

26 JUL 1965

310665

P.- 28.853

Case A 256

Rehecha I



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

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

formulada el 17 de Marzo de 1965, con el número 310.665

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica,  
establecida en 183-193 Euston Road, Londres, Inglaterra, por:

"UN METODO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS, Y EN PARTICULAR, DE

HOMOVERATRILAMIDAS"

---

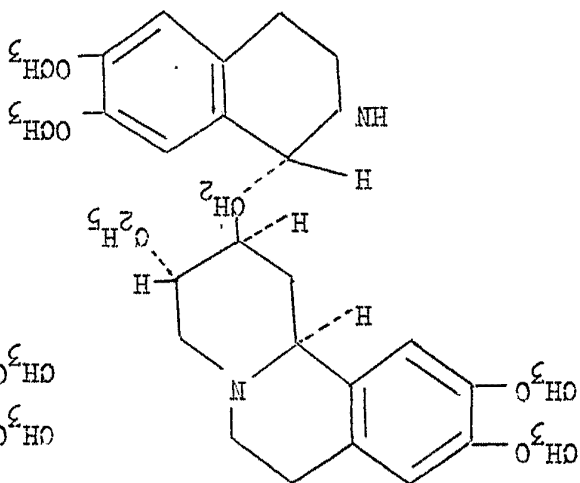
Esta invención se refiere a la preparación de amidas, y  
en particular a la preparación de homoveratrilamidas.

La conversión de un derivado de una benzo(a)=quinolizina  
sustituída de la fórmula general (Ia) o (Ib), que tiene un gru-  
5 po reactivo sustituido por X, en la correspondiente homovera-  
trilamida de fórmula (IIa) o (IIb), es una etapa importante en  
la síntesis de la emetina (IIIa) o la 2-dehidroemetina (IIIb),  
u homólogos de las mismas. Tanto la emetina como la 2-dehidroe-  
metina son drogas utilizadas en el tratamiento de la amebia-

10 sis.

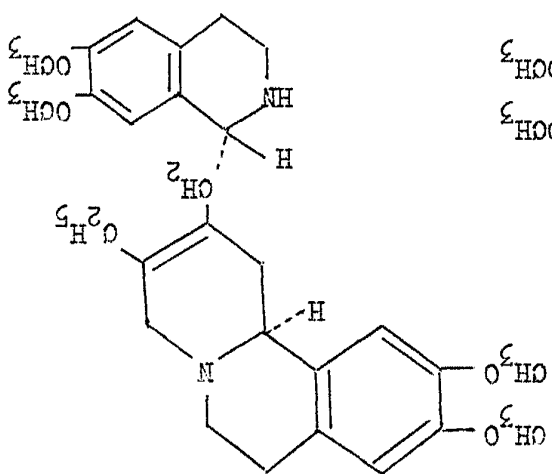
30

(IIia)



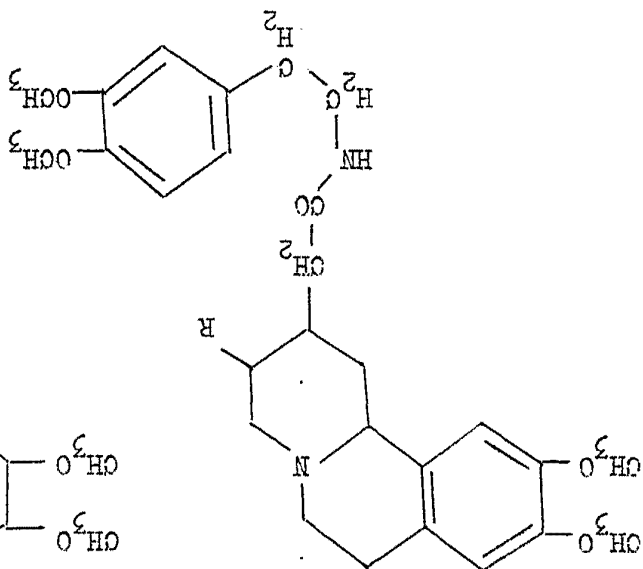
25

(IIII)



