

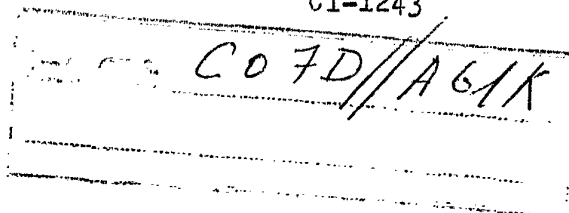
415053



P.- 54.747

CI-1243

415653



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de CHINOIN GYÓGYSZER-ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK
GYÁRA RT.

entidad húngara

establecida en 1-5, Tó utca, Budapest IV, Hungría

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS AN-
TIAMEBICOS DE LA BENZO/A/-QUINOLICIDINA"
(Clase Internacional C07d, A61k)

31.8.73
C.M.H.

415653

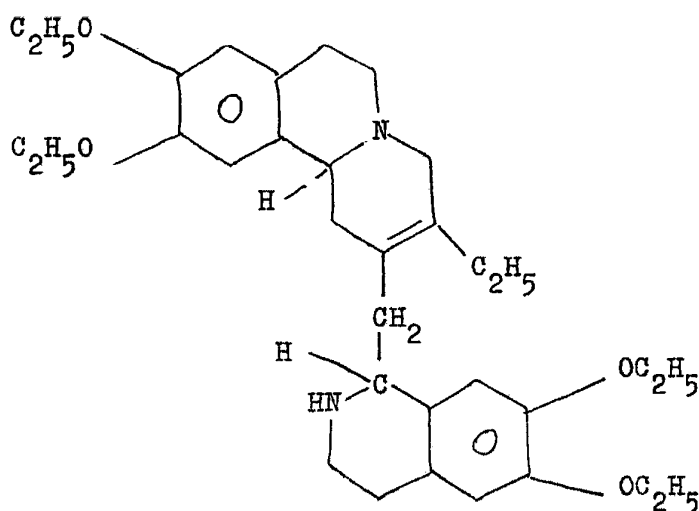


En el curso de las investigaciones de los diferen-
tes derivados de la benzoquinolicidina se ha encontrado, que
la dosis letal DL_{50} del nuevo derivado de la benzo/a/quino-
licidina de fórmula Ia

5

10

15



Ia

20

25

es 1000 mg/kg, cuando se usa en forma subcutánea en ratones,
mientras que la dosis correspondiente de emetina o de deshi-
droemetina es alrededor de 80 mg/kg. Se observaron diferen-
cias similares en el curso de los ensayos de toxicidad cróni-
ca.

La actividad contra las especies de entamoeba Hys-
tolytica, del derivado de fórmula Ia de la emetina y de la
deshidroetina es aproximadamente la misma, por eso el indi-
ce terapéutico del nuevo compuesto es de 10 a 12 veces me-

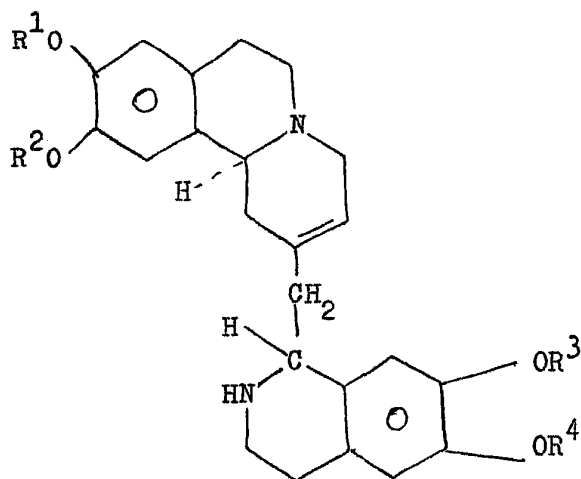
415653



jor.

La presente invención se dirige al nuevo compuesto de fórmula Ia y a la nueva preparación de los compuestos de fórmula general I

5



I

10

15

en la cual R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan un grupo alcoholo inferior y a la preparación de estos compuestos de fórmula I, en la cual R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan un grupo alcoholo inferior que contiene por lo menos 2 átomos de carbono.

