

RAN 4460/41



300713

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
BENZO/a QUINOLIZINA", a favor de la firma suiza F.
HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A., domiciliada en BASILEA
(Suiza).

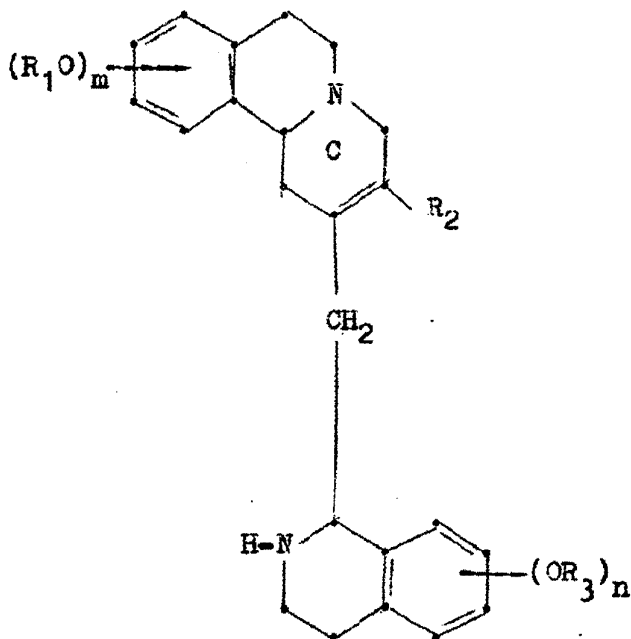
- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento ap-
to para la preparación de una clase farmacéuticamente útil
de benzo/a quinolizina y a intermediarios formados en
dicho procedimiento. Más particularmente, este invento se
5. refiere, en un aspecto, a un procedimiento para la prepa-
ración de compuestos de benzo/a quinolizina de la fórmu-
la



300713



5.

donde m y n son cada una números enteros por valor de 1 a 4; R_1 , R_2 y R_3 son cada uno, individualmente, alquilo inferior; y cuando m o n es mayor que 1, dos grupos adyacentes R_1O y/o R_3O pueden formar juntos un grupo alquilendioxi inferior.

Tal como aquí se usa, la expresión "alquilo inferior" comprende los grupos hidrocarburos saturados tanto de cadena recta como de cadena ramificada, por ejemplo metilo,

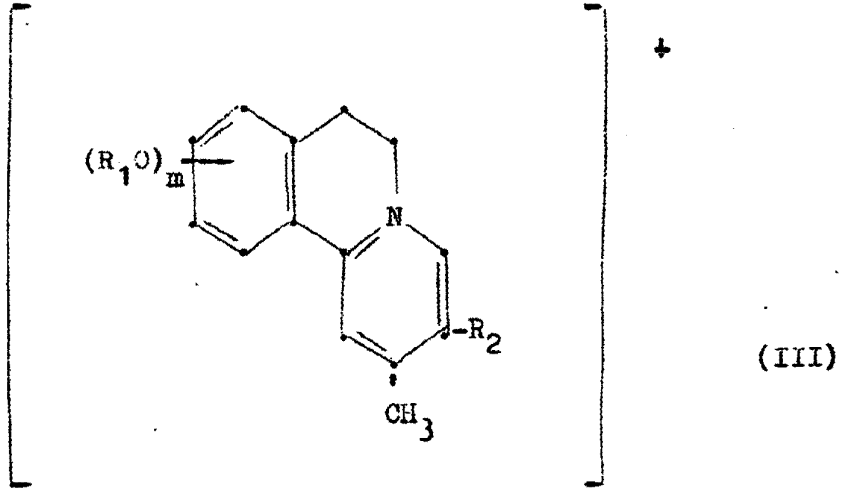
300713



5. etilo, propilo y análogos. Se prefieren en particular los grupos alquílicos inferiores que contienen de 1 a 4 átomos de carbono. "Alquílendioxi inferior" se refiere a los grupos tales como metilendioxi y análogos. Particularmente preferibles son los compuestos en los que R_1 , R_2 y R_3 se toman independientemente del grupo constituido por metilo y etilo.

10. Los compuestos de la fórmula I constituyen una clase conocida de compuestos de utilidad farmacéutica, útiles, ya sea en la preparación de compuestos quinioterapéuticos, ya sea, de por sí, como compuestos quimioterapéuticos; por ejemplo, la 2-dehidro-ometina es un notable quimioterapéutico, útil para combatir y tratar la disentería amibiana y la bilharziasis.

