

ESPAÑA

453162

(19) ES	(11) NÚMERO	(10) A 1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	10-11-76	

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.392

Code: 885

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 48453	(32) FECHA 11-11-75	(33) PAIS Israel
---	----------------------------	-------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//AG1K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(64) TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS"
--

(71) SOLICITANTE (S) MUNDIPHARMA AG
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE St. Alban-Vorstadt 94, Postfach, CH-4006 Basilea, Suiza
--

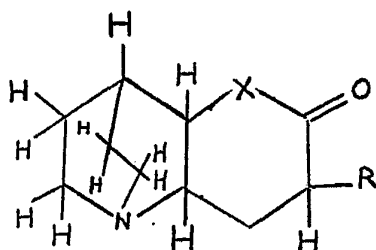
(72) INVENTOR (ES) Sasson Cohen y Abraham Fisher

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

1 El presente invento se refiere a nuevos compues-
tos de la fórmula general

5



I

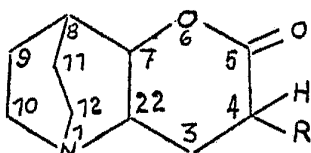
10 en la que X representa oxígeno y R representa alcohol, --
iscoalcoholo, aralcoholo, cicloalcoholo, arilo, arilo susti-
tuido; o

X representa CH_2 y R representa alcohol o fenilo o fenilo
sustituido; y a sus sales fisiológicamente aceptables.

15

Los compuestos antes definidos, en los que X re-
presenta =O comprenden el sistema quinuclidina-valerolacto-
na condensado, 6-oxa-1-azatriciclo (4.2.2.0^{2,7})-dodecan-5-
ona, los congéneres alcoholados de éstos y sales de tales
compuestos. Esto comprende varios estereoisómeros e isómeros
20 ópticamente activos de dichos compuestos y sales. Dichos -
compuestos tienen la fórmula general:

25

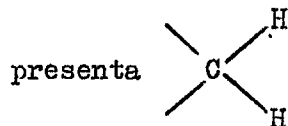


II

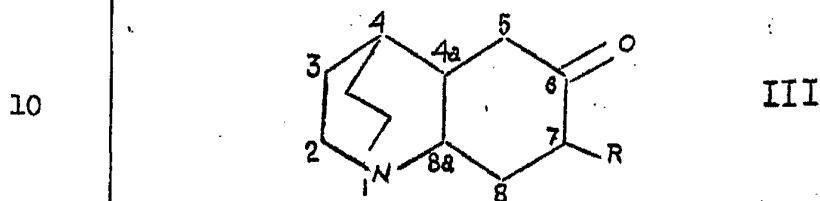
30

en la que R es como se ha definido antes.

1 Los compuestos antes definidos, en los que X re-



5 y en los que R representa fenilo o fenilo sustituido o al-
cohilo tienen la fórmula



15 en la que existe un enlace doble opcional en la posición -
4a-5 y R es alcoholo, fenilo o fenilo sustituido, siendo el
compuesto preferido aquel en el que R es etilo o fenilo.

El presente invento también se refiere a prepara-
ciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente acti-
vo un compuesto o sal como se ha definido antes.

20 El término "alcoholo" se refiere a grupos tales
como metilo, etilo, propilo, butilo; el término isoalcoholo
define grupos tales como isopropilo, isobutilo; cicloal-
coholo define grupos tales como ciclopentilo, ciclohexilo.
Los grupos arilo o heteroarilo representativos son fenilo
25 o tienilo; arilo sustituido designa grupos tales como clo-
rofenilo, metoxi fenilo, trifluorometilfenilo y amino-feni-
lo, o aminofenilo sustituido en N,N, en el que N,N- es - -
dialcoholo inferior.

30 El invento comprende sales de los compuestos an-
teriores, que son adecuadas para aplicación farmacéutica o

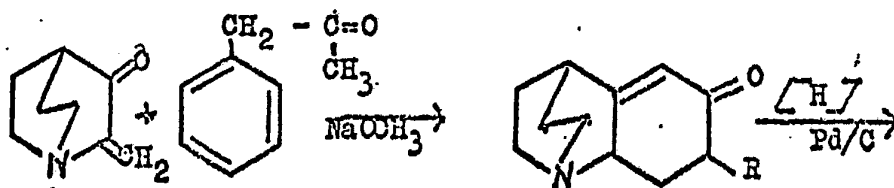
1 veterinaria, y también sales útiles en la purificación y -
 cristalización de los nuevos compuestos. Entre dichas sa--
 5 les pueden mencionarse los clorhidratos, sulfatos, metano-
 sulfatos y sales con ácidos orgánicos.

