

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



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

10	ES	11	NÚMERO	12	A 1
20		21	465633	22	
			FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION
20 JUL. 1978

30	PRIORIDADES:	31	FECHA	32	PAIS
	(30) NÚMERO				

40	FECHA DE PUBLICIDAD	50	CLASIFICACION INTERNACIONAL	60	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D ; A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS PROAPORFINICOS"	

70	SOLICITANTE (S)
FARMASIMES, S.A.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
C/. Zamora, 46-48 BARCELONA.	

72	INVENTOR (ES)
D ^a Mercedes CHARLEZ BESO	

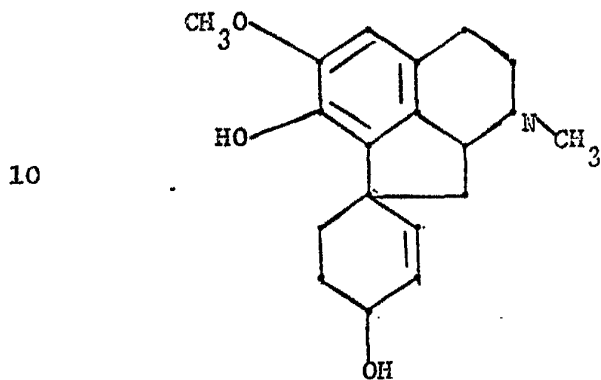
73	TITULAR (ES)
FARMASIMES, S.A.	

74	REPRESENTANTE
D ^a M ^a LUISA ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Inds.	

BAD ORIGINAL

MEMORIA DESCRIPTIVA

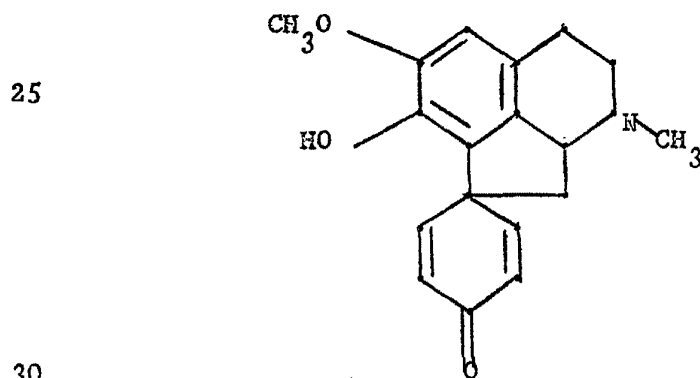
La presente invención tiene como objeto un grupo de nuevos derivados proaporfínicos correspondientes a la fórmula 1, dotados de interesantes características terapéu-
5 ticas como



1

15 farmacos ansiolíticos y antidepresivos. Son objeto de la presente invención un método de síntesis para la preparación de los compuestos antes indicados y las composiciones farmacéuticas que comprenden los citados compuestos.

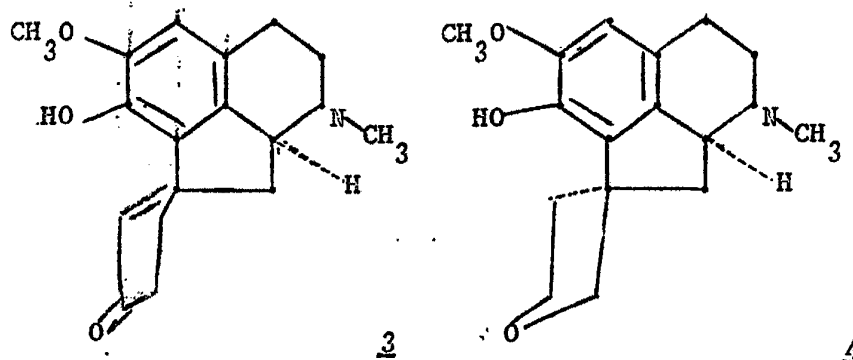
20 Era conocido de precedentes estudios que la (+) -glaciovina, un alcaloide proaporfínico correspondiente a la fórmula 2 y a sus derivados (+) 8,9 -dihidrogenciovina y (+) -11,12 - dihidrogenciovina,



