

402536

RAN 4081/62-01

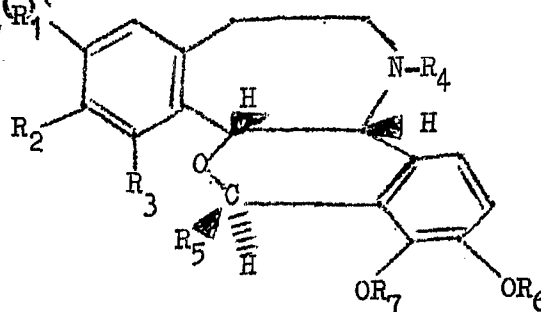
Int. Cl.²: C07D/A61M

PATENTE
DE
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ALCALOIDES DE TIPO READANICO", a favor de la firma suiza F. HOEPMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a alcaloides, y más particularmente a alcaloides del tipo readánico, de la fórmula



en la que

R_1 y R_2 representan individualmente alcoxilo inferior o, cuando se toman juntos, alquilendio-xilo inferior;

5. R_3 representa hidrógeno o alcoxilo inferior;

R_4 representa alquilo inferior;

R_5 representa alcóxilo inferior; y

R_6 y R_7 representan individualmente alquilo inferior o, cuando se toman juntos, alquileno inferior,

10. con tal de que cuando R_3 es hidrógeno, R_1 y R_2 representen alcoxilo inferior o R_6 y R_7 representen alquilo inferior,

y a sus sales, lo mismo que a un procedimiento para preparar estos compuestos y estas sales.

15. Los compuestos de la fórmula I anterior forman sales de adición de ácido con ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, etc. o ácidos orgánicos como el ácido clo-roetan-sulfónico. Los compuestos de la fórmula I anterior

20. forman también sales amónicas cuaternarias con agentes cuaternizantes tradicionales, tales como los haluros de alquilo inferior y alquenilo inferior (por ejemplo, yoduro de metilo o bromuro de alilo) y sulfatos de di-alquilo inferior (como el sulfato de dimetilo, etc.).

25. En la forma como se utiliza en toda esta descripción, la expresión "alquilo inferior" pretende representar un grupo hidrocarbúrico saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc. Entre las agrupaciones

de alquilo inferior se da la máxima preferencia a metilo.

- La expresión "alcooxilo inferior", en la forma como se la utiliza aquí, abarca una agrupación de alquilo-xilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono en la cadena, tal como metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, etc. Metoxilo es el grupo alcofílico inferior preferido. La expresión "alquilendioxilo inferior" designa una cadena hidrocarbúrica divalente unida a dos átomos de oxígeno y que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; por ejemplo, metilendioxilo, etilendioxilo, etc. Metilendioxilo es la agrupación de alquilendioxilo inferior de máxima preferencia. Asimismo, la expresión "alquileo inferior", representa metileno, etileno, propileno, etc.
- 5.
- 10.

- Se prefieren especialmente entre los compuestos de la fórmula I aquellos en los que R_5 representa metoxilo.
- 15.

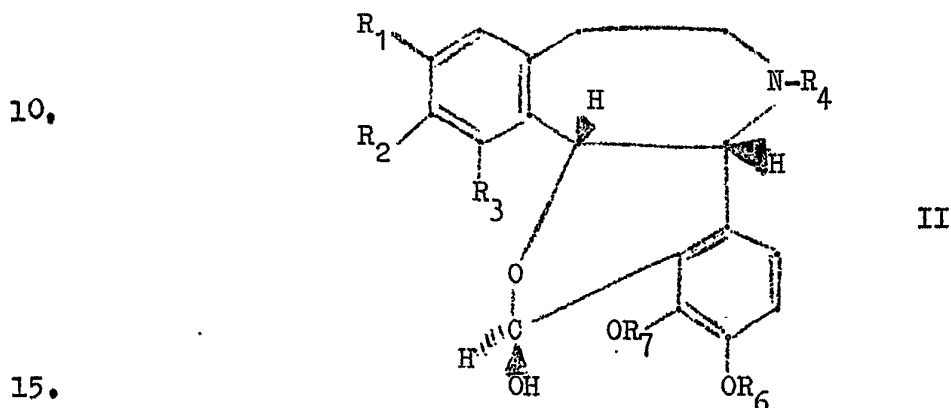
Se prefieren también los compuestos de la fórmula I en que R_1 y R_2 representan alquilendioxilo inferior y R_6 y R_7 representan alquilo inferior.

- Entre estos últimos compuestos se prefieren especialmente aquellos en los que R_1 y R_2 representan metilendioxilo, R_3 representa hidrógeno o metoxilo, R_4 representa metilo, R_5 representa metoxilo y R_6 y R_7 representan cada uno alquilo inferior.
- 20.

- Otro subgénero preferido de los compuestos de la fórmula I lo constituyen aquellos en los que R_1 y R_2 representan metoxilo o, cuando se toman juntos, metilendioxilo, R_3 representa hidrógeno o metoxilo, R_4 representa metilo, R_5 representa metoxilo y R_6 y R_7 representan individualmente metilo o, cuando se toman juntos, metileno.
- 25.

Entre estos últimos compuestos se prefieren especialmente el *cis*-4b,10b-2,3-metilendioxi-4,6,7,8-tetrametoxi-11-metil-readán y el *cis*-4b,10b-2,3-metilendioxi-6,7,8-trimetoxi-11-metilreadán.

5. Los compuestos de la fórmula I y sus sales pueden prepararse por un procedimiento que se caracteriza por ponerse en contacto un compuesto de la fórmula



en la que

- 19.
- 20.
- 25.
- R_1 y R_2 representan individualmente alcoxilo inferior o, cuando se toman juntos, alquilendioxilo inferior;
- R_3 representa hidrógeno o alcoxilo inferior;
- R_4 representa alquilo inferior; y
- R_6 y R_7 representan individualmente alquilo inferior o, cuando se toman juntos, alquilenos inferior, con tal de que cuando R_3 sea hidrógeno, R_1 y R_2 representen alcoxilo inferior o R_6 y R_7 representen alquilo inferior,

con un agente alquilante y, si se desea, convertirse en una sal un compuesto de la fórmula I que se haya obtenido.