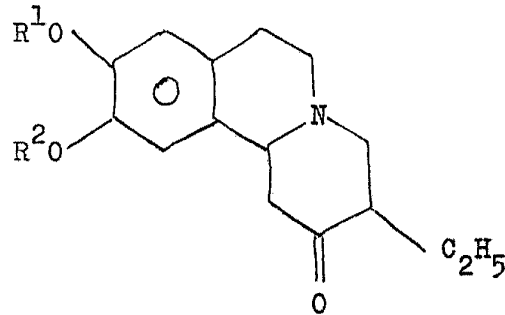
20

Como una etapa inicial para la preparación de los compuestos de fórmula general I se hace reaccionar el derivado de 6,7-dialcoxi-3,4-di-hidro-isoquinoleina con 2-etil-buteno-1-ona-3 mediante un método conocido per se, Beke D., Szántay Cs.: Chem. Ber. 95, 2132, 1962. La cetona de fórmula general II

25

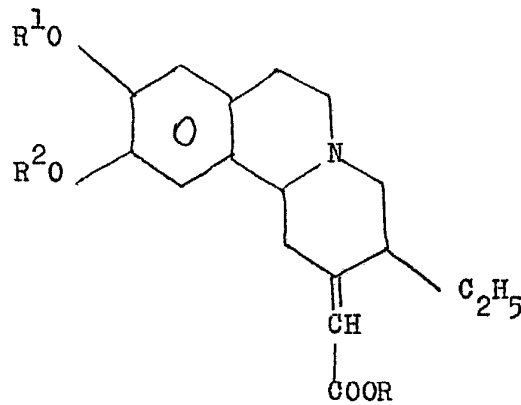
31.8.73
C.M.H.

415653



II

10 así obtenida, en la cual R^1 y R^2 son como se definen anteriormente, se hace reaccionar con éster dietílico del ácido carbalcoxi-metil-fosfónico de acuerdo con la Memoria Descriptiva de la Patente Húngara No. 151.195 y así se obtiene el éster no saturado de fórmula general III



III

20 en el cual R^1 y R^2 se definen anteriormente y R representa un alcoholo, particularmente un grupo metilo o etilo.

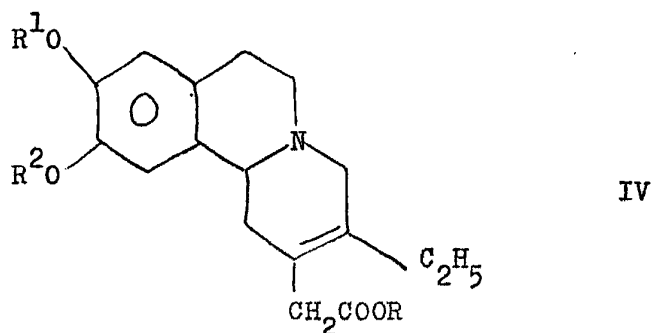
25



415653

El exocíclico de doble enlace del compuesto de fórmula general III se isomeriza con alcoholato de sodio N. Whittaker: J. Chem. Soc./C/ 1969, 94, pero hay otros métodos para la formación de compuestos de fórmula general IV

5



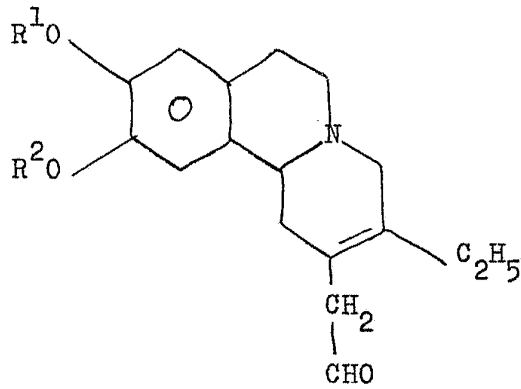
10

a partir de los compuestos de fórmula general III, por ejemplo, irradiación UV. La isomerización fotoquímica del doble enlace se puede llevar a cabo ventajosamente hidrolizando el éster de fórmula general III a un ácido libre mediante irradiación UV en una solución de metanol, o mediante una nueva esterificación para obtener el compuesto de fórmula general IV, en el cual R^1 , R^2 y R se definen anteriormente.

