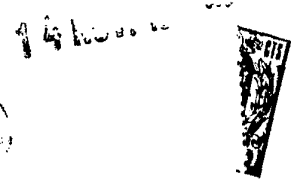


373529



PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 600-6165/II. 3700/W1/JS.

373529

Memoria Descriptiva

sobre:

SECCION	
CLASIFICACION	C-07 A-61
	D-K

Procedimiento para la preparaci3n de derivados de oxazolo[4,3-a]isoquinolina.

=====

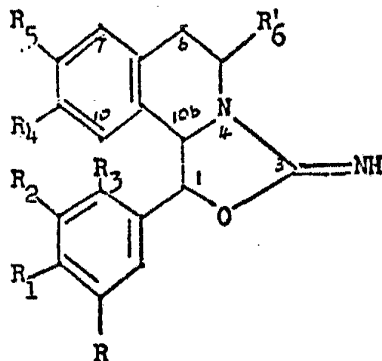
Solicitante: SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

La presente invenci3n se relaciona con derivados de oxazolo[4,3-a]isoquinolina y con su preparaci3n.

La invenci3n proporciona compuestos de f3rmula

5. la I,



I

en la que cada una de R , R_1 , R_2 y R_3 , que pueden ser idénticas o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, un radical trifluorometilo o un átomo de flúor o cloro, cada una de

5

R_4 y R_5 , que pueden ser idénticas o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, o un radical alquilo de cadena recta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y R'_6 significa un radical

10

alquilo de cadena recta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, con las condiciones de que

15

- i) no más de tres de R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tengan un significado que no sea un átomo de hidrógeno, e
- ii) los significados de R , R_1 , R_2 y R_3 sean tales que jamás se encuentre un grupo trifluorometilo en cada uno de dos átomos de carbono adyacentes,

373529



600-6165/11

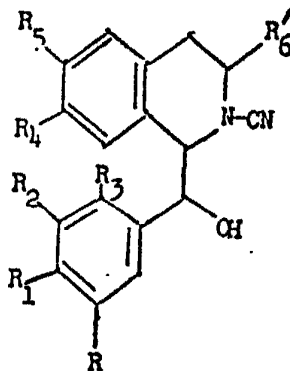
en la forma de sales de adición de ácido.

14 NOV. 1969

De acuerdo con la invención, las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I

se preparan mediante un procedimiento que se caracteriza porque

5 se hace reaccionar un compuesto de fórmula It,

It

en la que R a R₅ y R'₆ tienen los significados arriba indicados, con un ácido.

La acidificación en el procedimiento de la invención / puede efectuarse en la forma habitual usando un ácido deseado, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o fosfórico, o un ácido orgánico fuerte, por ejemplo ácido metanosulfónico, convenientemente a una temperatura de aprox. 0° a aprox. 40°C, preferentemente a aprox. temperatura ambiente (15° a 20°C). Es preferible usar un disolvente, pero su uso no es necesario.

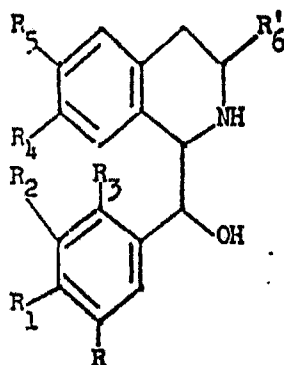
15 Las sales de adición de ácido resultantes de los compuestos de fórmula I pueden aislarse y purificarse en la forma habitual.

373529



600-6165/II

Los compuestos de fórmula It, que se usan como materiales
 iniciales, son una forma tautomérica de los
 compuestos deseados de fórmula I y pueden obtenerse haciendo reaccio-
 nar un compuesto de fórmula IIIb,



IIIb

5 en la que R a R₅ y R'₆ tienen los significados arriba indicados,
 con bromuro de cianógeno y acetato de litio, sodio, potasio o calcio.

