

P.- 56.236

Case 999-16

Div. II



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de SCHERICCO LTD.

entidad suiza

establecida en Topferstrasse 5, Lucerna, Suiza

por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
NUEVOS COMPUESTOS N-ADAMANTIL,2-CAR-
BOXI-1-AZACICLICCS"

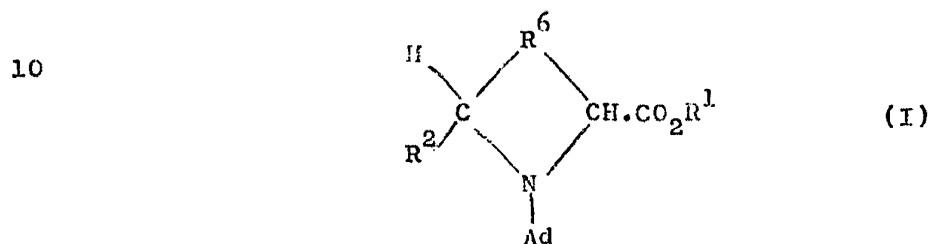
(Clase Internacional C07d)

~~ALMILADO~~
PROPIEDAD DE SCHERICCO LTD.
Y LA...
COPIAS Y... REPRODUCCION



La presente invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de compuestos N-adamantil-2-carboxi-1-azacíclicos que tienen valiosa actividad farmacológica, en particular actividad contra la enfermedad de Parkinson.

En consecuencia, la presente invención provee un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de la fórmula:



en donde Ad representa un grupo 1-adamantilo; R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo ó hidroxialquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono; R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o hidroxialquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono; R⁶ junto con los otros miembros del anillo, forma un anillo aziridina o representa la fracción molecular $-(\text{CHR}^3)_n-$, con n siendo un entero de 1 hasta 5, y cada R³ independientemente es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o hidroxialquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos



de carbono, o un grupo OR^4 , en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o hidroxialquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcanilo que tiene 1 a 7 átomos de carbono; en donde, en la fracción molecular $-(CHR^3)_n-$, cuando n es mayor que 1, los grupos vecinos R^3 no son ambos OR^4 , y puede estar presente cuando menos un doble ligadura CIS, entre aquellos átomos de carbono que son parte del anillo azacíclico y que llevan un grupo R^3 diferente del OR^4 ,

En aquellos compuestos en los cuales n es ce ro, se comprenderá que hay un enlace directo entre los átomos de carbono R^2 - sustituidos y carboxi-sustituidos, de modo que se forma un anillo azacíclico de tres miembros.

Los radicales alquilo pueden ser de cadena recta o ramificada e incluyen por ejemplo, metilo, etilo, propilo normal, butilo normal y hexilo normal. Como ejemplos de radicales cicloalquilo se puede mencionar ciclopropilo y ciclohexilo. Como ejemplos de radicales alcoxilo y cicloalquilo se puede mencionar los radicales alquilo y cicloalquilo fijados al anillo azacíclico a través de un átomo de oxígeno. Como ejemplos de radicales alcanilo se puede mencionar acetilo, propionilo, butirilo y hexanoilo.



Normalmente se prefiere los compuestos de la fórmula I en que R^2 y R^3 son ambas hidrógeno, y/o en que n es 1 ó 3, debido a sus notables propiedades farmacológicas, R^1 es más preferiblemente hidrógeno, pero puede re-
5 presentar muy convenientemente un grupo metilo o etilo, o un equivalente de un catión farmacéuticamente aceptable que no dé lugar a ninguna diferencia significativa en la clase de actividad farmacológica con respecto a la demostrada por el correspondiente ácido. Por lo tanto,
10 R^1 puede representar muy convenientemente un metal alcalino, especialmente sodio o potasio, amonio, amonio sustituido (por ejemplo dietanolamonio), o un equivalente de calcio o de aluminio. Normalmente se elegirá el catión de modo que provea mayor solubilidad o mayor facilidad
15 de formulación que el correspondiente ácido libre.

Aquellos compuestos en los cuales R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, hidroxialquilo o cicloalquilo, pueden utilizarse en farmacología bajo la forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, por ejemplo con ácido maleico, fumá-
20 rico, succínico, tartárico, cítrico, málico, cinámico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico, y también con ácidos sulfónicos, tales como ácido metan-, etan- y toluen-p-sulfónico.

