

274624

P- 22.334

ES/A.190



16 ABR. 1962

274624

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud  
de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 15 de Febrero de 1962, con el nº 274.624

en

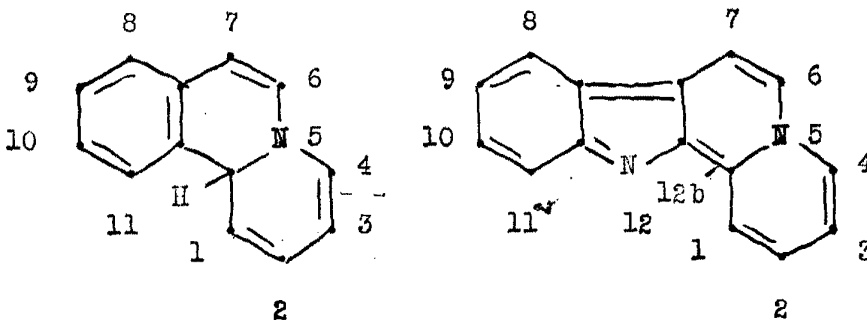
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193 Euston Road, Londres, Inglaterra, por:

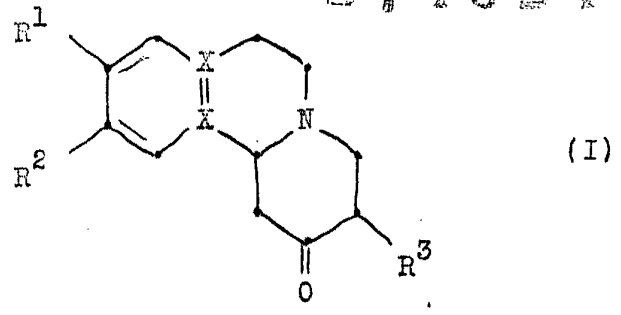
"UN METODO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE QUINOLIZINA"

Este invento se refiere a la preparación de derivados de quinolizina y en particular a la preparación de 1,2,3,4,6,7-hexahidro-2-oxo-11b-benzo [ $\alpha$ ] quinolizinas y 1,2,3,4,6,7-octahidro-2-oxoindolo [2,3- $\alpha$ ] -quinolizinas. A continuación se indica la numeración de los anillos 11b-benzo [ $\alpha$ ] quinolizina e indolo [2,3- $\alpha$ ] quinolizina





274624



Los derivados de quinolizina de fórmula (I) incluyen compuestos que son de utilidad por su actividad farmacológica y también como intermediarios en la síntesis de emetina y reserpina y compuestos afines.

5 En esta fórmula y en las fórmulas siguientes cada uno de los radicales  $R^1$  y  $R^2$  representan un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi o etoxi o  $R^1$  y  $R^2$  juntos son un grupo metilendioxi,  $R^3$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo bajo y  $X=X$  es un residuo etileno o pirrol que completa  
 10 con los dos anillos adyacentes un esqueleto isoquinolina o  $\beta$ -carbolina.

Se ha descrito una actividad farmacológica especialmente favorable para 1,2,3,4,6,7-hexahidro-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2-oxo-11b-benzo [ $\alpha$ ]-quinolizina (Tetrabenazina)  
 15 y se ha encontrado en la 3-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-9,10-dimetoxi-2-oxo-11b-benzo [ $\alpha$ ] quinolizina; este último compuesto es también necesario para la síntesis de emetina y 2-deshidroemetina.

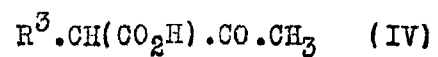
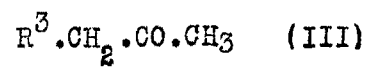
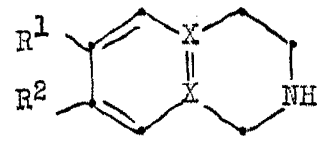
Los derivados de quinolizina de fórmula (I) pueden  
 20 obtenerse tratando una 1,2,3,4,-tetrahidroisoquinolina o 1,2,3,4-tetrahidro- $\beta$ - carbolina de fórmula (II) con formal-



dehido y un compuesto cetónico de fórmula (III) o (IV) para dar un compuesto de fórmula (V) y oxidando este producto con acetato mercurico; se supone que el producto de oxidación inmediato es un catión de fórmula (VI) que luego se cicliza espontáneamente dando el derivado de quinolizina de fórmula (I).

