

Case 4-2515/GC 271⁺ B

353 394



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

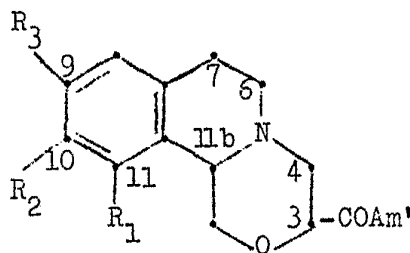
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE OXAZINO-ISOQUINOLINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de la [1,4]oxazino[3,4-a]isoquinolina.

5. Se ha hallado que los nuevos compuestos de la fórmula Ia



10.



en la que

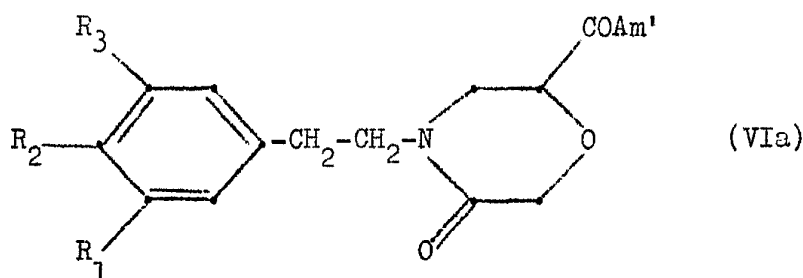
- R_1 significa hidrógeno o un grupo alcoxi inferior,
 R_2 y R_3 significan un grupo alcoxi inferior o, si R_1
significa hidrógeno, R_3 y R_2 significan en
5. conjunto el grupo metilendioxi, y
Am significa un grupo dialquilamino inferior, los
grupos morfolino, 1-pirrolidinilo, piperidino, o
un grupo 4-(alquilo inferior)-piperacín-1-ilo,
así como sus sales de adición de ácido con ácidos orgánicos
10. o inorgánicos, poseen propiedades valiosas farmacoló-
gicamente. Las investigaciones realizadas en animales de
sangre caliente han demostrado que los compuestos según
la invención, y en especial aquellos en los que el átomo
de nitrógeno del grupo Am está triplemente sustituido por
15. carbono, ejercen sobre los animales de ensayo un efecto
tranquilizante y en dosis superiores una acción relajante
muscular. Este efecto tranquilizante no perjudica el es-
tado de vigilia. Estas sustancias muestran además un fa-
vorable índice terapéutico. Estas cualidades caracterizan
20. a los compuestos según la invención como indicados para
tratar estados angustiales, de excitación y de exaltación,
como los que se presentan en las neurosis y psicosis.
- En los compuestos de la fórmula I, los grupos alco-
xi inferiores son los grupos metoxi, etoxi, propoxi e
25. isopropoxi; se prefiere el grupo metoxi. Los grupos alqui-
licos inferiores como los que se presentan en los radicales



inferiores alquilamino, dialquilamino o piperacín-1-ilo son preferentemente los grupos metílico y etílico, pero también pueden ser los grupos propílico o isopropílico.

Los compuestos de la fórmula Ia se preparan al

5. ciclar un compuesto de la fórmula VIa



en la que

15. R_1 , R_2 , R_3 y Am' tienen la significación arriba indicada, con un agente de condensación ácido, en caso deseado en un disolvente inerte, se reduce el producto de ciclación y en caso deseado un compuesto así obtenido se transforma en una sal de adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico.

20. Para las ciclaciones de los compuestos de la fórmula VIa pueden utilizarse agentes de condensación ácidos de la clase de un ácido Lewis, como por ejemplo oxiclórico de fósforo, ácidos polifosfóricos, trifluoruro de boro, cloruro de aluminio y similares. Como agentes de condensación especialmente valiosos se citan el oxiclórico de fósforo y los ácidos polifosfóricos. Como disol-



ventes pueden utilizarse alcanos inferiores halogenados como el dicloroetano y el tricloroetano y dicloropropano y tricloropropano, de los que el 1,2-dicloroetano se ha mostrado como especialmente valioso. Eventualmente se

5. puede trabajar incluso sin disolvente.