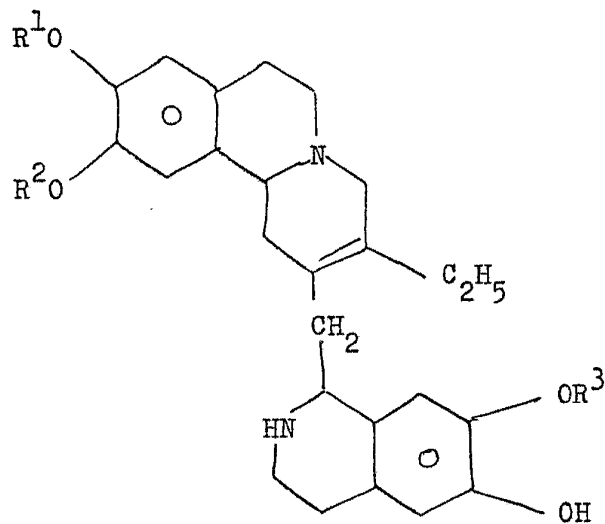
20

De acuerdo con un aspecto de la presente invención un compuesto de fórmula general IV se reduce al compuesto de fórmula general V

415653



10 con hidruro de diisobutil-aluminio, en la cual R^1 y R^2 son como se definen anteriormente, y el compuesto así obtenido se condensa con β -3-hidroxi-4-alcoxi-fenil-etilamina y el compuesto de fórmula general VI



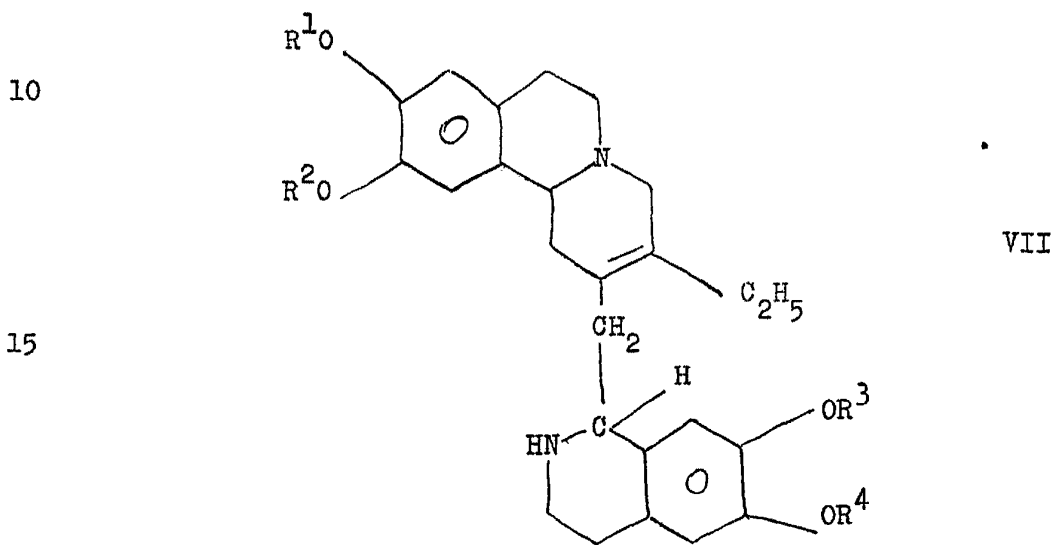
31.8.73
C.M.H.



es alcoholado para dar el compuesto de fórmula general I.

Cuando se prepara el compuesto de fórmula Ia la etilación se lleva a cabo con diazo-etano, o con la mezcla equivalente de sulfato de dietilo y álcali.

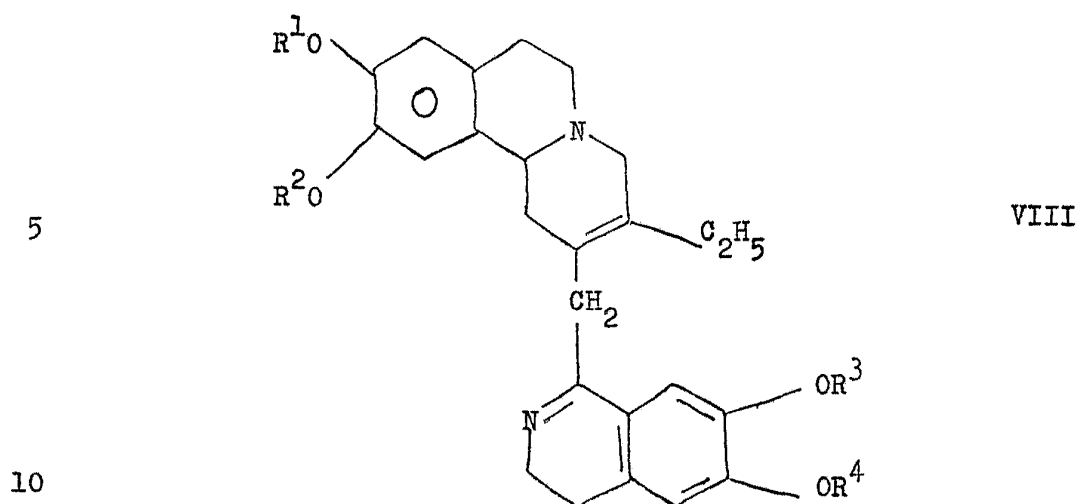
5 Además del compuesto de fórmula general I, se puede aislar el compuesto epímero del mismo de fórmula general VII



20 que tiene una actividad antiamébrica inferior.