5

10



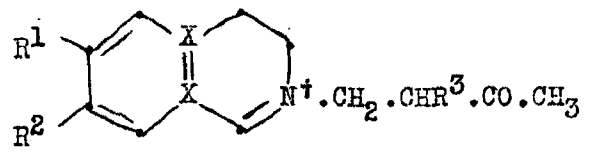
(II)

15



(V)

20



(VI)

25

Se ha ideado ahora un nuevo método para la preparación de los derivados de quinolizina de fórmula (I) que da un rendimiento notablemente mayor del producto y tiene las ventajas prácticas, importantes en la fabricación en gran

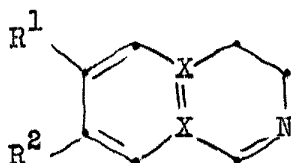
30

274624



escala, de evitar el uso de acetato mercurico y exigir menores volúmenes de disolvente.

De acuerdo con el invento, se prepara un derivado de quinolizina de fórmula (I) tratando una 3,4-dihidroisoquinolina o 3,4-dihidro- $\beta$ -carbolina de fórmula (VII) con una sal de adición ácida o cuaternaria de una base de Mannich derivada de una amina secundaria, formaldehido y un compuesto cetónico de fórmula (III) o (IV)

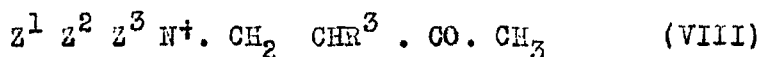


(VII)

En esta reacción, el intercambio amina conduce a la eliminación del grupo amino originalmente presente en la base de Mannich y, se supone, a la formación del cation de fórmula (VI) que se cicliza espontáneamente para dar el producto de fórmula (I)

Conviene que la amina secundaria usada para formar la base de Mannich sea una dialcoholamina baja o pirrolidina morfolina o piperidina, y, si el grupo amino de la base de Mannich es cuaternario, conviene que el N-sustituyente adicional sea un grupo alcohol bajo. La identidad exacta del grupo amino en la base de Mannich no es importante a causa de que se elimina y no aparece en el producto de fórmula (I) Sin embargo, es conveniente usar una base de Mannich de la fórmula catiónica (VIII)

274624



En esta fórmula,  $Z^1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y cada uno de los radicales  $Z^2$  y  $Z^3$  es un grupo metilo o etilo.

5 Si se quiere emplear la base de Mannich en la forma de una sal meto-cuaternaria, ésta puede obtenerse a partir de la base terciaria por tratamiento con yoduro de metilo, o por razones de economía, en escala comercial, con cloruro de metilo o sulfato de dimetilo.

10 Los ejemplos siguientes ilustran el invento. Las temperaturas son en grados Celsius.

#### Ejemplo 1

Una solución de 3,4-dihidro-5,7-dimetoxiisouino-  
 15 lina (265 gr.) en alcohol (2650 ml.) se trató con meto-yo-  
 duro de 3-dimetil-aminometilpentan-2-ona (397 gr.) y se  
 refluyó durante 1 hora. La mezcla enfriada se diluyó con  
 agua (2200 ml.), y el alcohol se evaporó en vacío. La suspen-  
 sión acuosa residual de sólido se agitó con cloroformo  
 20 (550 ml.) y un ligero exceso de hidróxido potásico acuoso,  
 se separó por filtración una pequeña cantidad de sedimento,  
 y se separó la capa cloroformica, se lavó con agua, se secó  
 sobre sulfato sódico y se evaporó. El aceite viscoso residual  
 se disolvió en alcohol caliente (550 ml.) y la solución se  
 25 evaporó dejando una masa de cristales pegajosos. Una solu-  
 ción de los cristales en alcohol caliente (550 ml.) se dejó  
 en reposo a temperatura ambiente, y luego a 0°, dando agujas  
 incoloras de 3-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-9-10-dimetoxi-2-  
 oxo-11b-benzo [ $\alpha$ ] quinolizina (250,8 gr.) p.f. 110-111°.   
 30 Concentrados los licores alcoholicos se obtuvo más benzo

274624



5 quinolizina (35,7 gr.), p.f. 109-110°. Los licores alcohólicos se diluyeron con alcohol hasta 600 ml., se trataron con hidrocioruro de hidroxilamina en polvo (45 gr.) se calentaron a ebullición y luego se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante la noche dando cristales del hidrocioruro de 3-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-9,10-dimetoxi-2-oximino-11b-benzo [2] quinolizina, escasamente soluble (31,7 gr.) p.f. 239-240° (efervescencia). Este compuesto se reconvierte fácilmente en la 2-oxo-benzo [2] quinolizina anterior haciendo reaccionar con formaldehído en presencia de ácido clorhídrico acuoso a temperatura ambiente.