El procedimiento anterior para la preparación de los compuestos de la fórmula I y una posible secuencia de reacciones para la preparación de los materiales de partida de la fórmula II anterior se describen a continuación con

5. más detalle haciendo referencia a la gráfica diagramática de circulación que sigue, en la cual R_1 hasta R_7 tienen el significado que se les ha atribuido antes y M representa un equivalente de catión metálico, tal como un equivalente de catión de metal alcalino, por ejemplo Na^+ o K^+ , o un equivalente de catión de metal alcalinotérreo, por ejemplo $1/2 Ca^{++}$.
- 10.

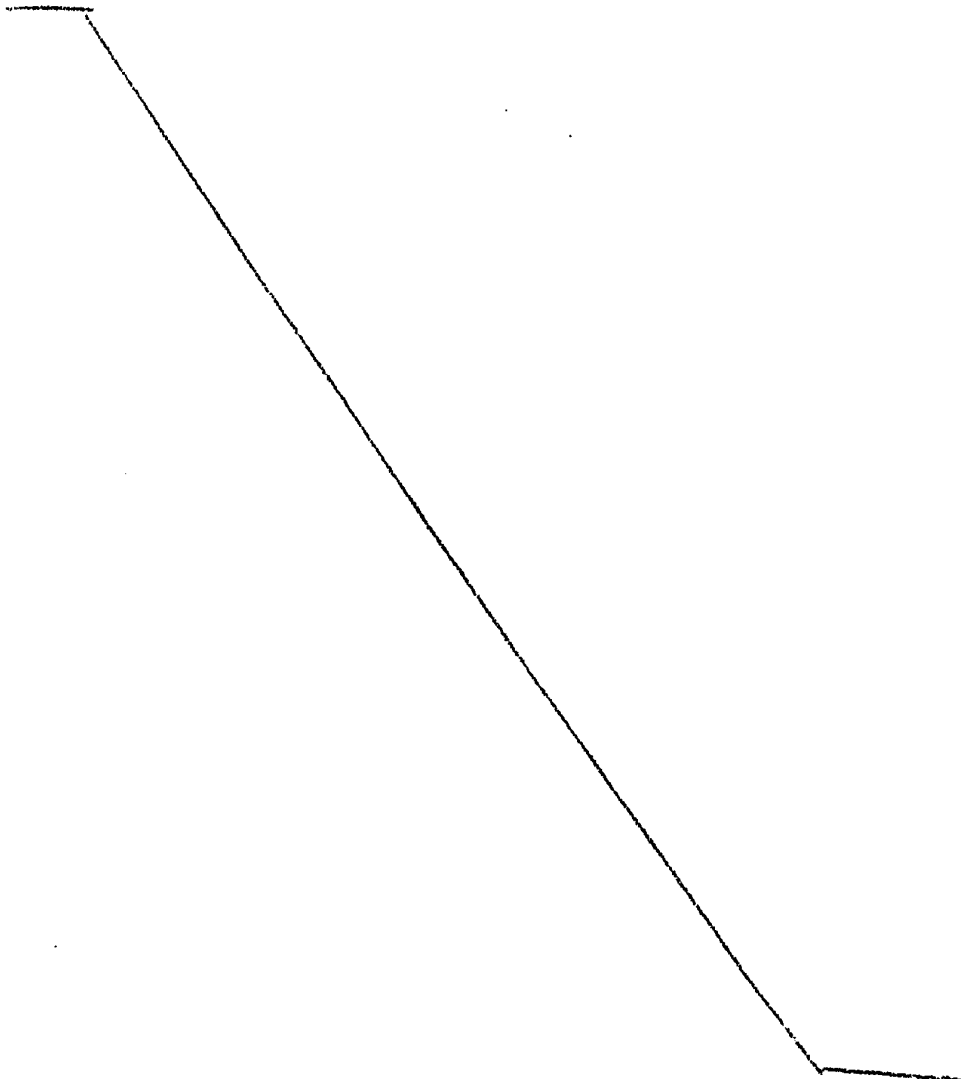
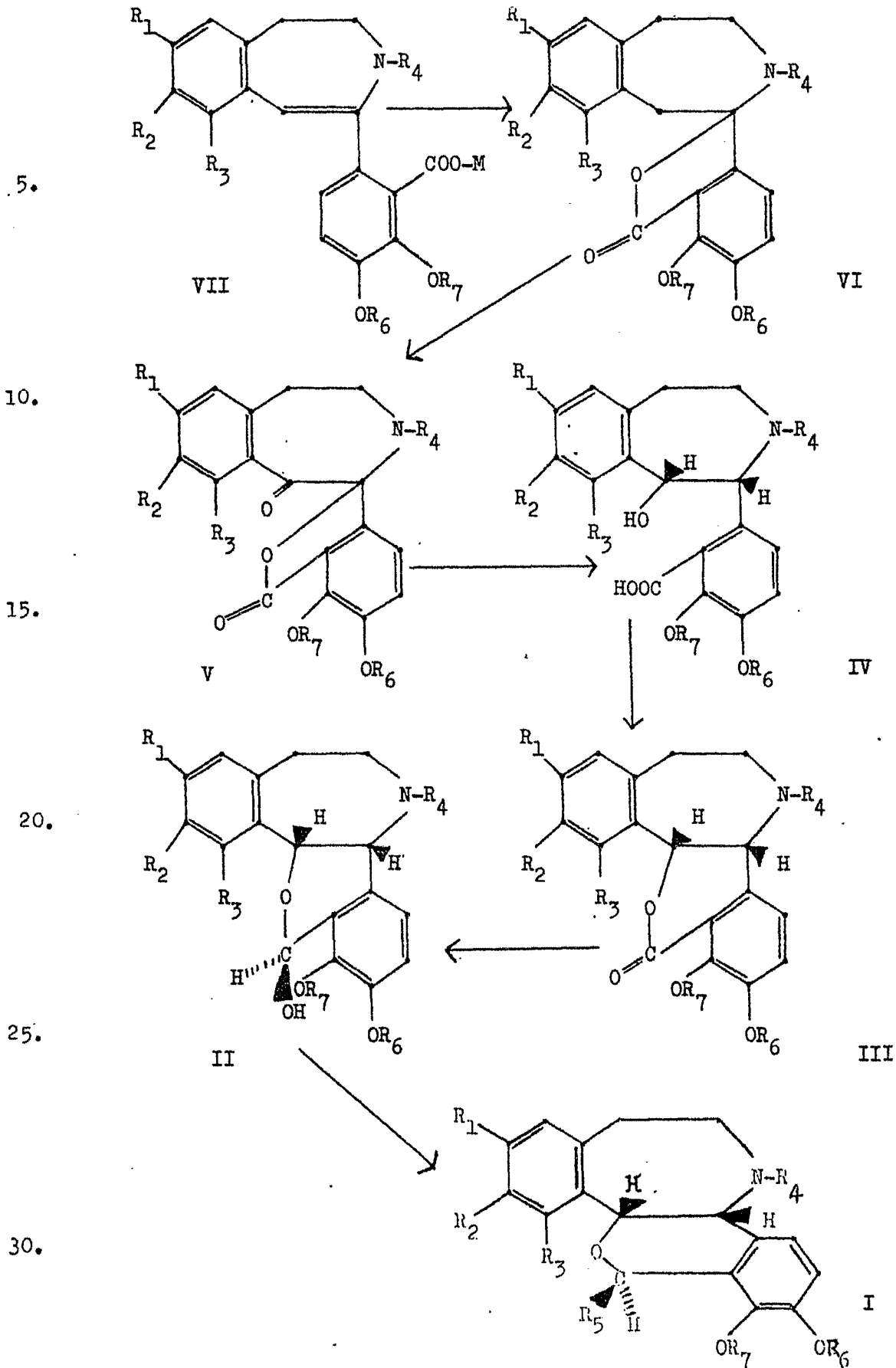


