



| | | | | | | |
|----|----|----|-----------------------|---------|----|-----|
| 10 | ES | 11 | NUMERO | 1453803 | 10 | A 1 |
| 12 | | 13 | FECHA DE PRESENTACION | | | |

PATENTE DE INVENCION

| | | | | | |
|----|--------------|----|------------------------|----|-------|
| 30 | PRIORIDADES: | 32 | FECHA | 33 | PAIS |
| 31 | NUMERO | | | | |
| | 15643/75 | | 2 de Diciembre de 1975 | | SUIZA |

| | | | | | |
|----|---------------------|----|-----------------------------|----|-----------------------------------|
| 47 | FECHA DE PUBLICIDAD | 51 | CLASIFICACION INTERNACIONAL | 63 | PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | | | C07D//A61K | | |

| | |
|----|--|
| 64 | TITULO DE LA INVENCION |
| | PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACIDOS AZABICICLO[3,1,0]- HEXANO-1-CARBOXILICOS. |

| | |
|----|-----------------|
| 71 | SOLICITANTE (S) |
| | SANDOZ A.G. |

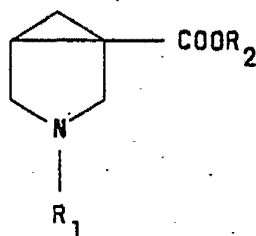
| | |
|--|---------------------------|
| | DOMICILIO DEL SOLICITANTE |
| | Basilea, Suiza. |

| | |
|----|--|
| 72 | INVENTOR (ES) |
| | Dr. Roland Achini; Dr. Wolfgang Oppolzer; Dr. Beat Gähwiler. |

| | |
|----|--------------|
| 73 | TITULAR (ES) |
| | |

| | |
|----|-------------------------------|
| 74 | REPRESENTANTE |
| | D. Jaime Gómez-Acebo y Modet. |

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos compuestos de fórmula I,



5 en donde R_1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono monosustituido por cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, fenilalquilo de 7 a 11

10 átomos de carbono, fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono monosustituido en el anillo fenílico por halógeno con número ordinal de 9 a 35, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

15 un grupo alqueno de 3 a 5 átomos de carbono, el doble enlace del mismo no encontrándose en una posición α en relación con el

átomo de nitrógeno, o un grupo 2-hidroxi-
etilo, y

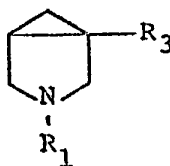
R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de
carbono.

5 R_1 significa preferentemente hidrógeno,
alquilo, cicloalquilo, alquilo monosustituído por
cicloalquilo, fenilalquilo, fenilalquilo monosustituído
o 2-hidroxi-etilo, particularmente alquilo. R_2 significa
preferentemente hidrógeno.

10 En el alquilo monosustituído por ciclo-
alquilo la parte alquilo contiene preferentemente 1 ó 2,
particularmente 1 átomo de carbono y la parte ciclo-
alquilo contiene preferentemente 3, 5 ó 6, particular-
mente 3 átomos de carbono. El cicloalquilo con 5-7
15 átomos de carbono contiene preferentemente 5 ó 6, parti-
cularmente 5 átomos de carbono, el fenilalquilo prefe-
rentemente 7-9, particularmente 7 átomos de carbono,
el alquilo y el alcoxi contienen preferentemente 1 ó 2,
particularmente 1 átomo de carbono, y el alqueno pre-
20 ferentemente 3 átomos de carbono. El halógeno significa
preferentemente cloro o bromo.

De acuerdo con la invención se obtienen los
nuevos compuestos de fórmula I mediante un procedi-

miento caracterizado porque se solvoliza un compuesto de fórmula II,



II

en donde R_1 tiene el significado previamente indicado, y
 R_3 significa un grupo que proporciona un grupo
 5 $COOR_2$ cuando es sometido a solvólisis.