30

2

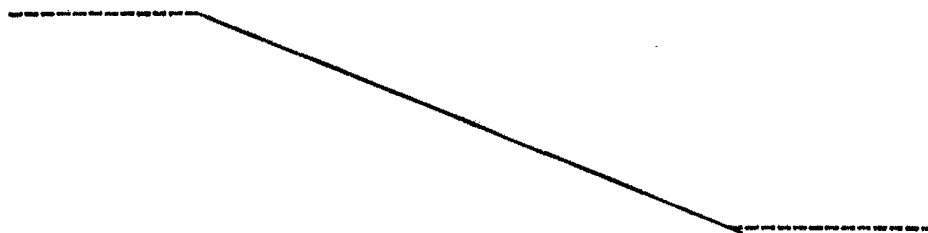
respectivamente representadas por las fórmulas 3 y 4 (que por otra parte muestran uno solo de los dos enantiomeros com poniendo el raceno)

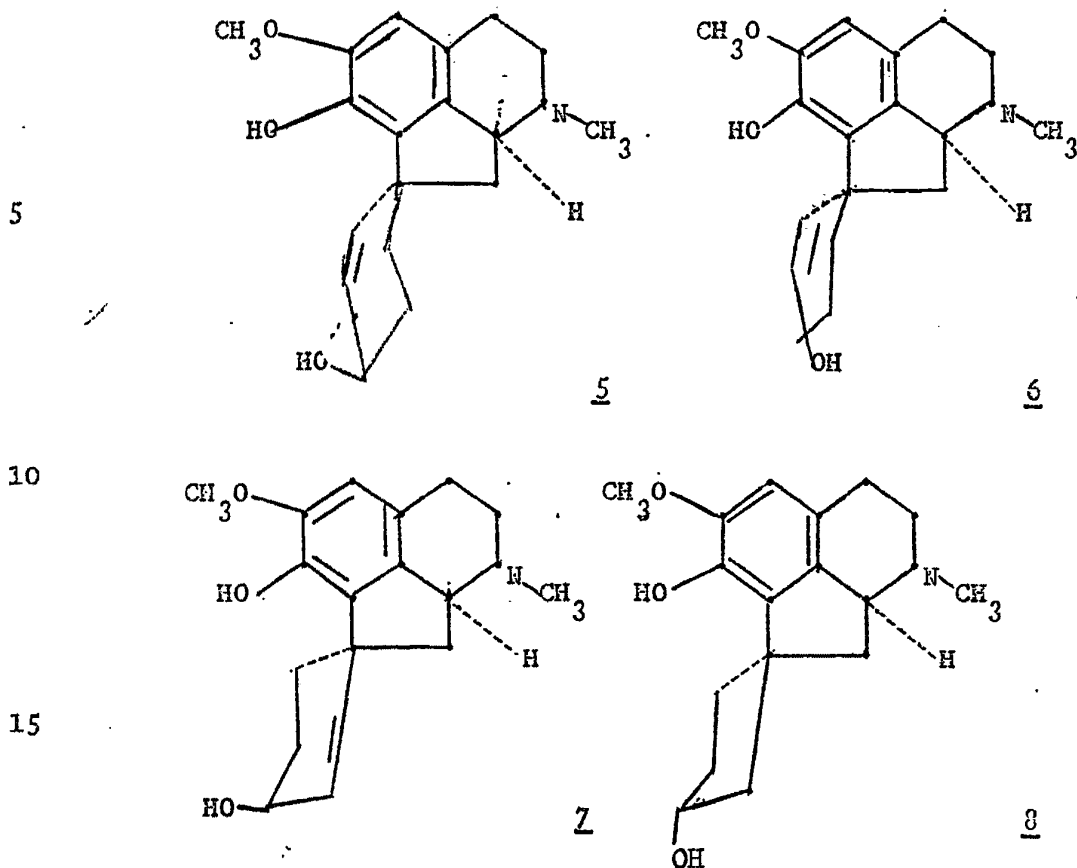


están dotados de actividad sicópata.

Se ha encontrado ahora que transformando con los oportunos métodos el grupo cetónico presente en la molécula de la (+)- 8,9 - dihidroglaciovina y de la - (+)- 11,12 - dihidroglaciovina en un grupo alcohólico se obtienen compuestos correspondientes a la fórmula 1 y mas precisamente los cuatro isomeros correspondientes a las - formulas estéricas 5, 6, 7, 8 (aunque se haya indicado uno solo de los dos enantiomeros presentes en el compuesto racémico), y que estos compuestos presentan útiles propiedades farmacológicas.

