

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

20 JUL. 1978<sup>(19)</sup> ES

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(11) NUMERO	465.606
(21)	
(29) FECHA DE PRESENTACION	30-12-1977

(10) A1

(30) PRIORIDADES:	(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
	54401/76 provisional	31-12-1976.	Gran Bretaña

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C02D/A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE HEXAHIDRO-1,2,3,3a,4,5-CANTINA"

(71) SOLICITANTE (ES)
LABORATOIRES JACQUES LOGEALS (Dossier No. 596/77)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
71, Avenue du Général de Gaulle, 92130 ISSY-LES-MOULINEAUX, Francia

(72) INVENTOR (ES)
Jacques Georges MAILLARD y Tri VO VAN

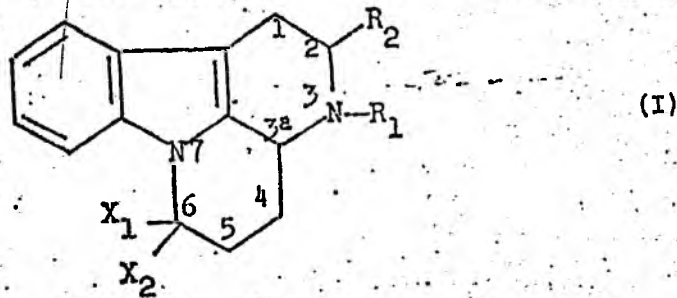
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-67.727)

jga

1 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados de hexahidro-1,2,3,3a-4,5-cantina.

5 La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de hexahidro-1,2,3,3a,4,5-cantina de fórmula



10 en la que

15  $X_1$  y  $X_2$ , tomados conjuntamente, representan un átomo de oxígeno, y tomados por separado representan  $\begin{matrix} R_3 \\ \text{OH} \end{matrix}$ , siendo  $R_3$  un radical alcoholo de  $C_1-C_6$ , alquenilo de  $C_2-C_6$ , alquinilo de  $C_2-C_6$ , aril-alcoholo de  $C_1-C_6$ , ó arilo,

$R_1$  representa un radical alcoholo de  $C_1-C_6$ , alquenilo de  $C_2-C_6$  o alquinilo de  $C_2-C_6$ ,

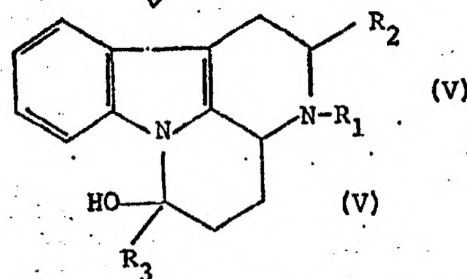
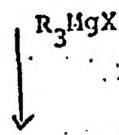
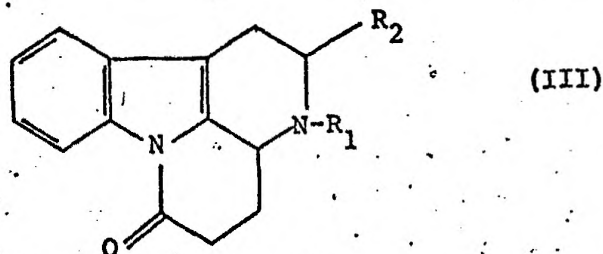
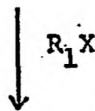
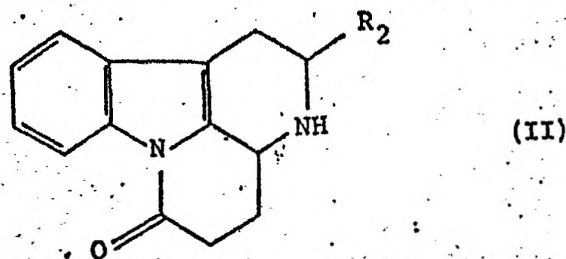
20  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo de fórmula  $-CH_2OH$  o de fórmula  $-COOR_4$ , siendo  $R_4$  un radical alcoholo de  $C_1-C_6$ , y siendo  $R_1$  un grupo metilo cuando  $X_1X_2 = O$  y  $R_2 = H$  o el grupo  $COO C_2H_5$ , y sus sales con ácidos farmacológicamente aceptables.

