

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

ES	11 21	NUMERO 470.913	A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 19-6-1978	

- 5 ENE. 1979

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

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

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

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AMINOACIDOS CICLICOS"

71 SOLICITANTE (S)
1) POVL KROGSGAARD-LARSEN y 2) ERIK FALCH
(820887)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1) Elmevej 25, Bløvsrød, DK-3450 Allerød, Dinamarca y 2) Olgasvej 31, DK-2950 Vedbæk, Dinamarca

72 INVENTOR (ES)
Los mismos solicitantes

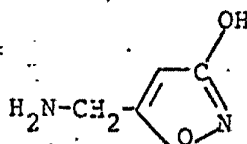
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ
(P. 69.367)

1 La presente invención se refiere a compuestos que exhiben actividad afín a la del GABA.

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

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

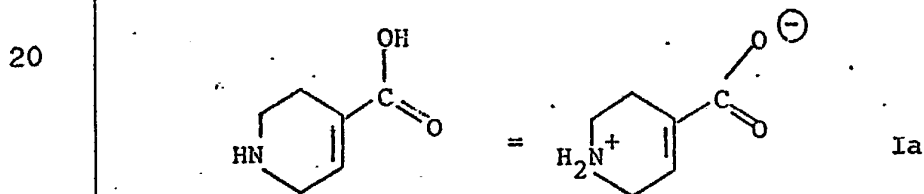


15 (una sustancia que se encuentra en la amanita de las moscas (Amanita muscaria) tiene diversas propiedades farmacológicas interesantes y especialmente exhibe una inhibición de las funciones motrices. Con posterioridad, se ha publicado que el muscimol es un agonista muy potente del GABA con respecto 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 el mismo presenta también actividad como inhibidor de la elevada absorción por afinidad del GABA en rodajas de cerebro de las ratas (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, la corea de Huntington (Thomas N. Chase y Judith R. Walters, *GABA in Nervous System Function*, editado por E. Roberts, T.N. Chase y D.E. Tower, Raven Press, Nueva

1 -York, 1976, 497 - 513), y la esquizofrenia, y la administra
ción de agentes que influyen en el sistema del GABA es por
consiguiente objeto de consideración e investigación para
el tratamiento terapéutico de tales enfermedades relaciona-
5 das con el malfuncionamiento del sistema del GABA. Es tam-
bién objeto de consideración la administración de agentes
que influyen en el sistema del GABA contra enfermedades en
las que están implicados malfuncionamientos de las hormonas
pituitarias, y se contempla, además, que tales agentes pue-
10 den ser útiles contra enfermedades arterioescleróticas en
el cerebro en las que se desea una vasodilatación. Sin em-
bargo, desafortunadamente, el muscimol tiene efectos tóxi-
cos, tales como efectos narcóticos (pérdida del sentido de
la realidad y despersonalización), y la diferencia entre la
15 dosis efectiva y la dosis tóxica del muscimol es muy peque-
ña (Arzneimittelforschung, 1968, 18, 311 - 315), lo que pue-
de limitar o impedir el uso terapéutico del muscimol. Adi-
cionalmente, sería sumamente deseable proporcionar una sus-
tancia que tenga una actividad de GABA más específica que
20 el muscimol que, como se ha mencionado arriba, exhibe una
considerable actividad como inhibidor de la absorción del
GABA además de su actividad agonista del GABA. En un inten-
to para establecer una relación estructura/actividad, han
sido sintetizados y ensayados diversos análogos del musci-
25 mol o sustancias semejantes al muscimol (P. Krosggaard-Lar-
sen y otros, Journal of Neurochemistry, 1975, 25, 797-802 y
803-809. Sin embargo, ninguno de los compuestos ensayados
exhibió una actividad agonista del GABA de la misma poten-
cia que la del muscimol.

1 -tos que exhiben actividad afín a la del GABA, a sales de
 los mismos con ácidos o bases, y a composiciones farmacéuti-
 cas que contienen compuestos que tienen actividad afín a la
 del GABA o sales de los mismos como ingrediente activo. Ade-
 5 más, la presente invención se refiere a métodos para la pre-
 paración de los nuevos compuestos y sales de los mismos y a
 un método para el tratamiento de las enfermedades neurológi-
 cas y psiquiátricas, tales como epilepsia, parkinsonismo,
 esquizofrenia y corea de Huntington, o enfermedades en las
 10 que están implicados malfuncionamiento de las hormonas de
 la pituitaria, e enfermedades arterioescleróticas del cere-
 bro en las que se desea una vasodilatación, por administra-
 ción de una cantidad terapéuticamente efectiva, de los com-
 puestos o sales de los mismos a un ser animal viviente con
 15 inclusión de los seres humanos.

De acuerdo con la presente invención, se ha encon-
 trado que el nuevo compuesto de la fórmula Ia



ácido 1,2,3,6-tetrahydroisonicotínico ("isoguvacina")

25 es un agonista receptor del GABA específico y muy potente,
 véase la sección "Resultados de los ensayos" más adelante.
 Una comparación de la fórmula Ia y la del GABA muestra que
 el GABA está incorporado como un elemento estructural de la
 30 molécula del compuesto Ia. Sin embargo, los iones dipolares

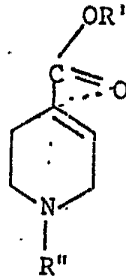
1 como el aminoácido Ia no son capaces de atravesar la barre-
ra sangre-cerebro, lo que significa que para su administra-
ción práctica, con frecuencia se prefiere convertirlo en
una forma que permita que el compuesto atraviese la barrera
5 sangre-cerebro y que después se descomponga in situ en el
cerebro para producir el compuesto padre.

Investigaciones recientes parecen indicar que los
agonistas receptores del GABA incapaces de penetrar a tra-
vés de la barrera sangre-cerebro interaccionan directamente
10 con la pituitaria anterior después de la administración sis-
témica e inhiben la secreción de prolactina. Por consiguien-
te, es de esperar que la administración sistémica del com-
puesto Ia reduzca la secreción de prolactina. Un efecto in-
deseable observado después del tratamiento de pacientes con
15 los neurolépticos tradicionales tales como las butirofeno-
nas y las fenotiazinas en una secreción aumentada de prolac-
tina. El efecto secundario del tratamiento con neurolépti-
cos podría evitarse por el tratamiento de pacientes con com-
binaciones del compuesto Ia y drogas neurolépticas. Así, la
20 invención se refiere también al uso del compuesto Ia en com-
binación con drogas neurolépticas tales como butirofenonas
y fenotiazinas y al uso de Ia en las enfermedades relaciona-
das con el malfuncionamiento de la pituitaria en los seres
humanos y los animales en las que es deseable la disminu-
25 ción de la secreción de prolactina.

