

PATENTE DE INVENCION

K.434.



417971

Int. Cl. C07D/A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DIBENZAZECINAS

=====

Solicitante: SHIONOGI & CO., LTD., entidad japonesa, residente en
12, 3-chome, Docho-machi, Higashi-Ku, Osaka, JAPON.

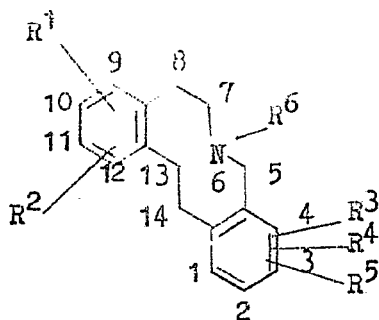
=====

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar una nueva clase de dibenzazecinas, más particularmente para preparar 5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz/c,g/azecinas, terapéuticamente valiosas, de fórmula general:



417971

(I)



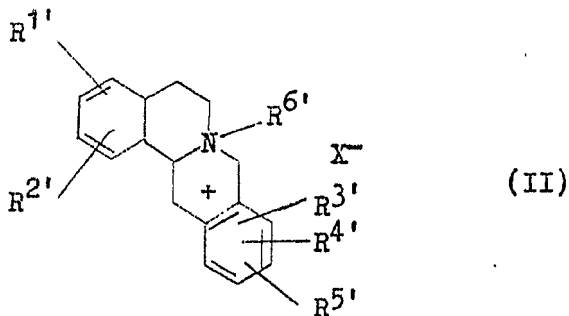
5. en la que R^1 y R^2 , iguales o diferentes, representan un miembro elegido del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo aralcoxi y un grupo hidroximetilo; o cuando son adyacentes y se toman conjuntamente, pueden constituir un grupo alquilendioxi; R^3 , R^4 y R^5 , iguales o diferentes, representan un miembro elegido del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi inferior; o dos de dichos radicales, cuando son adyacentes y se toman conjuntamente, pueden constituir un grupo alquilendioxi; y R^6 es un miembro seleccionado del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo aralquilo y un grupo cicloalquilo.
- 10.
15. De la definición anteriormente dada, se excluyen los siguientes casos:
- Todos los radicales R^1 a R^6 son, simultáneamente, átomos de hidrógeno;
- mientras que R^1 y R^2 , tomados conjuntamente, forman un grupo 10,11-metilendioxi y dos de los radicales R^3 , R^4 y R^5 son grupos 3- y 4-metoxi, los restantes radicales R^3 , R^4 y R^5 representan un átomo de hidrógeno y R^6 es un grupo metilo; y
20. mientras que R^1 y R^2 son grupos 10- y 11-metoxi y dos de los radicales R^3 , R^4 y R^5 , tomados conjuntamente, representan un



grupo 3,4-metilendioxi, el radical restante R^3 , R^4 y R^5 es un átomo de hidrógeno y R^6 es un grupo metilo.

5. Los compuestos de fórmula general (I), obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención, exhiben una potente actividad depresiva sobre el sistema nervioso central, tal como actividad analgésica, actividad sedante y similares.

10. Los compuestos de partida empleados en esta invención, pueden representarse por la fórmula general (II), y se derivan de alcaloides de dibenzoquinolizina de origen natural, tal como alcaloides de berberina (por ejemplo, berberina, lambertina, berlambina), o pueden producirse por medio de una síntesis total:



15. en la que R^1' y R^2' , iguales o diferentes representan un miembro elegido del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo aralcoxi y un grupo hidroximetilo; o cuando son adyacentes y se toman conjuntamente, pueden constituir un grupo alquilendioxi;
20. R^3' , R^4' y R^5' , iguales o diferentes, se eligen del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi inferior; o dos de dichos radicales, cuando son adyacentes y se toman conjuntamente, pueden formar un grupo alquilendioxi; R^6' es un miembro elegido del grupo consistente en un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo aralquilo y un grupo cicloalquilo; y X es un átomo de halógeno.
- 25.



De esta definición, se excluye el caso especial en el que todos los radicales R^1 a R^6 son átomos de hidrógeno.

- En la definición anterior, el grupo alcoxi inferior representa un grupo alcoxi de hasta 6 átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, p-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi y similares. El grupo aralcoxi representa un grupo de 7 a 9 átomos de carbono, tal como benciloxi, fenetiloxi, p-metilbenciloxi y similares. El grupo alquilendioxi representa un grupo metilendioxi, etilendioxi, trimetilendioxi y similares. El grupo alquilo representa un grupo con hasta 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, p-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares. El grupo alqueno representa un grupo con 3 a 6 átomos de carbono, tales como alilo, 2-butenilo, 3-metil-2-butenilo y similares. El grupo aralquilo representa un grupo de 7 a 9 átomos de carbono, tales como bencilo, fenetilo, p-metilbencilo, p-metoxibencilo y similares. El grupo cicloalquilo representa un grupo con hasta 7 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo y similares. El átomo de halógeno representa cloro, bromo y yodo.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) excepto los compuestos en los cuales R^6 es hidrógeno, pueden producirse a partir de los haluros de dibenzoquinolizinio de fórmula general (II), por medio de la degradación de Hofmann, seguido por la reducción del intermedio 1,3,14-insaturado o seguido por la reducción con disolvente-metal. Los compuestos de fórmula general (I) en la que R^6 es un átomo de hidrógeno, pueden producirse a partir de
- 25.
- 30.



materiales correspondientes de fórmula (I) en la que R⁶ es un grupo bencilo o un grupo alquilo o aralquilo, por eliminación reductiva del grupo bencilo o por oxidación del grupo alquilo o aralquilo seguido por hidrólisis ácida o básica. En adición,

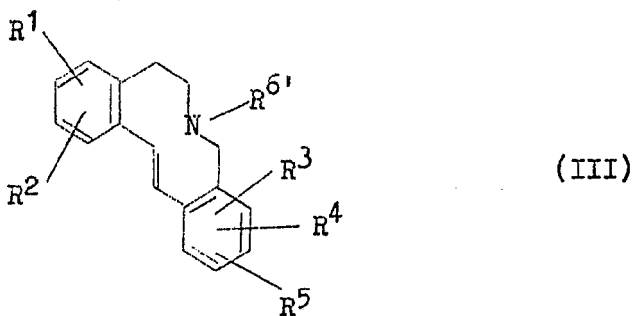
5. los compuestos de fórmula (I), excepto aquellos en los cuales R⁶ es hidrógeno, pueden producirse también a partir de los materiales iniciales de fórmula (I) en donde R⁶ es un átomo de hidrógeno, mediante la N-sustitución o la formación de las bases o amidas de Schiff, seguido por reducción.

10. La conversión de los haluros de dibenzoquinolizínio de partida de fórmula (II) a las dibenzazecinas de la invención de fórmula (I) (R⁶ no es hidrógeno) se debe a la ruptura del enlace C-N mediante la degradación de Hormann o por la reducción con disolvente-metal (reducción con metal-amoniaco líquido).

15.

En el proceso que utiliza la degradación de Hormann los compuestos de partida de fórmula (II) proporcionan sus intermediarios, derivados 13,14-dehidro de fórmula general (III), como el producto de degradación:

20.



en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se definen como anteriormente, y R⁶' tiene el mismo significado que R⁶, si bien no puede representar un átomo de hidrógeno, cuyos productos se reducen a los compuestos de fórmula (I) por medio de hidrogenación catalítica o por reducción con disolvente -metal.

25.



- La degradación de Hofmann de los compuestos de fórmula (II) puede realizarse de forma convencional. Por ejemplo, el ión haluro (X^-) de los compuestos de fórmula (II) es desplazado por el ión hidróxido (OH^-) y se permite la degradación del hidróxido de amonio cuaternario resultante, para producir el intermediario de fórmula (III). El desplazamiento del ión haluro por el ión hidróxido se efectúa normalmente por tratamiento de los haluros de fórmula (II) con óxido de plata en un disolvente polar, tal como metanol, etanol, propanol, etilenglicol, propilenglicol y similares, a una temperatura elevada, tal como la temperatura de reflujo del disolvente empleado. La ulterior degradación se efectúa calentando el hidróxido de amonio cuaternario, con o sin disolvente, como anteriormente se ha mencionado. Particularmente, en la presente invención, es muy preferible efectuar la degradación en dimetilsulfóxido a temperatura ambiente.
- 5.
- 10.
- 15.