25 Las sales pueden ser particularmente las formadas con los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, metansulfónico, maleico, succínico, pamoico, acético, fumárico, láctico, aspártico y cítrico.

30 Los compuestos de fórmula I tienen propiedades vasodilatadoras, que se manifiestan en particular a nivel cere-

1 bral, y pueden emplearse en terapéutica para lograr una  
 mejora de la oxigenación de las células cerebrales y una  
 sicoestimulación.

5 De acuerdo con la invención, los compuestos de  
 fórmula I se preparan según el esquema siguiente.



25

Así, los compuestos de fórmula I se preparan a  
 partir de hexahidro-1,2,3,3a,4,5-cantoinona-6 (II,  $R_2 = H$ )  
 descrita por G. Hanh y A. Hansel, Chem. Ber. 1938, 71, 2163

30

120178

1 o incluso del derivado sustituido en posición 2 ( $R_2 = \text{COOR}_4$   
 ó  $\text{CH}_2\text{OH}$ ) tal como la carbetoxi-2-hexahidro-1,2,3,3a,4,5-can-  
 5 tinona-6 (II,  $R_2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$ ) descrita por J. D. Hobson y  
 col. J. Chem. Soc 1963, 3495). Así, para preparar compues-  
 tos de fórmula I en los que  $X_1X_2 = 0$  (III) se hace reaccio-  
 nar un compuesto de fórmula II con un halogenuro de fórmu-  
 la  $R_1 X$ , particularmente en un alcohol tal como etanol o un  
 disolvente polar tal como dimetilformamida, en presencia de  
 un aceptor de ácido tal como un carbonato o un hidróxido al-  
 10 calino o alcalinotérreo o una base orgánica. El compuesto  
 III puede transformarse en un compuesto de fórmula en la  
 que  $X_1 X_2 = \begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{R}_3 \end{matrix}$  (compuesto de fórmula V) por reacción con  
 un compuesto organomagnesiano  $\text{R}_3\text{MgX}$ , en las condiciones ha-  
 bituales de las reacciones de Grignard, particularmente en  
 15 éter anhidro con enfriamiento.

Los compuestos así obtenidos en forma de base pue-  
 den transformarse en sales por acción de un ácido farmaco-  
 lógicamente aceptable, de modo clásico.

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de  
 20 los compuestos de fórmula I.

#### EJEMPLO 1

Preparación del compuesto de fórmula III en el que  $R_1 =$   
 $-\text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$ ,  $R_2 = \text{H}$ , clorhidrato.

11,3 g (0,05 moles) de hexahidro-1,2,3,3a,4,5-can-  
 25 tinona-6 (II,  $R_2 = \text{H}$ ) y 6,7 g (0,055 moles) de bromuro de  
 alilo se disuelven en 100 ml de etanol, y se llevan a refluj-  
 o con 4,7 g (0,055 moles) de bicarbonato de sodio, durante  
 6 horas. Después de enfriar, el producto insoluble se fil-  
 tra con succión, se lava con agua, y se disuelve en una mez-  
 30 cla de 120 ml de etanol, 10 ml de HCl 2,5 N y 50 ml de agua.

1 Después de filtrar una ligera cantidad de insolubles, el filtrado se enfría, y los cristales formados se filtran con succión, se lavan con etanol y se secan.

Se obtienen 5,2 g de producto. Rendimiento 34%.

5 P. de f.: superior a 260°C. P. de f. de la base = 144°C).

Análisis:  $C_{17}H_{18}N_2O \cdot HCl$

Calculado : C 67,43; H 6,32; N 9,25; Cl 5,28 %

Encontrado : 67,1 ; H 6,35; N 9,35; Cl 5,35 %

EJEMPLO 2

10 Preparación del compuesto de fórmula V en el que  $R_1 = CH_3$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH_3$ .

a) Preparación del compuesto de fórmula III en el que  $R_1 = CH_3$ ,  $R_2 = H$ , clorhidrato.

