



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21 424.608	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
4335/73	26 de marzo de 1.973	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE TROPANO

71 SOLICITANTE (S)
SANDOZ, A.G., entidad suiza.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)
Fulvio Gadiant

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO

PATENTE DE INVENCION
Case 100-3960
3700/RA/HP.

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE
TROPANO.

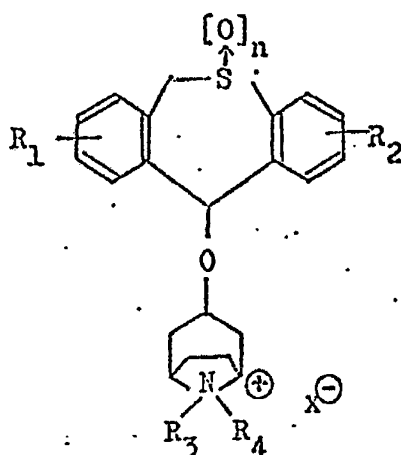
=====

Solicitante: SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

=====

La presente invención se relaciona con
un procedimiento para preparar nuevos derivados de tropa-
no.

De acuerdo con la invención se propor-
cionan nuevos compuestos de fórmula I,



I

en donde R₁ y R₂, independientemente, son hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior o alcoxi inferior,

R₃ y R₄, independientemente, son alquilo inferior,

n es 0, 1 ó 2, y

X⁻ es el anión de un ácido formador de sal, farmacéuticamente aceptable.

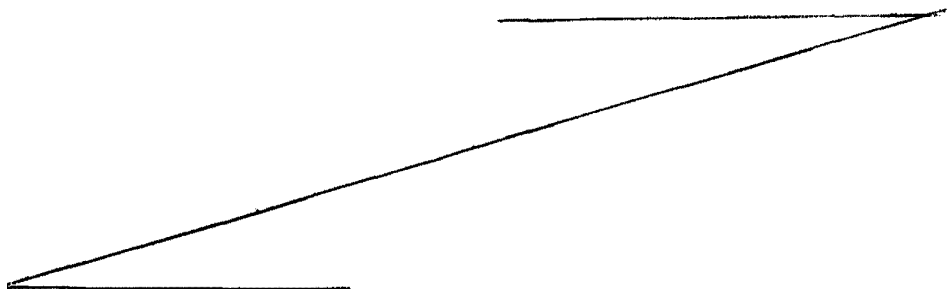
5

Halógeno preferentemente significa flúor, cloro o bromo; el grupo alquilo o alcoxi inferior, p.ej. representado por R₁ o R₂, preferentemente tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

10

El radical alquilo inferior representado por el símbolo R₃ o R₄ puede ser, p.ej., un radical alquilo de hasta 4 átomos de carbono; uno de los radicales R₃ y R₄ preferentemente es metilo, el radical restante es etilo, isopropilo, n-butilo, y especialmente metilo o

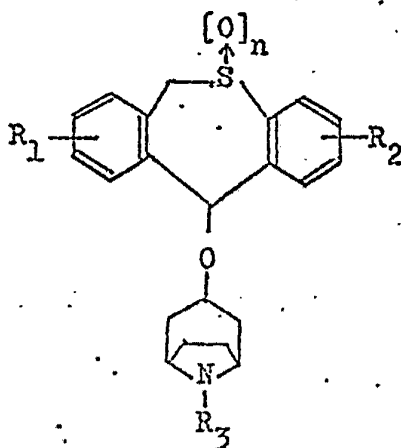
15



n-propilo.

Además, de acuerdo con la invención puede obtenerse un compuesto de fórmula I mediante un procedimiento caracterizado porque se alquila un compuesto de fórmula II,

5



II

en donde R_1 , R_2 , R_3 y n tienen los significados arriba indicados,

con un compuesto de fórmula III,



III

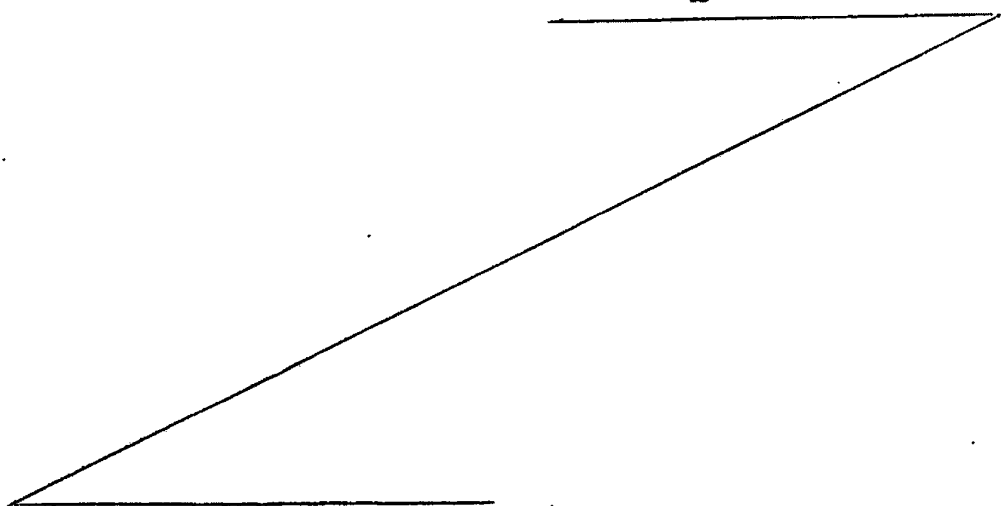
en donde R_4 tiene el significado arriba indicado, y

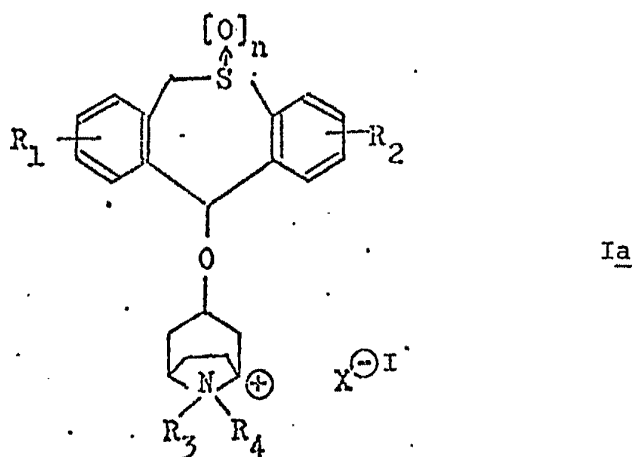
10

X^I es cloro, bromo, yodo o

alquilo inferior- SO_4 ,

y, si se desea, se efectúa un intercambio de aniones en el compuesto resultante de fórmula Ia,



