

15



285166

RAN 4460/38

285166

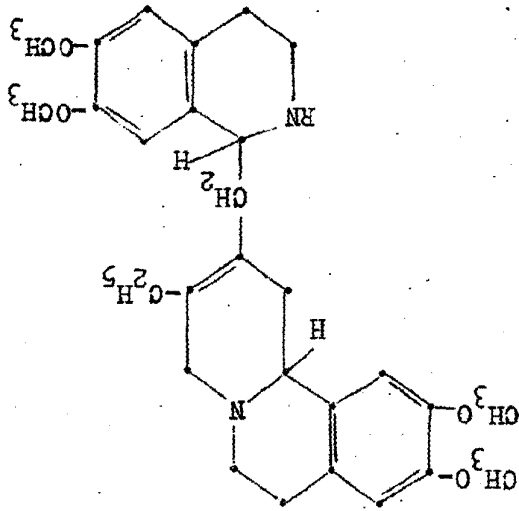
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA CONVERSION DE 2-DEHIDRO-ISOEMETINA EN 2-DEHIDRO-EMETINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

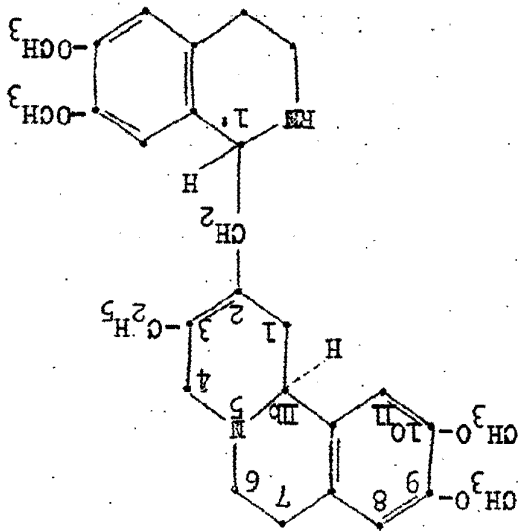
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La 2-dehidro-emetina representa un destacado agente quimioterapéutico para el tratamiento de la amebiasis y la bilharziasis. Se obtiene, por métodos conocidos, en forma de una mezcla estereoisomérica que, además de la 2-dehidro-emetina (fórmula I que sigue, donde R es hidrógeno), contiene la 2-dehidro-isoemetina (fórmula II que sigue, donde R es hidrógeno).



II



I

285166



15 FEB 1966



285166

En estas fórmulas, el substituyente R puede representar hidrógeno, acilo o carbalcoxi.

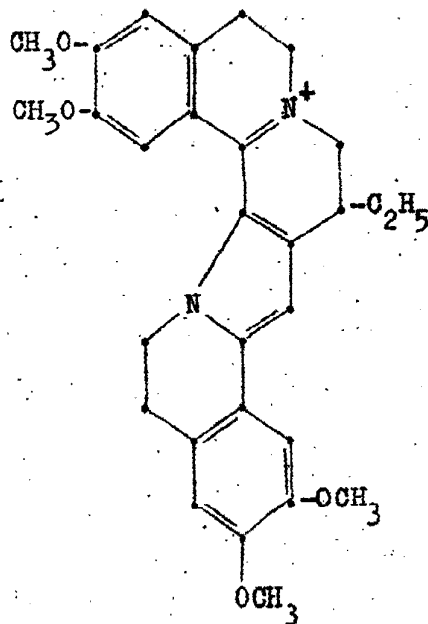
- Si los compuestos de estas fórmulas representan racematos, únicamente se expone la configuración relativa en los dos centros asimétricos, llb y l'. Del mismo modo, si las fórmulas anteriores representan compuestos ópticamente activos, abarcan entonces también sus antípodas.
- 5.
10. Estos estereoisómeros pueden separarse unos de otros con facilidad. Los resultados de los ensayos quimio-terapéuticos han demostrado que solamente la 2-dehidro-emetina (I) posee la actividad deseada, mientras que la 2-dehidro-isoemetina (II) es inactiva. Para obtener un mayor rendimiento total de la substancia activa, es por lo tanto deseable convertir la 2-dehidro-isometina (II) en 2-dehidro-emetina (I). El objeto de este invento es proporcionar esta conversión.
- 15.
20. El invento que aquí se expone proporciona un procedimiento para la conversión de la 2-dehidro-isoemetina (II) en 2-dehidro-emetina (I) que comprende el oxidar la 2-dehidro-isoemetina con una sal mercuríca y a continuación el reducir el producto de oxidación así obtenido.
25. Se sabe que la emetina tratada con acetato mercuríco en solución de ácido acético se convierte en un

15 FEB 1953

285166

producto de oxidación que se llama "rubremetina" y que tiene la fórmula siguiente:

5.