Sobre esta base, la presente invención proporcio-
na también nuevos compuestos que comprenden el compuesto Ia
y derivados del mismo en una forma de "prodroga" o de "trans-
porte", es decir compuestos que atravesarán la barrera san-
gre-cerebro y que después de ello se descompondrán in situ

1 en el cerebro para dar el compuesto padre (Ia), en particu-
lar compuestos de la fórmula general I

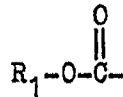
5



I

10

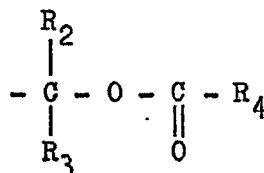
en la que R'' es hidrógeno, acetilo o un grupo de la fórmula
general II



II

15

donde R₁ es alcoholo C₁₋₈; fenilo; fenilo sustituido en la
posición 4 con halógeno, alcoxi inferior, o alcoholo infe-
rior; o fenilalcoholo tal como bencilo o feniletilo en el
que el grupo fenilo puede estar sustituido en la posición 4
con halógeno, alcoxi inferior, o alcoholo inferior; y R' es
20 hidrógeno; alcoholo C₁₋₈; fenilo; fenilo sustituido en la
posición 4 con halógeno, alcoxi inferior, alcoholo inferior
o hidroxi; fenilalcoholo tal como bencilo o feniletilo; o
fenilalcoholo sustituido en la posición 4 del resto fenilo
con halógeno, alcoxi inferior, alcoholo inferior o hidroxi;
25 o indanilo; o bien R' es un grupo de la fórmula general III



III

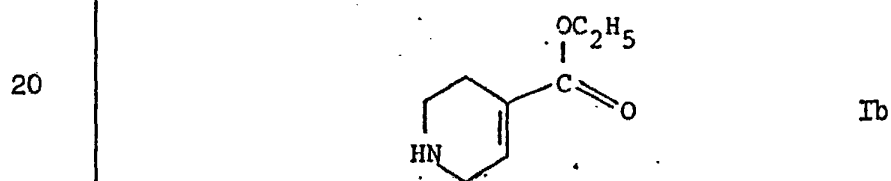
30

29068

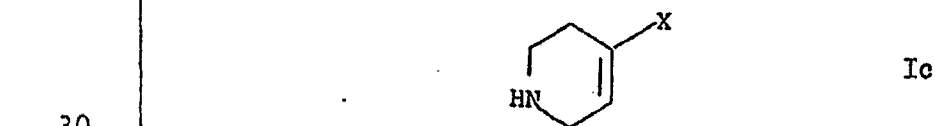
1 donde R_2 y R_3 son iguales o diferentes y cada uno de ellos
 designa hidrógeno; alcoholo C_{1-6} ; o fenilalcoholo tal como
 bencilo o feniletilo; y R_4 designa alcoholo C_{1-8} ; fenilo;
 fenilo sustituido en la posición 4 con halógeno, alcoxi in-
 5 ferior o alcoholo inferior; o fenilalcoholo tal como benci-
 lo o feniletilo; y sales de los mismos, con la condición de
 que cuando R'' es hidrógeno, R' es diferente de etilo. Entre
 los compuestos de la fórmula general I, se prefieren para
 administración terapéutica los compuestos en los que al me-
 10 nos uno de R' y R'' es hidrógeno, como sales; los compuestos
 en los que R' y R'' son diferentes de hidrógeno tienden a
 ser sustancias aceitosas.

En la presente memoria descriptiva, "alcoholo in-
 ferior" y "alcoxi inferior" designan tales grupos que con-
 15 tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

El compuesto excluido por la condición anterior,
 es decir, el compuesto de la fórmula Ib



es conocido por la solicitud de patente alemana DOS n^o
 2.221.770, y por el trabajo de Liebig, Ann. Chem., 1972,
 25 764, 21-27. En el artículo de Liebig, se afirma que el com-
 puesto Ib y sus análogos que tienen la fórmula Ic



1 -en la que X es ciano o un grupo $-(CH_2)_n-COOR_5$ en la que n
es un número entero de 0 a 5, y R_5 es un grupo alcohol o
arilo opcionalmente sustituido, son compuestos intermedios
5 valiosos para la preparación de sustancias farmacéuticamen-
te activas, especialmente clóreticos, pero ni el artículo
de Liebig ni la DOS contienen indicación alguna en absoluto
acerca de cualquier actividad afín a la del GABA de ninguno
de estos compuestos.

10 Entre los compuestos de la fórmula general I, en
la que R' es uno de los grupos hidrocarburoados arriba indi-
cados, se encuentran:

1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de metilo,
1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de propilo,
1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de isopropilo,
15 1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de butilo,
1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de terc.butilo,
1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de fenilo,
1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de 4-clorofenilo,
1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de 4-metoxifenilo,
20 1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de bencilo,
1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de 4-hidroxifenilo,
y las sales de adición de ácido de los mismos.

Ejemplos de compuestos de la fórmula general I en
la que R' es hidrógeno, y R'' es acetilo o un grupo de la
25 fórmula general II son:

ácido 1-acetil-1,2,3,6-tetrahydroisonicotínico,
ácido 1-metoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahydroisonicotínico,
ácido 1-etoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahydroisonicotínico,
ácido 1-propoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahydroisonicotínico,
30 ácido 1-butiloxicarbonil-1,2,3,6-tetrahydroisonicotínico.

- 1 -ácido 1-terc.butiloxycarbonil-1,2,3,6-tetrahydroisonicotíni
co,
ácido 1-fenoxycarbonil-1,2,3,6-tetrahydroisonicotínico,
ácido 1-(4-clorofenoxycarbonil)-1,2,3,6-tetrahydroisonicotí
5 nico,
ácido 1-benciloxycarbonil-1,2,3,6-tetrahydroisonicotínico,
ácido 1-(4-metoxifenoxycarbonil)-1,2,3,6-tetrahydroisonico-
tínico,
ácido 1-(4-metilfenoxycarbonil)-1,2,3,6-tetrahydroisonicotí
10 nico,
y sales de los mismos con bases.