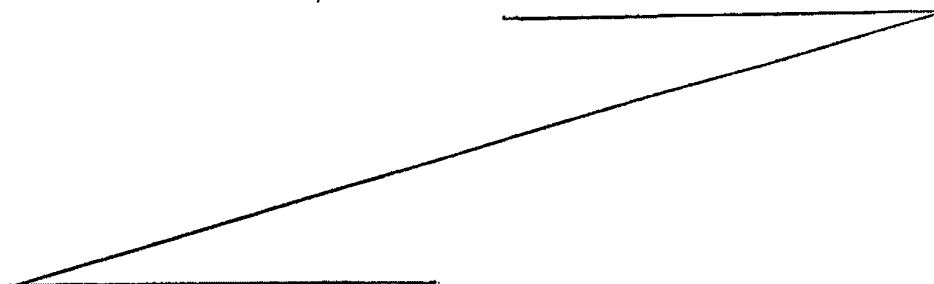


en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n y X^I tienen los significados arriba indicados, para producir un compuesto de fórmula I.

5 La alquilación para la producción de compuestos de fórmula Ia puede efectuarse, p.ej., como sigue:

10 Un compuesto de fórmula II, un derivado de 6,11-dihidrodibenzo[b,e]tiepina con un radical nortropan-3 α -ol o nortropan-3 β -ol, o el compuesto correspondiente oxidado en el átomo de azufre en la posición 5, puede disolverse en un disolvente orgánico inerte, y a esta solución puede añadirse por gotas el compuesto correspondiente de fórmula III, disuelto en el mismo disolvente.

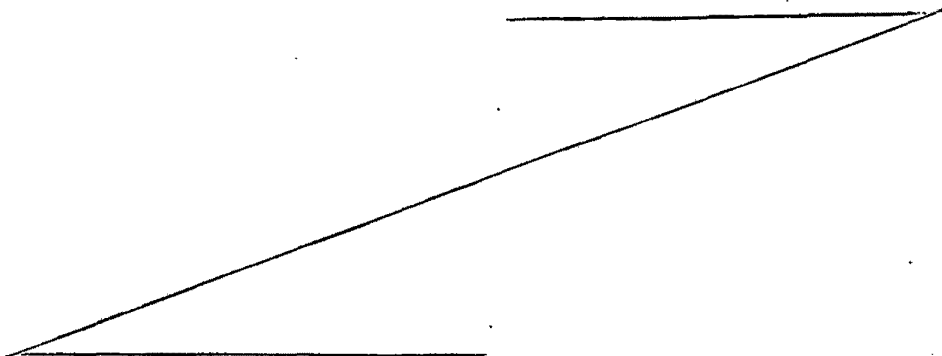
15 La temperatura para la reacción con el agente de alquilación R_4-X^I preferentemente es desde aprox. 0° hasta 150°C. La reacción se efectúa preferentemente



en un alcohol inferior, p.ej. etanol, o acetona, convenientemente a la temperatura de ebullición. Alternativamente es posible efectuar la reacción en ausencia de un disolvente, en un exceso de agente de alquilación, preferentemente a una temperatura elevada.

Es evidente que cuando R_3 difiere de R_4 , el compuesto resultante de fórmula I puede existir en dos formas isoméricas debido a la presencia de un átomo de nitrógeno nortropanílico substituido asimétricamente.

En la química de los tropanos se cree que el radical electrofílico R_4 atacaría al núcleo de tropano del compuesto de fórmula II de un modo substancialmente estereoespecífico, a lo largo de una vía ecuatorial (o axial). En consecuencia, mediante el intercambio de R_3 y R_4 , p.ej. metilo y propilo, en los materiales iniciales de fórmulas II y III, pueden obtenerse formas isoméricas diferentes del compuesto de fórmula I. Por lo general, la introducción de un radical R_4 que es menos voluminoso, p.ej. metilo, que el radical R_3 , p.ej. un radical que no sea metilo, presente en el compuesto de fórmula II, es más fácil que la introducción de un radical R_4 que es más voluminoso que el radical R_3 presente en el compuesto de fórmula II. Con fines de simplificación se hace referencia a los productos de la introducción citada en primer lugar como serie A y a



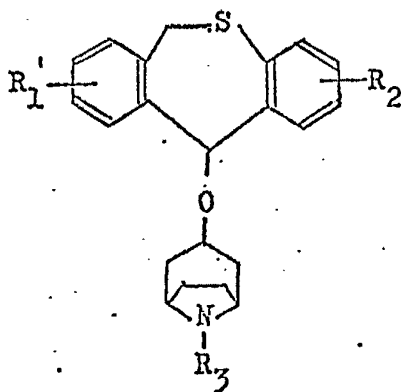
los productos de la introducción citada en último lugar como serie B.

La elaboración posterior se efectúa de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo, puede diluirse la solución de la reacción con un disolvente adecuado, con lo cual cristaliza el compuesto de fórmula Ia al enfriar.

Si se desea, el anión $X^{\ominus I}$ en el compuesto resultante de fórmula Ia puede intercambiarse por otro anión X^{\ominus} , p.ej. de un ácido inorgánico u orgánico débil, en forma conocida de acuerdo con los principios de una reacción doble.

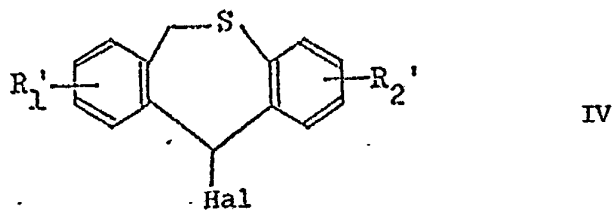
Los compuestos de fórmula II, en donde R_1 y R_2 son hidrógeno, son conocidos.

Los compuestos de fórmula IIa,



en donde R_1 y R_2 son hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior o alcoxi inferior,

con la condición de que cuando una de
 R_1' y R_2' es hidrógeno, el otro símbolo
de R_1' y R_2' no sea hidrógeno, y
 R_3 tiene el significado arriba indicado,
5 pueden obtenerse, p.ej., mediante reacción de un com-
puesto de fórmula IV,



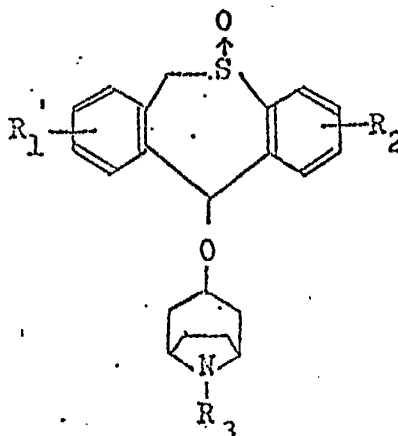
en donde R_1' y R_2' tienen los significados
arriba indicados, y
Hal es cloro, bromo o yodo,
10 con un compuesto de fórmula V,



en donde R_3 tiene el significado arriba indicado,
en un disolvente orgánico inerte, p.ej. un hidrocarburo
aromático tal como benceno o xileno, preferentemente a
una temperatura elevada, p.ej. a la temperatura de
15 ebullición de la mezcla de la reacción.