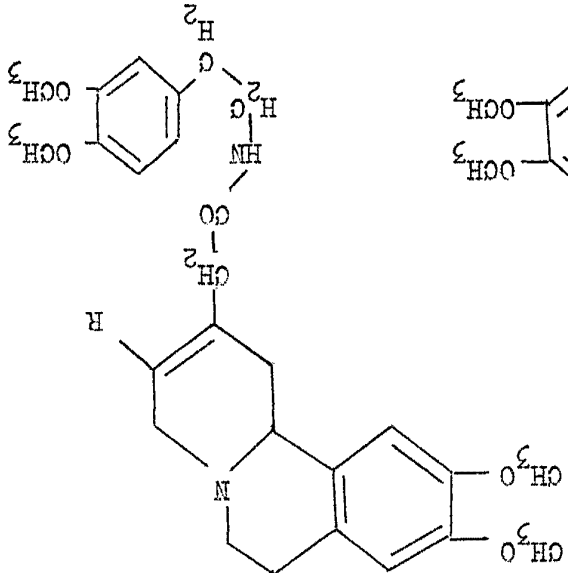
20

(IIa)



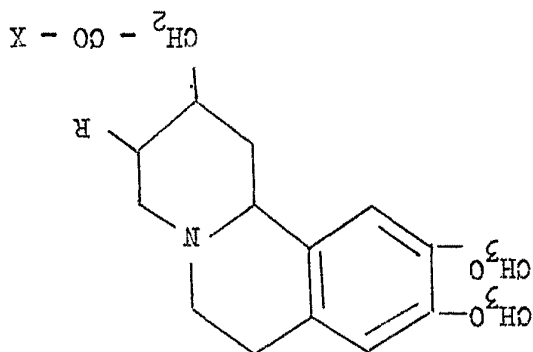
15

(IIB)



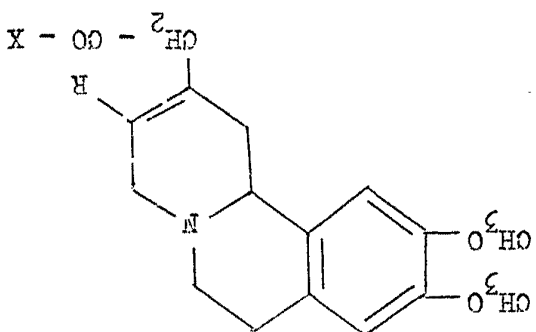
10

(Ia)



5

(Ib)



310665



310665



En estas fórmulas y en las siguientes, R es un grupo alcoholilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Hasta ahora, la conversión eficaz de los compuestos (Ia) y (Ib) en las homoveratrílamidas (IIa) y (IIb), ha requerido que el grupo reactivo X fuese un cloruro o un hidróxido. Una condensación directa de los ésteres etílicos, (Ia; X = OEt) y (Ib; X = OEt), que se pueden conseguir por medio de los procedimientos descritos en la memoria descriptiva de la solicitud en tramitación N<sup>o</sup> 39935/59 y de la solicitud N<sup>o</sup> 11809/64 de igual fecha, con la homoveratrílamina, no ha producido hasta ahora los productos deseados con un rendimiento satisfactorio.

Se ha encontrado ahora que la condensación de un éster de alcoholilo inferior de un compuesto que corresponda a las fórmulas (Ia) o (Ib), y en particular la del éster etílico (X = OEt), con la homoveratrílamina para formar un compuesto de la fórmula (IIa) o (IIb), puede catalizarse de un modo ventajoso por medio del uso de un catalizador bifuncional, y con ello puede obtenerse la amida deseada con un rendimiento sustancialmente superior al rendimiento sin tal catalizador. Los catalizadores bifuncionales adecuados son compuestos orgánicos que tienen en la molécula tanto un grupo débilmente básico como un grupo débilmente ácido en estrecha proximidad.