DIAGRAMA DE CIRCULACION



- La conversión de un material de partida de la fórmula II en el respectivo compuesto de la fórmula I puede realizarse utilizando un sistema alquilante que contenga un ortoformiato de trialquilo inferior (por ejemplo, ortoformiato de trimetilo) o un sistema constituido por alcohol inferior absoluto y una cantidad catalítica de ácido, o bien mezclas de los dos sistemas.
- 5.

- Esta reacción se efectúa convenientemente en presencia de metanol y de un catalizador ácido, tal como cantidades catalíticas de ácidos minerales concentrados (por ejemplo, ácido sulfúrico concentrado) o un ácido de Lewis aprótico (como trifluro de boro, tricloruro de aluminio, etc.). Procediendo así se obtiene el respectivo compuesto de la fórmula I. El alcohol apropiado que se utiliza determinará la naturaleza del grupo alcoólico en R_5 . Así, si se utiliza metanol, R_5 será metoxilo; y si se utiliza etanol, R_5 será etoxilo, etc.
- 10.
- 15.

- Los materiales de partida de la fórmula II anterior son compuestos nuevos, de los que constituyen ejemplos :
- 20.
- el cis-4b,10b-2,3-metilendioxi-4,7,8-trimetoxi-6-hidroxi-11-metilreadán y
- el cis-4b,10b-2,3-metilendioxi-7,8-dimetoxi-6-hidroxi-11-metilreadán.

- 25.
- Como puede verse por la gráfica de circulación anterior, los compuestos de la fórmula II pueden prepararse partiendo de derivados de benzacepina de la fórmula VII.

Por ejemplo, puede tratarse un compuesto de la

- fórmula VII con un reactivo apropiado capaz de efectuar el cierre del anillo para formar un compuesto respectivo de la fórmula VI. De conveniencia, el cierre del anillo se realiza tratando un compuesto de la fórmula VII con un exceso de un
5. ácido débil (como un ácido alcanico inferior; por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, etc.) o una cantidad molar equivalente de un ácido mineral fuerte (como un ácido halohídrico, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.). La reacción se efectúa eficazmente en pre-
10. sencia de un medio disolvente, como un medio acuoso (por ejemplo, agua sola o un alcohol acuoso, como metanol, etanol o cualquier disolvente miscible en agua apropiado, acuoso). De conveniencia, se deja que la reacción proceda dejando repo-
15. sar la mezcla a la temperatura del ambiente por breve tiempo. El compuesto de la fórmula VI así obtenido pueden luego oxidarse para formar el respectivo compuesto de la fórmula V.
- La facilidad con que se realiza esta oxidación es en verdad sorprendente. Así, añadiendo el compuesto de la
20. fórmula VI a un disolvente orgánico inerte (como metanol o etanol), de preferencia calentado (por ejemplo, etanol caliente), y dejando luego reposar el medio de reacción así obtenido, se obtiene un compuesto de la fórmula V. De preferencia, para incrementar el rendimiento, se deja reposar el medio
25. por dos días o más, con lo cual se produce la oxidación del compuesto de la fórmula VI que lo convierte en el respectivo compuesto de la fórmula V. La oxidación puede acelerarse utilizando condiciones oxidantes más enérgicas; por ejemplo, mediante el simple expediente de hacer burbujear aire a través

- del medio de reacción que contiene el compuesto de la fórmula VI. Del mismo modo, la reacción puede efectuarse también en breves períodos de tiempo añadiendo a la solución de un compuesto de la fórmula VI un agente oxidante suave, como
5. el peróxido de hidrógeno o peróxidos de tipo semejante, dióxido de selenio, etc.

