

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

ES	11	NUMERO	A1
	21	470.912	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		19 Junio. 1978	

- 5 ENE. 1979

**PATENTE DE INVENCION**

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

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	25740/77 provisional		20-6-1977		Gran Bretaña

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D		

52	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS HETEROCICLICOS"

71	SOLICITANTE (S)
	POVL KROGSGAARD-LARSEN (820861)

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Elmevej 25, Blovstroed, DK-3450 Allerod, Dinamarca

72	INVENTOR (ES)
	El mismo solicitante

73	TITULAR (ES)

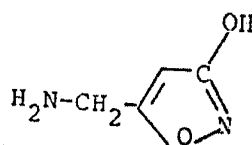
74	REPRESENTANTE
	DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-69.366)

jga

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que tienen actividad relacionada con el GABA.

Es sabido que el GABA (ácido gamma-aminobutírico) es un neurotransmisor en el sistema nervioso central (SNC) en los mamíferos. El GABA se encuentra predominantemente en el cerebro, en el que es un transmisor inhibitor dominante (Curtis, D.R. y Johnston, G.A.R. *Ergebn. Physiol.* 1974, 69, 97-188).

Se ha informado (*Arzneimittelforschung*, 1968, 18, 311-315) que el muscimol, de fórmula



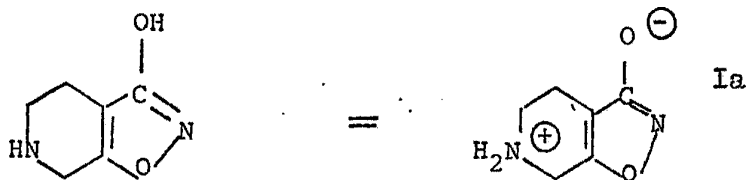
(una sustancia que se encuentra en la amanita de la mosca (*Amanita muscaria*)) tiene varias propiedades farmacológicas interesantes, y muestra especialmente una inhibición de las funciones motrices. Posteriormente, se ha dicho que el muscimol es un agonista muy potente del GABA con respecto a los receptores postsinápticos sensibles a la bicuculina (Johnston y otros, *Biochem. Pharmacol.*, 1968, 17, 2488, y Curtis y otros, *Brain Res.*, 1971, 32, 69-96), pero también muestra actividad como inhibidor de la absorción con alta afinidad del GABA en secciones de cerebro de rata (Johnston, *Psychopharmacologia*, 1971, 22, 230-233). Se cree que la función reducida en el sistema del GABA está relacionada con la etiología del parkinsonismo, la epilepsia, el corea de Huntington (Thomas N. Chase y Judith R. Walters, "GABA in Nervous System Function, editado por E.

Roberts, T.N. Chase y D.B. Tower, Raven Press, Nueva York, 1976, 497-513) y la esquizofrenia, y por lo tanto la administración de agentes que influyen en el sistema del GABA está en consideración e investigación para el tratamiento terapéutico de tales enfermedades relacionadas con un mal funcionamiento del sistema del GABA. También se está considerando administrar agentes que influyen en el sistema del GABA contra enfermedades en las que están implicadas perturbaciones de las hormonas de la pituitaria, por ej. enfermedades en las que está implicada una secreción disminuida de prolactina, y además se considera que tales agentes pueden ser útiles contra las enfermedades arterioescleróticas en el cerebro en las que se desea una vasodilatación. Desgraciadamente, sin embargo, el muscimol tiene efectos tóxicos, tales como efectos narcóticos (pérdida de contacto con la realidad y despersonalización), y la diferencia entre la dosis eficaz y la dosis tóxica del muscimol es muy pequeña (Arzneimittelforschung, 1968, 18, 311-315), lo que puede limitar o impedir el uso terapéutico del muscimol. Además, sería muy deseable disponer de una sustancia que tuviera una actividad de GABA más específica que el muscimol, que, como se ha dicho antes, muestra una actividad considerable de inhibidor de la absorción de GABA además de su actividad agonista del GABA. En un intento de establecer una relación estructura/actividad, se han sintetizado y ensayado sustancias análogas al muscimol o similares al mismo. (P. Krogsgaard-Larsen y otros, Journal of Neurochemistry, 1975, 25, 797-802 y 803-809). Sin embargo, ninguno de los compuestos ensayados mostraba una actividad agonista del GABA de la misma potencia que la

del muscimol.

La presente invención se refiere a nuevos com-  
 puestos que muestran actividad relacionada con el GABA, a  
 sales de los mismos con ácidos o bases, y a composiciones  
 farmacéuticas que contienen los nuevos compuestos o una  
 5 sal de los mismos como ingrediente activo. Además, la pre-  
 sente invención se refiere a métodos para la preparación  
 de los nuevos compuestos y sus sales, y a un método de  
 tratamiento de perturbaciones neurológicas y psiquiátricas,  
 10 tales como la epilepsia, el parkinsonismo, la esquizofre-  
 nia y el corea de Huntington, o enfermedades en las que  
 están implicadas perturbaciones de las hormonas de la pi-  
 tuitaria, o enfermedades arterioescleróticas en el cerebro  
 en las que se desea una vasodilatación, administrando una  
 15 cantidad terapéuticamente activa del nuevo compuesto o una  
 sal no tóxica del mismo a un animal vivo, incluyendo los  
 seres humanos.

Según la presente invención, se ha encontrado  
 ahora que el nuevo compuesto de fórmula Ia



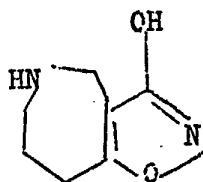
(4,5,6,7-tetrahydroisoxazol/5,4-c/piridin-3-ol)

30 es bien tolerado y es un agonista de GABA muy potente que

tiene una actividad muy específica, siendo inactivo como inhibidor de la absorción del GABA. Se dan detalles referentes a la actividad de este compuesto en la sección "Resultados de los Ensayos" de más adelante.

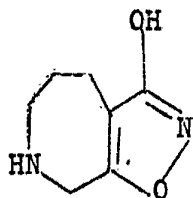
5 La potente y específica actividad agonista del GABA del compuesto Ia es especialmente notable por el hecho de que los compuestos conocidos muy estrechamente relacionados, es decir

10



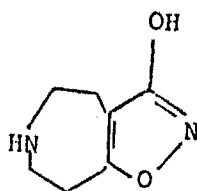
5,6,7,8-tetrahidro-4H-isoxazol-  
-/4,5-c7-azepin-3-ol (P.Krogsgaard-  
-Larsen, Acta Chem. Scand. B 31,  
1977, 584-588, y P. Krogsgaard-  
-Larsen y G.A.R. Johnston, J. Neu-  
rochem, 1978, 30, 1377-1382).

15



5,6,7,8-tetrahidro-4H-isoxazol-  
-/5,4-c7-azepin-3-ol (P. Krogsgaard-  
-Larsen, Acta. Chem. Scand. B, 31,  
1977, 584-588, y P. Krogsgaard-Lar-  
sen y G.A.R. Jonhston, J. Neurochem.  
1978, 30, 1377-1382).