La producción de compuestos de fórmula II oxidados en el átomo de azufre en la posición 5 y con núcleos fenílicos substituidos, puede efectuarse con agentes de oxidación adecuados, usando la cantidad correspondiente al grado de oxidación deseado. Por ejemplo, los compuestos oxidados pueden obtenerse mediante

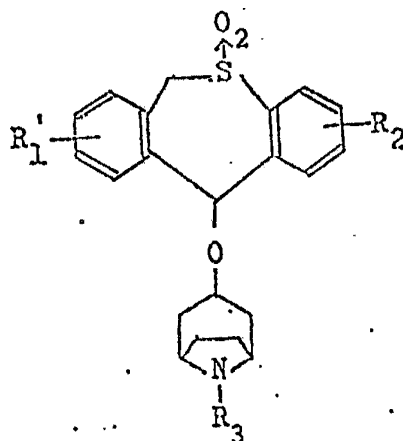
- a) reacción de un compuesto de fórmula IIa en una solución neutra o débilmente ácida con una sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo del ácido peryódico, o con la cantidad estequiométrica de un perácido orgánico, o con la cantidad estequiométrica de peróxido de hidrógeno, para obtener un compuesto de fórmula IIb,



IIb

en donde R₁, R₂ y R₃ tienen los significados arriba indicados, o

b) oxidación de un compuesto de fórmula IIa o IIb en solución ácida con peróxido de hidrógeno o un perácido orgánico, para obtener un compuesto de fórmula IIc,

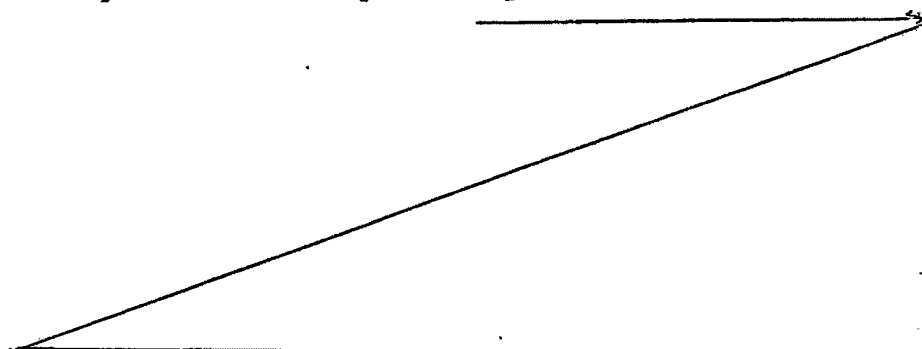


IIc

5 en donde R₁¹, R₂¹ y R₃ tienen los significados arriba indicados.

La oxidación de acuerdo con la variante a) del procedimiento se efectúa preferentemente a una temperatura baja, especialmente entre 0° y 50°C, y facultativa-
10 mente en un disolvente inerte, p.ej. ácido acético o acetona.

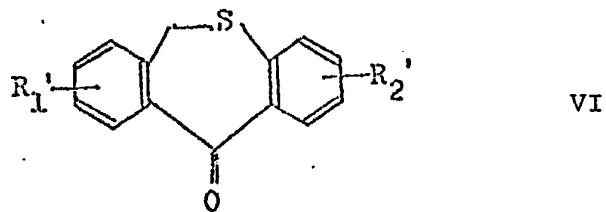
La oxidación de acuerdo con la variante b) del procedimiento se efectúa preferentemente con un exceso de peróxido de hidrógeno o un perácido orgánico
15 y en un disolvente inerte, p.ej. ácido acético o acetona, a una temperatura elevada, preferentemente a una temperatura entre aprox. 50 y 150°C.



Los compuestos usados conservan sus configuraciones estéricas al ser oxidados de acuerdo con las variantes a) y b) del procedimiento.

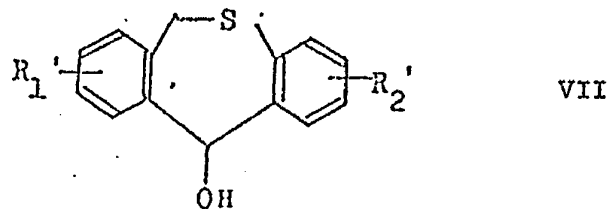
Si se desea, la oxidación del átomo de azufre puede efectuarse alternativamente a continuación de la reacción de alquilación en el átomo de nitrógeno.

Los compuestos de fórmula IV pueden producirse, p.ej., reduciendo un compuesto de fórmula VI,



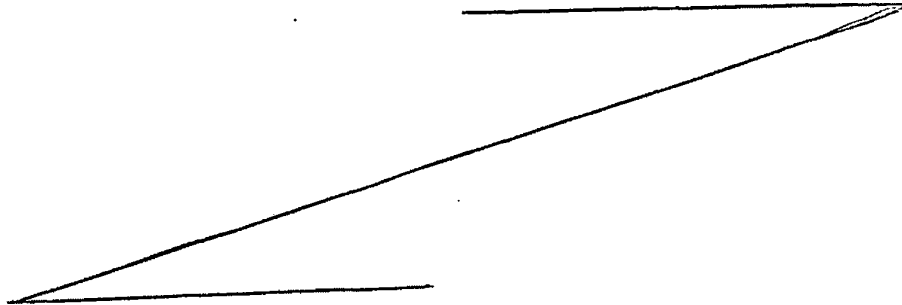
en donde R_1' y R_2' tienen los significados arriba indicados,

preferentemente con borohidruro de sodio, p.ej. a 20 a 70°C, disolviendo el compuesto resultante de fórmula VII,



