

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES 11 21 10 A1  
NUMERO 476.048  
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.  
PRESENTACION

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
861.210	16 de diciembre de 1.977	NORTEAMERICA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR SALES DE AMONIO CUATERNARIO

71 SOLICITANTE (S)
INTERX RESEARCH CORPORATION

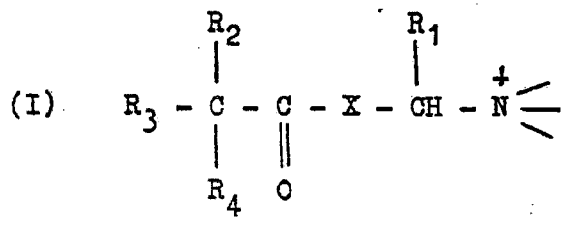
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
2201 West 21st Street, Lawrence, Kansas 66044, EE.UU. de A.

72 INVENTOR (ES)
NICHOLAS STEPHEN BODOR.

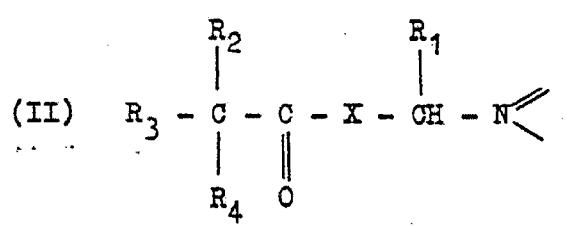
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos de fórmula:



Y<sup>-</sup>



Y<sup>-</sup>

en donde N ≡ representa una amina alifática; N < representa una amina insaturada; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un elemento elegido entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena abierta C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> ó un grupo cicloalquilo o cicloalqueno con hasta 8 átomos de carbono; un grupo alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; un grupo aciloxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; un grupo carboxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; un grupo alquencilfenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>; un grupo arilo; un grupo arilo sustituido, cuyos sustituyentes se eligen entre un átomo de halógeno; un grupo O-alquilo inferior C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; un grupo O-acilo; un grupo nitro; un grupo carboxilo; y un grupo carboetoxi; un grupo -CH<sub>2</sub>OH; un grupo -CH<sub>2</sub>OCOR<sub>1</sub>, en donde R<sub>1</sub> es un elemento como más abajo se define, o un grupo -CH<sub>2</sub>ONO<sub>2</sub>; un grupo -OH; un átomo de halógeno; un grupo -OCOR<sub>1</sub>, en donde R<sub>1</sub> es un elemento como más abajo se define; y un grupo -ONO<sub>2</sub>; con la condición de que al menos 2 de los sustituyentes R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> ó R<sub>4</sub> deben ser un sustituyente distinto a hidrógeno; y con la condición de que el número total de carbonos en la combinación de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y

R<sub>4</sub> es de al menos 5; o en donde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> junto con el átomo de carbono alfa al cual están unidos, pueden formar un anillo policarbocíclico fusionado ó un anillo poliheterocíclico; R<sub>1</sub> representa un elemento como los definidos anteriormente para R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>; X representa -O- ó -S-; e Y representa un elemento elegido entre un átomo de halógeno o cualquier otro anión equivalente, orgánico o inorgánico, monovalente.

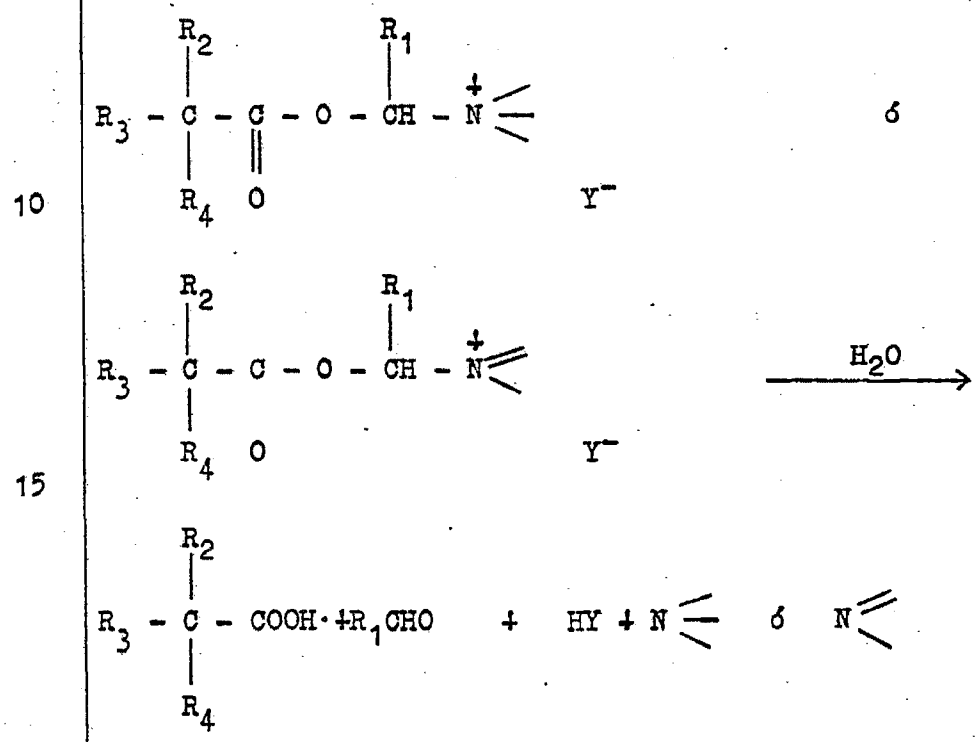
Los compuestos de fórmulas (I) y (II) exhiben actividad anticolinérgica antisecretoria, al mismo tiempo que están dotados de una baja toxicidad.

Los agentes anticolinérgicos antisecretorios análogos de la técnica anterior, tales como Banthine<sup>®</sup> y Probanthine<sup>®</sup>, exhiben una actividad anticolinérgica antisecretoria sustancial. Sin embargo, además de mantener dicha actividad anticolinérgica antisecretoria, estos compuestos exhiben fácilmente numerosos efectos tóxicos secundarios, tales como vértigo, visión borrosa, sequedad de boca, etc.

La Entidad solicitante de esta solicitud de patente, a través de una revisión y experimentación con compuestos análogos de la técnica anterior, ha observado que todos esos compuestos contienen un enlace 2-carbono entre el sustituyente correspondiente a "X" en las fórmulas (I) y (II) anteriores y el átomo de nitrógeno adyacente de la mitad amino.

Tras realizar estudios adicionales, la presente Entidad solicitante ha llegado a la conclusión de que si se mantiene un puente de un átomo de carbono entre el sustituyente "X" y el átomo de nitrógeno adyacente de la mitad amino de la molécula global, se presenta una actividad anticolinérgica antisecretoria sustancial. Por otra parte, la presente Entidad solicitante llegó a la conclusión de que los compuestos resultantes,

y debido a la presencia de este puente de un carbono, estaban sujetos a una "disociación" hidrolítica y enzimática muy fácil, resultante en una actividad no-anticolinérgica y no tóxica de los subproductos resultantes. Los estudios posteriores establecieron que este fenómeno fué debido a una destrucción del centro "cuaternario" de la molécula entera, del siguiente modo:



Por consiguiente, y de acuerdo con la presente invención, se ha desarrollado un grupo seleccionado de compuestos que son altamente activos en puntos receptores periféricos, tales como la pared del estómago, glándulas sudoríparas, etc., caeciendo esencialmente de actividad anticolinérgica central debido a su incapacidad para penetrar en la barrera sangre-cerebro y debido a su disociación después de entrar en la circulación general.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar un nuevo grupo seleccionado de agen

tes anticolinérgicos que exhiben una sustancial actividad antise-  
cretoria.

Otro objeto de la invención es proporcionar un proce-  
dimiento para preparar un nuevo grupo seleccionado de agentes  
5 anticolinérgicos que exhiben actividad antisecretoria, los cua-  
les y debido a su configuración molecular única, permanecen  
virtualmente atóxicos después de la aplicación terapéutica.

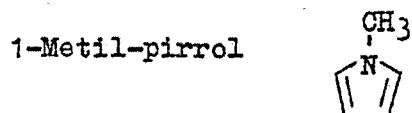
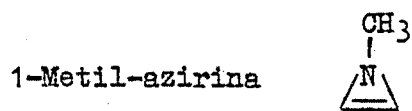
Estos y otros objetos se consiguen a través de los  
compuestos de fórmulas (I) y (II) obtenidos según el procedi-  
10 miento de la invención.