- Alternativamente, la ruptura del enlace C-N de los compuestos de partida de fórmula (II), puede efectuarse también mediante tratamiento con una base, tal como alcóxidos (por ejemplo, etóxido sódico, *terc*-butóxido potásico), fenóxidos (por ejemplo, fenóxido sódico) o carbonatos (por ejemplo, carbonato potásico, carbonato sódico); o con una resina intercambiadora de iones.
- 20.

- Los intermediarios 13,14-dehidro resultantes de fórmula (III) se reducen por medio de hidrogenación catalítica o por reducción con disolvente-metal.
- 25.

- La hidrogenación catalítica de los derivados 13,14-dehidro de fórmula (III), puede efectuarse de forma convencional empleando catalizadores metálicos, tales como catalizadores de platino, de paladio, de níquel, de rodio y similares.
- 30.



- La hidrogenación se efectúa normalmente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, tal como alcohol (por ejemplo, metanol, etanol), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo), ácidos (por ejemplo, ácido acético) y agua.
5. La reducción con disolvente-metal de los derivados 13,14-dehidro de fórmula (III), puede efectuarse mediante un metal alcalino o alcalinotérreo en amoniaco líquido. La reacción puede efectuarse sustancialmente del mismo modo que en
10. la ruptura del enlace C-N por reducción con metal-amoniaco líquido como más adelante se describe.
- Un proceso alternativo para la ruptura del enlace C-N es la reducción disolvente con metal (reducción con metal-amoniaco líquido). La reacción se efectúa normalmente bajo
15. enfriamiento a una temperatura inferior al punto de ebullición del amoniaco (-33°C) en presencia de un metal alcalino (por ejemplo, litio, sodio, potasio) o de un metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio, bario) en amoniaco líquido. La reacción puede efectuarse también en un recipiente herméticamente cerrado (por ejemplo, un autoclave) a una temperatura superior al punto de ebullición del amoniaco, por ejemplo, a temperatura ambiente, o bajo calentamiento. En general, la mezcla de reacción se torna azul oscuro desapareciendo
20. este color a medida que avanza la reacción. En esta etapa, se añade una cantidad adicional de metal a la mezcla de reacción,
25. en pequeñas porciones, pudiéndose determinar el fin de la reacción mediante la coloración continua. Al llevar a cabo la reacción, es adecuado utilizar un disolvente aprótico como co-disolvente, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares. Adicionalmente, puede
- 30.

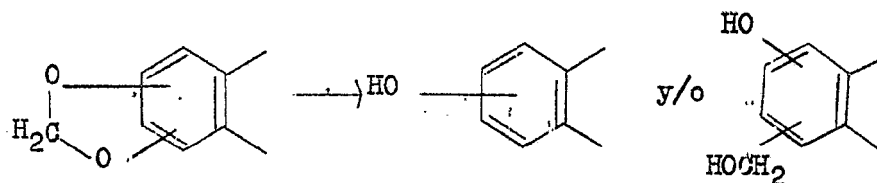


utilizarse como fuente de protones, un alcohol (por ejemplo, etanol, isopropanol, terc-butanol) o un ácido carboxílico (por ejemplo, ácido acético). En lugar de amoniaco, puede usarse una amina alifática, tal como metilamina, etilamina y similares; la reacción puede efectuarse prácticamente del mismo modo que en el caso del amoniaco líquido.

5.

En esta reducción con metal-amoniaco, cuando R^{1'} y R^{2'}, y/o dos de los radicales R^{3'}, R^{4'} y R^{5'}, forman un grupo metilendioxi, puede romperse dicho grupo también para producir los derivados hidroxí, tal como se indica a continuación por las siguientes fórmulas parciales:

10.

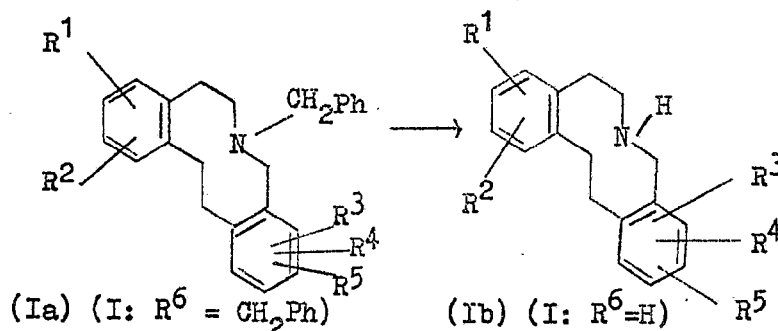


15.

Los compuestos de fórmula general (I), en la que R⁶ es un átomo de hidrógeno, pueden producirse por la eliminación de los N-sustituyentes de los compuestos de fórmula general (I), preparados de forma similar a la descrita anteriormente, en la que R⁶ es un grupo bencilo o un grupo alquilo o aralquilo.

20.

La eliminación del grupo N-bencilo puede conseguirse por eliminación reductiva (hidrogenolisis) tal como se ilustra a continuación:



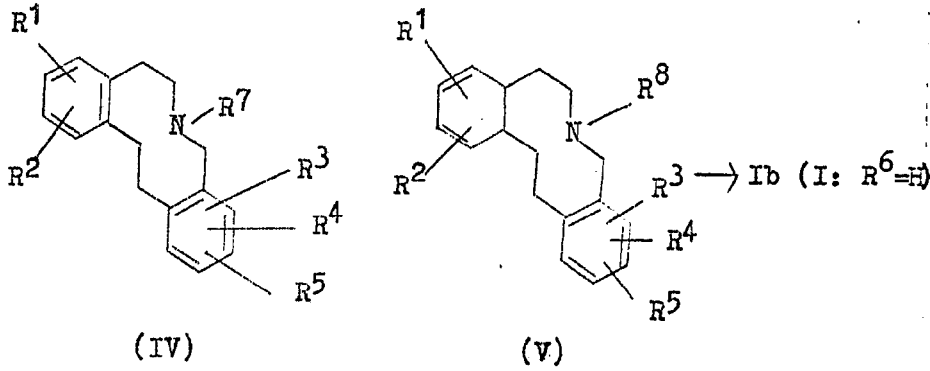
(en donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se definen como anteriormente).



- La hidrogenolisis del derivado N-bencilo de fórmula (Ia), puede efectuarse por medio de hidrogenación catalítica utilizando un catalizador metálico. La reacción se realiza de forma convencional, por ejemplo, en un disolvente adecuado, tal como alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol), éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetoxietano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo) y similares, en una atmósfera de hidrógeno, a temperatura ambiente, o bajo calentamiento con agitación o sacudida. El catalizador preferido empleado en esta reacción, es un catalizador de platino (por ejemplo, óxido de platino, negro de platino), de paladio (por ejemplo, negro de paladio, paladio-carbón, paladio-alúmina, paladio-sulfato de bario, paladio-carbonato de calcio), o de níquel (por ejemplo, níquel Raney o níquel Urushibara). La hidrogenolisis se efectúa bien bajo presión normal (presión atmosférica) y si es necesario se puede efectuar también la reacción bajo una presión elevada o en presencia de una pequeña cantidad de un ácido como agente acelerante de la reacción, tal como ácido acético, ácido clorhídrico, ácido perclórico y similares.

La separación del grupo N-alquilo o aralquilo puede efectuarse por oxidación del grupo N-alquilo o aralquilo con un agente oxidante adecuado y ulterior hidrólisis ácida o básica, tal como se ilustra a continuación:

25.





en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se definen como anteriormente; R^7 es un grupo alquilo o aralquilo y R^8 es un grupo acilo o formilo.

5. La oxidación de los compuestos de fórmula (IV) se efectúa por medio de un agente oxidante, particularmente adecuado en esta reacción, tal como un complejo de ácido crómico-piridina. En dicha reacción, el grupo metileno adyacente al átomo de nitrógeno, se oxida al grupo carbonilo, por ejemplo, cuando R^7 es un grupo metilo, la oxidación proporciona los com-
10. puestos de fórmula (V) en la que R^8 es un grupo formilo; y cuando R^7 es un grupo bencilo, R^8 es un grupo benzilo. Por consiguiente, por lo menos la posición adyacente (átomo de carbono alfa) del átomo de nitrógeno en el sustituyente R^7 ha de ser el grupo metileno en los compuestos de partida de fórmula (IV). La oxidación se efectúa normalmente a temperatura ambiente o bajo enfriamiento.
- 15.

- La ulterior hidrólisis se realiza con tratamiento con un ácido o base, de forma convencional. En general, la hidrólisis se efectúa bajo condiciones ácidas, empleando un
20. ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y similares; o un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido p-toluenosulfónico y similares; a temperatura ambiente o bajo calentamiento, si es necesario en un disolvente adecuado, tal como agua, metanol, etanol, terc.-butanol, tetra-
25. hidrofurano, dioxano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida y similares.

