



286240

RAN 4460/39

286240

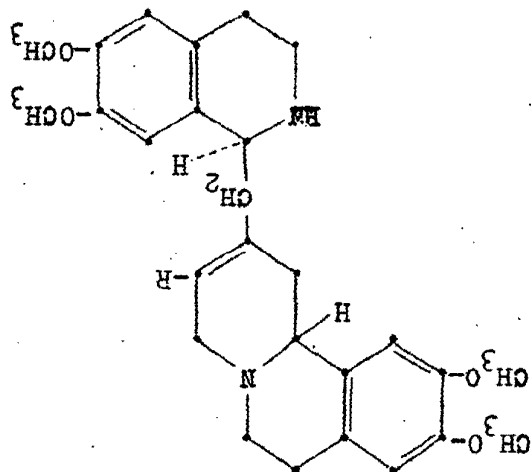
**P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N**

por «UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS ENANTIOMERICOS DE LA SERIE DEHIDRO-EMETINICA», a favor de la firma suiza P. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= * =

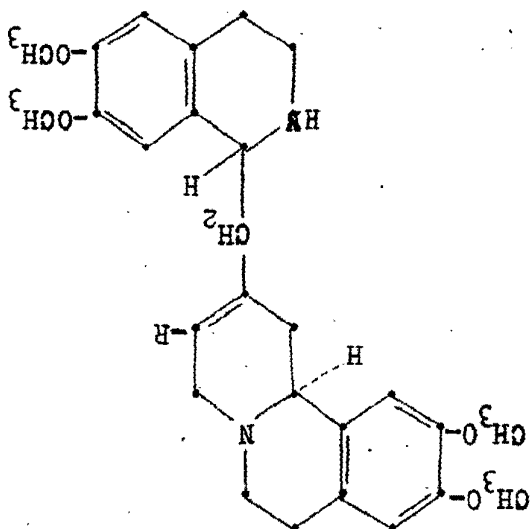
MEMORIA DESCRIPTIVA

- La 2-dehidro-emetina, que es un notable agente quimioterapéutico para el tratamiento de la amebiasis y la bilharziasis, posee dos átomos de carbono asimétricos y se obtiene según métodos conocidos en forma de un racemato. Ahora
5. se ha descubierto que de la forma racémica, que consiste por ejemplo en partes iguales de compuestos de las fórmulas Ia y IIa, expuestas más abajo, únicamente la (-)-2-dehidro-emetina Ia manifiesta las características quimioterapéuticas deseadas, mientras que la (+)-2-dehidro-emetina IIa es inactiva.
- 10.



(II)

series (-)
 Ia: R = C²H₅
 Ib: R = CH₃, C³H₇, C⁴H₉ etc.



(I)

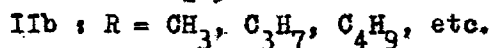
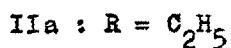
286240





286240

serie (+)



5. En las fórmulas anteriores, R representa alquilo inferior. Tal como aquí se usa, la expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos hidrocarburos tanto de cadena recta como de cadena ramificada, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y análogos. Más específicamente cuando R es etilo, los compuestos representan 2-dehidro-emetina y se designan como Ia y IIa, respectivamente. Cuando R representa una mitad de alquilo inferior distinta de etilo, los compuestos se designan como Ib y IIb, respectivamente.
- 10.

15. En vista del hallazgo anterior de que la actividad quimioterapéutica depende críticamente de la configuración óptica, resulta de gran interés una síntesis estereoespecífica del isómero activo. Un método de esta índole para la síntesis de la (-)-2-dehidro-emetina, Ia, y de sus homólogos 3-alquílicos inferiores, Ib, constituye el objeto de este invento.
- 20.