25 Compuestos particularmente preferidos obtienen



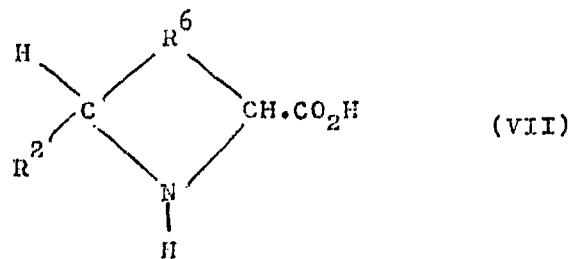
dos mediante el procedimiento de la presente invención, en virtud de sus propiedades farmacológicas especialmente favorables, incluyen:

- 1-(1-adamantil)-2-carboxiazetidina;
- 5 Acido 1-(1-adamantil)-pípecólico; y
- 1-(1-adamantil)-2-metoxycarbonil-azetidina, y su clorhidrato.

Como ejemplos de los anillos de hidro-azacíclicos se puede mencionar los anillos de 3-pirrolidina y 1,2,3,6-tetrahidropiridina.

Los compuestos de la fórmula I incluyen isómeros ópticos y, cuando R^2 y R^3 son distintas de hidrógeno, pueden incluir también isómeros geométricos cis y trans. Todas estas formas ya mezclas de isómeros o isómeros resueltos, están comprendidas dentro del alcance de la invención.

El procedimiento objeto de la presente invención, para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) consiste en que un compuesto de la fórmula



25



en donde R^2 y R^6 son como se definió anteriormente; o una sal o un ester del mismo, en el grupo carboxílico, se so mete a una condensación con un compuesto de la fórmula

X-Ad

(VIII)

5

en donde Ad es como se definió anteriormente y X repre-
senta un grupo ester orgánico o inorgánico reactivo, que
puede ser también un grupo hidrocarburo sulfoniloxi, o
un átomo de cloro, yodo ó bromo; y los compuestos así
10 obtenidos de la fórmula (I), se separan como tales, con
 R^1 siendo hidrógeno o un grupo ester, o es aislado en la
forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Cuando se requiere un ácido de la fórmula I,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pre-
15 fiere normalmente preparar un éster del mismo y conver-
tir entonces el éster de ácido carboxílico N-(1-adaman-
til)-azacíclico resultante al ácido al cual, si así fue
ra conveniente, se transforma entonces a una sal farma-
céuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, se puede
20 usar un éster del ácido de la presente fórmula VIII con
preferencia al ácido mismo. Se puede hidrolizar fácil-
mente un producto éster metílico o etílico al ácido de-
seado, de preferencia con hidróxido de bario; se puede
hidrogenolizar un producto éster bencílico al ácido de-
25 seado, por ejemplo mediante paladio sobre carbón. Los



ésteros bencílicos, bencílicos sustituidos y 2,4-dinitrobencensulfenílicos pueden a menudo ser convenientemente convertidos al ácido deseado, por fotólisis.

Es decir, la conversión del éster de metilo o etilo del ácido carboxílico N-(1-adamantil)-azacíclico en el ácido, se efectúa mediante hidrólisis; la conversión del éster de bencilo del ácido carboxílico N-(1-adamantil)-azacíclico en el ácido, se efectúa mediante hidrogenación, y la conversión del éster de bencilo, de bencilo sustituido, o de 2,4-dinitrobencensulfenilo del ácido carboxílico N-(1-adamantil)-azacíclico se efectúa mediante fotólisis.

Cuando el producto es una mezcla de isómeros, por ejemplo isómeros ópticos o isómeros cis-trans, se puede resolver la mezcla mediante métodos comunes, por ejemplo mediante cristalización fraccionada de isómeros cis-trans, o de sales diastereoisómeras de isómeros ópticos.

Se puede preparar en la manera usual sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, por ejemplo tratando una solución o suspensión de la base libre en un solvente orgánico con el ácido deseado, y recuperando entonces la sal por cristalización.

Esta invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos donde se indican además mé-



todos alternativos no reivindicados, a mero título de in
formación.

EJEMPLO 1

1-(1-adamantil)-2-metoxycarbonil-azetidina

5 Se agrega 101,1 g. de 1-aminoadamantano, 192
g. de 2,4-dibromobutirato de metilo y 124 g. de bicarbo
nato de sodio a 1,8 lt. de acetonitrilo y se somete a
reflujo durante 24 hr. Se vierte 9 lt. de solución acuo
sa saturada de cloruro de sodio y se extrae en éter. Se
10 seca el extracto orgánico con sulfato de sodio, se fil-
tra, se separan los solventes y se destila el producto
entre 131 y 135°C (0,2 mm). Una muestra analítica del
éster deseado tiene un punto de fusión de 84,5-86°C.
La sal de clorhidrato, preparada a partir de la base li-
15 bre con cloruro de hidrógeno etéreo, tiene un punto de
fusión de 147-147,5°C.