10.

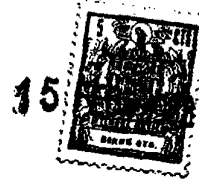
III

15.

20.

Como resulta evidente, este compuesto posee una estructura hexacíclica complicada y, además, no puede reconvertirse en emetina por ningún método conocido. Era de esperar, por lo tanto, que la correspondiente oxidación en la serie dehidro-emetínica conduciría a un producto de oxidación semejante, no pasible ya de reconversión a dehi-

25.



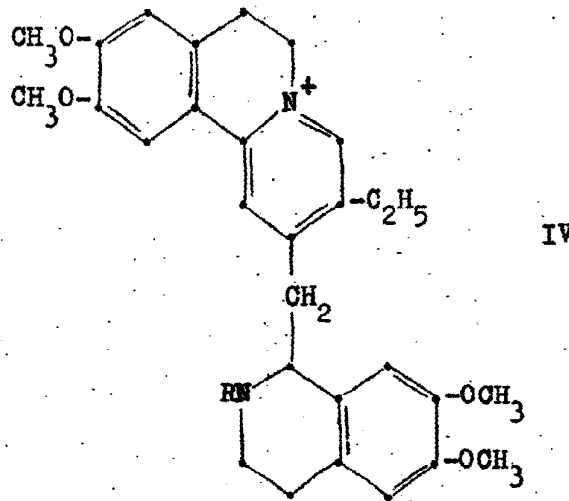
285166

dro-emetina. Inesperadamente, no ocurre así. Al contrario, por el procedimiento de este invento la 2-dehidro-iscemetina da un producto de oxidación (fórmula IV, más adelante) que puede ser reducido fácilmente a la substancia dehidro-

5. emetínica descada.

El tratamiento de un compuesto de la fórmula II con una sal mercuríca por el procedimiento de este invento destruye el centro asimétrico en el átomo de carbono 11b, mediante deshidrogenación, con lo que se obtiene un producto de oxidación, más particularmente un compuesto tris-dehidro-emetínico, que contiene un catión de la fórmula siguiente:

15.



20.

25.



135166

donde R se elige en el grupo constituido por hidrógeno, acilo y carbalcoxi.

El catión trisdehidro-emetínico está representado por la fórmula IV anterior en que R es hidrógeno.

5. El anión del compuesto trisdehidro-emetínico de la fórmula IV es la porción aniónica de un ácido orgánico o inorgánico. Aniones de esta índole son, por ejemplo, el anión de los ácidos inorgánicos como los ácidos halohídricos, el ácido perclórico y análogos, o de ácidos orgánicos tales como el ácido acético, el ácido oxálico o análogos.
10. De preferencia el anión debe ser el de un ácido que no degrade la estructura catiónica. Se prefiere especialmente el anión cloruro.

15. La expresión "acilo" tal como aquí se usa significa especialmente las mitades carbonílicas de los ácidos carboxílicos, por ejemplo radicales alcanólicos como el alcanofilo inferior y radicales aroílicos como el benzofilo. Asimismo, la expresión "carbalcoxi" comprende las mitades tales como los radicales de carbalcoxi inferior, por ejemplo carbetoxi.
- 20.

25. Por reducción de la trisdehidro-emetina de la fórmula IV se obtiene una mezcla de una 2-dehidro-emetina (I) y una 2-dehidro-isoemetina (II). Con el fin de aislar de la mezcla de 2-dehidro-emetina (I) y 2-dehidro-isoemetina (II) la 2-dehidro-emetina, se puede separar la mezcla estereoisomérica, lo cual puede llevarse a cabo, por ejemplo, por cristalización fraccionada de las bases o de sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos.