- Si se desea, los derivados libres de nitrógeno resultantes de fórmula (Ib), pueden convertirse en los correspondientes compuestos N-sustituídos de fórmula (Ic) (I: $R^6=H$)
- 30.

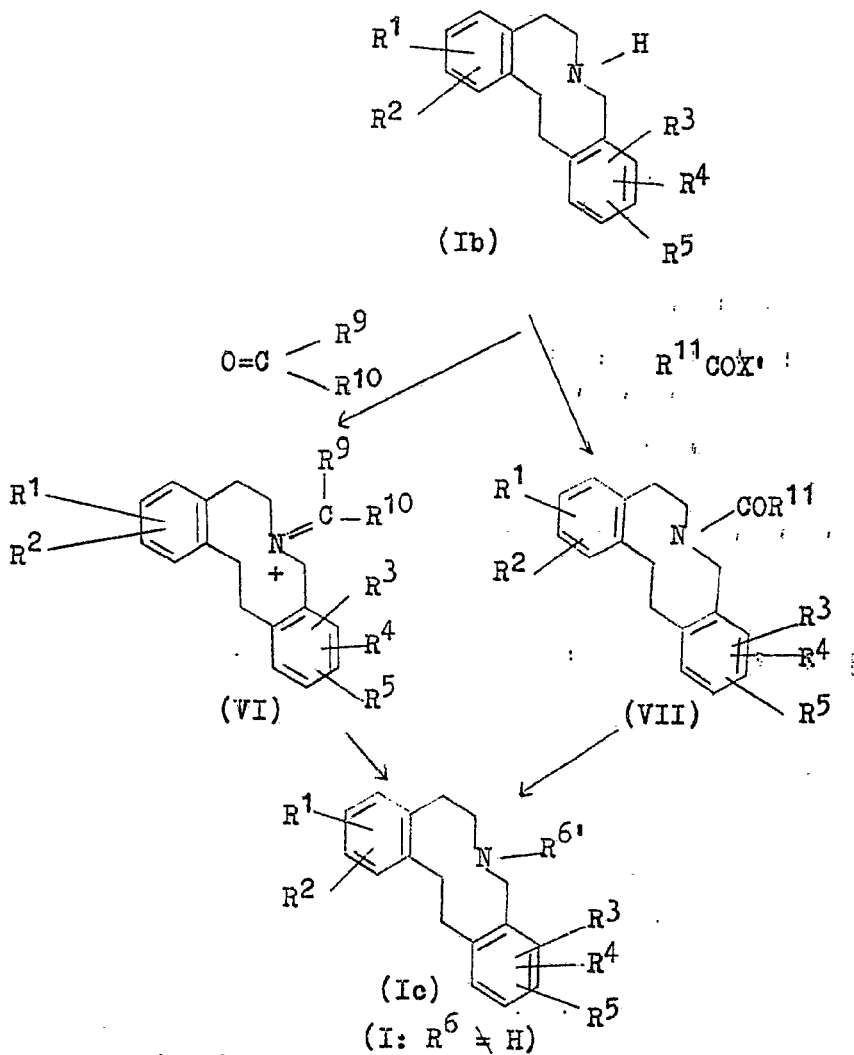


mediante N-sustitución o formación de las bases de Schiff o amidas, seguido por reducción.

- La N-sustitución puede efectuarse del modo usual empleado en la introducción de grupos alquilo, alquenilo, aralquilo o cicloalquilo en grupos amino; es decir, se efectúa prácticamente por medio de un reactivo para la introducción de dichos grupos en grupos amino. Ejemplos de tales reactivos son los llamados agentes alquilantes, tales como los correspondientes halogenuros de los sustituyentes R^{6'} (por ejemplo, yoduro de metilo, bromuro de etilo, bromuro de alilo, bromuro de 3-metil-2-butenilo, bromuro de bencilo, bromuro de ciclopropilmetilo, yoduro de ciclohexilmetilo), sulfatos (por ejemplo, sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo), sulfonatos (por ejemplo, metanosulfonato de metilo, trifluormetanosulfonato de etilo, p-toluenosulfonato de propilo) y similares.
- La reacción se efectúa normalmente a temperatura ambiente o bajo calentamiento en presencia de un agente aceptor de ácido adecuado, tal como bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato sódico o potásico), bicarbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, bicarbonato sódico o potásico), hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido sódico o potásico), trietilamina, piridina y similares. En esta reacción, es adecuado también el empleo de un disolvente tal como alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, terc-butanol, 2-etoxietanol), éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano), dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares.
- Alternativamente, la N-sustitución puede conseguirse



mediante la formación de bases de Schiff o de amidas, y ulterior reducción de la insaturación C=N de la base de Schiff o del grupo C=O de la amida formada. La secuencia de reacción puede ilustrarse como sigue:



5. en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se definen como anteriormente, R⁹-C-R¹⁰ y COR¹¹ representan agrupaciones que pueden ser convertidas en el sustituyente R^{6'} mediante reducción, y X' es un átomo de halógeno o un grupo hidroxycarbono.

10. La formación de las bases de Schiff de fórmula (VI) a partir de los derivados libres de nitrógeno de fórmula (Ib), puede conseguirse por reacción con un compuesto carbonílico de



- fórmula general R^9-CO-R^{10} . El compuesto carbonílico comprende un aldehído tal como formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, isobutiraldehído, benzaldehído y similares, y una cetona tal como acetona, metiletilcetona y similares, que corresponde al sustituyente $R^{6'}$. La reacción puede efectuarse de forma convencional normalmente aplicada a la reacción para la formación de bases de Schiff, por ejemplo, tratando los derivados libres de nitrógeno de fórmula (I) con los compuestos carbonílicos (R^9-CO-R^{10}) en un disolvente adecuado, a temperatura ambiente o bajo calentamiento. La ulterior reducción de las bases de Schiff de fórmula (VI), puede efectuarse por medio de hidrogenación catalítica o mediante un agente reductor.
- La hidrogenación catalítica se puede efectuar convencionalmente, por ejemplo, sacudiendo o agitando una mezcla de la base de Schiff de fórmula (VI) y un catalizador (por ejemplo, un catalizador de platino, de paladio o de níquel) en una atmósfera de hidrógeno, a temperatura ambiente, en un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo). Si se desea, la reacción se puede conducir a una temperatura elevada bajo presión incrementada.
- La reducción con un agente reductor puede aplicarse también a este proceso. Los agentes reductores preferidos son los hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, borohidruro sódico, borohidruro potásico) y ácido fórmico (véase la reacción de Leuckart-Wallach). La reacción se puede efectuar de forma tradicional empleando dicho agente reductor, por ejemplo, con o sin un disolvente adecuado, tal como metanol, etanol, éter, tetrahidrofurano y similares, a temperatura ambiente o bajo calentamiento.
- Es particularmente notorio que en este proceso la
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



conversión de los derivados libres de nitrógeno de fórmula (I) a los derivados N-sustituídos de fórmula (Ic) (I : R⁰ ≠ H) puede efectuarse en una sola etapa llevando a cabo la formación de la base de Schiff bajo las condiciones de reducción antes mencionadas.

5.

Según una vía alternativa, la formación de amidas y la ulterior reducción, se puede llevar a cabo del modo siguiente.

10.

La formación de amidas (N-acilación) se efectúa por medio de un derivado reactivo (R¹¹COX') del ácido carboxílico correspondiente al sustituyente R^{6'} a introducir. El reactivo del ácido carboxílico (R¹¹COX') comprende haluros de acilo tales como cloroformato de etilo, cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, cloruro de benzoilo, etc., y los correspondientes ésteres, tales como los ésteres de p-nitrofenilo. Dicha

15.

reacción puede efectuarse en un disolvente adecuado, tal como benceno, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, piridina, dimetilformamida y similares, si es necesario en presencia de una base, tal como trietilamina, piridina, carbonato potásico y similares, a temperatura ambiente o bajo calentamiento.

20.

La ulterior reducción puede efectuarse por medio de un agente reductor adecuado, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, hidruro de sodio-bis(metoxietoxi)aluminio, etc., en un disolvente tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, benceno, tolueno y similares, a temperatura ambiente o a la temperatura de reflujo del disolvente usado.

25.

