



10	ES	11	NÚMERO	10	A 1
		21	476.682		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			9-1-79		

PATENTE DE INVENCION

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

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31				
	NÚMERO				
	78 00490		10-1-78		Francia

47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D; A61K		

64 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 1-AZABICICLO [2,2,2] OCTANO, UTILES COMO PSICOTROPOS.

71 SOLICITANTE (S)

PHARMINDUSTRIE.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

35 Quai du Moulin de Cage - 92231 GENNEVILLIERS - Francia.

72 INVENTOR (ES)

Claude Gueremy; Francoise Hodac y Christian Renault.

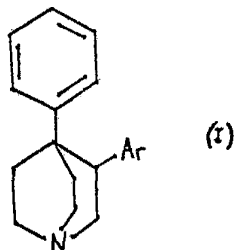
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

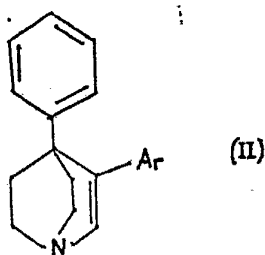
1 La presente invención se refiere a nuevos deriva-
dos de 1-aza bicyclo [2,2,2] octano, útiles especialmen-
te como psicótrofos, más particularmente como agentes an-
tidepresivos y antiparkinsonianos.

5 Se pueden representar por la fórmula:



15 en la cual Ar representa un grupo fenilo, eventualmente
sustituido por 1 ó 2 grupos alcoxilo o por un átomo de h.
halógeno o por un grupo trifluormetilo.

Los productos de fórmula (I) pueden prepararse
por hidrogenación catalítica de los productos de fórmula
(II):



25 en la cual Ar tiene el mismo significado que en la fór-
mula (I).

30 Esta reacción se efectúa en el seno de un disol-
vente inerte, por ejemplo, un alcohol, como metanol o e-
tanol o un ácido, como ácido acético, pudiendo utilizar-
se el producto que se va a hidrogenar en forma de base

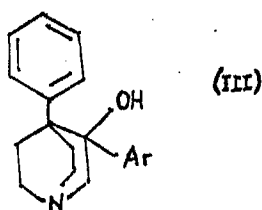
1 libre o en forma de una sal de la base.

El catalizador, utilizado es paladio, níquel, rodio, rutenio o platino, o un óxido de estos tres últimos metales. La reacción se efectúa bajo atmósfera de hidrógeno, a una temperatura que puede variar entre 20°C y 120 °C.

Un método particularmente conveniente para efectuar la hidrogenación catalítica de los compuestos de fórmula (II) consiste en utilizar metanol, en presencia de carbón paladiado, bajo una presión de hidrógeno de 20 a 50 barías y a una temperatura de 50°C, aproximadamente.

Una vez terminada la hidrogenación, se trata la mezcla reaccionante según los métodos convencionales, físicos (evaporación, extracción por disolventes, destilación, cristalización, cromatografía, etc...) o químicos (formación de sal y regeneración de la base etc...) a fin de aislar los productos de fórmula (I) en estado puro.

Los productos de fórmula (II) pueden prepararse por deshidratación de los de la fórmula (III):



25 en la cual Ar tiene el mismo significado que en la fórmula (I).

Esta reacción se efectúa por medio de un agente deshidratante apropiado, en presencia o en ausencia de un disolvente inerte, según los métodos ya conocidos, por ejemplo los descritos por Wagner y Zook (Synthetic Organic Chemistry, pag. 32, J. Wiley, 1965). Se llevan a ca-

30

1 bo, ventajosamente, por calentamiento a reflujo en presencia de un cloruro de ácido tal como cloruro de tionilo como agente deshidratante.

5 Una vez terminada la reacción, se trata la mezcla reaccionante siguiendo los métodos clásicos (evaporación, tratamiento del residuo con agua y extracción empleando un disolvente, etc...) con objeto de aislar los productos de fórmula (II) en estado puro, bien sea en forma de base o bien como sal de la base.

10 Los productos de fórmula (III) pueden prepararse haciendo reaccionar la 4-fenil 3-quinuclidinona (descrita por T.D. Perrine, J. Org. Chem. 22, 1484 (1957)) con un derivado organometálico de fórmula Ar-M, en que M representa o bien un átomo de litio, o bien un grupo Mg-X (siendo X un átomo de halógeno, generalmente bromo o yodo) y Ar tiene el mismo significado que en la fórmula (I).