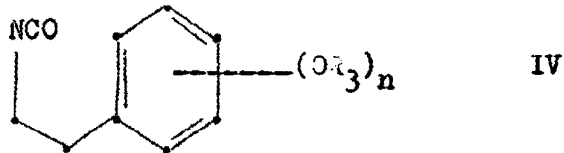
15. Una modalidad de este invento consiste en preparar los compuestos de la fórmula I utilizando materiales de partida que tienen un cation de la fórmula



donde R₁, R₂ y m tienen el mismo significado expuesto antes.

En este procedimiento, dicho compuesto de partida provisto de un catión de la fórmula III se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula

5.



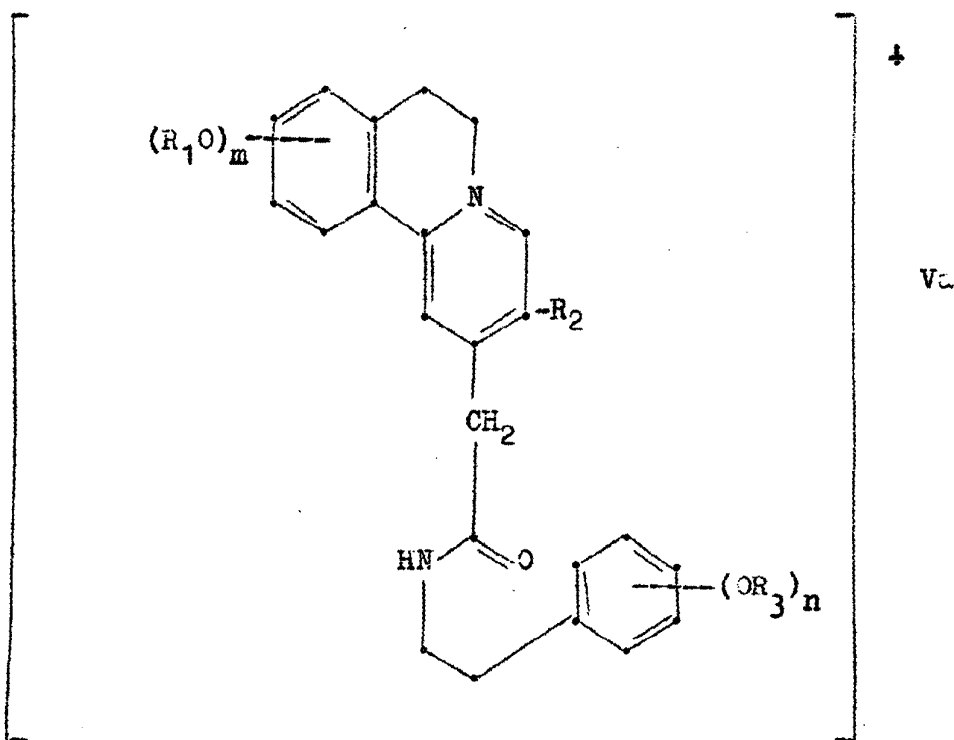


= 5 =

300713

donde R_3 y n tienen el mismo significado que antes.

esta reaccion da un compuesto que tiene un catión de la fórmula

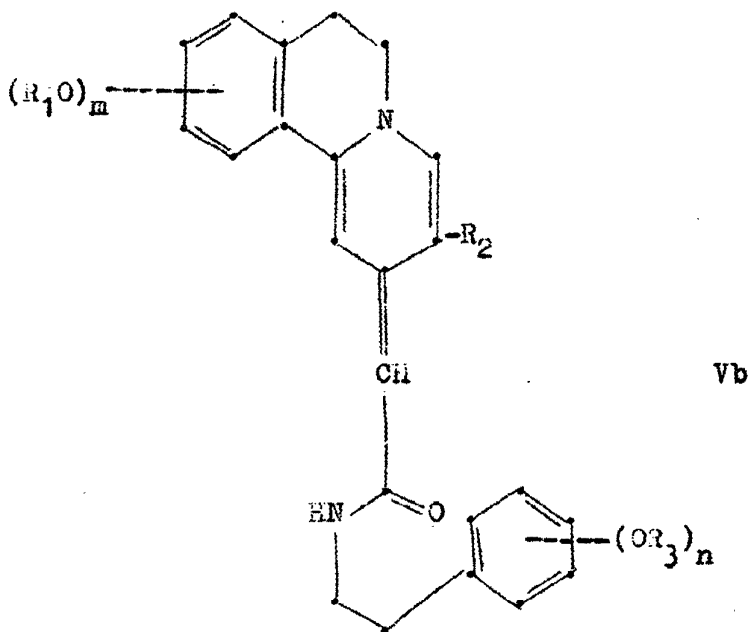


donde R_1 , R_2 , R_3 , m y n tienen el mismo significado que antes.