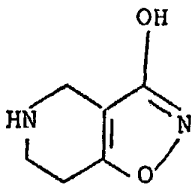
20



5,6,7,8-tetrahidro-4H-isoxazol-/4,  
5-d7-azepin-3-ol (P.Krogsgaard-Lar-  
sen y otros, J.Neurochem., 1975,  
25, 803, y P. Krogsgaard-Larsen y  
G.A.R. Johnston, J. Neurochem, 1978,  
30, 1377-1382).

25

30



4,5,6,7-tetrahydroisoxazol[4,5-  
-c]-piridin-3-ol (P. Krogsgaard-  
-Larsen y otros, J. Neurochem.,  
1975, 25, 803, y P. Krogsgaard-  
-Larsen y G.A.R. Johnston, J.  
Neurochem., 1978, 30, 1377-  
-1382).

5

no muestran tal actividad potente y específica agonista  
del GABA.

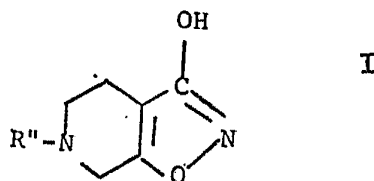
10

Aunque la presente invención no ha de estar  
limitada por ninguna teoría, se cree que la notable acti-  
vidad selectiva del compuesto Ia puede atribuirse a la po-  
sición particular del átomo de nitrógeno en el anillo de  
6 miembros en relación con el grupo hidroxilo ácido en el  
anillo de 5 miembros.

15

Por lo tanto la presente invención se refiere  
al nuevo compuesto Ia y a derivados del mismo, que al ser  
administrados se descomponen in situ dando el compuesto  
original Ia, y en particular compuestos de la fórmula ge-  
neral I

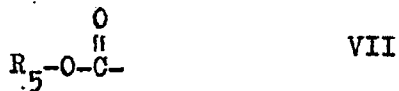
20



25

donde R'' es hidrógeno, acetilo o un grupo de fórmula gene-  
ral VII

30

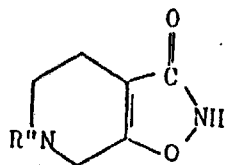


donde R<sub>5</sub> es alcoholo de C<sub>1-8</sub>, fenilo; fenilo sustituido en posición 4 con halógeno, alcoxi inferior o alcoholo inferior; o fenilalcoholo tal como bencilo o feniletilo, donde el grupo fenilo puede estar sustituido en posición 4 con halógeno, alcoxi inferior o alcoholo inferior; y sus sales.

Se cree que entre los compuestos I, la única especie que muestra una actividad agonista del GABA pronunciada en el cerebro es el compuesto Ia. Sin embargo, los grupos R" que son diferentes del hidrógeno pueden mejorar la penetración de los compuestos en el cerebro, ya que pueden aumentar la capacidad de los compuestos para atravesar la barrera sangre-cerebro, y después se descompondrán in situ produciendo el compuesto precursor. También puede obtenerse un efecto prolongado de Ia a través de la descomposición in situ de compuestos en los que R" es diferente del hidrógeno, para dar el compuesto precursor.

En la presente Memoria descriptiva, "alcoholo inferior" y "alcoxi inferior" indican los grupos que contienen 1-4 átomos de carbono.

Los compuestos de fórmula general I pueden existir en una forma tautómera, como muestra la fórmula I'



I'

30

y en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones, ha de entenderse que la fórmula I comprende también esta forma teutómera y las mezclas de las dos formas tautómeras.

5 Son ejemplos de compuestos de fórmula I en los que R<sup>u</sup> es diferente de hidrógeno:

6-acetil-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol/5,4-c/7piridin-3-ol,

3-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol/5,4-c/7piridin-6-carboxilato de metilo,

10

3-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol/5,4-c/7piridin-6-carboxilato de etilo,

3-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol/5,4-c/7piridin-6-carboxilato de terc-butilo,

15

3-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol/5,4-c/7piridin-6-carboxilato de fenilo,

3-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol/5,4-c/7piridin-6-carboxilato de 4-clorofenilo,

20

3-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol/5,4-c/7piridin-6-carboxilato de 4-metoxifenilo,

3-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol/5,4-c/7piridin-6-carboxilato de bencilo, y sus sales con bases.

25

Son ejemplos de sales del compuesto de fórmula Ia sus sales de adición de ácidos, tales como las sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos, por ej. ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico y similares, o con ácidos orgánicos, tales como ácidos carboxílicos orgánicos, por ej. ácido acético, pro-

30

piónico, glicólico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, glucurónico, benzoico, pamoico y similares, o ácidos orgánicos sulfónicos, por ej. ácido metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, toluen-sulfónico y similares, sales que pueden prepararse por procedimientos conocidos per se, por ej. añadiendo el ácido en cuestión a la base, preferiblemente en un disolvente.

Los compuestos de fórmula I pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con bases, tales como sales metálicas, por ej. sales de sodio, potasio, calcio o aluminio, y sales de amonio o amonio sustituido, por ej. sales de aminas tales como trietilamina, trietanolamina, etilpiperidina, procaína, dibencilamina y similares.

#### RESULTADOS DE ENSAYOS.

##### Experimentos de fijación por afinidad

Para estudiar las interacciones del compuesto Ia con los receptores de GABA centrales in vitro, el compuesto Ia se sometió a ensayo en experimentos de fijación por afinidad. Se estudió la fijación por afinidad (fijación independiente del sodio) del GABA a membranas aisladas de cerebros de ratas, como se describe por Enna, S.J. y Snyder, S.H., Brain Res., 1975, 100, 81-97. Se determinaron los valores de  $CI_{50}$ , concentraciones de inhibidor que causan un 50% de inhibición de fijación del GABA.

<u>Inhibidor</u>	<u>Valor <math>CI_{50}</math></u>
Ia	$0,13 \pm 0,005 \mu M$ *)
Muscimol	$0,024 \pm 0,003 \mu M$

\*) En estudios anteriores se encontró  $2,6 \pm \mu\text{M}$ . El valor indicado ( $0,13 \pm 0,005 \mu\text{M}$ ) se basa en estudios de 5 concentraciones diferentes de Ia, determinado cada uno en triplicado, y el valor de  $\text{CI}_{50}$  indicado se calcula por análisis log-probabilístico. La diferencia entre los dos valores de  $\text{CI}_{50}$  determinados para Ia es el resultado del desarrollo de una técnica mejorada para la preparación de membranas de cerebro de rata.

#### 10 Experimentos microelectroforéticos

Con el fin de estudiar las interacciones del compuesto Ia con los receptores centrales del GABA in vivo, el compuesto Ia se sometió a ensayo en experimentos microelectroforéticos. Los experimentos se realizaron en las interneuronas del asta dorsal lumbar y en células de Renshaw de gatos anestesiados con pentobarbitona sódica. Se evaluó la potencia aproximada de las acciones depresoras del compuesto con relación a la del GABA, con base en las corrientes electroforéticas requeridas para producir inhibiciones iguales y submaximales de la descarga de las neuronas centrales. La acción inhibitoria del Ia sobre las neuronas centrales se antagonizó por el antagonista específico del GABA metocloruro de bicuculina (BMC).

