



421744

Int. Cl.:	C07D//A61K
-----------	------------

421744

PATENTE DE INVENCION

Ref. 36380.

## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE (  $\pm$  ) -GLAZIOVINA.

=====

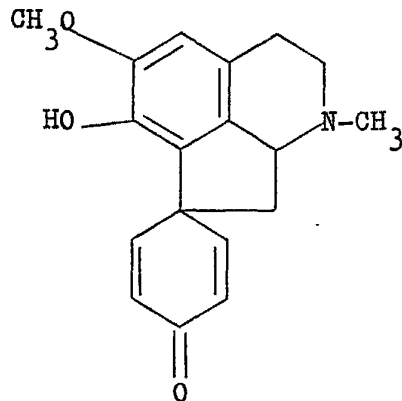
*Solicitante:* SIPHAR S.A., entidad suiza, residente en Corso Pestalozzi, 9 LUGANO, Suiza.

=====

La glaziovina, alcaloide proaporfínico co  
rresponde a la fórmula (1), se ha aislado en el pasa  
do de las hojas de una Lauracea brasiliana, la Oco-  
tea glaziovii.

421744

-2-



(1)

La glaziovina así obtenida está constituida por una mezcla en proporciones variables de (-)-glaziovina y de (+)-glaziovina (G. Ferrari, C. Casagrande, *Il Farmaco*, Ed. Sci. 25, 449 (1970)); esta última está dotada de notables propiedades farmacológicas que la cualifican como un fármaco tranquilizante y ansiolítico muy útil, carente de efectos secundarios nocivos y, en particular, carente de efectos depresores (E. Gandini-Collodel, *Boll. Soc. Med. Chir. - Pisa*. 36 1185 (1968)).

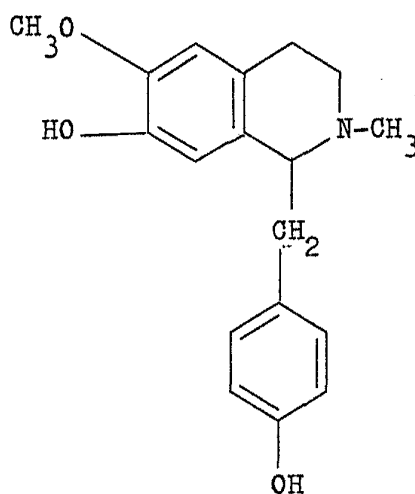
Aunque han sido totalmente infructuosos algunos intentos de sintetizar la (-)-glaziovina, dos procedimientos de síntesis han permitido obtener la sustancia, pero sólo en producciones muy escasas, de forma que han hecho que dichos procedimientos sean inadecuados para la fabricación y el aprovechamiento de la (+)-glaziovina en aplicaciones terapéuticas. En efecto, T. Kametani y H. Yagi (*J. Chem. Soc. - (C)* 1967, 2182) han descrito la preparación de la (+)-glaziovina mediante oxidación de la (+)-N-metilcoclaurina -

421744 -3-



(fórmula 2) a la que se considera su precursor biogénico - con producciones del 1 %.

5



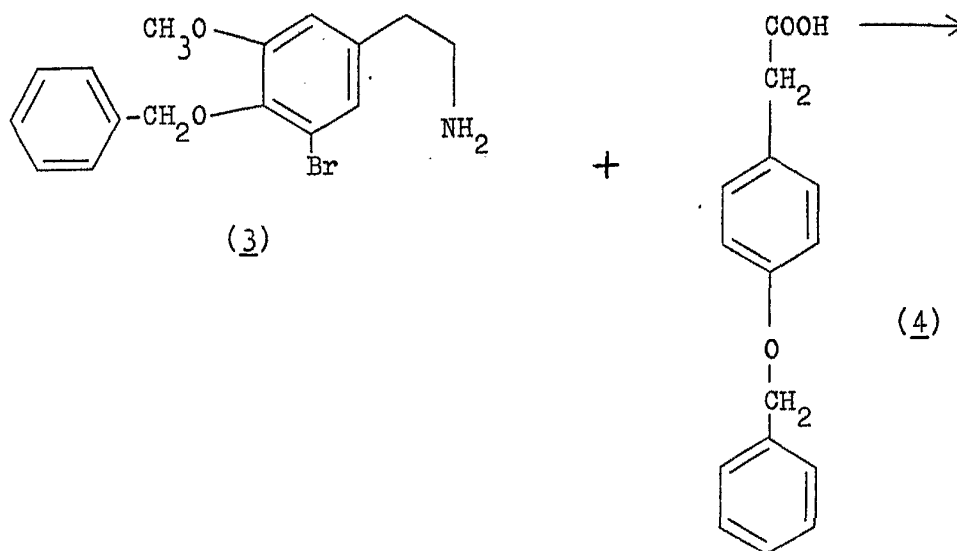
(2)

10

15

T. KAMETANI, S. Shibuya, T. Nakano y K. Fukumoto han descrito la preparación de la (+)-glaziovina según el siguiente esquema de síntesis (J. Chem. Soc. (C) 1971, 3818)