Adicionalmente, es posible también introducir directamente el sustituyente R^{6'} bajo la acción de un diazoalcano, tal como diazometano, diazoetano y similares, o mediante adición de un compuesto insaturado, tal como etileno, propileno y similares.

30.

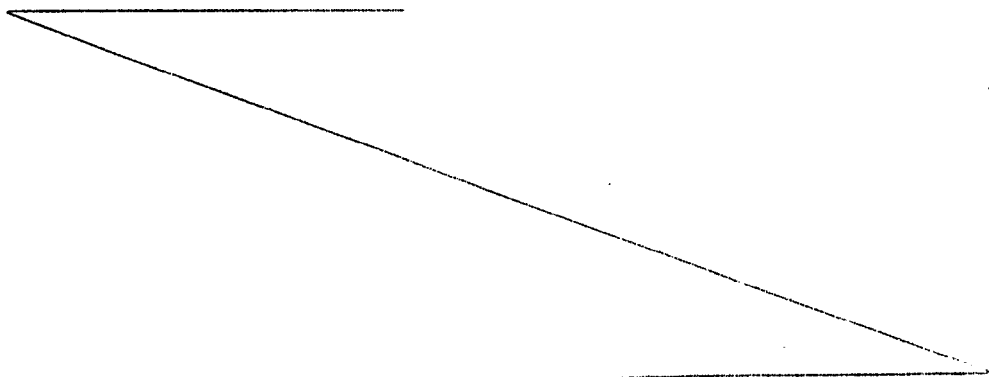


5. El proceso antes mencionado para la introducción de los N-sustituyentes R⁶ se muestra por ciertos ejemplos de los procesos hasta el presente conocidos o frecuentemente utilizados para la N-sustitución, los cuales pueden aplicarse a la presente invención. Igualmente, pueden aplicarse en esta invención otros procesos convencionales para la N-sustitución no ejemplificados.

10. En ciertos casos, la N-sustitución viene acompañada por la formación de éteres en el grupo hidroxil fenólico cuando uno o más de los sustituyentes R¹ a R⁵ son radicales hidroxil libres. Dichas reacciones secundarias están incluidas también dentro de la presente invención.

15. De este modo, las dibenzazecinas N-sustituídas resultantes de fórmula (I) pueden convertirse, si es necesario, en las correspondientes sales de adición de ácido, por tratamiento con un ácido orgánico o inorgánico, tal como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, perclórico, acético, propiónico, oxálico, maléico, succínico, adípico, maléico, tartárico, láctico, cítrico, benzoico, salicílico, metilsulfónico, etanodisulfónico, sulfámico y similares.

20. La Tabla I indica la actividad analgésica y la toxicidad aguda de compuestos representativos de fórmula (I) preparados en la presente invención.



T A B L A I

Compuesto No.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Sel	Acción analgésica Retorcimiento	(mg/kg) Haifner	Toxicidad aguda (mg/kg)
1	H	11-OH	4-OH	3-OH	H	CH ₃	HBr	26	-	50 - 100
2	H	11-OH	4-OCH ₃	3-OCH ₃	H	CH ₃	HCl	23,2	58	54,9
3	10-OH	H	4-OCH ₃	3-OCH ₃	H	CH ₃	HCl	22,3	37,9	231,4
4	10-CH ₂ OH	11-OH	4-OCH ₃	3-OCH ₃	H	CH ₃	-	45	-	>500
5	H	11-OH	4-OH	H	H	CH ₃	HClO ₄	50	-	300
6	10-OH	H	4-OH	3-OH	H	CH ₃	HBr	75	-	300
7	10-OH	H	4-OCH ₃	3-OCH ₃	H	H	HCl	26,5	250	500
8	10-OH	H	4-OCH ₃	3-OCH ₃	H	-CH ₂	HCl	80	-	>1000
Standard, Aminopirina								44	138	335



.

417971 - 16 -

T A B L A I

Compuesto No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Sal	Acción Reto
1	H	11-OH	4-OH	3-OH	H	CH ₃	HBr	
2	H	11-OH	4-OCH ₃	3-OCH ₃	H	CH ₃	HCl	
3	10-OH	H	4-OCH ₃	3-OCH ₃	H	CH ₃	HCl	
4	10-CH ₂ OH	11-OH	4-OCH ₃	3-OCH ₃	H	CH ₃	-	
5	H	11-OH	4-OH	H	H	CH ₃	HClO ₄	
6	10-OH	H	4-OH	3-OH	H	CH ₃	HBr	
7	10-OH	H	4-OCH ₃	3-OCH ₃	H	H	HCl	
8	10-OH	H	4-OCH ₃	3-OCH ₃	H	-CH ₂ ◁	HCl	

Standard, Aminopirina

417



Acción analgésica Retorcimiento	(mg/kg) Haffner	Toxicidad aguda (mg/kg)
26	-	50 - 100
23,2	58	54,9
22,3	37,9	231,4
45	-	>500
50	-	300
75	-	300
26,5	250	500
80	-	>1000
44	138	335



417971

Métodos de ensayo:

1) Actividad analgésica (Método de los retorcimientos).

5. Ratones DS (machos y hembras con un peso corporal de 15 a 17 g) son tratados con una inyección intraperitoneal de 0,2 mg/10 g de una solución de fenilquinona al 0,02 %, como inductor del retorcimiento) y se mantienen en jaulas individuales de observación durante 15 minutos, después de la administración de la fenilquinona. En los ratones de control, el síndrome de retorcimiento se presentó alrededor de 10 veces durante este periodo de tiempo. Cuando los ratones se trataron con un compuesto de ensayo, no se evidenció este síndrome durante un periodo de 15 minutos, por lo que pudo estimarse que el compuesto del ensayo poseía actividad analgésica. El valor ED₅₀ es calculado por el método de altibajos de Brownlee et al. [*Fed. Proc.*, 18, 412 (1959)].
- 10.
- 15.

2) Actividad analgésica (Método de Haffner).

20. Se pinchan las bases de los rabos de ratones DS (machos y hembras con un peso corporal de 15 a 17 g) con un par de forceps. Se observan las respuestas dolorosas, tales como mordiscos, giros de la cabeza y vocalización. Todos los animales de control respondieron al estímulo dañino en un periodo de 1 segundo. Cuando los ratones fueron tratados con un compuesto del ensayo, no se evidenció ninguna respuesta de retirada en un periodo de 3 segundos, por lo que pudo estimarse que el compuesto del ensayo tenía actividad analgésica. El valor ED₅₀ se calculó por el método de Bliss [*Ann. Appl. Biol.*, 22, 134; 307 (1935); *Quat. J. Pharmacol.*, 11, 192 (1938)].
- 25.

3) Toxicidad aguda

30. En este ensayo, se utilizaron 10 ratones DS (machos



y hembras, con un peso corporal de 15 a 17 g) en cada uno de los grupos y a cada nivel de dosificación.

5. Cada uno de los compuestos del ensayo se ensayó en 4 a 5 dosis. Se efectuó el recuento de mortalidad durante un periodo de 72 horas después de la administración del compuesto del ensayo. El valor LD₅₀ se calcula por el método de Bliss.

10. Como se ha indicado en la Tabla I, una serie de las fibenzazecinas de fórmula I, preparadas en la presente invención, muestran una potente actividad analgésica no inferior a la de un analgésico comercialmente disponible, tal como la aminopirina. Además, exhiben una actividad sedante notable.

15. Cuando los compuestos de fórmula I preparados en esta invención, se emplean como agentes analgésicos, pueden administrarse solos o en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables, cuya proporción se determina por la solubilidad y propiedades químicas del compuesto, eligiéndose la vía de administración de acuerdo con la práctica farmacéutica standard. Por ejemplo, pueden inyectarse parenteralmente a

20. personas adultas, es decir, intramuscular, intravenosa o subcutáneamente, a una dosis de 25 a 300 mg, en forma de una solución acuosa estéril que contiene de 0,1 a 2 % del ingrediente activo en un soluto, tal como salina o glucosa, para preparar una solución isotérmica. Los compuestos pueden formularse también con excipientes adecuados en forma de tabletas

25. o cápsulas para la administración oral, y pueden administrarse en dosis simples o divididas que contienen de 100 a 1.500 mg del ingrediente activo.

30. La invención se explicará de mejor modo mediante los siguientes ejemplos, los cuales no intentan limitar el alcance de la invención.