25

Compuesto	Potencia con relación a la del GABA	Antagonismo reversible por BMC
GABA	+++	sí
Ia	++++	sí

30

El compuesto Ia no interaccionó con el sistema de absorción de GABA a concentraciones de  $5 \times 10^4$  M, y no interaccionó con las enzimas metabolizantes del GABA 2-oxo-  
-glutaratoaminotransferasa y L-glutamato-1-carboxilasa a  
 5 concentraciones de  $10^{-3}$  M.

De los experimentos antes citados se deduce que el compuesto Ia es un agonista específico y muy potente del GABA.

El compuesto Ia se ha comparado con el muscimol, el más potente agonista del GABA conocido hasta ahora, en una serie de experimentos farmacológicos:  
 10

#### Toxicidad

15 El compuesto Ia ha demostrado ser una sustancia bien tolerada:

Toxicidad aguda (ratones)

DL<sub>50</sub>, mg/kg

20 Sustancia	i.v.	i.p.	p.o.
Muscimol	7	12	22
Compuesto Ia.HBr	80	145	más de 320

25 Así pues, el compuesto Ia es considerablemente menos tóxico que el muscimol.

#### Inyecciones en la Sustancia Nigra en ratas

30 a) Inyecciones bilaterales. Se han inyectado 0,1, 0,5 y 1,0 mg. de Ia.HBr. Las ratas mostraron una conducta

estereotípica acusada.

El Ia mostró ser más débil que el muscimol.

- 5 b) Inyecciones unilaterales. Se inyectaron 0,1 y 0,5 mg. de Ia.HBr. Las ratas mostraron una vuelta contralateral fuerte y prolongada.

Se encontró que el Ia era más débil que el muscimol.

Resultados farmacológicos en ratones

- 10 a) Potenciación de la mordedura inducida por fenidato de metilo (Scheel-Krüger y otros: "El muscimol facilita la estereotipia de modo diferencial pero antagoniza la motilidad inducida por drogas dopaminérgicas. Una interacción compleja GABA-DOPAMINA". Life Sciences, 1978, vol 22, 75-84).

DE<sub>50</sub>, mg/kg (dosis que causa la potenciación en el 50% de los animales):

Muscimol.HBr 0,7

Compuesto Ia.HBr 3,0

- 20 b) Antagonismo de la motilidad inducida por morfina (Christensen y otros: "El muscimol antagoniza la hipermotilidad por morfina sin potenciación de la analgesia". European J. Pharmacol., 1978, 48, 459-462).

DEM, mg/kg (dosis eficaz mínima)

25 Muscimol.HBr 0,6

Compuesto Ia.HBr 1,0

- 30 c) Antagonismo de las convulsiones inducidas por isoniazida (Modificación de Mao y otros (ratones, concentración dos veces inferior de isoniazida): Evidencia de

la implicación del GABA en la mediación del descenso de c-GMP cerebelar y la acción anticonvulsiva del diazepam). Naunyn-Smiedegerg's Arch. Pharmacol. 1975, 289, 369-378).

5

DEM, mg/kg (dosis eficaz mínima)

Muscimol.HBr 0,6

Compuesto Ia.HBr 1,3

Condiciones y procedimiento del ensayo de antagonismo de la isoniazida:

10

Ratones, machos, 20-25 g

Isoniazida, 300 mg/kg s.c.

Cajas de Macrolon tipo II

15

El compuesto de ensayo se inyecta por vía i.p. (intraperitoneal) en dosis de 0, 1/2, 1/8 y 1/32 de la "DL<sub>50</sub> i.v." determinada. En el caso de sustancias insolubles, se usan las dosis de 0, 1/4, 1/16 y 1/64 de la "DL<sub>50</sub> i.p." determinada. Se usan cinco ratones para cada nivel de dosis. Inmediatamente después de la administración de la sustancia de ensayo se inyectan 300 mg/kg de isoniazida, s.c. Esta dosis de isoniazida induce ataques convulsivos tónicos intermitentes en no más de 60 minutos.

20

25

Los cálculos se efectúan en forma de un procedimiento continuo sobre el terminal EDP. Los resultados se registran como % de aumento con el tiempo hasta que hay convulsiones, y además se registra la dosis mínima (DEM) que muestra un efecto significativo (dosis mínima eficaz, calculada por medio del ensayo de Van der Waerden).

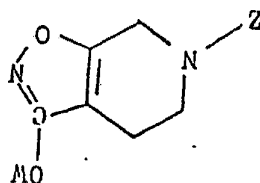
30

Conclusión

Según estos experimentos, se ha mostrado que el compuesto Ia es un potente agonista del GABA. El compuesto Ia es más débil que el muscimol, pero considerablemente menos tóxico.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse:

a) sometiendo un compuesto de fórmula V



V

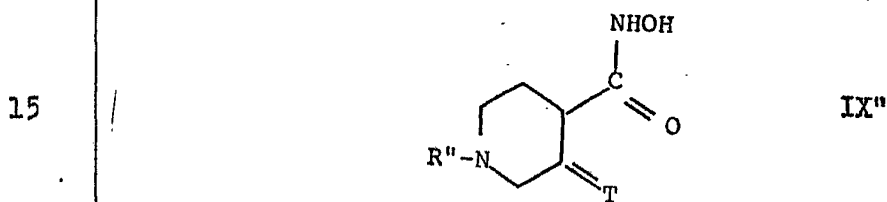
en la que Z es hidrógeno o un grupo protector de amina fácilmente separable, por ej. por hidrólisis, y adecuadamente un grupo R" tal como se ha definido anteriormente o un grupo tritilo o formilo, y W es hidrógeno o un grupo fácilmente separable, por ej. por hidrólisis, para dar el grupo hidróxi libre, tal como un grupo alcohol inferior, aralcoholo, tetrahidropiraniolo, acetilo, arilsulfonilo, o alcoxicarbonilo inferior, con la condición de que al menos uno de Z y W en la fórmula V es diferente de hidrógeno, a separación de cualquier grupo W diferente de hidrógeno y cualquier grupo Z diferente de R", y, si se desea, a separación de cualquier grupo Z comprendido en la definición de R"; si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula Ia, si se obtiene en forma de una de sus sales, en su forma de ion híbrido por tratamiento con una base o en otra sal, y si se desea, convirtiendo el compuesto Ia, cuando se obtiene, en un compuesto I en el que R" es diferente de hidrógeno

por tratamiento con un derivado reactivo de ácido acético  
o con un éster de fórmula general