En una manera similar, reemplazando el reaco
tivo 2,4-dibromobutirato de metilo del Ejemplo 1 por
cantidades equivalentes de:

20 2,4-dibromobutirato de etilo,
3-etil-2,4-dibromobutirato de metilo.
3-hidroxi-4-metil-2,4-dibromobutirato de me-
tilo,
3-acetoxi-2,4-dibromobutirato de metilo,
25 3-propioniloxi-6-metil-2,6-dibromohexanoato



de etilo, y

3-metoxi-5-metil-2,5-dibromopentanoato de
etilo,

se pueden preparar:

5

1-(1-adamantil)2-etoxicarbonil-azetidina,

3-etil-1-(1-adamantil)-2-metoxicarbonil-aze-
tidina,

3-hidroxi-4-metil-1-(1-adamantil)-2-metoxi-
carbonil-azetidina,

10

3-acetoxi-1-(1-adamantil)-2-metoxicarbonil-
azetidina,

3-propioniloxi-6-metil-1-(1-adamantil)-2-eto-
xicarbonil-piperidina, y

15

3-metoxi-5-metil-1-(1-adamantil)-2-etoxicar-
bonil-pirrolidina, respectivamente.

EJEMPLO 2

Acido 1-(1-adamantil)-2-azetidincarboxílico

20

Se somete a reflujo una mezcla de 2,9 g. de
1-(1-adamantil)-2-metoxicarbonilazetidina y 3,2 g. de
hidróxido de bario (octahidrato) en 30 ml. de agua du-
rante 35 min. Se agrega 45 ml. de agua y se introduce
anhídrido carbónico hasta que se detiene la precipita-
ción. Se filtra y se separa el agua de modo de obtener
el producto de este ejemplo. Una muestra analíticamen-
te pura, recristalizada en cloroformo-hexano, tiene un

25



punto de fusión de 172-173,5°C.

EJEMPLO 3

1-(1-adamantil)-2-etoxicarbonilpirrolidina

Se agrega 25,0 g. de 1-aminoadamantano, 52,8
5 g. de 2,5-dibromo-pentanoato de etilo y 3,1 g. de bicar
bonato de sodio a 450 ml. de acetonitrilo y se somete a
reflujo durante 24 hr. Se vierte en 2,5 lt. de agua que
contiene 10 g. de hidróxido de sodio, se satura con clo
ruro de sodio y se extrae en éter. Después de secar so
10 bre sulfato de sodio, filtrar y separar solventes, se des
tila el producto de este Ejemplo entre 112 y 115°C (0,01
mm). La sal del clorhidrato, que se prepara a partir de
la base libre con cloruro de hidrógeno etéreo, tiene un
punto de fusión de 187-188°C.

15 EJEMPLO 4

1-(1-adamantil)-prolina

Se somete a reflujo una mezcla de 5,22 g. de
1-(1-adamantil)-2-etoxicarbonilpirrolidina y 8,8 g. de
20 hidróxido de bario (octahidrato) en 75 ml de agua duran
te 2 3/4 hr. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2
se obtiene el producto de este ejemplo. Una muestra ana
lítica, obtenido por recristalización en diclorometano-
hexano tiene un punto de fusión de 257-261°C.



EJEMPLO 5

1-(1-adamantil)-2-etoxicarbonilpiperidina

Se agrega 25,0 g. de 1-aminoadamantano, 55,2 g. de 2,6-dibromohexanoato de etilo y 3,1 g. de bicarbonato de sodio a 450 ml. de acetonitrilo y se lleva a cabo la reacción de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3. El producto de este ejemplo destila a 126-126,5°C (0,01 mm). La sal de clorhidrato, que se prepara a partir de la base libre con cloruro de hidrógeno etéreo, tiene un punto de fusión de 184-185°C.

EJEMPLO 6

Acido 1-(1-adamantil)-2-pipecólico

Se hidroliza 1-(1-adamantil)-etoxicarbonilpiperidina, de acuerdo con el método del Ejemplo 2, mediante reflujo durante 4 días. Se recristaliza el producto en diclorometanohexano y se obtiene un producto analíticamente puro que tiene un punto de fusión, con descomposición, comprendido entre 230 y 260°C.

EJEMPLO 7

1-(1-adamantil)-2-etoxicarbonilaziridina

Se enfría una solución de 100 g. de 2,3-dibromopropionato de etilo en 390 ml. de benceno a 8°C y, con vigorosa agitación, se agrega lentamente una mezcla de 58 g. de 1-aminoadamantano y 78 g. de trietilamina manteniendo la temperatura de reacción entre 20 y 25°C por en



friamiento en hielo. Después de completarse la adición, se somete a reflujo y se agita durante 3 hr., y luego se agita durante 16 hr. a la temperatura ambiente. Se separa por filtración el precipitado y se le lava con éter. Se separa el éter y el benceno con respecto al filtrado y se destila el producto de este ejemplo entre 140 y 143°C (0,1 mm).