Se ha encontrado que los catalizadores bifuncionales que son compuestos heterocíclicos aromáticos que tienen en una de sus formas tautómeras un grupo hidroxilo sustituido en un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en el anillo, son particularmente ventajosos. Ejemplos de tales catalizadores son la 2-hidroxipiridina (2-piridona), la 2-hidroxiquinolona (2-quinolona), la 2-hidroxí-4,6-dimetilpirimidina (4,6-dimetil-2-pirimidona), la 4-hidroxí-2-metilpirimidina (2-metil-2-pirimidona),

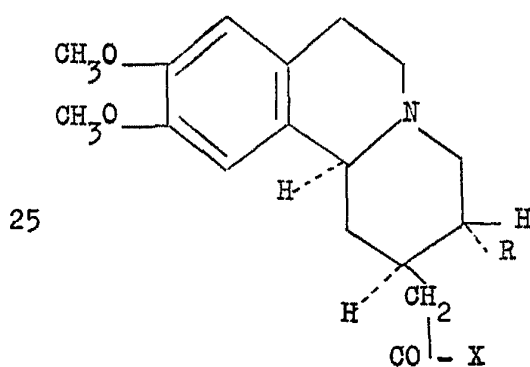


3,6-dihidroxi-piridazina (hidrazida maleica), 5-hidroxi-3-metil-pirazol (3-metil-5-pirazolona), y la 2,4,6-trihidroxi-1,3,5-triazina (ácido cianúrico).

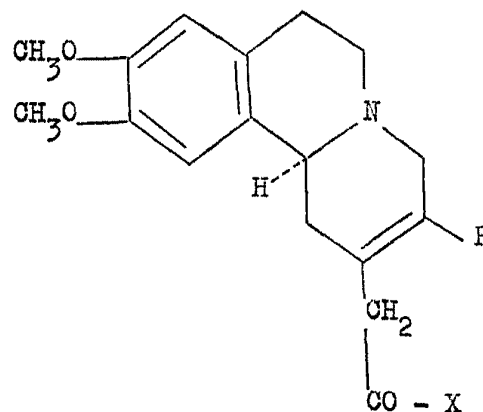
Quando se emplean en el presente método las apropiadas 5 formas estereoisómeras ópticamente activas de los ésteres (Ia) y (Ib), no tiene lugar ninguna racemización o inversión de configuración, y las homoveratrilamidas resultantes (IIa) y (IIb) son adecuadas para su posterior transformación en la (-)-eme-  
10 tina o (-)-2-dehidroemetina ópticamente activas, respectivamente, o en homólogos de las mismas, de la composición estereoquímica que se muestra en las fórmulas (IIIa) y (IIIb), que son los únicos isómeros que tienen una alta actividad amebicida.

Pueden utilizarse, por ejemplo, como material de partida, los (-)-enantiómeros ópticamente activos realmente representa-  
15 dos por las fórmulas (IVa) o (IVb), y una condensación según el método de la presente invención produce el enantiómero ópticamente activo realmente representado por las fórmulas (Va) o (Vb).