- El compuesto de la fórmula V resultante puede luego convertirse en el respectivo compuesto de la fórmula IV por tratamiento con un agente reductor suave. De conveniencia, la reducción se efectúa añadiendo un compuesto de la
10. fórmula V a un disolvente orgánico inerte (como tetrahidrofurano anhidro, dimetilformamida, un éter como el éter dietílico, benceno, tolueno, sulfóxido de dimetilo, etc.) y añadiendo a la solución resultante un borohidruro metálico o
15. un hidruro metálico de aluminio. Entre los muchos borohidruros metálicos idóneos para los fines de este invento se utilizan con preferencia los borohidruros de metal alcalino (como el borohidruro sódico y el borohidruro lítico) o un borohidruro de metal alcalinotérreo (como el borohidruro de
20. magnesio, el borohidruro de calcio, etc.). También puede utilizarse hidruro de aluminio-metal alcalino, como el hidruro de litio-aluminio. Se prefiere el LiBH_4 . La temperatura y la presión no son críticas para el buen resultado de esta fase de procedimiento. No obstante, en una modalidad preferida,
25. la reacción se efectúa a la temperatura del ambiente o, cuando se utiliza hidruro de aluminio-metal alcalino, se prefieren temperaturas más bajas (por ejemplo, alrededor de 0°C).

El compuesto de la fórmula IV así obtenido puede

tratarse luego con cualquier agente deshidratante de asequi-
bilidad conveniente; de preferencia, un agente deshidratan-
te ácido que produzca desdoblamiento de agua y al mismo
tiempo ciclización formadora de un compuesto de la fórmula

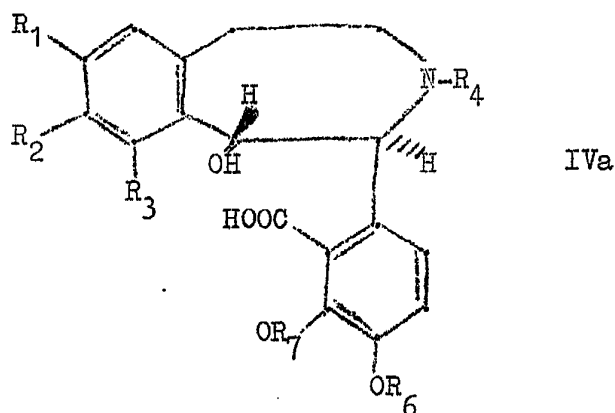
5. III. De preferencia, el agente deshidratante ácido que se
utiliza es el anhídrido acético. No obstante, otros agentes
deshidratantes apropiados pueden ser el anhídrido ftálico,
el ácido cloroacético, el anhídrido malónico, la carbodii-
mida, N,N-disubstituida, etc.
10. El compuesto de la fórmula III anterior puede ser
convertido en el respectivo compuesto de la fórmula II por
reducción con un agente reductor suave apropiado. Para es-
te fin pueden utilizarse hidruros de metal alcalino-alcoxi-
lo-aluminio (como el hidruro sódico de bis-metoxi-etoxi-
aluminio, etc.). De conveniencia, la reducción se realiza
15. por debajo de la temperatura del ambiente y en presencia de
un disolvente orgánico inerte (como piridina, tetrahidrofu-
rano, etc.).

20. Al proceder del compuesto de la fórmula V hacia
el respectivo compuesto de la fórmula IV, se ha observado
que puede obtenerse una mezcla que comprenda los isómeros
cis y trans de un compuesto de la fórmula IV. Se ha obser-
vado además que variando las condiciones de reacción pue-
den variarse las cantidades proporcionales de isómeros cis
25. y trans formados.

Por ejemplo, tal como se ha descrito antes, cuan-
do se utiliza un borohidruro de metal alcalino como parte
del sistema reductor, se obtiene el compuesto cis como pro-
ducto predominante y resultan cantidades menores del res -

pectivo compuesto trans, de la fórmula

5.



10.

en la que

R_1, R_2, R_3, R_4, R_6 y R_7 tienen el mismo significado que antes.

15. Las dos formas pueden ser separadas por métodos convencionales del medio de reacción en que han sido preparadas.

20. Tratando un compuesto de la fórmula V anterior en condiciones más enérgicas, según se ha descrito antes, puede incrementarse durante la reacción consecutiva la cantidad proporcional de isómero trans obtenida.

25. Por ejemplo, si se trata un compuesto de la fórmula V anterior de la manera que se ha descrito antes, en condiciones reductoras más severas (por ejemplo, hidrogenación con presión elevada, en presencia de un catalizador tal como un catalizador de metal noble, por ejemplo óxido de platino, carbón paladiado, etc.), puede aumentarse el rendimiento del respectivo isómero trans de la fórmula IVa anterior. De conveniencia, la reacción se efectúa con presión de 50 a 150 atmósferas, lo más preferentemente a unas 100 atm. y en

presencia de un disolvente que actúa activando el catalizador de tal manera que promueva la reacción. De preferencia, se utiliza como medio disolvente el ácido acético.

5. El compuesto resultante, de la fórmula IVa anterior, puede convertirse con facilidad en el respectivo compuesto de la fórmula III anterior tratándolo con un ácido mineral fuerte (como el ácido clorhídrico), de preferencia dispuesto en un medio acuoso, por un período de varias horas.
10. Se utiliza preferentemente ácido halohídrico 1 N (por ejemplo, ácido clorhídrico 1 N). La conversión puede efectuarse convenientemente añadiendo un compuesto de la fórmula IVa anterior a una solución acuosa de un ácido mineral (como ácido clorhídrico acuoso, ácido bromhídrico acuoso, etc.) y dejando reposar luego a la temperatura del ambiente el medio reaccional. Aunque la transformación de un compuesto de la fórmula IVa en el respectivo compuesto de la fórmula III anterior se efectúa preferentemente a la temperatura ordinaria, en términos generales la reacción puede
15. realizarse a temperatura desde 0°C aproximadamente hasta 40°C aproximadamente, y con más preferencia desde unos 20°C hasta unos 30°C.