285166

- Además de la 2-dehidro-isoemetina, pueden someterse también al procedimiento de oxidación y consecutiva reducción de este invento sus derivados N-acílicos o N-carbalcóxicos (es decir, los compuestos de la fórmula II en que R es acilo o carbalcoxi). Tales compuestos N-sustituídos pueden prepararse con facilidad a partir de la
5. 2-dehidro-isoemetina por reacción con un agente acilante apropiado. Se obtienen, por ejemplo, derivados de N-alcanoílo inferior mediante reacción de 2-dehidro-isoemetina con un haluro o anhídrido de alcanóilo inferior. Una caso
10. ilustrativo es el de la N-acetil-2-dehidro-isoemetina, que puede prepararse por reacción de 2-dehidro-isoemetina con anhídrido acético. Otras mitades acílicas apropiadas están representadas por los grupos aroílicos, por ejemplo el ben-
15. zóilo. La N-carbalcoxi inferior-2-dehidro-isoemetina puede prepararse por reacción de 2-dehidro-isoemetina con un haloformiato de alquilo inferior, como por ejemplo el cloroformiato de etilo. En otra modalidad, la 2-dehidro-isoemetina puede oxidarse primeramente por el método de este invento.
20. El producto de oxidación así obtenido puede luego N-acilarse o N-carbalcoxilarse, y los compuestos así obtenidos reducirse después por los métodos que más adelante se exponen. Se obtienen así en uno y otro caso (es decir, acilando o carbalcoxiando antes o después de la oxidación) N-acil-
25. o N-carbalcoxi-2-dehidro-emetina.

Después de realizada la secuencia de oxidación y reducción, es conveniente eliminar el sustituyente N,

15 FEB.



285166

- lo cual puede lograrse, por ejemplo, mediante hidrólisis ácida. Así, la N-acetil-2-dehidro-emetina obtenida por el procedimiento expuesto antes puede ser convertida en 2-dehidro-emetina, por ejemplo hirviéndola en ácido clorhídrico diluido. En el caso de que la operación se desarrolle pasando por un derivado N-benzofílico, la mitad benzofílica puede ser convertida en una mitad benzilica durante la etapa de reducción efectuada según el método del invento que aquí se expone. Esto ocurre, por ejemplo, cuando la reducción se realiza con un agente reductor como el hidruro de litio-aluminio. La mitad benzilica puede ser eliminada substituíentemente por hidrogenólisis en presencia de un catalizador de hidrogenación selectivo, tal como carbón paladiado en solución de ácido acético.
- 5.
- 10.
15. El anión de la sal mercuríca que se emplee puede ser inorgánico u orgánico. Además, puede ser el anión de un ácido fuerte o el anión de un ácido débil. De preferencia la sal mercuríca usada debe ser una que resulte soluble en el medio de la reacción.
20. Una sal mercuríca especialmente útil como agente oxidante en la primera etapa del procedimiento de este invento es, por ejemplo, el acetato de mercurio. También son aptas las sales mercurícas de otros ácidos, como por ejemplo el nitrato de mercurio, así como los compuestos complejos de sales mercurícas con ácido etilen-diamin-tetra-
- 25.



1963

- 9 -

285166

- acético. El empleo del acetato de mercurio en ácido diluido, por ejemplo ácido acético acuoso, es particularmente ventajoso. La reacción se desarrolla a temperaturas elevadas, de preferencia entre unos 30° y unos 5. 60°. El acetato mercurioso, por ejemplo, que se precipita después de la oxidación, puede separarse y regenerarse con facilidad para volverlo a convertir en acetato mercurico. Antes de la reducción conviene eliminar los residuos de sales de mercurio que se hallen en la solución, lo cual puede 10. efectuarse apropiadamente introduciendo sulfuro de hidrógeno en la solución de ácido.

- El producto de oxidación de la 2-dehidro-iso-emetina (fórmula IV anterior), así como sus derivados N-acílicos o N-carbaldécicos, se aíslan ventajosamente después de la oxidación en forma de sales de ácidos fuertes orgánicos o inorgánicos. Como tales cabe usar ácidos inorgánicos fuertes comunes, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido perclórico o análogos, o ácidos orgánicos fuertes comunes, por ejemplo el ácido 20. oxálico o análogos. De preferencia el ácido usado debe ser uno que no degrade la estructura catiónica de la tris-dehidro-emetina. Se prefiere en especial el ácido clorhídrico.

25.

