372273

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C-07 A-61
SUBCLASE D K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: BRISTOL-MYERS COMPANY

Domicilio: Thompson Road, East Syracuse, NEW YORK U.S.A.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AGENTES TERAPEUTICOS".

(Como divisional de la patente de invención nº 352.248).

- - - -

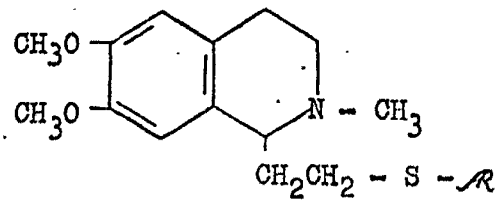
IG.

1963

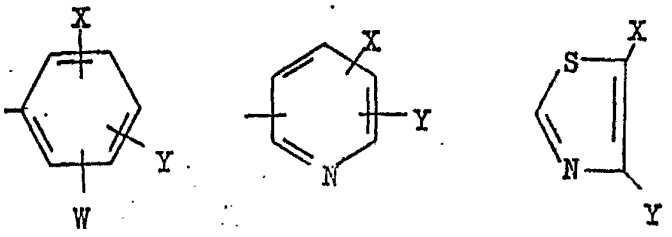
372273

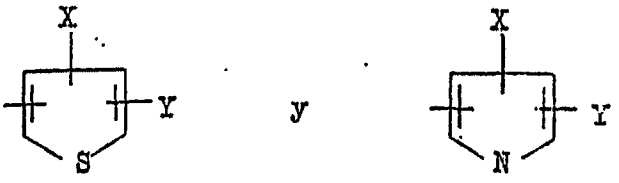
Este invento se refiere a una nueva serie de productos químicos básicos y a sus sales de adición con ácidos, que son agentes analgésicos y relajantes musculares útiles y, más especialmente, a ciertas 1-β-ariltioetil-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleínas.

Mediante el presente invento se proporciona un miembro seleccionado entre el grupo formado por compuestos de fórmula



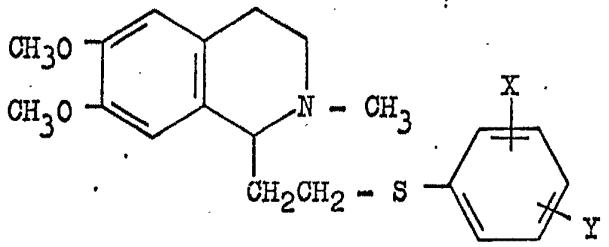
donde R es un miembro seleccionado entre el grupo formado por



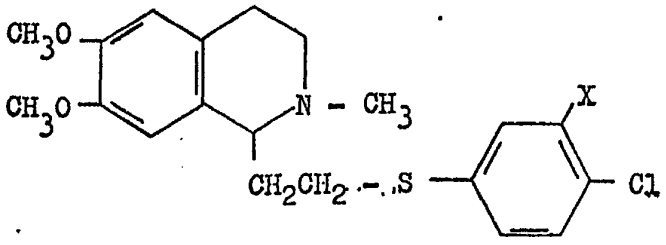


donde W, X e Y son cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, cloro, bromo, flúor, trifluormetilo, nitro, alquilo inferior y alcoxilo inferior; y las sales de adición con ácidos de los mismos, no tóxicas y farmacéuticamente aceptables.

Las realizaciones preferidas del presente invento son los compuestos de fórmula



donde X e Y tienen el significado indicado anteriormente y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables y, especialmente, los dos compuestos (y sus sales) de fórmula



donde X es hidrógeno o cloro, que son agentes analgésicos excepcionalmente eficaces.

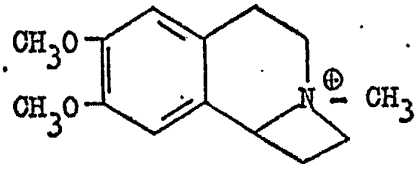
Dentro del presente invento están incluídas las sa-

OCT. 1963

les de adición con ácidos preparadas por reacción de estos compuestos básicos con ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfónico, acético, máleico, tartárico, cítrico, sulfámico, glicólico, succínico, ascórbico y similares.

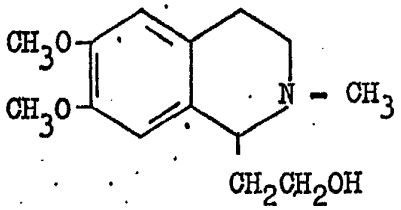
El término "alquilo inferior" en el sentido utilizado aquí se refiere a radicales hidrocarbonados alifáticos, monovalentes, saturados, de cadena lineal y ramificada, que contienen de 1 a 10 átomos de carbono inclusive, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo normal, secundario y terciario, amilo, decilo, etc.

Los compuestos del presente invento se preparan por reacción de un compuesto de fórmula H-S-$\mathcal{R}$, donde $\mathcal{R}$ es el definido anteriormente (y preferiblemente una sal metálica del mismo, tal como la sal sódica o potásica) con un reactivo de fórmula



donde $Z^{\ominus}$ representa un equivalente de un anión inerte. Los aniones preferidos son los haluros, (cloruro, bromuro y yoduro), el sulfato, los alquil(inferior)sulfatos y los sulfonatos, tal como el p-toluensulfonato y el p-bromobencenosulfonato, pero son igualmente útiles otros aniones y ni siquiera es necesario que no sean tóxicos ya que el anión no aparece en el producto farmacéutico final preparado por reacción de este reactivo, por ejemplo con un compuesto de fórmula $\mathcal{R}$-S-Na como se ilustra en el Ej. 1.

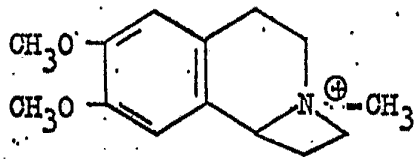
En un procedimiento posible estas sales cuaternarias intermedias se preparan por tratamiento con un álcali, por ejemplo Na_2CO_3, del producto de reacción del alcohol de fórmula

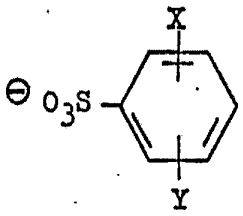


con $SOCl_2$, $SOBr_2$, $(CH_3)_2SO_4$, $p\text{-}CH_3C_6H_4SO_2Cl$, $p\text{-}BrC_6H_4SO_2Cl$ o similares. El anión $Z^{\ominus}$ tiene poca importancia en estos productos intermedios, activos, ya que la actividad química reside en el catión. El anión $Z^{\ominus}$ se define como un anión inerte para excluir los aniones poco comunes que contienen sustituyentes adicionales, tal como grupos hidroxilo fenólicos, capaces de reaccionar después con estas sales cuaternarias. Tal como se prepara, $Z^{\ominus}$ puede ser cloruro, bromuro, metanosulfonato, etanosulfonato, p-toluensulfonato, p-bromobencenosulfonato o similares. Por reacciones de intercambio del tipo habitual, $Z^{\ominus}$ puede ser sustituído por otros aniones, por ejemplo fosfato, fluoruro, malato, succinato, fumarato, oleato, etc. Las sales obtenidas mediante estas variaciones de $Z^{\ominus}$ pueden tener ventajas especiales en algunos casos debido a su solubilidad, facilidad de cristalización, etc, pero todas estas propiedades son secundarias frente a la reac-

tividad química del compuesto que es independiente del caracter de $Z^{\ominus}$.