En las citadas fórmulas (I) y (II), el término "arilo"  
representa un grupo fenilo o naftilo; "halo" y "halógeno"  
representa en cada caso cualquier elemento adecuado de la se-  
rie de los halógenos, por ejemplo, cloro, bromo o yodo; y el  
15 término "acilo" en la expresión "aciloxialquilo" y "O-acilo"  
representa cualquier grupo carboacilo conveniente, tal como un  
grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo  
benzilo, etc. Por otra parte, el término "sustituido" en lo  
que se refiere a la expresión arilo sustituido, representa el  
20 hecho de que la función arilo puede estar sustituida con uno o  
más de los sustituyentes específicamente definidos en esta me-  
moria. Con respecto al sustituyente "Y", y cuando este susti-  
tuyente es distinto a halógeno, se prefieren los grupos meta-  
nosulfonato, fluorsulfonato o tosilato.

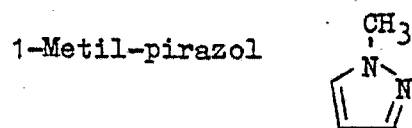
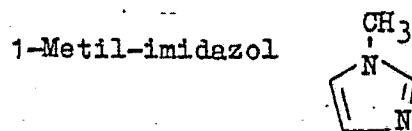
Finalmente, y con respecto a la expresión "amina in-  
25 saturada", la expresión representa sistemas N-heterocíclicos  
insaturados que tienen de 3 a 10 miembros en el anillo y sus  
derivados sustituidos en donde la insaturación corresponde al  
número máximo de dobles enlaces no acumulativos, a condición de  
30 que el átomo de nitrógeno no contenga ningún átomo de hidróge-

no como sustituyente. El siguiente ejemplo ilustrará suficientemente el alcance del término antes definido:

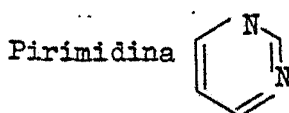
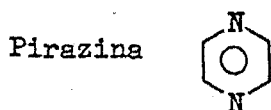
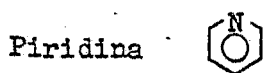
5



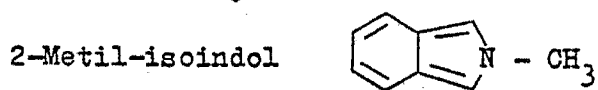
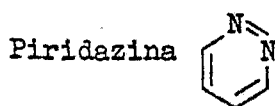
10



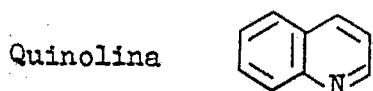
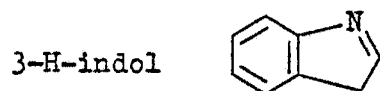
15



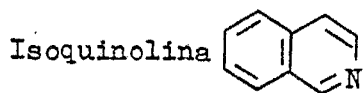
20

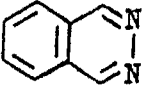
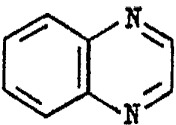
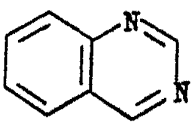
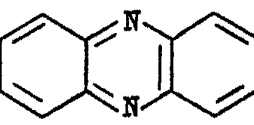

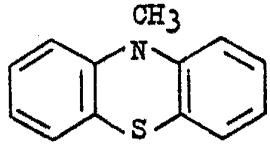




25



30



	Etalazina	
5	Quinoxilina	
	Quinazidina	
10	Fenazina	
	Isotiazol	
15	10-Metil-fenotiazina	
	Isoxazol	
20	Furazano	

Si bién todos los compuestos abarcados por las fórmulas (I) y (II) satisfacen los criterios de esta Entidad solicitante, sin embargo algunos de dichos compuestos son los preferidos, tal y como se indica a continuación:

1. Cloruro de  $\left[ d, l - \alpha - \text{Ciclopentilfenilacetoximetil} \right] - \text{triethylamónio}$ .
2. Cloruro de  $1 - \left[ d, l - \alpha - \text{Ciclopentilfenilacetoximetil} \right] - 1 - \text{metil morfolino}$ .

3. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1- $\alpha$ -Ciclopentilfenilacetoximetil]-1-me-  
tilpirrolidino.
4. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1- $\alpha$ -Ciclopentilfenilacetoximetil]-3-me-  
tilimidazolio.
- 5 5. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1- $\alpha$ -Ciclopentilfenilacetoximetil]-1,2-  
dimetilpirrolidinio.
6. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1- $\alpha$ -Ciclopentilfenilacetoximetil]-qui-  
nocidinio.
7. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1- $\alpha$ -Ciclopentilfenilacetoximetil]-3-ace-  
toxiquinocilidinio.
- 10 8. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1- $\alpha$ -Ciclopentilfenilacetoximetil]-3-  
etoxicarbonilpiridinio.
9. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1- $\alpha$ -Ciclopentilfenilacetoximetil]-tri-  
-propoxietilamonio.
- 15 10. Cloruro de 10-[ $\alpha$ ], 1- $\alpha$ -Ciclopentilfenilacetoximetil]-10-  
metilfenotiazinio.
11. Cloruro de [ $\alpha$ ], 1- $\alpha$ -Ciclohexilfenilacetoximetil]-trietyl-  
amonio.
12. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1- $\alpha$ -Ciclohexilfenilacetoximetil]-1-me-  
tilmorfolinio.
- 20 13. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1- $\alpha$ -Ciclohexilfenilacetoximetil]-1-me-  
tilpirrolidinio.
14. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1- $\alpha$ -Ciclohexilfenilacetoximetil]-3-me-  
tilimidazolio.
- 25 15. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1- $\alpha$ -Ciclohexilfenilacetoximetil]-1,2-di-  
metilpirrolidinio.
16. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1- $\alpha$ -Ciclohexilfenilacetoximetil]-quino-  
lidinio.
- 30 17. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1- $\alpha$ -Ciclohexilfenilacetoximetil]-3-ace-  
toxiquinolidinio.

18. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1- $\alpha$ -Ciclohexilfenilacetoximetil]-3-etoxycarbonilpiridinio.
19. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1- $\alpha$ -Ciclohexilfenilacetoximetil]-tri-propoxietilamonio.
- 5 20. Cloruro de 10-[ $\alpha$ ], 1- $\alpha$ -Ciclohexilfenilacetoximetil]-10-metilfenotiazinio.
21. Cloruro de [ $\alpha$ ], 1-2-Fenilbutiriloximetil]-trietilamonio.
22. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1-2-Fenilbutiriloximetil]-1-metilmorfolinio.
- 10 23. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1-2-Fenilbutiriloximetil]-1-metilpirrolidinio.
24. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1-2-Fenilbutiriloximetil]-3-metilimidazolio.
25. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1-2-Fenilbutiriloximetil]-1,2-dimetilpirrolidinio.
- 15 26. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1-2-Fenilbutiriloximetil]-quinolidinio.
27. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1-2-Fenilbutiriloximetil]-3-acetoxiquinolidinio.
28. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1-2-Fenilbutiriloximetil]-3-etoxycarbonilpiridinio.
- 20 29. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1-2-Fenilbutiriloximetil]-tri-propoxietilamonio.
30. Cloruro de 10-[ $\alpha$ ], 1-2-Fenilbutiriloximetil]-10-metilfenotiazinio.
- 25 31. Cloruro de [ $\alpha$ ], 1-2-Metilbutiriloximetil]-trietilamonio,
32. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1-2-Metilbutiriloximetil]-1-metilmorfolinio.
33. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1-2-Metilbutiriloximetil]-1-metilpirrolidinio.
- 30 34. Cloruro de 1-[ $\alpha$ ], 1-2-Metilbutiriloximetil]-3-metilimidazolio.