Los cuatro compuestos a los que corresponden las estructuras:





pueden ser denominadas respectivamente como:

(±)-(4R^{*},7'aR^{*},8'aS^{*})-4,6'-dihidróxido-5'-metoxi-1'-metil-

20 -1',2',3',7',8',8'a- hexahidro-2-ciclohexano-espiro-7'-
-ciclopent [ij] isoquinolina (fórmula 5)

(±)-(4S^{*},7'aR^{*},8'aS^{*})-4,6'-dihidróxido-5'-metoxi-1'-metil-

- 1', 2', 3', 7', 8', 8'a- hexahidro-2-ciclohexano-espiro

-7'-ciclopent [ij] isoquinolina (fórmula 6)

25 (±)-(4S^{*},7'aS^{*},8'aS^{*})-4,6'-dihidróxido-5'-metoxi-1'-metil-

- 1', 2', 3', 7', 8', 8'a- hexahidro-2-ciclohexano-espiro-

-7'-ciclopent [ij] isoquinolina (fórmula 7)

(±)-(4R^{*},7'aS^{*},8'aS^{*})-4,6'-dihidróxido-5'-metoxi-1'-metil-

- 1', 2', 3', 7', 8', 8'a-hexahidro-2-ciclohexano-espiro-7'
-ciclopent [ij] isoquinolina (fórmula 3)

El método empleado para la preparación de estos compuestos consiste en la reducción del compuesto de la fórmula 3 o del compuesto de la fórmula 4 con los pertinentes hidruros metálicos y en particular con el bromohidruro de sodio; la reducción puede ser realizada a una temperatura comprendida entre -50°C y + 30°C en un solvente idóneo; por ejemplo, en el caso en que se emplee como reductor el bromohidruro de sodio la reducción podrá ser llevada a cabo en metanol o en una mezcla agua-metanol, mientras que en el caso de los hidruros descompuestos en el agua o en los alcoholes, como por ejemplo el hidruro de litio y de aluminio, se operará preferentemente con eter o tetrahidrofurano. En las condiciones usuales de reducción se obtienen micelas de isómero pseudo-axial y de isómero pseudoequatorial; así en la reducción de la (+)-8,9-dihidrogilaciovina de fórmula 3 se obtiene una miscela de los alcoholes isómeros pertenecientes a las fórmulas 5 y 6, mientras de la (+)-11,12-dihidrogilaciovina de fórmula 4 se obtiene una miscela de los alcoholes pertenecientes a la fórmula 7 y 8,

La pareja de los isómeros obtenidos en miscelas pueden ser separados según la técnica usual, en particular mediante la cristalización fraccionada o mediante la cromatografía con oportunos absorbentes, como la gel de sílice, la alumina o la resina intercambiadora de iones.

Los compuestos objeto de la presente invención han demostrado una sobresaliente actividad en diversos tests farmacológicos. Así por ejemplo el compues

to de la fórmula 8 ha demostrado relevantes efectos sedantes en el electroencefalograma del conejo después de serle suministrada una dosis de 0,1-0,5 mg/kg i.v.; y ha resultado capaz de reducir la motilidad de un grupo de ratones en un actómetro a célula fotoeléctrica, según la técnica de P.B. Dews (Brit. J. Pharmacol., 8, 46, 1953) a dosis comprendidas entre 0,1 y 1 mg/kg s.c. Además ha demostrado en el test de la evasión (J.R. Boissier, P. Simon, -- J.-M. Lwoff, J.-F. Giudicelli, Thérapie, 20, 895, 1965) un efecto sobre el comportamiento de los animales comparable al del clordiacopoxido y de la (+)-11,12-dihidroxi-glaciovina; además su toxicidad resulta inferior a la de la (+)-11,12-dihidroxi-glaciovina (DL₅₀ 224 mg/kg contra 60 mg/kg i.v. en el ratón).

Los compuestos objeto de la presente invención o de sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos idóneos para el uso farmacéutico, pueden ser preparados en forma farmacéutica diversa, solos o en combinación con otros fármacos que pueden utilmente integrar el efecto terapéutico, mediante el empleo de los oportunos excipientes; en particular pueden ser formulados en soluciones para uso oral o inyectable, comprimidos, cápsulas, grageas o perlas de gelatina para uso oral y hasta en supositorios.

Los ejemplos que siguen a continuación ilustran algunas formas de realización de la presente invención sin carácter limitativo de la misma.