300713

El compuesto cuaternario provisto de un catión de la fórmula Va es tautómero con la correspondiente libre de la fórmula



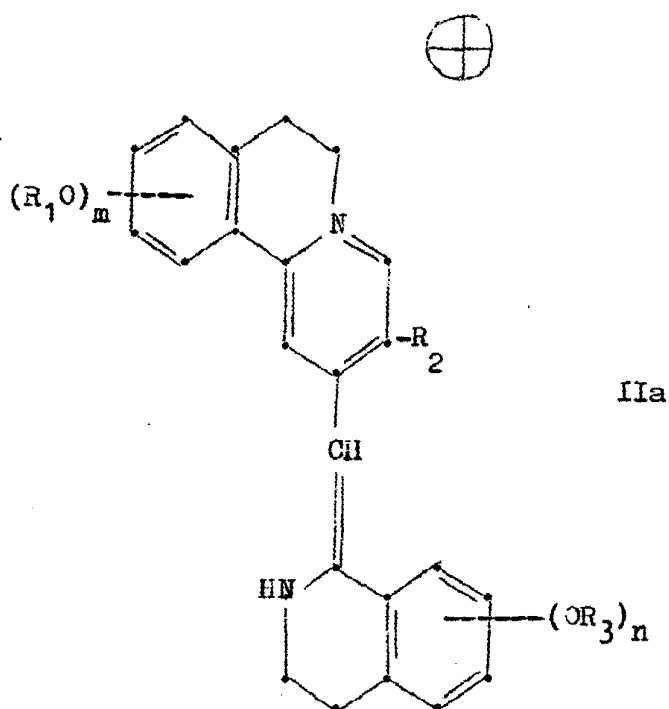
5. donde R_1 , R_2 , R_3 , m y n tienen el mismo significado que antes.



= 7 =

300713

El compuesto provisto de un catión de la fórmula Va puede, a su vez, ser convertido en un compuesto provisto de un catión de la fórmula

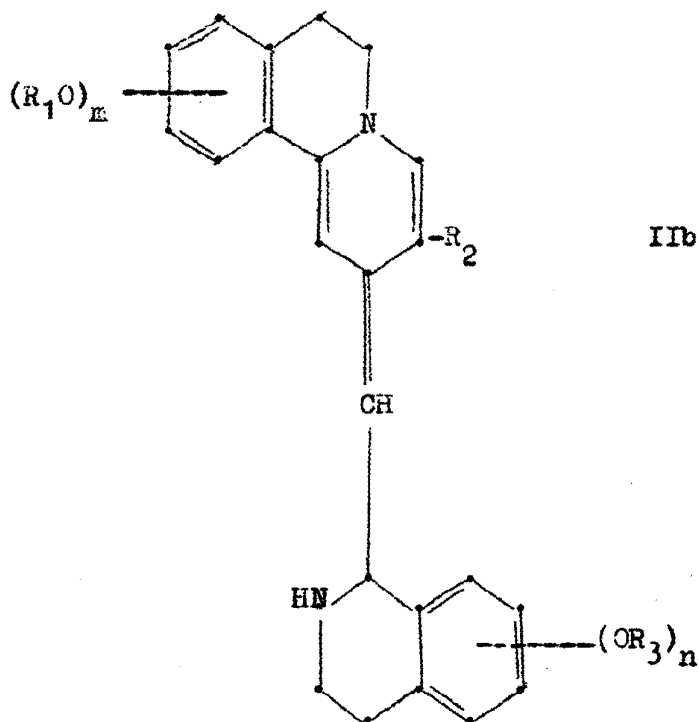


5. donde R_1 , R_2 , R_3 , m y n tienen el mismo significado de antes,

y dicho compuesto provisto de un catión de la fórmula IIa es tautómero con la correspondiente base libre de la fórmula



300713



donde R_1 , R_2 , R_3 , m y n tienen el mismo significado que antes.