Ejemplos de compuestos de la fórmula general I en
la que R' es un grupo de la fórmula general III, compuestos
que constituyen compuestos preferidos de la fórmula general
15 I, son

- 1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de acetoximetilo,
1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de propioniloximetilo.
1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de butiriloximetilo,
1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de isobutiriloximetilo,
20 1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de pivaloiloximetilo,
1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de 2-etilbutiriloximetilo,
1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de benzoiloximetilo,
1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de 4-clorobenzoiloximetilo,
1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de 4-metoxibenzoiloximetilo,
25 1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de fenilacetoximetilo,
1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de 1-(acetoxi)etilo,
1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de 1-(pivaloiloxi)etilo,
1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de 1-acetoxi-1-metiletilo,
1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de 1-pivaloiloxi-1-metileti
30 lo

1 1,2,3,6-tetrahidroisonicotinato de 1-acetoxi-2-feniletilo,
1,2,3,6-tetrahidroisonicotinato de 1-pivaloiloxi-2-fenileti
lo,

y sales de adición de ácido de los mismos.

Ejemplos de sales de los compuestos de fórmula I en las que R" es hidrógeno, son las sales de adición de ácido de aquéllos, tales como sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos, por ejemplo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico, y fosfórico y similares, o con ácidos orgánicos, tales como ácidos orgánicos carboxílicos, por ejemplo los ácidos acético, propiónico, glicólico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, glucurónico, benzoico, pamoico y análogos, o con ácidos orgánicos sulfónicos, por ejemplo los ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, toluensulfónico y análogos, sales que pueden prepararse por procedimientos conocidos per se, por ejemplo por adición del ácido en cuestión a la base, preferiblemente en un disolvente. Cuando R" es diferente de hidrógeno, los compuestos de fórmula I pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con bases, tales como sales metálicas, por ejemplo sales de sodio, potasio, calcio o aluminio, y sales de amonio y amonio sustituido, por ejemplo sales de aminas tales como trietilamina, trietanolamina, etilpiperidina, procaína, dibencilamina, y análogas.

RESULTADOS DE LOS ENSAYOS

Experimentos de fijación por afinidad

Con objeto de estudiar las interacciones del compuesto Ia con los receptores centrales del GABA in vitro, se ensayó el compuesto Ia en experimentos de fijación por

1 afinidad. La fijación por afinidad (fijación independiente
del sodio) del GABA a las membranas aisladas del cerebro de
la rata se estudió como ha sido descrito por Enna, S.J. y
Snyder, S.H., Brain Res., 1975, 100, 81-97. Se determinaron
5 los valores CI_{50} , concentraciones de inhibidor que causaban
un 50% de inhibición de la fijación del GABA.

<u>Inhibidor</u>	<u>Valor CI_{50}</u>
Muscimol	$0,024 \pm 0,003 \mu M$
Ia	$0,015 \pm 0,001 \mu M$ *)

10 *) En estudios anteriores se encontró $1,4 \pm 0,1 \mu M$. El valor
indicado ($0,015 \pm 0,001 \mu M$) está basado en estudios de 5
concentraciones diferentes de Ia, determinada cada por tri-
plicado, y el valor CI_{50} indicado se calcula por análisis
"log-probit". La diferencia entre los dos valores de CI_{50}
15 determinados para Ia es el resultado del desarrollo de una
técnica mejorada para la preparación de membranas de cere-
bro de rata.

Experimentos microelectroforéticos

20 A fin de estudiar las interacciones del compuesto
Ia con los receptores centrales del GABA in vivo, se ensayó
el compuesto Ia en experimentos microelectroforéticos. Los
experimentos se realizaron sobre interneuronas de la callo-
sidad dorsal lumbar y células de Renshaw de gatos anestesia-
dos con sodio-pentobarbitona. Se evaluó la potencia aproxi-
25 mada de las acciones depresoras del compuesto con relación
a la del GABA sobre la base de las corrientes electroforéti-
cas requeridas para producir inhibiciones iguales y submáxi-
mas de la activación de las neuronas centrales. La acción
inhibidora de Ia sobre las neuronas centrales fue contra-

1 rrestada por el metocloruro de bicuculina (BMC), antagonis-
ta específico del GABA.

Compuesto	Potencia relativa a la del GABA	Antagonismo reversi- ble por el BMC
GABA	+ + +	sí
Ia	+ + + +	sí

5 El compuesto Ia no interaccionó con el sistema de captación del GABA a concentraciones de 5×10^{-4} M, y no interaccionó con las enzimas de metabolización del GABA GABA:2-oxo-glutarato-aminotransferasa y L-glutamato-1-carboxilasa a concentraciones de 10^{-3} M.

10 Sobre la base de los experimentos arriba mencionados, el compuesto Ia es un agonista receptor del GABA específico y muy potente.

15 Resultados farmacológicos en ratones

Resultados farmacológicos preliminares de ensayos con el bromhidrato del compuesto de la fórmula I en la que $R' = CH_3$ y $R'' = H$, "bromhidrato del éster metílico de isoguvacina" (ISM), y el bromhidrato del compuesto de la fórmula I en la que R' tiene la fórmula III en la que R_4 es terb.bu-
tilo, y R_2 , y R_3 , y R'' son hidrógeno, "bromhidrato del éster pivaloiloximetílico de isoguvacina" (ISP), en dosis de 160 mg/kg intraperitoneales:

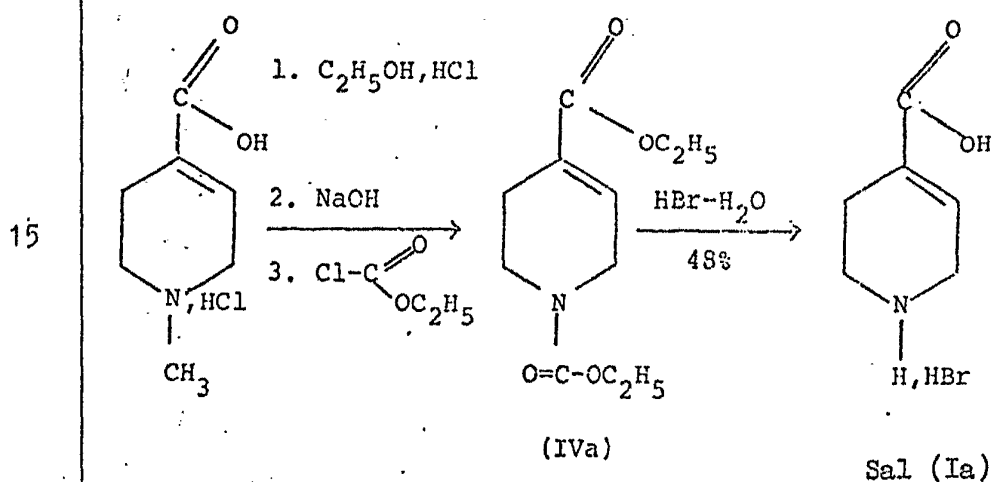
1. ISM e ISP son antagónicos/mejoran el tiempo de latencia de las convulsiones inducidas por la isoniazida.
2. ISM restringe la hipermotilidad inducida por la morfina en menor grado. ISP restringe totalmente la hipermotilidad inducida por la morfina durante 165 minutos (no está establecido todavía si ISP en sí mismo tiene un efecto sedante).