Los compuestos de fórmula general I, en la cual R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan al menos dos átomos de carbono se pueden preparar también mediante reducción de O-alcohol-2-deshidro-psicotrina de fórmula general VIII

415653



La reducción se puede llevar a cabo en un medio ácido con la ayuda de cinc, hierro o estaño según la Memoria Descriptiva de la Patente Húngara No. 152.454 o mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de óxido de platino, Helv. Chim. Acta. Vol. XLII. 1959, pp 783-785.

Los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la presente invención se pueden formular opcionalmente mediante la adición de vehículos o excipientes aceptados farmacéuticamente en forma de cápsulas, tabletas, píldoras azucaradas, píldoras azucaradas de entero-disolución, suspensiones, granulados o en forma de mezcla preliminar.

Ejemplo la

Se mezclan 25,57 g (0,1 moles) de sal de clorhidrato de 6,7-dietoxi-3,4-dihidro-isoquinoleina y 14,47 g (0,147

415653



moles) de 2-etil-buteno-1-ona-3 y la mezcla se calienta al
baño María bajo reflujo en 75,0 ml de alcohol etílico al
93% durante 24 horas. El alcohol se separa por destilación.
El residuo se disuelve en agua, se alcaliza con carbonato
5 de sodio sólido y se deja reposar en un frigorífico durante
una noche. Los cristales precipitados se filtran con succión
y lavan con 2x20 ml de agua fría, y se secan. Así se obtie-
nen 25,0 g del producto, p.f.: 115 a 118°C. Después de re-
cristalización en 50 ml de acetona se obtienen 19,3 g, 62 %
10 de 2-oxo-3-etil-9,10-dietoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-ben-
zo/a/quinolicina en forma de cristales blancos, p.f.: 120
a 122°C, p.f. descrito 117 a 118°C.

UV^{EtOH}_{max.} /log/: 212 nm 4.045, 281 3.474;
a 224 nm inflexión

15 IR /KBr/ : Bandas de Bohlmann a 2760 y 2800 cm⁻¹
CO a 1710 cm⁻¹

Ejemplo 1b

Se disuelven 2,32 g (0,06 átomos-gramo) de pota-
sio metálico en 10 ml de benceno anhidro y 30 ml de butanol
20 terciario anhidro. La solución se evapora al vacío en una
corriente de nitrógeno seco. Se añaden 16,0 g (0,076 moles)
del éster dietílico del ácido metoxicarbonil-metil-fosfóni-
co y 19,2 ml de dimetilformamida anhidra al residuo seco de
butilato terciario de potasio. Cuando se disuelve el buta-
25 nol terciario de potasio, se añaden 8,6 g (0,021 moles) de

31.8.73
C.M.H.

415653



2-oxo-3-etil-9,10-dietoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/quinolicina, disueltos en 42,5 ml de dimetilformamida anhidra a la solución a la temperatura ambiente y la mezcla se deja reposar a la temperatura ambiente durante 72 horas.

5 La mezcla se vierte a gotas en 500 g de agua helada y la fase acuosa se agita durante 15 minutos con 20 ml de una solución saturada de sulfito ácido de sodio y luego con 2x50 ml de agua. La solución de éter se seca con sulfato de magnesio, se filtra y evapora. El residuo es de 10,15 g (99 %) de una sustancia resinosa. El residuo se disuelve en 6,5 ml

10 de alcohol metílico, y se deja reposar durante una noche en un frigorífico. El producto se precipita en forma de cristales de color amarillo claro. El rendimiento es de 3 g (80 %) de 2-metoxi-carbonil-metilen-3-etil-9,10-dietoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/-quinolicina, p.f.: 77 a 78°C.

15

Análisis para la fórmula $C_{22}H_{31}NO_4$:

Calculado : C= 70,75 %; H= 8,37 %; N= 3,75 %

Encontrado : C= 70,80 %; H= 8,35 %; N= 3,81 %.