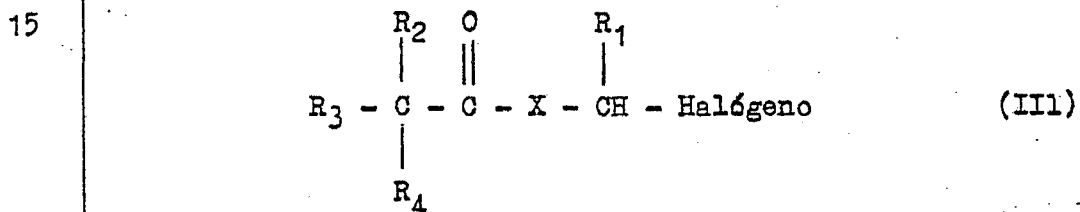
35. Cloruro de 1-[d, 1-2-Metilbutiriloximetil]-1,2-dimetilpirrolidinio.
36. Cloruro de 1-[d, 1-2-Metilbutiriloximetil]-quinolidinio.
37. Cloruro de 1-[d, 1-2-Metilbutiriloximetil]-3-acetoxiquinolidinio.
- 5 38. Cloruro de 1-[d, 1-2-Metilbutiriloximetil]-3-etoxicarbonilpiridinio.
39. Cloruro de 1-[d, 1-2-Metilbutiriloximetil]-tri-propoxietilamonio.
- 10 40. Cloruro de 10-[d, 1-2-Metilbutiriloximetil]-10-metilfenotiazinio.
41. Cloruro de [Triciclo(3,3,1,1<sup>3,7</sup>)decano-1-carboximetil]-tri-etilamonio.
42. Cloruro de 1-[Triciclo(3,3,1,1<sup>3,7</sup>)decano-1-carboximetil]-1-metilmorfolinio.
- 15 43. Cloruro de 1-[Triciclo(3,3,1,1<sup>3,7</sup>)decano-1-carboximetil]-1-metilpirrolidinio.
44. Cloruro de 1-[Triciclo(3,3,1,1<sup>3,7</sup>)decano-1-carboximetil]-3-metilimidazolio.
- 20 45. Cloruro de 1-[Triciclo(3,3,1,1<sup>3,7</sup>)decano-1-carboximetil]-1,2-dimetilpirrolidinio.
46. Cloruro de 1-[Triciclo(3,3,1,1<sup>3,7</sup>)decano-1-carboximetil]-quinolidinio.
47. Cloruro de 1-[Triciclo(3,3,1,1<sup>3,7</sup>)decano-1-carboximetil]-3-acetoxiquinolidinio.
- 25 48. Cloruro de 1-[Triciclo(3,3,1,1<sup>3,7</sup>)decano-1-carboximetil]-3-etoxicarbonilpirodinio.
49. Cloruro de 1-[Triciclo(3,3,1,1<sup>3,7</sup>)decano-1-carboximetil]-tri-propoxietilamonio.
- 30 50. Cloruro de 10-[Triciclo(3,3,1,1<sup>3,7</sup>)decano-1-carboxime-

- til-10-metilfenotiazinio.
51. Cloruro de  $\gamma$ -[ $\alpha$ -Ciclohex-2-enilfenilacetoximetil]-tri-  
etilamonio.
52. Cloruro de 1-[ $\alpha$ -Ciclohex-2-enilfenilacetoximetil]-1-  
5 metilmorfolinio.
53. Cloruro de 1-[ $\alpha$ -Ciclohex-2-enilfenilacetoximetil]-1-  
metilpirrolidinio.
54. Cloruro de 1-[ $\alpha$ -Ciclohex-2-enilfenilacetoximetil]-3-  
metilimidazolio.
- 10 55. Cloruro de 1-[ $\alpha$ -Ciclohex-2-enilfenilacetoximetil]-1,  
2-dimetilpirrolidinio.
56. Cloruro de 1-[ $\alpha$ -Ciclohex-2-enilfenilacetoximetil]-  
-quinolidinio.
57. Cloruro de 1-[ $\alpha$ -Ciclohex-2-enilfenilacetoximetil]-3-  
15 acetoxiquinolidinio.
58. Cloruro de 1-[ $\alpha$ -Ciclohex-2-enilfenilacetoximetil]-3-  
etoxicarbonilpiridinio.
59. Cloruro de 1-[ $\alpha$ -Ciclohex-2-enilfenilacetoximetil]-  
-tri-propoxietilamonio.
- 20 60. Cloruro de 10-[ $\alpha$ -Ciclohex-2-enilfenilacetoximetil]-  
10-metilfenotiazinio.
61. Cloruro de  $\gamma$ -[ $\alpha$ -Ciclopropilfenilacetoximetil]-tri-  
etilamonio.
62. Cloruro de 1-[ $\alpha$ -Ciclopropilfenilacetoximetil]-1-me-  
25 tilmorfolinio.
63. Cloruro de 1-[ $\alpha$ -Ciclopropilfenilacetoximetil]-1-me-  
tilpirrolidinio.
64. Cloruro de 1-[ $\alpha$ -Ciclopropilfenilacetoximetil]-3-me-  
tilimidazolio.
- 30 65. Cloruro de 1-[ $\alpha$ -Ciclopropilfenilacetoximetil]-1,2-di

metilpirrolidinio.

66. Cloruro de 1-[1- $\alpha$ -Ciclopropilfenilacetoximetil]-quino-  
lidinio.
- 5 67. Cloruro de 1-[1- $\alpha$ -Ciclopropilfenilacetoximetil]-3-ace-  
toxiquinolidinio.
68. Cloruro de 1-[1- $\alpha$ -Ciclopropilfenilacetoximetil]-3-eto-  
xicarbonilpiridinio.
69. Cloruro de 1-[1- $\alpha$ -Ciclopropilfenilacetoximetil]-tri-pro-  
poxietilamonio.
- 10 70. Cloruro de 10-[1- $\alpha$ -Ciclopropilfenilacetoximetil]-10-me-  
tilfenotiazinio.

El procedimiento de la invención para preparar los  
compuestos de fórmulas (I) y (II) comprende poner en contacto  
un compuesto de fórmula general:



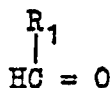
20 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y X se definen como anteriormente,  
con una amina terciaria ( $\geq N$ ) o una amina insaturada ( $\geq N$ ).

Los reactantes se usan generalmente en proporciones  
aproximadamente equimoleculares y la reacción se efectúa en  
presencia de un disolvente inerte (por ejemplo, éter, acetoni-  
trilo,  $CH_2Cl_2$  ó similares), a una temperatura comprendida en-  
25 tre la ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, du-  
rante 2 a 24 horas aproximadamente. Alternativamente, la reac-  
ción puede efectuarse en ausencia de disolvente, mezclando los  
dos reactantes entre sí y manteniéndolos a temperatura ambiente  
30 o entre 20 y 70°C, durante 2 a 24 horas. En cualquier caso, la

sal cristalina formada puede purificarse por cristalización en una mezcla de éter-etanol o similares:

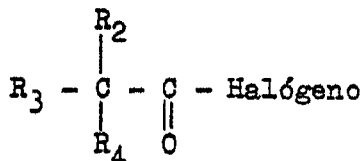
Los materiales de partida de fórmula (III) en donde X es oxígeno, pueden prepararse por reacción del correspondiente aldehído de fórmula:

5



con el haluro de ácido adecuado de fórmula:

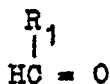
10



en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se definen como anteriormente.

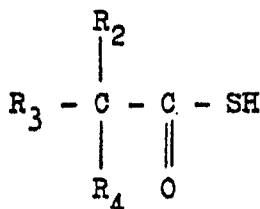
Los materiales de partida de fórmula (III) en donde X es azufre, pueden prepararse por reacción del aldehído de fórmula

15



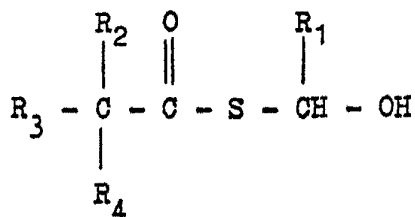
con un compuesto de fórmula:

20



para proporcionar el intermediario:

25

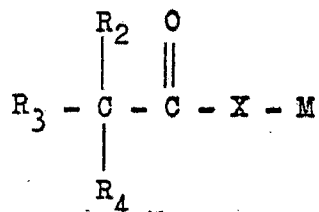


el cual puede reaccionarse luego con un pentahaluro de fósforo para dar el material de partida deseado de fórmula (III).

30

De acuerdo con otra vía, los materiales de partida de

fórmula (III) pueden prepararse poniendo en contacto un compuesto de fórmula:

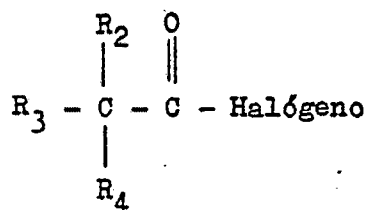


en la que M es un ión metálico adecuado, tal como Na, K ó Tl, con un compuesto de fórmula:

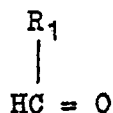


en donde los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes. Cuando los átomos de halógeno son iguales, se emplea un gran exceso del compuesto dihalo.

Otro procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmulas (I) y (II), en donde X es oxígeno, comprende poner en contacto una amina terciaria ( $\cong \text{N}$ ) o una amina insaturada ( $\cong \text{N}$ ), con un haluro de acilo de fórmula:



seguido por el contacto de la mezcla de reacción con un aldehido de fórmula:

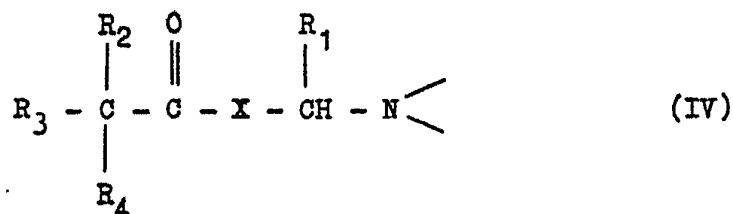


La amina y el haluro de acilo se combinan generalmente en cantidades equimolares y la mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 2 a 24 horas, tras lo cual se añade una cantidad equimolar del aldehido y la mezcla se agita a tempera

tura ambiente o a una temperatura elevada (de hasta 75°C), durante 2 - 48 horas.