25. Un método conocido para la preparación de 2-dehidro-emetina racémica consiste en condensar homoveratrilamina con 2-carbalcoximetil-3-etil-9,10-dimetoxi-1,4,6,7-tetrahidro-11bH-benzo[a]quinolizina racémica o el producto obtenido por su hidrólisis, es decir, 2-carboximetil-3-heptil-9,10-dimetoxi-1,4,6,7-tetrahidro-11bH-benzo[a]quinolizina, ciclizar la amida de ácido así formada e hidrogenar la 2-



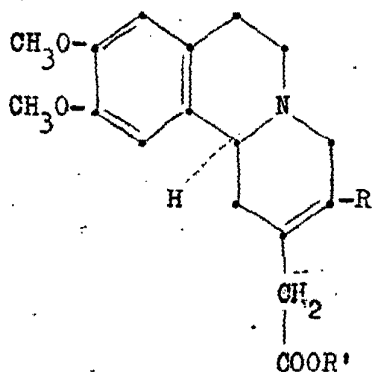
286240

-dehidro-O-metil-psicotrina así obtenida. Procediendo a partir de benzo[a]quinolizinas sustituidas que contengan, en vez del grupo etilo en la posición 3, por ejemplo un grupo metilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo, se obtienen homó-

5. logos 3-alquílicos inferiores de la 2-dehidro-emetina.

Una materialización de este invento es un método para la preparación de la (-)-2-dehidro-emetina, Ia, y de sus homólogos 3-alquílicos, Ib, que comprende el empezar con (-)-2-carbalcoxi inferior-metil-3-alquilo inferior-9,10-dimetoxi-1,4,6,7-tetrahidro-11bH-benzo[a]quinolizina (fórmula III) como material de partida

15.



(III)

20.

serie (-)

25.

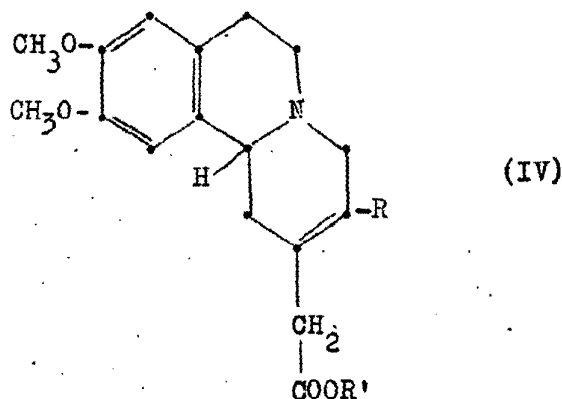
IIIa : R=R' = alquilo inferior

IIIb : R = alquilo inferior, R' = H

IIIc : R = C₂H₅, R' = CH₃



286240



10.

serie (+)

IVa : R = R' = alquilo inferior

IVb : R = alquilo inferior, R' = H

15.

IVc : R = C₂H₅, R' = CH₃

20.

La (-)-2-carbalcoxi inferior-metil-3-alquilo inferior-9,10-dimetoxi-1,4,6,7-tetrahidro-11bH-benzo[a]quinolizina IIIa puede prepararse ventajosamente por separación de la 2-carbalcoxi inferior-metil-3-alquilo inferior-9,10-dimetoxi-1,4,6,7-tetrahidro-11bH-benzo[a]quinolizina racémica en sus antípodas ópticas IIIa y IVa. Esta separación puede efectuarse, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de las sales formadas entre el racemato y un ácido ópticamente activo apropiado, tal como el ácido dibenzoil-D-tartárico, el ácido L-tartárico, etc.

25.



285240

Un método preferido para la preparación de IIIc a partir del racemato consiste en añadir ácido dibenzoil-D-tartárico a dicho racemato y luego separar el dibenzoil-D-tartrato de IVc. Del filtrado se obtiene luego IIIc por concentración, seguida por des-