15 FEB.



- 10 -

285166

Se ha comprobado que las trisdehidro-emetinas de la fórmula IV anterior se descomponen al ser calentadas en solución ácida o alcalina. Por consiguiente es importante ejercer un estricto control durante la elaboración del producto de oxidación, para asegurarse de que no se calienta la trisdehidro-emetina por tiempo innecesariamente prolongado. Conviene evitar las temperaturas de más de 60°C.

- 5.
- En la segunda etapa del procedimiento de este invento se someten a reducción los productos de oxidación de la fórmula IV. Agentes de reducción apropiados son, por ejemplo, los hidruros metálicos alcalinotérreos, los hidruros metálicos de metal alcalino (para mayor conveniencia en un disolvente apropiado) como el hidruro cálcico, los hidruros bóricos de metal alcalino o los hidruros de aluminio y metal alcalino, en particular el hidruro bórico de sodio. La elección de un medio disolvente apropiado depende de la solubilidad del agente reductor, de la sustancia que se reduce y asimismo del producto de la reducción. Disolventes apropiados son, por ejemplo, el agua o los disolventes orgánicos, tales como el dioxano, el tetrahidrofurano, la dimetilformamida y los alcoholes inferiores, por ejemplo metanol, etanol o análogos. Con frecuencia es ventajoso emplear un disolvente orgánico en un medio acuoso. Sumamente apropiado resulta efectuar la reducción en metanol acuoso. La reducción puede efectuarse también en atmósfera de hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogena-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



285166

ción, por ejemplo óxido de platino, platino, paladio, níquel Raney o análogos, para mayor conveniencia en solución alcohólica y a temperatura baja. Como norma, si esta presente un substituyente N, debe eliminarse por hidrólisis consecutiva si se desea que el átomo de nitrógeno del anillo isoquinolínico esté insubstituido en el producto final.

Las bases obtenidas después de la reducción aparecen en forma de mezclas isoméricas de 2-dehidro-emetina y 2-dehidro-isoemetina (o sus derivados N-acílicos o N-carbalcoxícos), las cuales pueden separarse por métodos conocidos, por ejemplo mediante cristalización fraccionada, para mayor ventaja pasando por sus sales (los oxalatos son particularmente apropiados para este fin), en 2-dehidro-emetina y 2-dehidro-isoemetina (o sus derivados N-acílicos o N-carbalcoxícos). La 2-dehidro-isoemetina así obtenida puede luego ser convertida en 2-dehidro-emetina sometiénola de nuevo al método de este invento.

En el método de este invento cabe emplear materiales de partida tanto racémicos como ópticamente activos. Cuando se emplea un material de partida racémico, el racemato obtenido después de la oxidación y la reducción puede, si se desea, ser separado en sus enantiómeros.

Los ejemplos que siguen ilustran este invento pero sin limitarlo. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.



285166

EJEMPLO 1.

- 80 g de 2-dehidro-isoemetina racémica se disolvieron en 3,2 litros de ácido acético acuoso al 10% y se mezclaron con 250 g de acetato mercúrico, y la solución resultante se mantuvo durante 15 horas a 40°. El acetato mercurioso que se produjo fué separado por filtración, el exceso de sal mercúrica fué eliminado en forma de sulfuro y la solución filtrada fué concentrada a 40° (temperatura del baño) en vacío. Con ácido clorhídrico metanólico se convirtió el producto residual en su clorhidrato y se cristalizó este, a temperatura ambiente, en metanol/éter. Se obtuvieron así 80 g de clorhidrato de cloruro de trisdehidro-emetina, de punto de fusión 176-178°. El tratamiento de la solución metanólica del clorhidrato con ácido perclórico acuoso al 60% dió diperclorato de trisdehidro-emetina, de punto de fusión 162-163°; máximos de absorción ultravioleta del clorhidrato en alcohol a 232 (espaldón), 285 y 365 milimicras, $\Sigma = 23.200, 18.300$ y 15.800 .
- Una solución de 4,4 g de hidruro bórico de sodio en 25 cc de agua se añadió, en el curso de 15 minutos y refrigerando a 20-25°, a una solución de 15 g de clorhidrato de cloruro de trisdehidro-emetina en 150 cc de metanol. Se agitó durante 2 horas la mezcla así formada, se eliminó el metanol en vacío, se extrajo el residuo con cloroformo, se concentró hasta sequedad la solución cloro-



