

RAN 4008/39

289045



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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2-HIDROXI-BENZO-  
[a]QUINOLIZINAS SUBSTITUIDAS", a favor de la firma  
suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., de Basilea (Suiza.

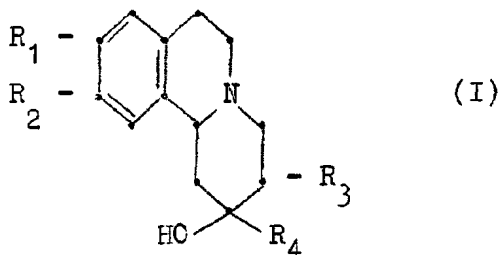
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento  
para preparar una serie estereoisomérica, hasta ahora  
desconocida, de 2-hidróxi-benzo[a]-quinolizinas substi-  
tuidas de la fórmula general



= 2 =

289045



10. donde  $R_1$  y  $R_2$  significan hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo aciloxi, un grupo alkilo o un grupo alcoxi o, juntos, un grupo alkilendioxi,

$R_3$  significa un radical alquilico, alquenilico o dialkilaminoalquilico, y

15.  $R_4$  significa un radical alquilico, alkenilico, aralquilico, arilico, arilico sustituido, dialkilamino-alkilico o N-heterociclo-alkilico,

20. así como sus ésteres y éteres y las sales de estos compuestos.

25. Las 2-hidroxi-benzo[*a*]quinolizinas de la fórmula anterior poseen tres centros de asimetría, de modo que son posibles ocho antípodas ópticos o cuatro racematos.

Las 2-hidroxi-benzo[*a*]quinolizinas de la fórmula anterior, que se obtienen por condensación de



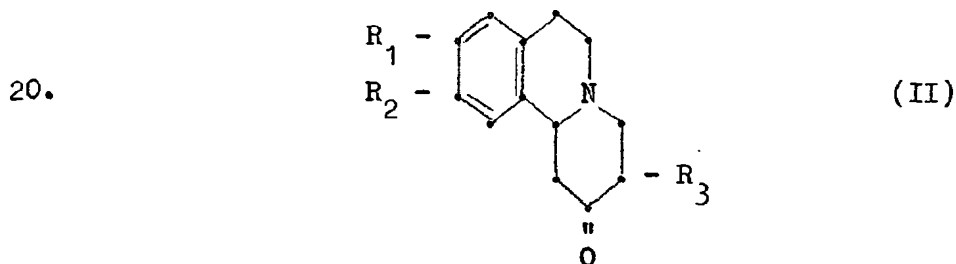
14 JUN 1962

= 3 =

289045

- 2-oxo-benzo[*a*]quinolizinas (substituídas por radicales  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ ) con un compuesto acetilénico metaloorgánico (por ejemplo con un acetiluro lítico que puede estar substituído por alkilo), hidrólisis subsiguiente del producto de condensación para la transformación en un compuesto 2-hidroxi e hidrogenación del radical acetilénico situado en la posición 2, son conocidas. Ahora se ha comprobado que estos compuestos pertenecen a una sola de las cuatro series estereoisoméricas que
5. cabía esperar, la cual puede designarse como serie alfa.
10. No se conocía hasta ahora ningún procedimiento para obtener compuestos de las otras series estereoisoméricas.

- Ahora se ha descubierto que pueden prepararse 2-hidroxi-benzo[*a*]quinolizinas de la serie beta, hasta aquí desconocida, si se hace reaccionar una 2-oxo-
15. -benzo[*a*]quinolizina de la fórmula general



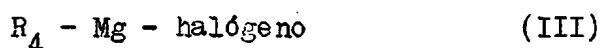
25. donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen la misma significación dada en la fórmula I,

= 4 =

289045



con un compuesto Grignard de la fórmula general



5.

donde  $R_4$  tiene el mismo significado expuesto en la fórmula I,

10.

se hidroliza el producto de la condensación y se convierte el carbinol terciario originado, si se desea, en una sal. En una reacción complementaria, los carbinoles terciarios obtenidos pueden esterificarse o eterificarse y, si se desea, convertirse en una sal.