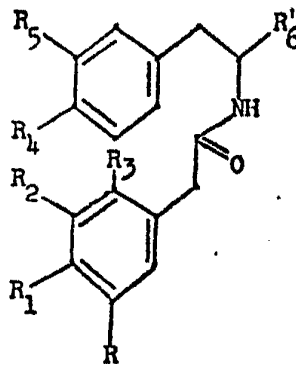
Esta reacción se efectúa ventajosamente en un disolvente
 orgánico inerte y a una temperatura de aprox. 0° a aprox. 20°C,
 preferentemente a aprox. 5° a aprox. 10°C, en presencia de un alcohol
 10 alifático inferior, por ejemplo metanol, etanol o isopropanol, como
 disolvente.

Varios de los compuestos de fórmula IIIb son conocidos y
 pueden prepararse en la forma descrita en la literatura. Los demás
 compuestos que no se describan específicamente en la literatura
 15 pueden prepararse de materiales disponibles en forma análoga a
 la descrita en la literatura para la preparación de compuestos conoci-
 dos. En general, tales compuestos se preparan haciendo reaccionar
 1-ciano-2-benzoil-1,2-dihidro-isoquinolina (preparada mediante el pro-
 cedimiento de J.Weinstock y V.Boekelheide en Organic Synthesis,
 20 Coll. Vol. 2, p. 641) con un compuesto de litio apropiado para formar

- 5 -
373529

el derivado de l-litio correspondiente, tratando este último con benzaldehído (o derivado apropiado del mismo) para formar el α -aril-isoquinolina-1-metanol correspondiente, e hidrogenando este último catalíticamente, por ejemplo en ácido acético en presencia de un catalizador de platino y a una temperatura de aprox. 25° a 45°C y a una presión de hidrógeno de 1 a 5 atmósferas.

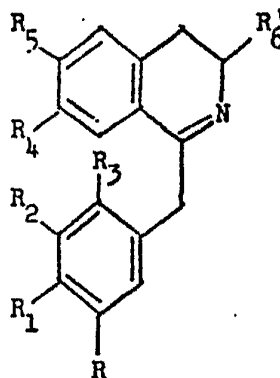
Los compuestos de fórmula III pueden prepararse alternatively ciclizando un compuesto de fórmula V,



V

en la que R a R'₆ tienen los significados arriba indicados, con pentóxido de fósforo en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo benceno o xileno, a aprox. 75° a 150°C, con el fin de obtener el compuesto correspondiente de fórmula

VI,



VI

en la que R a R'₆ tienen los significados arriba indicados,

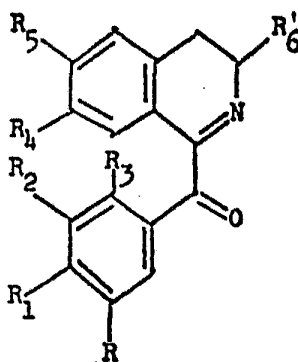
373529

- 6 -



600-6165/II

tratando este último con aire u oxígeno, ventajosamente burbujeando
aire a través de una solución del compuesto VI en un disolvente
orgánico inerte, por ejemplo benceno, convenientemente a temperatura
ambiente, con el fin de obtener el compuesto correspondiente de
5 fórmula VII,



VII

en la que R a R₆' tienen los significados arriba indicados,
y reduciendo el compuesto de fórmula VII a una temperatura de
20° a 50°C en un disolvente inerte, por ejemplo etanol, con hidrógeno
en presencia de un catalizador de platino.

10 Las sales de adición de ácido de los compuestos de

fórmula I existen como isómeros geométricos y

también existen como isómeros ópticos, y la separación y re-
cuperación de los isómeros respectivos puede realizarse fácilmente
usando las técnicas habituales.



373529

Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I

poseen actividad farmacológica.

Ejercen particularmente una actividad en el sistema nervioso central, tal como lo indica su habilidad de invertir la hipotermia de la

5 reserpina, y su uso está indicado como anti-deprimentes. Una dosificación diaria indicada adecuada asciende de aprox. 20 mg a aprox. 100 mg, administrada preferentemente en dosis divididas de aprox. 5 mg a aprox. 50 mg 2 a 4 veces por día o en forma retard.