20



25

30

421744



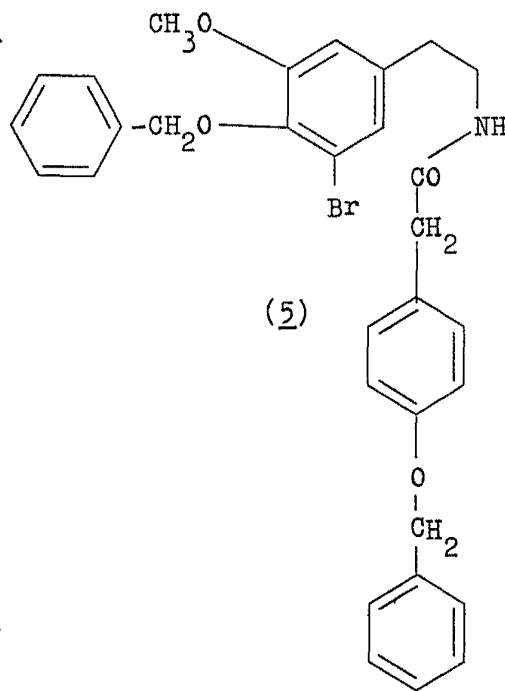
condensación

ciclización

5

10

15



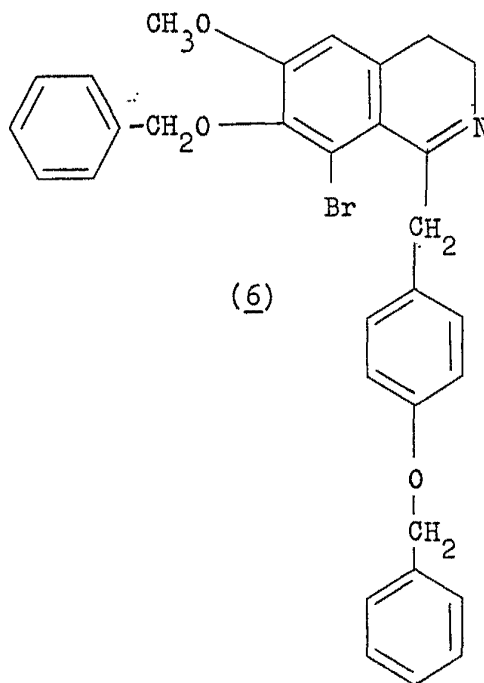
20

25

30



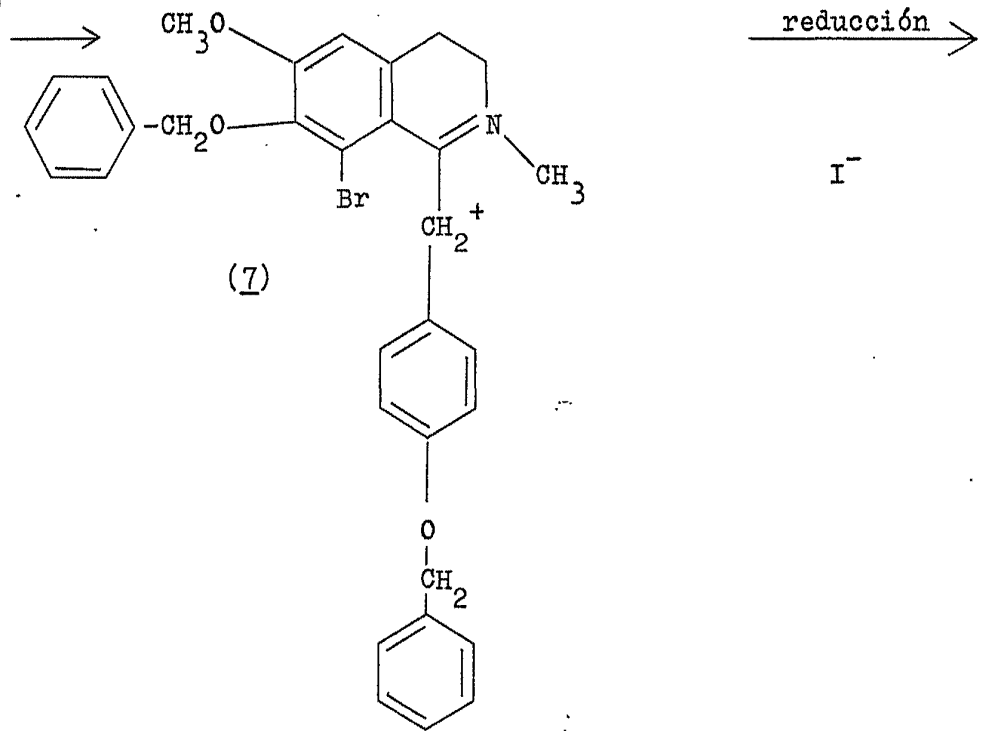
metilación





421744 -5-

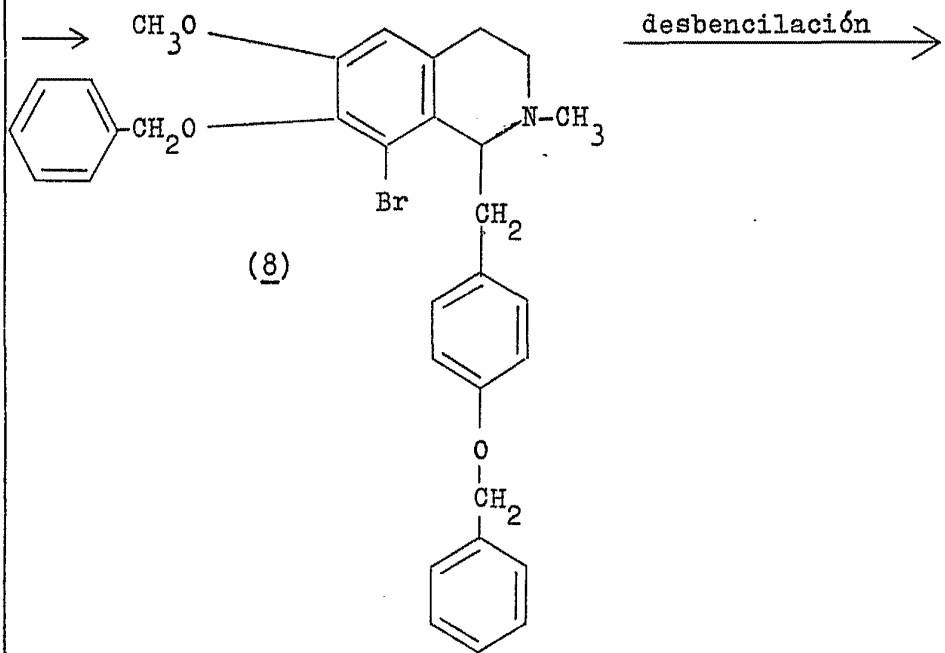
5



10

15

20



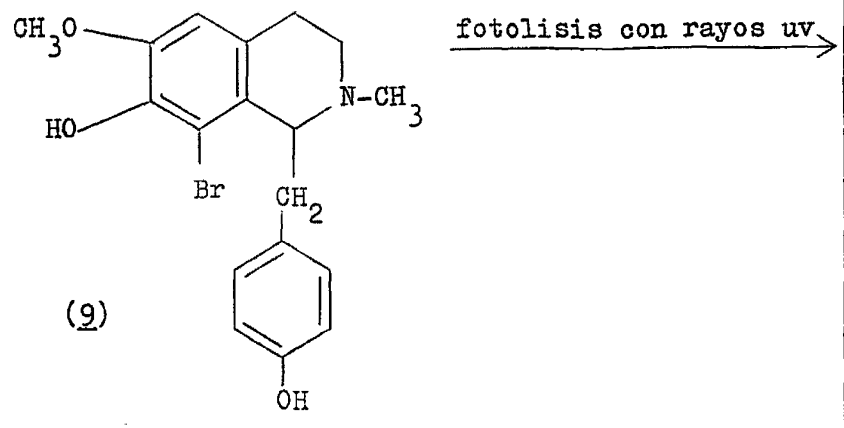
25

30

421744

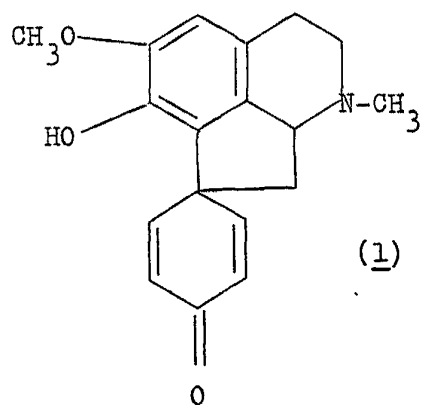


5



10

15



20

25

Entre las desventajas principales de este procedimiento pueden citarse las siguientes:

30

- 1) Se utiliza como producto de partida la 3-bromo-4-benciloxi-5-metoxifenetilamina (3), compuesto que exige por sí mismo un procedimiento de síntesis notablemente complejo;
- 2) Las producciones de las transformaciones intermedias son

421744

-7-



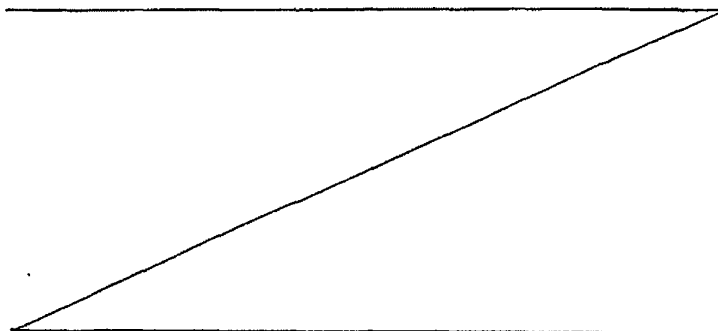
bajas: en efecto, se indica una producción global del 22 - 20 % para las cuatro primeras fases y no se menciona la correspondiente a la desbencilación;

5 3) También es escasa la producción de la transformación final de la 1-(4-hidroxibencil)-2-metil-6-metoxi-7-hidroxi-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (fórmula 9) en (  $\pm$  )-glaziovina (1) mediante irradiación con rayos ultravioletas; en efecto, se ha indicado una producción del 7 % para la irradiación en solución alcalina, y una producción del 10 % cuando se efectúa en presencia de yoduro de sodio.