20



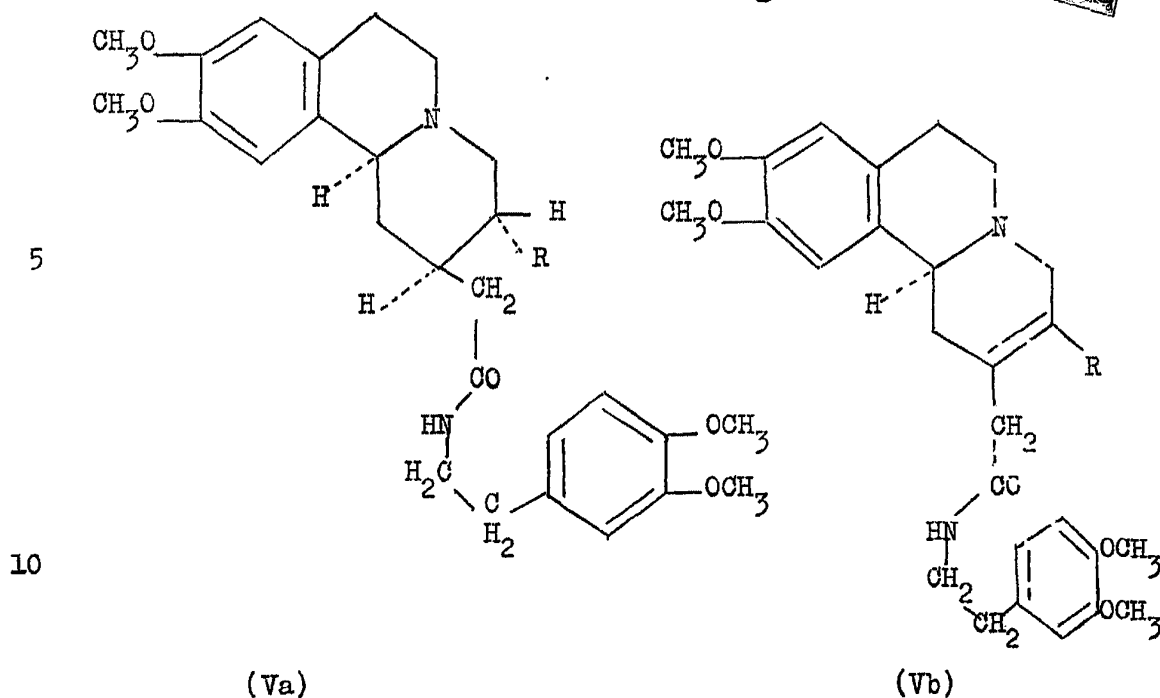
(IVa)



(IVb)

30

310865



La condensación puede llevarse a cabo ventajosamente a tem-  
 15 peraturas elevadas, preferiblemente entre 140°C y 170°C, bajo  
 una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno, y el producto  
 puede separarse o cristalizarse subsiguientemente.

Las homoveratrilamidas ópticamente activas o racémicas pro-  
 ducidas según el método de la presente invención, pueden después  
 20 ciclarse convenientemente a la O-metilpsicotrina o la 2-dehi-  
 dro-O-metilpsicotrina, y reducirse a la correspondiente emetina  
 ó 2-dehidro-emetina, por ejemplo por el método descrito en las  
 memorias descriptivas de las patentes británicas 798.847 y  
 895.910.

25 Por lo tanto, según la presente invención se provee un mé-  
 todo para la producción de una homoveratrilamida de ácido 3-al-  
 cohilo inferior-1,2,3,4,6,7-hexahidro-9,10-dimetoxi-11bH-ben-  
 zo(a) quinolizina-2-acético, de la fórmula (IIa), o una homove-  
 ratrilamida del ácido 3-alcohilo inferior-1,4,6,7-tetrahidro-  
 30 9,10-dimetoxi-11bH-benzo(a)quinolizina-2-acético, de fórmula



(IIb), en el que un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), respectivamente, donde X es un grupo alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, se condensa con homoveratrilamina en presencia de un catalizador bifuncional, como se ha descrito anteriormente.

En un aspecto particular, se provee un método, en el que un enantiómero ópticamente activo del éster realmente representado por la fórmula (IVa) o (IVb), donde X es el grupo alcoxi antes citado, se condensa con homoveratrilamina en presencia del catalizador bifuncional para formar el correspondiente enantiómero ópticamente activo de la amida, de fórmula (Va) o (Vb), respectivamente.

En los siguientes ejemplos, los ejemplos 1, 2 y 6 ilustran el procedimiento sin catalizador, y los ejemplos 3 a 5 y 7 a 19, el procedimiento según la invención.