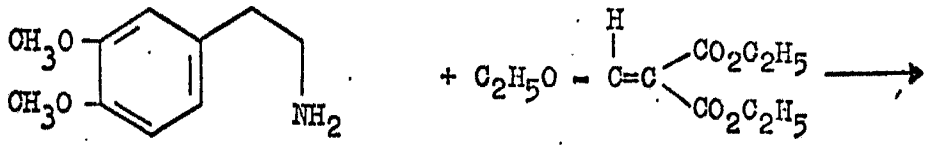
En una realización preferida, los compuestos del presente invento se preparan por reacción de un compuesto de fórmula $\mathcal{R}$-S-H, donde $\mathcal{R}$ es el definido anteriormente (y preferiblemente una sal metálica del mismo tal como la sal sódica o potásica), con un reactivo de fórmula

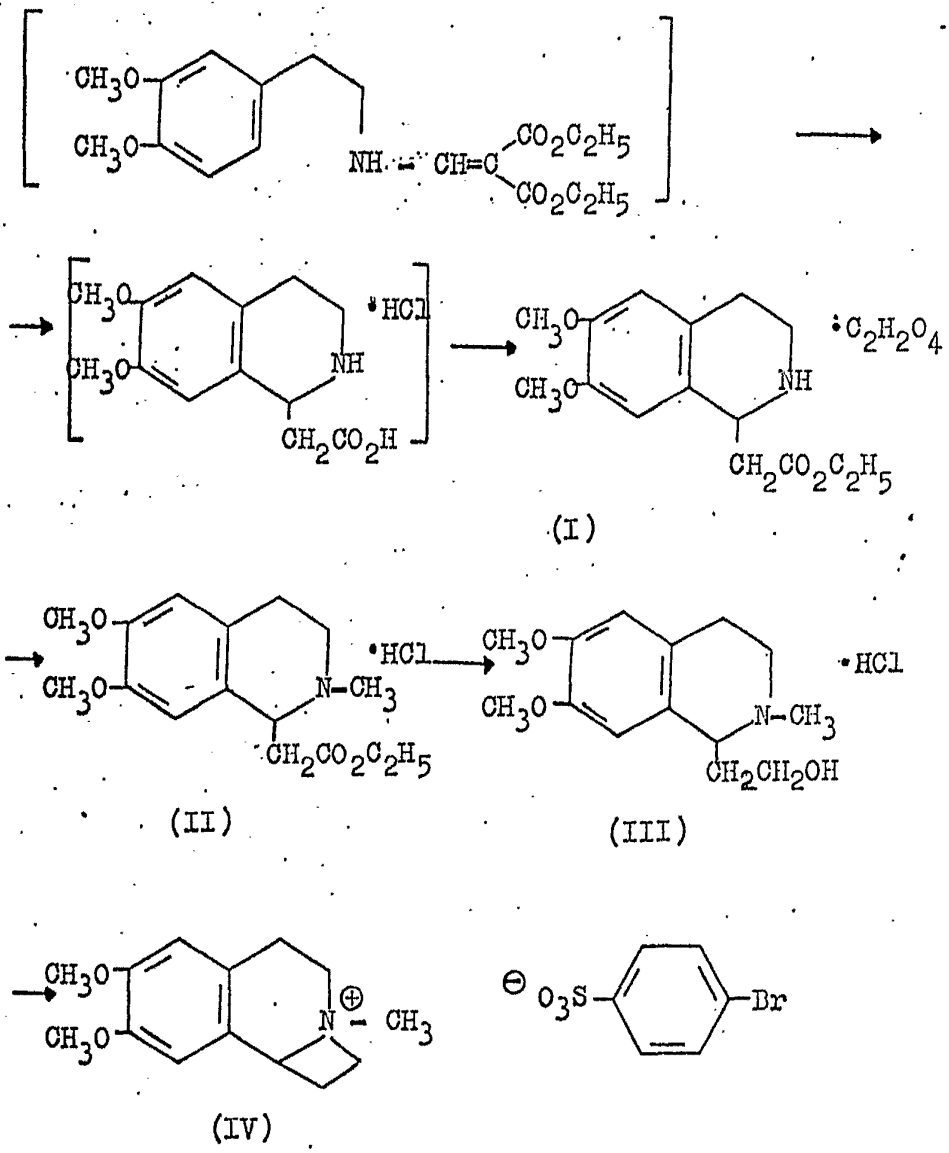




donde X e Y son cada uno de ellos hidrógeno, cloro, bromo, flúor, trifluormetilo, nitro, alquilo inferior o alcoxilo inferior. Preferiblemente esta reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo etanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C.

Ilustramos la preparación de este reactivo para el caso en que X es hidrógeno e Y es p-bromo:





(I)

(II)

(III)

(IV)

Oxalato de éster etílico del ácido 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-1-acético (I).-[A.L.Bluhm y W.J. Gensler, J. Org. Chem. 21, 336-339 (1956)]. Sobre una solución agitada de 216,9 g (1 mol) de etoximetilenmalonato de dietilo destilado en 1 litro de etanol

absoluto se añaden lentamente 181,2 g (1 mol) de homoveratrilamina destilada en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente y después se evapora a sequedad. El aceite resultante se recoge en 2 litros de ácido clorhídrico al 24 %, se calienta en baño de vapor durante 4 horas y después se evapora a sequedad dando un aceite amarillo. Este aceite se recoge en 1 litro de etanol absoluto, se filtra para separar el material insoluble, se satura con cloruro de hidrógeno gaseoso con enfriamiento, se conserva a la temperatura ambiente durante 1 día y después se concentra a sequedad dando un aceite. Este último se vuelve a recoger en 1 litro de etanol absoluto, se satura con cloruro de hidrógeno gaseoso con refrigeración, se conserva a la temperatura ambiente durante 1 día y de nuevo se concentra a sequedad. El aceite marrón resultante se alcaliniza con solución acuosa de carbonato sódico, se extrae con cloroformo, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta formar un aceite que da un oxalato cristalino con 90 g de ácido oxálico en acetona. Mediante una recristalización en etanol al 95 % se obtienen 228,1 g (61,7 %) de oxalato del éster etílico del ácido 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-1-acético. Después de varias recristalizaciones en etanol al 95 % se obtiene una muestra analítica, p.f. 136-164°C

(mal definido).

Analisis para $C_{15}H_{21}NO_4 \cdot C_2H_2O_4$:

Calculado: C, 55,28; H, 6,26; N, 3,79

Encontrado: C, 55,28; H, 6,25; N, 3,81

Hidrocloruro del éster etílico del ácido 6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-1-acético (II).-[A.Brossi et al., Helv. Chim. Acta 43, 583-593 (1960)].- Sobre 3,8 g (0,0135 moles) de éster etílico del ácido 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-1-acético, obtenido a partir del oxalato por neutralización con carbonato sódico, se agregan 1,2 ml de formaldehido al 40 % y 3,6 ml de ácido fórmico al 88 %. La mezcla de reacción se calienta en baño de vapor durante 2 horas. Se añaden 3 ml de ácido clorhídrico 6N y la solución se concentra a sequedad dando 4,5 g (100 %) de hidrocloruro del éster etílico del ácido 6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-1-acético cristalino crudo. Mediante una recristalización en etanol absoluto se obtiene una muestra analítica, p.f. 179-183°C.

Analisis para $C_{16}H_{23}NO_4 \cdot HCl$:

Calculado: C, 58,26; H, 7,34; N, 4,25

Encontrado: C, 58,36; H, 7,38; N, 4,32

Hidrocloruro de 6,7-dimetoxi-1-β-hidroxietil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina (III).- Sobre una suspensión agitada de 7,6 g (0,2 moles) de hidruro de litio

1969

y aluminio en 100 ml de tetrahidrofurano se agregan lentamente 58,5 g (0,2 moles) de éster etílico del ácido 6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleín-1-acético (obtenido a partir de hidrocloruro por neutralización con carbonato sódico) en 150 ml de tetrahidrofurano. La suspensión se calienta a reflujo durante 4 horas. Se añaden con precaución 25 ml de agua y la suspensión se agita calentando suavemente hasta que se vuelve blanca. Se agrega sulfato sódico anhidro y los sólidos se separan por filtración. El filtrado se concentra a sequedad dando 49,9 g (99,3 %) de un aceite que cristalizado en acetona forma hidrocloruro de 6,7-dimetoxi-1-β-hidroxietil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína cristalino. Mediante una recristalización en etanol absoluto se obtienen 42,6 g de un material analítico, p.f. 179-182°C.