EJEMPLO 1

A una solución de 34 gr. de (+)-8,9-dihidroxi-glaciovina de fórmula 3 en 1 l. de metanol se le adiciona 16 gr. de bro-

monhidruro de sódico durante 30 minutos y a una temperatura de 25°C. se mantiene la solución durante 30 minutos y a una temperatura de 25°C. Se mantiene la solución durante 30 minutos a 25°C, seguidamente se evapora la mayor parte del metanol al vacío. El residuo se toma con agua; se lleva a pH de 8.5 con ácido clorhídrico y se extrae con cloroformo. El extracto clorofórmico se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de sílica gel, eluyendo con cloroformo y con cloroformo conteniendo el 2% de metanol; se eluye primero el alcohol pseudoaxial de fórmula 5, que presenta p.f. 183-184°C después cristalización por acetato de etilo, después el alcohol pseudoecuatorial de fórmula 6 que presenta p.f. 189-190°C, después de su cristalización en acetato de etilo.

15 EJEMPLO 2

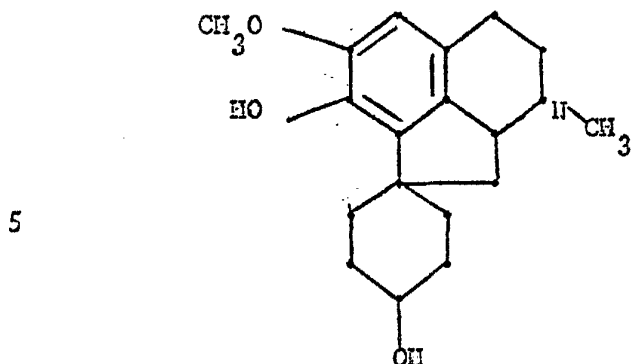
Trabajando sobre (+)-11,12-dihidroglauciovina de fórmula 4 reducción según la técnica descrita en el ejemplo 1 se obtiene el alcohol pseudoaxial de fórmula 7 que presenta un p.f. 174-175°C después cristalización por acetato de etilo y el alcohol pseudoecuatorial de fórmula 8 que presenta un p.f. 177-178°C después de su cristalización por acetato de etilo.

REIVINDICACIONES

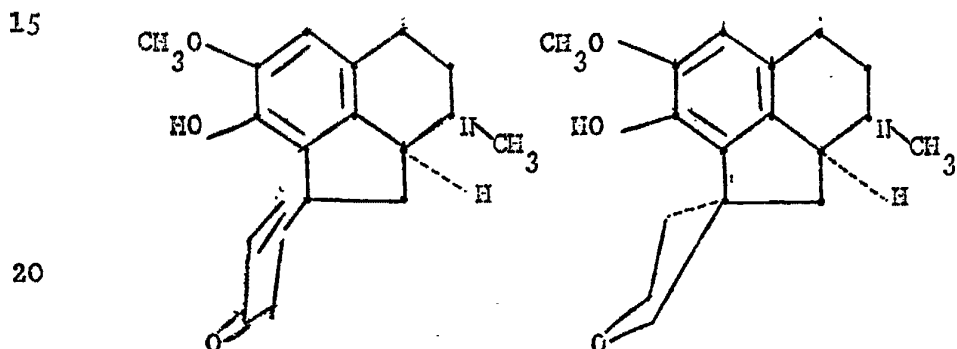
25 Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados prooporfínicos, de fórmula 1 dotados de actividad ansiolítica y antidepresiva.

30



10 y sus sales de ácidos terapéuticamente aceptables, caracterizado porque en su realización comprende reducir el grupo cetónico de su derivado de la (+)-glaciovina, definido como (+)-8,9-dihidroglaciovina ó su enantiomero (+)-11,12-



25 a un grupo alcoholico, por tratamiento con un hidruro metálico, a temperaturas entre - 50°C y + 30°C en un medio disolvente inerte para el hidruro metálico, y separar a continuación los isómeros obtenidos por técnicas usuales de cristalización fraccionada o cromatografía sobre gel de sílice, alumina o resina de intercambio iónico.

30 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en una realización preferente se eli

ge como hidruro metálico para la reducción, el bromohidruro de sodio y se selecciona en calidad de disolvente metanol o metanol acuoso.

5 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque también se elige como reductor el hidruro de litio o de aluminio, seleccionándose en calidad de disolvente éter o tetrahidrofurano.

4.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados proaporfínicos.

10 Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 9 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a 30 DIC. 1977
p.a. M.^a LUISA ISERN CUYAS
p. p.


Firmado: JOSE F. NIETO

MC.