15 Se prepara como el producto del ejemplo 1. P. de f. 260°C.

Análisis:  $C_{15}H_{16}N_2O \cdot HCl$

Calculado : C 65,09; H 6,19; N 10,12; Cl 12,81 %

Encontrado : 64,9 ; H 6,2 ; N 10,05; Cl 12,7 %

20 b) Se prepara una disolución de yoduro de metilmagnesio a partir de 7,5 g (0,3 at.-g) de magnesio y 43,8 g (0,3 moles) de yoduro de metilo en 100 ml de éter. A esta disolución, enfriada a -2°C y bajo corriente de nitrógeno, se le añaden 23 g (0,096 moles) de metil-3-hexahidro-1,2,3,3a,4,5-cantionona-6 (obtenida en a) disuelta en 150 ml de tetrahydrofurano, manteniendo la temperatura entre -2 y +3 °C. Después de agitar 3 h a 0°C y 12 h a temperatura ordinaria, la mezcla de reacción se enfría a 0°C y se hidroliza con 120 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. El producto se somete a extracción con tetrahydrofurano y después, tras evaporación del disolvente, se re-

25

30

1 cristaliza en acetato de etilo. Se obtienen 5 g del producto; rendimiento 20%. P. de f. 214°C.

Análisis:  $C_{16}H_{20}N_2O$ .

Calculado : C 74,96; H, 7,86; N 10,93; O 6,24 %

5 Encontrado : 74,85; 7,85; 10,95; 6,4

#### EJEMPLO 3

Preparación del compuesto de fórmula V en el que  $R_1 = CH_3$ ,  
 $R_2 = H$ ,  $R_3 = C_2H_5$ .

10 Se prepara como el producto del ejemplo 2b, a partir de yoduro de etilmagnesio. P. de f. 204°C.

Análisis:  $C_{17}H_{22}N_2O$ .

Calculado: C 75,52; H 8,20; N 10,36; O 5,92 %

Encontrado: 75,45; 8,30; 10,3 ; 6,0 %

#### EJEMPLO 4

15 Preparación del compuesto de fórmula V en el que  $R_1 = CH_3$ ,  
 $R_2 = H$ ,  $R_3 = -CH_2CH=CH_2$ .

Se prepara como el producto del ejemplo 2b, a partir de yoduro de alilmagnesio. Rendimiento, 40%. P. de f. 210°C.

20 Análisis:  $C_{18}H_{22}N_2O$ .

Calculado : C 76,53; H 7,85; N 9,92; O 5,66 %

Encontrado : 76,4 ; 7,75; 9,85; 5,8 %

#### EJEMPLO 5

25 Preparación del compuesto de fórmula III en el que  $R_1 = -CH_2CH=CH_2$ ,  $R_2 = COOC_2H_5$ , clorhidrato.

12 g (0,04 moles) de carbetoxi-2-hexahidro-1,2,3,3a,4,5-cantionona-6 (II,  $R_2 = COOC_2H_5$ , Y = H) y 5,1 g (0,042 moles) de bromuro de alilo, se disuelven en 100 ml de etanol absoluto y se llevan a reflujo con 4,2 g (0,05 moles) de bicarbonato de sodio, durante 3 h. Después de una nueva adi-

1 ción de 5,1 g de bromuro de alilo y de 4,2 g de bicarbonato de sodio, y una nueva ebullición de 12 h, la mezcla se enfría, se filtra y se evapora hasta sequedad. El residuo se toma de nuevo en cloroformo, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. El producto bruto (14,9 g) se recristaliza en 100 ml de isopropanol; la base así obtenida (8,1 g) se disuelve en 50 ml de etanol y se transforma en clorhidrato, que se cristaliza en etanol. Se obtienen 4 g de producto. Rendimiento, 27%. P. de f. 180°C.

Análisis:  $C_{20}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$ .

Calculado : C 64,07; H 5,91; N 7,47; O 12,80 %

Encontrado : 64,1 ; 6,0 ; 7,4 ; 12,8 %

#### EJEMPLO 6

15 Preparación del compuesto de fórmula III en el que  $R_1 = nC_3H_7$ ,  $R_2 = H$ .

Se prepara como el producto del ejemplo 1. P. de f. 115°C.

Análisis:  $C_{17}H_{20}N_2O$ .