15.

Los radicales alquílicos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  de las fórmulas anteriores son, por ejemplo, radicales de alquilo inferior, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 2-etilo-butilo, hexilo y similares. Si  $R_1$  y  $R_2$  significan alcoxi o alquílendioxi, se entienden también con ello, por ejemplo, metoxi o, asimismo, etoxi o butoxi; o bien metílendioxi, etílendioxi.

20.

Ejemplos de radicales alquénílicos  $R_3$  y  $R_4$  son los de vinilo, alilo, metililo, beta, beta-dimetilo o propenilo.

Los radicales dimetilamino-etílicos o dimetilamino-propílicos son representantes de grupos dialquílamino-alquílicos

25.

$R_3$  y  $R_4$ . Ejemplos de un radical N-heterociclo-alquílico son los radicales piperidino-propílico y piperidino-butílico.

Si  $R_4$  significa arilo, arilo substituído o aralkilo, se



= 5 =

289045

- entiende con ello, por ejemplo, fenilo, halofenilo, particularmente p-clorofenilo, tolilo, bencilo o fenetilo. Los radicales aciloxi  $R_1$  y  $R_2$  son, por ejemplo, radicales alcanciloxi, tales como acetoxi. Tanto las cetonas de
5. partida de la fórmula II, como los compuestos Grignard de la fórmula III, pertenecen a clases de compuestos conocidos. Los compuestos de la fórmula II pueden obtenerse de acuerdo con la patente británica nº 789.789.
10. La condensación de acuerdo con este invento se efectúa, por ejemplo, añadiendo la cetona de la fórmula II, ya sea en forma sólida, finamente pulverizada o en un disolvente indiferente (tal como, por ejemplo, éter absoluto, benceno, tetrahidrofurano, dioxano), a un compuesto Grignard
15. de la fórmula III que se halle en un disolvente orgánico indiferente de dicha índole. También puede procederse agregando la solución del compuesto Grignard de la fórmula III a una solución de la cetona de la fórmula II. Terminada la reacción se somete a hidrólisis de ella. La hidrólisis se realiza de modo muy ventajoso bajo condiciones
20. substancialmente neutras; por ejemplo, mediante adición de agua o de una solución acuosa de cloruro amónico. Los productos finales básicos de la fórmula I, que se disuelven en la fase orgánica, pueden aislarse en la forma usual; por ejemplo, mediante evaporación del disolvente o
25. extracción con un ácido mineral y liberación subsiguiente de la base por descomposición con álcalis diluidos.

= 6 =



289045

Los carbinoles terciarios obtenidos después de la hidrólisis pueden esterificarse en un paso de reacción ulterior. Agentes de acilación utilizables para la preparación de éteres son, por ejemplo, los cloruros o anhídridos de ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos (tales como el cloruro de acetilo, el cloruro de benzoilo, el anhídrido acético, etc.). Los éteres alquílicos pueden prepararse por alcoholísis; por ejemplo, mediante tratamiento de un éster (verbigracia, un compuesto acetoxi) con un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol).

Los carbinoles terciarios de la fórmula I, así como sus éteres y ésteres, son sustancias básicas que, por lo general, pueden obtenerse en forma cristalina. Son poco solubles en agua, pero forman sales cristalinas, solubles en agua, con los ácidos orgánicos o inorgánicos usuales, tales como, por ejemplo, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido bromhídrico o ácido clorhídrico.

Cuando se emplean cetonas racémicas de la fórmula II, los productos finales son asimismo racematos. Los productos finales ópticamente activos pueden obtenerse, o bien por desdoblamiento de un racemato obtenido según este invento, o bien por empleo, como material de partida, de una cetona II ópticamente activa. El desdoblamiento de un racemato en sus antípodas ópticas, puede efectuarse de



289045

manera conocida, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal del compuesto racémico con un ácido ópticamente activo, tal como ácido dibenzoil-D-tartárico, ácido D-camforsulfónico, o ácido D-tartárico. La presente invención incluye no solo la preparación de los racematos, sino de las antípodas ópticamente activas.