De acuerdo con otro procedimiento para la preparación de ciertos compuestos seleccionados de fórmulas (I) y (II), se cuaterniza un compuesto de fórmula:

5



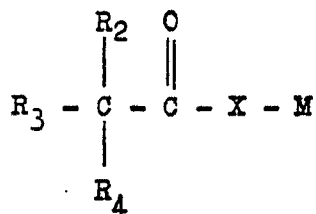
10

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y X se definen como anteriormente y N es el residuo de cualquier amina secundaria. Este proceso es de particular interés como un medio para alquilar una amina secundaria, en cuyo caso se hace reaccionar un haluro de alquilo con la amina secundaria antes indicada, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo o nitrometano.

15

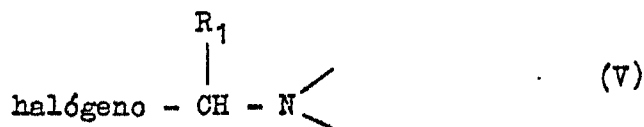
Los materiales de partida de fórmula (IV) pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula:

20



en la que M es un metal alcalino o alcalinotérreo u otro metal adecuado (por ejemplo, Na, K, Tl), con un compuesto de fórmula:

25

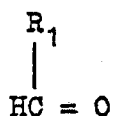


en donde N es el residuo de una amina secundaria, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o tetrahidrofurano.

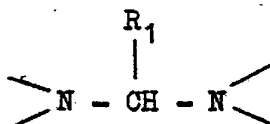
30

Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse por reacción

de dos moles de cualquier amina secundaria (por ejemplo, una dialquilamina; una amina cicloalifática tal como morfolina, piperidina o piperazina; o una amina insaturada en donde la insaturación no es adyacente al átomo de nitrógeno, por ejemplo, imidazol), con un aldehído de fórmula:



bajo condiciones básicas, seguido por el contacto del compuesto resultante de fórmula:

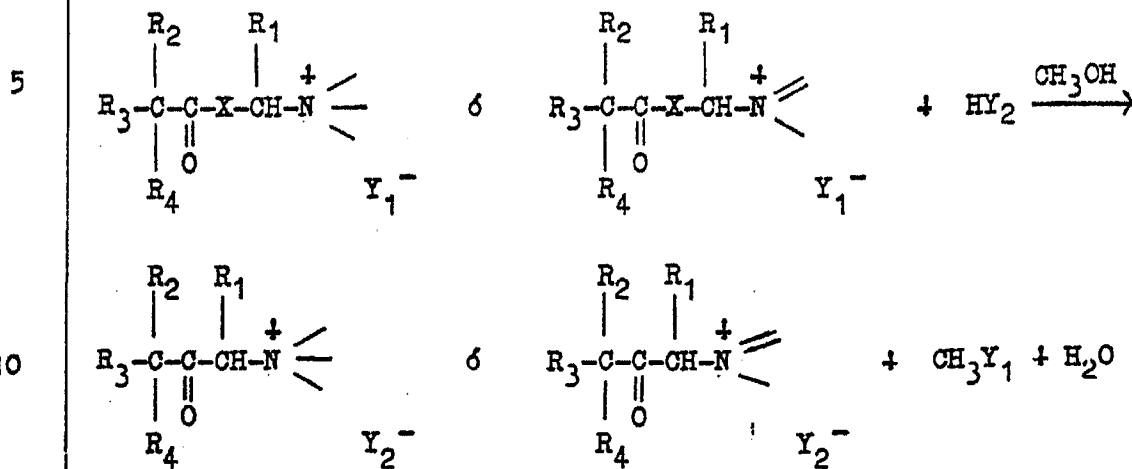


con un haluro de benzoilo, en éter o tetrahidrofurano, para proporcionar el compuesto deseado de fórmula (V).

Cuando se desean compuestos de fórmulas (I) y (II) en donde Y es distinto a halógeno (por ejemplo, los 5-sulfosalicilatos o los compuestos en donde Y es  $-R_2SO_3$  en donde  $R_2$  es alquilo  $C_1-C_{20}$  (por ejemplo, metanosulfonatos), fenilo, fenilo sustituido, en particular fenilo-alquil-sustituido (por ejemplo, p-toluenosulfonatos) ó naftilo), puede realizarse un intercambio iónico a continuación de cualquiera de los procedimientos antes mencionados para la preparación de los compuestos de fórmulas (I) y (II).

El intercambio del ión gegen en la sal cuaternaria puede realizarse empleando una resina intercambiadora de aniones. Este procedimiento implica la conversión de la sal cuaternaria a su forma hidróxido y la ulterior neutralización empleando el ácido conjugado de la base deseada. Sin embargo, que a veces puede usarse un procedimiento diferente y en general más

conveniente para el intercambio de los iones gegen en las sales cuaternarias. A continuación se muestra el esquema general del intercambio:



en donde  $Y_1$  es I, Br, ó Cl e  $Y_2$  es Br, Cl,  $-CH_3SO_3$ ,  $-C_6H_5SO_3$ ,  $-CH_3C_6H_4SO_3$  u otro ión ácido adecuado. De este modo, una solución metanólica de un ácido  $HY_2$  reaccionará con el haluro de amonio cuaternario para producir el haluro de metilo y la correspondiente sal cuaternaria  $.X_2$ . Este método se describe en "A Convenient Method for an Ion Exchange in Quaternary Salts", J. J. Kaminski, K. W. Knudsen y N. S. Bodor, Tetrahedron, Volumen 34, pp. 28-57 (1978).

Puede conseguirse una mejor comprensión de la presente invención a partir de los siguientes ejemplos ilustrativos y no limitativos de la presente invención. Salvo que se indique lo contrario, todas las temperaturas se ofrecen en °C.

EJEMPLO I

PREPARACION DE LOS "AGENTES ALQUILANTES SUAVES"

Se preparan los siguientes agentes alquilantes suaves a partir de los correspondientes haluros de acilo y paraformaldehído, por calentamiento de una mezcla equimolar de los dos componentes a 90-100° en presencia de una cantidad catalí-

tica de  $ZnCl_2$ . Los productos en bruto se purifican y caracterizan como sigue:

1. d,l- $\alpha$ -ciclopentilfenilacetato de clorometilo:

5 El producto en bruto se cromatografía sobre florisil (malla 100-200) (cloroformo); ir (neto) 2920, 2840, 1750, 1450, 1315, 1190, 1110, 1025, 760 y 700  $cm^{-1}$ ; pmr ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,3 (s, 5H), 5,7 - 5,2 (m, 2H), 3,3 (d, 1H) y 3,0 - 0,8 (bm, 9H) ppm.

2. d,l- $\alpha$ -ciclohexilfenilacetato de clorometilo:

10 El producto en bruto se cromatografía sobre florisil (malla 100-200) (cloroformo) y se seca in vacuo para dar un sólido blanco, p.f. 53-54 $^{\circ}$ ; ir (KBr) 2910, 2840, 1740, 1490, 1435, 1350, 1280, 1250, 1215, 1130, 1100, 1020, 1000, 770, 710 y 690  $cm^{-1}$ ; pmr ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,3 (s, 5H), 5,7 - 5,5 (m, 2H), 3,3 (d, 1H) y 2,4 - 0,5 (bm, 11H) ppm.

15 Análisis calculado para  $C_{15}H_{19}ClO_2$ : C, 67,54; H, 7,18.

Encontrado: C, 67,40; H, 7,22.

3. fenilacetato de clorometilo:

20 El producto en bruto se cromatografía sobre florisil (malla 100-200) (cloroformo) para dar un líquido incoloro; p.e. 132-134 $^{\circ}$ /14 mm (p.e. lit. 138-150 $^{\circ}$  B. 2, 435); ir (neto) 3040, 1760, 1500, 1455, 1440, 1350, 1260, 1235, 1125, 1030 y 720  $cm^{-1}$ ; pmr ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,3 (s, 5H), 5,6 (s, 2H) y 3,6 (s, 2H) ppm.

4. d,l-2-fenilbutirato de clorometilo:

25 El producto en bruto se cromatografía sobre florisil (malla 100-200) (cloroformo) para dar un líquido incoloro; p.e. 103-105 $^{\circ}$ /1,8 mm; ir (neto) 2970, 1750, 1490, 1450, 1440, 1260, 1210, 1195, 1140, 1110, 1075, 1040, 1020, 740, 720 y 700  $cm^{-1}$ ; pmr ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,2 (s, 5H), 5,5 (s, 2H), 3,4 (t, 1H), 2,5 - 1,4 (m, 2H) y 0,9 (t, 3H) ppm.