Analisis para $C_{14}H_{21}NO_3 \cdot HCl$:

Calculado: C, 58,43; H, 7,71; N, 4,87

Encontrado: C, 58,26; H, 7,88; N, 4,77

p-Bromobencenosulfonato de [2,1-a]azetidino-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio (IV).- Sobre una solución agitada, a la temperatura ambiente, de 5,3 g (0,021 moles) de 6,7-dimetoxi-1-β-hidroxietil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (obtenida a partir del hidrocloruro por neutralización con carbonato sódico) en

100 ml de cloroformo se agregan 5,5 g (0,0216 moles) de cloruro de p-bromobencenosulfonilo. La agitación se prosigue durante 4 horas. Se añaden 11,2 g de carbonato sódico anhidro y se continua agitando durante 16 horas. Se filtra la mezcla y el filtrado se concentra para dar 9,6 g (97 %) de producto cristalino crudo. Mediante varias recristalizaciones en isopropanol se obtiene p-bromobencenosulfonato de [2,1-a]azetidino-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio analíticamente puro, p.f. 182-184,5°C.

Analisis para $C_{20}H_{24}BrNO_5S$:

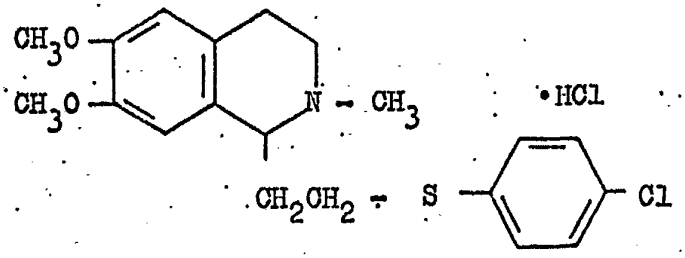
Calculado: C, 51,07; H, 5,14; N, 2,98

Encontrado: C, 51,01; H, 5,29; N, 2,92

Los compuestos del presente invento contienen un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto normalmente se encuentran como mezcla racémica de los dos isómeros ópticos. Ambos isómeros son activos y tanto los dos isómeros como las mezclas de los mismos quedan incluidos dentro de los límites de este invento.

En forma de su sal de hidrocloruro, el compuesto preferido del presente invento tiene la siguiente estructura

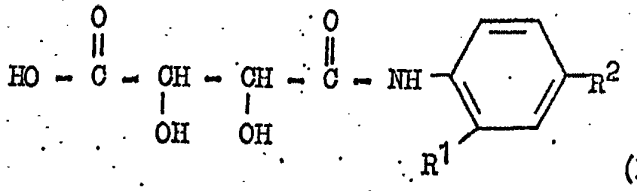
7 OCT. 1968



y puede ser denominado hidrocloruro de 1-(p-clorotiofenoxietil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína o hidrocloruro de 1-[β-(p-clorofenilmercapto) etil]-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína. La actividad analgésica de este compuesto se midió por el ensayo de la fenilquinona de Sigmund et al., Proc. Soc. Expt'l. Biol. and Med. 95, 729 (1957) en el que un analgésico reduce las convulsiones inducidas de los ratones. Administrado en dosis de 150 y 50 mg/kg de peso del organismo a ratones, 50 minutos antes de inyectar la fenil-p-quinona, se encuentra que la reducción de las convulsiones inducidas al cabo de la primera hora es del 89 % y del 72 % respectivamente para este compuesto. También se ha demostrado que este compuesto es un poderoso analgésico mediante el ensayo del latigueo de la cola de rata.

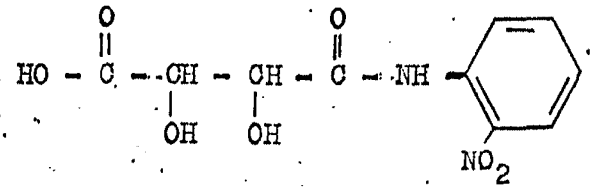
Como se describe con detalle más adelante, los compuestos del presente invento se resuelven muy eficazmente en sus isómeros ópticos mediante el empleo de ciertos

nuevos ácidos ópticamente activos. Estos ácidos ópticamente activos responden a la fórmula

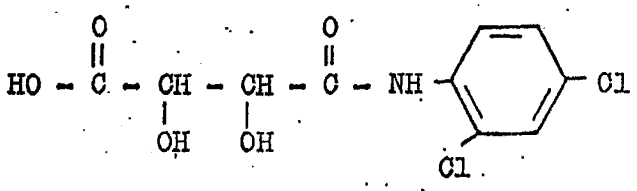


(I)

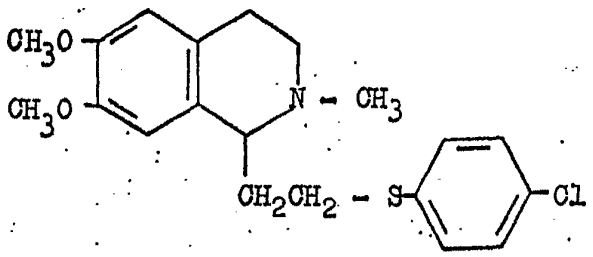
donde R^1 es hidrógeno, cloro, bromo o nitro y R^2 es hidrógeno, cloro o bromo pero R^1 y R^2 no son ambos hidrógeno. Los ácidos preferidos son aquellos de fórmula



y

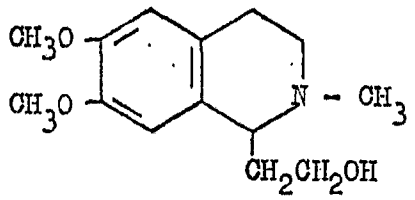


Las aminas utilizadas para ilustrar la resolución de los compuestos del presente invento tienen la siguiente estructura

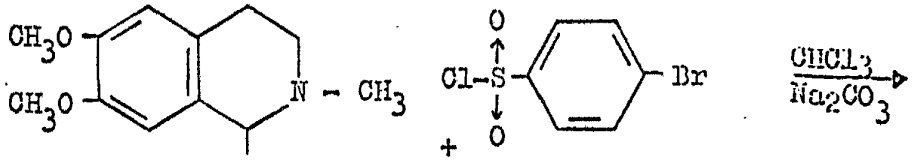


y

372273



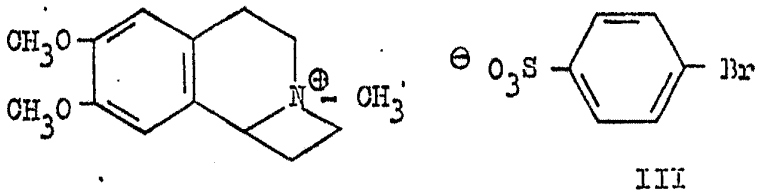
La primera es un agente analgésico y un relajante muscular poderoso. Los isómeros ópticos de la última se convierten en isómeros ópticos de la primera y de otras aminas del presente invento en la forma descrita con detalle a continuación mediante la serie de reacciones siguiente:



II

IIa es isómero (+)

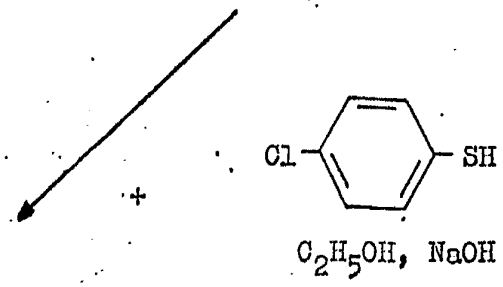
IIb es isómero (-)