EJEMPLO 8

10 1-(1-adamantil)-aziridina-2-carboxilato de sodio

Se agita 1,5 g. (0,006 mol) de 1-adamantil)-2-etoxicarbonil-aziridina en 2,5 ml. de agua que contiene 0,2 g. (0,0051 mol) de hidróxido de sodio durante 18 hr. Se lava la solución con éter, se separa el solvente y se obtiene el producto de este ejemplo, punto de fusión 300°C (descomposición).

EJEMPLO 9

20 Acido 1-(1-adamantil)-1,2,3,6-tetrahidropicolínico

A) 1-(1-adamantilamino)-4-clorobut-2-ino

Se calienta una mezcla de 151 g. (1,0 mol) de 1-aminoadamantano, 123 g. (1,0 mol) de 1,4-diclorobut-2-ino y 84 g. de bicarbonato de sodio en 1 lt. de acetonitrilo durante 1 hr. Se filtra, se separa el solvente y se obtiene el producto de este ejemplo. Se le disuelve



en éter y se precipita su clorhidrato en cloruro de hidrógeno etéreo.

B) 1-(N-1-adamantilbenzamido)-4-clorobut-2-ino

Se disuelve 235 g. (0,85 mol) de clorhidrato
5 de 1-(1-adamantilamino)-4-clorobut-2-ino en 500 ml de
agua. Con vigorosa agitación y enfriamiento se agrega
330 g. (2,5 moles) de solución de hidróxido de sodio al
30% seguido inmediatamente por 140 g. (1,0 mol) de clo-
10 ruro de benzoilo. Después de 1 hr. se separa por filtra-
ción el producto de este ejemplo.

C) 5-(N-1-adamantilbenzamido)-1-fermamidopen-3-ino-
1,1-di-carboxilato de dietilo

A una suspensión de 7,7 g. (0,16 mol) de hi-
15 druro de sodio (bajo la forma de una dispersión al 50%
en aceite mineral) en 10 ml. de benceno seco, se agrega
una solución de 29,2 g. (0,17 mol) de formamidomalonato
de dietilo en 50 ml de benceno seco y se somete a refluj-
jo durante 30 min. A la mezcla sometida a reflujo se
20 agrega una solución de 47,0 g. (0,14 mol) de 1-(N-1-ada-
mantilbenzamido)-4-clorobut-2-ino en 50 ml. de benceno
y se somete a reflujo durante 5 hr. Se enfría, se des-
compone cualquier exceso de hidruro mediante una peque-
ña cantidad de etanol seguido por 100 ml. de agua, y se
25 separa entonces por filtración el producto de este ejem-
plo.



D) Cis-5-(N-1-adamantilbenzamido)-1-formamidopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dietilo.

Se hidrogena una solución de 5-(N-1-adamantilbenzamido)-1-formamidopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dietilo en acetato de etilo con paladio al 10% sobre carbón (2,5 g/mol) a la presión atmosférica, y se detiene la reacción después de la retoma de 1 mol de hidrógeno. Se filtra, se evapora y se obtiene el producto de este ejemplo.

10 E) Acido cis-5-(N-1-adamantilbenzamido)-1-aminopent-3-eno-1-carboxílico

Se somete a reflujo una mezcla de 30,7 g. (0,06 mol) de cis-5-(N-1-adamantilbenzamido)-1-formamidopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dietilo y 315 ml. de ácido sulfúrico 1,5 N durante 2,5 hr. Se enfría, se lava bien con éter y se agrega una solución acuosa de 143 g. (0,45 mol de hidróxido de bario ($8H_2O$)) y se filtra. Se evapora el filtrado ácido hasta pequeño volumen, se enfría y se obtiene el producto de este ejemplo.

20 F) Acido cis-5-(N-1-adamantilbenzamido)-1-bromopent-3-eno-1-carboxílico

A una solución enfriada (0°C) de 17,0 g. (0,035 mol) de ácido cis-5-(N-1-adamantilbenzamido)-1-aminopent-3-eno-1-carboxílico en 100 ml de ácido sulfúrico 2,5 N, que contiene 20 g. (0,17 mol) de bromuro de potasio, se



agrega 5,5 g. (0,08 mol) de nitrito de sodio en porciones en el curso de 30 min. Se aísla el producto de este ejemplo que se separa de la solución.