30 5. d,l-2-metilbutirato de clorometilo:

El producto en bruto se destila para dar un líquido incoloro; p.e. 34-37°/1 mm; ir (neto) 2950, 2930, 2870, 1750, 1450, 1110, 1070, 1030 y 710 cm<sup>-1</sup>; pmr (neto) δ 5,7 (s, 2H), 2,7 - 2,1 (m, 1H), 2,0 - 1,3 (m, 2H), 1,2 (d, 3H) y 0,9 (t, 3H) ppm.

5

6. d,l-2-fenilpropionato de clorometilo:

El producto en bruto se cromatografía sobre florisil (malla 100-200) (cloroformo) para dar un líquido incoloro; p.e. 101-105°/1,9 mm; ir (neto) 3050, 3020, 2970, 2930, 1750, 1490, 1450, 1140, 1100, 1080, 720 y 700 cm<sup>-1</sup>; pmr (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,2 (s, 5H), 5,6 (s, 2H), 3,8 (q, 1H) y 1,5 (d, 3H) ppm.

10

7. triciclo[3,3,1,1<sup>3,7</sup>]decano-1-carboxilato de clorometilo:

El producto en bruto se cromatografía sobre florisil (malla 100-200) (cloroformo) para dar un líquido incoloro; ir (neto) 2910, 2860, 1750, 1450, 1215, 1185, 1065, 750 y 710 cm<sup>-1</sup>; pmr (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,7 (s, 2H) y 2,2 - 1,6 (m, 14H) ppm.

15

Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 61,12; H, 6,50; N, 9,50.

Encontrado: C, 60,94; H, 6,76; N, 9,37

20

8. Cloruro de fenilacetoximetil-1-metilmorfolinio:

Una mezcla de 1-metilmorfolina (1,8 ml, 0,016 moles) y clorometilfenilacetato (3 g, 0,016 moles) en 25 ml de cloroformo anhidro, se calienta a 80° durante la noche. Se recupera un precipitado blanco que se recristaliza en etanol/éter para dar cloruro de fenilacetoximetil-1-metilmorfolinio, p.f. 184-185°; (0,9 g, 0,003 moles, 20 %); ir (KBr) 1735, 1430, 1340, 1320, 1210, 1135, 1095, 1070, 1050, 990, 920, 860, 740 y 710 cm<sup>-1</sup>; pmr (D<sub>2</sub>O) δ 7,4 (s, 5H), 5,4 (s, 1H), 4,2 - 3,8 (m, 7H), 3,5 - 3,3 (m, 4H) y 3,2 (s, 2H) ppm.

25

30

9. bromuro de d,l-3-(1-metilpirrolidinio)ftalida:

Una mezcla de 1-metilpirrolidina (0,73 ml, 0,007 moles) y 3-bromoftalida (1,5 g, 0,007 moles), se calienta a 90° durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido resultante se tritura con éter seco, se filtra y se recristaliza en etanol/éter. El producto se seca in vacuo para dar un sólido blanco, p.f. 162-165° (1,6 g, 0,005 moles, 76 %); ir (KBr) 1790 cm<sup>-1</sup>; pmr (D<sub>2</sub>O) δ 8,1 (m, 4H), 6,9 (s, 1H), 4,3 - 3,7 (m, 4H), 2,9 (s, 3H) y 2,6 - 2,2 (m, 4H) ppm.

Análisis Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>: C, 52,37; H, 5,41; N, 4,70.

Encontrado: C, 52,38; H, 5,40; N, 4,93.

#### 10. tioacetato de clorometilo:

##### (1) Preparación de sulfuro de hidroximetilacetilo:

Se desoxigenan 21,97 g (0,29 moles) de ácido tioacético con una corriente de N<sub>2</sub> durante 15 minutos. Se añaden luego 8,7 g (0,29 moles) de paraformaldehído y la mezcla se agita y calienta a 97° durante 3 horas. En este momento, todo el paraformaldehído se ha puesto en solución y el producto se aísla por destilación; p.e. = 60°C (10 mm); rendimiento 12,17 g (47% de la teoría); NMR δ 4,1 (HO-C, singlete) y δ 5,1 (S-CH<sub>2</sub>-O, singlete).

##### (2) Preparación de tioacetato de clorometilo:

A una solución enfriada con hielo de 24,3 g (0,12 moles) de PCl<sub>5</sub> en 250 ml de éter etílico anhidro, bajo N<sub>2</sub> y con agitación, se añaden 12,17 g (0,12 moles) de sulfuro de hidroximetilacetilo, tan lentamente que la temperatura de reacción nunca suba de 13°. La mezcla de reacción se deja calentar entonces a temperatura ambiente durante 30 minutos. El éter se evapora luego y el residuo se destila en vacío para separar POCl<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>C(=O)SCH<sub>2</sub>Cl. El POCl<sub>3</sub> destila a 35°C y 15 mm y el pro-

ducto destila a 32°C y 3 mm. Rendimiento: 4,81 g (34 % de la teoría); NMR:  $\delta$  2,4 ( $\text{H}_3\text{C}=\text{O}$ , singlete);  $\delta$  4,95 ( $\text{ClCH}_2\text{S}$ , singlete).

11. fenil- $\alpha$ -metiltioacetato de clorometilo:

5 Este compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento indicado anteriormente en (10) a partir del correspondiente tioácido.

EJEMPLO II

cloruro de d,l- $\alpha$ -ciclopentilfenilacetoximetiltrietilamonio:

10 Se prepara cloroformo anhidro por destilación de pentóxido de fósforo antes de su uso. Se añade trietilamina (2,5 ml, 0,018 moles) a una solución agitada de d,l-p-ciclopentilfenilacetato de clorometilo (4,8 g, 0,019 moles) en 5 ml de cloroformo anhidro. El recipiente de reacción se sella, se coloca en un baño de aceite y se mantiene a 75° durante la noche. 15 Tras enfriar a temperatura ambiente, se añade éter anhidro y la reacción se tritura con éter hasta que se inicia la cristalización. El sólido se aísla por filtración bajo una atmósfera de nitrógeno y se lava totalmente con éter anhidro. El producto se seca in vacuo a 50° sobre sulfato de calcio, para dar 20 un sólido blanco higroscópico, p.f. 147-148° (5,3 g, 0,015 moles, 83 %); ir (KBr) 1740  $\text{cm}^{-1}$ ; pmr ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,3 (s, 5H), 5,6 (s, 2H) y 3,6 - 0,8 (m, 25H) ppm.

25 Análisis Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{ClNO}_2$ : C, 67,87; H, 9,11; N, 3,96.

Encontrado: C, 67,63; H, 9,24; N, 3,95.

Usando el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2, se preparan las siguientes sales de alquilcarboximetilamonio:

30

EJEMPLO III

Cloruro de d,l- $\alpha$ -ciclopentilfenilacetoximetil-1-metilmorfolinio:

p.f. 166-168°; pmr (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,4 (s, 5H), 5,8 (bs, 2H) y 4,4 - 0,6 (m, 21H) ppm.

EJEMPLO IV

Cloruro de d,l- $\alpha$ -ciclohexilfenilacetoximetiltrietilamonio:

p.f. 128-129°; ir (KBr) 1740 cm<sup>-1</sup>; pmr (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,3 (s, 5H), 5,6 (s, 2H), 3,6 - 3,0 (m, 7H) y 2,7 - 0,7 (m, 20H) ppm.

Análisis Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>ClNO<sub>2</sub>: C, 68,55; H, 9,31; N, 3,81.  
Encontrado: C, 68,31; H, 9,54; N, 3,71.

EJEMPLO V

Cloruro de d,l- $\alpha$ -ciclopentilfenilacetoximetil-1-metilpirrolidinio:

p.f. 144-145°; ir (KBr) 1740 cm<sup>-1</sup>; pmr (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,3 (s, 5H), 5,7 (s, 2H) y 4,0 - 0,7 (m, 21H) ppm.

Análisis Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>ClNO<sub>2</sub>: C, 67,54; H, 8,35; N, 4,14.  
Encontrado: C, 67,76; H, 8,60; N, 4,02.

EJEMPLO VI

Cloruro de triciclo(3,3,1,1<sup>3,7</sup>)decano-1-carboximetil-1-metilpirrolidinio:

p.f. 181-182°; ir (KBr) 1730 cm<sup>-1</sup>; pmr (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,7 (s, 2H), 4,1 - 3,7 (m, 4H), 3,5 (s, 3H), 2,6 - 2,2 (m, 4H) y 2,2 - 1,6 (m, 15H) ppm.

Análisis Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>ClNO<sub>2</sub>: C, 65,06; H, 8,99; N, 4,46.  
Encontrado: C, 64,95; H, 9,06; N, 4,27.