5.

La reacción de un compuesto provisto de un catión de la fórmula III con un compuesto de la fórmula IV se efectúa convenientemente en un medio básico. El producto de reacción de la fórmula Va que se obtiene así, puede presentarse en dos formas tautómeras, Va y Vb, según el pH del medio en que esté situado (es decir, a



300713

- pH menor de 7, existe en forma Va; u a pH mayor de 7, existe en forma Vb). Mediante reacción de un compuesto de la fórmula Va con oxiclорuro fosfórico se logra el cierre del anillo y se obtiene un compuesto provisto
5. de un catión de la fórmula IIa. Un compuesto provisto de un catión de la fórmula IIa puede, a su vez, ser convertido en la correspondiente base terciaria tautómera de la fórmula Vb, mediante tratamiento con un medio alcalino (por ejemplo, de pH superior a 7), por ejemplo un hidróxido alcalino como el hidróxido sódico.
- 10.

- Según este invento, un compuesto provisto de un catión de la fórmula IIa o la correspondiente base terciaria de fórmula IIb pueden hidrogenarse en el anillo C para dar el producto final deseado de fórmula I. Esta hidrogenación del anillo C puede efectuarse en una sola etapa, empleando un borohidruro de metal alcalino (de preferencia, borohidruro sódico) como agente reductor. En otra modalidad, la hidrogenación del anillo C puede efectuarse en dos etapas. En la primera etapa, el producto de reacción
15. de fórmula IIa se hidrogena catalíticamente y luego, en la segunda etapa, se le hidrogena con un borohidruro de metal alcalino. En este procedimiento de dos etapas, es preferible
20. usar el platino como catalizador de hidrogenación, y en concepto de borohidruro de metal alcalino es preferible
25. usar borohidruro sódico. Mediante la etapa de hidrogena-



300713

ción catalítica de este procedimiento en dos etapas, se obtiene un producto de hidrogenación idéntico al compuesto metilidénico de material de partida, provisto de un catión de la fórmula IIa en el que la ligadura

5. metilidénica ha sido reducida a la correspondiente ligadura metilénica pero en que no se ha hidrogenado todavía el anillo C. La etapa de reducción mediante borohidruro de metal alcalino da luego por resultado la hidrogenación del anillo C, para dar un compuesto de la fórmula I. De las dos formas
10. tautómeras, es preferible usar como material de partida, tanto para la hidrogenación en una sola etapa como para la hidrogenación en dos etapas, un compuesto provisto de un catión de la fórmula IIa.

15. Los materiales de partida de la fórmula anterior III pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos conocidos 1,4,6,7-tetrahidro mediante oxidación con acetato mercuríco.

20. Los compuestos de la fórmula IV empleados como material de partida pueden prepararse a partir de las correspondientes feniletilaminas conocidas, según métodos conocidos; por ejemplo, véase Ann. Chem. 562, 75-136 (1949).

25. El anión de los compuestos provistos de un catión de cualquiera de las fórmulas IIa, III y Va no es crítico. El anión debe, desde luego, ser uno que no estorbe la secuencia de reacción y que no degrade el catión. Puede derivarse

300713



tanto de ácidos orgánicos como inorgánicos, por ejemplo de haluros de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido acético, ácido oxálico o análogos. Se prefieren en particular los iones de cloruro, bromuro o perclorato. Los

5. compuestos que tienen estos aniones preferidos pueden formarse directamente, mediante las reacciones de este invento, o a partir de compuestos que contengan cationes diferentes, mediante simples reacciones de cambio.

Los compuestos de la fórmula I y los que tienen

10. un catión de cualquiera de las fórmulas IIa, III y Va contienen un átomo básico de nitrógeno en su parte isoquinolí- nica y forman sales de adición de ácido tanto con los ácidos inorgánicos como con los ácidos orgánicos. Siempre que los compuestos provistos de un catión de cualquiera de las fórmu-

15. las IIa, III y Va son nuevos y se hallan dentro de la esfera de este invento, sus sales de adición de ácido se hallan también dentro de la esfera de este invento. Así, dichos compuestos forman sales de adición de ácido con ácidos como los ácidos halohídricos, el ácido perclórico, el ácido

20. sulfúrico, el ácido acético, el ácido pícrico, el ácido oxálico y análogos. De los compuestos útiles como quimiotera- péuticos (compuestos de la fórmula I), se prefieren las sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente. Las sales de adición de ácido preferidas pueden formarse, ya sea

25. directamente, ya sea mediante simples reacciones de cambio con



300713

otras sales de adición de ácido.