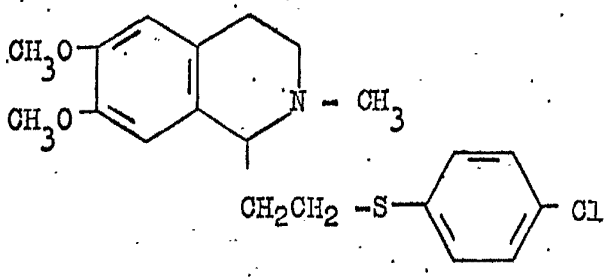


III

IIIa es isómero (-)

IIIb es isómero (+)





IV

IVa es isómero (-)

IVb es isómero (+)

PREPARACION DE LOS AGENTES DE RESOLUCION

Acido (+)-2'-nitrotartranílico.- En 300 ml de cloruro de metileno se introducen 44 g (0,2 moles) de anhídrido (+)-2,3-diacetilsuccínico y 35 g (0,25 moles) de 2-nitroanilina y se calienta a reflujo durante 3½ horas. Esta solución se enfría a la temperatura ambiente y se trata gota a gota, con agitación, con una solución de 39 g de hidróxido potásico (lentejas al 86 %; 0,6 moles) en 400 ml de agua. Esta solución se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente. Las dos capas se separan y la capa de cloruro de metileno se

extrae con 100 ml más de agua. Las capas acuosas combinadas se calientan en un baño de vapor, se tratan con carbón decolorante, se filtran en caliente a través de tierra de diatomáceas ("Celite"), se acidula con 50 ml de ácido clorhídrico concentrado y se enfría a 0°C durante la noche. Se recogen los cristales y se lavan con 100 ml de agua fría dando 32 g de cristales amarillos. Este material se recoge en 300 ml de agua caliente, se trata con 15 ml de ácido clorhídrico concentrado y se enfría. Se forman 28 g (52 %) de cristales de ácido 2'-nitrotartranílico. Se recristaliza una muestra en n-propanol para análisis, p.f. 196,0-198,0°C, $[\alpha]_D^{25}$ +71,3° (c=2,5, etanol), $[\alpha]_D^{25}$ +89,8° (c=0,83, H_2O).

Análisis para $C_{10}H_{10}N_2O_7$:

Calculado: C, 44,45; H, 3,73; N, 10,37

Encontrado: C, 44,41; H, 3,79; N, 10,31

Acido (+)-2,4-diclorotartranílico.- Una mezcla de 22 g (0,1 moles) de anhídrido (+)-2,3-diacetilsuccínico y 18 g (0,11 moles) de 2,4-dicloroanilina en 150 ml de cloruro de metileno se agita durante 2 horas. Se agrega una solución de 21 g de hidróxido potásico (lentejas al 87 %; 0,32 moles) en 200 ml de agua y el sistema de dos fases se agita intensamente durante 1 hora. Se separa la capa de cloruro de metileno, se extrae con 100 ml de agua y se desprecia. Los extractos acuosos combinados se

7 OCT. 1968

calientan suavemente en baño de vapor, se filtran, se acidulan con 35 ml de ácido clorhídrico concentrado y se enfrían para su cristalización. Cuando se recoge este material se obtienen 17 g (59 %) de ácido (+)-2',4'-diclorotartranílico incoloro. Mediante varias cristalizaciones en agua se obtiene una mezcla analítica, p.f. 182,5-192,5°C, $[\alpha]_D^{25}$ + 100,7° (c=1,6, etanol al 95 %).

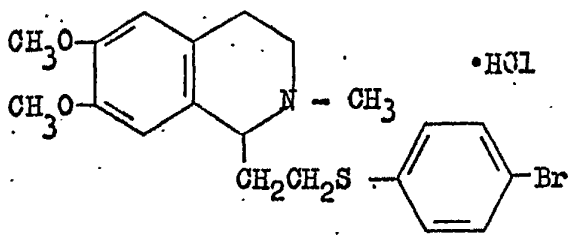
Análisis para $C_{10}H_9NO_5$:

Calculado: C, 40,84; H, 3,08; N, 4,76

Encontrado: C, 40,84; H, 3,21; N, 4,57

Los siguientes ejemplos ilustrarán el presente invento, pero este último no queda limitado a dichos ejemplos.

EJEMPLO 1



Hidrocloruro de 1-(β-p-bromotiofenoxietil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.- Una solución de 0,3 g (0,0074 moles) de hidróxido sódico y 1,4 g (0,0074 moles) de p-bromotiofenol en 30 ml de etanol se mezcla con 3,5 g (0,0074 moles) de p-bromobencenosulfonato de [2,1-a]-azetidino-6,7-dimetoxi-2-metil-

1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio y se calienta durante media hora en baño de vapor. La mezcla se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo se trata con agua y se extrae con cloroformo. Los extractos en cloroformo se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y se concentran a sequedad dando un aceite que forma 2,6 g (76 %) de producto cristalino en acetona-cloruro de hidrógeno seco. Por recristalización en metanol se obtiene hidrocloruro de 1-(β-p-bromotiofenoxietil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína analíticamente puro, p. f. 192->200°C (no bien definido).

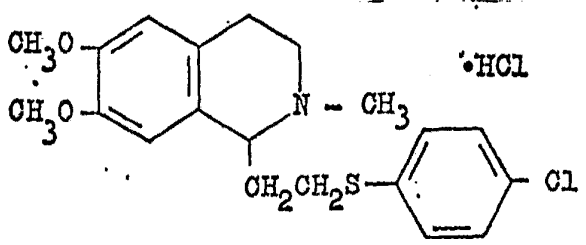
Análisis para $C_{20}H_{24}BrNO_2S.HCl$:

Calculado: C, 52,35; H, 5,49; N, 3,05

Encontrado: C, 52,56; H, 5,69; N, 3,04.

Por procedimientos similares se preparan los compuestos de los siguientes Ejemplos 2 a 5, en las cantidades indicadas y con las propiedades establecidas.

EJEMPLO 2



Hidrocloruro de 1-(β-p-clorotiofenoxietil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.

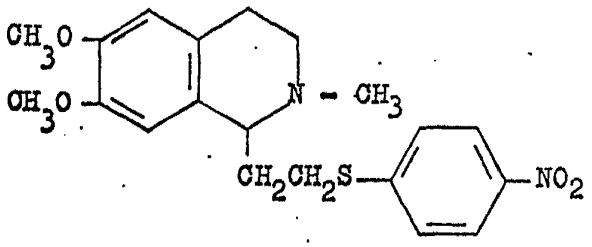
80,5 mg (0,002 moles) de hidróxido sódico

310 mg (0,002 moles) de p-clorotiofenol

1 g (0,0021 moles) de p-bromobencenosulfonato de [2,1-a] azetidino-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio

da 580 mg (67 %) de hidrocloruro de 1-(β-p-clorotiofenoxietil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína con un espectro IR idéntico al del mismo compuesto preparado por el método del Ejemplo 1.

EJEMPLO 3



6,7-Dimetoxi-2-metil-1-(β-p-nitrotiofenoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.-

0,212 g (0,0053 moles) de hidróxido sódico

0,82 g (0,0053 moles) de p-nitrotiofenol

2,0 g (0,0042 moles) de p-bromobencenosulfonato de [2,1-a] azetidino-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio

da 1,0 g (61 %) de 6,7-dimetoxi-2-metil-1-(β-p-nitrotiofenoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína en acetato

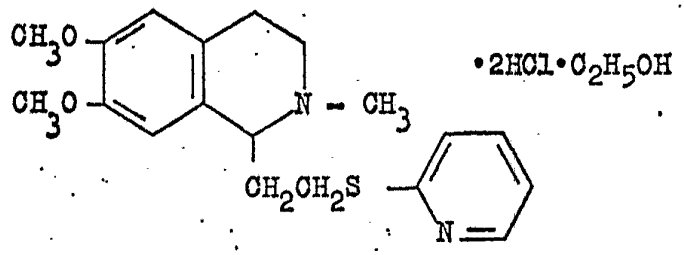
de etilo, p.f. 129-131°C.