Las nuevas 2-hidroxi-benzo/α/quinolizinas substituidas con configuración beta obtenibles de acuerdo con este invento, se caracterizan por una intensa acción sedante y potenciadora de la narcosis. Mientras los compuestos antes conocidos de la serie alfa con acción sedante presentan además una intensa actividad liberadora de serotonina en el cerebro, los nuevos compuestos de la serie beta tienen la ventaja de que no incluyen, o lo hacen de modo débil, en el metabolismo amínico del cerebro.

Los productos de este procedimiento pueden, por lo tanto, hallar empleo como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan, a ellos o a sus sales, en mezcla con un excipiente farmacéutico inerte, orgánico o inorgánico, apto para aplicación enteral o parenteral, como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato magnésico, talco, aceites vegetales, goma, polialkilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden presentarse en forma sólida, como por ejemplo, de tabletas, grageas, supositorios, cápsulas, o en forma líquida, por ejemplo, de solu-



250045

5. ciones, suspensiones o emulsiones. Si se desea, pueden esterilizarse y/o contener materias auxiliares, tales como agentes de conservación, de estabilización, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica y amortiguadores. También pueden contener otras sustancias activas terapéuticamente.

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención, pero sin limitarla. Todas las temperaturas están indicadas en °C:

10.

EJEMPLO 1.

15. En un matraz redondo provisto de agitador, condensador de reflujo y embudo de goteo se cubren 12,1 de magnesio, después de añadir unos granitos de yodo, con éter absoluto y luego con 10 g de yoduro de metilo. Tan pronto como se inicia la reacción, se instila una solución de 61 g de yoduro de metilo en 500 cc de éter absoluto, despacio y agitando, de forma que se desarrolle una reacción continua. Una vez disuelto el magnesio, se añade la solución Grignard, 20. agitando, a una solución de 63,5 g de 2-oxo-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]quinolizina, de punto de fusión 126-128°, en 1,5 litros de tetrahidrofurano absoluto. Luego se prosigue la agitación de la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se concentra en vacío 25. de chorro de agua, se mezcla el residuo con 2 litros de



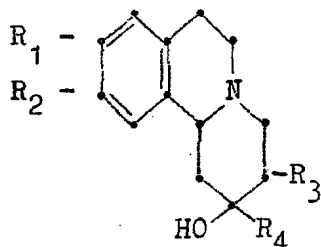
180045

éter y se le sacude con agua. Después se extrae la solución etérea con ácido clorhídrico 2-n; a continuación se liberan las porciones básicas en los extractos de ácido clorhídrico por la adición de sosa cáustica hasta reacción

5. alcalina y se la extrae con benceno. El extracto básico, obtenido después de la concentración de la solución bencénica, se disuelve en éter isopropílico y se deja una noche en reposo. Se obtienen así 36 g de beta-2-hidroxi-2-metil-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]quinolizina, que después de recristalización en benceno/éter de petróleo, funde a 116,5-117,5°. El clorhidrato, preparado en acetona con ácido clorhídrico alcohólico, funde a 256-257°. La pureza del compuesto puede comprobarse fácilmente por medio de cromatografía de capa delgada.
- 10.
- 15.

De la manera antes descrita pueden obtenerse, empleando las cetonas correspondientes de la fórmula II y los compuestos Grignard de la fórmula III correspondiente, los compuestos de la serie beta de la fórmula I siguientes:

20.



(I)

25.



289045

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Punto de fusión de la base	Punto de fusión del clorhidrato
5.	metoxi	metoxi	metilo	metilo		248-249
	"	"	"	etilo	101-102	235-236
	"	"	etilo	metilo		225-226
	"	"	"	etilo	131-132	215-216
	"	"	"	isobutilo	111-112	240
10.	"	"	"	fenilo		261
	"	"	isopropilo	metilo	135-136	254
	"	"	n-butilo	metilo	106-107	225-226
	"	"	"	etilo	117	220
	"	"	isobutilo	etilo	133	242-243
15.	"	"	"	n-propilo	144-145	250-252
	"	"	"	isobutilo	119-121	236-238
	"	"	"	alilo	135-136	237
	"	"	"	bencilo	131-133	232-234

20.