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

5. EJEMPLO 1.

3 g de bromuro de 2-metil-3-etil-6,7-dihidro-9,10-dimetoxi-benzo[*a*]quinolizinio se agitan en 30 cc de agua y 45 cc de benceno junto con 1,73 g de isocianato de homoveratrilo (preparado a partir de clorhidrato de homoveratrilamina y fosgeno en clorobenceno hirviente). A la emulsión que así se origina, se inyectan a 5-10°C y agitando 30 cc de solución de hidróxido sódico al 30%. Luego se prosigue la agitación a 20°C y durante 6 horas. A continuación se separa la fase orgánica, se la seca sobre sulfato sódico y se la concentra. El residuo obtenido se trata con ácido clorhídrico metanólico, se vuelve a concentrar hasta sequedad y se disuelve en alcohol/éster acético, con lo que cristaliza la homoveratrilamide del cloruro de 2-carboximetil-3-etil-9,10-dimetoxi-6,7-dihidro-benzo[*a*]quinolizinio, que presenta un punto de descomposición de 241°C aproximadamente. Este compuesto revela en el espectro ultravioleta los máximos siguientes:

233 (espaldón), 268 (espaldón), 283, 368 milimicras. Epsilon. 10^{-3} = 20,2, 13,7, 16,1, 14,0 (en alcohol rectificado).

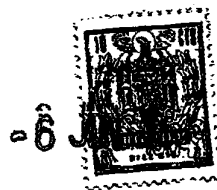
300713



- 2 g de la homoveratrilaamida obtenida antes se disuelven en 40 cc de agua y, después de añadir 10 cc de lejía sódica al 30%, se extrae con 50 cc de acetato de etilo. A continuación se evapora en vacío el acetato de etilo, y el residuo, bien secado, se somete a ebullición en reflujo en 50 cc de benceno con 0,8 cc de oxiclórico fosfórico, durante 90 minutos. Luego se concentra la mezcla reaccional en vacío, hasta sequedad, y se obtiene clorhidrato de cloruro de 2-[(6',7'-dimetoxi-1',2',3',4'-tetrahidro-1'-isoquinolinil)-metiliden]-3-etil-9,10-dimetoxi-6,7-dihidro-benzofuranoquinolizino, con un punto de descomposición de 185°C aproximadamente. Este compuesto manifiesta en el espectro ultravioleta los máximos siguientes: 230 (espaldón), 268 (espaldón), 282, 350 y 474 milimicras. Epsilon. 10^{-3} = 21,7, 15,6, 17,5, 10,3 y 36,3 (en alcohol rectificado). El perclorato correspondiente presenta un punto de fusión de 254°C. La base correspondiente que de él se obtiene por tratamiento con hidróxido sódico, manifiesta los máximos siguientes en el espectro ultravioleta: 265 (espaldón), 304 y 465 milimicras; Epsilon. 10^{-3} = 20,4, 19,5 y 23,9 (en alcohol rectificado).

EJEMPLO 2.

- El cloruro de 2-[(6',7'-dimetoxi-1',2',3',4'-tetrahidro-1'-isoquinolinil)-metiliden]-3-etil-9,10-dimetoxi-6,7-dihidro-benzofuranoquinolizino obtenido en el ejemplo 1 anterior se disuelve en 10 cc de metanol y 10



-6-

- cc de agua. A esta solución se añaden en el curso de 2 hora aproximadamente y en pequeñas porciones 1,1 g de borohidruro sódico y se deja reposar una hora todavía a temperatura ambiente. Luego se elimina el metanol en vacío y se extrae con cloroformo la suspensión acuosa. El residuo de la solución de cloroformo se disuelve en 8 cc de metanol y se mezcla con una solución de 0,79 g de ácido oxálico anhidro en 1,75 cc de metanol. Cristalizan 0,90 g de oxalato ácido de la 2-dehidroisocemetina, de punto de fusión 174-175°C, que cristaliza.