Análisis para $C_{20}H_{24}N_2O_4S$:

Calculado: C, 61,83; H, 6,23; N, 7,21

Encontrado: C, 61,50; H, 6,29; N, 7,50.

EJEMPLO 4.



A. Monoetanolato de dihidrocloruro de 6,7-dimetoxi-2-metil-1-(β-2-piridil-N-óxido-mercaptoetil)-1,2,-3,4-tetrahidroisoquinoleína.-

0,94 g (0,0063 moles) de N-óxido de 2-mercaptopiridina, sal sódica

2,5 g (0,0053 moles) de p-bromobencenosulfonato de [2,1-a] azetidino-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio

da 1,8 g (71 %) de monoetanolato de dihidrocloruro de 6,7-dimetoxi-2-metil-1-(β-2-piridil-N-óxido-mercaptoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína en acetona-cloruro de hidrógeno. Por recristalización en etanol-cloruro de hidrógeno se obtiene una muestra analítica, p.f. 110-135°C

(desc.).

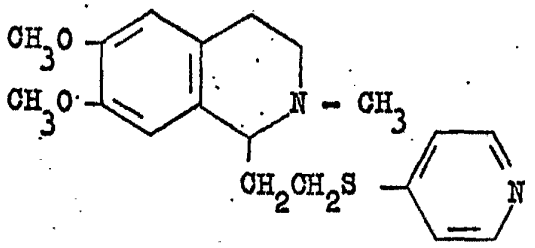
Análisis para $C_{19}H_{24}N_2O_3S.2HCl.C_2H_5OH$:
Calculado: C, 52,60; H, 6,73; N, 5,85.
Encontrado: C, 52,94; H, 6,93; N, 5,86.

B. Monoetanolato de dihidrocloruro de 6,7-dimetoxi-2-metil-1-(β-2-piridilmercaptoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.- Una solución agitada y fría de 4 g (0,011 moles) de 6,7-dimetoxi-2-metil-1-(β-2-piridil-N-óxido-mercaptoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína en 30 ml de cloroformo se trata con 2,2 ml de tricloruro de fósforo. La solución se calienta a reflujo durante 1½ horas. La solución en cloroformo se neutraliza y se lava con carbonato sódico diluído, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra a sequedad dando un aceite que forma 2 g (40 %) de monoetanolato de dihidrocloruro de 6,7-dimetoxi-2-metil-1-(β-2-piridilmercaptoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína cristalino en cloruro de hidrógeno etanólico. Por recristalización en cloruro de hidrógeno etanólico se obtiene una muestra analítica, p.f. 118-135°C (desc.).

Análisis para $C_{19}H_{24}N_2O_2S.2HCl.C_2H_5OH$:
Calculado: C, 54,42; H, 6,96; N, 6,05
Encontrado: C, 54,50; H, 7,00; N, 5,95.

1968

EJEMPLO 5



A. 6,7-Dimetoxi-2-metil-1-(β-4-piridil-N-óxido-mercaptoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.- 0,0098 moles de la sal sódica de N-óxido de 4-mercaptopiridina [preparada en forma cruda por hidrólisis de 2 g (0,0098 moles) de cloruro de N-óxido de 4-piridin-tiouronio en hidróxido sódico] y 2,5 g (0,0053 moles) de p-bromobencenosulfonato de [2,1-a] azetidino-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio dan 1,6 g (85 %) de 6,7-dimetoxi-2-metil-1-(β-4-piridil-N-óxido-mercaptoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína. Una muestra analítica se recristaliza en metanol-acetato de etilo, p.f. 156,5-157,5°C.

Análisis para $C_{19}H_{24}N_2O_3S$:

Calculado: C, 63,30; H, 6,71; N, 7,77

Encontrado: C, 63,20; H, 6,88; N, 7,84.

B. 6,7-Dimetoxi-2-metil-1-(β-4-piridilmercapto-etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.- Por un procedi-

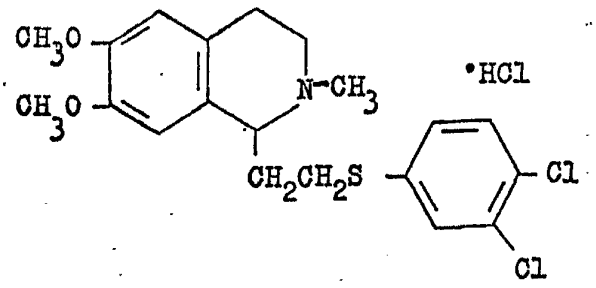
miento similar al del Ejemplo 4, se hacen reaccionar 3,1 g (0,0086 moles) de 6,7-dimetoxi-2-metil-1-(β-4-piridil-N-óxido-mercaptoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína con 2 ml de tricloruro de fósforo para dar 3 g (100 %) de 6,7-dimetoxi-2-metil-1-(β-4-piridilmercaptoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína. Por recristalización en acetato de etilo-"Skellysolve B" se obtiene una muestra analítica, p.f. 95-96,5°C.

Análisis para $C_{19}H_{24}N_2O_2S$:

Calculado: C, 66,24; H, 7,02; N, 8,13

Encontrado: C, 65,74; H, 7,06; N, 8,23.

EJEMPLO 6



Hidrocloruro de 1-(β-3,4-diclorotiofenoxietil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.-

0,212 g (0,0053 moles) de hidróxido sódico

0,95 g (0,0053 moles) de 3,4-diclorotiofenol

2,5 g (0,0053 moles) de p-bromobencenosulfonato de [2,1-a]azetidino-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-

OCT. 1963

tetrahidroisoquinolinio

dan 2 g (92 %) de 1-(β-3,4-diclorotiofenoxietil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína que forma un hidrocloruro cristalino en acetato de etilo. Por recristalización en acetona-etanol se obtiene una muestra analítica, p.f. 160-165°C (desc.).

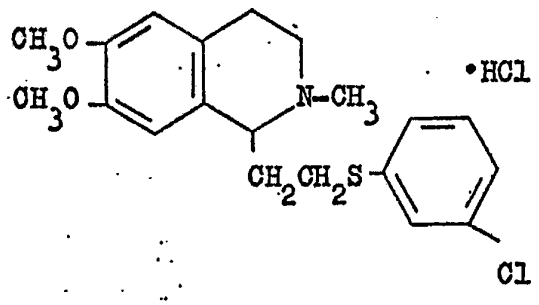
Análisis para $C_{20}H_{23}NO_2SCl_2.HCl$:

Calculado: C, 53,52; H, 5,39; N, 3,12

Encontrado: C, 53,63; H, 5,58; N, 3,26, 3,21.

Este compuesto resulta ser un agente analgésico muy activo; así, presenta actividad analgésica a una dosis tan baja como 1 mg/kg s.c. en el ensayo del latigueo del rabo de la rata.

EJEMPLO 7



Hidrocloruro de 1-(β-m-clorotiofenoxietil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.-

0,264 g (0,0066 moles) de hidróxido sódico

0,96 g (0,0066 moles) de m-clorotiofenol

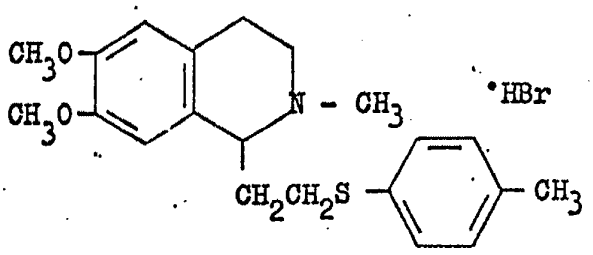
3,0 g (0,0064 moles) de p-bromobencenosulfonato de [2,1-a] azetidino-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio dan 1-(β-m-clorotiofenoxietil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína en forma de aceite que forma 1,5 g (58 %) de un hidrocloruro cristalino en acetato de etilo-cloruro de hidrógeno seco. Mediante dos recristalizaciones en acetato de etilo-etanol se obtiene una muestra analítica, p.f. 156-158°C.