#### EJEMPLO 1

Se calentaron conjuntamente (-)-2-etoxicarbonilmetil-3-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-9,10-dimetoxi-11bH-benzo a quinolizina (IVa; R = Et; X = OEt) (1 g.) y homoveratrilamina (1,2 g.), bajo nitrógeno, durante 3 horas en un baño a 190°C. La goma enfriada se calentó con agua (30 ml.) a aproximadamente 70°C, y la suspensión de cristales resultantes se enfrió y se filtró, dando 1,09 g. de una mezcla, de punto de fusión 130-156°C, del material de partida con la homoveratrilamida (Va; R = Et). Se hirvió esta mezcla con dietiléter (25 ml.), se enfrió y se filtró, produciendo 0,60 g. (44%) de homoveratrilamida del ácido (-)-3-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-9,10-dimetoxi-11bH-benzo(a) quinolizina-2-acético, de punto de fusión 168-171°C (Va; R = Et). La evaporación del filtrado de éter y la cristalización del residuo en petróleo (punto de ebullición, 60-80°C) dieron 0,41 g.

310865



del éster recuperado, de punto de fusión 89-90°C.

#### EJEMPLO 2

Cuando se calentaron las cantidades de reactivos utilizadas en el Ejemplo 1 en un baño a 225°C durante 2½ horas, la homoveratrila-  
5 mada que resultó (0,87 g., 63%), de p. de f. 167-170°C, estaba un poco decolorada por impurezas.

#### EJEMPLO 3

Se calentó, bajo nitrógeno, una mezcla de (-)-2-etoxicarbonilmetil-3-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-9,10-dimetoxi-11bH-benzo a quinolizina (IVa; R = Et; X = OEt) (2,5 g.), homoveratrila-  
10 mina (3,0 g.) y 2-hidroxipiridina (0,5 g.), durante 5 horas en un baño a 160°C. La goma enfriada se calentó con agua (60 ml.) hasta aprox. 70°C, y la suspensión resultante de agujas incoloras se enfrió, se agitó con dietil-éter (20 ml.) y se filtró,  
15 dando 2,89 g. (84%), de homoveratrila- mada del ácido (-)-3-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-9,10-dimetoxi-11bH-benzo(a)quinolizina-2-acético pura (Va; R = Et), de punto de fusión 170-172°C. Además se recuperó el 9% del éster.

#### EJEMPLO 4

Se calentó, bajo nitrógeno, una mezcla de (-)-2-etoxicarbonilmetil-3-etil-1,4,6,7-tetrahidro-9,10-dimetoxi-11bH-benzo a quinolizina (IVb; R = Et; X = OEt) (160 g.), homoveratrila-  
20 mina (1,99 g.) y 2-hidroxipiridina (0,33 g.), durante 5 horas en un baño a 165°C. Se sembró la goma enfriada y se agitó con agua  
25 (20 ml.) y dietil-éter (10 ml.), y la suspensión resultante de agujas incoloras se dejó reposar durante toda la noche y se filtró, dando 1,685 g. (77%), de homoveratrila- mada del ácido (-)-3-etil-1,4,6,7-tetrahidro-9,10-dimetoxi-11bH-benzo (a) quinolizina-2-acético (Vb; R = Et), de punto de fusión 157-159°C,  
30 y a  $\frac{25}{D}$  - 185° (c = 1 en MeOH).

EJEMPLO 5

La reacción de la 2-etoxicarbonilmetil-3-etil-1,4,6,7-tetrahidro-9,10-dimetoxi-11bH-benzo (a) quinolizina racémica (Ib; X = OEt; R = Et) con homoveratrilamina en presencia de 5 2-hidroxipirina, en la forma descrita para el enantiómero (-) del ejemplo 4, dió la homoveratrilamida del ácido 3-etil-1,4,6,7-tetrahidro-9,10-dimetoxi-11bH-benzo(a)quinolizina-2-acético (IIb; R = Et), de punto de fusión 151-152°C, con un rendimiento del 76%.