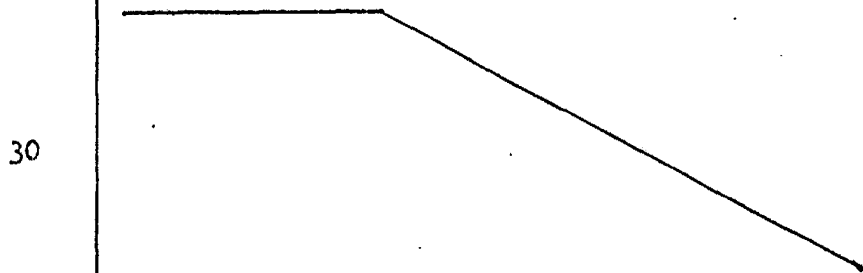
donde X' es un grupo lábil, y R<sub>5</sub> es como se ha definido antes, o

10 b) para la preparación de un compuesto de fórmula I en el que R'' es diferente de hidrógeno, sometiendo un compuesto de fórmula general IX''

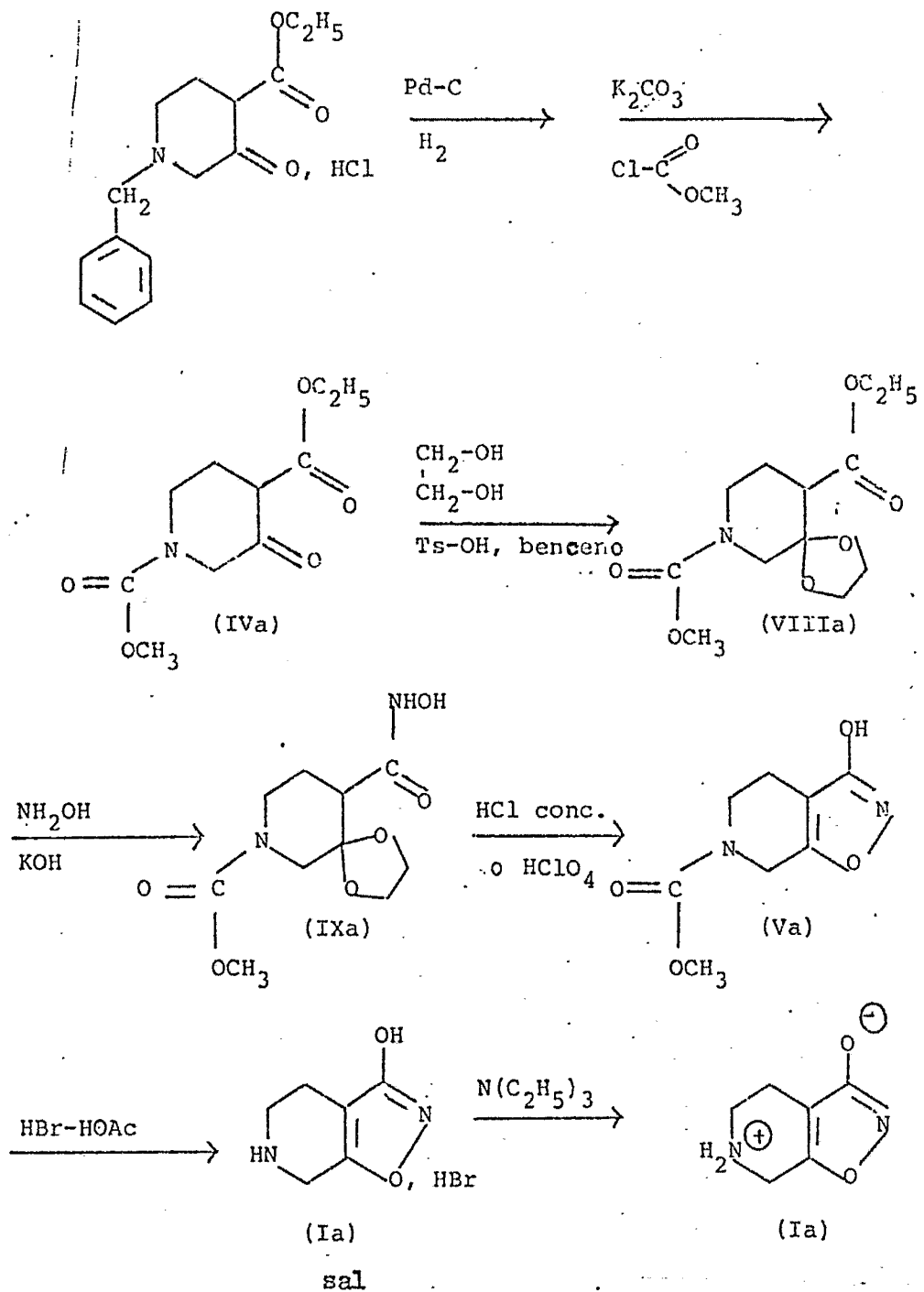


20 donde R'' es como se ha definido antes, excepto hidrógeno, a hidrólisis y ciclización, y si se desea, convirtiéndolo en un compuesto resultante en el que R'' es diferente de hidrógeno, en una sal del mismo.

25 Se muestra un ejemplo de una síntesis completa del compuesto Ia a partir de un material de partida conocido en los ejemplos y el siguiente Esquema I de reacción:

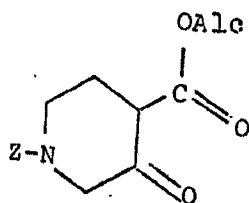


ESQUEMA DE REACCION I



Ts-OH = ácido p-toluensulfónico

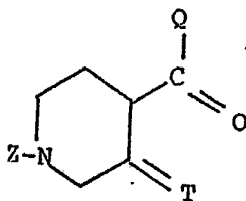
El Compuesto IVa en el esquema de reacción I es un compuesto intermedio clave en la síntesis anterior y en otras síntesis de los compuestos de la presente invención. Otros compuestos intermedios claves similares pueden contener otros grupos protectores de N hidrolizables y otros grupos alcoholo inferior, y por lo tanto, en su concepto más amplio, este nuevo compuesto intermedio clave de la presente invención tiene la fórmula general IV



IV

en la que Alc es un grupo alcoholo inferior y Z es hidrógeno o un grupo protector de amino fácilmente separable, por ej. por hidrólisis, y adecuadamente un grupo R" (como se ha definido antes) o un grupo tritilo o formilo. Por lo tanto, son ejemplos específicos de Z los siguientes: hidrógeno, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propiloxicarbonilo, terc-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, p-clorobenciloxicarbonilo, tritilo, formilo, acetilo. Otros nuevos compuestos intermedios según la presente invención son los compuestos de las fórmulas VIIIa y IXa en el esquema de reacción I, y también las clases genéricas que representan, es decir compuestos de fórmula general VIII'

5



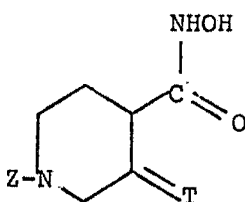
VIII'

10

donde Z es como se ha definido antes, T es un grupo convertible por hidrólisis en un grupo oxi, por ej. un grupo acetal tal como etilendioxi, y Q es un grupo lábil que por reacción con hidroxilamina forma un grupo de ácido hidroxámico, siendo ejemplos de Q halógeno, especialmente cloro y bromo, hidróxi, el residuo de un ácido, el residuo de una amida activada, el residuo de un éster activado, alcoxi inferior y similar, y compuestos de la fórmula general IX'

15

20



IX'

25

30

en que Z y T son como se han definido antes, y también, en la etapa del compuesto Va (que es al mismo tiempo un compuesto de fórmula general I y un compuesto intermedio para la preparación de compuestos de la fórmula general I), puede usarse un compuesto intermedio que en forma genera-

lizada tiene la fórmula V anterior.