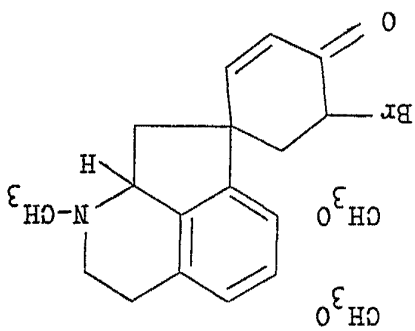
10 En conjunto, pues, la producción total de (  $\pm$  )-glaziovina resulta no superior al 2,2 %.

15 No aparecen en la literatura otros procedimientos de utilidad práctica para la síntesis de la (  $\pm$  )-glaziovina, mientras que se conocen otros procedimientos para la preparación de alcaloides proaporfínicos diferentes como la pronuciferina, la amuronina y la homolinearisina.

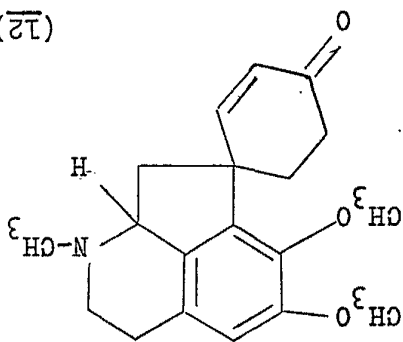
20 La preparación de la pronuciferina (II) descrita - por K. Bernauer (Helv. Chim. Acta. 51, 1119 (1968)) prevee - una transformación final de la 1,2,3,7,8,8a-hexahidro-5,6-dimetoxi-1-metil-ciclopentil isoquinolina-7-carbaldehído (fórmula 10) según las diversas y posibles variantes siguientes:



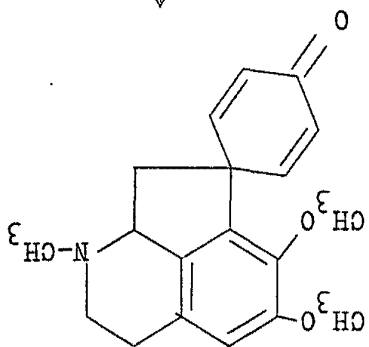
(13)



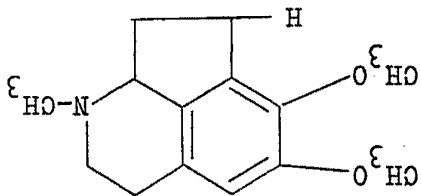
(12)



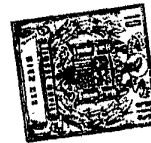
(11)



(10)



421744



a) Es decir transformación directa (10) - (11) por condensación con metiletinilcetona (producción del 6 %);

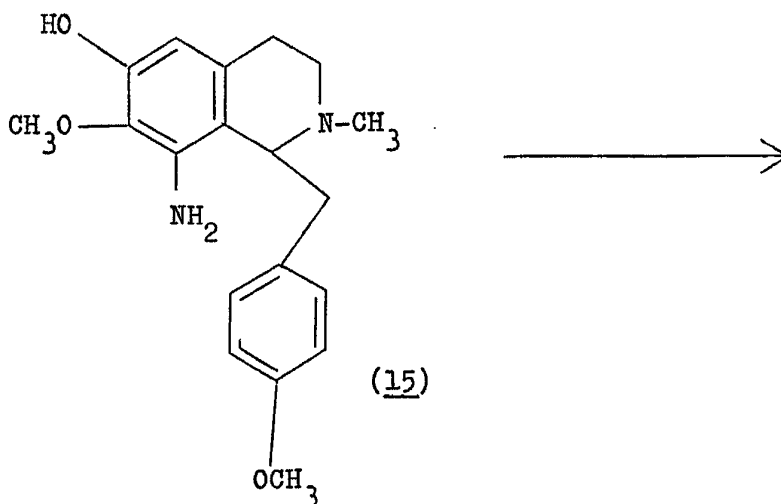
b) Obtención de la dihidropronuciferina (12) (producción 39 %) y su conversión en pronuciferina:

5 1-directa con una producción del 14 %.

2-indirecta a través de la bromuración (13) y la deshidrobromuración con producciones del 27 % y del 60 %, respectivamente.

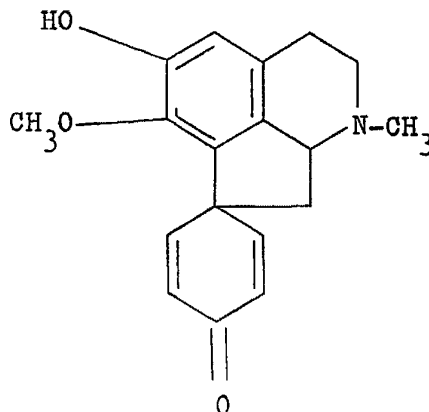
10 La preparación de la homolinearisina (14) ha sido descrita, junto con otras, por S. Ishiwata y K. Itakura. (Chem. Pharm. Bull., 18, 1841 (1970); ibid. 18, 1219 (1970)). El paso final prevee la transformación según Pschorr del 8-

15 -amino compuesto (15) en homolinearisina, mediante la diazotación con una solución sulfúrica (5 %) de nitrito de sodio y la descomposición de la sal de diazonio con un exceso de acetato de sodio a temperatura ambiente.



421744

-10-



5

10

15

Este procedimiento, aparte que supone una notable complicación, especialmente para obtener el intermedio (15) sufre además de producciones bajas, particularmente por lo que se refiere a las fases finales.

20

Por otra parte, no parece adecuado para la obtención de la (†)-glaziovina a causa de las diferencias en los sustituyentes presentes en el anillo aromático de esta última.

25

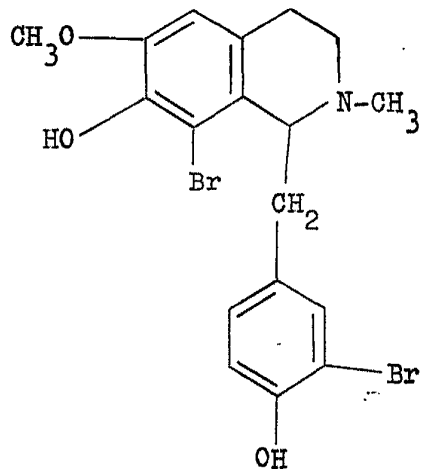
Como se ha apuntado ya, se ha intentado partir de N-metil-coclaurina (2) como oxidación directa. Tampoco parece posible su transformación directa en un 8-bromo derivado de fórmula (9). En efecto, Tomita et al. (Yakugaki Zasshi, 82, 981 (1962)) han efectuado su bromuración, obteniendo (-)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-metil-6-metoxi-7-hidroxi-8-1,2,3,4-tetraisoquinolina (16), con una producción del 32 %.

30

421744 -11-



5

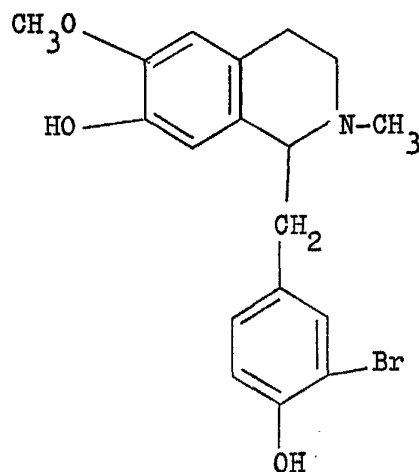


(16)

10

Mientras que la solicitante, actuando en condiciones blandas, ha obtenido el 3-bromo derivado (17):

15



(17)

25

junto con una pequeña cantidad del dibromo compuesto (16).