- Los compuestos de la fórmula I, sus sales de adición de ácido con ácidos farmacéuticamente aceptables y sus sales amónicas cuaternarias con agentes cuaternizantes atóxicos tradicionales tienen valiosas propiedades terapéuticas. Estos compuestos rebajan la presión intraocular, y de ahí que sean útiles en el tratamiento del glaucoma. Una sal farmacéuticamente inaceptable de un compuesto de la fórmula
- 25.

mula I puede ser convertida en el respectivo compuesto de la fórmula I o en una sal de éste farmacéuticamente aceptable.

- Los compuestos de la fórmula I pueden, por ejemplo, administrarse por vía parenteral con dosis ajustada a las necesidades individuales; por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que contengan estos compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en mezcla con material de vehículo farmacéutico inerte, orgánico o inorgánico, como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, etc. El preparado farmacéutico puede presentarse en forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o, si se desea, en forma líquida (por ejemplo, de solución o suspensión). Las formas de dosificación farmacéutica pueden estar esterilizadas y/o contener materiales suplementarios, como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes, emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener otro material de utilidad terapéutica. Se los puede administrar con dosis ajustadas para acomodarse a las exigencias de una situación terapéutica.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones del invento. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

25.

Ejemplo 1

A una suspensión de 1 g de cis-4b,10b-2,3-metilenodioxi-4,7,8-trimetoxi-6-hidroxi-11-metilreadán en 50 cc de metanol absoluto se añaden 3 cc de ortoformiato de trimetilo y 0,23 g de H₂SO₄ concentrado. Se agita la solución bajo

N₂ por 14 horas y, después de eliminar el disolvente a 40° se trata el residuo con solución acuosa de K₂CO₃ y se extrae con acetato de etilo. Cristalizando en éter el residuo de la fase orgánica, se obtiene cis-4b,10b-2,3-metilendioxi-4,6,7,8-tetra-
5. metoxi-11-metilreadán, de punto de fusión 137-138°.

El cis 4b,10b-2,3-metilendioxi-4,7,8-trimetoxi-6-hidroxi-11-metilreadán utilizado como material de partida en el proceso anterior puede obtenerse así:

10. a) A una solución de 55 g de sal sódica de ácido 6-8,9-dihidro-4-metoxi-7-metil-7H-1,3-dioxolo4,5-h3 benzacepin 6-11-2,3-dimetoxibenzoico en 300 cc de agua se añaden 15 cc de ácido acético glacial. Al cabo de 10 minutos se aísla la 4,4',5-trimetoxi-7'-metil-5',7',8',9'-tetrahidrospiro ftalán-1,6'-1,3-dioxolo 4,5-h3-benzacepin-3-ona precipitada, de punto de fusión 169-171°.

15. b) Se guarda a 25° en frascos abiertos, durante 10 días, una solución de 43,5 g de la 4,4',5-trimetoxi-7'-metil-5',7',8',9'-tetrahidrospiro ftalán-1,6'-1,3-dioxolo 4,5-h3-benzacepin-3-ona disueltos en 2,8 litros de etanol caliente. Se recogen los cristales formados, se lavan con etanol y se secan, lo que da 4,4',5-trimetoxi-7'-metil-8',9'-dihidrospiro ftalán-1,6'-1,3-dioxolo 4,5-h3 benzacepin-3,5'(7'H)-diona, de punto de fusión 186-190°.

20. c) A una solución de 20 g de la 4,4',5-trimetoxi-7'-metil-8',9'-dihidrospiro ftalán-1,6'-1,3-dioxolo 4,5-h3 benzacepin-3,5'(7'H)-diona en 600 cc de tetrahidrofurano seco, se añade a gotas, agitando y refrigerando (baño de hielo), una solución de 3,6 g de LiBH₄ en 250 cc de tetrahidrofurano. Después de una noche de reposo a

- 25^a, se evapora el disolvente con presión reducida y se calienta el residuo con 150 cc de H₂O en un baño de vapor, durante 10 minutos. Después de dos horas de reposo a la temperatura del ambiente, se filtra la solución, y después de
5. añadirle 20 cc de ácido acético glacial, se la calienta por 20 minutos en un baño de vapor. El ácido 5,6-cis-6-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-4-metoxi-7-metil-5H-1,3-dioxolo4,5-h73-benzacepin-6-11-2,3-dimetoxi-benzoico precipitado se aísla después de enfriamiento hasta la temperatura del
10. ambiente; punto de fusión 258-260^a (descomposición).

Dejando reposar el filtrado a la temperatura del ambiente por 6 horas, se separan de él 2 g de ácido 5,6-trans-6-(5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-4-metoxi-7-metil-5H-1,3-dioxolo4,5-h73-benzacepin-6-11)-2,3-dimetoxi-benzoico, de punto de fusión 225^a (descomposición) (en etanol).

15. d) Se calienta por 2 horas en un baño de vapor una mezcla de 1,6 g del ácido 5,6-cis-6-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-4-metoxi-7-metil-5H-1,3-dioxolo4,5-h73-benzacepin-6-11-2,3-dimetoxi-benzoico y 30 cc de anhídrido acético y luego se la evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en CH₂Cl₂, se extrae con NaOH 1 N, frío, y se evapora la fase orgánica, lo que proporciona cis-4b,10b-2,3-metilendioxi-4,7,8-trimetoxi-6-oxo-11-metilreadán, de punto de fusión 218-220^a (en EtOH).

20. e) Se reduce a 4^a una solución de 8 g del cis-4b,10b-2,3-metilendioxi-4,7,8-trimetoxi-6-oxo-11-metil-readán en 250 cc de piridina seca, por adición de 6,52 cc de una solución al 70% de hidruro sódico de bis-metoxi-etoxi-aluminio en benceno, diluída con 55 cc de tetrahidrofurano
- 25.