15 Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como un éter-óxido (éter etílico o tetrahydrofurano), mezclado eventualmente con otros disolventes tales como la hexametilfosfotriamida o un hidrocarburo. La reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio utilizado. La mezcla reaccionante se trata a continuación con agua, a baja temperatura y en presencia de un ácido, y el compuesto de fórmula (III) formado se aísla por los métodos clásicos.

20 Los compuestos de fórmula (II) y (III) son nuevos y, como tales, forman parte de la invención.

25 Los compuestos de fórmula (I) en estado de base libre pueden transformarse en sales de adición con un ácido mineral u orgánico por la acción de dicho ácido en un disolvente apropiado.

30 Los ejemplos siguientes ilustran la invención

1 sin limitarla. Los ejemplos 1 y 2 se refieren a la prepa-
racion de compuestos de fórmula (III), el Ejemplo 3 a la
de los compuestos de fórmula (II) y el Ejemplo 4 a la de
los compuestos de fórmula (I).

5 Ejemplo 1

3,4-Difenil-1-aza-biciclo [2,2,2] 3-octanol

10 Se añade, a 250 ml de una solución 2,4 M de bromo-
muro de fenilmagnesio en tetrahidrofurano a la temperatu-
ra ambiente, una solución de 30 gr de 4-fenil 1-aza-bici-
clo [2,2,2] 3-octanona en 500 ml de tetrahidrofurano. Se
15 mantiene el medio reaccionante 20 horas a 50°C, despues
de lo cual se vierte sobre 2,7 Kg de hielo que contiene
150 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se decanta y se
destila la fase organica a presión reducida para elimi-
nar el tetrahidrofurano, lo que lleva a la cristalización
del hidrocloreuro de 3,4 difenil-1-aza-biciclo [2,2,2] 3-
octanol. Despues de lavado con agua y secado, se obtie-
nen 17,8 gr de este producto, cuyo punto de fusión es su-
perior a 250°C.

20 La estructura del producto obtenido se confirma
por su espectro infra-rojo (I.R.), el cual presenta una
banda de absorción a 3250 cm⁻¹ correspondiente al grupo
OH.

Ejemplo 2

25 3,4- Difenil-1-aza-biciclo [2,2,2] 3-octanol

A una solución de 12 g de 4-fenil-1-aza-biciclo
[2,2,2] 3-octanona en 360 ml de tetrahidrofurano anhidro
se añaden, a 0°C y en 4 horas, 95 ml de una solución 1,9M
de fenil-litio en una mezcla benceno-éter.

30 Se mantiene 1 hora a 0°C, se vierte despues la
mezcla reaccionante sobre 300 gr de hielo y 20 ml de áci

1 do clorhídrico concentrado. Se elimina el tetrahidrofuro
rano por destilación bajo presión reducida y se añade clo
5 ruro de sodio a la suspensión acuosa. Se filtra y lava
el precipitado con agua, éter y acetona. Después de se
cado se obtienen 12,2 gr de clorhidrato de 3,4-difenil-
-1-aza-biciclo [2,2,2] 3-octanol. cuyo punto de fusión es
superior a 250°C. La estructura del producto obtenido se
confirma por su espectro I.R., que presenta una banda de
absorción a 3250 cm⁻¹ correspondiente al grupo OH.

10 Ejemplo 3

3,4-Difenil-1-aza-biciclo [2,2,2] 2-octeno

Se mantiene 3 horas a reflujo una solución de
16,8 gr de clorhidrato de 3,4-difenil-1-aza-biciclo [2,2,2]
3-octanol en 425 ml de cloruro de tionilo. Después se con
15 centra la solución a presión reducida y se hace precipi
tar el compuesto formado por adición de tolueno. Después
de lavar con éter y secar el precipitado, se obtienen
15,7 gr de hidrocloreuro de 3,4-difenil-1-aza-1 biciclo
[2,2,2] 2-octeno que funde a 245°C.

Análisis para: C₁₉H₁₉N, HCl

	C	H	N
20 Calculado	76,7	6,72	4,71
Encontrado	76,8	6,9	4,7

25 Ejemplo 4

3,4-Difenil-1-aza-biciclo [2,2,2] octano

Se hidrogena durante 7 horas, a 50°C y bajo una
presión de hidrogeno de 30 barías, 7,4 gr de hidrocloreuro
de 3,4 difenil-1-aza-1-biciclo 2,2,2 octeno-2 en solu
ción en 75 ml de metanol, en presencia de 1,8 gr de car-

1 bòn paladiado. Despues de filtraciòn y posterior elimi-
naciòn del disolvente, a presiòn reducida, se recuperan
7 gr de producto que se recristaliza en 25 ml de etanol
absoluto. Se obtienen 4,5 gr de hidrocioruro de 3,4-di-
5 fenil-1-aza-biciclo[2,2,2] octano cuyo punto de fusión
es superior a 230°C.

