

RAN 4460/42



UL. 1964 302294

302294

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

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS COMPLEJOS CON YODURO DE BISMUTO DE LA 2-DEHIDROEMETINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a compuestos complejos con yoduro de bismuto de 2-(6',7'-dimetoxi-1',2',3',4'-tetrahidro-1'-isoquinolil-metil)-3-etil-9,10-dimetoxi-1,4,6,7-tetrahidro-11bH-benzo[a]quinolizina, que se designa por brevedad 5. como 2-dehidroemetina, y a un procedimiento para su preparación. La designación de 2-dehidroemetina, tal como aquí se



302294

usa, comprende el respectivo compuesto racémico y asimismo los antípodas ópticos, en particular la (-)-2-dehidroemetina.

El procedimiento de acuerdo con este invento se caracteriza por hacerse reaccionar la 2-dehidroemetina, o una sal
5. suya de adición de ácido, con una sal compleja de yoduro de bismuto. De esta manera se obtiene un compuesto con una composición que corresponde o se aproxima a la fórmula empírica $C_{29}H_{38}O_4N_2 \cdot BiI_3 \cdot 2HI$.

En concepto de sal compleja de yoduro de bismuto se
10. usa en especial una que contiene el anión $[BiI_4]^-$. Se usa con preferencia un yoduro de bismuto alcalinometálica, tal como el yoduro de bismuto potásico o el yoduro de bismuto amónico.

Como sal de adición de ácido se usa preferentemente una sal de un ácido débil, por ejemplo una sal de un ácido
15. carboxílico alifático, como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido tartárico, el ácido oxálico, el ácido láctico o análogos.

La sal de adición de ácido del ácido yodhídrico es especialmente útil como sal de ácido inorgánico. Puede
20. usarse igualmente el diclorhidrato de la 2-dehidroemetina, o sea una sal de un ácido fuerte; pero esto tiene la desventaja de que el producto final contiene entonces impurezas aniónicas indeseadas (iones de cloruro).

Se ha comprobado que es particularmente conveniente
25. hacer reaccionar con la sal compleja de yoduro de bismuto el acetato de la 2-dehidroemetina, lo cual puede realizarse



302294

Si se usa como sal compleja de yoduro de bismuto un yoduro de bismuto alcalinometálico, este puede, si se quiere, ser también preparado in situ a partir de óxido de bismuto (Bi_2O_3) y un yoduro alcalinometálico.

5. Los compuestos complejos obtenidos por el procedimiento de este invento constituyen destacados agentes quimioterapéuticos para combatir la disentería amibiana y la bilharziosis. Pueden por lo tanto hallar empleo como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos. A diferencia
10. de la propia 2-dehidroemetina, que a causa de la aparición de efectos secundarios indeseados resulta inapropiada para la administración oral, los compuestos complejos preparados según el procedimiento de este invento pueden utilizarse particularmente para la administración oral. Sumamente ventajosa se ha
15. demostrado la administración en cápsulas resistentes a los jugos gástricos.

EJEMPLO 1.

- Se suspendieron en 160 cc de agua 25,0 g de diclorhidrato racémico de 2-dehidroemetina (contenido de humedad, 2,3%) y 40 g de hielo. Después de añadir 11 cc de solución de hidróxido sódico al 30%, se extrajo con cloroformo por 3 veces la mezcla reaccional. El residuo obtenido después de la evaporación de los extractos cloroformicos combinados se
20. disolvió en 125 cc de ácido acético glacial. A esta solución se añadió luego rápidamente, a 25°, una solución de 103 cc de solución saturada de yoduro potásico, 10,3 g de óxido III
- 25.



de bismuto y 255 cc de ácido acético glacial y se prosiguió la agitación durante una hora todavía. Se formó un precipitado rojo-anaranjado, que fue separado por filtración, lavado varias veces con agua y secado en vacío a 45°. La masa así

5. obtenida se agitó una vez más con una solución de 50 cc de etanol en 50 cc de agua. Después de secar en vacío (12 mm de Hg) a 45°, se obtuvieron 51,6 g de un polvo rojo-anaranjado de la composición siguiente: $C_{29}H_{38}O_4N_2 \cdot 2HI \cdot 1,16 BiI_3$.