10 Los compuestos pueden usarse en mezcla con un soporte farmacéuticamente aceptable y otros adyuvantes habituales que se deseen, y pueden aplicarse oralmente en forma de tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones o soluciones, o parentéricamente en forma de soluciones inyectables, suspensiones o emulsiones.

Las sales farmacéuticamente
15 aceptables adecuadas incluyen las sales de ácido mineral tal como el clorhidrato, bromhidrato, sulfato y fosfato, y las sales de ácido orgánico tal como el succinato, benzoato, acetato, maleato y p-toluenosulfonato.



373529

Los compuestos preferidos son aquellos en los que cualquiera de R a R_5 que no sean átomos de hidrógeno, son átomos de cloro o flúor, prefiriéndose particularmente los compuestos en los que R o R_1 significan un átomo de cloro, y los restantes de R a R_5 son átomos de hidrógeno.

Una formulación representativa adecuada para aplicación oral es una tableta preparada mediante las técnicas habituales de elaboración de tabletas, y que contiene lo siguiente:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Partes por peso</u>
10	Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I	25
	tragacanto	2
	lactosa	64,5
	almidón de maíz	5
15	talco	3
	estearato de magnesio	0,5

Los Ejemplos siguientes ilustran adicionalmente la invención. Los datos del espectro infrarojo se refieren a la absorción infraroja en cloruro metilénico.



11-NOV-1969

600-6165/II

373529

EJEMPLO 1:

1-fenil-3-imino-5-metil-1,5,6,10b-
tetrahidro-3H-oxazolo[4,3-a]isoquinolina

a) 2-benzoil-1,2-dihidro-3-metil-isoquinolina-1-carbonitrilo.

En un matraz de cuatro cuellos de 3 litros, provisto de
5 agitador mecánico, embudo de gotas, termómetro y condensador se
coloca una solución de 196 g de cianuro de potasio en 1250 cc de agua
y 145 g de 3-metilisoquinolina. Mientras se mantiene la temperatura
entre 5 y 10°C usando un baño de hielo, se añaden por gotas en el
transcurso de 2 horas 281 g de cloruro benzoílico. Después de otra
10 hora y media, el material resultante cristaliza y es separado por
filtración, lavado con agua (200 cc), una solución de ácido clor-
hídrico 2 normal (300 cc) y agua (300 cc). El material bruto
(330 g) se recristaliza 3 veces de etanol para proporcionar
2-benzoil-1,2-dihidro-3-metil-isoquinolina-1-carbonitrilo con un
15 P.F. de 137-138°C.

b) Clorhidrato de α -fenil-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-
1-metanol (un compuesto IIIb)



14

600-6165/II

- 10 -

373529

-1-carbonitrilo

2-benzoil-1,2-dihidro-3-metil-isoquinolina/(27,4 g) se

disuelve en 500 cc de tetrahidrofurano absoluto en un matraz de cuatro cuellos de 2 litros, provisto de termómetro, embudo de gotas, condensador con entrada para nitrógeno y agitador mecánico. La

- 5 temperatura interna se mantiene entre -20° y -10°C . Se añade por gotas una solución 2 molar (50 cc) de fenil-litio en benceno/éter (70:30). A la solución roja resultante se le añaden por gotas en el transcurso de 20 minutos 10,6 g de benzaldehído en 75 cc de tetra-
- 10 hidrofurano absoluto. La mezcla se agita durante 1 hora a -10°C , luego a temperatura ambiente durante la noche. Después de la elaboración posterior se obtienen 38 g de un aceite, el que se hidroliza en 100 cc de hidróxido potásico 2 normal y 500 cc de etanol mediante calentamiento al reflujo durante la noche. La mezcla se concentra en un vacío hasta aprox. 200 cc, y se sigue elaborando con el fin de
- 15 proporcionar 28 g de un aceite, el que se hidrogena sin mayor purificación en 90 cc de ácido acético glacial en presencia de 250 mg de dióxido de platino. Una vez finalizada la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador mediante filtración, y se evapora la solución en un vacío. Se añade éter (100 cc) y se precipita el producto en
- 20 forma de clorhidrato mediante la adición de 100 cc de una solución de ácido clorhídrico 2 normal. El producto bruto (16,2 g) se separa por filtración y se recristaliza de etanol/éter para proporcionar 13,8 g de clorhidrato de α -fenil-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1-metanol con un P.F. de $198-199^{\circ}\text{C}$.