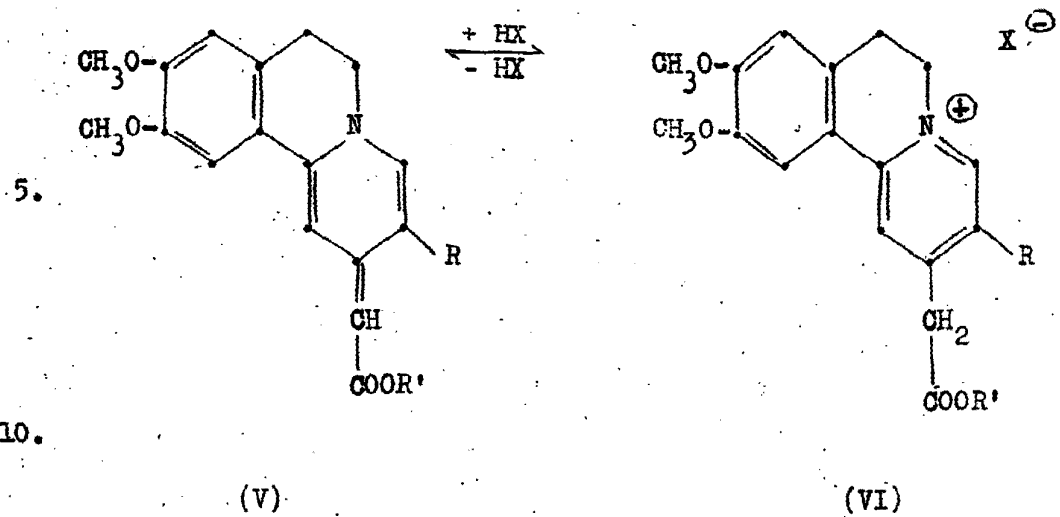
5. composición con álcali. Dicho IIIc puede purificarse a continuación pasando por el L-tartrato.

La base enantiomérica levógira IIIa, en la fase siguiente de la secuencia reactiva que se ha descrito, se somete a formación de amida de ácido, ciclización e hidrogenación. La

10. base enantiomérica dextrógira, IVa puede volver a convertirse en la forma racémica y ésta puede, una vez más, separarse en sus antípodas ópticas. Por este procedimiento, el rendimiento total del producto final deseado es elevado. Un método de esta índole para reconvertir el antípoda (+) no deseado en racemato cons-
15. tituye un objeto del invento aquí expuesto. La conversión en racemato puede efectuarse por ejemplo, oxidando IVa con sal mercuríca, cúprica o férrica, para mayor ventaja con acetato mercuríco en solución de ácido acético, a fin de convertirla en una 2-carbal-
20. -11bH-benzo[a]quinolizina, la cual puede reducirse a continuación.

Los compuestos formados por la oxidación pueden representarse por la fórmula V que sigue, cuando aparecen en la forma de las bases respectivas, mientras que cuando aparecen como

25. sales cuaternarias, se representan por la fórmula VI:



R = R' = alquilo inferior

X⁻ = anión, por ejemplo ion de halógeno

15.

Según resulta evidente de las fórmulas anteriores V y VI, existe tautomerismo.

20.

La reducción ulterior puede efectuarse por medio de sistemas reductores apropiados, por ejemplo borohidruro de potasio o borohidruro de sodio en un alcohol inferior como el metanol. La reducción puede efectuarse también por hidrogenación catalítica, por ejemplo en presencia de óxido de platino.

25.

Antes de la formación de la homoveratrilamida, es ventajoso saponificar el compuesto carbalcoxi inferior-metílico IIIa convirtiéndolo en el compuesto carboximetílico IIIb; esta saponificación puede realizarse por hidrólisis ácida, por ejem-