Un aspecto interesante de la presente invención es el compuesto Ia como compuesto intermedio en la preparación de compuestos de fórmula I en los que R" es diferente de hidrógeno.

La presente invención se refiere además a la secuencia total de etapas de síntesis IV  $\rightarrow$  VIII'  $\rightarrow$  IX'  $\rightarrow$  V  $\rightarrow$  I y a sus etapas finales, es decir, VIII'  $\rightarrow$  IX'  $\rightarrow$  V  $\rightarrow$  I y IX'  $\rightarrow$  V  $\rightarrow$  I.

La conversión de 1-bencil-3-oxi-piperidin-4-carboxilato de etilo en el compuesto intermedio IV, como se ilustra en IVa, se efectúa usualmente en alcoholes inferiores, por ej. etanol o etanol/agua. La separación del grupo N-bencilo puede efectuarse con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ej. platino, paladio o níquel Raney. El 3-oxi-piperidin-4-carboxilato de alcohol formado se disuelve, por ej., en agua, y se trata con un aceptor de ácidos, por ej. carbonato alcalino, y un éster de ácido clorofórmico, por ej. clorofor-miato de metilo. La temperatura se mantiene próxima a 0°C durante la reacción. El compuesto IV se aísla por extracción en un disolvente orgánico seguida de evaporación del disolvente.

La formación del compuesto de fórmula VIII', tal como se ilustra por el etilen-acetal VIIIa, se efectúa usualmente en un disolvente, por ej. benceno, que forma una mezcla azeotrópica con agua. La reacción se efectúa preferiblemente a temperatura de reflujo y con un ácido fuerte, por ej. un ácido sulfónico, como catalizador.

El ácido hidroxámico IX', tal como se ilustra

por IXa, se sintetiza haciendo reaccionar VIIIa con hidroxilamina, preferiblemente en agua o en un alcohol inferior, por ej. metanol, y usualmente a una temperatura entre -20°C y la temperatura ambiente, preferiblemente a 0-10°C. El compuesto puede aislarse y purificarse de un modo conocido per se, por ej. por cromatografía en columna. Cuando Q en la fórmula VIII' es un halógeno o el residuo de un ácido, la reacción se efectúa en presencia de una base. Alternativamente, el propio ácido piperidin-carboxílico (VIII', Q=OH) puede hacerse reaccionar con hidroxilamina en presencia de un agente de condensación, por ej. dicitclohexil-carbodiimida o carbonildiimidazol. Como disolvente puede usarse un disolvente inerte, por ej. cloruro de metileno o cloroformo.

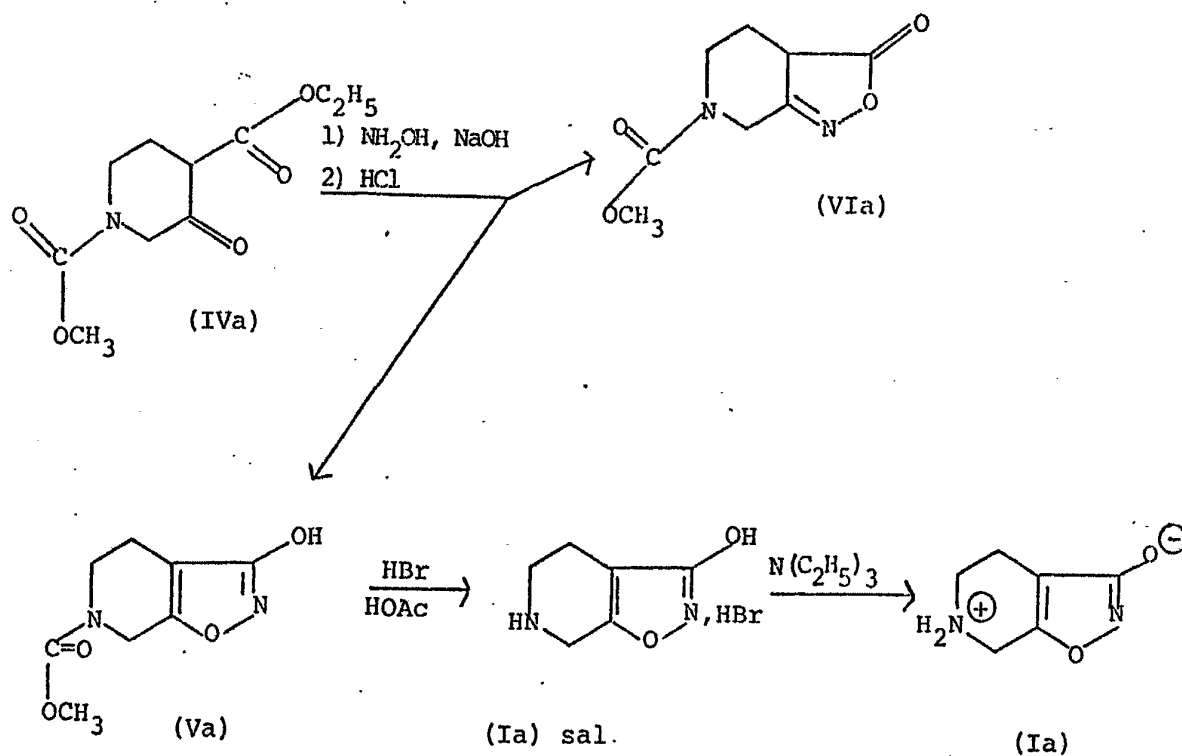
La hidrólisis del grupo acetal de IXa, o de forma bastante general, la conversión de T en los compuestos de fórmula IX' en un grupo oxo, seguida de ciclización a un compuesto de fórmula V, como se ilustra por Va, puede efectuarse por medio de una disolución acuosa de un ácido fuerte que opcionalmente contiene también ácido acético, por ej. ácido clorhídrico concentrado o ácido perclórico al 70%, a una temperatura entre 0°C y 100°C, preferiblemente a 50-80°C. El compuesto V puede aislarse por extracción con un disolvente orgánico o por evaporación del agua. El compuesto puede purificarse por cromatografía en columna o por cristalización.

La separación del grupo protector Z y/o W en el compuesto V puede efectuarse con un ácido inorgánico fuerte, por ej. ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, en un disolvente, por ej. ácido acético glacial o agua, o una

mezcla de agua y ácido acético glacial. La temperatura puede mantenerse entre la ambiente y el punto de ebullición del disolvente. El tiempo de reacción es usualmente corto, por ej. menos de 1 hora. La sal de Ia puede aislarse por evaporación del disolvente. La sal de Ia puede transformarse en Ia por tratamiento con una base, por ej. una amina terciaria, en un disolvente, usualmente una mezcla de agua y un alcohol inferior. El compuesto Ia puede transformarse en otra sal como se ha descrito antes.