1 Los compuestos de la invención de la fórmula gene-
 ral I pueden prepararse por la vía del ácido Ia que, a su
 vez, se prepara adecuadamente como se muestra en los esque-
 mas de reacción I y II:

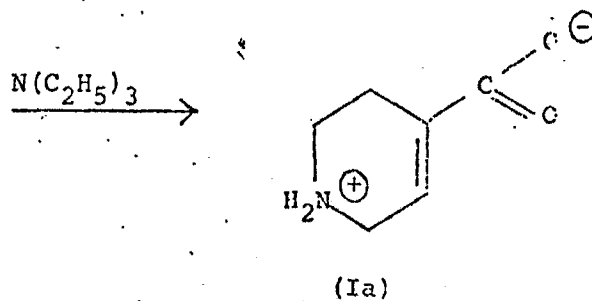
5

ESQUEMA DE REACCION I:

10

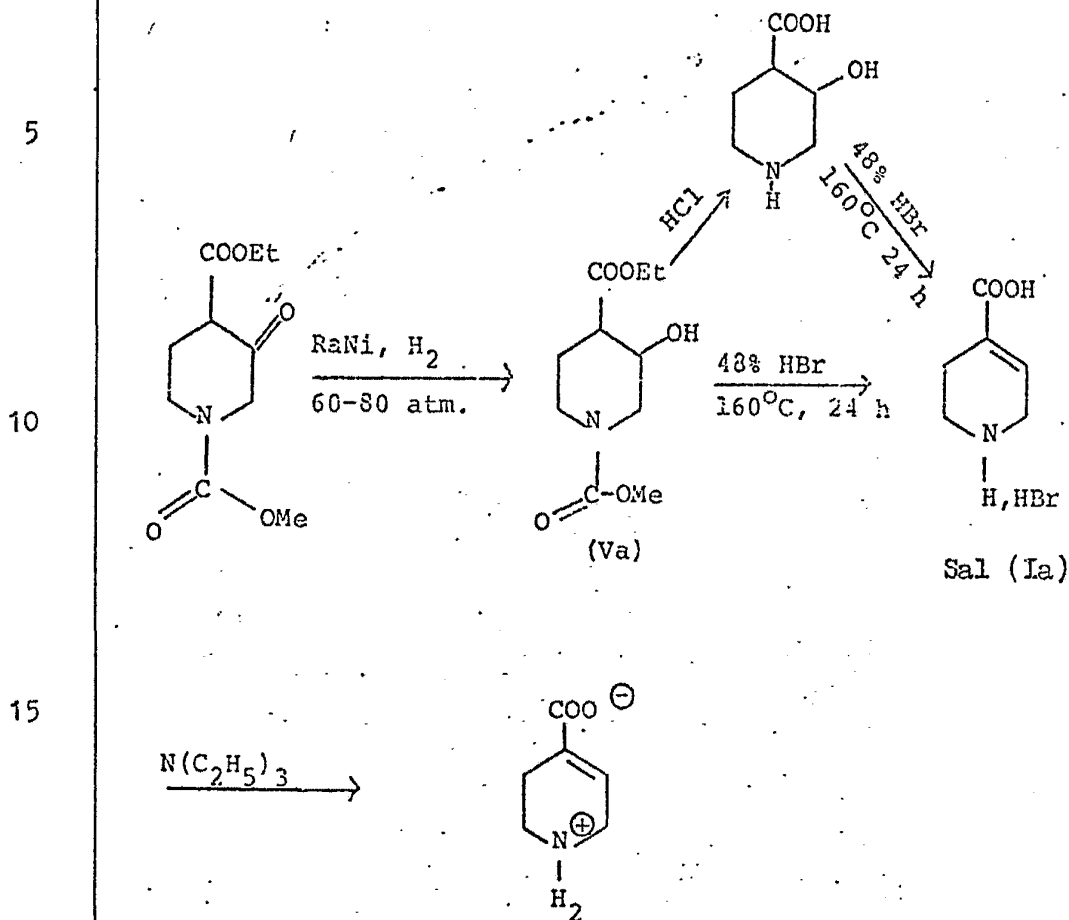


20

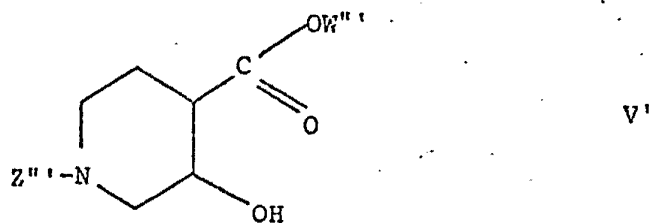


1

ESQUEMA DE REACCION II:



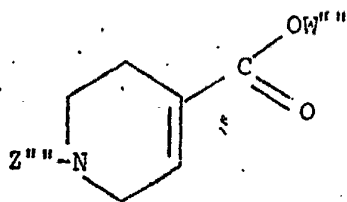
De acuerdo con el esquema de reacción II, los compuestos intermedios para la preparación del compuesto Ia son, en un nivel generalizado, compuestos de la fórmula general V'



1 en la que Z''' es hidrógeno o un grupo protector del grupo
 amino separable por hidrólisis o hidrogenólisis, adecuadame-
 te un grupo R'' como se define arriba o un grupo tritilo o
 formilo, y W''' es hidrógeno o un grupo fácilmente separa-
 5 ble, por ejemplo por hidrólisis, para dar el grupo carboxi-
 lo libre, tal como un grupo R' como se define arriba o te-
 trahidropiraniolo.

De acuerdo con el esquema de reacción I, los com-
 puestos intermedios para la preparación del compuesto Ia
 10 son, en un nivel generalizado, compuestos de la fórmula ge-
 neral IV'

15



20

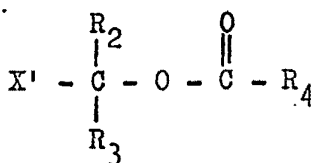
en la que Z''' y W''' tienen el mismo significado que Z'' y
 W'' como se han definido arriba, con la condición de que
 al menos uno de Z''' y W''' es diferente de hidrógeno.