- Se concentran las aguas madres hasta sequedad y se distibuye el residuo entre lejía sódica acuosa y benceno. Después de evaporar el benceno, se disuelve el residuo en metanol y se le transforma en el clorhidrato por medio de ácido clorhídrico metanólico. Mediante adición de éter, se obtienen 0,4 g de diclorhidrato cristalino de 2-dehidroemetina, con punto de fusión 246°C.

EJEMPLO 3.

- El cloruro bruto de 2-[(6',7'-dimetoxi-1',2',3',4'-tetrahidro-1'-isoquinolinil)-metiliden]-3-etil-9,10-dimetoxi-6,7-dihidro-benzo[a]quinolizino obtenido según el ejemplo 1, se disuelve en metanol y se vuelve a concentrar hasta sequedad. El residuo se disuelve en 50 cc de metanol, se trata con 0,8 cc de ácido perclórico al 60% y se calienta brevemente a temperatura de reflujo. Después del



enfriamiento cristaliza el perclorato del compuesto metilidénico. Se obtienen así 1,35 g de punto de fusión 254°C. De las aguas madres pueden obtenerse todavía otros 0,235 g, con punto de fusión 228°C.

5. 0,1 g del perclorato así obtenido se suspende en 3 cc de agua y 0,5 cc de metanol. A esta suspensión se instilan, a 20°C y agitando, 0,3 g de borohidruro sódico en 1,2 cc de agua, en un período de 10 minutos. Al cabo de 10 minutos más, se añaden 4 cc de cloroformo y, al cabo de $\frac{1}{2}$ hora, se separa la fase orgánica. El residuo de la solución clorofórmica está constituido por una mezcla de 2-dehidroemetina y 2-dehidroisometina, que puede separarse tal como se ha descrito antes.
- 10.

EJEMPLO 4.

15. Se cicliza con oxiclورو fosfórico la homoveratralamida de cloruro de 2-carboximetil-3-etil-9,10-dimetoxi-6,7-dihidro-benzo[*a*]quinolizina obtenida según el ejemplo 1. El producto que así se obtiene es disuelto en 10 cc de metanol y 1 cc de ácido clorhídrico 1-n e hidrogenando a presión normal con 0,05 g de óxido de platino. Después de absorber la cantidad teórica de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se concentra el filtrado hasta sequedad. El residuo se recristaliza a partir de metanol/éter. Se obtiene así el clorhidrato del cloruro de 1,2,3,4,5,11b-trisdehidro-emetina, con punto de fusión 176-178°C.
- 20.
- 25.



= 16 =

300713

El compuesto así obtenido puede, mediante reducción con borohidruro sódico, transformarse en una mezcla de 2-dehidro-emetina y 2-dehidro-isoemetina.

EJEMPLO 5.

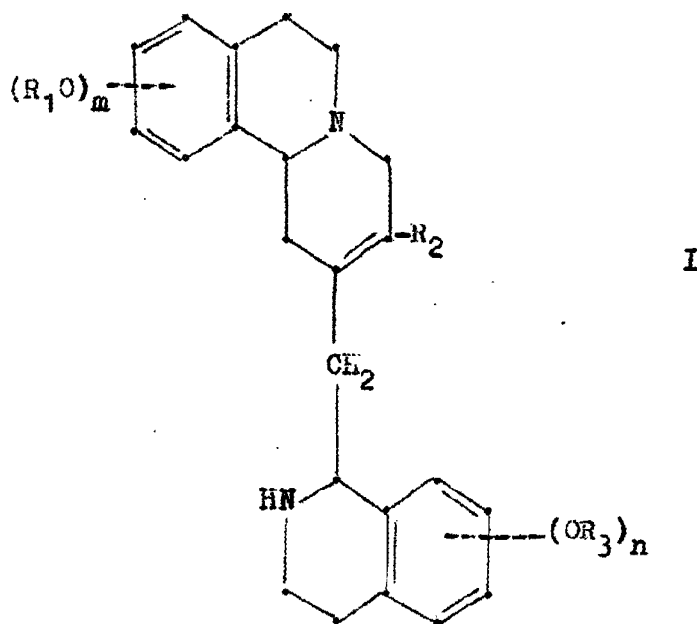
5. Por tratamiento con hidroxido sodico del perclorato de 2-[(6',7'-dimetoxi-1',2',3',4'-tetrahidro-1'-isoquinolinil)-metiliden]-3-etil-9,10-dimetoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizinio obtenido segun el ejemplo 1, se obtiene la base libre, 2-[(6',7'-dimetoxi-1',2',3',4'-tetrahidro-1'-isoquinolinil)-metiliden]-3-etil-9,10-dimetoxi-6,7-dihidro-benzo[a]quinolizina, que muestra en el espectro ultravioleta los máximos siguientes: 256 (espaldón), 304 y 465 milimicras. Epsilon. 10^{-3} = 20,4, 19,5 y 23,9 (en alcohol rectificado).
- 10.