5 Entre los congéneres de N-alcohilo pueden mencio-
 narse compuestos de N-metilo, N-etilo, N-bencilo, especial-
 mente en forma de yoduros, bromuros o cloruros.

Los compuestos de partida útiles en la prepara-
 ción de los compuestos (II) del presente invento del tipo
 10 4-alcohol-6-oxa-1-azatriciclo-(4.2.2.0^{2,7})-dodecan-5-ona -
 son ésteres monosustituídos del ácido malónico, tales como
 el metilmalonato de dietilo, etilmalonato de dietilo, pro-
 pilmalonato de dietilo, isopropilmalonato de dietilo, n-bu-
 15 til-malónato de dietilo, bencilmalonato de dietilo y simi-
 lares. Los materiales de partida para la preparación de --
 compuestos del tipo 4-aril-6-oxa-1-azatriciclo-(4.2.2.0^{2,7})
 -dodecan-5-ona son los ésteres sustituidos en orto, meta y
 para del ácido fenilacético, tales como p-metilfenilaceta-
 to de etilo, m-metoxifenilacetato de etilo o fenilacetoni-
 20 trilos sustituidos tal como p-clorofenilacetnitrilo.

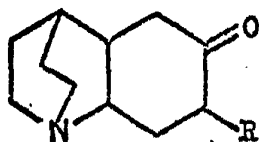
Los compuestos de la fórmula (III) se preparan -
 en dos etapas haciendo reaccionar 2-metilen-quinuclidin-3-
 -ona y metilbencilcetona seguido por reducciones catalíti-
 cas selectivas.

25



30

1

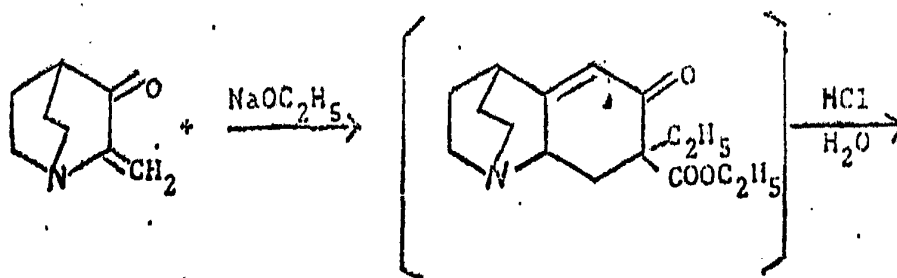


5

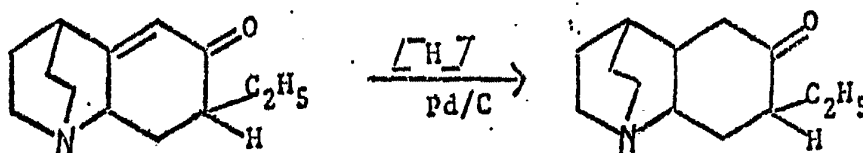
o en tres etapas, por condensación de 2-metilen-3-quinuclidinona con un acetoacetato de etilo sustituido, seguido -- por descarboxilación y reducción subsiguiente, como se representa en el esquema de reacción siguiente:

10

15



20



25

Los compuestos de acuerdo con el presente invento son valiosos como ingredientes activos en composiciones farmacéuticas. Son valiosos como medicamentos, en el tratamiento y en el alivio de las manifestaciones de las enfermedades de Parkinson; son estimulantes psicomotores de general eficacia, y como tales son de especial valor en geriatría. Los compuestos del presente invento pueden emplearse como medicamentos para enfermedades antimoimiento, son valiosos en --

30

1 oftalmología como midriáticos. Pueden emplearse en los tra-
tamientos para la abstención de fumar induciendo los efec-
tos exagerados del tabaco. Los compuestos del presente in-
veto son agentes eficaces para "despertarse", y como tal
5 pueden emplearse con barbituratos. Pueden emplearse para -
combatir el efecto de somnolencia de los antihistamínicos
y medicamentos similares.

Son también útiles en el tratamiento de hiperci-
nésis en niños, de narcolepsia, de depresión mental de ori-
10 gen orgánico y de la obesidad.