30

Objeto de la presente invención es un procedimien-

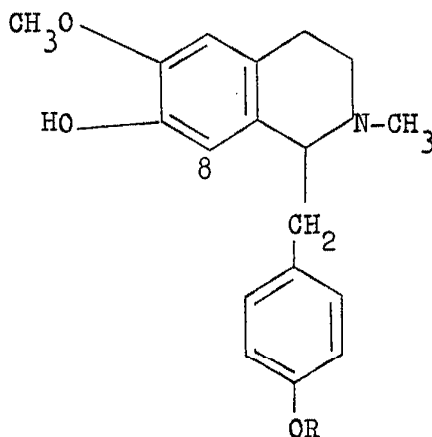
421744

-12-



to para la preparación de la (  $\pm$  )-glaziovina, caracterizado por las operaciones de: (a) poner en reacción un compuesto - con la fórmula

5

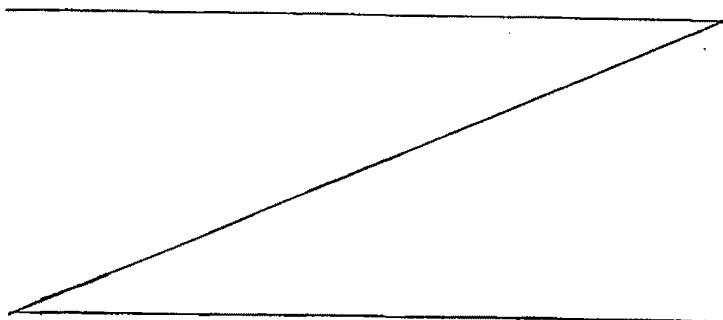


10

15

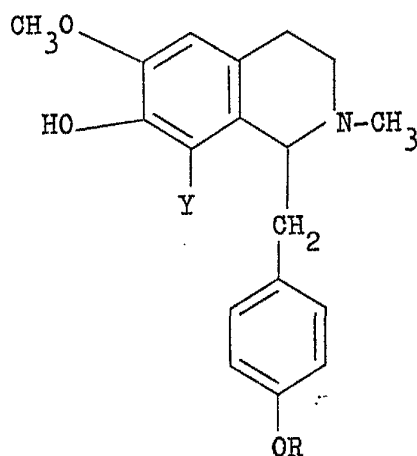
en la que -OR representa un grupo éter ó éster fácilmente di sociable, escogido entre los siguientes: metoximetoxi, tetra hidropiraniloxi, benciloxi, tritiloxi, acetoxi, trifluoroacetoxi, metansulfoniloxi, etoxicarboniloxi, fenoxicarboniloxi, y sus análogos, con un reactivo escogido entre los halógenos y sus derivados reactivos y agentes nitrosantes y nitrantes y sus derivados para obtener un 8-derivado con la fórmula

20

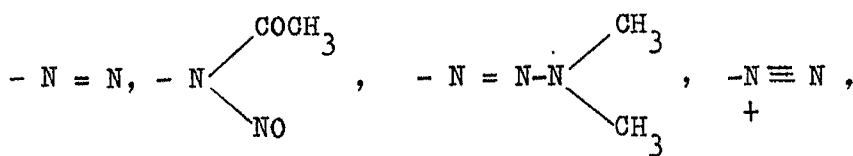


421744

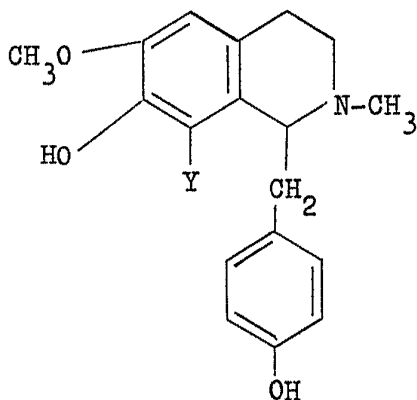
-13-



donde Y representa un halógeno ó bien uno de los grupos siguientes:



(b) Este derivado se trata para obtener un 4'-hidroxi-8-sustituído compuesto con la fórmula



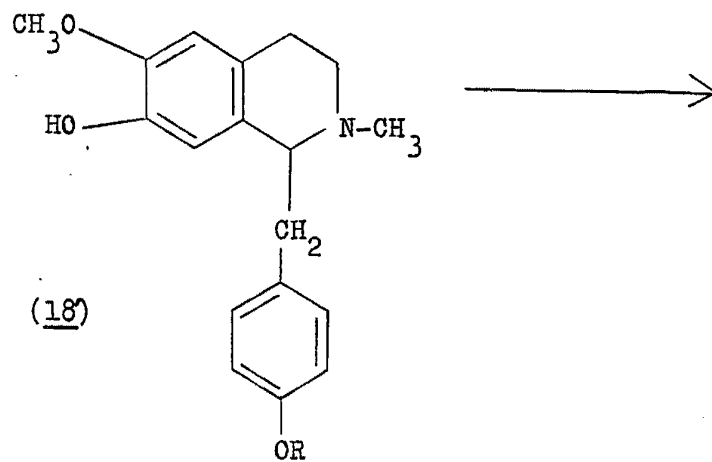


y (c) este compuesto se convierte por irradiación ó calentamiento, en la (+)-glaziovina con la fórmula (1).

El procedimiento según la presente invención se -  
pues sintéticamente de los dos esquemas que siguen, que co-  
rresponden a las dos formas preferidas de realización:

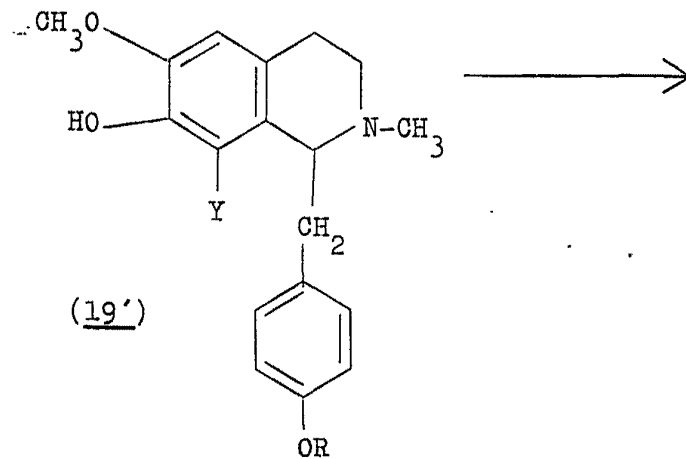
5

10



15

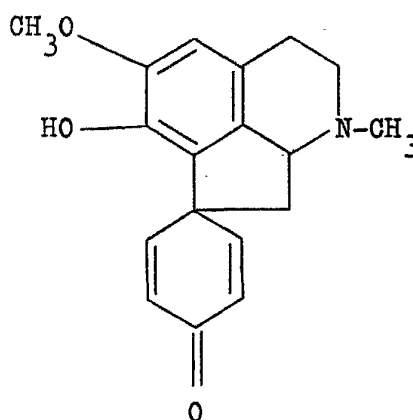
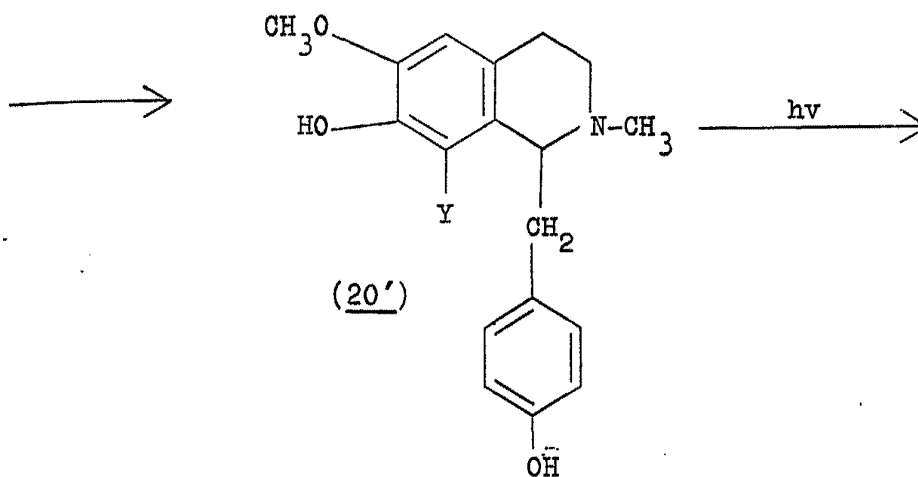
20



25

421744

-15-



(1)

donde Y representa un halógeno, preferentemente bromo, y R -  
tiene el significado que ya se ha mencionado anteriormente.

Este procedimiento se define principalmente por las  
siguientes características:

1) Para evitar las mencionadas dificultades que se presentan  
en la síntesis de la 3-bromo-4-benciloxi-5-metoxifenetilamina

421744

-16-



(3) y en la sucesiva transformación en 1-(4-hidroxibencil)-2-metil-6-metoxi-7-hidroxi-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina parece adecuado recurrir a la introducción directa, mediante halogenación de un átomo de halógeno en la posición 8 de la (±)-N-metilcocclaurina (fórmula 2). No obstante, esto no es posible ya que, como se ha dicho anteriormente, la sustitución se dirige preferentemente a las posiciones adyacentes al oxidrilo fenólico del sustituyente bencílico unido a la posición 1. Un objeto esencial de la presente invención, por el contrario, reside en el hecho de que la halogenación directa de un derivado de la (±)-N-metilcocclaurina con la fórmula (18), en el que el oxidrilo fenólico del sustituyente bencílico unido a la posición 1 ha sido transformado en una función éter ó éster, conduce selectivamente y en producción elevada a la formación de un 8-halógeno derivado de fórmula (19'). Eligiendo una adecuada función éter ó éster que se preste a ser convertida posteriormente en grupo oxidrilo sin alterar los demás grupos funcionales presentes en la fórmula (19), es pues posible acceder con procedimiento simplificado y en elevadas producciones a derivados halogenados con la fórmula (20') que se empleará en la última fase del procedimiento.

Como medios halogenantes, se pueden emplear cloro, bromo, yodo y sus compuestos y complejos normalmente utilizados con ese objetivo según las técnicas de la química orgánica. El bromo, el yodo y sus derivados se prefieren debido a la menor energía exigida para la escisión del enlace C-Br y C-I, respecto al enlace C-Cl, en la fase posterior de irradiación.

Como grupos éter se pueden emplear convenientemen-

421744



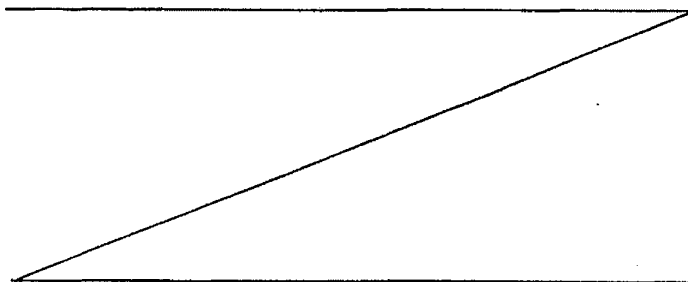
te el grupo metoximetoxi ( $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}-$ ), el grupo tetrahydro-2-  
-piraniloxi, el grupo benciloxi y sus análogos p-sustituídos,  
el grupo tritiloxi y grupos análogos.

5            Como grupos éster se pueden emplear convenientemen-  
te el grupo formiloxi, el grupo acetoxi y sus homólogos, ó -  
también sus análogos halogenados, el grupo metansulfoniloxi,  
el grupo etoxicarboniloxi y fenoxicarboniloxi y sus análogos.

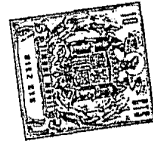
10            En particular, empleando por ejemplo el grupo ben-  
ciloxi, la 1-(4-benciloxibencil)-2-metil-6-metoxi-7-hidroxi-  
-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (fórmula (18), R = bencilo) pue-  
de ser transformada en la 1-(4-benciloxibencil)-2-metil-6-  
-metoxi-7-hidroxi-8-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (19),  
mediante bromuración, preferentemente con bromo en ácido acé-  
tico glacial, con una producción del 80 al 85 %; esta última  
15            puede hidrolizarse pasando a 1-(4-hidroxibencil)-2-metil-6-  
-metoxi-7-hidroxi-8-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina -  
(fórmula 20') con ácido clorhídrico en metanol en ebullición  
con producción prácticamente cuantitativa (95 - 98 %).

20            Los intermedios de fórmula (18) para el esquema de  
síntesis anteriormente citado pueden obtenerse con produccio-  
nes elevadas a partir de compuestos fácilmente accesibles.

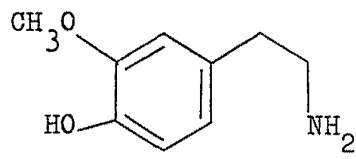
Así, por ejemplo, del ácido 4-benciloxifenilacéti-  
co (4) y de la



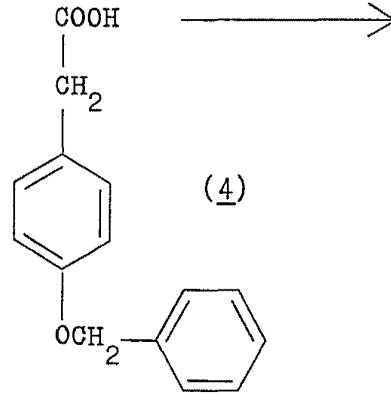
421744



5



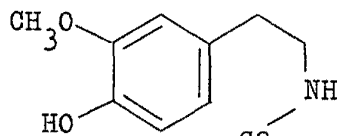
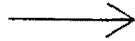
(21)



(4)

10

15



(22)

