1 mg/kg I.V.)	-29	-13,5	+66,5	+18,5	-10	0	- 6	0	+35 - 19 (1)	0/0 (1)
Mecamilamina (2) (0,25 mg/kg I.V.)	-22	-14	-7,5 +35 (1)	0 +22,5 (1)	-16,9	-3,2	-16	0	-15,5	0

(1) x/y : respuesta bifásica

(2) N,2,3,3-tetrametil-2-norcefammina

419863

TABLA IV

PRODUCTO	RIEGO AORTICO		RESISTENCIA PERIFERICA		AMPLITUD DE CONTRACCION VENTRICULAR
	Tratados	Testigos	Tratados	Testigos	Tratados
Compuesto Nº 1 (1,25 mg/kg I.V.)	-18	-13,5	-25,6	0	-18,4
Guanetidina (1 mg/kg I.V.)	-29	-13,5	+66,5	+18,5	-10
Mecamilamina (2) (0,25 mg/kg I.V.)	-22	-14	-7,5 / +35 (1)	0 / +22,5 (1)	-16,9

(1)  $x/y$  : respuesta bifásica

(2) N,2,3,3-tetrametil-2-norcafenammina



419863

TABLA IV

ASISTENCIA PERIFERICA		AMPLITUD DE LAS CONTRACCIONES VENTRICULARES		PRESION ARTERIAL		FRECUENCIA CARDIACA	
		Tratados	Testigos	Tratados	Testigos	Tratados	Testigos
	0	-18,4	0	-20	0	+24	0
	+18,5	-10	0	- 6	0	+35 - 19 (1)	0/0 (1)
5	0 / +22,5 (1)	-16,9	-3,2	-16	0	-15,5	0

419863

23



El compuesto estudiado modifica poco el riego aórtico, siendo el valor máximo registrado próximo al que aparece espontáneamente en el mismo tiempo  $t$ , en los animales testigos.

5 Las resistencias periféricas son disminuidas muy netamente, lo que pone de manifiesto la acción del producto sobre el calibre vascular (vasodilatación). Las contracciones cardíacas se reducen moderadamente y la frecuencia cardíaca se acelera pero de manera breve.

10 Los productos de referencia estudiados disminuyen más netamente el riego cardíaco, y no reducen las resistencias periféricas, que son por el contrario reforzadas.

Teniendo en cuenta los resultados farmacológicos obtenidos, los compuestos del invento pueden ser utilizados en terapéutica humana en la hipertensión arterial de cualquier origen, en dosis diarias que pueden variar de 50 a 200 mg. Los compuestos pueden ser utilizados como tales o bajo forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. Son susceptibles de ser administrados por vía oral, parenteral o duodenal.

15

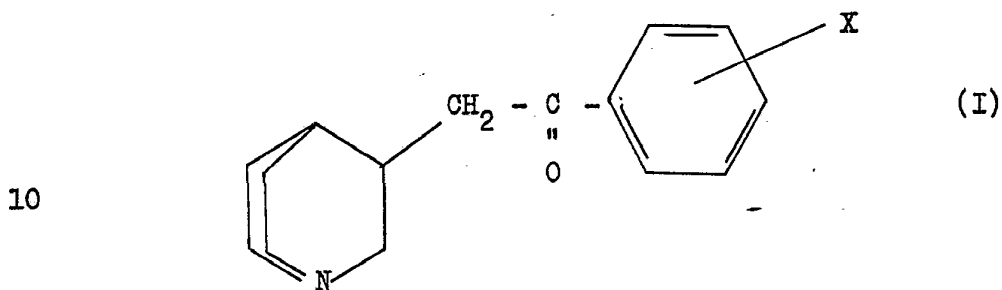
20

419863

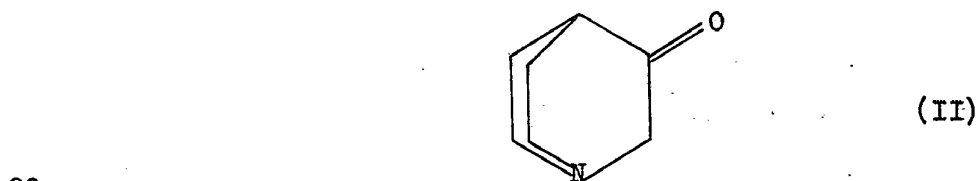


REIVINDICACIONES

1<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de compues-  
5 tos de la fórmula (I)