44



EJEMPLO 1

417971

- A una solución de 20,4 g de bromuro de 7-bencil-9,10-dimetoxi-2,3-metilendioxi-5,6,7,8,13,13a-hexahidro-dibenzo[*a,g*]quinolizinio en 200 ml de metanol, se añade óxido de plata recientemente preparado a partir de 13,6 g de nitrato de plata, y la mezcla se refluxe durante 20 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, la mezcla se filtra y el filtrado se trata con 0,6 g de carbón activo y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida, a una temperatura inferior a 40°C. El residuo (18,75 g) se disuelve en 94 ml de dimetilsulfóxido y se deja reposar a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añaden a la solución 40 ml de hielo-agua y la mezcla se extracta con benceno. El extracto se seca sobre carbonato potásico anhidro, se pasa a través de una columna de 100 g de alúmina y se eluye con 250 ml de benceno, para obtener 13,69 g de un producto en bruto que, tras la recristalización en éter y a continuación en acetona, proporciona 7,49 g (43,6 %) de 7-bencil-9,10-dimetoxi-2,3-metilendioxi-5,6,7,8-tetrahidrodibenz[*c,g*]azecina (el isómero trans) como cristales incoloros con un p.f. de 129 - 132°C.
- UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 288 m μ (ϵ 8039). RMN: δ (CDCl₃) 3,80 y 3,83 (cada 3H, singlete, OCH₃), 3,53 y 3,97 (2H cada uno, singlete, N-CH₂-Ar), 5,87 (2H, singlete, O-CH₂-O), 6,52 y 7,14 (1H cada uno, doblete, J = 16,5, -CH=CH-). Anal. Calcud. para C₂₇H₂₇NO₄: C, 75,50 %; H, 6,34 %; N, 3,26 %, Encontrado: C, 75,64 %; H, 6,41 %; N, 3,36 %.

El licor madre de cristalización se evapora hasta sequedad y el residuo se disuelve en 27 ml de acetato de etilo, se acidifica con ácido clorhídrico 2N y se filtra para separar los subproductos precipitados: 3-(2-vinil-4,5-metilendioxi)fenil-2-bencil-7,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquino-



- lina y un material sin identificar. El filtrado se neutraliza y la base libre resultante se cromatografía en 10 g de alúmina y se eluye con 70 ml de benceno. El material eluido (0,85 g) se trata con 5 ml de éter y los cristales resultantes (0,32 g) se recristalizan en acetona, para producir 296 mg del isómero cis de la dibenzazecina antes mencionada, como cristales con un p.f. de 165 - 167°C. UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 294 m μ (ϵ 6727). RMN: δ (CDCl₃) 3,57 y 3,63 (2H cada uno, singlete, N-CH₂-Ar), 3,73 y 3,77 (3H cada uno, singlete, OCH₃), 5,73 (2H, singlete, O-CH₂-O). Anal. Calcd. para C₂₇H₂₇NO₄: C, 75,50 %; H, 5,34 %; N, 3,26 %. Encontrado: C, 75,64 %; H, 6,41 %; N, 3,36 %.
- El isómero trans antes mencionado (15,32 g) se disuelve en 300 ml de dioxano y se sacude con 830 mg de óxido de platino en una atmósfera de hidrógeno, durante 5 horas. Una vez filtrado el catalizador, el filtrado se evapora hasta sequedad a presión reducida. La base en bruto resultante (17,4 g) se pasa a través de una columna de 87 g de gel de sílice y se eluye con benceno, para obtener la base pura (15,58 g) la cual, tras la recristalización en una mezcla azeotrópica de benceno/n-hexano, proporciona 15,64 g (93,2 %) de 6-bencil-3,4-dimetoxi-10,11-metilendioxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina como cristales incoloros con un p.f. de 92-94°C. RMN: δ (CDCl₃) 3,78 y 3,83 (3H cada uno, singlete, OCH₃), 3,49 y 4,03 (2H cada uno, singlete, N-CH₂-Ar), y 5,87 (2H, singlete, O-CH₂-O). Anal. Calcd. para C₂₇H₂₉NO₄ · 1/2 C₆H₆ (benceno-aducto): C, 76,57 %; H, 6,86 %; N, 2,98 %. Encontrado: C, 76,28 %; H, 6,92 %; N, 2,85 %.
- Del mismo modo que el mencionado anteriormente, el isómero cis se hidrogena también catalíticamente, para proporcionar la correspondiente dibenz[*c,g*]azecina en un rendimiento



del 86 %.

417971

EJEMPLO 2

- A una solución de 124 g de bromuro de 7-bencil-9,10-dimetoxi-2,3-metilendioxi-5,6,7,8,13,13a-hexahidrodibenzo[a,g]-
5. quinolizinio en 1,35 l de metanol al 99 %, se añade óxido de plata preparado a partir de 82,5 g de nitrato de plata, y la suspensión se agita bajo calentamiento a 53 - 55°C durante 20 minutos. La porción insoluble se elimina por filtración y se lava con metanol al 99 %. Los licores de lavado se combinan con
10. el filtrado de metanol y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida, para obtener 116,3 g del residuo. Al residuo se añaden entonces 485 ml de dimetilsulfóxido y la mezcla se agita vigorosamente durante 20 minutos. A esta mezcla se añaden 3 litros de agua-hielo tras lo cual se extracta 2 veces con 1 litro
15. de benceno, cada vez. El extracto bencánico se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico anhidro, se pasa a través de una columna de 500 g de alúmina, se eluye con benceno y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante (93,7 g) se disuelve en una mezcla de 600 ml de ácido clor-
20. hídrico al 10 % y 600 ml de ácido acético y se sacude en una atmósfera de hidrógeno con 5 g de óxido de platino durante 1 y 5/6 horas. El catalizador se filtra y el filtrado se concentra in vacuo a 800 ml de volumen aproximadamente, se ajusta a un pH de 2,5 con una solución al 10 % de hidróxido sódico, se
25. basifica entonces con carbonato sódico y se extracta con cloruro de metileno. El extracto se lava con una solución al 5 % de carbonato sódico y a continuación con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta sequedad bajo presión
30. reducida, para obtener 83,5 g de residuo, el cual se cromatografía sobre 800 g de gel de sílice. Se combinan las eluciones



- de benceno y benceno-acetato de etilo evaporándose hasta sequedad bajo presión reducida, y el residuo cristalino resultante se recristaliza en éter/n-hexano, para obtener 47 g (38,2 % de 6-bencil-3,4-dimetoxi-10,11-metilendioxi-5,6,7,8,13,14-hexahidro dibenz[*c,g*]azecina, como prismas incoloros que tienen un p.f. de 75 - 78°C (como el aducto de éter).
5. De modo similar al descrito anteriormente, pueden producirse los siguientes compuestos:
- 3,4-dimetoxi-11-hidroxi-6-metil-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina, p.f. 135,5 - 137°C, el hidrocioruro, p.f. 236 - 238°C (desc.), a partir de bromuro de 9,10-dimetoxi-2-hidroxi-7-metil-5,6,7,8,13,13a-hexahidrodibenzo[*a,g*]quinolizinio.
10. 3,4-dimetoxi-10-hidroxi-6-metil-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina, p.f. 138 - 140°C, el hidrocioruro, p.f. 241,5 - 242,5°C (desc.), a partir de bromuro de 9,10-dimetoxi-3-hidroxi-7-metil-5,6,7,8,13,13a-hexahidrodibenzo[*a,g*]quinolizinio.
15. 6-bencil-3,4-dimetoxi-11-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina, $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3603 cm^{-1} , a partir de bromuro de 7-bencil-9,10-dimetoxi-2-hidroxi-5,6,7,8,13,13a-hexahidrodibenzo[*a,g*]quinolizinio.
20. 6-bencil-3,4-dimetoxi-10-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina, $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3603 y 3423 cm^{-1} , a partir de bromuro de 7-bencil-9,10-dimetoxi-3-hidroxi-5,6,7,8,13,13a-hexahidro-dibenzo[*a,g*]quinolizinio.
25. 6-metil-3,4,11-trimetoxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina, p.f. 89,5 - 91,5°C, a partir de bromuro de 7-metil-2,9,10-trimetoxi-5,6,7,8,13,13a-hexahidrodibenzo[*a,g*]quinolizinio.
- 30.

417971



6-metil-3,4,10-trimetoxi-5,6,7,8,13,14-hexahidro-
dibenz[c,g]azecina, p.f. 121 - 122,5°C, a partir de bromuro
de 7-metil-3,9,10-trimetoxi-5,6,7,8,13,13a-hexahidrodibenzo
[a,g]quinolizínio.

5.