- seco, en el curso de 3 horas. Después de agregar 15 cc de metanol, se elimina el disolvente bajo presión reducida, a 50°. Se trata el residuo con una mezcla de 25 cc de metanol y 10 cc de NaOH 1 N, en un baño de vapor, por 10 minutos. Después
5. de evaporar el disolvente, se disuelve el residuo en CH₂Cl₂ y se lava con agua. El residuo de la fase orgánica cristaliza con la adición de éter, proporcionando cis-4b,10b-2,3-metilendioxi-4,7,8-trimetoxi-6-hidroxi-11-metil-readán, de punto de fusión 224-226° (en metanol).
10. En alternativa, el intermediario obtenido de la manera que se ha descrito en el párrafo b) anterior, o sea la 4,4',5-trimetoxi-7'-metil-8'9'-dihidrospiro[ftalan-1,6'-1,3-dioxolo-4,5-h7/3]benzacepin-7-3,5'(7'H)-diona, puede tratarse así :
15. Se hidrogena con 1 g de óxido de platino una solución de 4,27 g de la 4,4',5-trimetoxi-7'-metil-8',9'-dihidrospiro[ftalan-1,6'-1,3-dioxolo-4,5-h7/3]benzacepin-7-3,5'(7'H)-diona en 370 cc de ácido acético glacial, durante una hora a la temperatura del ambiente y con 2 atmósferas y luego durante 5 horas a 50° y con 100 atmósferas. Después de evaporar el disolvente bajo presión reducida, se disuelve el residuo en NaOH 2 N, helado, y se extrae con cloruro de metileno. Se acidifica con ácido acético la solución acuosa alcalina y los 2,6 g que se separan se recristalizan en 30 cc de etanol, lo que da 1,7 g de ácido 5,6-trans-6-(5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-4-metoxi-7-metil-5H-1,3-dioxolo[4,5-h7/3]benzacepin-6-il)-2,3-dimetoxi-benzoico, de punto de fusión 225° (descomposición).
- 25.

Se guarda a la temperatura del ambiente por 24 ho-

- ras una solución de 0,2 del ácido 5,6-trans-6(5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-4-metoxi-7-metil-5H-1,3-dioxolo[4,5-h][3]benzacepin-6-il)-2,3-dimetoxi-benzoico en 5 cc de ácido clorhídrico 1 N, y la adición de solución saturada de carbonato sódico precipita luego cis-4b,10b-2,3-metilendioxi-4,7,8-trimetoxi-6-oxo-11-metilreadán, de punto de fusión 218-220°.

Este compuesto puede tratarse a continuación de la misma manera que se ha descrito en el párrafo e) anterior.

Ejemplo 2

10. De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 1, partiendo de cis-4b,10b-2,3-metilendioxi-7,8-dimetoxi-6-hidroxi-11-metilreadán, puede prepararse cis-4b,10b-2,3-metilendioxi-6,7,8-trimetoxi-11-metilreadán.

15. El cis-4b,10b-2,3-metilendioxi-7,8-dimetoxi-6-hidroxi-11-metilreadán utilizado como material de partida en la operación anterior puede obtenerse así :

20. Se acidifica con ácido acético al 10% una solución de 0,5 g de sal sódica del ácido 6-(8,9-dihidro-7-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][3]benzacepin-6-il)-2,3-dimetoxi-benzoico en 5 cc de agua, se extrae el precipitado con cloruro de metileno y se evapora el extracto. Recristalizando el residuo en éter, se obtiene 4,5-dimetoxi-7'-metil-5',7',8',9'-tetrahidrospiro[ftalán-1,6'-1,3-dioxolo[4,5-h][3]benzacepin]-3-ona, de punto de fusión 130-132°.

25. Se mantiene por 2 días en un frasco abierto, a 25°, una solución de 700 mg de la 4,5-dimetoxi-7'-metil-5',7',8',9'-tetrahidrospiro[ftalán-1,6'-1,3-dioxolo[4,5-h][3]benzacepin]-3-ona en 35 cc de etanol. La filtración proporciona 4,5-dimetoxi-7'-metil-8',9'-dihidrospiro[ftalán-1,6'-1,3-dioxo-

10/4,5-h/3-benzacepin-3,5'(7'H)-diona, de punto de fusión 123-126^a (en éter).

La 4,5-dimetoxi-7'-metil-8',9'-dihidrospiroftalán-1,6'-1,3-dioxolo/4,5-h/3-benzacepin-3,5'-(7'H)-diona

5. na obtenida puede tratarse luego de manera semejante a la descrita en los párrafos c), d) y e) del Ejemplo 1, para obtener ácido 5,6-cis-6-5-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-7-metil-5H-1,3-dioxolo/4,5-h/3-benzacepin-6-il-2,3-dimetoxi-benzoico, el cual puede ser convertido en cis-4b,10b-2,3-metilendioxi-7,8-dimetoxi-6-oxo-11-metilreadán, que por último
10. puede transformarse en el cis-4b,10b-2,3-metilendioxi-7,8-dimetoxi-6-hidroxi-11-metilreadán deseado.

Ejemplo 3

- Se añaden 1 cc de ortoformiato de trimetilo y una
15. gota de ácido sulfúrico concentrado a 50 mg de 4b-S, 10b-S, 6-R y 4b-R, 10b-R, 6-S, 2,3, 7,8-bis-metilen-dioxi-6-hidroxi-11-metilreadán en 5 cc de metanol absoluto. Después de 5 minutos a la temperatura del ambiente, se añaden 10 cc de solución saturada de carbonato sódico y se extrae con cloruro
20. de metileno el precipitado resultante. El residuo de cloruro de metileno se recristaliza en 30 cc de metanol, lo que da 4b-S, 10b-S, 6-R y 4b-R, 10b-R, 6-S, 2,3-7,8-bis-metilendioxi-6-metoxi-11-metilreadán, de punto de fusión 222-224^a.