Los puntos de fusión de las cetonas de partida II utilizadas son los siguientes:

2-oxo-3-metil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]quinolizina: punto de fusión de la base: 138-140º

25.

punto de fusión del clorhidrato: 204-205º



289045

- 2-oxo-3-etil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-  
-benzo[a]: punto de fusión de la base: 110-112º  
punto de fusión del clorhi-  
drato: 198-200º
- 5.
- 2-oxo-3-isopropil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-  
-11bH-benzo[a]quinolizina: punto de fusión  
de la base 123-124º  
punto de fusión  
del bromhidrato 222-223º
- 10.
- 2-oxo-3-n-butil-9,10-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-  
-benzo[a]quinolizina: punto de fusión de la base: 112-114º  
punto de fusión del clorhi-  
drato 188-189º
- 15.
- 2-oxo-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahi-  
dro-11bH-benzo[a]quinolizina: punto de fusión de  
la base 126-128º  
punto de fusión del  
clorhidrato 196-197º.
- 20.

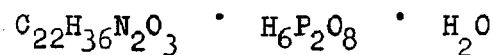
EJEMPLO 2.

- A 3,15 g de aleación Gilman (activada) contenida  
en 50 cc de éter absoluto, se adicionan 14,5 g de cloruro  
dimetilaminopropílico recién destilado en forma tal que la  
mezcla reaccional se mantiene a ebullición ligera  
bajo reflujo. Después de completar la adición de cloruro
- 25.



289045

5. dimetilaminoisopropílico, se diluye la solución con 150 cc de éter absoluto y se agita durante  $\frac{1}{2}$  hora a 40°C. Luego se adiciona una solución de 28,9 g de 2-oxo-3-etil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[*a*]quinolizina en 200 cc de tetrahidrofurano a la solución diluída, que se mantiene a 40°C, después de la cual se deja reposar durante la noche la mezcla reaccional a una temperatura de 60°C. El residuo obtenido después de la evaporación del disolvente en vacío por chorro de agua, se trata con 100 cc de una solución saturada de cloruro amónico y se extrae por agitación tres veces con 100 cc de cloroformo cada vez. Así, se obtienen 32,1 g de beta-2-hidroxi-2-(dimetilaminoisopropil)-3-etil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[*a*]quinolizina que se purifica por medio de óxido de aluminio. La elución con 500 cc de benceno proporciona 20,4 g de un aceite amarillento, cristalizando el difosfato con 1 mol de agua de cristalización. Después de recristalización del metanol/agua se obtienen 18,4 g de cristales incoloros fundentes a 230-232°C (con descomposición). Fórmula del producto:
- 10.
- 15.
- 20.



EJEMPLO 3.

25. 12,7 g de beta-2-hidroxi-2,3-dietil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[*a*]quinolizina se calientan a 120°C en una atmósfera de nitrógeno y con



289045

- agitación, durante 12 horas, junto con 6 g de acetato sódico seco, finamente pulverizado, en 150 cc de anhídrido acético. Luego, se evapora la mezcla reaccional en vacío hasta sequedad, y el residuo obtenido se recoge en ácido clorhídrico diluido mientras se enfría con agua de hielo, y se lava con éter. Seguidamente se recoge el producto en éter, después de lo cual se evapora el éter. El residuo obtenido se hace cristalizar en éter isopropílico, con lo que se obtiene 10 g del éster acético del compuesto de partida. Punto de fusión: 93-94°C.
- 5.
- 10.

La sal de ácido clorhídrico de este compuesto, que se obtiene con ácido clorhídrico en metanol/éter, funde a 225-226°C.