La dosificación es generalmente de aproximadamen-
te 10 mg hasta aproximadamente 100 mg para un adulto por -
día. Los medicamentos de acuerdo con el presente invento -
pueden administrarse en forma de inyección en un diluyente
15 o excipiente adecuado, los medicamentos pueden administrar-
se por vía oral, en forma de supositorios y por cualquier
forma convencional de aplicación, tal como infusión, etc.

Los compuestos del presente invento tienen un va-
lor especial cuando se emplean en combinación con antihis-
tamínicos para usarse durante un tiempo de días, puesto --
20 que la composición resultante está desprovista del efecto
de somnolencia de la persona así tratada.

Cuando se aplican para uso oftalmológico, los me-
dicamentos del presente invento se emplean ventajosamente
25 en un excipiente o tampón convencional. La concentración -
puede variarse de acuerdo con el efecto deseado, y serán -
generalmente de aproximadamente 2 a 10% en peso del ingre-
diente activo.

El presente invento se refiere también a composi-
30 ciones farmacéuticas y veterinarias que comprenden cual- -

1 quiera de los nuevos compuestos del invento, o combinaciones de cualquiera de ellos, como ingrediente activo.

5 El invento también se refiere a esteroisómeros e isómeros ópticos de los compuestos antes definidos, debiéndose dichos isómeros a la asimetría en los átomos de carbono en las posiciones 2, 4 y 7 como se ha definido antes en los respectivos compuestos (II), o en las posiciones 4a, 8a y 7 en los compuestos III.

10 DESCRIPCIÓN DE LA REALIZACIÓN PREFERIDA

Los siguientes ejemplos intentan ilustrar el presente invento y han de entenderse en un sentido no limitativo.

Ejemplo 1

15 Etóxido de sodio etanólico, preparado previamente a partir de 2,9 g de sodio metálico y 100 ml de etanol, se añadió a 50 g de metil-malonato de dietilo y la mezcla se llevó a reflujo durante 30 minutos y luego se enfrió a 5°C. Se añadió luego gota a gota y con agitación una solución de 20 39,4 g de 2-metilenquinuclidina-3-ona en 50 ml de etanol. Después de 16 horas, a la temperatura ambiente, se neutralizó la solución resultante con ácido acético y luego se sometió a evaporación a presión reducida. Se añadieron 100 ml de agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La evaporación de este disolvente dio (3-oxo-quinuclidina-2-il)-metil-25 -metilmalonato de dietilo, 72 g (81%), p. de f. 58,4° (en éter de petróleo).

30 Una solución de 72 g del compuesto anterior en 50 ml de etanol se trató a 5° y con agitación con una solución de 3,55 g de borohidruro de sodio en 600 ml de etanol. La

1 solución de borohidruro de sodio se añadió en pequeños in-
crementos durante un período de seis horas. Después de 20
horas, la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico con-
centrado, y luego se sometió a evaporación a presión redu-
5 cida. El residuo se recogió en 200 ml de agua y se extrajo
con cloroformo. La evaporación de este disolvente dejó 55
g de un residuo siruposo que consistía en el compuesto --
(3-hidroxiquinuclidina-2-il)-metil-metilmalonato de dieti-
lo; su sal de yoduro de metilo, preparada con yoduro de me-
10 tilo en acetona, tiene un p. de f. de 228,2°.

54,8 g del producto anterior se llevaron a refluj-
jo con 200 ml de ácido clorhídrico concentrado y 100 ml de
agua durante 20 horas. La evaporación parcial del disolven-
te y el enfriamiento indujo la cristalización de 8 g (18%)
15 del clorhidrato del ácido 2-(trans-3-hidroxiquinuclidin-2
-il)-metilpropanoico, que es un sub-producto; p. de f. --
268,8-269,4°. La concentración adicional de las aguas ma-
dres y el enfriamiento provocó la cristalización del clor-
hidrato de 4-metil-6-oxa-1-azatriciclo (4.2.2.0^{2,7})-dode-
20 can-5-ona deseado, 27,5 g (66%), p. de f. 267,2° con des-
composición.

Ejemplo 2

Se añadieron 49,2 g de fenilacetato de etilo a --
una solución de etóxido de sodio preparada previamente a --
25 partir de 2,9 g de sodio metálico y 100 ml de etanol. La --
mezcla se enfrió a 5° y luego se añadió gota a gota y con
agitación una solución de 39,4 g de 2-metilenquinuclidin --
-3-ona en 50 ml de etanol. Después de 16 horas a temperatu-
ra ambiente, la solución se neutralizó con ácido acético y
30 luego se sometió a evaporación a presión reducida. Se afia-

1 dieron 100 ml de agua al residuo y la mezcla se extrajo --
con cloroformo. La evaporación de este disolvente dio 54 g
(60%) de (3-oxoquinuclidin-2-il)metil-fenilacetato de eti-
lo; p. de eb. 195-200° a 1 mm de Hg; p. de f. de la sal de
5 metilyoduro, 194,7-195,6°.