20



421744

-19-



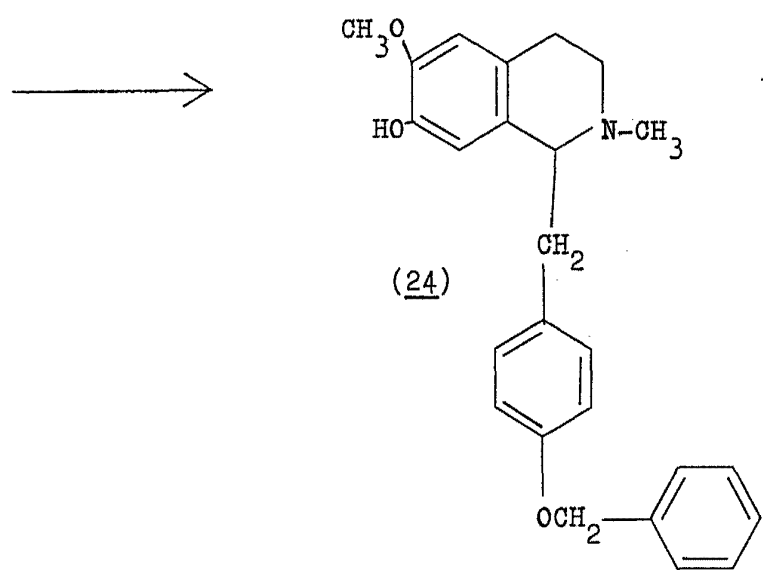
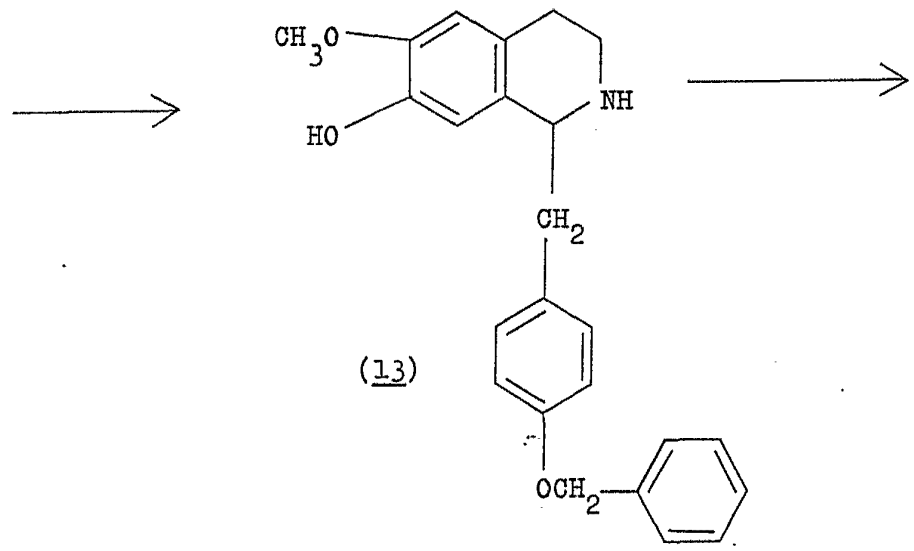
5

10

15

20

25



421744



-20-

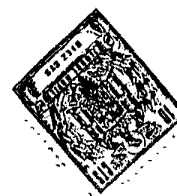
3-metoxi-4-hidroxifenetilamina (21) se obtiene la N-(3-metoxi-4-hidroxifenetil)-p-benciloxifenilacetamida (22) mediante condensación térmica con una producción del 86 al 92 %; a partir de ésta, mediante ciclización de Bischler-Napieralski en oxocloruro de fósforo en acetonitrilo seguida por reducción con borohidruro de sodio, se obtiene una producción del 75 - 80 % de la 1-(4-benciloxibencil)-6-metoxi-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (23), que se metila con formaldehído y ácido fórmico proporcionando la 1-(4-benciloxibencil)-2-metil-6-metoxi-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (24), (ó bien la fórmula 20 para R = bencilo) en producción del 85 al 90 %. Se tiene por lo tanto producciones totales del 55 - 66 % como media superiores al 60 %.

2) Se ha comprobado que para la fase final del procedimiento es preferible la transformación fotoquímica del 8-haloderivado de fórmula (20'), que puede realizarse con producciones suficientemente elevadas realizando la reacción en condiciones controladas. De esta forma se puede obtener la (+)-glaziovina en producciones sustancialmente superiores a la de los procedimientos anteriormente citados. En efecto, se ha comprobado que la formación de productos secundarios y la degradación de la (+)-glaziovina que se forma, la cual es por su parte sensible a las radiaciones ultravioletas, pueden perjudicar la obtención del producto en producciones aceptables. Se ha comprobado que actuando en solución acuosa alcalina con un pH de 12 - 12,2 y controlando al mismo tiempo el desarrollo de la reacción, se puede limitar la formación de productos secundarios y la degradación de la (+)-glaziovina.

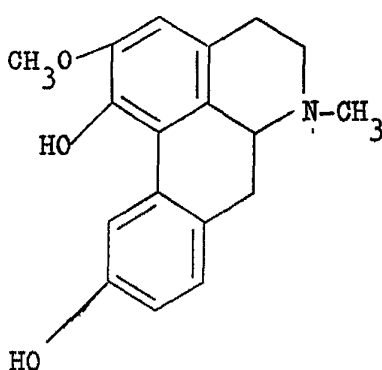
El control del desarrollo de la reacción puede rea-

421744

-21-



lizarse, por ejemplo, mediante cromatografía en capa fina -  
con placas que llevan un estrato de gel de sílice mezclado -  
con un pigmento fluorescente (por ejemplo Kieselgel Merck -  
HF<sub>254</sub>), utilizando como disolvente de revelado una mezcla de  
5 cloruro de metileno, metanol y agua en las relaciones 83 :  
16 : 1. Este control puede efectuarse según las técnicas co-  
nocidas de la cromatografía en capa fina, y de modo muy pre-  
ciso, con la valoración densitométrica de las manchas cromatográficas con el fin de construir curvas cinéticas, ó bien  
10 de manera rápida para establecer las intervenciones que hay  
que realizar durante la reacción. De esta forma se pueden de-  
terminar las cantidades de producto de partida (20), y de -  
(±)-glaziovina, y de los dos principales productos secunda-  
rios presentes en la mezcla de reacción. Estos últimos se -  
15 han aislado e identificado como (±)-N-metilcoclaurina (2)  
y 3,5-dihidroxi-6-metoxiaporfina (25), respectivamente.



(25)

En el sistema cromatográfico arriba mencionado se  
30 observan, por ejemplo, los siguientes valores de Rf:



	( ± )-glaziovina	0,70
	1-(4-hidroxibencil)-2-metil-6-metoxi-7-	
	-hidroxi-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidroiso	
	quinolina	0,50
5	3,5-dihidroxi-6-metoxiaporfina	0,43
	( ± )-N-metilcocclaurina	0,22

Así, únicamente con valor de ejemplo, ya que la ve  
 locidad de reacción depende de la potencia del generador de  
 radiaciones ultravioletas empleado, de la calidad y del espe  
 10 sor de los materiales interpuestos y de la concentración de  
 la solución, irradiando en atmósfera de gas inerte a 15 - 20°  
 C un espesor de 2,5 cm. de una solución con pH 12 contien  
 do 4 g/l. de 1-(4-hidroxibencil)-2-metil-6-metoxi-7-hidroxi-  
 -8-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con una lámpara de -  
 15 vapores de mercurio de alta presión de 700 W, a una distan  
 cia de 10 cm., a través de un espesor de vidrio Pyrex de 3  
 mm., se observa, después de 4 horas, que la mezcla de reac  
 ción contiene los compuestos anteriormente mencionados en los  
 porcentajes siguientes:

20	1-(4-hidroxibencil)-2-metil-6-metoxi-7-	
	-hidroxi-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidroiso	
	quinolina	35-43 % de la canti
		dad inicial
	( ± )-glaziovina	25-31 %
25	3,5-dihidroxi-6-metoxiaporfina	5-7 % de la pro
	( ± )-N-metilcocclaurina	9-11 % ducción teó
		rica

Se ha comprobado que la continuación de la irradia  
 30 ción con tiempos superiores a los necesarios para obtener -  
 cantidades en porcentaje del orden de las anteriores mencio-

421744

-23-



5           nadas conduce en primer lugar a un aumento posterior limitado de la cantidad de ( ± )-glaziovina formada, con una notable disminución simultánea de la cantidad de producto de partida aún presente, y posteriormente a una disminución de la misma ( ± )-glaziovina; se han establecido por lo tanto las condiciones necesarias para obtener una transformación fotoquímica con formación de ( ± )-glaziovina a razón del 25 - 31 % ó simultáneamente una recuperación de producto no transformado del orden del 35 al 43 %, con una producción total superior al 40 %.