IR/KBr/ Bandas de Bohlmann/: 2745, 2765 y 2805 cm^{-1}

20 CO débil 1720 cm^{-1} , $\begin{matrix} > \\ \text{C}=\text{C}-\text{CO}-\text{OR} \end{matrix}$ 1640 cm^{-1}

Ejemplo 1c

Se disuelven 4,5 g de 2-metoxicarbonilmetilen-3-etil-9,10-dietoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/-quinolicina en 10 ml de metanol anhidro. Después de la adición

25 de 1,67 g de sodio metálico en 25 ml de metanol anhidro, la



415653

mezcla se calienta bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. El metanol se separa por destilación, el residuo se mezcla con agua, se extrae con benceno y la solución de benceno se evapora a sequedad al vacío. Se disuelven 2,6 g
5 del residuo oleoso (4,5 g, 100 %) en 50 ml de tolueno anhidro, después de lo cual se añaden 1,2 g de hidruro de diisobutil-aluminio bajo nitrógeno a -65°C . Después de 2 horas se añaden 40 ml de una solución acuosa saturada de disulfido de sodio, el precipitado se filtra a la temperatura ambiente, se disuelve en 100 ml de agua y se extrae con 40 ml
10 de éter. La solución acuosa se alcaliniza a un pH = 9 con hidróxido de sodio 2N bajo enfriamiento y se extrae con éter. Después de la evaporación del disolvente, el aldehído residual y 1,7 g de clorhidrato de β -(3-hidroxi-4-etoxifenil)-
15 -etilamina se mezclan con 36 ml de agua, y se añaden 3 ml de ácido acético glacial. El valor del pH de la solución transparente es de 4,5. La mezcla se deja reposar durante cinco días, y el pH se ajusta a 9 con carbonato de sodio sólido la sustancia amarilla precipitada se filtra, se lava y se
20 seca en un desecador de vacío, la sustancia se disuelve en 40 ml de etanol y se añaden 200 ml de una solución de éter, que contiene 3 g de diazoetano. Después de 2 días el éter se separa por destilación y el residuo se disuelve otra vez en éter y se agita con una solución de hidróxido de sodio 2N y
25 con agua. Después de secado el éter se separa por destila-

31.8.73
C.M.H.

415653



ción. El residuo es 1,55 g, que contiene una mezcla del compuesto de fórmula Ia y del compuesto de fórmula general VII (el correspondiente compuesto epímero 1' del compuesto de fórmula Ia) (en la cual R¹, R², R³ y R⁴ representan un grupo etilo).

5

Ejemplo 1d

Separación del compuesto de fórmula Ia y el epímero correspondiente de fórmula VII.

Se disuelven 3,72 g de la mezcla de las sales de clorhidrato de los compuestos de fórmula Ia y la correspondiente fórmula VII en 17,5 ml de alcohol metílico, la solución se mezcla con 35,5 ml de éter y la solución se deja reposar en un frigorífico. Las aguas madres de éter-alcohol metílico se vierten sobre los cristales blancos que estaban en el fondo y en las paredes del recipiente. Los cristales se lavan y se secan con una mezcla de alcohol metílico (enfriado a 0°C): éter en una proporción de 1:2 sobre cloruro de calcio en un desecador al vacío. Así, se obtienen 1,52 g (0,0024 moles, 42 %) de (6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolil)-metil-3-etil-1,4,6,7-tetrahydro-9,10-dietoxi-11bH-benzo/a/quinolicina.2HCl.H₂O, el producto funde de 210 a 212°C (descomposición).

10

15

20

Análisis para la fórmula: C₃₃H₄₆N₂O₄ · 2HCl · H₂O
(625,66) :

25

Calculado : C= 63,34 %; H= 8,06 %; N= 4,48 %; Cl= 11,34 %;



415653

H₂O= 2,88 %

Encontrado : C= 63,48 %; H= 8,30 %; N= 4,40 %; Cl= 11,11 %;

H₂O= 2,96 %

IR/KBr/ : NH₂ 2600 cm⁻¹

5 UV ^{H₂O}_{máx} /log/: 213 nm (4,19), 230 (4,09), 282,5 (3,798)

Se disuelve 1 g (0,0016 moles) del compuesto de fórmula VII.2ClH.H₂O en 10 ml de agua y se alcaliza con hidróxido de amonio concentrado bajo enfriamiento con agua con hielo. El precipitado blanco se lava con agua y se seca bajo desecación al vacío sobre hidróxido de potasio. Así se obtiene 0,7 g de racémico "2-etoxi-deshidro-emetina" (VII) blanca, amorfa.