10 Ejemplo 2

15 Una solución de 3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina (1 gr.) en alcohol (5 ml.) se trató con 3-dimetilaminometilpentan-2-ona (1,5, gr.) y ácido acético glacial (0,7 ml.) y se refluó durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con alcohol a 40 ml. y la 3-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-9,10-dimetoxi-2-oxo-11b-benzo [2] quinolizina presente en la solución se aisló en forma del hidrocioruro de oxima 20 (0,80 gr.) p.f. 242° (efervescencia) de la manera indicada en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3

25 Se añadió hidrocioruro de 3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina, trihidrato (1,47 gr.) sobre una solución de 3-dimetilaminometilpentan-2-ona (0,75 gr.) en alcohol (10 ml) La solución resultante se refluó durante una hora, dando 3-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-9,10-dimetoxi-2-oxo-11b-benzo [2] quinolizina que se aisló como hidrocioruro de oxima 30





274624

-5A

horas. La base bruta, derivada de la mezcla de reacción de la manera descrita en el Ejemplo 1, se liberó de indicios de cloroformo por digestión con petróleo ligero caliente (p.eb. 60-80°) y evaporando el petróleo. La base se extra-  
5 jo despues con petróleo ligero caliente (p.eb:60-80°), el extracto se filtró de la resina, se evaporó y la goma residual se cristalizó de alcohol dando prismas incoloros de 3-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-2-oxo-11b-benzo [α] quinolizina (7,61 gr.) p.f. 99-100°. De los licores alcohólicos se  
10 aisló una cantidad adicional de la benzo [α] quinolizina en forma del hidrocioruro de oxima (0,52 gr.), p.f. 240° (efervescencia).

#### Ejemplo 7

15 Una solución de 3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina (20 gr. en alcohol (200 ml.) se trató con meto-yoduro de 3-dimetilaminometilheptan-2-ona (32,8 gr.) y se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se siguió  
tratando lo mismo que se ha descrito en el Ejemplo 1 dando  
20 3-butil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-9,10-dimetoxi-2-oxo-11b-benzo [α] -quinolizina (21,2 gr.) p.f. 112-113°.

#### Ejemplo 8

25 Se hizo reaccionar 3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina con meto-yoduro de 3-dimetilaminometil-5-metilhexano-2-ona de la manera descrita en el Ejemplo 7, dando 1,2,3,4,6,7-hexahidro-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2-oxo-11b-benzo [α] quinolizina de p.f. 125-126,5° que aumentó a 125,5-127° en mezcla con Tetrabenazina auténtica.

30



274624

Ejemplo 9

Una solución de 3,4-dihidro- $\beta$ -carbolina (1 gr.) en alcohol (12 ml.) se trató con meto-yoduro de 3-dimetilaminometilpentan-2-ona (1,68 gr.) y se refluyó durante 2 horas. La base bruta, derivada de la mezcla de reacción de la manera descrita en el ejemplo 1, se liberó de indicios de cloroformo por digestión con petróleo ligero caliente (p.eb. 60-80<sup>o</sup>) y evaporando el petróleo. La base se extrajo luego con benceno caliente (50 ml.) el extracto se filtró y se evaporó y el sólido residual se cristalizó de alcohol, dando placas pardo amarillas claras (0,43 gr.) p.f. 200-202<sup>o</sup>. La recristalización de alcohol dió agujas planas incoloras de 3-etil-1,2,3,4,6,7-12,12b-octahidro-2-oxoindolo [2,3- $\alpha$ ]-quinolizina, p.f. 205 - 206<sup>o</sup>.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 21 de Febrero de 1961 con el n<sup>o</sup> 6.399/61, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