N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 7041/63 del 7 de Junio de 1963:

1. Procedimiento para la preparación de derivados de benzo[*a*]quinolizina de la fórmula
- 5.

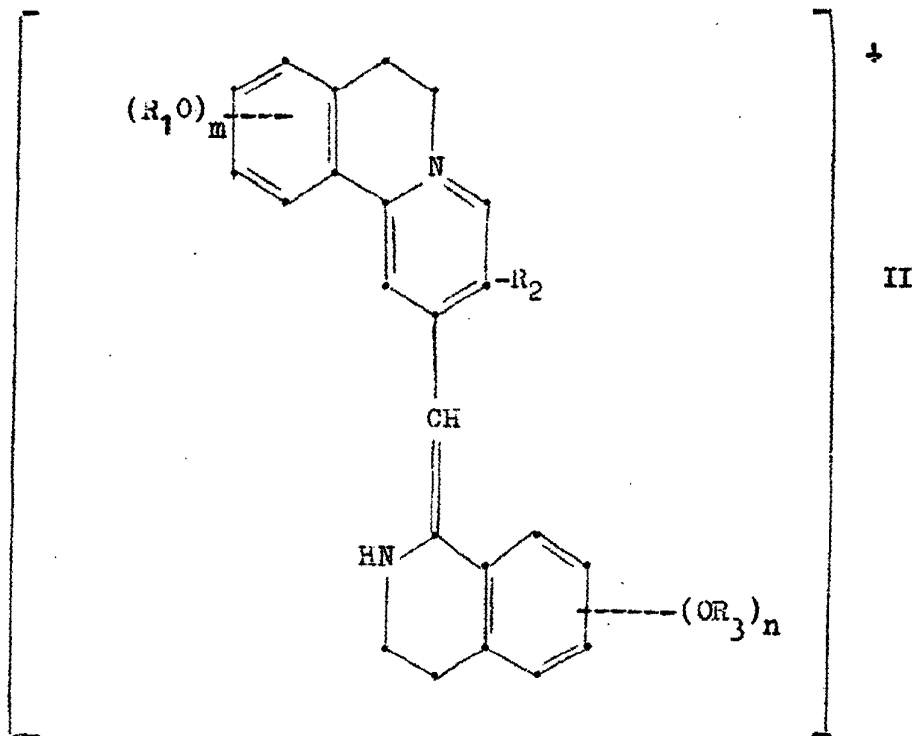




donde \underline{m} y \underline{n} son números enteros por valor de 1 a 4; R_1 , R_2 y R_3 son, individualmente, alquilo inferior; y cuando \underline{m} o \underline{n} es mayor que 1, dos grupos adyacentes R_1O y/o R_3O pueden formar juntos un grupo alquilendioxi inferior,

5.