373529

Cuando se efectúan los procedimientos a) y b) arriba

indicados usando cloruro p-clorobenzoílico o cloruro 3,4-dicloro-
benzoílico en lugar de cloruro benzoílico, se obtiene clorhidrato
de α -(p-clorofenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1-metanol
5 con un P.F. de 213°C o clorhidrato de α -(3,4-diclorofenil)-3-metil-
1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1-metanol con un P.F. de 250-255°C, ^{respectivamente.}

c) 1-(α -hidroxibencil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-
2-carbonitrilo (un compuesto It)

Se disuelve clorhidrato de α -fenil-3-metil-1,2,3,4-
10 tetrahidro-isoquinolina-1-metanol (4,5 g) en 100 cc de agua caliente.
Se añaden 10 cc de solución de hidróxido sódico 2 normal y cloruro
metilénico, y después de la elaboración posterior se obtienen 3,2 g de
 α -fenil-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1-metanol con un P.F.
de 96-98°C. A 2,53 g de la base libre arriba obtenida, disuelta en
15 70 cc de metanol absoluto, se le añade 1 g de acetato sódico anhidro.
A esta solución helada se le añade por gotas 1,1 g de bromuro de
cianógeno en 30 cc de metanol absoluto. Después de 2 horas a
temperatura ambiente se evapora el metanol en un vacío. La extracción
con cloruro metilénico proporciona 3,8 g de producto bruto con un
20 P.F. de 141°C. Después de recrystalizar de cloruro metilénico/hexano
se obtienen 2,5 g de 1-(α -hidroxibencil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-
isoquinolina-2-carbonitrilo con un P.F. de 144-145°C.

Cuando se efectúa el procedimiento arriba indicado
usándose α -(p-clorofenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-
25 1-metanol o α -(3,4-diclorofenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-



373529

isoquinolina-1-metanol en lugar de α -fenil-3-metil-1,2,3,4-tetra-
hidro-isoquinolina-1-metanol, se obtiene 1-(p-cloro- α -hidroxi-
bencil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-2-carbonitrilo con un
P.F. de 151°C o 1-(3,4-dicloro- α -hidroxibencil)-3-metil-1,2,3,4-
5 tetrahidro-isoquinolina-2-carbonitrilo con un P.F. de 147-149°C,
respectivamente.

d) 1-fenil-3-imino-5-metil-1,5,6,10b-tetrahidro-3H-oxazolo[4,3-a]isoquinolina.

1-(α -hidroxibencil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-iso-
10 quinolina-2-carbonitrilo (1,5 g) se cicliza a 25°C con 10 cc de
ácido clorhídrico normal en etanol. El clorhidrato precipita y es
filtrado para proporcionar 1,8 g de material bruto con un P.F. de
252°C. Se recristaliza 2 veces de etanol/éter (1:1) para obtener
clorhidrato de 1-fenil-3-imino-5-metil-1,5,6,10b-tetrahidro-3H-
15 oxazolo[4,3-a]isoquinolina con un P.F. de 267-268°C.