Análisis para: $C_{19}H_{21}N$, HCl, $1/2 H_2O$

	C	H	N	Cl
Calculado:	73,8	7,45	4,52	11,5
Encontrado:	72,1	7,3	4,2	11,1

10 Propiedades farmacológicas.

12) Acción de los productos sobre la hipotermia provoca-
da por reserpina en ratones.

15 La eficacia de los compuestos de la presente in-
vención como antidepresivos se ha demostrado utilizando
el ensayo de la hipotermia por reserpina en ratones, se-
gun el método de D.M. Askem, Life Sciences 1963, tomo 2,
p. 725.

20 Los resultados se expresan por una DE_{50} o dosis
de producto, en mg/Kg, capaz de ejercer un efecto anti-
hipotérmico igual a un 50% del efecto antihipotérmico
provocado por 15 mg/Kg (per os) de imipramina.

Em el cuadro siguiente se da, a título de ejem-
plo, el resultado obtenido con el compuesto del Ejemplo 4

Producto	DE_{50}	p.o
Ejemplo 4	2	
Imipramina	3	

25

30

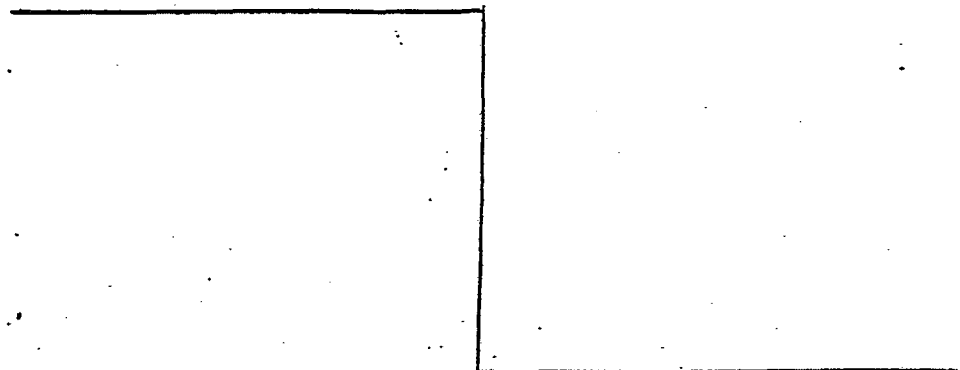
1 2º) Acción de los productos sobre la recaptación de mono-aminas cerebrales

 Se sabe que los productos antidepresivos actualmente conocidos tienen la propiedad de inhibir la recaptación de monoaminas cerebrales.

5 La actividad como antidepresivos de los productos de la invención, ha sido demostrada, in vitro, con la ayuda del ensayo de inhibición de la recaptación de aminas cerebrales por los sinaptosomas de cerebro de rata, según el método de Kannengiesser y Coll (Biochem. Pharmacol. 22, 73, 1973).

10 Los resultados se expresan por una concentración inhibidora CI_{50} , que representa la dosis de producto en micromoles por litro que disminuye en un 50% la recaptación de la noradrenalina (NA) de la dopamina (DA), de la serotonina (5-HT) o de la colina en las regiones específicas del cerebro (hipotálamo, estriado, médula+puente) donde predominan las neuronas correspondientes.

15 Los resultados obtenidos con el producto del Ejemplo 4 se dan, a título de ejemplo, en el cuadro siguiente. En ese cuadro se dan igualmente, a título comparativo, los resultados obtenidos con tres agentes antidepresivos tomados como referencia (anfetamina, nomifen-
20 sina, imipramina).



1

CI₅₀

Producto	Na (Hipotalamo)	DA (Estriado)	5-HT (Medula+puente)	Colina (Estriado)
Anfetamina	0,012	1,7	5	1000
Nomifensina	0,022	0,65	4	1000
Imipramina	0,13	55	0,08	30
Ejemplo 4	0,045	0,60	0,30	25

5

10

15

El producto del Ejemplo 4 es activo a la vez sobre los cuatro mediadores utilizados. Su efecto inhibitor se acerca al de la imipramina en lo que concierne a NA, 5-HT y colina, pero es muy superior al de la imipramina en lo que concierne a la recaptación de la dopamina a nivel del estriado.