Se ilustra una síntesis interesante en el esquema de reacción II que sigue, en el que se prepara un compuesto de fórmula general I, ilustrado por el compuesto Ia:

ESQUEMA DE REACCION II



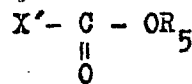
La reacción de un compuesto de fórmula general IV, ilustrado por IVa, con hidroxilamina, puede dar una mezcla de un compuesto de fórmula general V y el correspondiente compuesto V isómero, ilustrados por Va y VIa.

5 La reacción puede efectuarse a una temperatura entre  $-30^{\circ}\text{C}$  y  $50^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente entre  $-30$  y  $-10^{\circ}\text{C}$ . El disolvente es usualmente agua o un alcohol inferior o mezclas de ellos.

10 El procedimiento ilustrado en el esquema de reacción II, aunque produce una mezcla de dos isómeros, es sin embargo ventajoso. Economiza mucho tiempo ya que evita la protección del grupo oxo en compuestos de la fórmula general IV y la subsiguiente formación de ácido hidroxámico. Los compuestos formados en la reacción de IV con hidroxilamina, ilustrados por Va y VIa, se separan fácilmente de modos conocidos per se, por ej. por cromatografía en columna.

15 Cuando se desea preparar compuestos de la fórmula general I en los que R" es diferente de hidrógeno, se puede o bien omitir la separación del grupo Z, si el grupo Z tiene la misma identidad que el grupo R" deseado, o se puede introducir tal grupo R" en el compuesto de fórmula general Ia.

25 La introducción del grupo R" puede efectuarse de modos conocidos per se. Así, por ejemplo, cuando R" es un grupo de la fórmula VII anterior, la introducción puede efectuarse por tratamiento de un compuesto Ia con el éster adecuado de ácido fórmico de fórmula general



30 donde X' es un grupo lábil, especialmente halógeno, azido,

etc., en presencia de un aceptor de ácidos, por ejemplo un carbonato alcalino. Por ejemplo, el derivado de BOC puede hacerse por medio de azidoformiato de terc-butilo. Cuando R" es acetilo, puede usarse un derivado reactivo de ácido acético, por ej. cloruro de acetilo o anhídrido acético, para la introducción del grupo R".

Los compuestos de fórmula I y sus sales pueden formularse para administración de cualquier modo conveniente por analogía con otras sustancias farmacéuticas.

Así, la composición que comprende los compuestos de la invención puede estar en forma de preparaciones farmacéuticas, por ej. en forma sólida, semisólida o líquida, que contienen el compuesto activo de la invención en mezcla con un vehículo o excipiente farmacéutico, orgánico o inorgánico, adecuado para aplicación enteral o parenteral. El ingrediente activo puede formularse, por ejemplo, con los excipientes usuales para tabletas, nódulos, cápsulas, supositorios, disoluciones, emulsiones, suspensiones acuosas y otras formas adecuadas de dosificación. Son ejemplos de excipientes la glucosa, lactosa, goma acacia, gelatina, manita, almidón en pasta, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea, y otros excipientes adecuados para uso en la fabricación de composiciones en forma sólida, semisólida o líquida, y además puede haber en la composición de esta invención agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, colorantes, aromatizantes y protectores.

El compuesto activo se incluye en las composiciones de la invención en una cantidad suficiente para pro-

ducir el efecto terapéutico deseado al ser administrado. La dosis o cantidad terapéuticamente activa del compuesto varía, y depende además de la edad y el estado de cada paciente individual que se está tratando.

5 Una formulación preferida de tableta o cápsula para administración oral contiene 0,1 a 200 mg, preferiblemente 1-100 y especialmente 5-50 mg, de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo por unidad de dosificación, que puede administrarse 1 a 4 veces al día, o en  
10 forma de composición de liberación prolongada.

Las preparaciones para inyección contienen preferiblemente 0,1-200 mg, preferiblemente 1-100, especialmente 5-50 mg, de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo por dosis unitaria. Una dosis para inyección  
15 preferida es de alrededor de 0,5 a 2 ml.

La invención se refiere también al uso de los compuestos de la fórmula general I y sus sales en medicamentos para tratar enfermedades relacionadas con el mal  
funcionamiento del sistema del GABA, y a un procedimiento de tratar enfermedades relacionadas con una perturbación  
20 del sistema del GABA en seres humanos, administrando al ser humano, una dosis eficaz de un compuesto de la fórmula general I, o una sal del mismo.

En las composiciones y los usos antes citados, puede ser adecuado o preferido combinar los compuestos de  
25 fórmula general I, o una sal de los mismos, con cantidades pequeñas de tranquilizantes tales como benzodiazepinas, o neurolépticos, por ejemplo butirofenonas tales como haloperidol, fenotiazinas tales como clorpromazina, tioxan-  
30 teno, y similares. En tales combinaciones, composiciones

y usos combinados, los neurolépticos se administran adecuadamente en sus cantidades eficaces, o, en una realización preferida, en cantidades inferiores a las cantidades a las que serían eficaces usados sólo.

5                    La invención se ilustra además por medio de los ejemplos prácticos que siguen. Todos los compuestos preparados según los ejemplos prácticos se han sometido a análisis elemental para determinar C, H, N y halógeno, cuando está presente, y todos ellos concordaban en un  
10                    margen de  $\pm 0,3\%$  con los valores calculados.

Ejemplo 1. (Esquema de reacción I)

15                    a) 1-metoxicarbonil-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo (IVa)

                    Una disolución de 1-bencil-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo (Iselin, B.M. y Hoffmann, K., Helv. Chim. Acta, 1954, 37, 178)(14,0 G; 47 milimoles) en etanol acuoso (300 ml, 50%) se hidrogenó (unos 300 kPa) en un aparato PARR de hidrogenación, usando un catalizador al 10% de Pd sobre carbono (1,4 g). La mezcla de reacción se filtró y se evaporó hasta sequedad en vacío. A una disolución enfriada con hielo del residuo en agua (50 ml) se le añadió con agitación una disolución helada de carbonato de potasio (19,4 g; 140 milimoles) en agua (20 ml) y después se añadió cloroformiato de metilo (11,3 g; 120 milimoles).  
20                    Se continuó la agitación a 0°C durante 30 minutos y a 25°C durante 30 minutos. La mezcla se sometió a extracción con tres porciones de 100 ml de éter. Las fases de éter combi-  
25                     
30

nadas y secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) se evaporaron en vacío para dar 10,0 g de producto bruto. La destilación en columna de bolas a 40-130 Pa (temperatura del calderín 170°C) dió IVa (9,0 g, 84%) en forma de un aceite incoloro, que cristalizó lentamente; p. de f. 36-38°C. IR (película): 2980-2850 (varias bandas, media-fuerte), 1700 (fuerte), 1655 (fuerte), 1620 (media)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  12,3 (1H, s), 4,13 (q,  $\underline{J}$  7Hz) y 4,0-3,9 (m) (un total de 4 H), 3,62 (3H, s), 3,43 (2H, t,  $\underline{J}$  6Hz), 2,4-2,1 (2H, m), 1,30 (3H, t,  $\underline{J}$  7Hz).