10. EJEMPLO 2.

La base obtenida a partir de 100 g de diclorhidrato racémico de 2-dehidroemetina se disolvió en 600 cc de ácido acético glacial, y a unos 40°C y agitando, se la trató con 900 cc de una solución de yoduro de bismuto potásico, obtenida

15. disolviendo 10 g de óxido de bismuto en 100 cc de una solución acuosa de yoduro potásico saturada a temperatura ambiente, diluyendo esta solución con 250 cc de ácido acético glacial y filtrando. Después de la adición de la solución de yoduro de bismuto potásico, se agitó todavía durante una hora más o
20. menos y luego se filtró. El residuo, de color bermellón, que quedó en el filtro se lavó seguidamente por porciones con 300 cc de agua y luego se secó a 50° en el secador de vacío. Se obtuvieron 223 g de substancia.

25. Para homogeneizar el producto, se hizo con él una pasta agitándolo durante una hora a 40° junto con 500 cc de etanol



301214

acuoso al 50%. Luego se filtró y se secó a 50°, en un secador de vacío, hasta constancia de peso. Se obtuvieron así 178 g del compuesto complejo de color bermellón y composición $C_{29}H_{38}O_4N_2 \cdot 2HI \cdot 0,85BiI_3$.

5.

EJEMPLO 3.

La base obtenida a partir de 1 g de dibromhidrato de (-)-2-dehidroemetina se disolvió en 5,2 cc de ácido acético glacial y se trató, a unos 40° y agitando, con 7,8 cc de solución de yoduro de bismuto potásico, que se había preparado de la manera expuesta en el ejemplo 2. Se prosiguió la agitación durante 1 hora y el precipitado resultante, de color rojo-anaranjado, fue separado por filtración y lavado con agua. El polvo obtenido al secar fue agitado durante 1 hora a 40°, junto con 4,3 cc de una mezcla de agua y etanol (3:1), y luego se filtró y secó la pasta resultante. Se obtuvieron alrededor de 0,9 g de un polvo rojo-anaranjado, que contenía (-)-2-dehidroemetina, BiI_3 y HI en proporción de 1:1,41:1,05.

10.
15.
20.

EJEMPLO 4.

Con el complejo obtenido según el ejemplo 1 como material activo, se prepararon cápsulas de gelatina resistentes

25.

21 JUL 1964

302294

a los jugos gástricos. Cada cápsulas contenía:

	Material activo	51,52 mg
	Talco	123,47 mg
5.		<hr/>
		175,00 mg
	Laca	15,00 mg
		<hr/>
		190,00 mg
		<hr/> <hr/>



302294

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 N° 9118/63 del 22 de julio de 1963.

5. 1. Procedimiento para preparar compuestos complejos con yoduro de bismuto de la 2-dehidroemetina, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar 2-dehidroemetina racémica u ópticamente activa, o una sal de adición de ácido de ella, con una sal compleja de yoduro de bismuto, preferentemente con una sal compleja que contenga el anión $\left[\text{BiI}_4 \right]$.
10. 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por emplearse, en concepto de sal de adición de ácido, una sal de un ácido débil.
15. 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado por emplearse sal de adición de ácido del ácido acético.
20. 4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por ponerse en ácido acético la 2-dehidroemetina en forma de la base libre y añadirse la sal compleja de yoduro de bismuto.



302294

5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por emplearse, en concepto de sal compleja de yoduro de bismuto, un yoduro de bismuto alcalino.

5. 6. Procedimiento para preparar compuestos complejos con yoduro de bismuto de la 2-dehidroemetina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 8 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 21 de julio de 1964.

p. a.

JAIME ISERN

p. Pr. 