Análisis para $C_{20}H_{24}ClNO_2S.HCl$:

Calculado: C, 57,96; H, 6,22; N, 3,38

Encontrado: C, 57,85; H, 6,19; N, 3,21.

EJEMPLO 8



Hidrobromuro de 6,7-dimetoxi-2-metil-1-(β-p-metiltiofenoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.-

0,212 g (0,0053 moles) de hidróxido sódico

0,66 g (0,0053 moles) de p-metiltiofenol

2,5 g (0,0053 moles) de p-bromobencenosulfonato de

[2,1-a]azetidino-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio

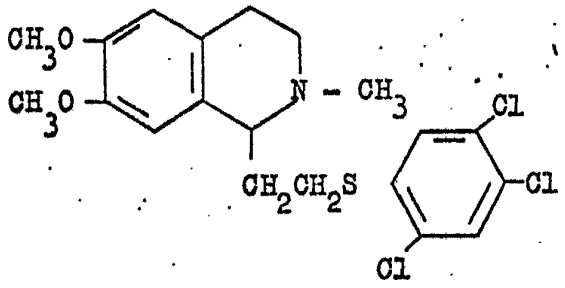
dan 1,7 g (89 %) de 6,7-dimetoxi-2-metil-1-(β-p-metiltiofenoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína que forma el hidrobromuro en isopropanol-agua. Por recristalización en acetona-agua se obtiene una muestra analítica, p.f. 190-194°C.

Análisis para $C_{21}H_{27}NO_2S.HBr$:

Calculado: C, 57,53; H, 6,44; N, 3,20

Encontrado: C, 57,29; H, 6,55; N, 3,12.

EJEMPLO 9



6,7-Dimetoxi-2-metil-1-(β-2,4,5-triclorotiofenoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

0,254 g (0,0064 moles) de hidróxido sódico

1,4 g (0,0064 moles) de 2,4,5-triclorotiofenol y

3,0 g (0,0064 moles) de p-bromobencenosulfonato de [2,1-a]azetidino-6,7-dimetoxi-2-metil-

1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio dan 6,7-dimetoxi-2-metil-1-(β-2,4,5-triclorotiofenoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína en forma de sólido cristalino que se recristaliza en acetato de etilo-"Skellysolve B" dando 1,3 g (46 %) de una muestra analítica, p.f. 100-101°C.

Análisis para $C_{20}H_{22}Cl_3NO_2S$:

Calculado: C, 53,76; H, 4,96; N, 3,14

Encontrado: C, 53,91; H, 4,96; N, 3,03.

EJEMPLO 10

Resolución de (±)-6,7-dimetoxi-1-β-hidroxietil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (II a y b).- Sobre una solución templada de 73,1 g (0,292 moles) de (±)-6,7-dimetoxi-1-β-hidroxietil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína en 375 ml de etanol al 95 % se agrega otra solución templada de 39,4 g (0,146 moles) de ácido (+)-2'-nitrotartranílico en 375 ml de etanol al 95%. Los cristales (75,9 g) se recogen después de almacenamiento a 5°C durante 20 horas. Una recristalización en 750 ml de etanol al 80 % da 69,8 g (92 %) de producto, p.f. 193,5-195,5°C.

Este material se convierte en su base libre por neutralización con solución acuosa de carbonato sódico y extracción con acetato de etilo. Por concentración de los extractos en acetato de etilo se obtienen 30,0 g de un

aceite. Este aceite forma un hidrocloruro cristalino en isopropanol y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado. Mediante una recristalización en 150 ml de etanol absoluto se obtienen 22,3 g (55 %) de hidrocloruro de (+)-6,7-dimetoxi-1-β-hidroxietil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (II a), p.f. 177-180°C, $[\alpha]_D^{25}$ + 22,7° (c = 2,05, cloroformo).

Análisis para $C_{14}H_{21}NO_3$.HCl:

Calculado: C, 58,43; H, 7,71; N, 4,87

Encontrado: C, 58,67; H, 7,81; N, 4,63.

El líquido madre de la cristalización original se concentra hasta la quinta parte de su volumen original y se trata con 1,0 g de ácido (+)-2-nitrotartranílico en 25 ml de etanol al 95 %. La solución se evapora a sequedad y el aceite resultante se recoge en acetato de etilo, se filtra, se lava con solución acuosa de carbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a sequedad dando 33,6 g de un aceite. Este aceite da un hidrocloruro cristalino en acetona-cloruro de hidrógeno seco. Mediante una recristalización en etanol al 95 % se obtienen 24,4 g (60 %) de hidrocloruro de (-)-6,7-dimetoxi-1-β-hidroxietil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (II b), p.f. 177-179°C, $[\alpha]_D^{25}$ -22,8° (c = 2,02, cloroformo).

Análisis para $C_{14}H_{21}NO_3$.HCl:

OCT. 1966

372273

Calculado: C, 58,43; H, 7,71; N, 4,87

Encontrado: C, 58,41; H, 7,81; N, 4,67.

p-Bromobencenosulfonato de (-)-[2,1-a]azetidino-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio (III a).- Se convierten 23,8 g (0,083 moles) de hidrocloruro de (+)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína en su base libre por neutralización con carbonato sódico y extracción con 200 ml de cloroformo. El extracto en cloroformo se seca sobre sulfato sódico y se filtra. Esta solución se trata después con 23,2 g (0,091 moles) de cloruro de p-bromobencenosulfonilo y se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente. A continuación se agregan 44 g de carbonato sódico anhidro y se continúa agitando durante 16 horas. Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se concentra para dar 38 g de material cristalino crudo. Mediante una recristalización en isopropanol se obtienen 26,8 g (69 %) de material analítico (III a), p.f. 178-180°C, $[\alpha]_D^{25}$ -115,7° (c = 2,02, cloroformo).

Análisis para $C_{20}H_{24}BrNO_5S$:

Calculado: C, 51,07; H, 5,14; N, 2,98

Encontrado: C, 51,24; H, 5,24; N, 2,85.

p-Bromobencenosulfonato de (+)-[2,1-a]azetidino-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio (III b).- Se convierten 22,6 g (0,079 moles) de hidro-

cloruro de (-)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína en su base libre por neutralización con carbonato sódico y extracción con 200 ml de cloroformo. El extracto en cloroformo se seca sobre sulfato sódico y se filtra. Esta solución se trata después con 21,8 g (0,085 moles) de cloruro de p-bromobencenosulfonilo y se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente. Se añaden 41,5 g de carbonato sódico anhidro y se continúa agitando durante 16 horas. Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se concentra para dar 39 g de material cristalino crudo. Mediante una recristalización en isopropanol se obtienen 26,0 g (70,3 %) de material analítico, III b, p.f. 179,5-180,5°C, $[\alpha]_D^{25}$ +114,2° (c = 2,00, cloroformo).

Análisis para $C_{20}H_{24}BrNO_5S$:

Calculado: C, 51,07; H, 5,14; N, 2,98

Encontrado: C, 51,11; H, 5,12; N, 2,75.

(-)-1-(β-p-Clorotiofenoxietil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (IV a).- Una solución de 0,3 g (0,0075 moles) de hidróxido sódico y 1,09 g (0,0075 moles) de p-clorotiofenol em 30 ml de etanol absoluto se trata con 3,53 g (0,0075 moles) de p-bromobencenosulfonato de (-)-[2,1-a]azetidino-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio (III a) y se calienta en baño de vapor durante 5 minutos. La mezcla

de reacción se enfría, se diluye con un volumen igual de éter etílico y se filtra. El filtrado se concentra hasta formar un aceite que cristaliza al dejarlo en reposo. Mediante una recristalización en etanol al 95 % se obtienen 1,65 g (58 %) de material analítico (IV a), p.f. 54,5-55,5°C, $[\alpha]_D^{25}$ -36,5° (c = 2,05, cloroformo).