En la ciclación se originan de las morfolin-5-onas de la fórmula VIa, los derivados 5,11b-dehidro de los compuestos de la fórmula Ia que, sin ulterior purificación, se reducen formando los compuestos de la fórmula Ia. Esta

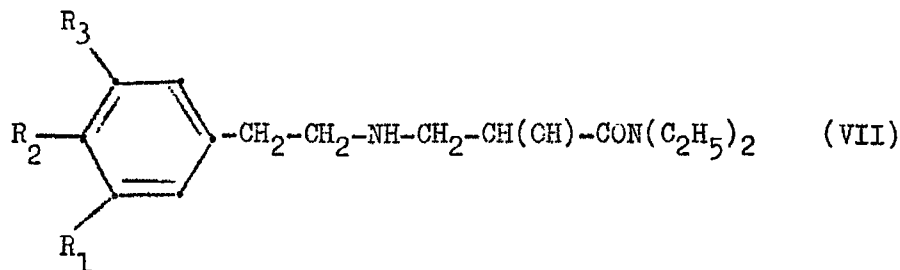
10. reducción puede tener lugar en un disolvente inerte, o por medios químicos, por ejemplo por medio de hidruros complejos, como borohidrato sódico, o bien catalíticamente con hidrógeno en presencia de un catalizador como por ejemplo paladio. En la reducción no se modifica el

15. grupo nitrilo. Como disolventes se adaptan alcanoles inferiores, como metanol o etanol o, para la reducción catalítica, también éster acético.

Para la preparación de las morfolin-5-onas de la fórmula VIa se parte de fenetilaminas conocidas que se-

20. gún la importancia de R_1 , R_2 y R_3 están sustituidas en la posición 3, 4 y 5. Son la 2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamina, la 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-etilamina y la 2-(3,4-metilen-dioxifenil)-etilamina. La reacción de estas fenetilaminas con N,N-dietil-glicidamida conduce a las 2-hidroxi-3-(fenetilamino)-propionamidas de la fórmula VII

25.



en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen la significación arriba señalada, que, con éster cloroacético en presencia de una base o con cloruro cloroacetílico y subsiguiente tratamiento con una base dan los compuestos de la fórmula VIa

10. en la que R significa el grupo N,N-dietil-carboxamido.

Si se utiliza en lugar de N,N-dietilcarboxamidas de la fórmula VII, N,N-(di-alquilo inferior)carboxamidas o bien una piperidino-, morfolino-, pirrolidin-1-il- o (4-alquilo inferior-piperacín-1-il)-carboxamida de un ácido

15. 2-hidroxi-3-(fenetilamino)-propiónico constituido de igual forma y se hace reaccionar ésta en forma análoga con éster cloroacético en presencia de una base o con cloruro cloroacetílico y a continuación con una base, se obtiene los materiales de partida de la fórmula VIa.

20. Los compuestos de la fórmula Ia contienen varios centros de asimetría en su estructura, como por ejemplo los átomos de carbono 3 y 11b. De ello resulta que tales



- compuestos pueden presentarse en varias formas activas ópticamente estereoisómeras, que se separan de las mezclas reaccionales cada vez en forma par, en calidad de racematos. Según la invención se han obtenido hasta
5. ahora dos series de racematos estereoisómeros, que se designaron como isómeros I y II. Ha resultado que estos isómeros I y II se diferencian uno de otro, sólo en lo que se refiere a la posición especial de los sustituyentes en la posición III y que los isómeros I poco estables termodi-
10. námicamente pueden alterarse bajo la influencia de bases fuertes formando los isómeros II más estables. Las consecuencias prácticas de estas particularidades son sin más perfectamente evidentes para el especialista.

- Para la preparación de los representantes de
15. los compuestos de la fórmula I activos ópticamente se utiliza el desdoblamiento en sí ya conocido de los racematos de productos industriales ópticamente inactivos mediante ácidos ópticamente activos, para lo cual se han mostrado como idóneos los ácidos málicos (+) y (-).

20. Los ejemplos siguientes aclaran el procedimiento de la invención para la preparación de compuestos según la invención sin limitarla en ninguna forma. Las temperaturas se indican en grados Celsius.



EJEMPLO 1

3-N,N-dietilcarboxamido-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4]isoquinolina.

5. Una mezcla de 381,4 mg de 2-N,N-dietilcarboxamido-4-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]morfolin-5-ona, punto de fusión 85-86°, 0,5 cc de oxiclورو de fósforo y 6,5 cc de 1,2-dicloroetano se calienta a reflujo durante 2 horas a 110° de temperatura de baño (exclusión de humedad). Luego se concentra en vacío y el residuo se seca durante 3 horas en el 10. desecador al vacío sobre P₂O₅/KOH.