285166

fórmica, se disolvió el residuo así obtenido en 50 cc de metanol y se le añadieron 4,9 g de ácido oxálico anhidro. Después de reposo durante la noche a 5°, cristalizaron 7,75 g de 2-dehidro-isoemetina racémica en forma de su oxalato ácido, de punto de fusión 176-178°. (Esta sustancia era idéntica en todos sus aspectos a una muestra auténtica; se la puede someter de nuevo a las etapas de oxidación y reducción de este invento). Después de eliminar por filtración el oxalato bruto de la 2-dehidro-isoemetina racémica, se concentró el filtrado en vacío. A continuación se dividió el residuo entre hidróxido sódico acuoso y cloroformo. La solución de cloroformo, después de concentrada, dió un residuo constituido por 7,6 g de base 2-dehidro-emetínica bruta. Esta fué disuelta en 50 cc de metanol al 80% y a esta solución se añadió, en ligero exceso, ácido clorhídrico metanólico 8-n. A la solución resultante se añadió éter hasta iniciarse turbidez, y luego se dejó la dispersión en reposo durante la noche a 5°. Como resultado se obtuvieron 5,6 g de diclorhidrato de 2-dehidro-emetina, en forma de un hidrato fundente a 245-247° (descomposición), idéntica en todos los aspectos a una muestra auténtica. El filtrado contenía una mezcla del clorhidrato de 2-dehidro-isoemetina y 2-dehidro-emetina. Repitiendo el método de separación antes expuesto se obtuvieron otros 2,05 g de oxalato de 2-dehidro-isoemetina y 0,4 g de diclorhidrato de 2-dehidro-emetina.

15 FEB.



235166

EJEMPLO 2.

5. Se disolvieron en 150 cc de ácido acético acuoso al 10% 2,6 g de N-acetil-2-dehidro-isoemetina racémica (punto de fusión, 153-154°). A esta solución se añadieron 6,4 g de acetato mercurico, y se agitó la mezcla durante 12 horas a 40° en atmósfera de nitrógeno. Después de acabar la preparación de la mezcla reaccional conforme al método descrito en el ejemplo 1, se obtuvo perclorato de N-acetil-trisdehidro-emetina, que después de recristalizado en metanol/éter fundió a 233-234° y presentó máximos de absorción ultravioleta en las 232 milimicras (espaldón), 268 milimicras (espaldón), 282 milimicras y 367 milimicras.

10. El perclorato de N-acetil-trisdehidro-emetina puede prepararse también por el método siguiente: Se dejan en reposo durante 20 horas, a temperatura ambiente, 3 g de clorhidrato de cloruro de trisdehidro-emetina en 20 cc de piridina y 12 cc de anhídrido acético, luego se concentra en vacío esta mezcla reaccional y se disuelve el residuo en ácido clorhídrico diluido. A continuación se extrae con cloroformo. El residuo obtenido después de concentrar la solución cloroformica está constituido por cloruro bruto de N-acetil-trisdehidro-emetina. Este producto bruto es disuelto en metanol, y por adición de ácido perclórico se le convierte en su perclorato, se obtienen así 2,85 g de perclorato de N-acetil-trisdehidro-emetina, que es idéntico al producto obtenido por el procedimiento que se ha expuesto inmediatamente antes.



13166

Una solución de 0,5 g de perclorato de N-acetil-
trihidro-emetina racémica en 5 cc de dimetilformamida se
agregó en el curso de 20 minutos a una solución de 0,5 g
de hidruro bórico de sodio en 2,5 cc de agua. Hacia el
5. final de la reacción se añadieron 0,2 g más de hidruro
bórico de sodio. Se agitó la mezcla reaccional durante
1 1/2 horas más y luego se la trató con hidróxido sódico di-
luído y se la extrajo con cloroformo. El residuo del ex-
tracto cloroformico se cristalizó fraccionadamente en me-
10. tanol. Se obtuvieron así 0,15 g de N-acetil-2-dehidro-
emetina racémica, fundente a 188°, y luego 0,1 g de N-acetil-
2-dehidro-isoemetina racémica, fundente a 150°, ambas idé-
nticas a los materiales auténticos.

Se obtuvo 2-dehidro-emetina racémica de la N-ace-
15. til-2-dehidro-emetina racémica por hidrólisis efectuada,
por ejemplo, tratando el compuesto N-acetilo en reflujo,
durante 4 horas, con ácido clorhídrico acuoso al 20%. Por
el procedimiento convencional de acabado y la cristaliza-
ción pasando por el oxalato se obtuvo 2-dehidro-emetina
20. racémica. Antes de la separación de la mezcla que contenía
N-acetil-2-dehidro-emetina racémica y N-acetil-2-dehidro-
isoemetina racémica se efectuó también la saponificación
del grupo N-acetilo.