G) Acido 1-(1-adamantil)-1,2,3,6-tetrahidropicolínico

5 Se somete a reflujo 9,0 g. (0,02 mol) de ácido cis-5-(N-1-adamantilbenzamido)-1-bromopent-3-eno-1-carboxílico en 100 ml. de ácido clorhídrico al 10% durante 12 hr. Se separa el solvente bajo presión reducida y se lava el residuo con éter. Se le redisuelve en un poco de agua y se neutraliza con resina Amberlite IR-4B. Se separa la resina y se trata el filtrado con 100 ml. de hidróxido de bario IN y se calienta a 50°C durante 30 min. Se agrega un leve exceso de ácido sulfúrico 2N, se filtra y se neutraliza el filtrado con resina IR-4B. Se separa el agua bajo presión reducida y se obtiene el producto de este ejemplo.

10

15

Otros compuestos representativos, comprendidos dentro del alcance de la presente invención, son:

4-isopropil-1-(1-adamantil)-2-carboxiazatidina;

20 4-acetoxi-6-metil-1-(1-adamantil)-1-aza-2-etoxicarbonil-cicloheptano;

5,6-dimetil-1-(1-adamantil)-1-aza-2-carboxi-ciclooctano;

25 Acido 6-metil-4-propoxi-1-(1-adamantil)-2-pipecólico;



- 5 4-isopropil-8-metil-6-propoxi-1-(1-adamantil)
-1-aza-2-carboxiciclo-octano;
3-propionoxi-1-(1-adamantil)-2-carboxipirro-
lidina;
6-metil-1-(1-adamantil)-1-aza-2-carboxi-4-ci-
clohexeno; y
1-(1-adamantil)-1-aza-2-carboxi-4,6-ciclo-oc-
tadieno.

EJEMPLO 10

10 (+)- y (-)-1-adamantil-2-carboxiazetidina

A) D,L-1-(1-adamantil)-2-benciloxicarbo-
nilazetidina

15 Se disuelve 0,1 g. (0,004 mol) de sodio en
432 g. (4 moles) de alcohol bencílico. Se agrega 20,0
g. (0,08 mol) de D,L-1-(1-adamantil)-2-metoxicarbonila
zetidina (Ejemplo 1) y 60 g. de tamiz molecular 5A, y
se calienta sobre baño de vapor durante 16,5 hr. Se en-
fría, se diluye con 2 lt. de éter, se agrega 10,0 g. de
ácido oxálico y se extrae en agua. Se basifica el extrac-
20 to acuoso con bicarbonato de sodio y se extrae en éter;
se seca el extracto etéreo sobre sulfato de sodio, se
filtra y se evapora de modo de obtener el producto de
esta etapa. Después de recristalización en hexano -30°C
el éster tiene un punto de fusión de 55-56°C.

25 B) Resolución de las sales de D-alcanfor-
10-sulfonato.



Se agrega 4,58 g. (0,0197 mol) de ácido D-alcanfor-10-sulfónico en 130 ml de metanol a una solución agitada de 6,41 g. (0,0197 mol) de D,L-1-(1-adamantil)-2-benciloxicarbonilazetidina en 100 ml. de metanol.

5 Se separa el solvente y se tritura el residuo con éter de modo de obtener la mezcla diastereoisómera sólida, punto de fusión 156-157°C. Se disuelve la mezcla en 312 ml. de agua caliente, se filtra y se deja cristalizar de modo de obtener el (+)-diastereoisómero crudo y el licor madre. Se recristaliza nuevamente a $[\alpha]_D^{26} = +66,6^\circ$ (c = 0,3, etanol), punto de fusión 103-111°C.

Se reduce el volúmen del licor madre hasta la mitad, se siembra con el (+)-diastereoisómero y se deja enfriar lentamente hasta la temperatura ambiente.

15 Se decanta el licor madre con respecto al precipitado, se reduce el volúmen a 25 ml. y se deja cristalizar el (-)-diastereoisómero crudo. Se le disuelven en acetato de etilo caliente, se le enfría, se le filtra y se separa el solvente con respecto al filtrado. Se tritura el residuo con éter de modo de obtener el (-)-diastereoisómero, $[\alpha]_D^{26} = -27,8^\circ$ (c = 0,3, etanol), punto de fusión 103-111°C.

C) (+)-1-(b-adamantil)-2-benciloxicarbonil-
azetidina

25 Se trata la sal (+)-diastereoisómera de la pre



cedente etapa con bicarbonato de sodio y se extrae la base libre en éter. Se seca la solución etérea sobre sulfato de sodio, se filtra, se separa el éter y se recristaliza el producto de esta etapa en exano a -20°C ;
5 $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +75,4^{\circ}$ ($c = 0,3$, cloroformo), punto de fusión $43-44^{\circ}\text{C}$.