286240

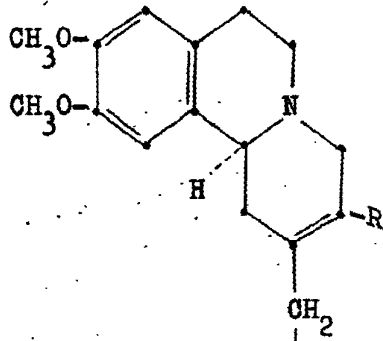
- plu hirviendo con un ácido mineral diluido como el ácido clorhídrico diluido. La formación de amida de ácido (es decir, la formación de la homoveratrilamida) y la ciclización a (-)-2-dehidro-0-metil-psicotrina o sus homólogos 3-alquílicos puede efectuarse según métodos ya de sí conocidos. La homoveratrilamida se forma, por ejemplo, calentando IIIb con homoveratrilamina en un disolvente orgánico inerte inmiscible en el agua, de preferencia un hidrocarburo aromático como el benceno, el tolueno o el xileno, y eliminando durante el curso del calentamiento el azeótropo acuoso formado. La ciclización se efectúa convenientemente por introducción en la mezcla reaccional de un agente ciclizante de fósforo, como el oxiclorigo fosfórico, el pentóxido fosfórico o análogos, en un disolvente inerte, tal como el benceno, y a temperatura elevada, por ejemplo al punto de ebullición de la mezcla reaccional.
- 5.
 - 10.
 - 15.

La hidrogenación consecutiva (es decir, la reducción) del producto ciclizado se desarrolla por formación de un nuevo centro asimétrico en el átomo de carbono 1' del anillo isoquinolínico, lo que da una mezcla estereoisomérica constituida por I y VII.



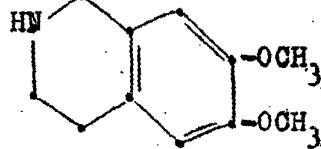
33240

5.



(VII)

10.



15.

serie (-)-iso

VIIa : R = C₂H₅

20. La hidrogenación puede efectuarse, por ejemplo, por vía catalítica o mediante un hidruro metálico de metal alcalino como el borohidruro de litio, el hidruro de litio y aluminio, el borohidruro de sodio o análogos. En el caso de la reducción de la (-)-2-dehidro-0-metil-psicotrina se obtiene, además de la (-)-2-dehidro-emetina Ia deseada, la (-)-2-dehidro-isoemetina VIIa.

25. Los compuestos de la serie (-)-2-dehidro-isoemetinica pueden separarse, por ejemplo mediante cristalización fraccionada, de los compuestos de la serie (-)-2-dehidro-emetinica.



33240

La separación puede realizarse, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de las sales de ácido mineral, como las sales halohídricas, por ejemplo el diclorhidrato, el dibromhidrato, etc.

5. En otra etapa de la reacción, los compuestos no deseados de la serie (-)-2-dehidro-isocinetina, por ejemplo VIIa, pueden volverse a convertir en el isómero deseado. Esto puede realizarse deshidrogenando primeramente para eliminar el centro asimétrico que se halla en la posición 1', con lo que se forma un compuesto de la serie (-)-2-dehidro-O-metil-psicotrina, e hidrogenando a continuación para formar una mezcla estereoisomérica de I y VII. La deshidrogenación puede efectuarse, por ejemplo, mediante N-halogenación del átomo de nitrógeno del anillo isoquinolínico, seguida por tratamiento con un agente alcalino.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- La (-)-2-dehidro-emetina y sus homólogos 3-alquilicos de la fórmula I que se obtienen conforme a los procedimientos de este invento son compuestos nuevos, con valiosas propiedades quimioterapéuticas, por ejemplo propiedades amebicidas; y por consiguiente resultan útiles como agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la amebiasis. Estos compuestos de la fórmula I tienen naturaleza básica y forman sales de adición de ácido tanto con los ácidos orgánicos como con los inorgánicos. Así, forman sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos medicinalmente aceptables tales como los ácidos



283240

- halohídricos, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido p-toluensulfónico y análogos. Pueden usarse, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas convencionales a
5. las que puede incorporarse una base de la fórmula I o una sal suya, farmacéuticamente aceptable, de adición de ácido; por ejemplo, dicho agente activo puede emplearse en combinación con vehículos farmacéuticos inertes, orgánicos o inorgánicos, aptos para aplicación entérica o parentérica, por ejemplo agua, gelatina, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales,
 10. gomas, polialquilenglicoles, vaselina y análogos. Las preparaciones farmacéuticas pueden tener las formas sólidas ordinarias, como pastillas, grageas, supositorios, cápsulas, etc.; o formas líquidas ordinarias, como soluciones, suspensiones o emulsiones.
 15. Se las puede someter a los procedimientos farmacéuticos corrientes, por ejemplo esterilización, y pueden contener excipientes o cuadyuvantes farmacéuticos usuales, por ejemplo agentes de conservación, agentes humectantes, emulgentes, sales para ajustar la presión osmótica o amortiguadores. También pueden contener
 20. otros agentes quimioterapéuticos.