- El 4b-S, 10b-S, 6-R y 4b-R, 10b-R, 6-S, 2,3,7,8-
25. -bis-metilendioxi-6-hidroxi-11-metilreadán utilizado en la operación anterior como material de partida puede prepararse así :

A una solución de 2,8 g de sal sódica del ácido 6-(8,9-dihidro-7-metil-7H-1,3-dioxolo/4,5-h/3-benzacepin-

- 6-11)-2,3-metilendioxi-benzoico en 70 cc de agua caliente se añaden 1,5 cc de ácido acético. Se extrae con cloruro de metileno el precipitado resultante, se evapora el extracto orgánico, se disuelve el residuo, que contiene 4,5-metilendioxi-7'-metil-5',7',8',9'-tetrahidrospiro[ftalán-1,6'-1,3-dioxolo[4,5-h][3]-benzacepin]-3-ona, en 150 cc de alcohol absoluto, caliente, y se guarda la solución en un frasco abierto, durante 3 días. La 4,5-metilendioxi-7'-metil-8',9'-dihidrospiro[ftalán-1,6'-1,3-dioxolo[4,5-h][3]-benzacepin]-3,5'[7'H]-diona precipitada se aísla por filtración: 1,45 g; punto de fusión, 195-197° (descomposición).
- 5.
- 10.

- Se trata a 0° con 0,2 g de borohidruro de litio una solución de 1,1 g de la 4,5-metilendioxi-7'-metil-8',9'-hidrospiro[ftalán-1,6'-1,3-dioxolo[4,5-d][3]-benzacepin]-3,5'[7'H]-diona en 30 cc de tetrahidrofurano y luego se la guarda por 12 horas a la temperatura del ambiente. Después de evaporar el disolvente y añadir 20 cc de agua, se calienta la solución, que contiene ácido 5,6-cis-6-[5]-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-7-metil-5H-1,3-dioxolo[4,5-h][3]-benzacepin-6-11]-2,3-metilendioxi-benzoico, por 5 minutos en un baño de vapor. La solución enfriada se trata con 2,5 cc de ácido acético y se calienta por 20 minutos en el baño de vapor. Después de enfriar y añadir solución de carbonato sódico concentrado, se extrae el precipitado con cloruro de metileno. Recristalizando en metanol el residuo de la solución metilénica, se obtiene 4b,10b-cis-2,3,7,8-bis-metilendioxi-6-oxo-11-metilreadán racémico, se punto de fusión 240-245° (descomposición).
- 15.
- 20.
- 25.

A una solución agitada de 0,367 g del 4b, 10b-cis-

- 2,3,7,8-bis-metilendioxi-6-oxo-11-metilreadán en una mezcla de 15 cc de piridina absoluta y 12 cc de tetrahidrofurano absoluto, a -70°, se añaden a gotas 6,1 cc de una solución tetrahidrofuránica al 3,5% de hidruro sódico de bis-
5. -metoxi-etoxi-aluminio. Después de 4 horas a -70°, se guarda la mezcla reaccional a -18° por una noche, se la descompone con adición de NaOH 1 N, helado, y se extrae con cloruro de metileno. Luego se evapora el extracto orgánico y se somete el residuo a reflujo con una mezcla de 2 cc de NaOH
10. al 5% y 20 cc de etanol, por 10 minutos. Después de evaporar el alcohol, se distribuye el residuo entre agua y cloruro de metileno. El residuo de la solución de cloruro de metileno se cromatografía en gel de sílice (disolvente: CHCl₃), lo que da 4b-S, 10b-S, 6-R y 4b-R, 10b-R, 6-S, 2,3,7,8-bis-
15. -metilendioxi-6-hidroxi-11-metilreadán, de punto de fusión 210° (en éter).

Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones de composiciones farmacéuticas que contienen los alcaloides de este invento.

20.

Ejemplo 4

Formulación parenteral

	<u>Por cc.</u>
cis-4b,10b-2,3-metilendioxi-4,6,7,8-tetrametoxi-11-metilreadán	5,0 mg
25. Propilenglicol	0,4 cc.
Alcohol bencílico (sin benzaldehido)	0,15 cc
Etanol al 95%, de la Farmacopea Norteamericana	0,1 cc
Agua para inyección, c.s. hasta	1,0 cc

230°C.

3. - Se devuelven a la mezcladora los gránulos secos, se añade el estearato cálcico y se mezcla bien.
4. - Se comprimen los gránulos en una pastilla de 200 mg.
5. de peso.

Ejemplo 6

Formulación para pastillas

	<u>Por pastilla</u>
Cis-4b,10b-2,3-metilendioxi-4,6,7,8-	
10. tetrametoxi-11-metilreadán	25,00 mg
Lactosa, de la Farmacopea Norteamericana	64,50 mg
Almidón de maíz	10,00 mg
Estearato de magnesio	0,50 mg

Procedimiento:

15. 1. - Se mezcla el cis-4b,10b-2,3-metilendioxi-4,6,7,8-tetrametoxi-11-metilreadán con la lactosa, el almidón de maíz y el estearato de magnesio, en una mezcladora apropiada.
2. - Se combina todavía la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora.
20. 3. - Con los polvos mezclados se forman trociscos en una máquina compresora de pastillas.
4. - Se desmenuzan los trociscos hasta un tamaño de mallas apropiado y se mezcla bien.
5. - Se comprimen pastillas de un peso de 100 mg. (Las pastillas pueden ser planas o biconvexas y pueden estar entalladas si se desea).
25. 5. - Se comprimen pastillas de un peso de 100 mg. (Las pastillas pueden ser planas o biconvexas y pueden estar entalladas si se desea).

Ejemplo 7

Formulación para cápsulas

	<u>Por cápsula</u>
Cis-4b,10b-2,3-metilendioxi-4,6,7,8-tetrametoxi-11-metilreadán	25 mg
Lactosa	158 mg
5. Almidón de maíz	37 mg
Talco	<u>5 mg</u>
Peso total	255 mg

Procedimiento:

1. - Se mezcla el cis-4b,10b-2,3-metilendioxi-4,6,7,8-tetrametoxi-11-metilreadán con la lactosa y el almidón de maíz, en una mezcladora apropiada.
2. - Se homogeneiza todavía la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora.
3. - El polvo homogeneizado se vuelve a la mezcladora, se añade el talco y se homogeneiza perfectamente. Luego se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina de cáscara dura, en una máquina encapsuladora.