20

En este último punto, el producto del Ejemplo 4 se acerca a la nomifensina, pero ejerce sobre la recaptación neuronal de la colina una actividad inhibitora que no posee la nomifensina.

25

Estos dos efectos inhibitorios conjuntos sobre la recaptación de la dopamina y de la colina indican propiedades prodopaminérgicas y anticolinérgicas centrales de los compuestos de fórmula (I), propiedades que están en conexión con la aplicación de estos compuestos en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson [cf The Pharmacotherapy of Parkinsonism -R.M. PINDER - Progress in medicinal Chemistry 9, 191 (1973)]

30

1 Propiedades toxicológicas

Las toxicidades agudas de los compuestos de fórmula (I) han sido determinadas en ratones macho CD₁ (Charles River) por vía oral. Las DL₅₀ se han calculado al cabo de 3 días de observación por el método acumulativo de J.J. Reed y H. Muench (Amer. J. Hyg 27, 493, 1938).

5 Los compuestos de fórmula (I) son sustancias relativamente poco tóxicas en ratones. A título de ejemplo la DL₅₀ para el compuesto del Ejemplo 4 es de 200 mg/kg.

10 Utilización terapéutica

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser utilizadas en terapéutica para humanos en forma de comprimidos, cápsulas, piloras, supositorios, soluciones ingeribles o inyectables, etc... para el tratamiento de estados depresivos y como medicamentos antiparkinsonianos.

15 La posología depende de los efectos buscados y de la vía de administración utilizada. Por ejemplo, por vía oral, puede comprender entre 5 y 100 mg de sustancia activa, por día, con dosis unitarias que vayan de 1 a 20 mg.

20 En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes

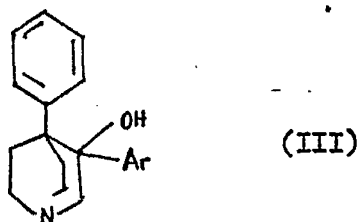
REIVINDICACIONES

25 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 1-AZABICICLO [2,2,2] OCTANO, ÚTILES COMO PSICOTROPOS, de fórmula general (I):

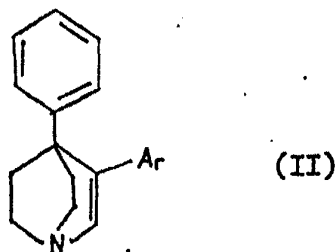


1 en la que Ar representa un grupo fenilo no sustituido o un
grupo fenilo sustituido por 1 ó 2 grupos alcoxilo o por un
átomo de halógeno o por un grupo trifluormetilo y sus sales
de adición con ácidos, cuyo procedimiento se caracteriza
5 porque comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar la 4-fenil-3-quinuclidinona con
un derivado organometálico de fórmula Ar-M, en el cual Ar
tiene el mismo significado que en la fórmula (I) y M es un
átomo de litio o un grupo MgX, siendo X un átomo de haló-
10 geno, para obtener un compuesto de fórmula (III):



15 b) someter a reacción de deshidratación el compuesto
de la etapa anterior, para obtener un compuesto de fórmula
(II):



20 y
c) someter a reacción de hidrogenación catalítica el
25 compuesto precedente de la etapa anterior, para obtener un
compuesto de fórmula (I), deseada.

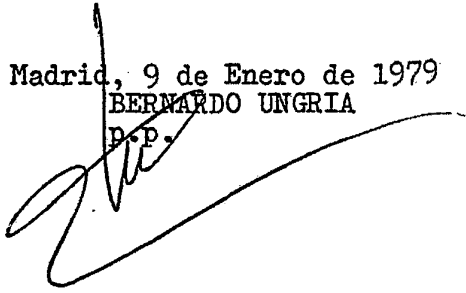
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de Ar es un grupo fenilo no sustituido.

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que
30 ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN

1 PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 1-
AZABICICLO [2,2,2] OCTANO, UTILES COMO PSICOTROPOS.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente Memoria descriptiva que consta de doce páginas mecano-
grafiadas.

Madrid, 9 de Enero de 1979
BERNARDO UNGRIA
D.P.



10

15

20

25

30