25

Para la preparación de compuestos de la fórmula
 general I en la que R' es alcoholo inferior, arilo, arilo
 sustituido, aralcoholo, o aralcoholo sustituido, el compues-
 to Ia o el compuesto IV' en el que W''' es hidrógeno pueden
 25 esterificarse para introducir el grupo deseado R' , de acuer-
 do con cualquiera de los métodos bien conocidos para la pre-
 paración de un éster de un aminoácido, seguido por la sepa-
 ración de cualquier grupo Z''' diferente de R'' y, si se de-
 sea, separación de cualquier grupo Z''' que cae dentro de la
 definición de R'' . Para la preparación de compuestos de la

30

1 fórmula general I en la que R' es un grupo de la fórmula ge
 neral III, una sal, por ejemplo una sal de potasio del com-
 puesto Ia o un compuesto de la fórmula general IV en la que
 W''' es hidrógeno, se trata con un compuesto de la fórmula
 5 general

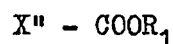


10

en la que R₂, R₃ y R₄ son como se define arriba, en la que
 X' es un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, en presencia
 de un agente de fijación de ácido, por ejemplo carbonato de
 potasio como se utiliza para la formación de la sal de Ia,
 15 y luego se separa cualquier grupo Z''' diferente de R'' y, si
 se desea, cualquier grupo Z''' que caiga dentro de la defini-
 ción de R''.

20

La introducción del grupo R'' puede realizarse de
 maneras conocidas per se. Así, por ejemplo, cuando R'' es un
 grupo de la fórmula II anterior, la introducción puede lle-
 varse a cabo por tratamiento con el éster de ácido fórmico
 apropiado de la fórmula general



25

en la que X'' es un grupo eliminable, especialmente halógeno
 o azido, etc., en presencia de un aceptor de ácido, por
 ejemplo un carbonato alcalino. Por ejemplo, el derivado BOC
 se puede preparar por medio de terc.butilazidoformiato.
 Cuando R'' es acetilo, puede utilizarse un derivado reactivo
 de ácido acético, por ejemplo cloruro de acetilo o anhídri-

30
 29068

1 do acético para la introducción del grupo R".

Aspectos más detallados de los procedimientos de la invención anteriores se deducen de las reivindicaciones.

5 Los compuestos de la fórmula I y las sales de los mismos pueden formularse para su administración de cualquier manera conveniente por analogía con otros productos farmacéuticos.

10 Así, la composición que comprende los compuestos de la invención puede encontrarse en forma de preparaciones farmacéuticas, por ejemplo 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, por ejemplo formularse con los 15 vehículos usuales para tabletas, píldoras, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas y otras formas de administración adecuadas. Ejemplos de vehículos son glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina; manita, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, 20 queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea, y otros vehículos adecuados para uso en la fabricación de composiciones en forma sólida, semisólida, o líquida, y adicionalmente pueden estar contenidos en la composición de esta invención agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, colorantes, aromatizantes, y conservadores. 25

El compuesto activo se incluye en las composiciones de la invención en una cantidad suficiente para producir el efecto terapéutico deseado como resultado de su administración. La dosificación o cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto varía y depende también de la edad y del 30

1 estado de cada paciente individual que se esté tratando.

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

5 Las preparaciones de inyección contienen preferiblemente 0,1 - 200 mg, preferiblemente 1 - 100, especialmente 5 - 50, mg de un compuesto de la fórmula I o una sal del mismo por unidad de dosificación. Una dosis inyectada preferida es aproximadamente 0,5 a 2 ml.

10 La invención se refiere también al uso de los compuestos de la fórmula general I, y sales de los mismos en medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el malfuncionamiento del sistema del GABA en seres humanos por administración, al ser humano, de una dosis efectiva de un compuesto de la fórmula general I, o una sal del mismo.

15 En las composiciones arriba mencionadas y los usos arriba mencionados, puede ser adecuado o preferido combinar el compuesto de la fórmula general I o una sal del mismo con tranquilizantes menores tales como benzodiazepinas, o neurolépticos, por ejemplo butirofenonas tales como haloperidol, fenotiazinas tales como clorpromazina, tioxanteno, y análogos. En tales combinaciones, composiciones y utiliza-
25 ciones combinadas, los neurolépticos se administran adecuadamente en sus cantidades efectivas o, en una realización preferida, en cantidades menores que las cantidades en las que aquéllos serían efectivos cuando se utilizasen solos.

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

5 La invención se ilustra adicionalmente por los ejemplos de trabajo siguientes. Todos los compuestos preparados de acuerdo con los ejemplos de trabajo se han sometido a análisis elemental para determinación de C, H, N y halógenos, cuando están presentes, y todos ellos coincidieron dentro de $\pm 0,3\%$ con los valores calculados.

10 Ejemplo 1 (esquema de reacción I).

1-etoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de etilo
(IVa)

15 Una solución de clorhidrato del ácido 1-metil-1,2,3,6-tetrahydroisonicotínico (5,31 g; 30 milimoles) en una solución de cloruro de hidrógeno en etanol (200 ml; 5%) se calentó a reflujo durante 10 horas. Una vez evaporado a vacío, el residuo se disolvió en agua de hielo (10 ml) y se añadió una solución acuosa enfriada con hielo de hidróxi-
20 do de sodio (15 ml; 30%). La mezcla se extrajo con cuatro porciones de 50 ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas y secadas (K_2CO_3) se evaporaron para dar 4,49 g de un producto aceitoso puro por cromatografía en capa delgada [R_F : 0,29; eluyente: 1-butanol/agua/ácido acético (4:1:1)].
25 Una solución de este producto (4,49 g) y cloroformiato de etilo (25 ml) en dicloroetano (120 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a vacío para dar un aceite. La destilación en tubo de bolas a 95 Pa (temperatura del horno 160°C) dio
30 IVa (5,52 g; 81%) como un aceite incoloro. Espectro infra-

1 -rrojo (película): 2.980 (m), 2.930-2.810 (varias bandas, m-d), 1.700 (f), 1.655 (m).

Bromhidrato del ácido 1,2,3,6-tetrahydroisonicotínico (sal de Ia)

5 Una solución de 1-etoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de etilo (4,54 g; 20 milimoles) en una solución acuosa de bromuro de hidrógeno (30 ml; 48%) se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución se filtró y se evaporó a vacío para dar un residuo cristalino. La recristalización (agua-2-propanol-éter) dio el bromhidrato de Ia

10 (2,45 g; 59%), punto de fusión (p.f.) 284-287°C (descomposición). Espectro IR (KBr): 3.600-3.300 (m), 3.300-2.850 (f), 2.790 (f), 2.700-2.200 (varias bandas, m-d), 1.710 (f), 1.655 (f), 1.630 (d), 1.585 (m).