Ejemplo 8

Formulación para cápsulas

	<u>Por cápsula</u>
Cis-4b,10b-2,3-metilendioxi-4,6,7,8-tetrametoxi-11-metilreadán	50 mg
Lactosa, de la Farmacopea Norteamericana	125 mg
Almidón de maíz, de la Farmacopea Norteamericana	30 mg
25. Talco, de la Farmacopea Norteamericana	<u>5 mg</u>
Peso total	210 mg.

Procedimiento :

1. - Se mezcla el cis-4b,10b-2,3-metilendioxi-4,6,7,8-te-

trametoxi-11-metilreadan con la lactosa y el almidón de maíz, en una mezcladora apropiada.

2.- Se homogeneiza todavía la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora:

5. 3.- Se devuelve a la mezcladora el polvo homogeneizado, se añade el talco y se homogeneiza perfectamente. Luego se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina de cáscara dura, en una máquina encapsuladora.

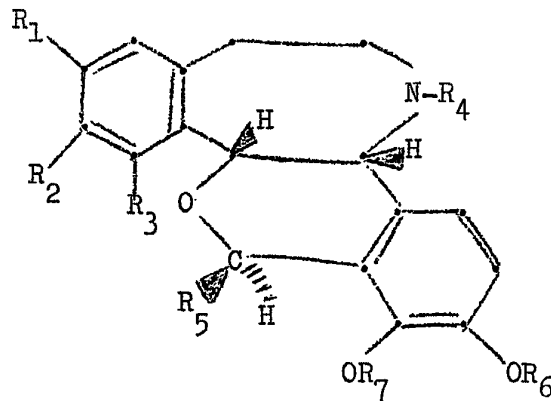
- . . -

REIVINDICACIONES

10. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes estadounidense seriales núms. 141.979 del 10.5.71 y 166.582 y 27.7.71.

1. Procedimiento para la preparación de alcaloides de tipo readánico, de la fórmula

15.



20.

en la que

R_1 y R_2 representan individualmente alcoxilo inferior o, cuando se toman juntos, alquilendioxilo inferior;

R_3 representa hidrógeno o alcoxilo inferior;

5. R_4 representa alquilo inferior;

R_5 representa alcoxilo inferior;

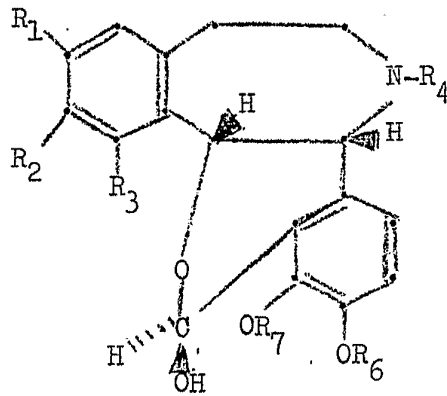
y

R_6 y R_7 representan individualmente alquilo inferior o, cuando se toman juntos, alquilenio inferior,

10. con tal de que cuando R_3 es hidrógeno R_1 y R_2 representen alcoxilo inferior o bien R_6 y R_7 representen alquilo inferior,

y de sus sales, caracterizado por ponerse en contacto un compuesto de la fórmula

15.



20.

II

en la que

R_1 y R_2 representan individualmente alcoxilo inferior o, cuando se toman juntos, alquilendioxilo inferior;

25.

R_3 representa hidrógeno o alcoxilo inferior;

R_4 representa alquilo inferior;

y

R_6 y R_7 representan individualmente alquilo inferior o, cuando se toman juntos, alquilenio inferior, con tal de que cuando R_3 es hidrógeno R_1 y R_2 representen alcoxilo inferior o bien R_6 y R_7 representen alquilo inferior,

5.

con un agente alquilante y, si se desea, por convertirse en una sal un compuesto de la fórmula I obtenido.

2. Procedimiento según la reivindicación 1,

10.

caracterizado por usarse un agente alquilante que se deriva del metanol.

3. Procedimiento según las reivindicaciones

1 ó 2, caracterizado en que R_1 y R_2 representan alquilen-
dioxilo inferior y R_6 y R_7 representan alquilo inferior,

15.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivin-

dicaciones 1 a 3, caracterizado en que R_1 y R_2 represen-
tan metilendioxilo, R_3 representa metoxilo y R_6 y R_7
representan alquilo inferior.

5. Procedimiento según cualquiera de las rei-

20.

vindicaciones 1 a 4, caracterizado en que R_1 y R_2 repre-
sentan metoxilo o, cuando se toman juntos, metilendioxilo,
 R_3 representa hidrógeno o metoxilo, R_4 representa metilo,
 R_5 representa metoxilo y R_6 y R_7 representan individual-
mente metilo o, cuando se toman juntos, metileno.

25.

6. Procedimiento según cualquiera de las rei-

vindicaciones 1 a 5, caracterizado por usarse como mate-

rial de partida el cis-4b,10b-2,3-metilendioxi-4,7,8-
-trimetoxi-6-hidroxi-11-metilreadán.

5. 7. Procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1 a 5, caracterizado por usarse como material
de partida el cis-4b,10b-2,3-metilendioxi-7,8-dimetoxi-
-6-hidroxi-11-metilreadán.

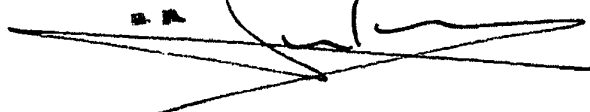
8. Procedimiento para la preparación de alcaloi-
des de tipo readánico.

10. Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva que consta de 26 hojas foliadas y
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 9 de Mayo de 1972

p.a.

JAIMÉ ISERN



Firmado: JOSE F. NIETO