D) (+)-1-(1-adamantil)-2-carboxiazetidina

Se hidrogenaliza el éter (+)-bencílico de la precedente etapa en etanol sobre paladio al 5% sobre carbón aproximadamente a 35 kg/cm^2 hasta que se ha absorbido 1 equivalente de hidrógeno. Se filtra, se separa el solvente y se obtiene uno de los productos de este ejemplo: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +79,7^{\circ}$ ($c = 0,3$, etanol, punto de fusión $158-160^{\circ}\text{C}$ (descomposición)).

15 E) (-)-1-(1-adamantil)-2-benciloxicarbonilazetidina

Se trata la sal (-)-diasterioisómera en una manera idéntica al (+)-diasterioisómero de la Etapa C y se obtiene el producto de etapa bajo la forma de un aceite.

F) (-)-1-(1-adamantil)-2-carboxiazetidina

Se obtiene el segundo producto de este ejemplo en una manera idéntica a la utilizada para el (+)-enantiómero de la etapa D; punto de fusión $157-159^{\circ}\text{C}$,
25 $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -83,9^{\circ}$ ($c = 0,3$, etanol) después de trituración



en éter.

EJEMPLO 11

Se calienta una mezcla de 11,5 grs. de pro
lina; 230 grs. de 1-bromoadamantano, y 50 grs. de sul-
5 fato de plata en un litro de dimetilformamida a 50°C
durante 18 horas. Se elimina por destilación el disol-
vente en vacío, se tritura el residuo con éter y se re-
cristaliza el producto deseado a partir de diclorometá-
no-hexano.

10 La enfermedad de Parkinson es una enfermedad
degenerativa del sistema nervioso. La enfermedad no ma-
nifiesta por sus tres características cardinales: Temblo-
res involuntarios, rigidez, y acinesia. Los síndromas
extrapiramidales manifestados con esta condición inclu-
15 yen anomalías del andar y de la postura, crisis ocu-
lólogas y salivación profusa.

La tentativa para tratar estos síntomas ha in-
volucrado el uso de clases de drogas tales como por ejem-
plo antihistaminas (por ejemplo difenhidramina), antico-
20 linérgicos (por ejemplo sulfato de atropina, trihexifeni-
dilo) y anfetaminas (por ejemplo sulfato de dextro-anfe-
tamina), con diversos grados de éxito. Sin embargo estas
drogas, debido a sus inherentes efectos colaterales, ejer-
cen un grado más bien limitado de utilidad. Por ejemplo,
25 los anticolinérgicos pueden precipitar el glaucoma agudo

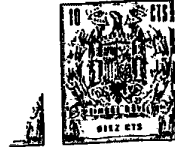


en ciertas personas; las antihistaminas pueden causar le
targo; y las anfetaminas y otros estimulantes similares
del sistema nervioso central están contraindicados en
aquellos pacientes que adolecen al mismo tiempo de con-
5 diciones cardíacas.

Recientemente, han sido introducidos el L-do
pa y el clorhidrato de amantadina, una droga primeramen
te utilizada por su actividad antiviral, para tratar sín
tomas de la enfermedad de Parkinson. Estas drogas, aun-
10 que promisoras, requieren altas dosis y manifiestan efec
tos colaterales debilitantes que limitan severamente su
utilidad. La finalidad de la presente invención es pro-
veer un nuevo agente que posee un buen índice terapéutico
para tratar las manifestaciones de esta enfermedad.

15 En ensayos en ratas, los compuestos de la pre-
sente invención manifiestan resultados deseables a dosis
significativamente menores que las dosis de clorhidrato
de amantadina que se requieren para lograr una respuesta
deseada y, concomitantemente con este régimen de dosis más
20 bajo, existe una marcada disminución de los efectos cola
terales debilitantes que pueden acompañar la administra-
ción de clorhidrato de amantadina, por ejemplo nerviosí-
dad, insomnio, reacciones psíquicas y ataxia.

En base a ensayos y procedimientos de labora-
25 torio normalizados, se considera que la dosis eficaz del



ingrediente activo de las composiciones de la presente invención está comprendida dentro de la gama de aproximadamente 0,3 a 6 mg. por cada kilogramo de peso del cuerpo de mamíferos por día, es decir aproximadamente 5 15 a 400 mg/día para un ser humano adulto. Para los compuestos preferidos de la presente invención, es decir aquellos en los cuales n es 1 ó 3 la gama de dosis puede estar comprendida aproximadamente entre 0,6 y 3 mg/kg/día. La dosis diaria administrada dependerá naturalmente de la edad, del peso y de lo avanzado del estado de la enfermedad en el recipiente. Las unidades de dosis pueden contener por ejemplo 1 a 100 mg de ingrediente activo.