Los ejemplos que siguen ilustran este invento, pero sin limitarlo. Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados.



286240

EJEMPLO 1.

- Se disolvieron en 100 cc de metanol 82 g de 2-carbometoximetil-3-etil-9,10-dimetoxi-1,4,6,7-tetrahidro-11bH-benzo[*a*]quinolizina. A esta solución se añadió luego gradualmente y agitando una solución de 9 g de dibenzoil-D-tartrato ácido en 100 cc de metanol. Se agregó luego éter a la mezcla reaccional hasta turbidez, se dejó la mezcla en reposo durante 2 horas en frío y se separó el filtrado de los cristales precipitados. (El filtrado según se expone en el párrafo siguiente, fue convertido en la base (-)). Después de cristalizar el precipitado en 300 cc de metanol, se obtuvieron 63 g de un dibenzoil-D-tartrato que fundió a 137-138°; $(\alpha)_D^{22} = +49^\circ$ (c = 1 en metanol). Para obtener la base libre, se repartieron entre éter e hidróxido sódico acuoso 58 g de este dibenzoil-D-tartrato;
5. después se separó la solución etérea, se secó y se concentró, El residuo consistió en 30 g de (+)-2-carbometoximetil-3-etil-9,10-dimetoxi-1,4,6,7-tetrahidro-11bH-benzo[*a*]quinolizina en forma de aceite. Una fracción destiló en alto vacío de 0,05 mm de Hg, y a la temperatura de baño de 230° manifestó una rotación óptica de $(\alpha)_D^{22} = +249^\circ$ (c = 2,2 en metanol).
10. Para aislar el antípoda (-), se concentró hasta sequedad el filtrado mencionado antes y se repartió el residuo entre hidróxido sódico acuoso diluido y éter; la solución etérea se separó y se concentró. El residuo así obtenida fue disuelto
- 15.
- 20.
- 25.



286240

- en 250 cc de acetona y se le añadieron 23 g de ácido tartárico finamente pulverizado. Luego se calentó la mezcla hasta disolución completa y se dejó la solución en reposo hasta el día siguiente, con lo que cristalizó la sal L-tartrato, que fue
5. filtrada y luego recristalizada en metanol/éter, lo que dio 50 g de un L-tartrato fundente a 103-105°, $(\alpha)_D^{22} = -150^\circ$ (c = 1 en metanol). Para aislar la base (-), se repartieron 45 g de este L-tartrato entre hidróxido sódico y éter. Luego se secó la solución etérea y se la concentró, lo que dio 30 g de (-)
 10. -2-carbometoximetil-3-etil-9,10-dimetoxi-1,4,6,7-tetrahidro-11bH-benzo[a]quinolizina en forma de aceite. Una muestra obtenida por destilación en alto vacío a 0,01 mm de Hg y a temperatura de baño de 230°, manifestó una rotación óptica de $(\alpha)_D^{22} = -255^\circ$ (c = 2 en metanol).
 15. Se disolvieron en 500 cc de ácido clorhídrico 3-n 30 g de (-)-2-carbometoximetil-3-etil-9,10-dimetoxi-1,4,6,7-tetrahidro-11bH-benzo[a]quinolizina y se hirvió durante una hora en reflujo la mezcla resultante. Luego se la concentró en vacío de chorro de agua y se disolvió el residuo en hidróxido sódico.
 20. Se eliminó la parte soluble en éter, por extracción con éter, y se ajustó a pH 6,5 la fase de hidróxido sódico por adición de ácido acético. Luego se le añadió cloruro sódico sólido hasta saturación y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se concentraron las fases clorofórmicas combinadas y se disolvió el residuo
 25. en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo fue concen-



286240

trada parcialmente y luego se dejó en reposo hasta que se produjo la cristalización. Se obtuvieron por este método 23 g de (-)-2-carboximetil-3-etil-9,10-dimetoxi-1,4,6,7-tetrahidro-11bH-benzo[a]quinolizina, fundente a 141-143°; $(\alpha)_D^{22} = -244^\circ$ (c = 1 en metanol).