22,4 g del compuesto anterior se disolvieron en
100 ml de etanol, y la solución resultante se trató a 5° -
con una solución de 1,2 g de borohidruro de sodio en 200 -
ml de etanol. La solución de borohidruro de sodio se añaa-
10 dió en pequeños incrementos durante un período de 6 horas.
Después de 20 horas, la mezcla se neutralizó con ácido - -
clorhídrico concentrado y luego se sometió a evaporación a
presión reducida. El residuo se recogió en 200 ml de agua
y se extrajo con cloroformo. La evaporación de este disol-
15 vente dio 19,5 g (80%) de (3-hidroxiquinuclidin-2-il)-me--
til-fenilacetato de etilo, p. de f. 147,7-148,2° después -
de recristalización en acetona.

El compuesto anterior, 16,9 g, se llevó a refluj-
jo en una mezcla de 100 ml de ácido clorhídrico concentra-
do y 40 ml de agua durante 2 horas. La evaporación del di-
20 solvente a presión reducida dejó un residuo vidrioso que -
se volvió a disolver en 50 ml de agua, se neutralizó con -
bicarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. La evapo-
ración de este disolvente dejó un residuo que, cuando se -
25 trituró en éter de petróleo, dio 2,7 g (18%) de 4-fenil-6
-oxa-1-azatriciclo(4.2.2.0^{2,7})-dodecan-5-ona cristalina, -
p. de f. 162-163°.

Por procedimientos similares a los descritos en
los ejemplos anteriores, pueden prepararse compuestos aná-
30 logos. En la lista siguiente se dan varios compuestos así

1 preparados:

	Compuesto	p. de f. o p. de eb.
	6-oxa-1-azatriciclo(4.2.2.0 ^{2,7})dodecan-5-ona	86,7 ^g
5	4-metil-6-oxa-1-azatriciclo(4.2.2.0 ^{2,7})dodecan-5-ona	102 ^g
	4-etil-6-oxa-1-azatriciclo(4.2.2.0 ^{2,7})dodecan-5-ona	65 ^g
	4-isopropil-6-oxa-1-azatriciclo(4.2.2.0 ^{2,7})dodecan-5-ona	130 ^g
10	4-n-butil-6-oxa-1-azatriciclo(4.2.2.0 ^{2,7})dodecan-5-ona	77,4 ^g
	clorhidrato de 4-bencil-6-oxa-1-azatriciclo(4.2.2.0 ^{2,7})dodecan-5-ona	282 ^g (descomposición)
	clorhidrato de 4-p-metilfenil-6-oxa-1-azatriciclo(4.2.2.0 ^{2,7})dodecan-5-ona	por encima de 300 ^g
15	clorhidrato de 4-p-clorofenil-6-oxa-1-azatriciclo(4.2.2.0 ^{2,7})dodecan-5-ona	por encima de 300 ^g
	4-m-metoxifenil-6-oxa-1-azatriciclo(4.2.2.0 ^{2,7})dodecan-5-ona, base libre	por encima de 144,8 ^g

20 Ejemplo 3: Clorhidrato de 1,4-etano-6-oxo-7-fenil-perhidroquinoleína.

El compuesto 1,4-etano-6-oxo-7-fenil-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidroquinoleína se preparó por una modificación -- del método de Oppenheimer y Bergmann, Synthesis 269 (1972) como sigue:

25 A una solución preparada a partir de 3 g de sodio metálico en 100 ml de metanol absoluto se añadieron 45 g de metilbencilcetona. La solución resultante se llevó a reflujo durante 30 minutos, se enfrió a 0°C y se añadieron 39 g de 2-metilen-3-quinuclidinona. La solución se agitó a la --

30 temperatura ambiente durante 48 horas, se neutralizó por la

1 adición de 3 ml de ácido acético y los disolventes se sepa-
raron a presión reducida. Se obtuvo un aceite bruto que se
extrajo con cloroformo. Después de la evaporación del di-
solvente se obtuvieron 52 g (un rendimiento del 60%) del -
5 producto deseado, P. de F. en acetona, 125,7°C. El trata-
miento con ácido clorhídrico dio la sal clorhidrato corres-
pondiente, P. de F. por encima de 300°C (descomposición).