Los compuestos de fórmula I pueden existir
 en forma libre o en forma de sal. A partir de los com-
 puestos de fórmula I en forma libre pueden obtenerse
 sales en forma de por si conocida y viceversa. Así, los
 10 compuestos de fórmula I forman sales de adición de
 ácido con ácidos, como por ejemplo el ácido clorhídrico
 y, cuando R_2 significa hidrógeno, sales con bases, como
 por ejemplo solución de sosa cáustica.

El procedimiento de la invención puede lle-
 15 varse a cabo de acuerdo con métodos de por si conocidos.
 Se trabaja bajo las condiciones de una solvólisis, par-
 ticularmente bajo condiciones en las que un nitrilo,

una amida o un éster es reaccionado para proporcionar ácido carboxílico, o un nitrilo o un iminoéster es reaccionado para proporcionar éster de ácido carboxílico.

Particularmente adecuados como grupos R_3 son el grupo ciano y, cuando R_2 en los compuestos de fórmula I significa hidrógeno, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono en la parte alcoxi o, cuando R_2 en los compuestos de fórmula I es alquilo de 1-4

átomos de carbono, un grupo $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{C} \\ \text{OR}_2 \end{array}$, en donde R_2 es alquilo de 1-4 átomos de carbono. El grupo etoxycarbonilo es un grupo alcoxycarbonilo preferido,

el grupo $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{CH} \\ \text{OCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$ es un grupo $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{C} \\ \text{OR}_2 \end{array}$ preferido. Cuando R_1 y R_2 significan hidrógeno, entonces R_3 significa preferentemente alcoxycarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono en la parte alcoxi.

La producción de los ácidos carboxílicos de fórmula I se efectúa mediante solvólisis en agua, facultativamente con la adición de un disolvente orgánico miscible con agua, por ejemplo un alcohol tal como etanol, alcohol n-amílico o etilenglicol, o un éter tal como dioxano o tetrahydrofurano; es preferible trabajar

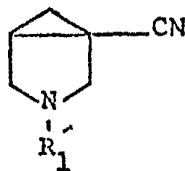
bajo catálisis; se puede trabajar con catalizadores ácidos, por ejemplo ácidos minerales acuosos fuertes tales como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico; también puede efectuarse la reacción en presencia de catalizadores básicos tales como hidróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ej. KOH, NaOH, Ba(OH)₂; se prefiere la catálisis básica, particularmente cuando R₁ es un grupo alquénilo; la temperatura es entre aprox. 20° y 120°C, preferentemente entre aprox. 80 y 100°C.

La producción de los ésteres de ácido carboxílico de fórmula I se efectúa mediante solvólisis controlada. Preferentemente se añade un ácido mineral acuoso tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico a la mezcla de la reacción como catalizador. Como disolvente se emplea un exceso del alcohol R₂OH. La temperatura también es de aprox. 20 a 120°C, preferentemente aprox. 40 a 100°C.

Los compuestos de fórmula I pueden aislarse de la mezcla de la reacción y purificarse en forma de por si conocida para aminoácidos y sus ésteres.

Los compuestos de fórmula II pueden obtenerse de acuerdo con métodos de por si conocidos.

De los compuestos de fórmula IIa,

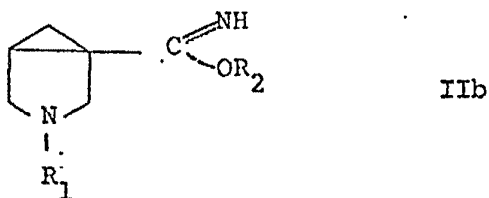


IIa

en donde R_1 tiene el significado previamente indicado,
 son conocidos: el 3-metil- y el 3-bencil-3-azabicyclo-
 [3.1.0]hexano-1-carbonitrilo. Los demás compuestos de
 5 fórmula IIa, con excepción del 3-azabicyclo[3.1.0]-
 hexano-1-carbonitrilo y del 3-(2-hidroxietil)-3-
 azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carbonitrilo, pueden produ-
 cirse, por ejemplo en forma análoga a los compuestos
 conocidos de fórmula IIa, a partir de los 4-hidrox-
 10 metil-3-pirrolidin-carbonitrilos N-sustituídos corres-
 pondientes. Mediante intercambio del grupo bencilo
 del 3-bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carbonitrilo
 por ej. por un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, y
 subsiguiente disociación reductiva o directamente
 15 por hidrogenólisis selectiva del grupo N-bencilo se
 obtiene el 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carbonitrilo;

la subsiguiente introducción de un grupo 2-hidroxi-
 etilo en el compuesto últimamente citado, por ejemplo
 mediante reacción con óxido de etileno, proporciona
 el 3-(2-hidroxi-etilo)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-
 5 carbonitrilo.