5. 22 g de esta última substancia se suspendieron luego en 200 cc de xileno, se añadieron 22 g de homoveratrilamida y se calentó la mezcla reaccional en reflujo durante 16 horas, retirando durante este tiempo de la mezcla reaccional, por destilación azeotrópica el agua formada. A continuación se concentró en vacío la mezcla reaccional y se trató el residuo con éter hasta producirse la cristalización. La mezcla así formada fue filtrada y cristalizada en acetato de etilo, lo que dio 26 g de la (-)-homoveratrilamida de la 2-carboximetil-3-etil-9,10-dimetoxi-
10. 1,4,6,7-tetrahidro-11bH-benzo[a]quinolizina, fundente a 155-157°; $(\alpha)_D^{22} = -189^\circ$ (c = 1 en metanol). 25 g de la (-)-homoveratrilamida así obtenida se disolvieron en 260 cc de benceno y se añadieron a esta solución 12 cc de oxiclóruo fosfórico. Luego se calentó la mezcla a 80° durante una hora
20. y a continuación se la concentró en vacío. Se disolvió el residuo en agua, se alcalinizó la fase acuosa por adición de hidróxido sódico y luego se extrajo la base libre con acetato de etilo. Seguidamente se secó la solución de acetato de etilo, se la concentró y se disolvió el residuo en acetona. Luego
25. se añadió a éste ácido clorhídrico metanólico y se diluyó con



286240

éter la mezcla resultante hasta iniciarse la turbidez. Después de un reposo, los cristales resultantes se filtraron y se recrystalizaron en metanol/éter (90:10), lo que proporcionó 12 g de diclorhidrato de (-)-2-dehidro-0-metil-psicotrina, en

5. forma de un hidrato con 3 1/2 moles de agua de cristalización, hidrato que se hallaba en forma de un producto pardo rojizo, que fundió a 178-180°; $(\alpha)_D^{22} = 100^\circ$ (c = 1 en agua). Máximos de absorción ultravioleta en las 235, 289, 305 y 359 milimicras, $\epsilon = 17.700, 8.500, 8.900$ y 8.200 (en etanol).

10. 9 g de la base libre obtenida del diclorhidrato anterior por tratamiento con solución amoniacal y el acabado de costumbre, se disolvieron en 100 cc de metanol y se trataron en porciones con 2 g de borohidruro sódico. Después de 12 horas de reposo, se secó, se repartió el residuo entre agua y

15. éter, se separó la solución etérea y se la concentró. Luego se recogió la mezcla básica en ácido bromhídrico acuoso y se la dejó reposar, con lo que cristalizaron 4 g de (-)-2-dehidro-iso-emetina en forma de un hidrato del dibromhidrato, que fundió, después de recrystalización en metanol, a 258-260°; $(\alpha)_D^{22} =$

20. 108° (c = 1 en metanol). Máximos de absorción ultravioleta en etanol en $\lambda = 282$ milimicras, $\epsilon = 7.300$. Para efectuar el aislamiento de la (-)-2-dehidro-emetina, se concentró primeramente el filtrado de ácido bromhídrico hasta sequedad, se disolvió luego el residuo en metanol y a continuación se trató