Análisis para $C_{20}H_{24}ClNO_2S$:

Calculado: C, 63,56; H, 6,40; N, 3,71

Encontrado: C, 63,71; H, 6,45; N, 3,56.

(+)-1-(β-p-Clorotiofenoxietil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (IV b).- Una solución de 0,3 g (0,0075 moles) de hidróxido sódico y 1,09 g (0,0075 moles) de p-clorotiofenol en 30 ml de etanol absoluto se trata con 3,53 g (0,0075 moles) de p-bromobencenosulfonato de (+)-[2,1-a]azetidino-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio (III b) y se calienta en baño de vapor durante 5 minutos. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con un volumen igual de éter etílico y se filtra. El filtrado se concentra hasta formar un aceite que cristaliza al dejarlo en reposo. Mediante una recristalización en etanol al 95 % se obtienen 0,85 g (30 %) de material analítico, p.f. 53-54°C, $[\alpha]_D^{25}$ +37,0° (c = 1,62, cloroformo).

Análisis para $C_{20}H_{24}ClNO_2S$:

Calculado: C, 63,56; H, 6,40; N, 3,71

OCT. 1963

Encontrado: C, 63,87; H, 6,48; N, 3,78.

EJEMPLO 11

Resolución de (±)-1-(β-p-clorotiofenoxietil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (IV a y b).- Se recogen en 125 ml de acetato de etilo caliente 18,7 g (0,495 moles) de (±)-1-(β-p-clorotiofenoxietil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína y 8,4 g (0,0286 moles) de ácido (+)-2',4'-diclorotartranílico, se filtra y se enfría para su cristalización. Se recogen los cristales y se lavan con 25 ml de acetato de etilo frío. El líquido madre se conserva para aislar el isómero (+). Los cristales (15,8 g) se recristalizan en 125 ml de acetato de etilo dando 14,3 g de la sal isómera (-) pura, p.f. 115,5-116,5°C, $[\alpha]_D^{25}$ +42,6° (c = 1,8, $CHCl_3$). Este material se sacude con 50 ml de agua que contiene 2,5 g de hidróxido sódico y 50 ml de cloruro de metileno. El producto sólido se separa por filtración y la capa de cloruro de metileno se aisla. Se extrae la capa acuosa una vez más con cloruro de metileno. Los extractos combinados se secan sobre K_2CO_3, se filtra a través de tierra de diatomáceas ("Celite") y se evapora a sequedad dejando un aceite incoloro (7,5 g) que cristaliza. Por recristalización de este material en metanol al 85 %-agua se obtienen 4,1 g de isómero (-) puro, p.f. 54,0-55,0°C, $[\alpha]_D^{25}$ -38,4° (c = 2,0, $CHCl_3$). Su

espectro infrarrojo es idéntico al del material preparado en el Ejemplo 17.

Este es el isómero (S) en la nomenclatura de Cahn, Ingold y Prelog, Experientia, XII(3), 81-94 (15 de Marzo de 1956).

Este isómero (S) se convierte en su fumarato hidrógono de la forma siguiente. En 2,5 ml de alcohol isopropílico caliente se recogen 189 mg de (-)-1-(β-p-clorotiofenoxietil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína y 58 mg de ácido fumárico, que al enfriar lentamente hasta 5°C depositan el fumarato hidrógeno cristalino, isómero (S), que se recoge por centrifugación, se seca y pesa 240 mg, funde a 136,5-138,5°C (corregido) y presenta un valor de $[\alpha]_D^{25}$ de +21,9° (c = 2,04, etanol al 95 %).

Análisis para $C_{20}H_{24}ClNO_2S.C_4H_4O_4$:

Calculado: C, 58,35; H, 5,71; N, 2,84

Encontrado: C, 58,73, 59,49, 57,99, 58,90; H, 5,76, 6,05, 5,57, 5,99; N, 2,79.

El isómero (+) se obtiene a partir del líquido madre de la primera cristalización de la sal. La solución en acetato de etilo se enfría en un baño de agua de hielo, se trata con carbón decolorante y se filtra a través de "Celite". Este filtrado se lava con 50 ml de carbonato potásico al 10 %, se filtra y se concentra a

372273

sequedad dejando un aceite (9,4 g) que se cristaliza en una mezcla de alcanos inferiores ("Skellysolve B") y después en metanol al 85 % para dar 5,4 g de un material rico en el isómero (+), $[\alpha]_D^{25}$ +23,2° (c = 2,0, $CHCl_3$). A partir de los líquidos madres de estas cristalizaciones se recuperan 2 g de material que por cristalización en metanol al 85 %-agua da el isómero (+) puro (IV b) (1,4 g), p.f. 53,5-55,0°C, $[\alpha]_D^{25}$ +37,8° (c = 1,9, $CHCl_3$).

Este isómero (R) se convierte en su fumarato hidrógeno de la siguiente forma. Se combinan 2,00 g (0,0053 moles) de (+)-1-(β-p-clorotiofenoxietil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína y 0,615 g, (0,0053 moles) de ácido fumárico y se recogen en 35 ml de alcohol isopropílico. Se filtra la solución, se evapora hasta unos 30 ml en corriente de nitrógeno y se conserva a la temperatura ambiente para permitir la cristalización del isómero (R) de fumarato hidrógeno que se recoge, se seca a 56°C/0,05 mm y pesa 2,40 g, funde a 129,0-131°C (corregido) y presenta un valor de $[\alpha]_D^{25}$ de -21,8° (c = 2,02, etanol al 95 %).

Análisis para $C_{20}H_{24}ClNO_2S.C_4H_4O_4$:

Calculado: C, 58,35; H, 5,71; N, 2,84

Encontrado: C, 58,20; H, 5,86; N, 3,02.

La totalidad o prácticamente toda la actividad

analgésica reside en este isómero (R), ya sea en forma de base libre o en forma de sal de adición con ácido.

Los fumaratos hidrógeno de los isómeros (R) y (S) preparados anteriormente tienen puntos de fusión diferentes debido a que se aislan como formas cristalinas distintas. Esto es demostrado por sus espectros de absorción en infrarrojo que son idénticos cuando se toman en solución, por ejemplo en una mezcla 9:1 de cloroformo y metanol (región 2000 cm^{-1} - 1250 cm^{-1}).

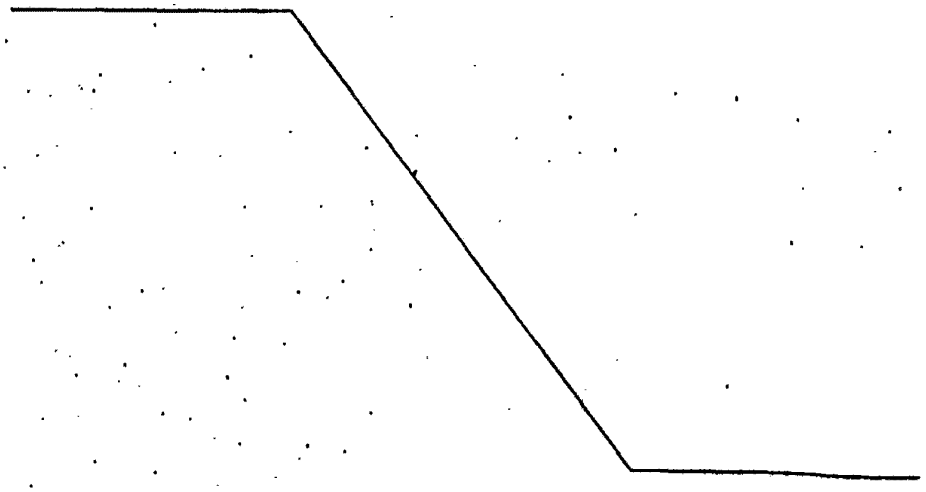
Se mezclan pesos iguales de los isómeros (R) y (S) de fumarato hidrógeno en alcohol isopropílico caliente; al enfriar se obtiene la mezcla racémica cristalina de fumarato hidrógeno del compuesto IV, p.f. 120,0-121,0°C (corregido), que también tiene el mismo espectro de absorción en infrarrojo en solución que una muestra de esta sal preparada directamente a partir de la base racémica.