EJEMPLO 2:

Cuando se efectúa el procedimiento d) del Ejemplo 1, usándose
1-(p-cloro- α -hidroxibencil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-
2-carbonitrilo o 1-(3,4-dicloro- α -hidroxibencil)-3-metil-1,2,3,4-
20 tetrahidro-isoquinolina-2-carbonitrilo en lugar de 1-(α -hidroxi-
bencil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-2-carbonitrilo, y
cuando en el caso del compuesto p-cloro se usa ácido bromhídrico en
lugar de ácido clorhídrico, se obtiene bromhidrato de 1-p-cloro-
fenil-3-imino-5-metil-1,5,6,10b-tetrahidro-3H-oxazolo[4,3-a]iso-
25 quinolina con un P.F. de 237-238°C o clorhidrato de 1-(3,4-dicloro-
fenil)-3-imino-5-metil-1,5,6,10b-tetrahidro-3H-oxazolo[4,3-a]iso-
quinolina con un P.F. de 246-247°C, respectivamente.



573520

El clorhidrato de 1-fenil-3-imino-5-metil-1,5,6,10b-

tetrahidro-3H-oxazolo[4,3-a]isoquinolina arriba obtenido se añade a agua y se trata a temperatura ambiente con hidróxido sódico 2 normal hasta que se vuelva básico (pH 10). El producto resultante se extrae con 75 cc de metanol. El extracto se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra en un vacío para obtener un producto que, al cristalizar de cloruro metilénico/hexano, proporciona 1-(α -hidroxibencil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-2-carbonitrilo con un P.F. de 144-145°C.

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, etapa d), se obtiene nuevamente clorhidrato de 1-fenil-3-imino-5-metil-1,5,6,10b-tetrahidro-3H-oxazolo[4,3-a]isoquinolina con un P.F. de 267-268°C.

- N O T A -

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace
20. constar que el invento corresponde a unas Solicitudes de Patentes, presentadas en Norteamérica, con fechas y bajo los números siguientes: 25 de agosto de 1967, nº 663.218 y el 21 de mayo de 1968, nº 730.957, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE OXAZOLO[4,3-a]ISOQUINOLINA; ca

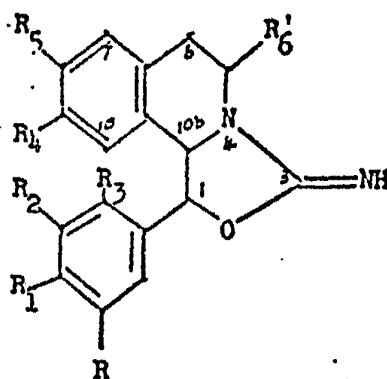
- 14 -
373529

14 N



caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de oxazolo[4,3-a]isoquinolina, de fórmula I,



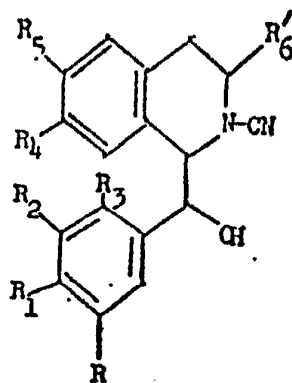
I

5. en la que cada una de R, R₁, R₂ y R₃, que pueden ser idénticas o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, un radical trifluorometilo o un átomo de fluor o cloro, cada una de R₄ y R₅, que pueden ser idénticas o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, o un radical alquilo de cadena recta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y R₆ significa un radical alquilo de cadena recta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, con las condiciones de que
10. i) no más de tres de R, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tengan un significado que no sea un átomo de hidrógeno, e
15. ii) los significados de R, R₁, R₂ y R₃ sean tales que jamás se encuentre un grupo trifluorometilo en cada uno de dos átomos de carbono adyacentes, en la forma de sales de adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar

- 15 -
373529

14 NOV 1969

un compuesto de fórmula It,



It

en la que R a R₅ y R'₆ tienen los significados arriba indicados, con un ácido, preferentemente a 0° a 40°C en presencia de un disolvente inerte.

5. 2ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de oxazolo[4,3-a]isoquinolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

14 NOV. 1969

10.

Madrid,
SANDOZ A. G.

A. GOMEZ ACEBO Y MOSES
D. P. Firmado: E. Morán de Ruiz