en donde R_1' y R_2' tienen los significados arriba indicados,

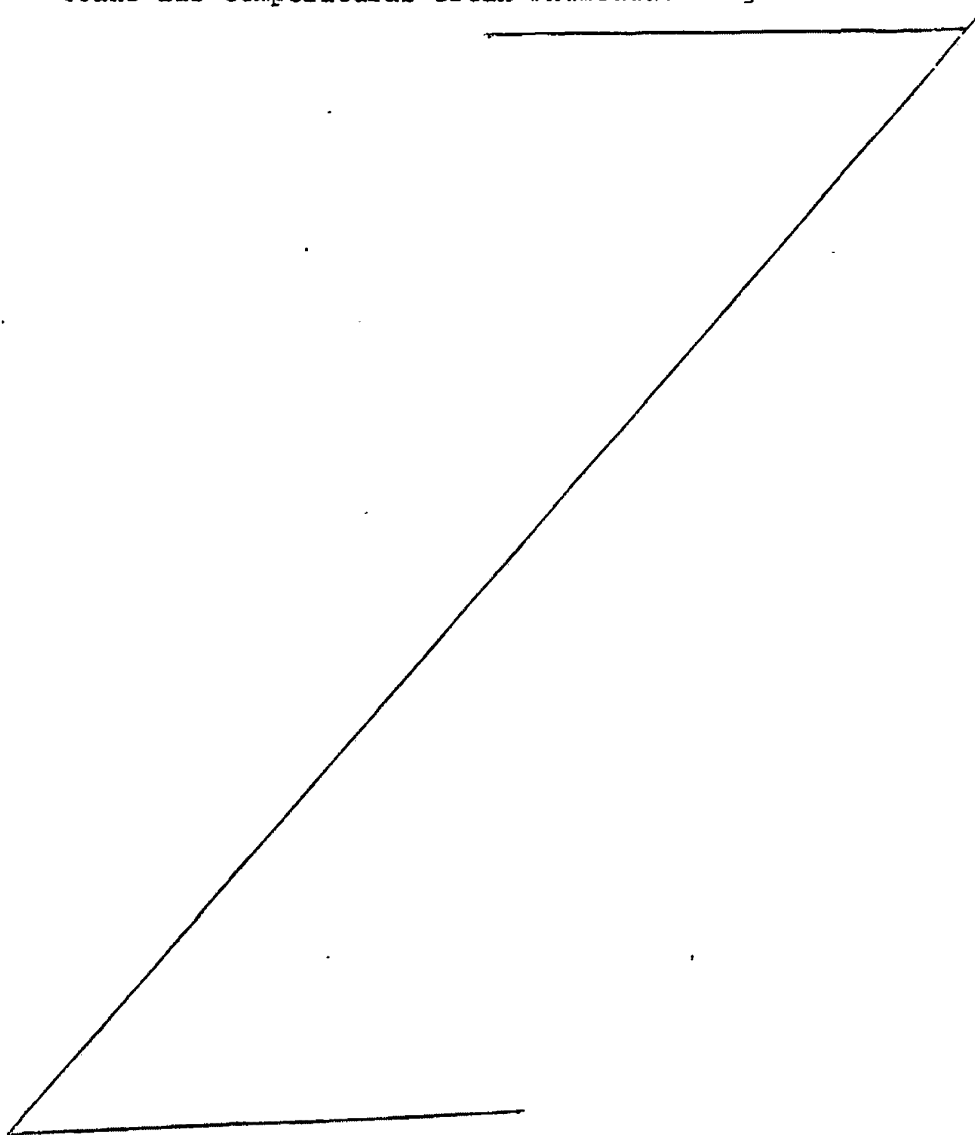
en un disolvente anhidro adecuado, preferentemente un hidrocarburo aromático tal como benceno, y pasando



cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno a través de la solución.

En cuanto no se describa la producción de los materiales iniciales, estos son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos conocidos, o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

En los siguientes Ejemplos no limitativos, todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius.



EJEMPLO 1: Metoyoduro de 6,11-dihidro-11-(3 α -tropaniloxi)dibenzo[b,e]tiepina

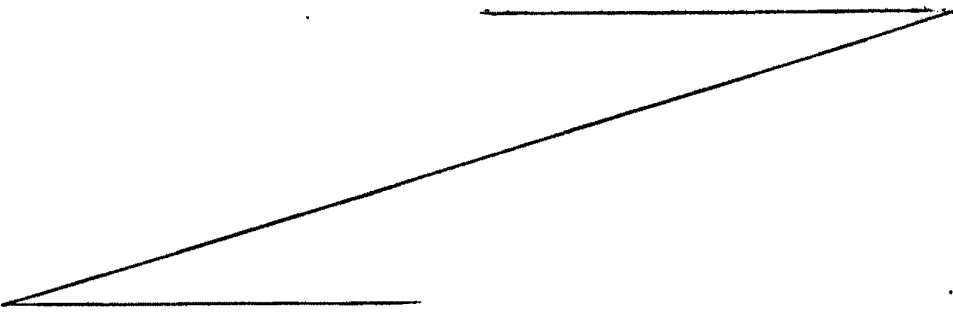
Una solución de 12,7 g de yoduro de metilo en 90 cc de etanol se añade por gotas a una solución de
5 21 g de 6,11-dihidro-11-(3 α -tropaniloxi)dibenzo[b,e]-
tiepina en 150 cc de etanol. La mezcla de la reacción se calienta al reflujo durante una hora y media, luego se diluye con 100 cc de metanol mientras está caliente, con lo cual cristaliza el compuesto del título al en-
10 friar. P.F. 170-200° (descomp.).

EJEMPLO 2: Metobromuro de 6,11-dihidro-11-(3 α -tropaniloxi)dibenzo[b,e]tiepina

El compuesto del título se obtiene mediante reacción de 6,11-dihidro-11-(3 α -tropaniloxi)dibenzo[b,e]-
15 tiepina con la cantidad correspondiente de bromuro de metilo en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. P.F. 218-223°.

EJEMPLO 3: Metoyoduro de 6,11-dihidro-11-(3 α -tropaniloxi)dibenzo[b,e]tiepina-5-óxido

20 El compuesto del título se obtiene mediante reacción de 6,11-dihidro-11-(3 α -tropaniloxi)dibenzo[b,e]-
tiepina-5-óxido con yoduro de metilo en forma análoga a



la descrita en el Ejemplo 1. P.F. 270-275°.

EJEMPLO 4: Metoyoduro de 6,11-dihidro-11-(3 α -tropaniloxi)dibenzo[b,e]tiepina-5,5-dióxido

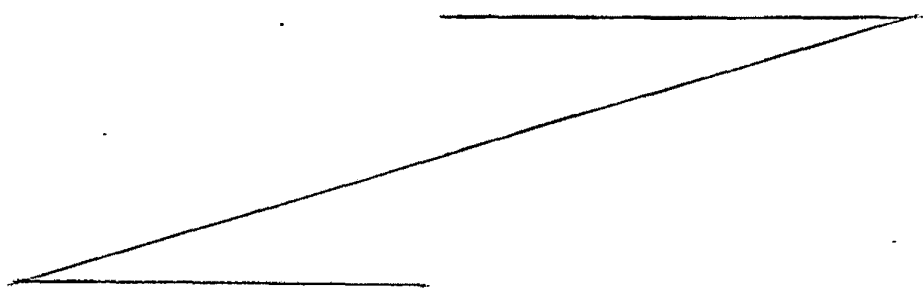
5 El compuesto del título se obtiene mediante reacción de 6,11-dihidro-11-(3 α -tropaniloxi)dibenzo[b,e]tiepina-5,5-dióxido con yoduro de metilo en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. P.F. 335-340° (descomp.).