El material resuelto parcialmente se purifica de la siguiente forma. Se recogen en 50 ml de isopropanol 4 g ($[\alpha]_D^{25}$ +23°)de este material y se tratan con 0,5 ml de ácido clorhídrico concentrado, se concentra hasta 25 ml y se enfría. El material cristalino se separa por filtración (sal HCl racémica). Se concentra el filtrado, se recoge en acetato de etilo, se filtra, se lava

con carbonato sódico diluído, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad. Este residuo se cristaliza en metanol al 85 %-agua dando el isómero (+) puro (IV b) (1,2 g), p.f. 53,0-55,0°C, $[\alpha]_D^{25}$ +37,5° (c = 1,9, $CHCl_3$). Los espectros infrarrojos de estas dos muestras son idénticos al del material preparado en el Ejemplo 10.

Aunque en la memoria que precede se han descrito con detalles específicos diversas realizaciones de este invento y se han elaborado con fines ilustrativos, resultará evidente para los expertos en la técnica que este invento es susceptible de otras realizaciones y que muchos de los detalles pueden ser variados dentro de amplios límites sin apartarse del concepto básico y del espíritu y alcance del invento.

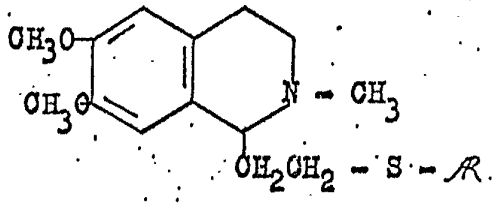
En resumen, la Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las siguientes:



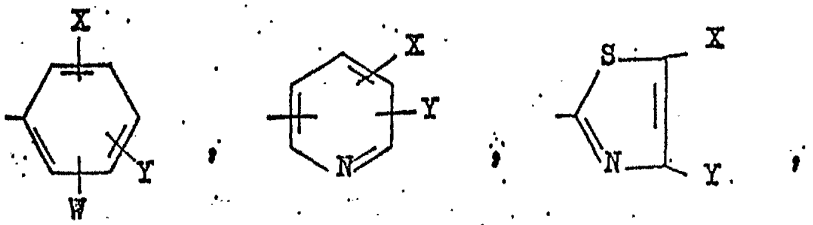
372273

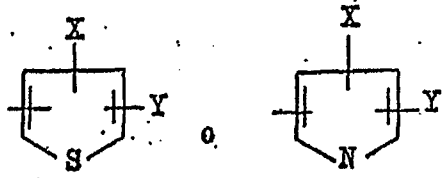
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de agentes terapéuticos de fórmula general



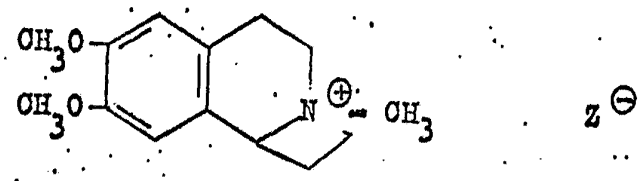
donde $\mathcal{R}$ representa





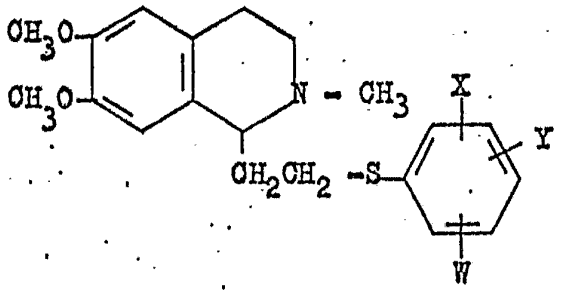
donde W, X e Y son cada uno de ellos hidrógeno, cloro, bromo, flúor, trifluor-metilo, nitro, alquilo inferior o alcoxilo inferior y las sales de adición con ácidos de los mismos, no tóxicas y farmacéuticamente aceptables; cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula

—

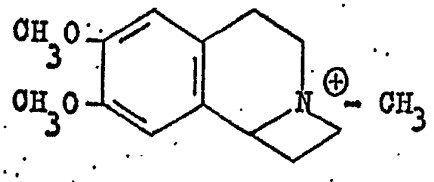


donde $Z^{\ominus}$ representa un equivalente de un anión inerte, en un disolvente inerte, con aproximadamente un equivalente, como mínimo, de un compuesto de fórmula $\mathcal{R}$-S-H donde $\mathcal{R}$ es el definido anteriormente, o una sal metálica del mismo.

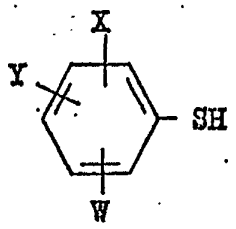
2. Un procedimiento para la preparación de agentes terapéuticos de fórmula



donde W, X e Y son cada uno de ellos hidrógeno, cloro, bromo, flúor, trifluormetilo, nitro, alquilo inferior o alcoxilo inferior y las sales de adición con ácidos de los mismos, no tóxicas y farmacéuticamente aceptables; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula



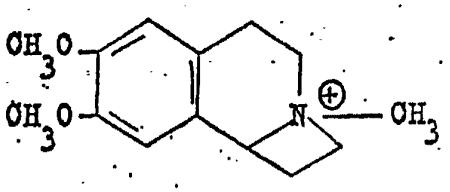
donde $Z^{\ominus}$ representa un equivalente de un anión inerte, en un disolvente inerte, con aproximadamente un equivalente, como mínimo, de un compuesto de fórmula



donde W, X e Y son los definidos anteriormente, o una sal metálica del mismo.

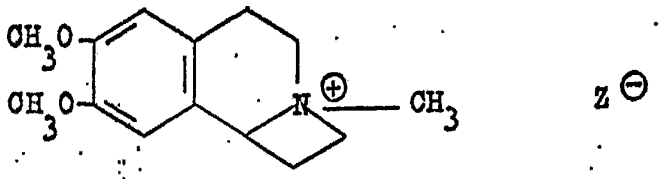
3. Un procedimiento según la Reivindicación 2 en el que W, X e Y son cada uno de ellos hidrógeno o cloro.

4. Un procedimiento para la preparación de los agentes terapéuticos 6,7-dimetoxi-1-(β-p-clorotiofenoxietil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína y las sales de adición con ácidos de la misma, no tóxicas y farmacéuticamente aceptables; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula



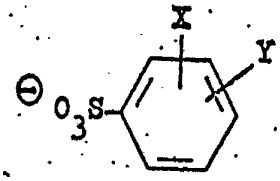
donde $Z^{\ominus}$ representa un equivalente de un anión inerte, en un disolvente inerte, con aproximadamente un equivalente, como mínimo, de p-clorotiofenol o una sal metálica del mismo.

5. Un procedimiento para la preparación de los agentes terapéuticos 6,7-dimetoxi-1-(β-3,4-diclorotiofenoxietil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína y las sales de adición con ácidos de la misma, no tóxicas y farmacéuticamente aceptables; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula



donde $Z^{\ominus}$ representa un equivalente de un anión inerte, en un disolvente inerte, con aproximadamente un equivalente, como mínimo, de 3,4-diclorotiofenol o una sal metálica del mismo.

6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2, 3, 4 ó 5, en el que $Z^{\ominus}$ es un anión de fórmula



372273

donde X e Y son cada uno de ellos hidrógeno, cloro, bromo, flúor, trifluormetilo, nitro, alquilo inferior o alcoxilo inferior.

7, Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2, 3, 4 6 5, en el que $Z^{\ominus}$ es el anión p-bromobencenosulfonato.

8. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AGENTES TERAPEUTICOS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de cuarenta y una páginas mecanografiadas.

Madrid, 7 de octubre de 1.969
BERNARDO UNGRIA
p.p.