15. El éster propiónico, que funde a 92-93°C, se obtiene en forma similar por reacción de la beta-2-hidroxi-2,3-dietil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]quinolizina con cloruro propiónilico.

20. EJEMPLO 4.

- Se preparan tabletas, de 100 mg de peso cada una, utilizando como sustancia activa el clorhidrato de beta-2-hidroxi-2-etil-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]quinolizina. Cada una de estas tabletas contiene 10 mg de la sustancia activa, 50 mg de lactosa, 38 mg de almidón de maíz y 2 mg de talco.
- 25.



= 14 =

289045

EJEMPLO 5.

Se prepara una solución de aplicación inyectable, la cual contiene por 1000 cc:

5.	Substancia activa obtenida según el ejemplo 3	10,0 g
	Metiléster del ácido p-hidroxibenzoico	0,8 g
	Ester propílico del ácido p-benzoico	0,2 g
10.	Agua destilada hasta los	1000 cc.

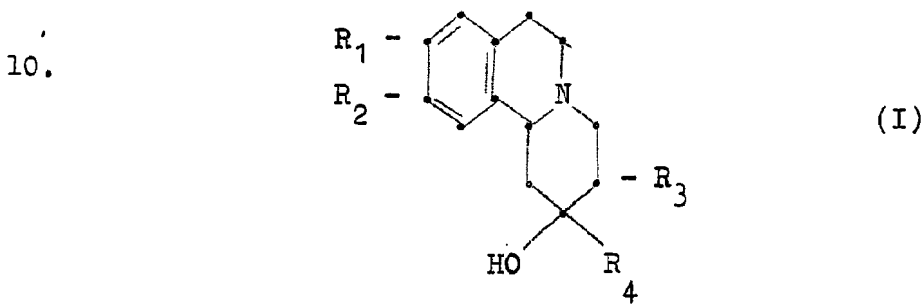


= 15 =

N O T A **289045**

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza Nº 7280/62 del 15 de Junio de 1962.

- 5. 1. Un procedimiento para preparar 2-hidroxi-benzo[a]quinolizinas sustituida, con configuración beta, de la fórmula general



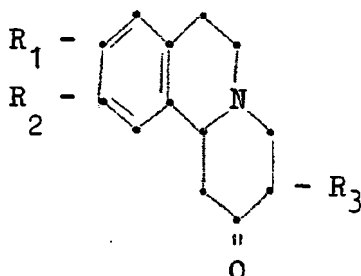
15. donde

20. R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan hidrógeno, un grupo hidroxilo, aciloxi, alkilo o alcoxi o, juntos, un grupo alquilendioxi, R<sub>3</sub> significa un radical alquílico, alkenílico o dialkilaminoalquílico y R<sub>4</sub> significa un radical alquílico, alkenílico, aralquílico, arílico, arílico sustituido, dialkilaminoalquílico o N-heterocicloalquílico,

25. así como sus ésteres, éteres y las sales de estos compuestos, cuyo procedimiento se caracteriza porque comprende el hacer reaccionar una 2-oxo-benzo[a]quinolizina de la fórmula general



289045



(II)

5.

donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen la misma significación indicada antes, con un compuesto Grignard de la fórmula

10.



donde  $R_4$  tiene la misma significación indicada antes,

15.

hidrolizar el producto de condensación, eterificar o esterificar, si se desea, del carbinol terciario resultante, y convertir el producto, si se desea, en una sal.

20.

2. Un procedimiento, según se ha definido en la reivindicación 1, en el que la reacción se realiza en un disolvente indiferente, tal como el éter dietílico, benceno, tetrahidrofurano o dioxano.

25.

3. Un procedimiento según se ha definido en la reivindicación 1, en el que la hidrólisis se efectúa en presencia de agua o solución acuosa de cloruro amónico.



= 17 =

289045

4. Un procedimiento para preparar 2-hidroxi-benzo[a]quinolizinas substituidas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 17 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

5.

Madrid, a 14 de junio de 1963.

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

p. a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES

P.P.