25. la solución así obtenida con éter, hasta turbidez. Después de



286240

- un reposo, se filtró la solución, lo que proporcionó 2 g de hemihidrato de dibromhidrato de (-)-2-dehidro-emetina, que, después de recristalizado en metanol/éter, fundió a 243-245°; $(\alpha)_D^{22} = -94^\circ$ (c = 1 en metanol). Máximos de absorción ultravioleta en etanol en $\lambda = 282$ milimicras, $E = 7,300$. La (-)-2-dehidro-emetina se obtuvo en forma de base libre al descomponer el hemihidrato con álcali diluido y, después de recristalizada en éter isopropílico/éter, fundió a 93-95°, $(\alpha)_D^{22} = -183^\circ$ (c = 1 en metanol).
- 5.
10. La misma mezcla diastereoisomérica se obtuvo también por hidrogenación catalítica de (-)-2-dehidro-O-metil-psicotrina y fue separada por el mismo procedimiento que aquí se ha descrito.
15. EJEMPLO 2.
10 g de (+)-2-carbometoximetil-3-etil-9,10-dimetoxi-1,4,6,7-tetrahidro-11bH-benzo[*a*]quinolizina (obtenida por el procedimiento que se ha expuesto en el ejemplo anterior) se disolvieron en 500 cc de ácido acético acuoso al 10%. Luego se añadieron a esta solución 39,6 g de acetato mercuríco y se calentó la mezcla reaccional durante 20 horas a 40°. A continuación se la filtró para eliminar el acetato mercurioso formado, se calentó el filtrado a unos 40° y se añadió sulfuro de hidrógeno en el curso de 10 minutos. Una vez enfriada la mezcla reaccional, se separó por filtración el sulfuro mercurioso y se con-
- 20.
- 25.



286240

centró el filtrado hasta unos 120 cc en vacío de chorro de agua a 40°.

5. Se alcalinizó el concentrado por adición de hidróxido sódico acuoso y luego se le extrajo con 200 cc de cloroformo. El extracto clorofórmico fue concentrado bajo presión reducida, con lo que se obtuvieron 3,1 g de un residuo que, después de reconstituido dio 1,72 g de 2-carbo-metoxi-metiliden-3-etil-9,10-dimetoxi-6,7-dihidro-2H-benzo[*a*]quinolizina, fundente a 213-214°; máximos ultravioleta en solución alcohólica de hidróxido sódico 100-n: 243, 293, 318, 389 milimicras (E = 22.400, 11.470, 16.900, 27.000). En el espectro infrarrojo se descubrió la banda C=O en 6,02 micras.

15. Por reacción con cloruro de hidrógeno etanólico y adición de éter se obtuvo el cloruro de 2-carbometoximetil-3-etil-9,10-dimetoxi-6,7-dihidro-benzo[*a*]quinolizinio; punto de fusión: 204° (con descomposición); máximos ultravioleta en alcohol rectificado: 232 (espaldón), 269 (espaldón), 286 y 365 milimicras (E = 11.900, 9.400, 13.700 y 12.300); banda de C=O en el espectro infrarrojo en 5,79 micras.

20. 1 g de 2-carbometoximetiliden-3-etil-9,10-dimetoxi-6,7-dihidro-2H-benzo[*a*]quinolizina se suspendió en 10 cc de metanol y a esta suspensión se añadieron 0,5 g de borohidruro sódico en porciones y enfriando ligeramente para impedir que la temperatura subiera a más de 25°. Al cabo de 3 horas se concentró la mezcla reaccional bajo presión reducida, hasta 1/3 apro-

25.



3240

ximadamente del volumen primitivo, se diluyó con agua el concentrado y se extrajo con cloroformo. El residuo que quedó después de concentrar el extracto clorofórmico fue convertido en clorhidrato por medio de cloruro de hidrógeno metanólico. La cristalización, inducida por adición de acetona y éter, proporcionó

5. 0,65 g de clorhidrato racémico de 2-carbometoximetil-3-etil-1,4,6,7-tetrahidro-9,10-dimetoxi-11bH-benzo[a]quinolizina. Este último puede volver a disociarse en sus antípodas ópticas procediendo como se ha descrito en el ejemplo 1.

10.

EJEMPLO 3.