Se puede administrar los compuestos de la presente invención sólo o en conjunto con otros medicamentos. Se selecciona un portador farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la vía de administración que se debe utilizar y de acuerdo con las propiedades físicas de los compuestos. El portador no debe reaccionar químicamente con el compuesto que se desea administrar. Las preparaciones que contienen los compuestos de la presente invención pueden afectar la forma de tabletas, cápsulas, jarabes, elixires, suspensiones, supositorios y similares.

En las formulaciones farmacéuticas, se puede utilizar diluyentes farmacéuticamente aceptables tales



como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas y aceite de teobroma.

5 Los siguientes ejemplos muestran formulaciones para tabletas, cápsulas y supositorios que contienen un nuevo compuesto de la presente invención. Las formulaciones son simplemente ilustrativas y no se debe interpretar limitación; en particular, se puede sustituir la 1-(1-adamantil)-2-carboxiazetidina por otros in
10 gredientes activos de acuerdo con la presente invención.

I) Formulaciones para tabletas

	<u>Tabletas recubiertas</u>	<u>MG/núcleo</u>
	1-(1-adamantil)-2-carboxiazetidina	4
	Lactosa, U.S.P.	62
15	Fosfato dicálcico	40
	Lauril sulfato de sodio	10
	Polivinilpirrolidona	10
	Agua (50 ml/1000 núcleos)	
	Almidón de maíz	20
20	<u>Seco</u>	
	Lauril sulfato de sodio	2
	Estearato de magnesio	2
	Peso de la tableta	150

Procedimiento

25 Se mezcla la 1-(1-adamantil)-2-carboxiazeti



dina con la lactosa, fosfato dicálcico, y la primera
cantidad de lauril sulfato de sodio. Se tamiza la preceden
te mezcla a través de un tamiz N° 60 y se granula con
una solución acuosa que contiene polivinilpirrolidona.
5 Se agrega agua adicional, si fuera necesario, de modo
de convertir los polvos en una masa pastosa. Se agre-
ga el almidón de maíz, y se continúa mezclando hasta que
se forman gránulos uniformes. Se hace pasar la mezcla
a través de un tamiz N° 10, se esparce sobre una bande-
10 ja, y se seca en un horno a 100°C durante 12 a 14 hr. Se
reduce la granulación secada a través de un tamiz N° 16,
se introduce mezclando el lauril sulfato de sodio y el
sulfato de magnesio, y se comprime la mezcla en forma de
15 tabletas que tienen la forma deseada, en una máquina pro-
ductora de tabletas.

Recubrimiento

Se tratan los precedentes núcleos con una laca y se les espolvorea con talco para impedir la absor-
ción de humedad. Se agrega capas de subrecubrimiento
20 para redondear el núcleo. Se aplica una suficiente can-
tidad de manos de laca para hacer entérico al núcleo. Se
aplica subrecubrimientos adicionales y recubrimientos ali-
sadores para redondear por completo la tableta y alisarla.
Se aplica recubrimientos de color hasta que se obtiene
25 el tono deseado. Después de secarlas, se pulen las ta-



bletas, así recubiertas, de manera de darles un lustre parejo.

II) Formulación para cápsulas

	<u>Fórmula</u>	<u>mg/cápsula</u>
5	1-(1-adamantil)-2-carboxiazetidina	4
	Lauril sulfato de sodio	20
	Lactona	150
	Estearato de magnesio	76
		<hr/> 250

10 Procedimiento

Se mezcla conjuntamente 1-(1-adamantil)-2-carboxiazetidina, lauril sulfato de sodio y lactosa, y se hace pasar a través de un tamiz Nº 80. Se introduce mezclando estearato de magnesio y se encapsula la mezcla en cápsulas de gelatina de dos piezas del tamaño apropiado.

15 III) Supositorios

	<u>Fórmula</u>	
	1-(1-adamantil)-2-carboxiazetidina	8 mg
20	Aceite de teobroma, calidad farmacéutica, c.s.p.	2 g

Método de preparación

Se prepara una lechada de la 1-(1-adamantil)-2-carboxiazetidina y una porción del aceite de teobroma fundido, y se agrega entonces el resto del aceite de teobroma. Mientras se la mantiene uniforme, se vierte



la mezcla fundida en moldes apropiadamente preparados y se deja enfriar.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el 17 de Noviembre de 1970, bajo el Nº 90.474 y Suiza, el 11 de Noviembre de 1971, nº 16525/71, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

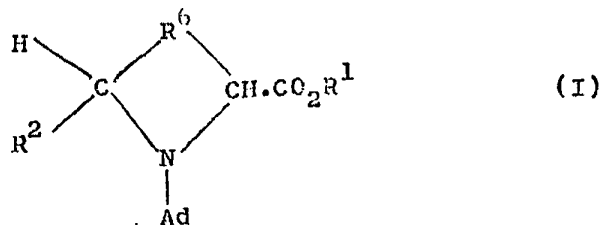
REIVINDICACIONES

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:

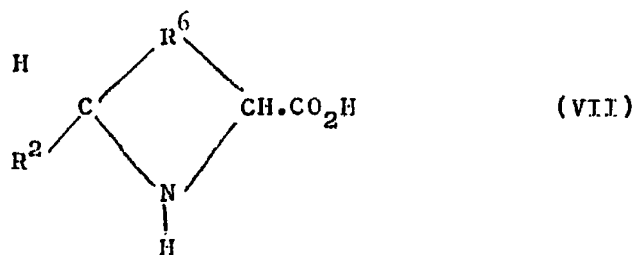
1.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos N-adamantil-2-carboxi-1-azacíclicos, que tienen la fórmula general:

25





en donde Ad representa un grupo 1-adamantilo; R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o hidróxi alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono; R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o hidroxialquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono; R^6 junto con los otros miembros del anillo, forma un anillo aziridina o representa el resto $-(CHR^3)_n-$, siendo n un entero de 1 a 5, y siendo cada R^3 , independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o hidroxialquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono o un grupo CR^4 , en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o hidroxialquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono o un grupo alcanilo que tiene 1 a 7 átomos de carbono; en donde, en el resto $-(CHR^3)_n-$, cuando n es mayor que 1, los grupos vecinos R^3 no son, ambos, CR^4 , y puede estar presente, cuando menos, una doble unión cis, entre aquellos átomos de carbono que son parte del anillo azacíclico y que llevan un grupo R^3 diferente de CR^4 ; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; caracterizado en que un compuesto de la fórmula (VII)



5 en donde R² y R⁶ son como se definió anteriormente; o una sal o éster del mismo, en el grupo carboxilo, se so mete a condensación con un compuesto de la fórmula (VIII)



10 en donde Ad es como se definió anteriormente y X repre-
 10 senta un grupo de éster orgánico o inorgánico reactivo; y el compuesto así obtenido de la fórmula (I), es sepa-
 rado como tal, siendo R¹ hidrógeno o un grupo éster, o es separado en la forma de una sal farmacéuticamente
 aceptable.

15 2a.- Procedimiento según la reivindicación
 la, caracterizado porque X representa un grupo hidrocar-
 buro sulfoniloxi, o un átomo de cloro, yodo o bromo.

20 3a.- Procedimiento según la reivindicación
 la ó la 2a, para preparación de compuestos de la fórmu-
 la (I), en donde R¹ es hidrógeno, o de sales de los mis-
 mos, caracterizado porque se condensa un éster de un com-
 puesto de la fórmula (VII) con un compuesto de la fórmu-
 la (VIII), y el éster del ácido carboxílico N-(1-adaman-
 25 til)-azacíclico así obtenido se convierte en el ácido o
 en una sal del mismo.



4a.- Procedimiento según la reivindicación
3a caracterizado porque se usa un éster de metilo o etilo de un compuesto de la fórmula (VII), y la conversión del éster de metilo o etilo del ácido carboxílico N-(1-adamantil)-azacíclico, en el ácido o una sal del mismo, se efectúa por hidrólisis.

5a.- Procedimiento según la reivindicación
3a, caracterizado porque se usa un éster de bencilo de un compuesto de la fórmula (VII), y la conversión del éster de bencilo del ácido carboxílico N-(1-adamantil)-azacíclico, en el ácido, se efectúa por hidrogenación.

6a.- Procedimiento según la reivindicación
3a, caracterizado porque se usa un éster de bencilo, de bencilo sustituido, o de 2,4-dinitrobencenosulfenilo, de un compuesto de la fórmula (VII) y la conversión del éster de bencilo, de bencilo sustituido o de 2,4-dinitrobencenosulfenilo del ácido carboxílico N-(1-adamantil)-azacíclico, en el ácido, se efectúa por fotólisis.

7a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1a a 6a, caracterizado porque un éster de un compuesto de la fórmula (VII), en donde R^2 es hidrógeno y R^6 es metileno, se condensa con un compuesto de la fórmula (VIII) y el éster del ácido carboxílico 1-(1-adamantil)-2-azetidina, así obtenido, se convierte en el ácido libre.



8a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1a a 6a, caracterizado porque un éster de un compuesto de la fórmula (VII), en donde R^2 es hidrógeno y R^6 es trimetileno, se condensa con un compuesto de la fórmula (VIII) y el éster del ácido 1-(1-adamantil)-2-pipecólico, así obtenido, se convierte en el ácido libre.

9a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS N-ADAMANTIL-2-CARBOXI-1-AZACICLICOS"

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

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

Madrid,

P. A.

30 ENE. 1974

Oficina Española de Patentes
Madrid