10

          Se ha observado igualmente que las radiaciones ultravioletas que pueden obtenerse de las fuentes luminosas - normalmente empleadas en la técnica fotoquímica tienen distintos efectos en la reacción de transformación de un compuesto con la fórmula (20) en ( ± )-glaziovina; en efecto, -  
15           las radiaciones con una longitud de onda superior a 280  $\mu$  - promueven la formación de glaziovina con velocidad creciente al disminuir su longitud de onda, pero no obstante, con velocidad notablemente superior a aquella con la que dichas radiaciones producen la descomposición de la ( ± )-glaziovina,  
20           mientras que la radiación que tiene la longitud de onda de - 254  $\mu$  provoca la descomposición de la ( ± )-glaziovina con una velocidad elevada y no muy inferior a la de formación de la misma ( ± )-glaziovina.

25           De acuerdo con esta observación, se ha comprobado que mediante el uso de materiales filtrantes adecuados, transparentes a las longitudes de onda superiores a 280  $\mu$ , pero no transparentes a las longitudes de onda inferior a dicho límite, se puede obtener el mejor rendimiento de la energía  
30           emitida por la fuente de radiaciones, incluyendo las radia-

421744



ciones útiles y excluyendo aquellas que aumentan notablemente la descomposición de la ( ± )-glaziovina.

Como materiales filtrantes adecuados, pueden utilizarse materiales silíceos conteniendo aditivos adecuados, como por ejemplo el Corex ó el cuarzo tipo M 84, ó bien soluciones de compuestos orgánicos ó inorgánicos con apropiadas características de transmisión, como por ejemplo las sales de plomo.

Así, por ejemplo, realizando la transformación fotoquímica de los compuestos de fórmula (20') en un aparato de cuarzo en el que se interpone un espacio intermedio de 2 cm. de espesor conteniendo una solución de cloruro de plomo al 0,5 % entre una lámpara de vapores de mercurio a alta presión y la solución que hay que irradiar, se puede obtener la ( ± )-glaziovina, con la técnica y con las producciones anteriormente descritas, a una velocidad 7 - 8 veces superior a la que puede observarse en un aparato construído con vidrio Pyrex; en estas condiciones, se puede conseguir, por consiguiente, un notable resultado de economía reduciendo el consumo de energía y el desgaste de las lámparas de vapores de mercurio a cerca de una octava parte de los valores que pueden alcanzarse con el vidrio Pyrex, sin perjuicio de las producciones y de la calidad del producto formado. La irradiación se efectúa preferentemente en soluciones acuosas desai-readas y mantenidas en atmósfera de gas inerte, hechas alcalinas mediante la adición de bases fuertes cuyas soluciones sean transparentes a las radiaciones ultravioletas, como por ejemplo el hidróxido de sodio, de potasio y de litio, ó también bases amónicas cuaternarias, como el hidróxido de tetrametilamonio ó sales alcalinas de ácidos débiles ó polibási-

421744

-25-



5       cos, como el carbonato de potasio y el fosfato trisódico. Du  
rante la irradiación se controla continuamente el pH mante-  
niéndose al valor de 12 - 12,2 mediante adiciones ulteriores  
de base cuando sea necesario; utilizando una sal eficaz como  
tampón, como por ejemplo el fosfato trisódico en concentra-  
ción adecuada, se puede obtener un valor de pH de 12 - 12,2  
constante durante la irradiación sin necesidad de correccio-  
nes ulteriores. Se ha encontrado igualmente conveniente la -  
adición al medio de reacción de sulfitos ó de hidrosulfitos  
10       alcalinos, que permiten impedir ó reducir la formación de -  
productos de descomposición coloreados sin disminución, y en  
algunos casos con un ligero aumento, de la producción de -  
( $\pm$ )-glaziovina, facilitándose de este modo las operaciones  
sucesivas de aislamiento y de purificación de la misma gla-  
15       ziovina.

3) Se ha encontrado que las condiciones de pH utilizadas en  
la fase final fotoquímica, según lo expuesto anteriormente -  
en el párrafo (2) precedente, la ( $\pm$ )-glaziovina puede ex-  
traerse de modo prácticamente cuantitativo de la solución de  
20       reacción mediante extracciones con un volumen de cloroformo  
igual a 1 - 5 veces el volumen de la misma solución, mien-  
tras que la 1-(4-hidroxibencil)-2-metil-6-metoxi-7-hidroxi-  
-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina no transformada no -  
se extrae y permanece en la solución acuosa, de la que puede  
25       extraerse posteriormente después de haber disminuido el pH a  
valores comprendidos entre 7,5 y 9,5; es pues posible sepa-  
rar totalmente la ( $\pm$ )-glaziovina obtenida del producto de  
partida; este último puede emplearse sucesivamente en opera-  
ciones ulteriores de transformación.

30                       Se ha encontrado igualmente que la extracción se-

421744



5 lectiva de la ( ± )-glaziovina puede realizarse convenientemente durante la operación de irradiación de modo continuo, cuando las operaciones se realizan en un aparato dotado de un compartimiento para la irradiación, un compartimiento para la extracción y un sistema de circulación; entre el compartimiento de extracción y el de irradiación debe insertarse un dispositivo que, mediante una reducción de presión ó bien mediante el burbujeo de un gas inerte, permite el completo alejamiento de las pequeñas cantidades de cloroformo disuelto en la fase acuosa; en efecto, la presencia de cloroformo tiene efectos negativos en la transformación fotoquímica.

10 La extracción puede realizarse también de forma discontinua, extrayendo con cloroformo la solución de reacción, fuera de la zona de irradiación del aparato, durante 4 ó 5 veces completas durante y al final del tiempo óptimo de irradiación.

15 Tanto con la extracción continua como con la discontinua, se reduce el tiempo de permanencia de la ( ± )-glaziovina en la solución irradiada; de esta forma se tienen las ventajas siguientes:

20 a) Menor exposición de la ( ± )-glaziovina a las radiaciones ultravioletas de las que ella, como hemos dicho anteriormente, se degrada gradualmente e igualmente un menor tiempo de contacto de la ( ± )-glaziovina con los intermedios y los productos secundarios reactivos presentes en la mezcla de reacción. Esto permite una mejora ulterior de la producción de la transformación.