Los compuestos de fórmula IIb,

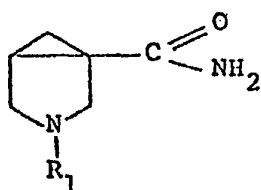


en donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente in-
 dicados,
 pueden obtenerse, por ejemplo mediante reacción de
 10 nitrilos de fórmula IIa con un exceso del alcohol R_2OH ,
 en donde R_2 tiene el significado previamente indicado,
 en ausencia de agua y en presencia de un ácido, por
 ejemplo de gas de ClH seco. Así se obtienen los com-
 puestos de fórmula IIb en forma de sales de adición
 15 de diácido. Cuando los compuestos de fórmula IIa se
 reaccionan con un ácido mineral acuoso, por ejemplo
 con ácido sulfúrico o ácido clorhídrico acuoso en lugar

de gas de ClH seco, entonces los iminoésteres formados se reaccionan directamente para proporcionar los ésteres de ácido carboxílico correspondientes de fórmula I.

5

Los compuestos de fórmula IIc,



IIc

en donde R_1 tiene el significado previamente indicado, se obtienen, por ejemplo, mediante hidrólisis controlada de los nitrilos correspondientes o mediante aminólisis de los ésteres correspondientes con amoníaco.

10

En cuanto no se describa la producción de los compuestos iniciales, éstos son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos de por si conocidos o en forma análoga a procedimientos conocidos.

15

Los compuestos de fórmula I y sus sales o sales de adición de ácido fisiológicamente tolerables exhiben propiedades farmacodinámicas interesantes en ensayos con animales. Por lo tanto, pueden ser usados

como medicamentos.

Los nuevos compuestos exhiben propiedades ácido γ -aminobutírico (AGAB)-miméticas.

En consecuencia, debido a estos efectos
5 pueden usarse en el tratamiento de desórdenes cerebra-
les de orígenes diversos, por ejemplo de alteraciones
cerebro-vasculares tales como insuficiencia cerebral
y enfermedades que se presentan en forma de ataques,
o de desórdenes extrapiramidales tal como la corea de
10 Huntington, o de la esquizofrenia o de la epilepsia.

Para los usos antes indicados, es especial-
mente adecuado el ácido 3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]-
hexano-1-carboxílico.

La invención también se relaciona con medi-
15 camentos que contienen un compuesto de fórmula I en
forma libre o en forma de sus sales o sales de adición
de ácido fisiológicamente tolerables. Estos medicamen-
tos, por ejemplo una solución o una tableta, pueden
prepararse de acuerdo con métodos conocidos usando los
20 materiales de soporte y adyuvantes usuales.

Los compuestos de fórmula I o sus sales o
sales de adición de ácido, fisiológicamente tolerables,
pueden usarse como medicamentos ya sea solos o en forma

EJEMPLO 1: Ester etílico del ácido 3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico

Diclorhidrato de éster etílico del ácido 3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico, bruto, se calienta al reflujo durante 3 horas en 30 cc de etanol y 0.6 cc de agua. Después de concentrar mediante evaporación, el residuo se alcaliniza con solución acuosa de CO_3HNa . La extracción con CH_2Cl_2 proporciona el compuesto del título (P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 161-165° - de etanol/éter).

El producto inicial se obtiene como sigue:

Una solución de 4,45 g de 3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carbonitrilo en 45 cc de etanol se satura con gas de ClH mientras se enfría con hielo y a continuación se calienta al reflujo durante 15 horas. Después de concentrar mediante evaporación, se obtiene el diclorhidrato de éster etílico del ácido 3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico ----- (usado para la reacción siguiente en estado bruto).