10-hidroximetil-6-metil-3,4,11-trimetoxi-5,6,7,8,
13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina, p.f. 133 - 135°C, a partir
de bromuro de 3-hidroximetil-7-metil-2,9,10-trimetoxi-5,6,7,
8,13,13a-hexahidrodibenzo[a,g]quinolizínio.

10.

11-metoxi-6-metil-3,4-metilendioxi-5,6,7,8,13,14-
hexahidrodibenz[c,g]azecina, p.f. 103,5 - 106,5°C, a partir
de bromuro de 2-metoxi-7-metil-9,10-metilendioxi-5,6,7,8,13,
13a-hexahidrodibenzo[a,g]quinolizínio.

15.

11-hidroximetil-6-metil-3,4,10-trimetoxi-5,6,7,8,
13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina, p.f. 135 - 137°C, a partir
de bromuro de 2-hidroximetil-7-metil-3,9,10-trimetoxi-5,6,7,8,
13,13a-hexahidrodibenzo[a,g]quinolizínio.

20.

Perclorato de 11-hidroxi-6-metil-3,4-metilendioxi-
5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina, p.f. 213 - 215°C,
a partir de bromuro de 2-hidroxi-7-metil-9,10-metilendioxi-
5,6,7,8,13,13a-hexahidrodibenzo[a,g]quinolizínio.

25.

Oxalato de 3-hidroxi-11-metoxi-6-metil-5,6,7,8,13,
14-hexahidrodibenz[c,g]azecina, p.f. 199 - 202°C, a partir de
bromuro de 10-hidroxi-2-metoxi-7-metil-5,6,7,8,13,13a-hexa-
hidrodibenzo[a,g]quinolizínio.

3,11-dimetoxi-6-metil-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz-
[c,g]azecina, p.f. 74,5 - 76,5°C, a partir de bromuro de 2,10-
dimetoxi-7-metil-5,6,7,8,13,13a-hexahidrodibenzo[a,g]quino-
lizínio.

30.

4-hidroxi-11-metoxi-6-metil-5,6,7,8,13,14-hexahidro-
dibenz[c,g]azecina, p.f. 106 - 108°C, a partir de bromuro de



417971

9-hidroxi-2-metoxi-7-metil-5,6,7,8,13,13a-hexahidrodibenzo-
[a,g]quinolizinio.

5. Hidrobromuro de 3,11-dihidroxi-6-metil-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina, p.f. 259 - 260°C (desc.) a partir de bromuro de 3,10-dihidroxi-7-metil-5,6,7,8,13,13a-hexahidrodibenzo[a,g]quinolizinio.

10. Perclorato de 4,11-dihidroxi-6-metil-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina, p.f. 217 - 219°C, a partir de bromuro de 2,9-dihidroxi-7-metil-5,6,7,8,13,13a-hexahidrodibenzo[a,g]quinolizinio.

Hidrobromuro de 6-metil-3,4,10-trihidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina, p.f. 121 - 123°C (desc.), a partir de bromuro de 7-metil-3,9,10-trihidroxi-5,6,7,8,13,13a-hexahidrodibenzo[a,g]quinolizinio.

15. 10-hidroxi-6-metil-3,4-metilendioxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina, p.f. 151 - 152°C, a partir de bromuro de 3-hidroxi-7-metil-9,10-metilendioxi-5,6,7,8,13,13a-hexahidrodibenzo[a,g]quinolizinio.

20. 10-metoxi-6-metil-3,4-metilendioxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina, p.f. 117 - 119°C, a partir de bromuro de 3-metoxi-7-metil-9,10-metilendioxi-5,6,7,8,13,13a-hexahidrodibenzo[a,g]quinolizinio.

25. Perclorato de 4-hidroxi-10-metoxi-6-metil-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina, p.f. 211 - 213°C (desc.), a partir de bromuro de 9-hidroxi-3-metoxi-7-metil-5,6,7,8,13,13a-hexahidrodibenzo[a,g]quinolizinio.

30. 4,10-dimetoxi-6-metil-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina, p.f. 101,5 - 103°C, a partir de bromuro de 3,9-dimetoxi-7-metil-5,6,7,8,13,13a-hexahidrodibenzo[a,g]quinolizinio.



3,10-dimetoxi-6-metil-5,6,7,8,13,14-hexahidrodi-
benz/c,g/azecina, p.f. 102 - 105°C, a partir de bromuro de
3,10-dimetoxi-7-metil-5,6,7,8,13,13a-hexahidrodibenzo/a,g/quinoliz-
inico.

5. Hidrocloruro de 10-hidroxi-6-metil-5,6,7,8,13,14-
hexahidrodibenz/c,g/azecina, p.f. 271 - 272°C (desc.), a par-
tir de bromuro de 3-hidroxi-7-metil-5,6,7,8,13,13a-hexahidro-
dibenzo/a,g/quinolizinio.

10. Hidrocloruro de 3-hidroxi-10-metoxi-6-metil-5,6,7,8,
13,14-hexahidrodibenz/c,g/azecina, p.f. 233 - 235°C (desc.),
a partir de bromuro de 10-hidroxi-3-metoxi-7-metil-5,6,7,8,
13,13a-hexahidrodibenzo/a,g/quinolizinio.

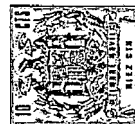
15. Hidrocloruro de 2,3-dimetoxi-10-hidroxi-6-metil-
5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz/c,g/azecina, p.f. 192 - 194°C
(desc.), a partir de 10,11-dimetoxi-3-hidroxi-7-metil-5,6,7,8,
13,13a-hexahidrodibenzo/a,g/quinolizinio.

20. Hidrocloruro de 10-hidroxi-2-metoxi-6-metil-5,6,7,
8,13,14-hexahidrodibenz/c,g/azecina, p.f. 247 - 249°C (desc.),
a partir de bromuro de 3-hidroxi-11-metoxi-7-metil-5,6,7,8,13,
13a-hexahidro-dibenzo/a,g/quinolizinio.

Perclorato de 4,10-dihidroxi-6-metil-5,6,7,8,13,14-
hexahidrodibenz/c,g/azecina, p.f. 195 - 197°C (desc.), a par-
tir de bromuro de 3,9-dihidroxi-6-metil-5,6,7,8,13,13a-hexa-
hidrodibenzo/a,g/quinolizinio.

25. Hidrato de 3,10-dihidroxi-6-metil-5,6,7,8,13,14-hexa-
hidrodibenz/c,g/azecina, p.f. 116 - 127°C; a partir de bromuro
de 3,10-dihidroxi-7-metil-5,6,7,8,13,13a-hexahidrodibenzo/a,g/-
quinolizinio.

30. Hidrobromuro de 6-metil-3,4,10,11-tetrahidroxi-5,6,7,
8,13,14-hexahidrodibenz/c,g/azecina, p.f. 214 - 216°C, a partir



de bromuro de 7-metil-2,3,9,10-tetrahidroxi-5,6,7,8,13,13a-hexahidrodibenzo[*a,g*]quinolizinio.

5. Hidrocloruro de 10,11-dihidroxi-3,4-dimetoxi-6-metil-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina, p.f. 236 - 238°C, a partir de bromuro de 2,3-dihidroxi-9,10-dimetoxi-7-metil-5,6,7,8,13,13a-hexahidrodibenzo[*a,g*]quinolizinio.

EJEMPLO 3

10. A una solución de 26 mg de 3,4-dimetoxi-6-bencil-10-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina en 1 ml de metanol, se añaden 50 ml de paladio-carbón al 10 % y 0,2 ml de ácido clorhídrico 6N y la mezcla se sacude en una atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica, durante 18 horas. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Se añade agua al residuo,
15. se basifica la mezcla con una solución al 10 % de bicarbonato sódico y se extracta con cloroformo. La capa clorofórmica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta sequedad para dar 17 mg de cristales, que
20. tras la recristalización en cloroformo-metanol, proporcionan 3,4-dimetoxi-10-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina como prismas incoloros que tienen un p.f. de 205 - 206°C (desc.). UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 281 m μ (ϵ 2740). IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3305 cm⁻¹. Anal. Calcd. para C₁₉H₂₃O₃N: C, 72,82 %; H, 7,40 %; N, 4,47 %. Encontrado: C, 73,03 %; H, 7,15 %; N, 4,32 %.

25. De forma similar a la mencionada anteriormente, pueden producirse los siguientes compuestos.

30. 3,4-dimetoxi-11-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina, p.f. 223 - 224°C (desc.), a partir de 6-bencil-3,4-dimetoxi-11-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina.