15 Utilizando ácido clorhídrico 8N en lugar de bromuro de hidrógeno acuoso al 48% y calentando a reflujo durante 10 horas, se obtuvo el clorhidrato de Ia, p.f. 270-271,5°C (descomposición).

Ion dipolar del ácido 1,2,3,6-tetrahydroisonicotínico (Ia)

20 A una solución de 4,90 g de clorhidrato de Ia en 45 ml de agua se añadió una solución de trietilamina (3,18 g) en etanol (90 ml). El precipitado (2,5 g) se recogió y se recristalizó en agua-etanol obteniéndose el compuesto del título, p.f. 249 - 252°C (descomposición).

25 Ejemplo 2 (esquema de reacción II).

1-metoxicarbonil-3-hidroxipiperidin-4-carboxilato de etilo (Va)

30 Una solución de 15 g de 1-metoxicarbonil-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo (P. Krogsgaard-Darsen, Acta Chem. Scand., 1977, B31, 584) en 150 ml de EtOH se mezcló

29068

1 con níquel Raney (procedente de 10 g de aleación Raney) y se
hidrogenó a 10 MPa durante 20 horas. La mezcla de reacción
se filtró y se evaporó a sequedad a vacío. Se destiló una
cantidad (4 g) del residuo, obteniéndose 3,4 g, punto de
5 ebullición a 0,2 mm de Hg: 145-147°C.

Bromhidrato del ácido 1,2,3,6-tetrahidroisonicotínico (sal
de Ia)

Una mezcla del compuesto de tipo hidroxil arriba
mencionado (Va) (0,5 g) y 1 ml de ácido bromhídrico acuoso
10 al 48% se calentó a reflujo durante 24 horas. Después de en-
friar, cristalizó un compuesto. Se demostró que el compues-
to era idéntico al bromhidrato de Ia arriba preparado por
cromatografía en capa delgada, espectros infrarrojos, y pun-
to de fusión.

15 Una vía alternativa desde Va a Ia es la que pasa
por el clorhidrato del ácido 3-hidroxipiperidin-4-carboxíli-
co como se describe a continuación:

Clorhidrato del ácido 3-hidroxipiperidin-4-carboxílico

Una mezcla de Va (3,0 g) y 6 ml de HCl concentra-
do en 5 ml de agua se calentó a reflujo durante 2 horas y
20 se evaporó a sequedad a vacío. El residuo se recrystalizó en
agua-ácido acético glacial-éter, dando 1,2 g (52%) del com-
puesto del título, p.f. 237-240°C.

Ejemplo 3.

25 Clorhidrato de 1,2,3,6-tetrahidroisonicotinato de metilo

A una suspensión de 4,91 g de clorhidrato de Ia
en 250 ml de metanol mantenida a 40°C se añadió una corrien-
te de ácido clorhídrico (gaseoso) durante 1 hora. La solu-
ción obtenida se dejó durante la noche y se evaporó, obte-
niéndose 4,25 g (80%) del compuesto del título, p.f.

1 -158-159°C. La recristalización en acetonitrilo elevó el p.f. a 160-161°C.

Ejemplo 4.

Acido 1-acetil-1,2,3,6-tetrahydroisonicotínico

A una suspensión de clorhidrato de Ia (0,49 g) en 10 ml de piridina se añadieron 0,57 ml de anhídrido del ácido acético. Se agitó la mezcla a 20°C durante 1 hora y luego a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y se añadió agua (10 ml) al residuo seguido por HCl 4N hasta pH = 2. La solución acuosa se extrajo con 4 porciones de 10 ml de CHCl₃. Las capas clorofórmicas combinadas se lavaron con 10 ml de agua, se secaron y se evaporaron a vacío. El residuo se trató con 10 ml de éter y se obtuvieron 0,28 g (55%) del producto. Las recristalizaciones en acetato de etilo dieron el compuesto del título, p.f. 177-182°C.

15

Ejemplo 5.

Acido 1-terc.butiloxycarbonil-1,2,3,6-tetrahydroisonicotínico

20

A una solución de clorhidrato de Ia (1,64 g) en agua (15 ml) se añadió trietilamina (5,6 ml) seguida por una solución de azidoformiato de terc.butilo (1,7 ml) en dioxano (15 ml). La mezcla se agitó a 20°C durante 15 horas y el dioxano se evaporó a vacío. La solución acuosa se lavó con dos porciones de 20 ml de éter, se enfrió a 3°C y se acidificó con HCl 1N. El precipitado (1,95 g, 86%) se recogió y se recristalizó en tolueno obteniéndose el compuesto del título, p.f. 148-150°C.

25

Ejemplo 6.

Acido 1-benciloxycarbonil-1,2,3,6-tetrahydroisonicotínico

30

Una solución de clorhidrato de Ia (1,63 g) en 50

1 ml de NaOH 2N se enfrió a 0°C. A esta solución se añadieron
simultáneamente cloroformiato de bencilo (7,8 ml) y NaOH 2N
(27,5 ml) durante 10 minutos. La mezcla se agitó a 0°C duran
te 1 hora, y se lavó con 25 ml de éter. La fase acuosa se
5 enfrió y se acidificó con HCl 4N. El precipitado blanco se
recogió y se recrystalizó a partir de una mezcla de tolueno
y éter de petróleo, obteniéndose 8,7 g (67%) del compuesto
del título, p.f. 106-108°C (descomposición).

Ejemplo 7.

10 1-terc.butiloxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidroisonicotinato de
pivaloiloximetilo

A una solución de ácido 1-terc.butiloxicarbonil-1,
2,3,6-tetrahidro-isonicotínico (1,36 g) en 85 ml de acetona
se añadió carbonato de potasio (1,24 g). La mezcla se agitó
15 durante 10 minutos y se añadió gota a gota cloruro de piva-
loiloximetilo (0,96 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas
y luego se calentó a reflujo durante 7 horas. La mezcla de
reacción enfriada se filtró y el filtrado se evaporó a va-
cío. El residuo se extrajo con 30 ml de éter y el éter se
20 evaporó dejando el compuesto del título como un aceite inco-
loro (1,56 g, 76%).