EJEMPLO VII

Cloruro de 1-(triciclo[3,3,1,1<sup>3,7</sup>]decano-1-carboximetil)-3-metilimidazolino:

p.f. 158-164°; ir (KBr) 1730 cm<sup>-1</sup>; pmr (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10,6 (m, 1H),

8,0 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 6,3 (s, 2H), 4,2 (s, 3H) y 2,2 - 1,6 (m, 15H) ppm.

Análisis Caloulado para  $C_{16}H_{23}ClN_2O_2$ : C, 61,83; H, 7,46; N, 9,01.

Encontrado: C, 62,09; H, 7,76; N, 8,80.

5 EJEMPLO VIII

Cloruro de 1-(d,l-2-fenilbutiriloximetil)-3-metilimidazolio:

P.f. 89-94°; ir (KBr) 1740  $cm^{-1}$ ; pmr ( $CDCl_3$ )  $\delta$  10,5 (m, 1H),

8,0 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,2 (s, 5H), 6,3 (s, 2H), 4,1 (s, 3H),

3,5 (t, 1H), 2,0 (m, 2H) y 0,9 (t, 3H) ppm.

10 EJEMPLO IX

Cloruro de fenilacetoximetil-1-metilmorfolinio:

Una mezcla de 1,8 ml (0,016 moles) de 1-metilmorfoli-  
na y 3 g (0,016 moles) de fenilacetato de clorometilo en 25 ml  
de cloroformo anhidro, se calienta a 80° durante la noche. Se  
15 recupera un precipitado blanco que se recristaliza en etanol/  
éter para dar cloruro de fenilacetoximetil-1-metilmorfolinio,

p.f. 184 - 185° (0,9 g, 0,003 moles, 20 %); ir (KBr) 1735,

1430, 1340, 1320, 1210, 1135, 1095, 1070, 1050, 990, 920, 860,

740 y 710  $cm^{-1}$ ; pmr ( $D_2O$ )  $\delta$  7,4 (s, 5H), 5,4 (s, 2H), 4,2 - 3,8

20 (m, 7H), 3,5 - 3,3 (m, 4H) y 3,2 (s, 2H) ppm.

EJEMPLO X

Bromuro de d,l-3-(1-metilpirrolidinio)ftalida:

Una mezcla de 0,73 ml (0,007 moles) de 1-metilpirro-  
lidina y 1,5 g (0,007 moles) de 3-bromoftalida, se calienta a  
25 90° durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura am-  
biente, el sólido resultante se tritura con éter seco, se fil-  
tra y se recristaliza en etanol/éter. El producto se seca in

vaquo para dar un sólido blanco, p.f. 162-165° (1,6 g, 0,005

moles, 76 %); ir (KBr) 1790  $cm^{-1}$ ; pmr ( $D_2O$ )  $\delta$  8,1 (m, 4H), 6,9

30 (s, 1H), 4,3 - 3,7 (m, 4H), 2,9 (s, 3H) y 2,6-2,2 (m, 4H) ppm.

Análisis Calculado para  $C_{13}H_{16}BrNO_2$ : C, 52,37; H, 5,41; N, 4,70.

Encontrado: C, 52,38; H, 5,40; N, 4,93.

EJEMPLO XI

Cloruro de d,l-2-metilbutiriloximetil-1-metilpirrolidinio:

5 Una mezcla de 3,02 g (0,02 moles) de d,l-2-metilbutanoato de clorometilo y 1-metilpirrolidina se calienta a 90° durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el aceite resultante se lava con éter. El éter se decanta y el producto se tritura con éter para inducir la cristalización.

10 El cloruro de d,l-2-metilbutanoiloximetil-1-metilpirrolidinio se aísla como un sólido blanco higroscópico, p.f. 76-78° (2,5 g, 0,01 moles, 53 %); ir (KBr) 1750  $cm^{-1}$ ; pmr ( $CDCl_3$ )  $\delta$  5,8 (s, 2H), 4,2 - 3,8 (m, 4H), 3,5 (s, 3H), 2,8 - 2,1 (m, 5H), 2,0 - 1,4 (m, 1H), 1,2 (d, 3H) y 1,0 (t, 3H) ppm.

15 Análisis Calculado para  $C_{11}H_{22}ClNO_2$ : C, 56,04; H, 9,41; N, 5,94.

Encontrado: C, 56,18; H, 9,53; N, 5,86.

EJEMPLO XII

Cloruro de d,l-2-metilbutiriloximetil-1,2-dimetilpirrolidinio:

20 El compuesto se prepara por el mismo procedimiento que el cloruro de d,l-2-metilbutiriloximetil-1-metilpirrolidinio y se aísla como una mezcla de diastereoisómeros aprox. 40: 60), p.f. 76-78°; ir (KBr) 1750  $cm^{-1}$ ; pmr ( $CDCl_3$ ) a)  $\delta$  5,8 (s, 2H), 4,8 - 3,9 (m, 3H), 3,1 (s, 3H), 2,8 - 2,0 (m, 5H), 1,5 (d, 3H), 1,2 (d, 3H) y 0,9 (t, 3H) ppm; b)  $\delta$  5,5 (s, 2H), 4,8 - 3,9 (m, 3H), 3,5 (s, 3H), 2,8 - 2,0 (m, 5H), 1,6 (d, 3H), 1,2 (d, 3H) y 0,9 (t, 3H) ppm.

25 Análisis Calculado para  $C_{11}H_{22}ClNO_2$ : C, 57,70; H, 9,69; N, 5,61.

Encontrado: C, 57,56; H, 9,87; N, 5,79.

EJEMPLO XIII

30 Cloruro de d,l-2-metilbutiriloximetilquinuclidinio:

Se mezcla 1,5 g (0,01 moles) de d,l-2-metilbutanoato de clorometilo y 1,1 g (0,01 moles) de quinuclidina y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El aceite resultante se tritura con éter para dar un sólido blanco higroscópico, p. f. 134-137° (2,0 g, 0,008 moles, 77 %), pmr (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,6 (s, 2H), 3,0 (bt, 6H), 3,3 (bt, 1H), 2,8 - 1,8 (m, 7H), 1,8 - 1,3 (m, 2H), 1,2 (d, 3H) y 0,9 (t, 3H) ppm.

Análisis Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>2</sub>: C, 59,64; H, 9,24; N, 5,35. Encontrado: C, 59,50; H, 9,48; N, 5,09.

EJEMPLO XIV

Cloruro de d,l-2-metilbutiriloximetil-3-acetoxiquinuclidinio

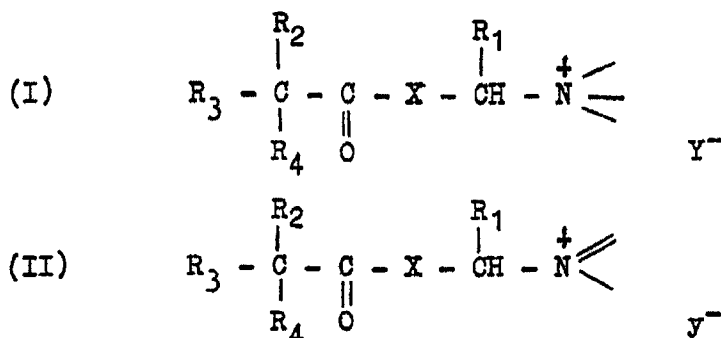
El compuesto se prepara por el mismo procedimiento que el cloruro de d,l-2-metilbutiriloximetilquinuclidinio p.f. 130-133°; ir (KBr) 1730 cm<sup>-1</sup>; pmr (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,8 (s, 2H), 5,4 - 5,1 (m, 1H), 4,8 - 3,4 (m, 7H), 2,8 - 2,0 (m, 8H), 2,0 - 1,4 (m, 2H), 1,2 (d, 3H) y 0,9 (t, 3H) ppm.

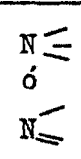


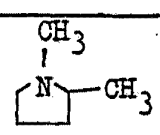
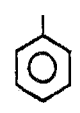
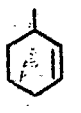
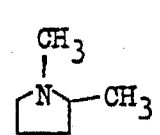
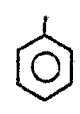

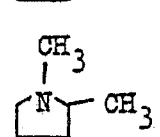


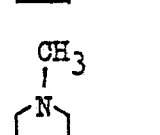
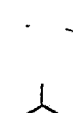

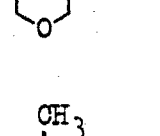
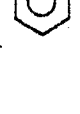

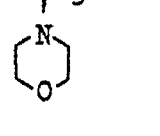
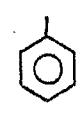

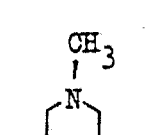


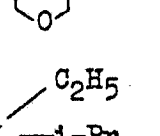
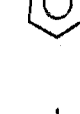
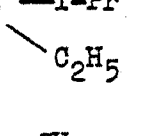
Análisis Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>4</sub>: C, 56,33; H, 8,19; N, 4,38.