3,4-dimetoxi-10,11-metilendioxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina, p.f. 143 - 143,5°C, a partir de 6-bencil-3,4-dimetoxi-10,11-metilendioxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina.

5. Hidrocloruro de 10,11-dihidroxi-3,4-dimetoxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina, p.f. 126,5 - 128°C (desc.), a partir de 6-bencil-10,11-dihidroxi-3,4-dimetoxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina.

10. Hidrocloruro de 3,4,10,11-tetrahidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina, p.f. 127 - 129°C (desc.), a partir de 6-bencil-3,4,10,11-tetrahidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina.

EJEMPLO 4

15. A un complejo de trióxido de cromo-piridina, preparado recientemente a partir de 28 g de trióxido de cromo y 280 ml de piridina anhidra, se añade, gota a gota, una solución de 21 g de 10-benciloxi-3,4-dimetoxi-6-metil-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina en 140 ml de piridina a 10 - 15°C, en un periodo de 35 minutos, y la mezcla se deja en reposo a la

20. misma temperatura durante 2 horas y a continuación a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se diluye entonces con 600 ml de acetato de etilo, se agita bien y se filtra para separar el precipitado inorgánico. El filtrado se pasa a través de una columna de alúmina y celita (kieselguhr) y se evapora hasta sequedad. El residuo resultante (14,3 g) se disuelve en

25. 286 ml de metanol, se trata con 7 g de borohidruro sódico y se cromatografía sobre 140 g de gel de sílice. La elución de benceno-acetato de etilo (10:1) (2,45 g) se recristaliza en cloruro de metileno-éter para dar 2,11 g de 10-benciloxi-3,4-

30. dimetoxi-6-formil-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina



como agujas incoloras que tienen un p.f. de 140 - 141°C.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1654 cm^{-1} . Anal. Calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}$: C, 75,15 %; H, 6,77 %; N, 3,25 %. Encontrado: C, 75,20 %; H, 7,02 %; N, 3,23 %.

5. Este producto (2,01 g) se disuelve en 50 ml de metanol y se sacude con 2 g de paladio-carbón al 10 % en una atmósfera de hidrógeno, durante 4 horas. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante (1,42 g) se recristaliza en metanol para dar 3,4-dimetoxi-6-formil-10-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina como prismas que tienen un p.f. de 226 - 228°C (desc.). IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3124 y 1654 cm^{-1} . Anal. Calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$: C, 70,36%; H, 6,79 %; N, 4,10 %. Encontrado: C, 70,59 %; H, 6,79 %; N, 3,86 %.
10. Dicho producto (1,32 g) se disuelve en un medio mezclado de ácido clorhídrico al 10 % (132 ml) y n^o4propanol (43 ml) y la mezcla se refluje durante 8 horas con agitación, tras lo cual se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo cristalino resultante (1,25 g) se disuelve en agua caliente.
15. La solución se filtra para separar el material insoluble, se basifica con carbonato sódico y se extracta entonces con cloroformo. La capa clorofórmica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida, para dar 1,02 g de residuo cristalino, el cual tras la recristalización en cloroformo-metanol, proporciona 840 mg de 3,4-dimetoxi-10-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina como prismas incoloros que tienen un p.f. de 205 - 206°C (descomposición). IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3305 cm^{-1} . Anal. Calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$: C, 72,82 %; H, 7,40 %; N, 4,47 %. Encontrado: C, 73,03 %; H, 7,15 %; N, 4,32 %.
- 20.
- 25.
- 30.

417971



EJEMPLO 5

Se hidrogenan 50 mg de óxido de platino en 50 ml de etanol, sacudiendo en una atmósfera de hidrógeno. A este catalizador se añade una solución de 51 mg de 3,4-dimetoxi-10-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina y 1 ml de formaldehído al 37 % en 5 ml de etanol, y la mezcla se sacude en una atmósfera de hidrógeno durante 6 horas. Después de separar el catalizador por filtración, la mezcla se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo (46 mg) se cromato-

5.

10.

15.

grafía sobre plaquetas de capa delgada de gel de sílice conteniendo hidróxido sódico 0,2N [desarrollado por cloroformo-etanol (20:1)]. El producto se recristaliza en benceno para dar 35 mg de 3,4-dimetoxi-10-hidroxi-6-metil-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina como cristales incoloros que tienen un p.f. de 138 - 140°C. IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3461 cm^{-1} .

El hidrocioruro tiene un p.f. de 241,5 - 242,5°C (desc.) (recristalizado en agua). El hidrobromuro tiene un p.f. de 236 - 239°C (recristalizado en agua).

20.

De forma similar a la mencionada anteriormente, pueden producirse los siguientes compuestos:

3,4-dimetoxi-11-hidroxi-6-metil-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina, p.f. 135,5 - 137°C, a partir de 3,4-dimetoxi-11-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina y formaldehído.

25.

6-bencil-3,4-dimetoxi-10-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina, $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3603 y 3423 cm^{-1} , a partir de 3,4-dimetoxi-10-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina y benzaldehído.

30.

6-bencil-3,4-dimetoxi-11-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina, $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3603 cm^{-1} , a partir de 3,4-dimetoxi-11-



hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina y benzaldehido.

5. Hidrocloruro de 3,4-dimetoxi-10-hidroxi-6-isobutil-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina, p.f. 214 - 215°C (desc.), a partir de 3,4-dimetoxi-10-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina e isobutiraldehido.

10. Hidrocloruro de 3,4-dimetoxi-11-hidroxi-6-isobutil-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina, p.f. 218 - 219°C (desc.), a partir de 3,4-dimetoxi-11-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina e isobutiraldehido.

EJEMPLO 6

15. Una mezcla de 100 mg de 3,4-dimetoxi-10-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina, 42,6 mg de bromuro de alilo y 32,3 mg de bicarbonato sódico, en 4 ml de dimetilformamida, se agita durante 2 horas a 100°C en una atmósfera de argon. Después de enfriar, se añaden 40 ml de agua a la mezcla y la mezcla se extracta con cloruro de metileno. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se

20. disuelve en benceno, se pasa a través de una columna de 3,8 g de gel de sílice y se eluye con benceno-acetato de etilo (10:1). La evaporación del disolvente proporciona 106 mg de 6-alil-3,4-dimetoxi-10-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[c,g]azecina como un material oleoso incoloro. IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3604, 3420 y 1641 cm^{-1} .

25.

30. El hidrocloruro, como prismas incoloros recristalizados en etanol-acetona, tiene un p.f. de 219 - 220°C (desc.).
Anal. Calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$: C, 67,77 %; H, 7,24 %; N, 3,59 %; Cl, 9,09 %. Encontrado: C, 67,89 %; H, 7,29 %; N, 3,41%; Cl, 9,28 %.



- Hidrocloruro de 6-alil-3,4-dimetoxi-11-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina, p.f. 231 - 232°C (desc.), a partir de 3,4-dimetoxi-11-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina y bromuro de alilo.
5. Hidrocloruro de 6-bencil-3,4-dimetoxi-10-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina, p.f. 185 - 186°C (desc.), a partir de 3,4-dimetoxi-10-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina y cloruro de bencilo.
10. Hidrocloruro de 6-bencil-3,4-dimetoxi-11-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina, p.f. 244 - 245°C (desc.), a partir de 3,4-dimetoxi-11-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina y cloruro de bencilo.
15. Hidrocloruro de 3,4-dimetoxi-10-hidroxi-6-(3-metil-2-butenil)-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina, p.f. 210 - 211°C (desc.), a partir de 3,4-dimetoxi-10-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina y bromuro de 3-metil-2-butenilo.
20. Hidrocloruro de 3,4-dimetoxi-11-hidroxi-6-(3-metil-2-butenil)-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina, p.f. 231 - 232°C (desc.), a partir de 3,4-dimetoxi-11-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina y bromuro de 3-metil-2-butenilo.
25. 3,4-dimetoxi-10-hidroxi-6-fenetil-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina, $\sqrt{\frac{\text{CHCl}_3}{\text{max}}}$ 3603 y 3420, a partir de 3,4-dimetoxi-10-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina y yoduro de fenetilo.
30. Hidrocloruro de 6-ciclopropilmetil-3,4-dimetoxi-10-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina, p.f. 229 - 230°C (desc.), a partir de 3,4-dimetoxi-10-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina y bromuro de ciclo-

417971



propilmetilo.

5. Hidrocloruro de 6-ciclopropilmetil-3,4-dimetoxi-11-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz/c,g/azecina, p.f. 238 - 239°C (desc.), a partir de 3,4-dimetoxi-11-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz/c,g/azecina y bromuro de ciclopropilmetilo.