b) Etilen-acetal de 1-metoxicarbonil-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo (VIIIa)

Una mezcla de 1-metoxicarbonil-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo (9,0 g, 39 milimoles), etilenglicol (100 ml), ácido 4-toluensulfónico (0,7 g) y benceno (500 ml) se sometió a reflujo durante 6 días usando un separador de agua Dean-Stark. La mezcla se lavó con carbonato de sodio acuoso (300 ml, 1 M), agua (300 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado (300 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) y se evaporó en vacío dando 8,6 g de un aceite. La cromatografía en columna (CC)  $\sqrt{\text{gel de sílice (Woelm 0,063-0,1 mm): 350 g; eluyentes: cloruro de metileno al que se había añadido acetato de etilo (20-35%)}$  seguido de destilación en columna de bolas a 40 Pa (temperatura de calderín 170°C) dió VIIIa (7,0 g; 65%) en forma de un aceite incoloro. IR (película): 2970 (fuerte), 2900 (fuerte), 1730 (fuerte)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  4,05 (q,  $\underline{J}$  7Hz) y 3,92 (s) (un total de 6H), 3,60 (s) y 3,7-3,0 (media)

(un total de 7 H), 2,8-2,5 (1H,t), 2,2-1,6 (2H, m), 1,23 (3H, t,  $J$  7Hz).

5

c) Etilen-acetal de ácido 1-metoxicarbonil-3-oxopiperidin-4-carbohidroxámico (IXa)

10

15

20

25

30

A una disolución agitada y enfriada con hielo de hidróxido de potasio (7,3 g, 130 milimoles) en metanol (30 ml se le añadió cloruro de hidroxilamonio (6,9 g, 100 milimoles). Después de agitar a 0°C durante 30 minutos más se añadió una disolución de etilen-acetal de 1-metoxicarbonil-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo (6,8 g, 25 milimoles) en metanol (20 ml), y la mezcla se dejó a 8°C durante 8 días. Tras adición de ácido acético glacial (15 ml) y filtración, el filtrado se evaporó en vacío dando una masa similar a melazas. La CC/gel de sílice (Woelm 0,063-0,1 mm): 250 g; eluyentes: acetato de etilo al que se había añadido metanol (15-26%) y ácido fórmico (1%)<sup>7</sup> dió IXa (1,9 g, 29%) en forma de una sustancia cristalina y pura por cromatografía de capa fina  $\sqrt{R_F}$ : 0,23; eluyente: acetato de etilo:metanol:ácido fórmico (90:9:1)<sup>7</sup>. Una muestra analítica se recrystalizó (etanol-benceno) dando IXa en forma de cristales incoloros, p. de f. 150,0-152,0°C. IR (KBr): 3700-3350 (media), 3280 (media), 3210 (fuerte), 3055 (débil), 3000-2870 (varias bandas), de débiles a medias), 1690 (fuerte), 1640 (fuerte), 1550 (débil)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$   $\sqrt{\text{en CDCl}_3\text{-DMSO-}d_6}$  (1:1)<sup>7</sup>:  $\delta$  10,5-10,1 (1H, m), 4,9-4,3 (1H, m), 3,93 (s), 3,60 (s) y 4,1-3,1 (m) (un total de 11 H), 2,8-2,6 (1H, m) 2,2-1,8 (2H,m).

d) 3-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol/5,4-c/piridin-6-carboxilato de metilo (Va)

Una disolución de etilen-acetal de ácido 1-metoxicarbonil-3-oxopiperidin-4-carbohidroxámico (750 mg; 2,9 milimoles) en ácido clorhídrico concentrado (13 ml) se calentó a 70°C durante 10 minutos. La mezcla se evaporó en vacío dando un aceite negro. La CC [gel de sílice (Woelm 0,063-0,1 mm): 60 g; eluyentes: benceno al que se había añadido acetato de etilo (40-70%) y ácido fórmico (1%)] dio Va cristalino y puro por Cromatografía en capa fina (244 mg; 43%)  $R_F$ : 0,27; eluyente: benceno-acetato de etilo-ácido fórmico (50:50:1)]. Una muestra analítica se recristalizó (benceno-ciclohexano) dando Va puro en forma de cristales incoloros, p. de f. 136,0-138,0°C. IR (KBr): 3700-3300 (media), 3300-2500 (varias bandas, de débil a media), 1655 (fuerte), 1525 (media), 1490 (fuerte)  $\text{cm}^{-1}$ . UV [metanol ( $\log \epsilon$ )]: 212 (3,64) nm. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{COCl}_2$ ):  $\delta$  10,6 (1H, s), 4,43 (2H, s), 3,70 (s) y 3,8-3,5 (t) (un total de 5 H), 2,6-2,3 (2H, t).

e) Bromuro de 3-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol/5,4-c-piridinio (sal de Ia)

Una disolución de 3-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol/5,4-c/piridin-6-carboxilato de metilo (309 mg, 1,6 milimoles) en una disolución de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial (3 ml, 43%) se sometió a reflujo durante 15 minutos. Tras evaporación hasta sequedad en vacío, el residuo se trató con el mismo reactivo (3 ml) du-

rante 15 minutos más. La evaporación de la mezcla de reacción hasta sequedad en vacío y la recristalización (metanol-éter) del residuo, dió Ia (sal) (193 mg, 56%) en forma de cristales de color rojizo débil; p. de f. 162-163°C  
5 (con descomposición). IR (KBr): 3700-3300 (media), 3070 (fuerte), 3000-2300 (varias bandas, de media a fuerte), 1670 (media), 1580 (media, 1525 (fuerte), 1505 (débil)  $\text{cm}^{-1}$ . UV (metanol): menos de 210 nm. RMN  $^1\text{H}$  /  $\text{D}_2\text{O}$  (como patrón interno se usó 3-(trimetilsilil)propanosulfonato de sodio):  $\delta$  4,77 (alrededor de 5H, s), 4,43 (2H, t,  $\underline{J}$  1Hz),  
10 3,7-3,4 (2H, q,  $\underline{J}$  6 y 7 Hz), 3,0-2,7 (2H, t).

f) Ion híbrido de 4,5,6,7-tetrahidroisoxazol/5,4-c/piridin-3-ol (Ia)

15 A una disolución de bromuro de 3-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol/5,4-c/piridinio (77 mg; 0,35 milimoles) en agua (0,6 ml) se le añadió una solución de trietilamina (39 mg, 0,39 milimoles) en etanol (0,6 ml). La  
mezcla se dejó a 25°C durante 2 horas. Se aisló Ia (42 mg, 86%) en forma de cristales incoloros; p. de f. 242-244°C  
20 (con descomp.). IR (KBr): 3700-2900 (fuerte), 2900-1900 (varias bandas, de media a fuerte), 1670 (fuerte), 1625 (media  $\text{cm}^{-1}$ . UV /metanol ( $\log \epsilon$ ): 212 (3,64) nm. Valores  
de  $\text{pK}_A$  ( $\text{H}_2\text{O}$ , 25°C): 4,44  $\pm$  0,03, 8,48  $\pm$  0,04.  
25

Ejemplo 2. (Esquema de reacción II)

30 3-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol/5,4-c/piridin-6-carboxilato de metilo (Va) y 1,4,5,6,7,7a-hexahidro-1-oxoisoxazol/3,4-c/piridin-5-carboxilato de metilo (VIa).