20 Calculado : C 76,09; H 7,51; N 10,44; O 5,96 %

Encontrado : 76,15; 7,3 ; 10,45; 5,9 %

#### EJEMPLO 7

Compuesto de fórmula III en el que  $R_1 = iso-C_4H_9$ ,  $R_2 = H$ .

25 Se prepara como el producto del ejemplo 1 a partir de bromuro de isobutilo, sustituyendo el etanol por dimetilformamida (200 ml) y el bicarbonato de sodio por terc-butilamina. El producto de evaporación del disolvente se cristaliza en isopropanol. P. de f. 117°C.

Análisis:  $C_{18}H_{22}N_2O$ .

30 Calculado : C 76,55; H 7,85; N 9,92; O 5,66 %

1 Encontrado : C 76,48; H 7,76; N 9,82; O 5,77 %

EJEMPLO 8

Compuesto de fórmula III en el que  $R_1 = -CH_2CH=CH-CH_3$ ,  $R_2 = H$ , clorhidrato.

5 Se prepara como el producto del ejemplo 1. P. de f., 254°C (con descomp.).

Análisis:  $C_{18}H_{20}N_2O \cdot HCl$ .

Calculado : C 68,23; H 6,68; N 8,84; Cl 11,19; O 5,05%

Encontrado: 68,19; 6,63; 8,79; 11,1; 5,07%

10 EJEMPLO 9

Compuesto de fórmula III en el que  $R_1 = -CH_2C \equiv CH$ , clorhidrato, cristalizado con 0,5  $H_2O$ .

Se prepara como el producto del ejemplo 7. P. de f. 245°C (con descomp.).

15 Análisis:  $C_{17}H_{16}N_2O \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$

Calculado : C 65,90; H 5,85; Cl 11,45; N 9,04%

Encontrado : 65,82; 5,68; 11,40; 8,98%

EJEMPLO 10

20 Compuesto de fórmula III en el que  $R_1 = -CH_2SH=CH-CH_3$ ,  $R_2 = -COOC_2H_5$

Se prepara como el producto del ejemplo 1, y se cristaliza en óxido de isopropilo. P. de f. 108°C.

Análisis:  $C_{21}H_{24}N_2O$ .

Calculado : C 71,57; H 6,86; N 7,95; O 13,62 %

25 Encontrado : 71,43; 6,91; 7,85; 13,59 %

EJEMPLO 11

Compuesto de fórmula III en el que  $R_1 = -CH_2-C \equiv CH$ ,  $R_2 = -COOC_2H_5$ .

Se prepara como el producto del ejemplo 7 y se cristaliza en isopropanol. P. de f. 136°C.

30

120178

1 Análisis:  $C_{20}H_{20}N_2O_3$ .  
 Calculado : C 71,41; H 6,0 ; N 8,33; O 14,27 %  
 Encontrado : 71,21; 6,05; 8,27; 14,37 %

EJEMPLO 12

5 Compuesto de fórmula III en el que  $R_1 = -CH_2C \equiv CH$ ,  $R_2 = -CH_2OH$ .

Se prepara como el producto del Ejemplo 7. P. de f., 176°C.

10 Análisis:  $C_{18}H_{18}N_2O_2$ .  
 Calculado : C 73,45; H 6,16; N 9,52; O 10,87 %  
 Encontrado : 73,30; 6,17; 9,50; 10,92 %

15 Se dan a continuación resultados de los estudios toxicológicos y farmacológicos que ponen de manifiesto las propiedades interesantes de los compuestos de fórmula I, que los hacen muy valiosos en terapéutica.

20 1) Toxicidad aguda: Los compuestos de fórmula I son relativamente poco tóxicos, tanto por vía parenteral como por vía oral. En la mayoría de los casos, las manifestaciones tóxicas observadas a las dosis elevadas indican una estimulación cerebral importante. A las dosis que no implican manifestación tóxica, el comportamiento de los animales se modifica poco. En particular, los animales conservan una coordinación motriz satisfactoria.

25 2) Al nivel del sistema cardiovascular, los compuestos de fórmula I presentan un perfil de acción muy particular. Un cierto número de ellos tienen la propiedad de aumentar fuertemente y de modo duradero el caudal sanguíneo periférico sin modificar sensiblemente la tensión arterial general.