10 EJEMPLO 6

Se calentaron conjuntamente (-)-2-etoxicarbonilmetil-3-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-9,10-dimetoxi-11bH-benzo(a)quinolizina (IVa; R = Et; X = OEt) (0,50 g.) y homoveratrilamina (0,60 g., 2,4 moles), bajo nitrógeno, durante 5 horas en un 15 baño a 169°C. El producto enfriado de la reacción se agitó con agua (8 ml.) y éter (3 ml.), y se dejó aparte la mezcla durante varias horas para dar 0,015 g. (2,2%), de homoveratrilamida del ácido (-)-3-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-9,10-dimetoxi-11bH-benzo(a)quinolizina-2-acético (Va; R = Et), de punto de fusión 20 171-173°C y  $\frac{24}{D} - 19^{\circ}$  ( $c = 1$  en EtOH).

Quando se repitió el procedimiento del Ejemplo 6, pero en presencia de tres cuartas partes de una proporción molecular de uno de los siguientes catalizadores, los rendimientos en homoveratrilamida (Va; R = Et), fueron como sigue:

25

30



	<u>Catalizador</u>	<u>Rendimiento %</u>
	<u>Ejemplo 7</u> 2-hidroxipiridina	87
	<u>Ejemplo 8</u> 2-hidroxi-4,6-dimetilpirimidina	83
	<u>Ejemplo 9</u> 4-hidroxi-2-metilpirimidina	66
5	<u>Ejemplo 10</u> 5-hidroxi-3-metilpirazol	79
	<u>Ejemplo 11</u> 2,6-dihidroxipiridazina	63
	<u>Ejemplo 12</u> 2-hidroxiquinoleína	43
	<u>Ejemplo 13</u> 2,4,6-trihidroxi-1,3,5-triazina	26
.....		
10	<u>Ejemplo 14</u> 1,2,4-triazol	44
	<u>Ejemplo 15</u> imidazol	12
	<u>Ejemplo 16</u> 3,5-dimetilpirazol	12
	<u>Ejemplo 17</u> 8-hidroxiquinoleína	11
	<u>Ejemplo 18</u> succinimida	20
15	<u>EJEMPLO 19</u>	

Cuando se calentó 2-etoxicarbonilmetil-1,4,6,7-tetrahidro-9,10-dimetoxi-3-metil-11bH-benzo (a) quinolizina (Ib; X = OEt; R = Me) racémica con homoveratrilamida en presencia de 2-hidroxipiridina de la forma del Ejemplo 1, se obtuvo un rendimiento del 75% de homoveratrilamida del ácido 1,4,6,7-tetrahidro-9,10-dimetoxi-3-metil-11bH-benzo(a)quinolizina-2-acético (IIb; R = Me), de punto de fusión 139-140°C.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 20 de Marzo de 1964 bajo el número 11808/64, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

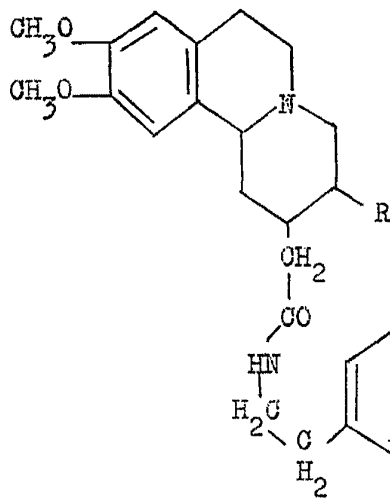


- N O T A -

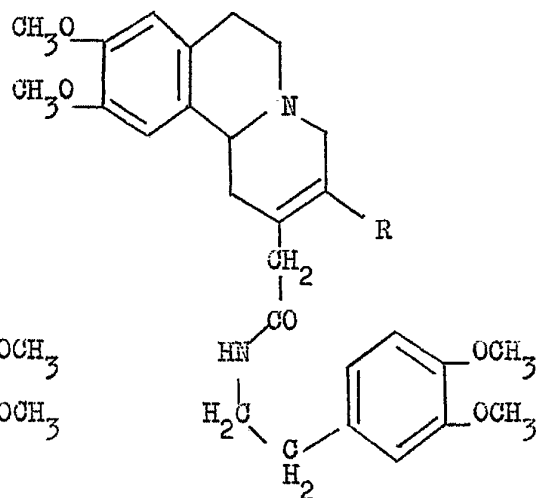
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan  
 5 para que sean objeto de esta Patente de Invención en España,  
 por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un método para la producción de un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb)