15. El residuo seco se fija en 9 cc de metanol y se adiciona lejía de sosa 2,5-n hasta que se alcanza un pH de aproximadamente 5. La solución se trata bajo refrigeración con agua helada con 131,8 mg de hidruro de sodio y boro, y se agita. Tras finalizar la adición se agita durante 30 minutos y luego se concentra en vacío. El residuo se fija en 10 cc de solución de bicarbonato sódico saturada y la 20. mezcla se extrae con cloruro metilénico (3 x 10 cc). Los extractos reunidos y secos se concentran en vacío y dan como residuo la N,N-dietil-carboxamido-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-a]isoquinolina bruta, que a base de cromatografía de capa delgada y espectroscopia infrarroja de comparación frente a sustancia de comparación auténtica se presente como mezcla de los isómeros I y II. La separa-



ción cromatográfica de la mezcla de isómeros da el isómero I de punto de fusión 146-149° y el isómero II de punto de fusión 122-124° (en acetato de etilo-hexano).

En forma análoga pueden obtenerse a partir de las

5. amidas correspondiente del ácido 4-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]morfolin-5-on-2-carboxílico:
- (a) 3-piperidinocarbonil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-a]isoquinolina, de punto de fusión 200-201,5° (isómero II).
10. (b) 3-morfolinocarbonil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-a]isoquinolina, punto de fusión 211-213° (isómero II).
- (c) 3-(pirrolidin-1-il)carbonil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-a]isoquinolina, punto de fusión 233-235° (isómero II).
15. (d) 3-(4-metilpiperacín-1-il)carbonil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-a]isoquinolina, punto de fusión 155-157° (isómero II).
- A partir de 2-N,N-dietilcarboxamido-4-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-etil]morfolin-5-ona se obtiene análogamente
20. (e) 3-N,N-dietilcarboxamido-9,10,11-trimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-a]isoquinolina, punto de fusión 91-93° (isómero II)
- y a partir de la 2-N,N-dietilcarboxamido-4-[2-(3,4-metilen-
25. dioxifenil)etil]morfolino-5-ona,



- (f) la 3-N,N-dietilcarboxamido-9,10-metilendioxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-[1,4]oxazino[3,4-a]isoquinolina, punto de fusión 116-118,5° (isómero II).

EJEMPLO 2

5. 2-N,N-dietilcarboxamido-4-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-morfolin-5-ona.

- (a) Una suspensión de hidruro sódico en benceno se prepara a partir de 8,1 gramos de una dispersión al 50% de hidruro sódico en aceite mineral mediante lavado del mismo con hexano y fijación del residuo en 250 cc de benceno. A esta suspensión se adiciona una solución de 17,3 gramos de dietilamida del ácido 2-hidroxi-3-[2-(3,4-dimetoxifenil)etilamino]-propiónico en 100 cc de benceno. La mezcla se hierve a reflujo durante una hora bajo exclusión de humedad.
10. Tras el enfriado a temperatura ambiente se decanta la solución casi clara de hidruro sódico en exceso y se lava con 10 cc de benceno. La solución bencénica agitada y enfriada con agua helada se adiciona en el término de 20 minutos a una solución de 66 cc de éster cloroacético en 25 cc de benceno.
15. Luego se agita durante 45 minutos bajo refrigeración y a continuación se hierve a reflujo durante 18 horas. Tras el enfriado se lava la mezcla con 100 cc de ácido clorhídrico 1-n, luego con 100 cc de solución de bicarbonato sódico sa-



turada, la fase bencénica se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y concentra. La capa superior del residuo oleoso da con éster cristales, que recristalizan en acetato de etilohexano, punto de fusión 85-86°.

5. El material de partida se prepara como sigue:

(b) N,N-dietilglicidamida.