El enlace doble del compuesto anterior se some-
10 tió a reducción selectiva disolviendo 15 g de la base li-
bre en 150 ml de etanol y reduciendo con hidrógeno a una -
presión de 3 atmósferas en presencia de 0,5 g de paladio -
sobre carbono al 10 por ciento en un aparato Parr. Después
de 48 horas la solución se separó por filtración y se eva-
poró. El residuo se recristalizó en acetona, P. de F. = --
15 122,6°C. El tratamiento con cloruro de hidrógeno gaseoso -
en acetona dio el clorhidrato de 1,4-etano-6-oxo-7-fenil--
perhidroquinoleína con un rendimiento casi cuantitativo, -
p. de f. por encima de 300°C (descomposición).

Ejemplo 4: clorhidrato de 1,4-etano-6-oxo-7-etil
20 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidroquinoleína

El clorhidrato de 1,4-etano-6-oxo-7-etilperhidro
quinoleína se preparó por hidrogenación catalítica del do-
ble enlace de 1,4-etano-6-oxo-7-etil-1,2,3,4,6,7,8,8a-octa
hidroquinoleína por una modificación del método de Oppen-
25 heimer y otros (véase ejemplo 3). A una solución de 1 g de
sodio metálico en 100 ml de etanol se añadieron 6,3 g de -
acetoacetato de etilo. La solución resultante se llevó a -
reflujo durante 30 minutos, se enfrió a 0°C y se añadieron
5,5 g de 2-metilen-3-quinuclidinona. La solución se agitó
30 durante una noche a temperatura ambiente, se neutralizó --

1 con ácido acético y se evaporaron los disolventes. El resi-
duo se extrajo con tolueno que se eliminó subsiguientemen-
te. El extracto se trató con 17 ml de ácido clorhídrico --
concentrado y 5 ml de agua bajo reflujo durante 7 horas. --
5 La evaporación del disolvente y la trituration con etanol
indujo la cristalización de la sal clorhidrato de 1,4-eta-
no-6-oxo-7-etil-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidroquinoleína, P. --
de F. por encima de 300°C (descomposición). La base libre,
p. de f. 63,5°, puede purificarse por destilación a pre- --
10 sión reducida p. de eb. a 3 mm de Hg: 148°C, rendimiento:
60 por ciento.

Los compuestos del presente invento de Fórmula -
III, en la que X es CH₂, tienen propiedades farmacológicas
análogas a las de los compuestos de Fórmula II, en la que
15 X es = O. Son de especial valor como estimulantes psicom-
otrices; son antagonistas eficaces de los efectos depresi-
vos de los barbituratos y evitan los temblores en animales
tratados previamente con oxotremorina en un intervalo de -
dosificación de 0,3 g a 3,0 g por kg. Puesto que su metabo-
20 lismo transcurre por caminos diferentes del de los compues-
tos correspondientes que tienen la estructura de valerolac-
tona, pueden emplearse en terapia compuesta, como coadyu-
vantes o sinérgicos de unos con otros en preparaciones far-
macéuticas que incorporan los dos tipos de compuestos.

25 TOXICIDAD AGUDA

La dosificación de toxicidad letal media de los
compuestos del presente invento se determinó por el proce-
dimiento de Litchfield y otros, J. Pharmacol Exp. Ther. 96,
39 (1949). En cada experimento se emplearon al menos cinco
30 grupos de 6 ratones cada uno para cada dosificación y se -

1 determinó la DL_{50} en unos límites de seguridad del 95 por ciento.

Ensayo del ileon de cobayas

5 Se ensayó la actividad antimuscarínica periférica por el procedimiento de respuesta a la dosis acumulativa de Kuhnén-Clausen, Toxicol. App. Pharmacol. 23, 443 -- (1972).

Ensayo de antagonismo a la oxotremorina:

10 Este se llevó a cabo de acuerdo con Brincklecombe y otros, J. Pharm. Pharmacol. 23, 745-757 (1971).

Un examen de los compuestos del presente invento ha mostrado que la dosis letal media de la media de las sales clorhidrato en ratones después de inyección subcutánea en solución salina, está en el intervalo de 75 mg a 273 --
15 mg/kg de peso corporal. Los compuestos más tóxicos son -- aquellos en los que R=etilo y los menos tóxicos son aquellos en los que R=fenilo.