10



15



20

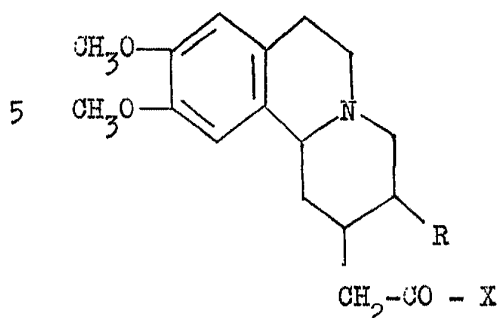
(IIa)

(IIb)

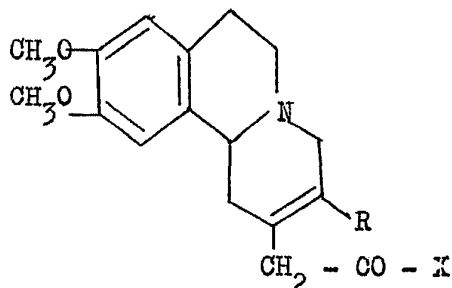
en el que se condensa un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) respectivamente

25

310665



(Ia)



(Ib)

10

con homoveratrilamina en presencia de un catalizador bifuncio-  
 nal, como se ha definido en la memoria, donde R es un grupo  
 alcoholo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y X es  
 un grupo alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbo-  
 15 no.

20

2.- Un método según la reivindicación 1, en el que el ca-  
 talizador bifuncional es un compuesto heterocíclico aromático  
 que tiene en una de sus posibles formas tautómeras un grupo  
 hidroxil sustituido en un átomo de carbono adyacente en el ani-  
 llo a un átomo de nitrógeno.

3.- Un método según la reivindicación 2, en el que el com-  
 puesto heterocíclico es 2-hidroxi piridina(2-piridona).

25

4.- Un método según la reivindicación 2, en el que el  
 compuesto heterocíclico es 2-hidroxi-4,6-dimetil-pirimidina  
 (4,6-dimetil-2-pirimidona).

5.- Un método según la reivindicación 2, en el que el com-  
 puesto heterocíclico es 5-hidroxi-3-metilpirazol (3-metil-5-  
 pirazolona).

30

6.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones  
 precedentes en el que la condensación se lleva a cabo a tem-