Una mezcla de 240 cc de anhídrido de ácido trifluoroacético, 40 cc de peróxido de hidrógeno al 90% y 240 cc de cloruro metilénico se agita durante 30 minutos a una temperatura que no rebase 15°. Luego se adiciona en el término de 45 minutos bajo agitación 640 gramos de bifosfato bisódico y a continuación una solución de 82,1 gramos de dietilamida de ácido acrílico en 870 cc de cloruro metilénico, con lo cual se mantiene la temperatura a aproximadamente 30°. Tras 15. 2½ horas de agitación, la mezcla se hierve a reflujo durante 1 hora. Tras el enfriado se adiciona un litro de agua, la fase orgánica se separa y se lava 3 veces con 100 cc de solución de bicarbonato saturada. La solución de cloruro metilénico seca se concentra con lo cual permanece la dietilglicidamida bruta (contenido: 4,5 milimoles/g), que se utiliza sin 20. purificación para la reacción subsiguiente.

(c) Dietilamida del ácido 2-hidroxi-3-[2-(3,4-dimetoxifenil)etilamino]-propiónico.

A una solución hirviente y agitada de 78 gramos 25. de homoveratrilamina en 220 cc de 1,2-dimetoxietano se



adiciona en el término de 30 minutos 86,9 gramos de la dietilglicidamida bruta anterior. Tras 3 horas de ebullición se concentra en vacío. Al residuo se adiciona 300 cc de agua y 50 cc de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrae

5. 4 veces con 150 cc de cloruro metilénico, la fase acuosa se regula básicamente con 150 cc de lejía de sosa 5-n y se extrae 3 veces con 250 cc de cloruro de metilénico. Los extractos reunidos y secos se concentran y dan la dietilamida del ácido 2-hidroxi-3-[2-(3,4-dimetoxifenil)etilamino]propiónico,
10. punto de ebullición 193-196°/0,1 mm. El clorhidrato con el obtenido con ácido clorhídrico etérico funde a 131-133°.

En forma análoga se obtiene

- (d) a partir de 3,4,5-trimetoxifeniletilamina y dietilglicidamida, la dietilamida del ácido 2-hidroxi-3-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)etilamino]-propiónico y de ella
15. la 2-N,N-dietilcarboxamido-4-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)etil]morfolin-5-ona, y
- (e) a partir de la 3,4-metilendioxifeniletilamina y dietilglicidamida, la dietilamida del ácido 2-hidroxi-3-
20. [2-(3,4-metilendioxifenil)etilamino]-propiónico y de ella la 2-N,N-dietilcarboxamido-4-[2-(3,4-metilendioxifenil)etil]morrolin-5-ona.

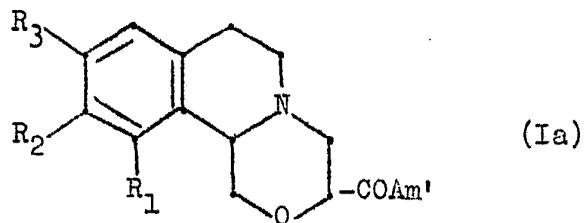


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 634.856 del 1 de Mayo de 1967.

5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados de oxazino-isoquinolina, que corresponden a la fórmula Ia

10.



en la que

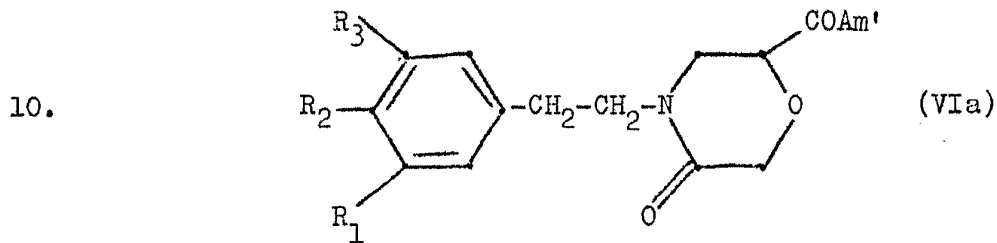
15. R_1 significa hidrógeno o un grupo alcoxi inferior
 R_2 y R_3 significan un grupo alcoxi inferior, o cuando R_1 significan hidrógeno, R_2 y R_3 significan conjuntamente el grupo metilendioxi, y
 Am' significa un grupo dialquilamino inferior, el



grupo morfolínico, 1-pirrolidínico, piperidínico, o un grupo 4-(alquilo inferior)-piperacín-1-ílico,

así como sus sales de adición de ácido con ácidos orgánicos

5. e inorgánicos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula VIa



en la que

15. R_1 , R_2 , R_3 y Am' tienen la significación arriba indicada se cicla con un agente de condensación ácido, en caso deseado en un disolvente inerte, el producto de ciclación se reduce y en caso deseado un compuesto así obtenido se transforma en una
20. sal de adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico.