25.



285166

EJEMPLO 3.

5. A una solución de 2,39 g de 2-dehidro-isoemetina en 50 cc de ácido acético al 10% se añadieron 3,64 g de ácido N,N,N',N'-tetraacético de etilendiamina disódica y 3,08 de acetato mercuríco. La mezcla resultante se calentó luego durante 2 1/2 horas a 40° y se concentró en vacío a temperatura de baño María de 40°. A continuación se recogió el residuo en etanol y se le trató con ácido clorhídrico alcohólico. Se eliminaron por filtración las sales insolubles de mercurio y se trató el filtrado con éter, 10. después de lo cual cristalizaron 1,25 g de clorhidrato de cloruro de trisdehidro-emetina.

EJEMPLO 4.

15. A una solución de 2,39 g de 2-dehidro-isoemetina en 100 cc de agua y 1,05 cc de ácido nítrico al 65% se añadieron 8,57 g de nitrato mercuríco. Se calentó la mezcla resultante durante 20 horas a 40° y se obtuvo así nitrato de trisdehidro-emetina.

20.

EJEMPLO 5.

25. Se disolvieron en agua 0,5 g de dibromhidrato de (-)-2-dehidro-isoemetina, y esta solución se alcalinizó con hidróxido sódico y luego se extrajo con cloroformo. Se evaporó el cloroformo y la (-)-2-dehidro-isoemetina así obtenida se disolvió en 25 cc de ácido acético al 10% y



285166

se calentó con 1,6 g de acetato mercurico durante 15 horas, a 40°. Después de acabar por el método que se ha descrito en el ejemplo 1, se disolvió el producto de la reacción en 15 cc de metanol y se trató la solución con ácido perclórico al 60%. Cristalizaron 0,45 g de diperclorato de (+)-trisindehidro-emetina, que después de recristalización en acetona/éter fundió a 170-171°; $[\alpha]_D^{25} = +48^\circ$ (0,1% en metanol).



285166

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza Nº 1885/62 del 16 de febrero de 1962.

5. 1. Procedimiento para conversión de 2-dehidro-isoemetina en 2-dehidro-emetina, caracterizado porque comprende el oxidar 2-dehidro-isoemetina racémica u ópticamente activa, o derivados N-acilados y N-carbalcoxilados de ella, con una sal mercuríca, el reducir el producto de oxidación así obtenido, el aislar la deseada 2-dehidro-emetina racémica u ópticamente activa o su derivado N-acilado y N-carbalcoxilado de la mezcla estereoisomérica constituida por la 2-dehidroemetina racémica u ópticamente activa y la 2-dehidro-isoemetina o sus derivados N-acilados y N-carbalcoxilados, y, si se desea, el separar los racematos en sus enantiómeros y, si se desea, el eliminar el grupo acílico o carbalcoxílico.
10. 2. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que comprende el oxidar la 2-dehidro-isoemetina, el acilar o carbalcoxilar el producto de la oxidación y el reducirlo luego.
15. 3. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la sal
- 20.



15
285166

mercúrica es el acetato mercúrico.

4. Procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que la reducción se efectúa con el uso de hidruros metálicos alcalinotérreos o hidruros metálicos de metal alcalino.
 5. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que el agente reductor es el hidruro bórico de sodio.
 6. Procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por el hecho de que comprende el oxidar 2-dehidro-isoemetina o N-acetil-2-dehidro-isoemetina con acetato mercúrico en solución de ácido acético, formando así trisdehidro-emetina o N-acetil-trisdehidro-emetina, y el reducir consecutivamente el compuesto así formado.
 7. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 6, caracterizado por el hecho de que la reducción se efectúa empleando hidruro bórico de sodio en metanol acuoso.
- 25.



285166

8. Procedimiento para conversión de 2-dehidro-
isoemetina en 2-dehidro-emetina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria
que consta de veinte páginas foliadas y escritas a máquina
por una sola de sus caras.

Madrid, a 15 de febrero de 1963.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G.

p. a.

JAIÑE ISEÑN MERRLES

P. P.
A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke extending to the right.