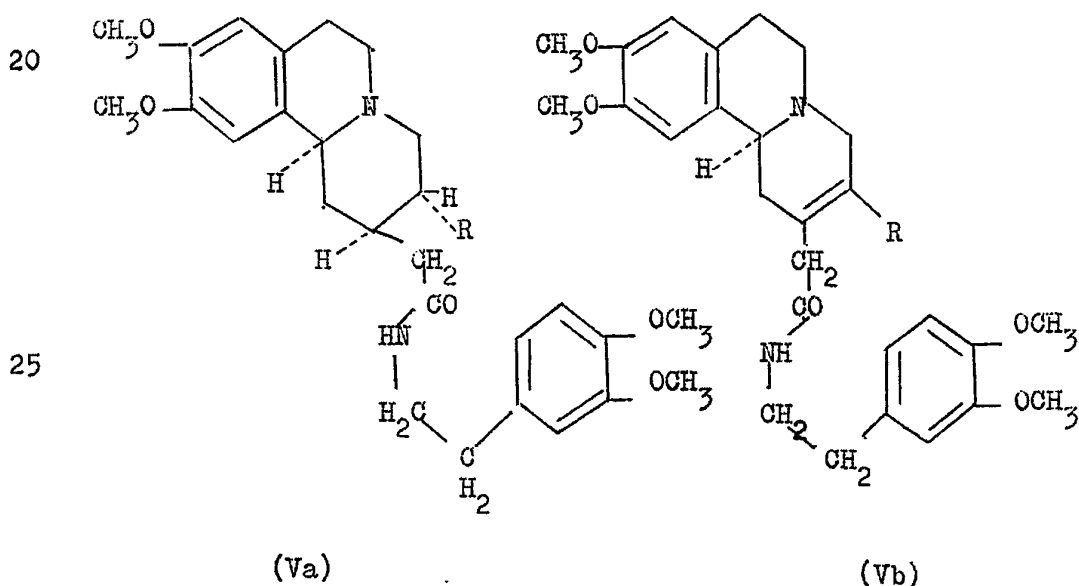


peraturas elevadas, preferiblemente entre 140°C y 170°C.

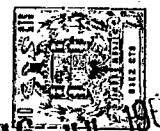
7.- Un método para la producción de homoveratrilamida de ácido 3-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-9,10-dimetoxi-11bH-benzo(a)quinolizina-2-acético u homoveratrilamida de ácido 3-etil-1,4,6,7-tetrahidro-9,10-dimetoxi-11bH-benzo(a)-quinolizina-2-acético según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que como material de partida se utiliza una 2-inferior alcoxycarbonilmetil-3-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-9,10-dimetoxi-11bH-benzo(a)-quinolizina o una 2-inferior alcoxycarbonilmetil-3-etil-1,4,6,7-tetrahidro-9,10-dimetoxi-11bH-benzo(a)-quinolizina, respectivamente.

8.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el grupo alcoxi inferior es un grupo etoxi.

9.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para la producción del enantiómero ópticamente activo realmente representado por la fórmula (Va) o (Vb)

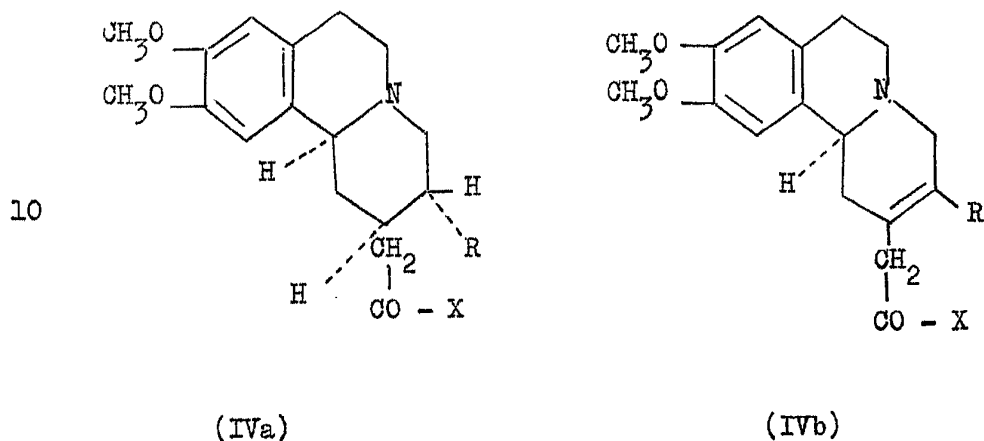


30



en el que se utiliza el enantiómero ópticamente activo del correspondiente material de partida, representado realmente por las fórmulas (IVa) o (IVb), siendo R y X como se define en la reivindicación 1.

5



15

10.- Un método para la producción de homoveratrilaamida de ácido 1,4,6,7-tetrahidro-9,10-dimetoxi-3-metil-11bH-benzo(a) quinolizina-2-acético según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que se utiliza como material de partida una 2-inferior alcoxicarbonilmetil-1,4,6,7-tetrahidro-9,10-dimetoxi-3-metil-11bH-benzo(a) quinolizina.

20 11.- Un método para la preparación de amidas, y en particular, de homoveratrilaamidas.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

30

310865

26



Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina  
por una sola cara.

Madrid,

26 JUL 1965

P.A.

*Arce*