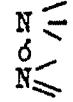

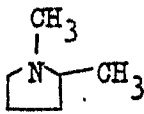
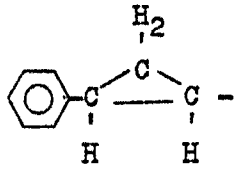
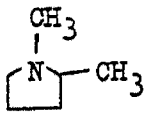
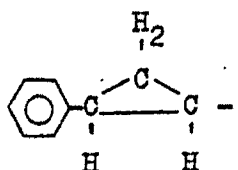
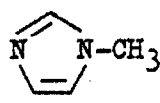


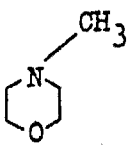


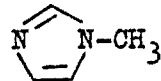


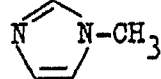





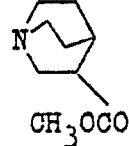
Encontrado: C, 56,10; H, 8,30; N, 4,08.

Siguiendo los procedimientos antes descritos y empleando los reactantes y condiciones adecuadas, genéricamente y/o específicamente descritos, se obtienen los siguientes compuestos adicionales:


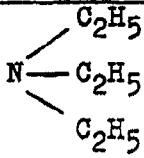
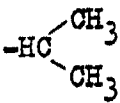
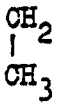
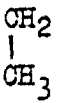
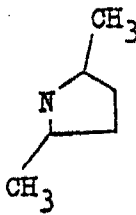
En la fórmula:



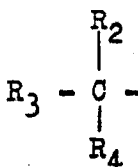
Ejemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>		X	Y <sup>-</sup>	
5	15	H			H		0	Cl ó Br
	16	H			H		0	Cl ó Br
10	17	H			H		0	Cl ó Br
	18	H			H		0	Cl ó Br
15	19	H			H		0	Cl ó Br
20	20	H			H		0	Cl ó Br
	21	CH <sub>3</sub>			H		0	Cl ó Br
25	22	H					0	Cl ó Br
30	23	H		OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>		0	Cl ó Br

Ejem plo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>		X	Y <sup>-</sup>	
5	24	H		OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>		O	Cl ó Br
10	25	H					O	Cl ó Br
15	26	H					O	Cl ó Br
20	27	H			CH <sub>3</sub>		O	Cl ó Br
25	28	H			CH <sub>3</sub>		O	Cl ó Br
30	29	CH <sub>3</sub>			CH <sub>3</sub>		O	Cl ó Br
35	30	CH <sub>3</sub>			CH <sub>3</sub>		O	Cl ó Br
30	31	H			H		O	Cl ó Br



Ejemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N δ N	X	Y <sup>-</sup>
5 39	H		H	CH <sub>3</sub>		S	Cl ó Br
10 40	CH <sub>3</sub>					O	Cl ó Br

15 Los sustituyentes mostrados en las columnas R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, representan de hecho toda la agrupación



20 en las fórmulas genéricas (es decir, las estructuras mostradas ilustran modalidades de la invención en donde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con el átomo de carbono alfa al cual están unidos, forman un anillo policarbocíclico fusionado).

EJEMPLO XLI

Estudios farmacológicos

25 (1) Experimentos in vivo para evaluar la actividad anticolinérgica.

30 Se anestesian gatos adultos por inyección intraperitoneal de una mezcla de alfa-cloralosa (80 mg/kg) y pentobarbitona sódica (6 mg/kg). Los animales se vagotomizan bilateralmente y se hacen respirar artificialmente durante todo el experimento. La presión sanguínea arterial se registra a partir de

una arteria carótida canulada, usando un transductor de presión Statham PD23 acoplado a un polígrafo de tinta Grass 7G. El ritmo cardiaco se mide rutinariamente usando o bien el pulso arterial o bien el conductor II ECG's para excitar un cardiota-  
5 cómetro (Grass 7P4). En todos los experimentos se inyectan drogas intravenosamente en una vena braquial canulada.

Las respuestas de control se obtienen primeramente a una gama de dosis de acetilcolina. Se elige entonces una dosis que produce 70-80% de la respuesta vaso-depresora máxima y se  
10 utiliza en todo el resto del experimento.

Una vez obtenidas las respuestas de control constantes a la acetilcolina, se inyecta una dosis de la droga del ensayo y se monitoriza 30 segundos más tarde una respuesta a la acetilcolina. Se evalúan entonces las respuestas a la acetilcolina a intervalos de 2-3 minutos aproximadamente. De este modo,  
15 pudo evaluarse la medida de la actividad y duración de acción de la droga del ensayo.

En cada animal se monitorizan los efectos de diversas dosis de cada compuesto del ensayo. Después de cada ensayo, se permite que las respuestas a la acetilcolina retornen a los niveles de control antes de monitorizar las acciones de dosis superiores.  
20

Para la estimación, cada droga se prepara en agua destilada a una concentración de 10 mg/cc. Todas las sales cuaternarias eran libremente solubles en agua. Cada compuesto se administra a una dosis de 0,2-5 mg/kg.  
25

#### (2) Estimación de la Potencia Antagonista.

Tiras del íleo entero del cobayo se colocan en solución de McEwen, se gasifica con Carbogen (O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> 95:5), y se mantiene a una temperatura de 37°C en un baño orgánico de 10 ml.  
30

Se aplica una tensión de 1 gr al tejido y se obtienen las curvas de la respuesta a la concentración acumulativa registradas a la acetilcolinas hasta lograr respuestas constantes.

5 Se añade entonces al baño una concentración del antagonista y después de transcurrir 15-20 minutos hasta el equilibrio, se establecen otras curvas de efecto de la concentración a la acetilcolina. Este procedimiento se repite entonces empleando concentraciones en aumento de antagonista.

10 Se tratan curvas medias para los efectos de la acetilcolina solamente y para la acetilcolina en presencia de las diversas concentraciones antagonista. El antagonismo se evalúa a partir de las proporciones de dosis así obtenidas.

15 La concentración de acetilcolina se aumenta añadiendo partes alicuotas de soluciones madre de 0,1, 1, 10 y 100  $\mu\text{g/ml}$  de acetilcolina. El antagonista se disuelve en agua para dar una solución madre con una concentración de  $10^{-5}\text{M}$ . Esta solución se emplea entonces en el baño para llevar a cabo los estudios antagonistas a concentraciones de  $10^{-5}\text{M}$  y  $10^{-6}\text{M}$ .

RESULTADOS

20 I. Cloruro de d,l-p-ciclopentilfenilacetoximetiltrietilamonio:

(1) Ileo del cobayo -  $pA_2 = 8,0$ , atropina bajo condiciones similares  $pA_2=8,6$

(2) Efecto antagonista de acetilcolina sobre la presión sanguínea del gato.

Concentración ( $\text{mol kg}^{-1}$ )	Actividad											
	1	3	5	7	9						Tiempo (min.)	
$5,7 \times 10^{-8}$	0	18	55	82	100						% Respuesta	
$5,7 \times 10^{-7}$	0	0	0	18	36	55	65	73	91	100	tiempo (min.)	% Respuesta

25

a) Porcentaje de respuesta a una dosis de acetilcolina (0,05  $\mu\text{gkg}^{-1}$ ) en comparación con la misma dosis en ausencia de antagonista.

5 II. Cloruro de d,l- $\alpha$ -ciclopentilfenilacetoximetil-1-metilmorfolinio.

(1) Efecto antagonista sobre la presión sanguínea del gato.

Concentración (mol $\text{kg}^{-1}$ )	Actividad										
	$5,7 \times 10^{-8}$	1	3	4	5	9					
	0	45	82	90	100						
$5,7 \times 10^{-7}$	1	4	6	10	13	17	21	25	29	tiempo (min.) % respuesta	
	0	0	0	23	50	59	73	82	100		

10 a) Porcentaje de respuesta a una dosis de acetilcolina (0,05  $\mu\text{gkg}^{-1}$ ) en comparación a la misma dosis en ausencia de antagonista.

15 III. Cloruro de d,l- $\alpha$ -ciclohexilfenilacetoximetiltrietilamnio.

(1) Efecto antagonista de acetilcolina sobre la presión sanguínea del gato.

Concentración (mol $\text{kg}^{-1}$ )	Actividad										
	$5,4 \times 10^{-8}$	1	2	4	6	8	10				
	0	0	50	67	83	100					
$5,4 \times 10^{-7}$	1	3	6	9	12	15	18	21	24	Tiempo (min.) % respuesta.	
	0	0	0	0	43	60	78	93	100		

a) Porcentaje de respuesta a una dosis de acetilcolina (0,05  $\mu\text{gkg}^{-1}$ ) en comparación con la misma dosis en ausencia de antagonista.