EJEMPLO 5: Metobromuro de 6,11-dihidro-11-(3 α -tropaniloxi)dibenzo[b,e]tiepina-5,5-dióxido

10 El compuesto del título se obtiene mediante reacción de 6,11-dihidro-11-(3 α -tropaniloxi)dibenzo[b,e]tiepina-5,5-dióxido con la cantidad correspondiente de bromuro de metilo en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. P.F. 335-340° (descomp.).

15 EJEMPLO 6: Metobromuro de 6,11-dihidro-11-(3 α -tropaniloxi)dibenzo[b,e]tiepina-5-óxido

20 Una solución de 8,5 g de bromuro de metilo en 70 cc de etanol se añade por gotas a una solución de 21,7 g de 6,11-dihidro-11-(3 α -tropaniloxi)dibenzo[b,e]tiepina-5-óxido en 150 cc de etanol. La mezcla de la reacción se deja luego reposar a temperatura ambiente



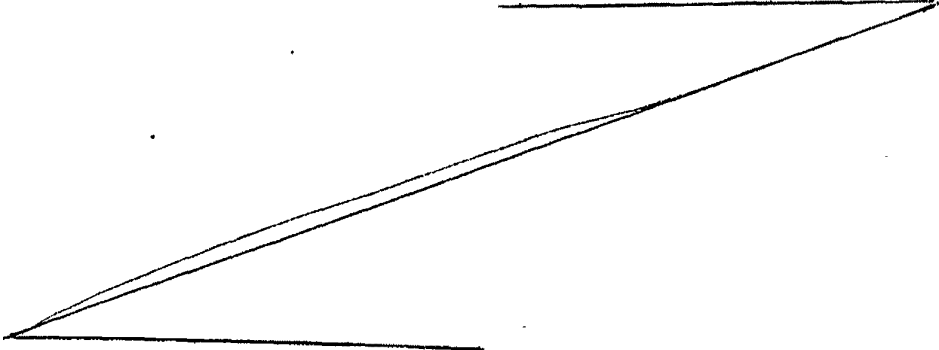
durante 18 horas. Después de concentrar la solución etanólica, se efectúa la elaboración posterior recogiendo el residuo aceitoso en acetona, con lo cual cristaliza el compuesto del título. P.F. 195-198°.

5 EJEMPLO 7: Metobromuro de 11-(8-etil-3 α -nortropaniloxi)-6,11-dihidrodibenzo[b,e]tiepina

13 g de una solución al 40 % de bromuro de metilo en etanol se añaden a una solución de 4 g de 11-(8-etil-3 α -nortropaniloxi)-6,11-dihidrodibenzo[b,e]tiepina en 30 cc de etanol y la mezcla de la reacción se deja reposar en un refrigerador a 2° durante 48 horas. La mezcla de la reacción se concentra luego completamente a presión reducida y el residuo se recoge en acetona, con lo cual cristaliza el compuesto del título. P.F. 160°.

EJEMPLO 8: Metobromuro de 6,11-dihidro-11-(8-n-propil-3 α -nortropaniloxi)dibenzo[b,e]tiepina isómero de la serie A

El compuesto del título se obtiene a partir de 6,11-dihidro-11-(8-n-propil-3 α -nortropaniloxi)-dibenzo[b,e]tiepina en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 7. P.F. 205-206° (de acetona).



EJEMPLO 9: Metobromuro de 6,11-dihidro-11-(8-isopropil-3 α -notropaniloxi)dibenzo[b,e]-tiepina

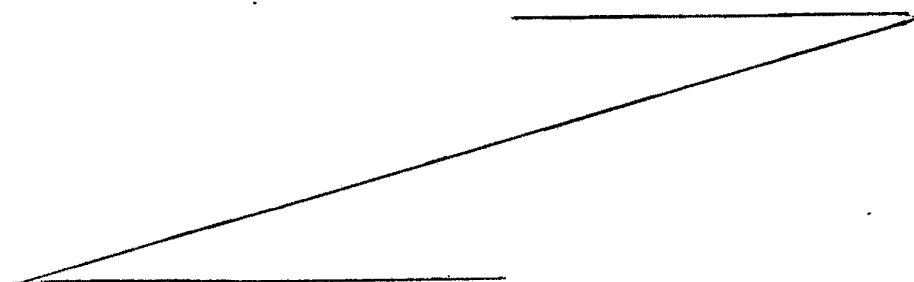
El compuesto del título se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 7, a partir de 6,11-dihidro-11-(8-isopropil-3 α -notropaniloxi)-dibenzo[b,e]tiepina después de dejar reposar durante 72 horas con una solución de bromuro de metilo en etanol a 2 a 4°. P.F. 258-260° (de etanol/éter).

EJEMPLO 10: Metobromuro de 2-cloro-6,11-dihidro-11-(3 α -tropaniloxi)dibenzo[b,e]tiepina

El compuesto del título se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 9, a partir de 2-cloro-6,11-dihidro-11-(3 α -tropaniloxi)dibenzo[b,e]tiepina. P.F. 190-192° (de acetona).

La 2-cloro-6,11-dihidro-11-(3 α -tropaniloxi)dibenzo[b,e]tiepina, usada como material inicial, puede producirse, por ejemplo, como sigue:

a) Una mezcla de 26 g de 2-cloro-6,11-dihidro-11-(3 α -tropaniloxi)dibenzo[b,e]tiepina y 7,6 g de borohidruro de sodio en 250 cc de etanol se agita durante una hora y media a 65° y a continuación durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se



vierte luego sobre un litro de agua, se extrae con cloroformo, los extractos de cloroformo se lavan con agua y se secan con sulfato de sodio. Después de concentrar la fase de cloroformo, se diluye con éter, con lo cual cristaliza 2-cloro-6,11-dihidro-

