

324282



324282

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE RACEMATOS UNITARIOS DE LA 2-HIDROXI-2-ETIL-1,2,3,4,6,7-HEXAHIDRO-11bH-BENZO[a]QUINOLIZINA", a favor de la firma alemana E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliada en DARMSTADT (Alemania).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a la preparación de racematos unitarios de la 2-hidroxi-2-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]quinolizina (I).

- El compuesto I puede prepararse en forma de una
5. mezcla de los dos racematos posibles mediante reacción de 2-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]quinolizina (II) con etil-litio o bien haluros etilmagnésicos. La separación de estos racematos puede efectuarse en la forma en la que se



= 2 =

324282

obtiene primero el clorhidrato del racemato difícilmente soluble ("racemato A") y de las aguas madres del mismo el bromhidrato del racemato fácilmente soluble ("racemato B").

5. Ahora se ha hallado, que el racemato B se caracteriza por una actividad neuroléptica especialmente buena, que es unas 6 veces más fuerte que la del racemato A. Además, ambos racematos poseen aproximadamente la misma toxicidad.

10. Últimamente se ha mostrado que el método de preparación indicado para el bromhidrato del racemato B no satisface totalmente en grandes índices. El racemato B puro fue obtenible de esta forma solamente con ayuda de una purificación adicional cromatográfica. Los ensayos dieron mal resultado para obtener en forma sencilla el racemato B puro sobre el sulfato, el metansulfonato, el etansulfonato, el salicilato, el oxalato, el succinato, el glutarato, el fumarato, el maleato, el benzoato, el tartrato o el picrato.

20. Ahora se ha hallado que de manera sorprendente se puede separar con facilidad de la mezcla base bruta asimismo el racemato B en gran escala y en forma pura, tratando la mezcla de base bruta -que se obtiene mediante reacción de II con etil-litio- con un exceso de ácido malónico y la mezcla obtenida se disuelve en un disolvente adecuado, después de lo cual, tras un corto tiempo, se separa por cristalización el hidromalonato del racemato B. De las aguas madres puede



324282

- 3 -

obtenerse, en forma amorfa, el ácido malonato del racemato A menos activo. Las sales obtenidas se dejan transformar en forma usual en las bases libres y éstas en sales de amonio cuaternarias o en otras sales de adición de ácido tolerables

5. fisiológicamente.

El objeto de la invención es por consiguiente un procedimiento para la preparación de racematos unitarios de la 2-hidroxi-2-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]quino-

10. lizina, caracterizado porque una mezcla base bruta de ambos racematos de estos compuestos se trata con ácido malónico, se separan los malonatos ácidos obtenidos a base de su solubilidad diferente y porque los malonatos ácidos así obtenidos se transforman eventualmente en las bases libres y éstas, mediante tratamiento con ácidos, en sus sales de adición de
15. ácido tolerables fisiológicamente o, mediante tratamiento con agentes de alquilación, que contienen de 1 a 8 átomos de carbono, en sus sales de amonio cuaternarias.

- La mezcla de bases bruta de los dos racematos puede presentarse disuelta como tales o, de preferencia, en un di-
20. solvente orgánico inerte. Convenientemente, la mezcla de bases no se aísla, sino que se utiliza la solución obtenida en éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, anisol, benceno, toluol, xilol u otros hidrocarburos



324282

- o también en mezclas de estos disolventes, de la reacción precedente de II con los compuestos metaloorgánicos correspondientes e hidrólisis subsiguiente. El ácido malónico puede adicionarse en forma sólida o en solución, para lo cual se
5. utilizan en general los disolventes anteriores, pero también metanol, etanol, isopropanol, acetona o butanona. Generalmente la mezcla del malonato ácido precipita. Se elimina el o los disolventes, se disuelve la mezcla en caliente en acetona (o también metanol, etanol, isopropanol, butanona) y se deja
10. separar por cristalización.

- Naturalmente también pueden aislarse las bases obtenidas mediante la reacción metaloorgánica, se disuelven en acetona (o también metanol, etanol, isopropanol o butanona) y la solución así obtenida se trata en caliente
15. con ácido malónico, después de lo cual se separa por cristalización el malonato ácido del racemato B. El malonato ácido cristalino obtenido del racemato B es ya prácticamente puro y puede utilizarse directamente tras una recristalización, para fines farmacéuticos.

20. La transformación de los malonatos ácidos en las bases libres puede efectuarse, en caso deseado, según los métodos usuales. Así, puede tratarse una solución acuosa de las sales con lejía de sosa, lejía potásica o carbonato sódico, y extraerse las bases con éter, benceno, cloroformo o disol-
25. ventos orgánicos inertes similares.



Cada uno de los racematos obtenidos según el procedimiento de la invención puede transformarse con un ácido, en forma usual, en la sal de adición de ácido correspondiente. Para esta reacción pueden entrar en consideración

5. aquellos ácidos que suministran sales no nocivas fisiológicamente. Así, pueden utilizarse ácidos inorgánicos, como por ejemplo los ácidos carboxílicos o sulfónicos, mono o polibásicos, alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, como el ácido fórmico, el ácido acético,
10. el ácido propiónico, el ácido pivalínico, el ácido dietilacético, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido glutárico, el ácido pi,élico, el ácido fumárico, el ácido maléico, el ácido láctico, el ácido tartárico, el ácido málico, los ácidos aminocarboxílicos, el ácido sumfamínico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilpropiónico, el
15. ácido cítrico, el ácido glucónico, el ácido ascórbico, el ácido isonicotínico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido beta-hidroxi-etansulfónico, el ácido p-toluenesulfónico, el ácido naftalin-monodisulfónico, el ácido naftalin-disulfónico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico,
20. los hidrácidos como el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, o los ácidos fosfóricos como el ácido ortofosfórico, etc.