5 IV. Cloruro de d,l- $\alpha$ -ciclopentilfenilacetoximetil-1-metilpiperolidinio.

(1) Ileo del cobayo -  $pA_2 = 8,8$ , atropina bajo condiciones similares,  $pA_2 = 8,6$

(2) Efecto antagonista de acetilcolina sobre la presión sanguínea del gato.

Concentración (mol $\text{kg}^{-1}$ )	Actividad											
	1	2	5	9	13	18	23	28	33	38	44	Tiempo (min.) % respuesta
5,4 x 10 <sup>-9</sup>	0	0	0	0	31	63	63	69	81	88	88	
10 5,4 x 10 <sup>-8</sup>	1	2	4	7								Tiempo (min) % respuesta
	0	0	67	100								

a) Porcentaje de respuesta a una dosis de acetilcolina (0,02  $\mu\text{gkg}^{-1}$ ) en comparación a la misma dosis en ausencia de antagonista.

15 Cuando se introducen los restantes compuestos de la presente invención en los anteriores estudios biológicos, prácticamente se obtienen resultados similares.

20 La dosis y forma de dosificación administradas, tanto si se trata de una dosis simple como de una dosis diaria, variarán naturalmente en función de las necesidades y tamaño del recipiente. Si bien la dosificación administrada no está sujeta a límites definidos, normalmente estará constituida por una cantidad eficaz de la droga activa para conseguir sus efectos farmacológicos y fisiológicos deseados, principalmente, actividad antisecretoria. Por ejemplo, para inhibir la secre-

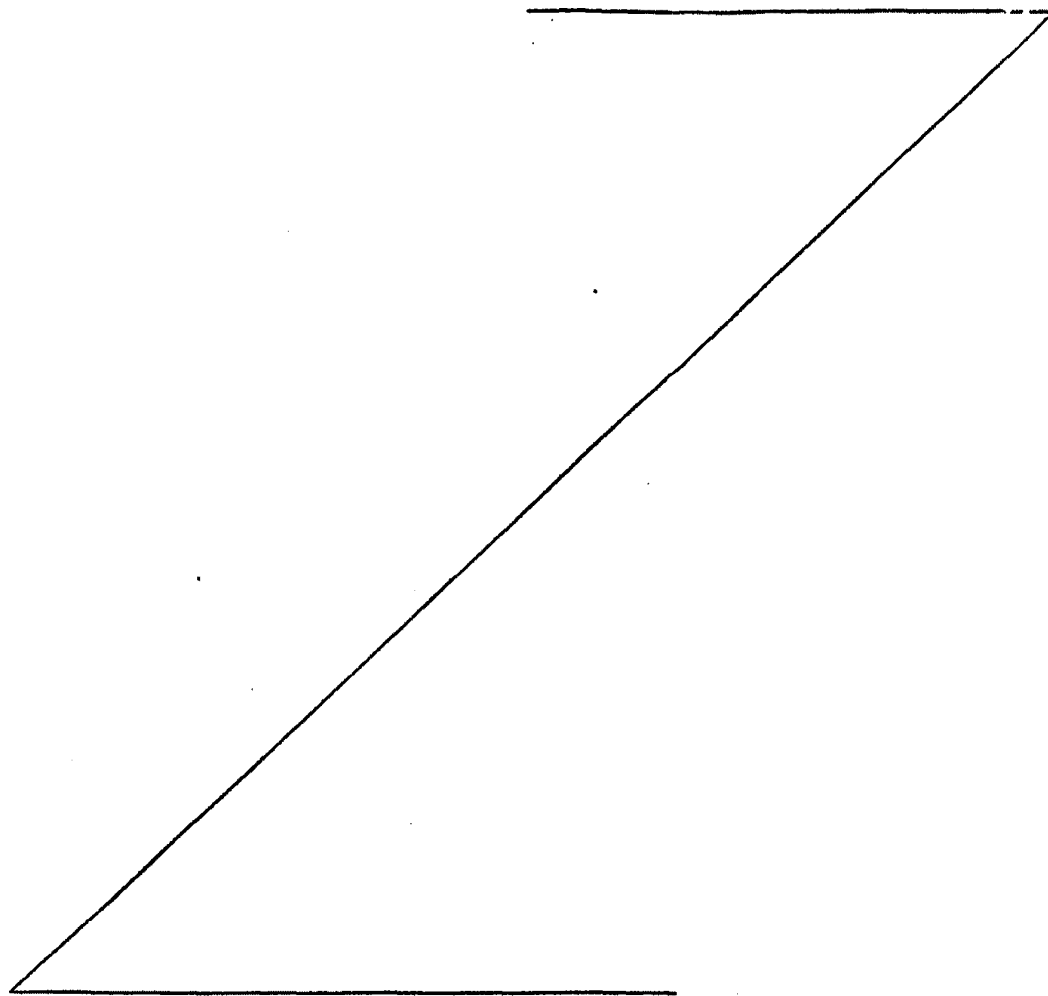
ción gástrica, será suficiente una dosificación oral de 0,05 a 10 mg por kg de peso corporal por día, aproximadamente. Cuando se administra localmente para inhibir la transpiración, será suficiente normalmente una aplicación de 0,01 a 5% en peso.

5                   Para administración oral, por ejemplo, tableta o cápsulas, se puede combinar cualquiera de los compuestos de la presente invención, en una cantidad anticolinérgica y antise-  
cretoria eficaz, con cualquier vehículo inerte, oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón  
10 (calidad farmacéutica), fosfato dicálcico, sulfato cálcico, caolin, manitol y azúcar en polvo. Por otra parte, y cuando sea necesario, pueden incluirse también aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes. Aglutinantes típicos incluyen almidón, gelatina, azúcares, tal como sucrosa,  
15 molasas y lactosa, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato sódico, extracto de Irish Moss, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, etilcelulosa y ceras. Lubricantes típicos para utilizarse en estas formas de dosificación, incluyen, sin por ello ofrecer limitación alguna, ácido bórico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, leucina y polietilenglicol. Desintegrantes adecuados incluyen, sin por ello ofrecer limitaciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa, ácido algí-  
20 nico, goma guar, pulpa citris, carboximetilcelulosa y lauril-sulfato sódico. Cuando se desee, puede incorporarse un colorante farmacéuticamente aceptable en estas formas de dosificación unitaria, es decir, cualquiera de los colorantes standard FD&C.

25                   Similarmente, y en una formulación típica para uso local, cualquiera de los compuestos de la presente invención  
30 se puede combinar con cualquier vehículo adecuado de aplicación

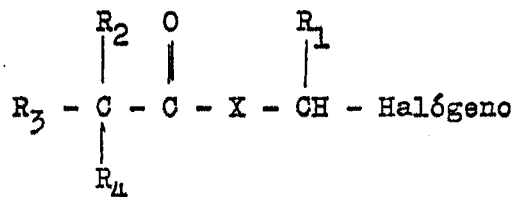
local. El vehículo puede ser sólido, líquido o en aerosol. Los vehículos que sirven para la finalidad antes mencionada pueden encontrarse fácilmente en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (14ª Edición), 1970 y en el texto titulado, COSMETICS, SCIENCE  
5 AND TECHNOLOGY, H. D. Goulden, et al, Interscience Publishers (1957), pp. 5, 717-31, 826-9, 1016, 1211, 1255 y 1266, respectivamente.

10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente descritas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.





átomo de carbono alfa al cual están unidos, pueden formar un anillo policarbocíclico fusionado con un anillo poliheterocíclico;  $R_1$  representa un elemento como los definidos anteriormente para  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$ ; X representa -O- ó -S-; e Y representa un elemento elegido entre un átomo de halógeno o cualquier otro anión equivalente orgánico o inorgánico, monovalente; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un alfa-halo-éster de fórmula general:



en la que los radicales  $R_1$  a  $R_4$  y X se definen como anteriormente, con una amina terciaria (N ) o una amina insaturada (N ), seguido, si se desea, por sometimiento del compuesto resultante (I) ó (II) en donde Y es halógeno, a intercambio iónico, para preparar un compuesto (I) ó (II) en donde Y es distinto a halógeno.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de un disolvente inerte, a temperatura ambiente o a la temperatura de reflujo del disolvente, durante 2-24 horas.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en ausencia de disolvente, a temperatura ambiente o a una temperatura entre 20-70°C, durante 2-24 horas.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como amina se hace reaccionar una elegida entre derivados de pirrolidina, quinuclidina, aziridina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina,

isoindol, indol, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxilina, quinazidina, fenazina, isotiazol, fenotiazina, isoxazol, furazano y morfolina.

5 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como amina se hace reaccionar una amina terciaria alifática.

6.- Procedimiento para preparar sales de amonio cuaternario, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10 Esta Memoria consta de 38 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 Mayo 1978

INTERx RESEARCH CORPORATION

J. M. GOMEZ AGEBO Y PUMERO

S. S. Firmado: J. Suarez Diaz