en la cual el sustituyente X es un átomo de halógeno, un  
resto  $-CF_3$  o un resto alcoxi, procedimiento en el cual, en  
15 una primera etapa, se trata la quinuclidina-3-ona (II)



con el ácido cianacético de la fórmula

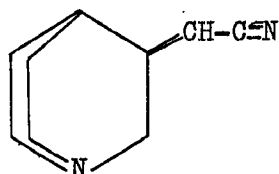


419863<sup>23</sup>

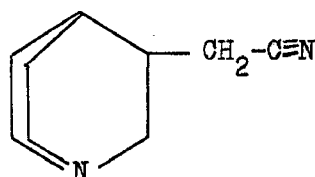


lo que conduce a una mezcla de dos nitrilos que tienen respectivamente por fórmulas:

5

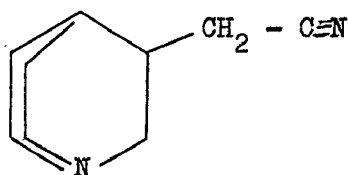


10



estando caracterizado dicho procedimiento porque, en una segunda etapa, se somete dicha mezcla de nitrilos a condiciones de hidrogenación catalítica que conducen a un nitrilo de fórmula

15



20

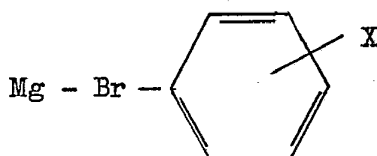
y porque en una tercera etapa, se hace reaccionar con el nitrilo obtenido al final de la segunda etapa, un reactivo organomagnesiano de la fórmula

25

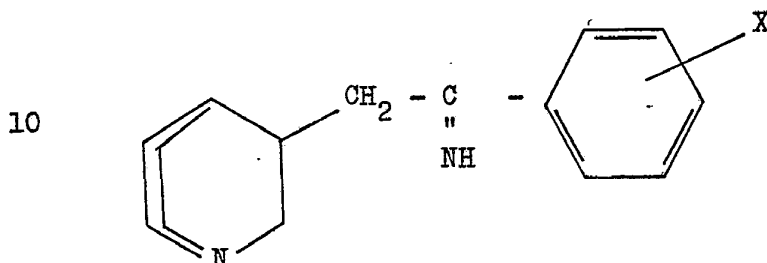
16.10.73

419863

23



5 donde X tiene el significado anteriormente indicado, median  
te lo cual se obtiene una imina de fórmula



15 después de lo cual se somete esta imina a condiciones de hi  
drólisis ácida para obtener la cetona correspondiente que  
es el compuesto (I) deseado.

20 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca  
racterizado porque la mezcla de los dos nitrilos insatura  
dos, obtenidos al final de la primera etapa es tratada con  
hidrógeno gaseoso bajo una presión superior a la presión  
atmósferica, en presencia de un catalizador, tal como un ca  
talizador al 5% de paladio sobre carbón activo,

25 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª  
ó 2ª, caracterizado porque se trata el compuesto final obte  
nido por al menos un ácido farmacéuticamente aceptable.

419863

23



caracterizado porque se trata el compuesto final obtenido por al menos un ácido farmacéuticamente aceptable.

4ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA QUINUCLIDINA".

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

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

23 OCT. 1973.

Madrid,

P. A.

- 22 -

16.10.73  
AMC/