Mediante tratamiento con agentes de alquilación con hasta 8 átomos de carbono, de preferencia el yoduro meti-



= 6 =

324282

lico, el sulfato dimetílico o los haluros etílicos, pueden transformarse los racematos obtenidos en los compuestos amónicos cuaternarios correspondientes tolerables fisiológicamente.

5. Los compuestos pueden disponerse en mezcla con vehículos medicamentosos usuales en la medicina humana o veterinaria. Como sustancias de vehículo pueden entrar en consideración aquellas materias, orgánicas o inorgánicas, que son adecuadas para la aplicación parentérica, entérica
10. o tópica y que no entran en reacción con los nuevos compuestos, como por ejemplo el agua, los aceites vegetales, los polietilenglicoles, la gelatina, la lactosa, el almidón, el estearato magnésico, el talco, la vaselina, la colessterina, etc. Para la aplicación parentérica se utilizan en espe-
15. cialmente soluciones, preferentemente soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantados. Para la aplicación entérica pueden además emplearse tabletas o grageas; para la aplicación tópica, ungüentos o cremas, que se esterilizan eventualmente o se tratan con materias auxiliares, como agentes de conservación, estabilización o
20. humectantes, o sales para influenciar la presión osmótica o con sustancias tampón.

- Las sustancias de acuerdo con la invención se aplican de preferencia en una dosificación de 1 a 100
25. miligramos por unidad de dosificación.



324282

EJEMPLO

Se trata una solución de la 2-hidroxi-2-etil-  
-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]quinolizina en éter/  
tetrahidrofurano con solución de ácido malónico etérico,

5. hasta que se alcanza un pH de 3-4. Cuando el malonato ácido fuertemente amorfo precipitado sedimenta, se decanta y se trata con aproximadamente 500 cc de acetona caliente. Luego se disuelve el precipitado amorfo y se separa, por cristalización, el hidromalonato del racemato B. Se obtienen 70 g de malonato ácido, de punto de fusión 158°. El producto es definido cromatográficamente en capa delgada. Puede recrystalizarse en etanol, con lo cual no resulta modificado el punto de fusión. Asimismo, el malonato ácido es difícilmente soluble en acetona hirviente. La base libre obtenida del malonato ácido no cristaliza; hierve a 148-149°/0,05 mm y se tiñe paulatinamente de rojo en reposo. El bromhidrato funde a 204° (en isopropanol).

20. El racemato A, poco activo neurolépticamente, puede obtenerse del agua madre de acetona del malonato ácido. A este fin se destila la acetona, se fija el residuo amorfo en lejía de sosa diluída y éter, se separa el éter, se sacude todavía dos veces con éter y se secan las fases etéreas reunidas con sulfato magnésico. El residuo que permanece tras concentración de la solución etérea seca es machacado con 150 cc de ciclohexano. Con esto se separa

= 8 =



324282

por cristalización el racemato A. Se obtienen 83 g de base con punto de fusión 106°. El clorhidrato funde, tras recristalización en etanol, a 225° y el bromhidrato a 207°.

La solución del material de partida utilizada se obtiene como sigue:

5. 14 g de metal de litio en pequeño recortes se adicionan a 250 cc de éter absoluto. Se hace pasar por el recipiente de reacción, lentamente, nitrógeno seco y luego se adicionan a gotas 124 g de bromuro etílico en 400 cc de éter absoluto, lentamente bajo agitación y a -10°; se agita por mucho tiempo a la misma temperatura, hasta disolución completa de todo el litio. En esta solución de etil-litio se vierte luego, lentamente bajo agitación y a -10°, una solución de 150 g de 2-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[*a*]quinolizina en 600 cc de éter absoluto y 100 cc de tetrahydrofurano. A continuación se elimina la refrigeración, se deja que ascienda la temperatura de la mezcla hasta la temperatura ambiente, se agita luego durante 30 minutos y se hierve bajo reflujo todavía durante 3 horas. Tras el enfriado se adiciona agua cuidadosamente, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato magnésico.



324282

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad alemana Nº M 64 552 IVd/12p, del 17 de marzo de 1.965.

5. 1. Procedimiento para la preparación de racematos unitarios de la 2-hidroxi-2-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]quinolizina, caracterizado porque una mezcla de la base bruta de los dos racematos de este compuesto se trata con ácido malónico y los malonatos ácidos obtenidos son separados en virtud de su solubilidad diferente, y porque los
10. malonatos ácidos así obtenidos se transforman eventualmente en las bases libres y éstas, mediante tratamiento con ácidos, en sus sales de adición de ácido tolerables fisiológicamente, o mediante tratamiento con agentes de alquilación, que contienen de 1 a 8 átomos de carbono, en sus sales de amonio
15. cuaternarias.

2. Procedimiento para la preparación de racematos unitarios de la 2-hidroxi-2-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]quinolizina.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diez hojas, foliadas y escritas a máquina

= 10 =



324282

por una sola de sus caras.

Madrid, a 16 de Marzo de 1966

E. MERCK, AKTIENGESELLSCHAFT

p.a.

JAIMÉ ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