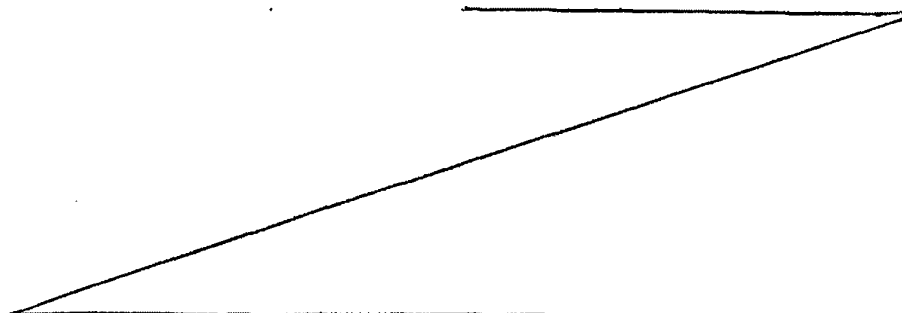
5 dibenzo[b,e]tiopin-11-ol. P.F. 160-162°.

b) Se pasa gas de cloruro de hidrógeno a través de 8 g de 2-cloro-6,11-dihidrodibenzo[b,e]tiopin-11-ol en 60 cc de benceno absoluto durante 10 minutos con enfriamiento. A continuación se añaden 3,7 g de cloruro de calcio, se filtra después de 5 minutos y el disolvente se separa a presión reducida. El residuo se disuelve en 50 cc de xileno absoluto y se añade por gotas a una solución hirviente de 4,3 g de tropina en 40 cc de xileno absoluto. La mezcla de la reacción se calienta luego al reflujo durante una hora, se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con 50 cc de éter y se extrae con ácido clorhídrico 2 normal. Después de lavar el extracto ácido con éter, se alcaliniza con una solución de sosa cáustica mientras se enfría, y la fase acuosa se extrae con éter. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa, con lo cual se obtiene 2-cloro-6,11-

10

15

20



dihidro-11-(3 α -tropaniloxi)dibenzo[b,e]tiepina en forma de aceite que se usa para la etapa siguiente sin mayor purificación.

5 Valor R_f 0,7 (adsorbente: gel de sílice; eluyente: cloroformo/etanol/amoniaco conc. 90:10:2).

EJEMPLO 11: Metobromuro de 6,11-dihidro-2-metoxi-11-(3 α -tropaniloxi)dibenzo[b,e]tiepina

Se añaden 5,2 g de bromuro de metilo a una solución de 4 g de 6,11-dihidro-2-metoxi-11-(3 α -
10 tropaniloxi)dibenzo[b,e]tiepina en 50 cc de etanol y la mezcla de la reacción se deja reposar en un refrigerador durante 16 horas. La mezcla de la reacción se concentra luego completamente a presión reducida y el residuo se disuelve en 30 cc de etanol, con lo cual cristaliza el compuesto del título. P.F. 175-177°.
15

La 6,11-dihidro-2-metoxi-11-(3 α -tropaniloxi)dibenzo[b,e]tiepina, usada como material inicial, puede producirse, por ejemplo, como sigue:

a) 6,11-dihidro-2-metoxi-dibenzo[b,e]tiepin-11-ol
20 se produce a partir de 6,11-dihidro-2-metoxi-dibenzo[b,e]tiepin-11-ona y borohidruro de sodio en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 10,

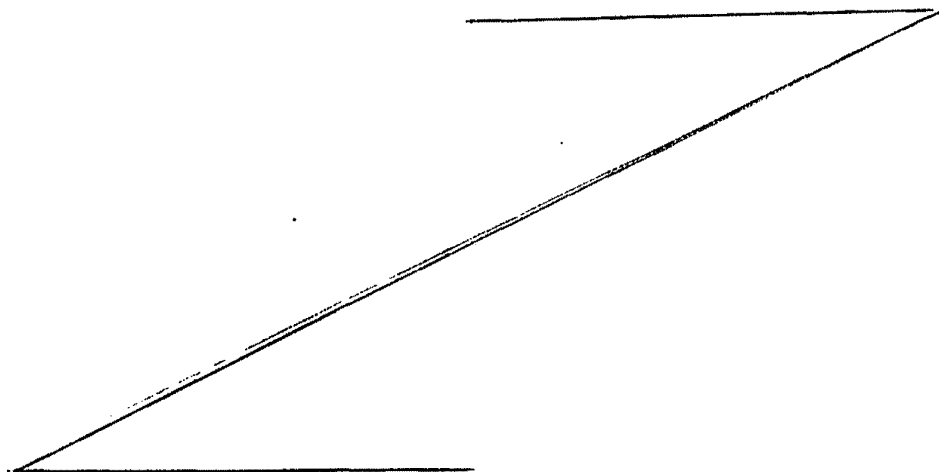
etapa a). P.F. 142-144° (de éter/pentano).

b) 6,11-dihidro-2-metoxi-dibenzo[b,e]tiepin-11-ol
se activa y se reacciona con tropina en forma
análoga a la descrita en el Ejemplo 10, etapa b),
5 con lo cual se obtiene 6,11-dihidro-2-metoxi-11-
(3 α -tropaniloxi)dibenzo[b,e]tiepina en forma de
aceite que se usa en la etapa siguiente sin mayor
purificación.