Análisis para la fórmula C₃₃H₄₆N₂O₄.1/2 H₂O

Calculado : C= 72,88%; H= 8,62 %; N= 5,15 %; H₂O= 1,65 %

15 Encontrado : C= 73,05%; H= 8,48 %; N= 5,19 %; H₂O= 1,52 %.

Ejemplo 2a

Se disuelven 2,6 g (7,25 moles) de éster etílico del ácido 3-etil-9,10-dimetoxi-1,4,6,7-tetrahidro-11bH-benzo/a/quinolicina-2-acético en 53 ml de tolueno anhidro. La solución se enfría mientras se agita en una corriente de nitrógeno a -65°C. Se añaden a la solución 1,2 g (1,5 ml, 8,5 moles) de hidruro de diisobutil-aluminio y se mantiene la temperatura durante 2 horas a -65°C y se agita la mezcla. Se viertena gotas sobre la solución 40 ml de bisulfito de sodio saturado con una velocidad tal que la temperatura de la so-

415653



lución no debe aumentar por encima de -40°C . Después de la adición de la solución de bisulfito de sodio la temperatura de la solución se deja subir hasta la temperatura ambiente. El precipitado así obtenido se filtra y se disuelve en 100 ml de agua.

5

Se separa el tolueno de la solución acuosa de bisulfito de sodio. Se unen las partes acuosas y se extraen con 40 ml de éter. Después que la parte acuosa se alcaliniza a un pH 9 con una solución de hidróxido de sodio 2N mientras se enfría con un sistema sal-hielo, la temperatura de la solución no debe subir por encima de 0°C . El precipitado separado se disuelve en 60 ml de éter, y la parte acuosa se extrae con 3x30 ml de éter adicionales. La solución de éter reunida se seca sobre sulfato de magnesio, el éter se filtra y se separa por destilación a la temperatura ambiente al vacío en una corriente de nitrógeno. El residuo contiene 1,4 g (4,45 moles, 61,5 %) de racémico 2,3-dideshidroprotoemetina, el producto es una sustancia sólida de color blanco-beige.

10

15

20

PMR / CdCl_2 // el interno típico es tetrametilsilano/

Desplazamiento químico

valores:

C-3 grupo etilo

1,04 triplete

C-9 y C-10 CH_3

3,84

C-8 H aromático

6,58

25

C-11 H aromático

6,61

415653



C-2 H aldehido 9,68

Se disuelven 0,15 g (0,475 moles) de racémico 2,3-dideshidro-protoemetina en 1 ml de alcohol etílico y se añaden 0,17 ml de ácido perclórico al 70 % a gotas a la solución, después de lo cual se precipita la sal del ácido perclórico con agua. Así se obtienen 0,175 g (0,395 moles) de la sal del ácido perclórico de 2,3-dideshidro-protoemetina racémica. La sal se disuelve en 3,2 ml de alcohol metílico bajo calentamiento después de lo cual la solución se enfría a la temperatura ambiente y se añaden unas cuantas gotas de agua hasta que la solución se vuelve turbia y la mezcla se deja en reposo en un frigorífico. Así se obtienen 0,076 g (0,17 moles) de la sal del ácido perclórico de rac.-2,3-dideshidro-protoemetina.H₂O cristalizada, p.f. 198 a 200°C.

15 Análisis para la fórmula: C₁₉H₂₅NO₃HC1O₄ · H₂O
Calculado : C= 52,6 %; H= 6,506 %; N= 3,32 %; Cl= 8,17 %;
 H₂O= 4,52 %
Encontrado : C= 52,11 %; H= 6,60 %; N= 3,13 %; Cl= 7,82 %;
 H₂O= 4,15 %

20 Ejemplo 2b

Se mezclan 1,3 g (4,15 moles) de rac.-2,3-dideshidro-protoemetina y 1,71 g (8,15 moles) de la sal del ácido clorhídrico de β-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etilamina, en 36 ml de agua y se añaden 3 ml de ácido acético glacial. La solución (pH igual a 4,5) se deja reposar a la temperatura

31.8.73
C.M.H.

415653



ambiente bajo nitrógeno durante cinco días. El valor del pH de la solución se ajusta a 9 añadiendo carbonato de sodio sólido. Se obtiene un precipitado castaño claro, se filtra, se lava con agua y se seca sobre pentóxido de fósforo en un desecador al vacío. Se obtienen 1,55 g (3,35 moles, 81, %) de rac.-2,3-dideshidro-cefalina sin purificar.