2. Procedimiento para la preparación de derivados de oxazino-isoquinolina.

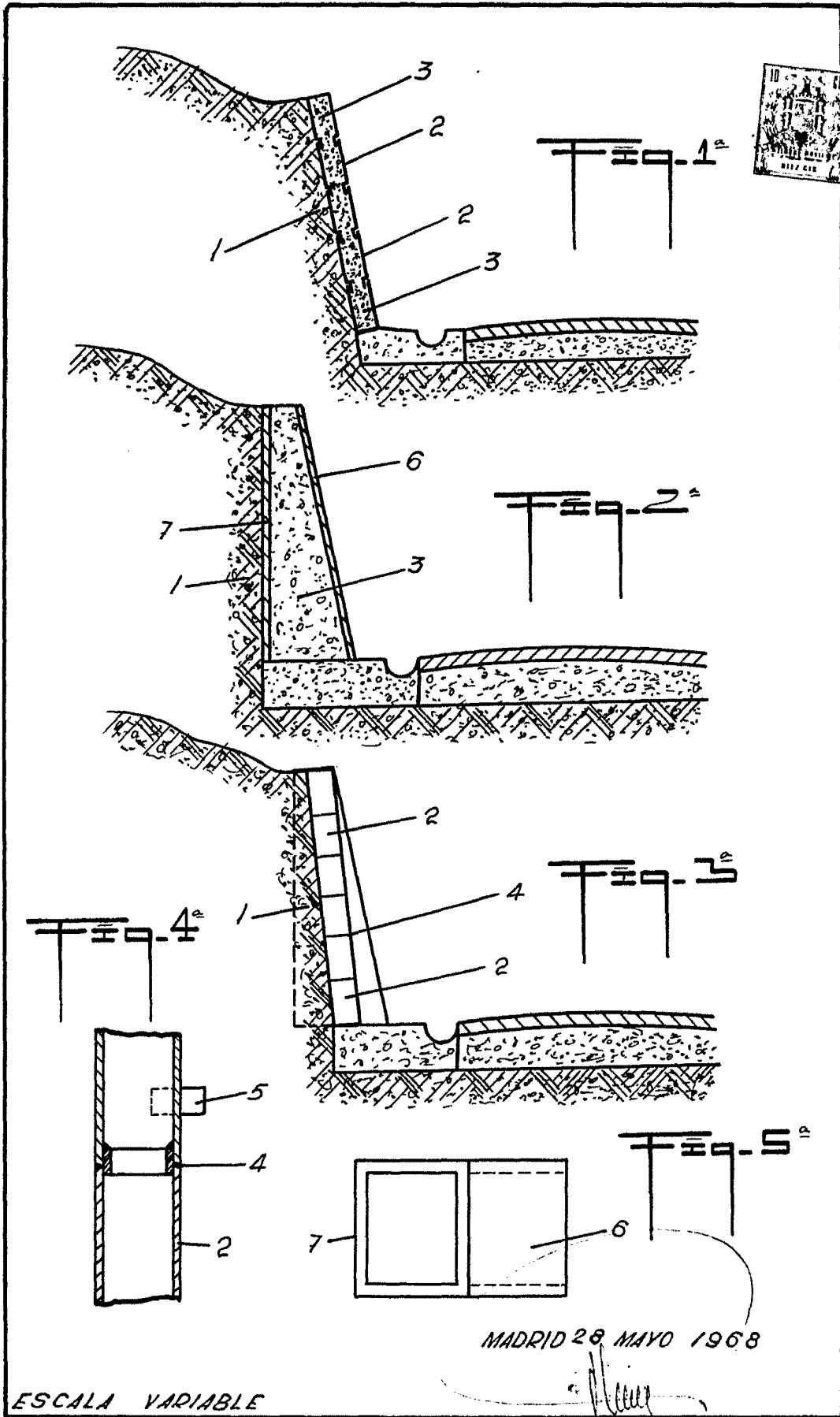
Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 30 de Abril de 1968

p.a.

A. D. ~~SANZ ISERIS~~

~~firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ~~



MADRID 28 MAYO 1968

ESCALA VARIABLE