10 Valor R_f 0,65 (adsorbente: gel de sílice; eluyente:
cloroformo/etanol/amoníaco conc. 90:10:2).

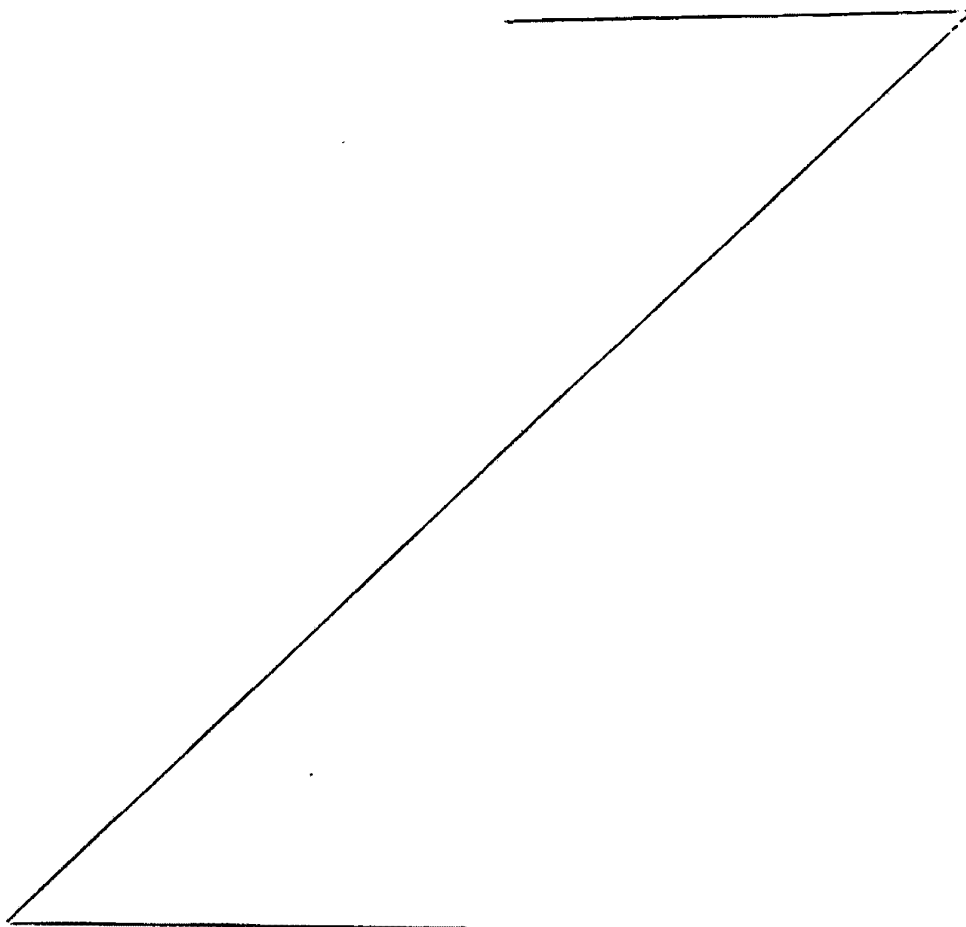
EJEMPLO 12: Metobromuro de 6,11-dihidro-11-(8-n-propil-
3 α -nortropaniloxi)dibenzo[b,e]tiepina ,
isómero de la serie B

7 g de 6,11-dihidro-11-(3 α -tropaniloxi)dibenzo-
15 [b,e]tiepina se disuelven en 25 cc de bromuro de
n-propilo y la solución se calienta en un baño de aceite
a 90° durante 12 horas. Después de enfriar, el precipi-
tado cristalino se separa mediante filtración, se lava
bien con éter y se seca. Se obtiene el compuesto del
20 título con un P.F. de 160°.



EJEMPLO 13: Metobromuro de 11-(8-n-butil-3 α -nortropaniloxi)-6,11-dihidrodibenzo[b,e]-tiepina

12 g de una solución al 40 % de bromuro de metilo en etanol se añaden a una solución de 3,7 g de 11-(8-n-butil-3 α -nortropaniloxi)-6,11-dihidrodibenzo[b,e]tiepina en 40 cc de etanol y la mezcla de la reacción se deja reposar en un refrigerador a 2° durante 72 horas. La mezcla de la reacción se concentra luego completamente a presión reducida y el residuo se recoge en acetato de etilo, con lo cual cristaliza el compuesto del título. P.F. 140°.

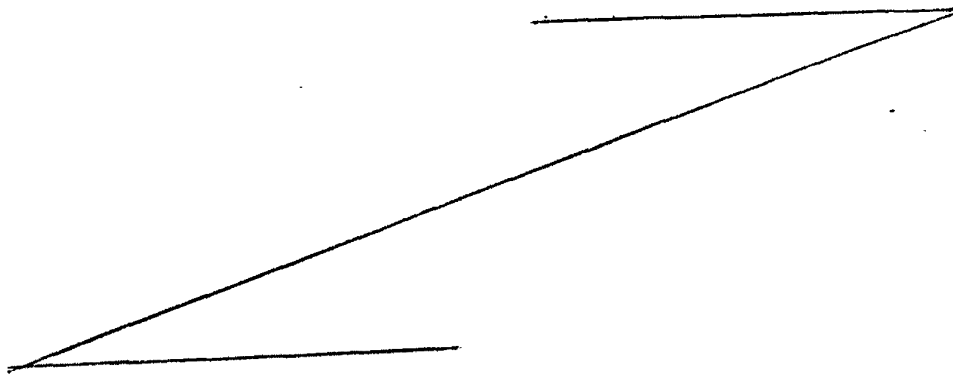


Los compuestos de fórmula I exhiben actividad farmacológica. Los compuestos exhiben particularmente una actividad broncospasmolítica demostrada en los ensayos usuales, p.ej. en el ensayo de Konzett-Rössler, por una inhibición de los broncospasmos inducidos por la histamina y la acetilcolina en gatos y por acetilcolina en conejillos de indias conscientes.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes broncospasmolíticos. Para este uso una dosificación diaria indicada es de aprox. 1 a aprox. 5 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de dosis única que contiene de aprox. 0,3 a aprox. 2,5 mg, o en forma de preparación de acción prolongada.

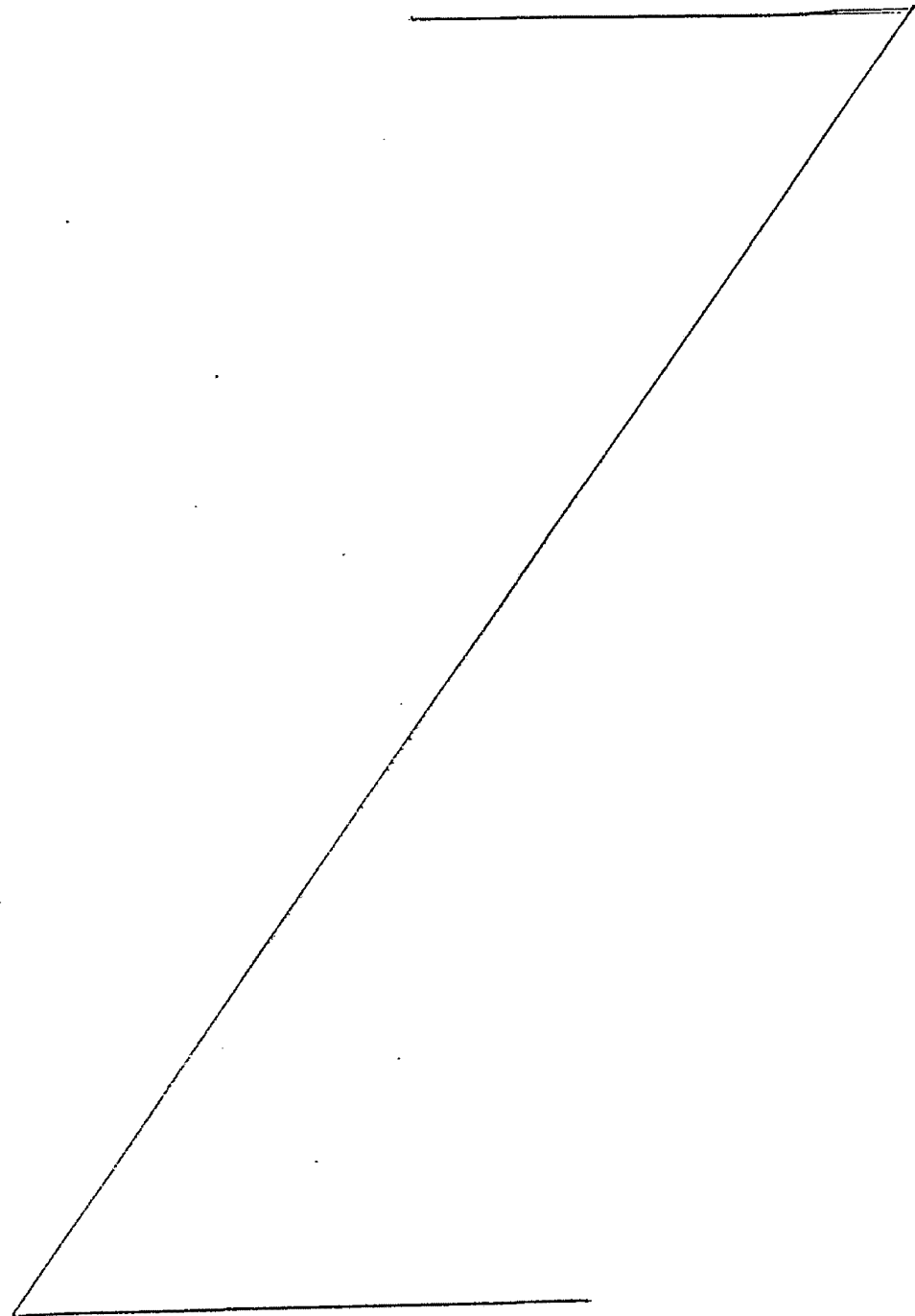
La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico. Tales composiciones pueden presentarse, p.ej., en forma de una solución para inhalación como pulverización, o una tableta para aplicación oral.