Ejemplo 2c

Se disuelven 1,77 g (3,8 moles) de rac.-2,3-dideshidro-cefalina en 40 ml de alcohol etílico y se añaden 300 ml de una solución de éter que contiene 3,5 g (83,5 moles) de diazometano. La solución se deja reposar a la temperatura ambiente durante dos días. El éter y el alcohol se separan por destilación al vacío mientras se usa un baño de agua a una temperatura máxima de 35°C. La sustancia oleosa residual se disuelve en 75 ml de éter, la parte no disuelta se filtra y el filtrado se agita con 1x20 ml de solución de hidróxido de sodio 2N y 5x20 ml de agua y la mezcla se seca con sulfato de magnesio. La solución de éter se filtra y el éter se separa por destilación al vacío. Como residuo se obtiene una sustancia sólida, 1,55 g (3,24 moles, 85 %) de una mezcla de rac.-2,3-dideshidro-emetina y rac.-2,3-dideshidro-isoemetina en una proporción de 1:1.

La mezcla se disuelve en 2,7 ml de alcohol metílico y se añade 0,81 g (9 mmoles) de ácido oxálico anhidro en 1,6 ml de alcohol metílico a la rac.-2,3-dideshidro-isoemeti

415653



na después de lo cual la mezcla se deja reposar durante un día a la temperatura ambiente. Se obtiene 1 g (1,5 moles) de la sal del ácido oxálico de rac.-2,3-dihidro-isoemetina cristalizada p. f.: 175 a 177°C (p.f. descrito: 175 a 178°C: Brossi y otros: Helv. Chim. Acta. 42, 783, 1953).

La solución filtrada se evapora al vacío, el residuo se disuelve en 20 ml de agua, se clarifica con carbón vegetal y se alcaliza con 1 ml de solución de hidróxido de sodio 10N. La sustancia sólida precipitada se disuelve en 40 ml de benceno y se separa de la fase acuosa. La solución de benceno se extrae con 3x20 ml de agua, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se acidifica con alcohol etílico clorhídrico, después de lo cual la solución se evapora a sequedad al vacío y por cristalización del residuo (0,9 g) de la mezcla de 15 ml de alcohol metílico y 40 ml de éter se obtienen 0,8 g (1,38 mmoles, 36,5 %) de la sal del di(ácido clorhídrico) de rac.-2,3-dihidro-emetina, p.f.: 252 a 254°C.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se pre

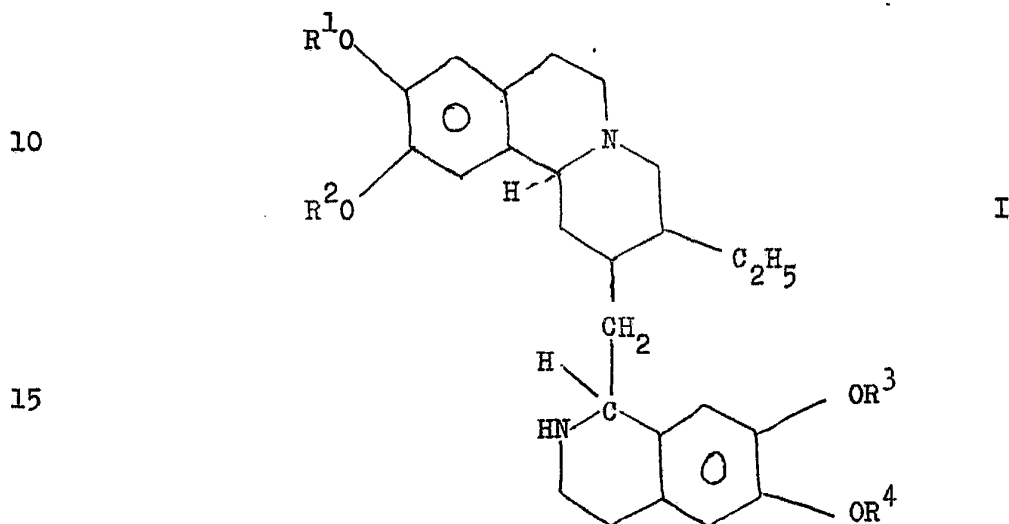
31.8.73
C.M.H.