EJEMPLO 7

10. A 29 ml de amoníaco líquido, secado con una pequeña cantidad de potasio, bajo enfriamiento a -60 ~ -65°C, se añaden 963 mg de yoduro de 9,10-dimetoxi-7-metil-2,3-metilendioxi-5,6,7,8,13,13a-hexahidrodibenzo/a,g/quinolizinió (yoduro de N-metiltetrahydroberberinio), 10 ml de tetrahydrofurano anhidro y 148 mg de terc-butanol anhidro, con agitación, y a continuación 610 mg de potasio en pequeñas porciones, y la mezcla se agita a -60 ~ -65°C durante 2,5 horas. A continuación, se añade

15. de cloruro amónico a la mezcla y se destila el amoníaco. Al residuo se añade agua y se extracta entonces con benceno. La capa bencénica se lava con agua, se evapora hasta sequedad, se cromatografía sobre placas de capa delgada de gel de sílice y se desarrolla con cloroformo-metanol (97:3) para obtener

20. 180 mg de 3,4-dimetoxi-10-hidroxi-6-metil-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz/c,g/azecina como cristales que tienen un p.f. de 138 - 140°C y 200 mg de 3,4-dimetoxi-11-hidroxi-6-metil-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz/c,g/azecina como cristales incoloros que tienen un p.f. de 135,5 - 137°C.

EJEMPLO 8

25. A 45 ml de amoníaco líquido, secado con una pequeña cantidad de litio metálico, bajo enfriamiento a -65 ~ -70°C, se añaden 1,3 g de bromuro de 7-alil-9,10-dimetoxi-2,3-metilendioxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenzo/a,g/quinolizinió (es decir,

30. bromuro de N-aliltetrahydroberberinio) y 14 ml de tetrahydro-



- furano anhidro tras lo cual se añaden, en pequeñas porciones, 159 mg de litio, y la mezcla se agita a $-65 \text{ } ^\circ\text{C}$ durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añade cloruro amónico y se destila el amoniaco. Al residuo se añade agua y se extracta con
5. benceno. La capa bencénica se lava con agua, se evapora hasta sequedad y se cromatografía sobre placas de capa delgada de gel de sílice, para obtener 6-alil-3,4-dimetoxi-10-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina como un material oleoso y 6-alil-3,4-dimetoxi-11-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina como otro material oleoso.
10. El derivado 10-hidroxi: IR: $\sqrt{\text{CHCl}_3}_{\text{max}}$ 3604, 3420 y 1641 cm^{-1} . UV: $\lambda_{\text{max}}^{95\% \text{ EtOH}}$ 281 m μ (ϵ 3620).
El derivado 11-hidroxi: IR: $\sqrt{\text{CHCl}_3}_{\text{max}}$ 3606 y 3420 cm^{-1} .
De forma similar a la mencionada anteriormente, pueden producirse los siguientes compuestos:
15. 6-bencil-3,4-dimetoxi-10-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina (el hidrocloreuro, p.f. $185 - 186^\circ\text{C}$ (desc.)) y 6-bencil-3,4-dimetoxi-11-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina (el hidrocloreuro, p.f. $244 - 245^\circ\text{C}$ (desc.)) a partir de bromuro de 7-bencil-9,10-dimetoxi-2,3-metilendioxi-5,6,7,8,13,13a-hexahidrodibenzo[*a,g*]quinolizinio.
20. 6-ciclopropilmetil-3,4-dimetoxi-10-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina (el hidrocloreuro, p.f. $229 - 230^\circ\text{C}$ (desc.)) y 6-ciclopropilmetil-3,4-dimetoxi-11-hidroxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina (el hidrocloreuro, p.f. $238 - 239^\circ\text{C}$ (desc.)) a partir de bromuro de 7-ciclopropilmetil-9,10-dimetoxi-2,3-metilendioxi-5,6,7,8,13,13a-hexahidrodibenzo[*a,g*]quinolizinio.
25. 3,4-dimetoxi-10-hidroxi-6-isobutil-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz[*c,g*]azecina (el hidrocloreuro, p.f. $214 -$
- 30.



215°C (desc.)) y 3,4-dimetoxi-11-hidroxi-6-isobutil-5,6,7,8, 13,14-hexahidrodibenz/c,g/azecina (el hidrocioruro, p.f. 218 - 219°C (desc.)) a partir de bromuro de 9,10-dimetoxi-7-isobutil-2,3-metilendioxi-5,6,7,8,13,13a-hexahidrodibenzo/a,g/quinolizinio.

5.

EJEMPLO 9

A 4 litros de amoniaco líquido, secado con una pequeña cantidad de litio metálico, bajo enfriamiento a -60~-65°C, se añade gota a gota una solución de 95,9 g de 3,4-dimetoxi-6-metil-10,11-metilendioxi-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz/c,g/azecina en 575 ml de tetrahidrofurano anhidro y se añaden entonces 7,89 g de litio en pequeñas porciones, en un periodo de 3 horas, mientras se mantiene en agitación la mezcla. A continuación, se añaden a la mezcla 80 g de cloruro amónico y se destila el amoniaco. Al residuo se añade agua y se extracta con benceno.

10.

La capa bencénica se lava con agua y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se separa por medio de cromatografía de capa delgada empleando gel de sílice, para obtener 3,4-dimetoxi-10-hidroxi-6-metil-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz/c,g/azecina como cristales incoloros que tienen un p.f. de 138 - 140°C, 3,4-dimetoxi-11-hidroxi-6-metil-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz/c,g/azecina como cristales que tienen un p.f. de 135,5 - 137°C, 3,4-dimetoxi-10-hidroxi-11-hidroximetil-6-metil-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz/c,g/azecina como cristales que tienen un p.f. de 164 - 165°C (descomposición) y 3,4-dimetoxi-11-hidroxi-10-hidroximetil-6-metil-5,6,7,8,13,14-hexahidrodibenz/c,g/azecina como cristales incoloros que tienen un p.f. de 193 - 193,5°C (descomposición).

20.

25.

N O T A

=====

30.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así

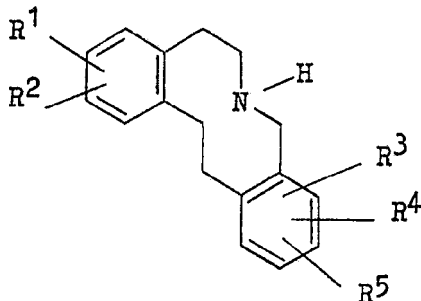


como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constatar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento co-

5. rresponde a tres solicitudes de patente presentadas en Japón con los nos. y fechas siguientes: 82.399/72 de 17 de agosto de 1.972; 82.400/72 de 17 de agosto de 1.972 y 96.368/72 de 26 de septiembre de 1.972, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo

10. lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DIBENZAZECINAS; caracterizándose por lo siguiente:

15. 1.- Procedimiento para la obtención de dibenzazecinas, de fórmula general:

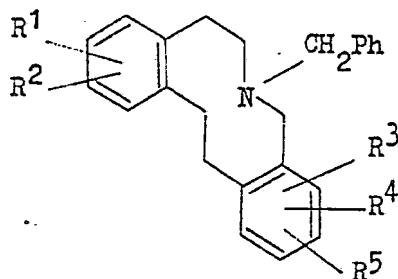


20. en la que R¹ y R², son iguales o diferentes, y representan cada uno un miembro seleccionado del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo aralcoxi y un grupo hidroximetilo; o, cuando son adyacentes y se toman conjuntamente, pueden formar un grupo alquilendioxi; R³, R⁴ y R⁵, iguales o diferentes, representan cada uno un miembro del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi inferior o dos de dichos radicales, cuando son adyacentes y están enlazados

25.



entre sí, pueden formar un grupo alquilendioxi; pero está ex-
cluido de la definición anterior lo siguiente: todos los radi-
cales R¹ a R⁵ son simultaneamente átomos de hidrógeno; y sus
sales de adición de ácido; caracterizado porque comprende
5. hidrogenar catalíticamente un compuesto de fórmula general:



en la que R¹ a R⁵ se definen como anteriormente.

2.- Procedimiento para la obtención de dibenzazecinas,
tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memo-
ria.
10.

Esta Memoria consta de 36 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

- 7 ENE. 1974

Madrid,

SHIONOGI & CO., LTD.

J. GOMEZ ACEBO Y BUDEY

Ap. Firmado: L. Goeta Forastada