A una disolución enfriada con hielo de hidróxi-  
do de sodio (9,6 g, 0,24 moles) y cloruro de hidroxilamo-  
nio (8,34 g, 0,12 moles) en agua (100 ml) se le añadió  
5 con agitación 1-metoxicarbonil-3-oxopiperidin-4-carboxi-  
lato de etilo (22,9 g, 0,1 mol). Después de reposar a 5°C  
durante 5 horas, la disolución se evaporó hasta sequedad  
en vacío. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico con-  
centrado (75 ml) y se calentó a 70°C durante 10 minutos.  
La mezcla se evaporó en vacío hasta la formación de un re-  
10 siduo negro, que se sometió a extracción con tres porcio-  
nes de 100 ml de cloroformo. Las fases de cloroformo com-  
binadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporaron en vacío has-  
ta la formación de un residuo semisólido negro. La Cromatografía en capa fina ((gel de sílice F<sub>254</sub>), eluyente: ben-  
15 ceno:acetato de etilo:ácido fórmico (25:25:1)) mostró la  
presencia de dos compuestos con valores de  $R_F$  de 0,31 y  
0,16 correspondientes a Va y VIa, respectivamente. La cro-  
matografía en columna (gel de sílice: 300 g; eluyente:  
20 benceno-acetato de etilo-ácido fórmico (30:20:1)) dió Va  
y VIa.

### Ejemplo 3

25 3-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro/5,4-c/piridin-6-carboxilato  
de metilo (Va) (Esquema de reacción I)

Una disolución del ácido hidroxámico (IXa)  
(10 g) en ácido perclórico (70%, 35 ml) se calentó a 60°C  
durante 30 minutos. Después de enfriar se añadió NaOH (40  
30 ml, 28%) con agitación y enfriamiento. La mezcla se some-

5 tió a extracción con tres porciones de 50 ml de cloroformo. Las fases de cloroformo combinadas y secas ( $\text{MgSO}_4$ ) se filtraron y se evaporaron hasta sequedad en vacío para formar un residuo que se disolvió en acetato de etilo (50 ml). Después de reposar y enfriar, se aisló Va en forma de cristales (6,3 g, 82%). El aislamiento y el lavado dos veces con porciones de 30 ml de acetato de etilo produjeron Va cristalino, p. de f. 139-141°C.

10 En lugar de calentar a 60°C durante 30 minutos, puede conseguirse el mismo resultado por reposo a temperatura ambiente durante 16 horas.

Ion híbrido de 4,5,6,7-tetrahidroisoxazol/5,4-c/piridin-3-ol (Ia)

15 Una disolución de 3-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol/5,4-c/piridin-6-carboxilato de metilo (Va) (37 g) en bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial (33% de HBr, 250 ml) se dejó durante 16 horas a temperatura ambiente. La evaporación hasta sequedad en vacío dió la sal de HBr de Ia en forma de un material cristalino amarillo, que se disolvió en una mezcla de agua (100 ml) y etanol (200 ml). Se añadió trietilamina hasta pH 6,5, lo que hizo que cristalizara ion híbrido de Ia. Tras reposo 3 horas a 5°C y filtración, el precipitado se lavó sobre el filtro con una mezcla de agua (25 ml) y etanol (50 ml), dando el ion híbrido (26 g, 95%) en forma de un material cristalino blanco; p. de f. 242-244°C (con descomp.).

20

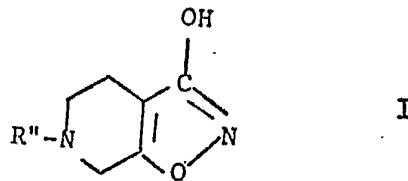
25

30

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:

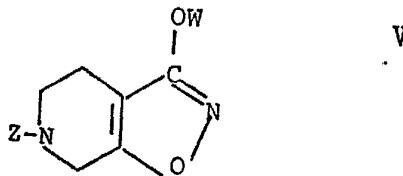
1ª.- Procedimiento para preparar compuestos heterocíclicos de fórmula general I



15 donde R'' es hidrógeno, acetilo o un grupo de la fórmula general VII

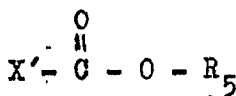


25 donde R<sub>5</sub> es alcoholilo de C<sub>1-8</sub>; fenilo; fenilo sustituido en posición 4 con halógeno; alcoxi inferior o alcoholilo inferior; o fenilalcoholilo en el que el grupo fenilo puede estar sustituido en posición 4 con halógeno, alcoxi inferior o alcoholilo inferior; y sus sales, caracterizado por a) someter un compuesto de la fórmula general V



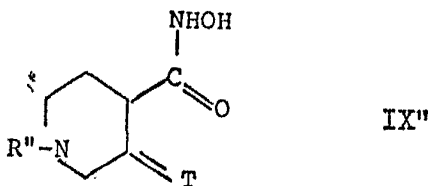
en la que Z es hidrógeno o un grupo protector de amino, y  
 W es hidrógeno o un grupo separable para dar el grupo hi-  
 droxi libre, con la condición de que al menos uno de Z y  
 W es diferente de hidrógeno, separar cualquier grupo W  
 5 diferente de hidrógeno y cualquier grupo Z diferente de  
 R", y, si se desea, separar cualquier grupo Z que está  
 comprendido en la definición de R", convertir, si se de-  
 sea, el compuesto de fórmula Ia, si se obtiene en forma  
 de una de sus sales, en su forma de ion híbrido por tra-  
 10 tamiento con una base o en otra sal, y si se desea con-  
 vertir el compuesto Ia, cuando se obtiene, en un compues-  
 to en el que R" es diferente de hidrógeno por tratamiento  
 con un derivado reactivo de ácido acético o con un éster  
 de fórmula general

15



donde X' es un grupo lábil, y R<sub>5</sub> es como se ha definido  
 antes, ó b) para la preparación de un compuesto de fórmu-  
 20 la general I en el que R" es diferente de hidrógeno, so-  
 meter un compuesto de fórmula general IX"

25



30

en la que R" es como se ha definido antes, salvo hidrógeno,

a hidrólisis y ciclización, y si se desea, convertir un compuesto resultante en el que R" es diferente de hidrógeno, en una sal del mismo.

5 2ª.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS HETEROCICLICOS".

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

Esta Memoria consta de treinta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid, 10. AGO. 1978

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poderes

15

20

25

30

29068

I F-T.