415653



sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
Invención en España, por VEINTE años, son los que se reco-
gen en las reivindicaciones siguientes:

5 1ª.- Un procedimiento para la preparación de deri-
vados antiamebicos de benzo/a/-quinolicidina de fórmula ge-
neral I



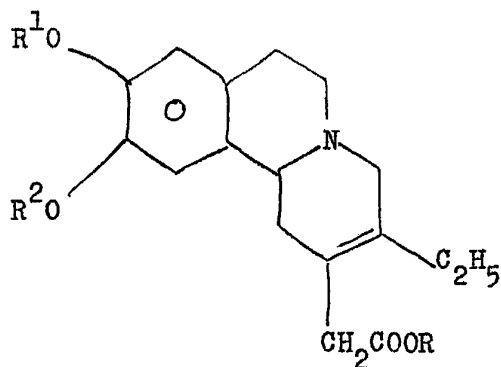
20 en la cual R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan un grupo alcoholo in-
ferior, que comprende a/ reducir un éster no saturado de fó-
mula general IV

31.8.73
C.M.H.

415653



5

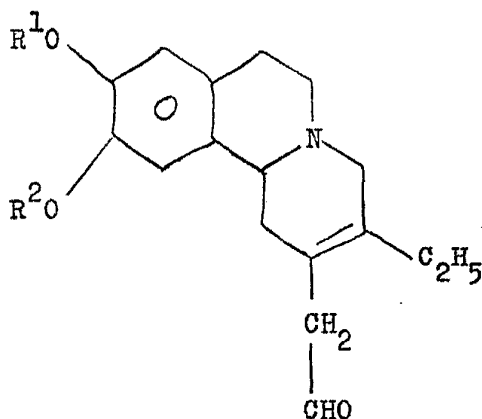


IV

10

donde R representa un grupo alcoholo inferior, con un agente reductor, a un aldehido de fórmula general V

15



V

20

25

donde R¹ y R² son como se definen anteriormente y condensar el compuesto así obtenido con β-(3-hidroxi-4-alcoxil inferior-fenil)-etilamina y alcoholar el compuesto de fórmula general VI

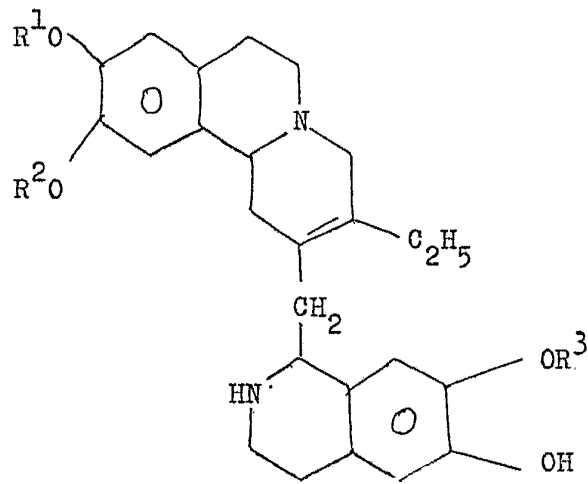
MCE

31.8.73
C.M.H.

415653



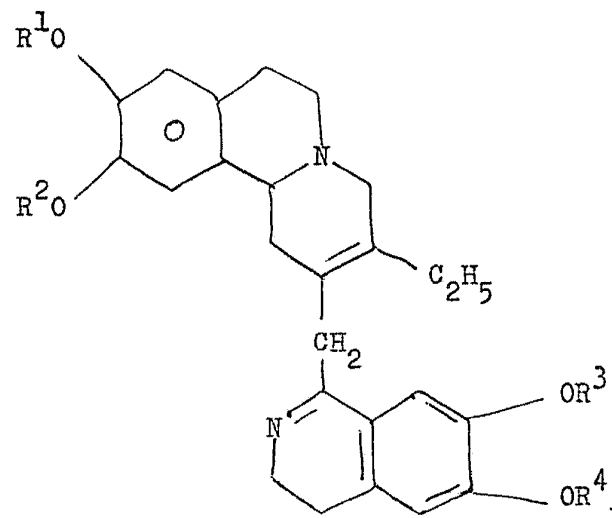
5
10



VI

así obtenido; b/ hidrogenar la O-alcohol-2-deshidro-psicotri
na de fórmula general VIII

15
20
25



VIII

mle

31.8.73
C.M.H.

415653

29 AGO



en la cual R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan un grupo alcoholo inferior que contiene por lo menos 2 átomos de carbono.

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ªa, que comprende el uso de hidruro de diisobutil-aluminio como agente reductor.

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ªb, el cual comprende llevar a cabo la hidrogenación con cinc, hierro o estaño en un ácido mineral como medio.

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ªb, el cual comprende llevar a cabo la hidrogenación catalítica en presencia de óxido de platino.

5ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados antiamélicos de la benzo/a/-quinolicidina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

29 AGO. 1975

P.A.

Alberto de M...
por Poder

26-8-75
jui