Los compuestos son eficaces para evitar temblo--
res inducidos en ratones por la administración de 200 mi--
20 crogramos de oxotremorina por ratón (de modo intraperitoneal). La dosificación media para los compuestos II y III en los que R=etilo es 3 mg/kg por inyección subcutánea; la del compuesto II con R=fenilo es 6 mg/kg y para el compuesto III con R=fenilo la dosificación es 0,6 mg/kg. Por tan--
25 to, el índice terapéutico para este efecto particular es -- 25 a 50, y 86 para el último compuesto mencionado. La relación molar equipotente respecto a la atropina es 10 a 8, --
respectivamente. Comparado con la atropina, el efecto anti--
30 colinérgico periférico de los compuestos del invento es -- despreciable. Por ejemplo, la relación molar equipotente --

1 en la prevención de la contracción del ileon de cobayas -
es: Atropina: 1; Compuesto II con R=etilo: 7200; Compuesto
II con R=fenilo: 9000; Compuesto III con R=etilo: 1300; R=
5 fenilo: 1700. Así pues, el efecto central de los compues--
tos del presente invento es mucho más pronunciado que sus -
efectos periféricos. La relación de actividad central a pe
riférica para la atropina es 1:35, mientras que la rela--
ción para los compuestos del presente invento es 3:1 de --
10 acuerdo con Inch y otros, J. Phar. Pharmacol. 25, 359 - --
(1973).

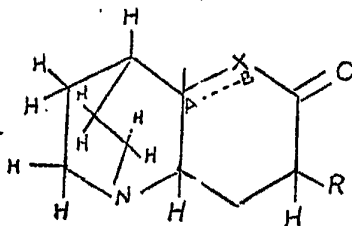
Entre otros efectos de los compuestos del presen
te invento pueden mencionarse la midriasis en aplicación -
tópica de soluciones a los ojos. Por ejemplo, una solución
15 al 2 por ciento en los ojos de un conejo dio como resulta-
do un acceso de midriasis después de 8 a 10 minutos, y el
efecto duró aproximadamente una hora. Una inyección en ra-
tones dio como resultado una ligera hipertermia (no exce--
diendo de +0,8°C), y ésta alcanzó un máximo después de 20
20 minutos. Se encontró en los ratones una actividad psicom-
triz creciente, evidente a partir del régimen de crianza.
Se encontró una potenciación del efecto de la nicotina en
la aplicación al ganglio cervical superior del gato. La --
fasciculación del músculo estriado se induce sólo por do--
25 sis muy elevadas, próximas a la dosis letal media.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se --
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-
te de Invención en España, por VEINTE años, son los que se
30

1 recogen en las reivindicaciones siguientes:

1^a.- Un procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos de la fórmula general



10 en la que X representa oxígeno y R representa alcoholo, y A-B es un enlace sencillo o doble, y sus sales fisiológicamente aceptables, que comprende hacer reaccionar 2-metilen-quinuclidin-3-ona con un malonato de dialcoholo sustituido con alcoholo en presencia de alcóxido de sodio dando alcoholmalonato de dialcohol-(3-oxoquinuclidin-2-il)metilo, reducir este último con borohidruro de sodio al alcoholmalonato de dialcohol-(3-hidroxiquinuclidin-2-il)metilo correspondiente, tratar este último con un ácido mineral concentrado obteniendo el producto deseado, una sal de 4-alcohol-6-oxa-1-azatriciclo(4.2.2.0^{2,7})dodecan-5-ona.

20 2^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, para la producción de compuestos de fórmula I, en la que X es oxígeno y R es arilo o heteroarilo, que comprende efectuar una reacción de acuerdo con la reivindicación 1^a, con la diferencia de que se emplea el acetato de alcohol-arilo o el acetato de alcohol-heteroarilo en lugar de alcoholmalonato de dialcoholo.

25 3^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, para la producción de compuestos de fórmula I en la que X es -CH₂ y R es alcoholo, que comprende condensar 2-metilen-3-quinuclidinona con un acetoacetato de alco-

30

1 hilo sustituido con alcohol en presencia de alcóxido de so-
dio, tratar el compuesto intermedio así obtenido con un áci-
do mineral y agua proporcionando 1,4-etano-6-oxo-7-alcohol-
-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidroquinoleína, reduciéndose este úl-
5 timo con hidrógeno en presencia de cantidades catalíticas de
paladio sobre carbono para proporcionar el producto deseado.

4ª.- Un procedimiento para la obtención de compues-
tos heterocíclicos.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

P.A.

15

Fernando de Elizaburu
Por Poder

20

25

30

~~VAL~~