30 3) Los compuestos de fórmula I muestran, en su ca-

1 si totalidad, una actividad protectora importante contra los efectos letales de la hipoxia en el ratón.

5 Por sus propiedades sicoestimulantes, sus notables efectos cardiovasculares y su actividad antihipoxia, los compuestos de fórmula I tienen un interés terapéutico auténtico en el tratamiento de las insuficiencias vasculares periféricas y cerebrales.

10 Los compuestos de fórmula I pueden administrarse a los pacientes en forma de bases o de sales obtenidas con ácidos no tóxicos, en forma de comprimidos o sellos, que contienen de 5 a 100 mg de principio activo, con los excipientes habituales, o en forma de sales en gotas de disolución bebible que contiene de 5 a 20% de principio activo. La posología media es de 10 mg a 200 mg por día.

15 Los compuestos de fórmula I, en forma de sales, pueden presentarse también en forma de disoluciones inyectables que contienen de 5 a 50 mg de principio activo en un disolvente inyectable habitual.

20

25

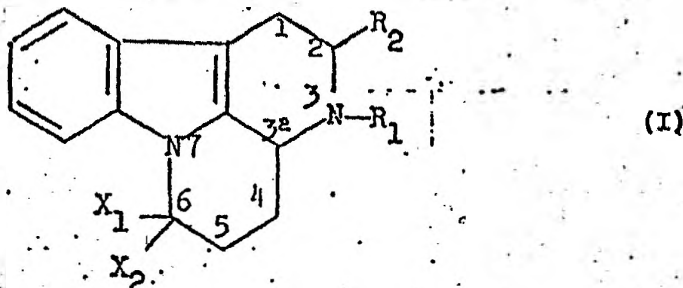
30

120178

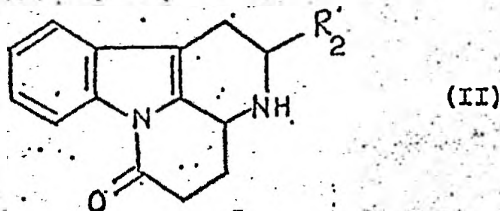
REIVINDICACIONES

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:

1ª.- Un procedimiento de preparación de nuevos derivados de hexahidro-1,2,3,3a,4,5-cantina de fórmula



en la que  $X_1$  y  $X_2$ , tomados conjuntamente, representan un átomo de oxígeno, y tomados por separado representan  $\begin{matrix} R_3 \\ \text{OH} \end{matrix}$ , siendo  $R_3$  un radical alcohilo de  $C_1-C_6$ , alquenilo de  $C_2-C_6$ , alquinilo de  $C_2-C_6$ , aril(alcohilo de  $C_1-C_6$ ), ó arilo,  $R_1$  representa un radical alcohilo de  $C_1-C_6$ , alquenilo de  $C_2-C_6$  o alquinilo de  $C_2-C_6$ ,  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo de fórmula  $-CH_2OH$  o de fórmula  $-COOR_4$ , siendo  $R_4$  un radical alcohilo de  $C_1-C_6$ , y siendo  $R_1$  un grupo metilo cuando  $X_1 X_2 = O$  y  $R_2 = H$ , o el grupo  $COOC_2H_5$ , y sus sales con ácidos farmacológicamente aceptables, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula



en la que  $R_2$  tiene los significados dados antes, con un halogenuro de fórmula  $R_1X$ , representando X un átomo de halógeno y teniendo  $R_1$  los significados dados anteriormente, obteniendo así un compuesto de fórmula I en el que  $X_1$  y  $X_2$  representan en conjunto un átomo de oxígeno, hacer reaccionar eventualmente, con el compuesto así obtenido, un compuesto de organomagnesio de fórmula  $R_3MgX$ , significando X un átomo de halógeno y teniendo  $R_3$  el significado dado anteriormente, obteniendo así un compuesto de fórmula I en el que  $X_1$  y  $X_2$  representan  $\begin{matrix} R_3 \\ \diagdown \\ OH \end{matrix}$ , y transformar eventualmente la base en una sal con un ácido farmacológicamente aceptable.

2ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de hexahidro-1,2,3,3a,4,5-bantina.

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

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

Madrid, 19.ENE 1978

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder,

30

120178

VAL