caracterizado por hidrogenarse un compuesto provisto de un cation de la fórmula



300713

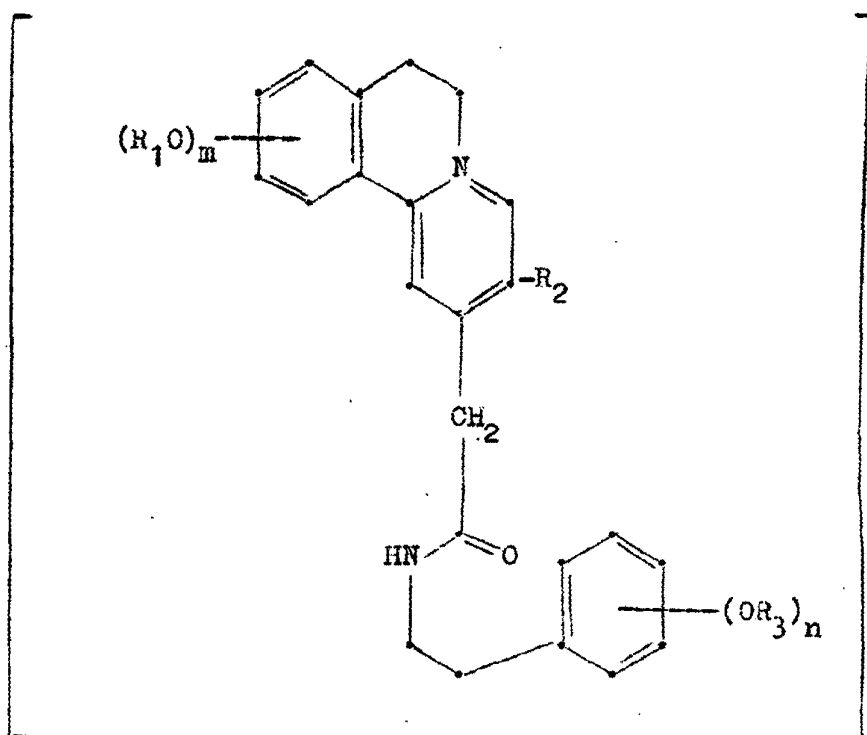


donde R_1 , R_2 , R_3 , m y n tienen el significado expuesto antes,

o una sal de adición de ácido, o la correspondiente base terciaria.

5. 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por utilizarse un material de partida que se produce por ciclización deshidratante, preferentemente por medio de oxiclорuro fosfórico, de un compuesto que contiene un cation de la fórmula

10.



+

V

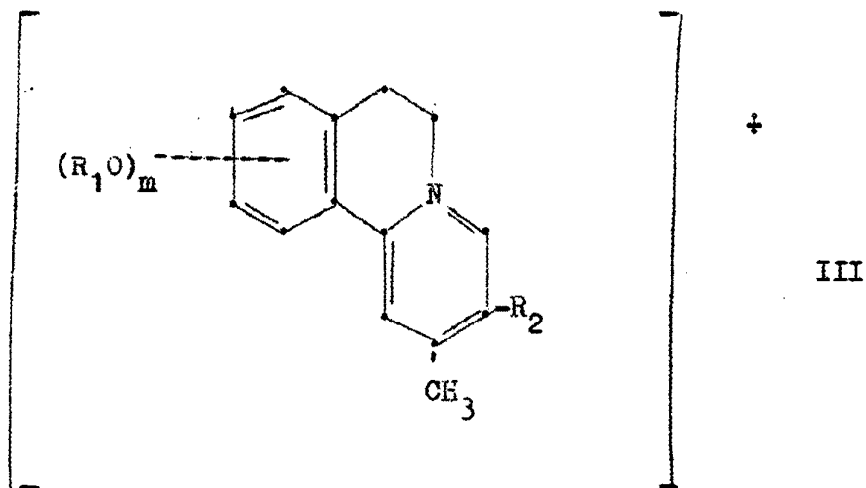


300713

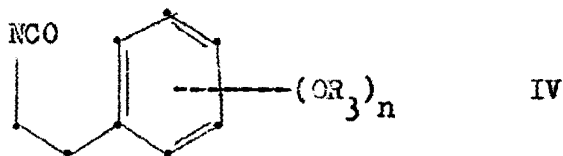
donde R_1 , R_2 , R_3 , m y n tienen el significado expuesto en la reivindicación 1,

obteniéndose este último compuesto, de preferencia, por la reacción de un compuesto provisto de un catión de la fórmula

5.



con un compuesto de la fórmula





300713

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la 2, caracterizado por hidrogenarse una sal de 2-[(6',7'-dimetoxi-1'.2'.3'.4'-tetrahidro-1'-isoquinolil)-metiliden]-3-otil-9,10-dimetoxi-6,7-dihidro-benzo[a]-quinolizinio.
5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizado por efectuarse la hidrogenación en una sola etapa, empleando un borohidruro de metal alcalino, de preferencia borohidruro sódico.
10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizado por efectuarse la hidrogenación en dos etapas, la primera efectuada catalíticamente y la segunda por medio de un borohidruro de metal alcalino, de preferencia por medio de borohidruro sódico.
15. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por usarse platino en concepto de catalizador de hidrogenación.

= 22 =

300713



7. Procedimiento para la preparacion de derivados de benzo[a]quinolizina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 22 hojas, foliadas y escritas a

5. máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 6 de Junio de 1964

p.a.

JAIMÉ ISERN

p. p.