Se ha encontrado que los compuestos siguientes son especialmente eficaces: metoyoduro de 6,11-dihidro-11-(3 α -tropaniloxi)dibenzo[b,e]tiepina y metobromuro de 6,11-dihidro-11-(8-n-propil-3 α -nortropaniloxi)dibenzo[b,e]tiepina, metobromuro de 6,11-dihidro-11-



(3 α -tropaniloxi)dibenzo[b,e]tiepina, el derivado
2-cloro o 2-metoxi del mismo, y los derivados corres-
pondientes de 11-(8-etil-3 α -nortropaniloxi),
11-(8-isopropil-3 α -nortropaniloxi) y 11-(8-n-butil-
3 α -nortropaniloxi).

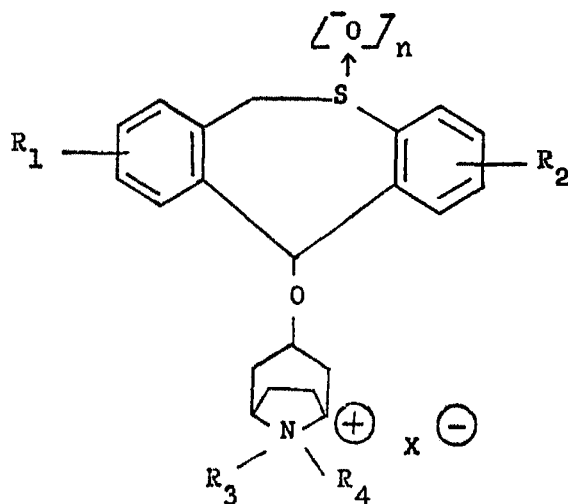
5



N O T A .-

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza, nº 4335/73, de fecha de 26 de marzo de 1973, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE TROPANO; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la producción de derivados de tropano, de fórmula I,

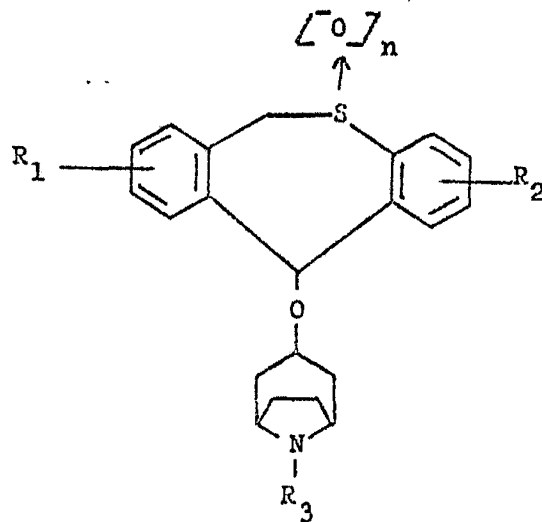


I

en donde R_1 y R_2 , independientemente, son hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior o alcoxi inferior, R_3 y R_4 , independientemente, son alquilo inferior,

R₁

n es 0, 1 ó 2, y X^{\ominus} es el anión de un ácido formador de sal, farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque se alquila un compuesto de fórmula II,

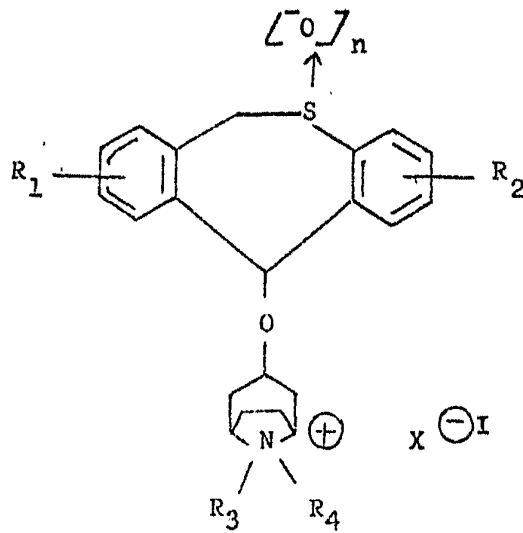


en donde R_1 , R_2 , R_3 y n tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de fórmula III,



en donde R_4 tiene el significado arriba indicado, y X^I es cloro, bromo, yodo o alquilo inferior- SO_4 , preferentemente a una temperatura desde 0° hasta 150° , convenientemente en un disolvente orgánico inerte, y, si se desea, se efectúa un intercambio de aniones en el compuesto resultante de fórmula Ia

1207



en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n y X^I tienen los significados arriba indicados, para producir un compuesto de fórmula I.

2a.- Procedimiento para la producción de derivados de tropano; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria e ilustrado.

Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 MAR. 1976

SANDOZ A.G.