Se disolvieron en 300 cc de metanol 2,0 g de (+)-2-carbometoximetil-3-etil-1,4,6,7-tetrahidro-9,10-dimetoxi-11bH-benzo[a]quinolizina. Por adición de 32,5 g de acetato mercuríco

15. se formó una suspensión, que fue calentada en reflujo y agitando durante 20 horas. Se filtró la suspensión, se introdujo sulfuro de hidrógeno en el filtrado y se eliminó por filtración el sulfuro mercurioso formado.

El residuo obtenida concentrando el filtrado fue

20. convertido en el clorhidrato por medio de cloruro de hidrógeno metanólico y después se indujo la cristalización añadiendo éter. Se obtuvieron así 4,05 g de cloruro de 2-carbometoximetil-3-etil-6,7-dihidro-9,10-dimetoxi-benzo[a]quinolizinio, fundente a 204° (con descomposición). De las aguas madres se

25.



288240

obtuvo una cantidad de 0,5 g más de esta substancia. Reduciendo como en el ejemplo 2, se obtuvo 2-carbometoximetil-3-etil-1,4,6,7-tetrahidro-9,10-dimetoxi-11bH-benzo[a]quinolizina racémica, que se volvió a disociar en sus antípodas ópticos

5. procediendo como se ha expuesto en el ejemplo 1.

EJEMPLO 4.

Empleando hemihidrato de dibromhidrato de (-)-2-dehidroemetina como substancia activa, se hicieron pastillas

10. de 110 mg de peso cada una. La composición de las pastillas fue la siguiente:

	substancia activa	10 mg
	lactosa	80 mg
	almidón de maíz	2 mg
15.	gelatina	2 mg
	talco	16 mg

EJEMPLO 5.

Procediendā de la manera ordinaria, se preparó una

20. solución acuosa estéril, destinada a inyección. Dicha solución contenía 10 mg de dibromhidrato de (-)-2-dehidroemetina y 0,8 mg de p-hidroxi-benzoato de metilo por cc.



286240

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 3386/62 del 21 de marzo de 1962.

1. Un procedimiento para preparar compuestos enantioméricos de la serie dehidro-emetínica, por condensación de una 2-carboximetil-3-alkil-9,10-dimetoxi-1,4,6,7-tetrahidro-11bH-benzo[a]quinolizina, o de una 2-carboximetil-3-alkil-9,10-dimetoxi-1,4,6,7-tetrahidro-11bH-benzo[a]quinolizina obtenida de ella por hidrólisis, con homoveratrilamina, ciclización de la amida de ácido formada e hidrogenación de la 2-dehidro-0-metil-psicotrina resultante o sus homólogos 3-alkílicos, caracterizado por el hecho de que se usa como material de partida una
5. (-)-2-carboximetil-3-alkil-9,10-dimetoxi-1,4,6,7-tetrahidro-11bH-benzo[a]quinolizina o una (-)-2-carboximetil-3-alkil-9,10-dimetoxi-1,4,6,7-tetrahidro-11bH-benzo[a]quinolizina, que se separan los compuestos de la serie (-)-iso obtenidos después de la hidrogenación y, si se quiere, se vuelven a convertir éstos
10. en 2-dehidro-0-metil-psicotrina o en sus homólogos 3-alkílicos.

2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por usarse como material de partida la



286240

(-)-2-carboximetoximetil-3-etil-9,10-dimetoxi-1,4,6,7-tetrahidro-11bH-benzo[a]quinolizina.

3. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1 o 2, caracterizado por usarse como material de partida una (-)-2-carbalcoximetil-3-alkuil-9,10-dimetoxi-1,4,6,7-tetrahidro-11bH-benzo[a]quinolizina obtenida disociando en sus antípoda una 2-carbalcoximetil-3-alkuil-9,10-dimetoxi-1,4,6,7-tetrahidro-11bH-benzo[a]quinolizina racémica y convirtiendo el antípoda (+) indeseado en racemato por oxidación y reducción consecutiva.

4. Un procedimiento para preparar compuestos enantioméricos de la serie dehidro-emetínica.

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

Madrid, a 20 de marzo de 1963.

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

p. a.

JAIWE ISEPN MRRALLES

P.P.