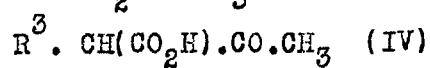
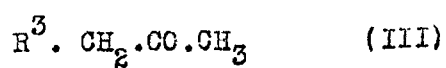
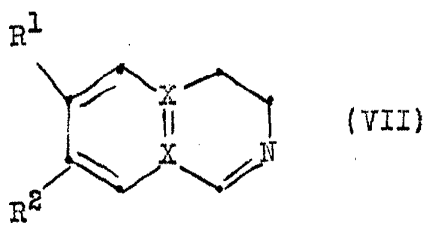
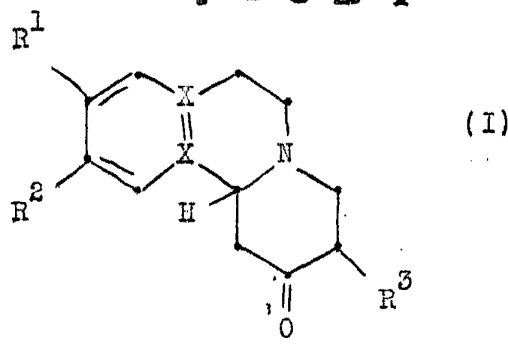
N O T A

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

1<sup>o</sup>.- Un método para la preparación de derivados de quinolicina de la fórmula I, que comprende tratar una 3,4-dihidroisoquinoleína o 3,4-dihidro- $\beta$ -carbolina de la fórmula VII, con una sal de adición de ácido o cuaternaria de una base de Mannich derivada de una amina secundaria, formaldehído y un compuesto cetónico de las fórmulas III o IV



274624

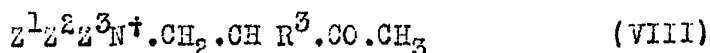


5 siendo en estas fórmulas cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi o etoxi y siendo  $R^1$  y  $R^2$  juntos un grupo metilendioxi,  $R^3$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior y  $X=X$  es un residuo de etileno o de pirrol que completa con los dos anillos adyacentes un esqueleto de isoquinoleína o beta-carbolina.

10 2ª.- Un método según el punto 1, en el cual la amina secundaria usada para formar la base de Mannich es una dialcoholamina inferior o pirrolidina, morfolina o piperidina y, si el grupo amino de la base de Mannich es cuaternario, el H-sustituyente adicional es un grupo alcohilo inferior.

3ª.- Un método según el punto 1, en el cual la base de Mannich usada tiene la fórmula catiónica VIII

274624



donde  $R^3$  es como se define en el punto 1,  $Z^1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y cada uno de  $Z^2$  y  $Z^3$  es un grupo metilo o etilo.

5                    4º.- Un método para la preparación de derivados de 1,2,3,4,6,7-hexahidro-2-oxo-11b-benzo [X]-quinolicina de la fórmula I, donde X=X es un residuo de etileno, que comprende  
10                    tratar una 3,4-dihidroisoquinoleina de la fórmula VII en la cual X=X es un residuo de etileno con una sal de adición de ácido o cuaternaria de una base de Mannich derivada de una amina secundaria, formaldehído y un compuesto cetónico de fórmula III o IV.

15                    5º.- Un método según el punto 4, en el cual la amina secundaria usada para formar la base de Mannich es una dialcohilamina inferior o pirrolidina, morfolina o piperidina y, si el grupo amino en la base de Mannich es cuaternario, el N-sustituyente adicional es un grupo alcoholo inferior.

20                    6º.- Un método según el punto 4, en el cual la base de Mannich usada tiene la fórmula catiónica VIII definida en el punto 3.

25                    7º.- Un método para la preparación de 3-etil-1,2,-3,4,6,7-hexahidro-9,10-dimetoxi-2-oxo-11b-benzo [X]-quinolicina, que comprende tratar 3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinoleina con una sal de adición de ácido o cuaternaria de una base de Mannich derivada de una amina secundaria, formaldehído y pentan-2-ona o ácido 3-etil-3-oxobutírico.

30                    8º.- Un método según el punto 7, en el cual la amina secundaria usada para formar la base de Mannich es una dialcohilamina inferior o pirrolidina, morfolina o pi-

274624

5 ABR



peridina y, si el grupo amino en la base de Mannich es cuaternario, el N-sustituyente adicional es un grupo alcohol inferior.

5

9º.- Un método según el punto 7, en el cual la base de Mannich usada tiene la fórmula catiónica  $Z^1Z^2Z^3N^+$ .  $CH_2.CH(C_2H_5).CO.CH_3$  donde  $Z^1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y cada uno de  $Z^2$  y  $Z^3$  es un grupo metilo o etilo.

10

10º.- Un método según el punto 7, en el cual la base de Mannich usada es una sal meto-cuaternaria de 3-dimetilamino-metilpentan-2-ona.

11º.- Un método para la preparación de derivados de quinolizina.

15

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

Esta Memoria consta de doce hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 5 ABR. 1962

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Orden,

*[Handwritten signature]*