Ejemplo 8

Bromhidrato de 1,2,3,6-tetrahidroisonicotinato de pivaloilo
ximetilo

25 A una solución de 1-terc.butiloxicarbonil-1,2,3,6-
-tetrahidroisonicotinato de pivaloiloximetilo (1,45 g) en
10 ml de acetato de etilo se añadió una solución al 48% de
HBr en ácido acético glacial (1,2 ml). Después de 5 minutos
a 20°C se añadió éter (80 ml) en porciones pequeñas. El pre-
cipitado se recogió y se recrystalizó en acetato de etilo-

1 -éter dejando 549 mg (40%) del compuesto del título, p.f. 70-73°C.

Ejemplo 9

Bromhidrato de 1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de butilo

5 Se obtuvo 1-terc. butiloxicarbonil-1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de butilo de la misma manera que se ha descrito en el ejemplo 7 utilizando bromuro de butilo en lugar de cloruro de pivaloiloximetilo. Tratando el compuesto obtenido del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 8 se
10 obtuvo el compuesto del título, p.f. 105-106°C (a partir de metanol-éter).

Ejemplo 10

1-trifenilmetil-1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de metilo

15 A una solución de bromhidrato de 1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de metilo (1,1 g) en 10 ml de cloroformo se añadieron 1,53 ml de trietilamina y 1,39 g de trifenil-clorometano. La mezcla se agitó a 20°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se lavó con dos porciones de 10 ml de agua, se secó, y se evaporó a vacío. El residuo se trituró
20 con metanol caliente dejando 1,60 g (83%). Una recristalización en etanol produjo el compuesto del título, p.f. 172-174°C.

Ejemplo 11

Acido 1-trifenilmetil-1,2,3,6-tetrahydroisonicotínico

25 Una suspensión del éster metílico del compuesto del título (1,5 g) en una solución de 0,24 g de hidróxido de potasio en 10 ml de etanol se calentó a reflujo durante 17 horas. Se añadió agua (40 ml) y la mezcla se acidificó con una solución de ácido acético al 50% (5 ml). El precipitado (1,45 g) se recogió y se recristalizó en cloroformo-

1 -éter de petróleo obteniéndose el compuesto del título,
p.f. 161-165°C (descomposición).

Ejemplo 12

5 Bromhidrato de 1,2,3,6-tetrahydroisonicotinato de pivaloil
oximetilo

Haciendo reaccionar la sal de potasio del ácido
1-trifenilmetil-1,2,3,6-tetrahydroisonicotínico con cloru-
ro de pivaloiloximetilo del modo que se ha descrito en el
ejemplo 7 se obtuvo el 1-trifenilmetil-1,2,3,6-tetrahydro-
10 isonicotinato de pivaloiloximetilo en forma de un aceite.
Tratando este aceite con ácido bromhídrico en ácido acéti-
co glacial del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo
8 se obtuvo un compuesto, que resultó ser idéntico al com-
puesto preparado en el ejemplo 8 por cromatografía en capa
15 delgada, y punto de fusión.

20

25

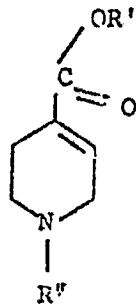
29068

30

REIVINDICACIONES

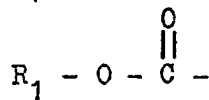
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para preparar aminoácidos cíclicos de la fórmula general I



I

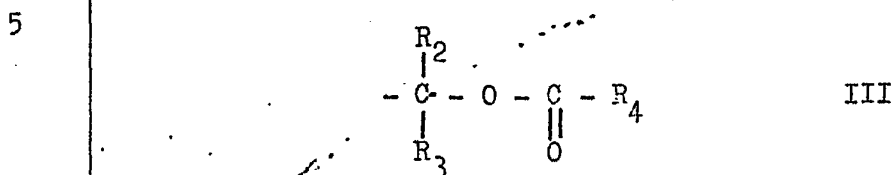
en la que R'' es hidrógeno, acetilo o un grupo de la fórmula general II



II

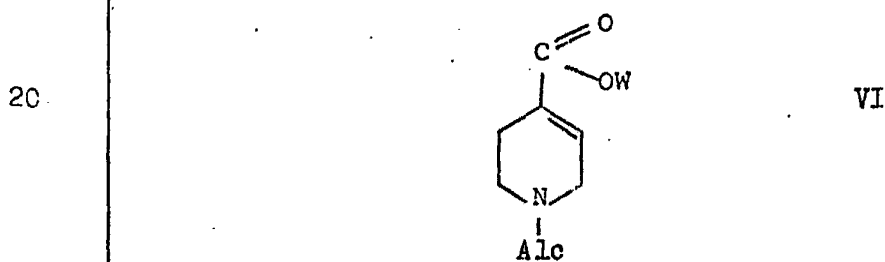
donde R₁ es alcoholo C₁₋₈; fenilo; fenilo sustituido en la posición 4 con halógeno, alcoxi inferior, o alcoholo inferior; o fenilalcoholo tal como bencilo o feniletilo en el que el grupo fenilo puede estar sustituido en la posición 4 con halógeno, alcoxi inferior, o alcoholo inferior; y R' es hidrógeno; alcoholo C₁₋₈; fenilo; fenilo sustituido en la posición 4 con halógeno, alcoxi inferior, alcoholo inferior o hidroxí; fenilalcoholo tal como bencilo o feniletilo; o fenilalcoholo sustituido en la posición

1 4 del resto fenilo con halógeno, alcoxi inferior, alcoholo inferior o hidroxilo; o indanilo; o bien R' es un grupo de la fórmula general III

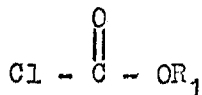


10 donde R₂ y R₃ son iguales o diferentes y cada uno de ellos designa hidrógeno; alcoholo C₁₋₆; o fenilalcoholo tal como bencilo o feniletilo; y R₄ designa alcoholo C₁₋₈; fenilo; fenilo sustituido en la posición 4 con halógeno, alcoxi inferior o alcoholo inferior; o fenilalcoholo tal como bencilo o feniletilo, y sales de los mismos, con la condición de que cuando R'' es hidrógeno, R' es diferente de etilo. que comprende

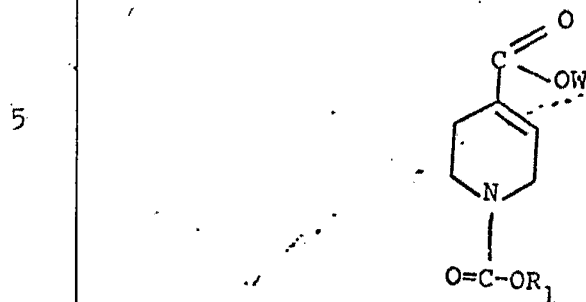
15 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general VI