EJEMPLO 2: Acido 3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico

A una solución de 10,0 g de éster etílico

del ácido 3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico en 20 cc de etanol se le añade una solución de 18,8 g de $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ en 500 cc de agua, y se calienta al reflujo durante 15 horas. Después de enfriar y de neutralizar con ácido sulfúrico al 10 %, se separa el SO_4Ba mediante filtración, el filtrado se evapora hasta sequedad y se recoge en metanol. Después de filtrar a través de creta y de concentrar, cristaliza el compuesto del título (P.F. 193-195°).

10 EJEMPLO 3: Acido 3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico

Una solución de 10 g de 3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carbonitrilo en 60 cc de solución saturada de KOH en etanol y 20 cc de agua se calienta al reflujo durante 15 horas. Después de neutralizar con ácido clorhídrico, la mezcla se concentra mediante evaporación. El compuesto del título se extrae del residuo secado con etanol absoluto caliente (P.F. 193-195°).

20 Los compuestos siguientes de fórmula I se obtienen en forma análoga:

| Ej. No. | Análogo * al Ej.No. | R ₁ | R ₂ | P.F. |
|---------|---------------------|-------------------|----------------|---------------------------------|
| 4 | 2,3 | bencilo | H | amorfo |
| 5 | 2,3 | H | H | 232-234° (descomp.) |
| 6 | 2,3 | ciclopentilo | H | 199-201° |
| 7 | 2,3 | 2-hidroxietilo | H | 206-208° |
| 8 | 2,3 | etilo | H | |
| 9 | 2,3 | n-butilo | H | |
| 10 | 2,3 | isopropilo | H | |
| 11 | 2,3 | ciclopropilmetilo | H | |
| 12 | 2,3 | 2-propinilo | H | aceite |
| 13 | 1 | bencilo | etilo | 160-162° (hidrogen-oxalato) |
| 14 | 1 | H | etilo | 150-151° (hidrogen-fumarato) |
| 15 | 1 | ciclopentilo | etilo | 156-158° (hidrogen-oxalato) |
| 16 | 1 | 2-propinilo | etilo | 121-123° (hidrogen-oxalato) |

* Las reacciones se llevaron a cabo a partir de los compuestos correspondientes de fórmula II, en donde

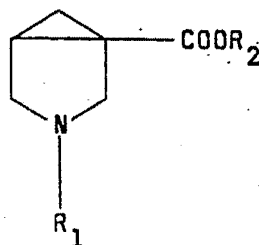
R₃ es un grupo $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{C} \\ \text{OCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$ (análogo al Ejemplo 1),

un grupo etoxicarbonilo (análogo al Ejemplo 2) o un grupo ciano (análogo al Ejemplo 3).

5 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.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados de ácidos azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxílicos, de fórmula general I,



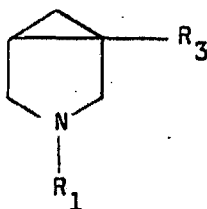
en donde R_1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono monosustituido por cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono, fenilalquilo de 7 a 11 átomos de carbono monosustituido en el anillo fenílico por halógeno con número ordinal de 9 a 35, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alqueno de 3 a 5 átomos de carbono, el doble enlace del mismo no encontrándose en una posición α en relación con el átomo de nitrógeno, o un grupo 2-

hidroxietilo, y

R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

y sus sales o sales de adición de ácido, caracterizado porque se solvoliza un compuesto de fórmula II,

5



II

en donde R_1 tiene el significado previamente indicado, y

R_3 es un grupo que proporciona un grupo COOR_2 cuando es sometido a solvólisis,

10

y los compuestos resultantes de fórmula I se obtienen en forma libre o como sales o sales de adición de ácido.

2.- Procedimiento para preparar derivados de ácidos azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxílicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15

Esta Memoria consta de 17 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 14 NOV. 1977

SANGUZA A.B.

J. M. GOMEZ ACEBO Y COMEJO

En Fianza J. Suarez Diaz