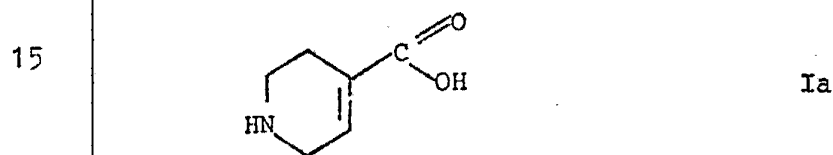
25 en la que Alc es un grupo alcoholo inferior y W es hidrógeno o un grupo separable para dar el grupo carboxilo libre, con un éster de ácido fórmico de la fórmula general



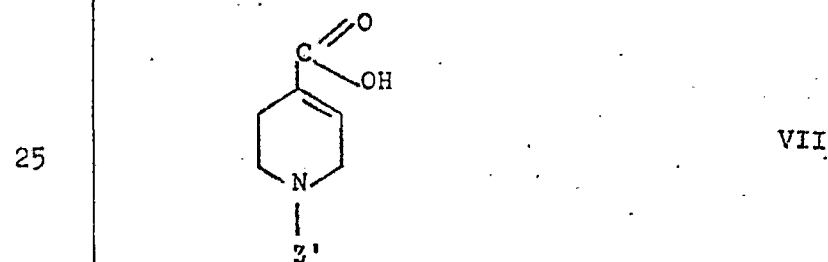
1 en la que R_1 es como se define arriba, para formar un compuesto de la fórmula general



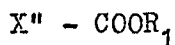
10 separar cualquier grupo W diferente de R'; si se desea, separar el grupo $R_1-O-C(=O)-$, y, si se desea, separar cualquier grupo W diferente de hidrógeno, si se desea, convertir un compuesto resultante de la fórmula Ia



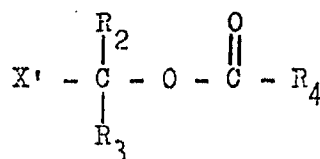
20 si se obtiene como una sal del mismo, en la forma de ion dipolar del mismo por tratamiento con una base o en otra sal, y, si se desea, convertir el compuesto Ia en un compuesto VII



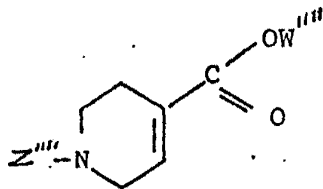
30 en cuya fórmula Z' es un grupo R'' como se define arriba o un grupo tritilo o formilo; por reacción del compuesto Ia con un éster de ácido fórmico de la fórmula general



en la que R_1 es como se define arriba, y X'' es un grupo eliminable, o con cloruro de tritilo, o con el anhídrido mixto de ácido acético y ácido fórmico, o con un derivado reactivo de ácido acético; si se desea, esterificar el grupo carboxi en el compuesto resultante VII o una sal del mismo; para introducir un grupo R^1 que es alcohol inferior, arilo, arilo sustituido, o aralcohol sustituido, o tratar una sal del compuesto VII con un compuesto de la fórmula general



en la que R_2 , R_3 y R_4 son como se ha definido arriba, y X' es un átomo de halógeno, en presencia de un agente de fijación de ácido, y después de ello separar el grupo Z' diferente de R'' , y si se desea, cualquier grupo Z' , o bien b) someter un compuesto de la fórmula general IV'

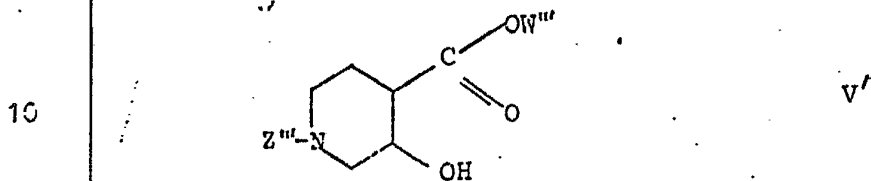


IV'

en la que Z''' es hidrógeno o un grupo protector del grupo amino separable por hidrólisis o hidrogenólisis, y W''' es hidrógeno o un grupo fácilmente separable para dar el gru-

1 po carboxilo libre, con la condición de que al menos uno
de Z''' y W''' es diferente de hidrógeno para la separación
del grupo W''' y/o Z''' , con la condición de que cualquier
grupo W''' o Z''' diferente de R' o R'' , respectivamente,
5 se separa, o

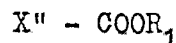
c) someter un compuesto de la fórmula general V'



en la que Z''' es hidrógeno o un grupo protector del gru-
po amino separable por hidrólisis o hidrogenólisis y W'''
15 es hidrógeno o un grupo fácilmente separable para dar el
grupo carboxilo libre para deshidratación, o

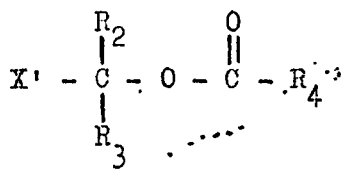
d) convertir el compuesto Ia en un compuesto VII como se
define arriba haciendo reaccionar el compuesto Ia con un
éster de ácido fórmico de la fórmula general

20



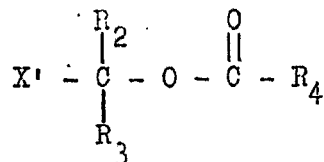
en la que R_1 es como se define arriba, y X'' es un grupo
eliminable, o con cloruro de tritilo, o con el anhídrido
25 mixto de ácido acético y ácido fórmico, o con un derivado
de ácido acético reactivo; si se desea, esterificar el
grupo carboxi en el compuesto resultante VII o una sal
del mismo, para introducir un grupo R' que es alcoholo in-
ferior, arilo, arilo sustituido, o aralcoholo sustituido,
30 o tratar una sal del compuesto VII con un compuesto de la

1 fórmula general



5
 10 en la que R_2 , R_3 y R_4 son como se define arriba, y X' es un átomo de halógeno, en presencia de un agente de fijación de ácido, y después de ello separar cualquier grupo Z' diferente de R'' , y si se desea, cualquier grupo Z' , o bien

15 e) esterificar el grupo carboxi en el compuesto Ia o una sal del mismo, para introducir un grupo R' que es alcohol inferior, arilo, arilo sustituido, o aralcoholo sustituido, o tratar una sal del compuesto Ia con un compuesto de la fórmula general



20
 25 en la que R_2 , R_3 y R_4 son como se define arriba, y X' es un átomo de halógeno, en presencia de un agente de fijación de ácido.

2a.- Procedimiento para preparar aminoácidos

cíclicos.

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 una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24. AGO. 1978

P.A.

Alberto de Ezaburu
Por Poder



29068

F C M