25 b) Mejor utilización de la energía empleada y mayor velocidad de transformación, ya que se evita la absor-

421744

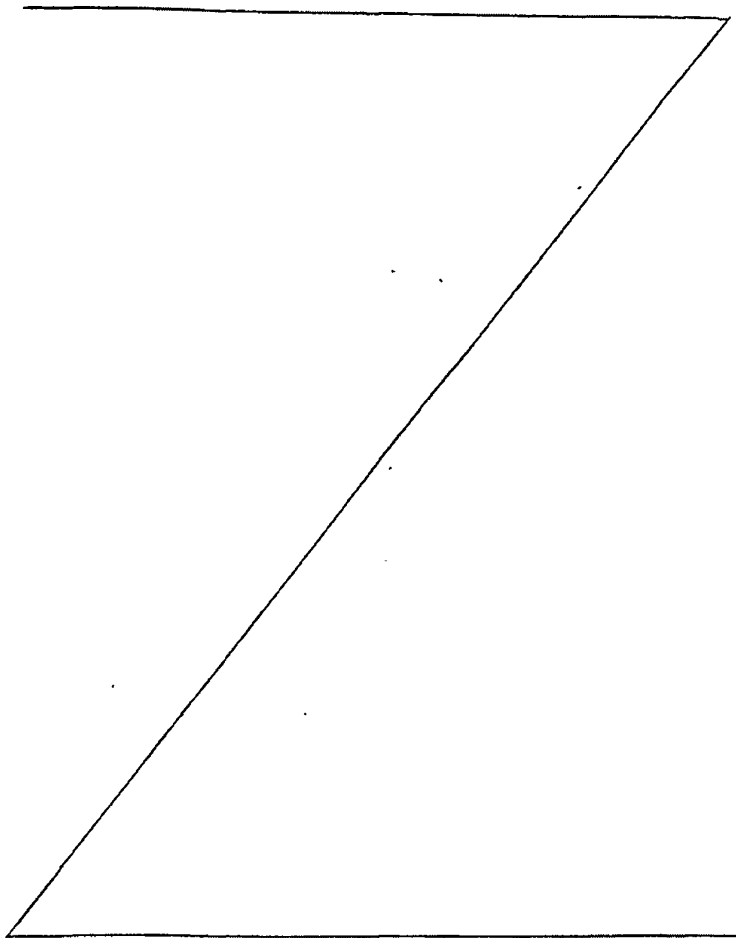


-27-

5

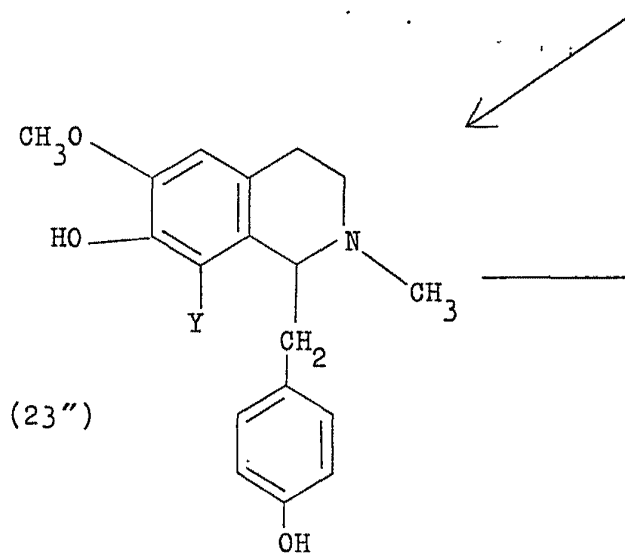
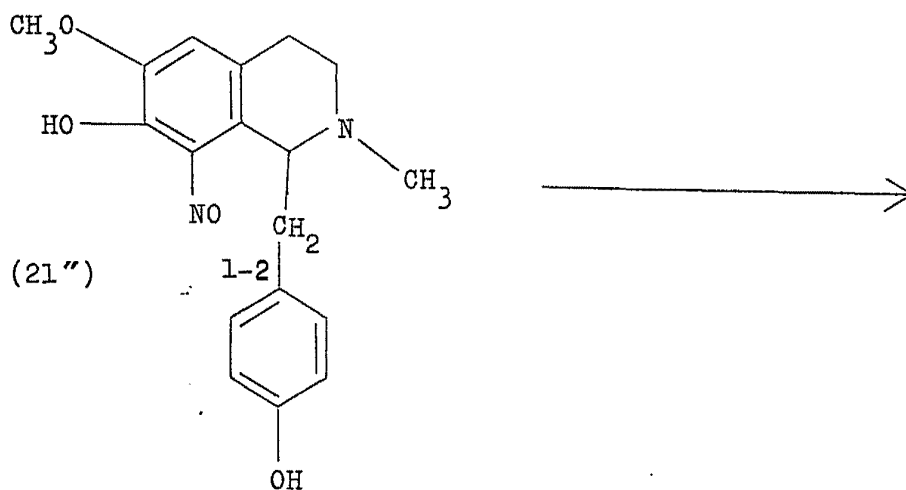
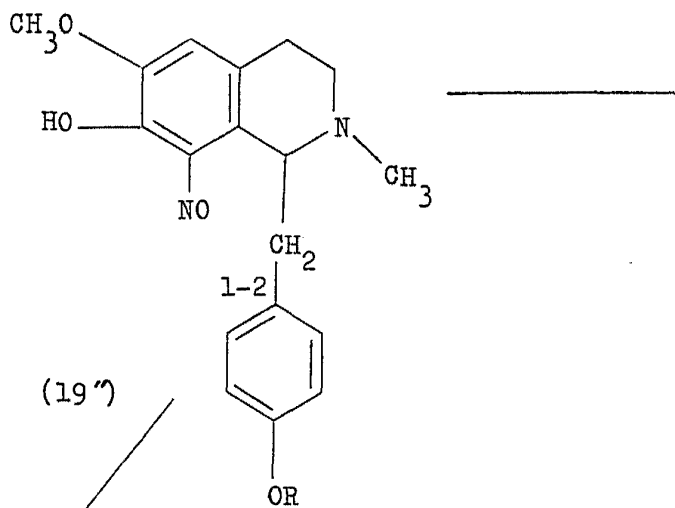
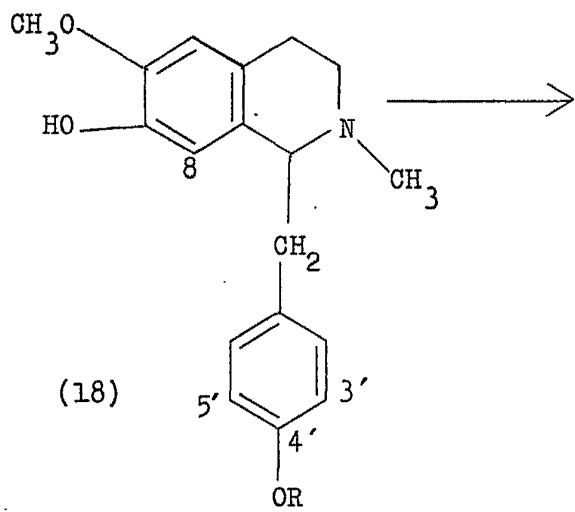
ción por una parte de la energía radiante útil por la reacción por parte de la misma (  $\pm$  )-glaziovina; en efecto, esta última muestra en el espectro ultravioleta zonas y coeficientes de absorción similares a los de la 1-(4-hidroxibencil)-2-metil-6-metoxi-7-hidroxi-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

Según otra forma de realización preferida, la preparación de la (  $\pm$  )-glaziovina se efectúa según el siguiente esquema de síntesis



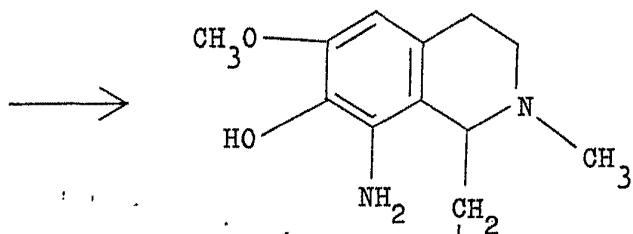
421744

-28-

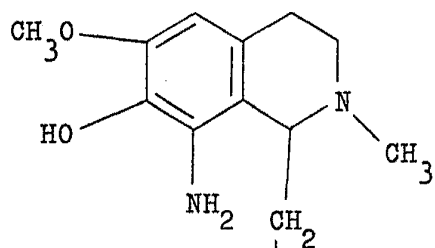
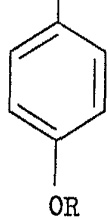


421744

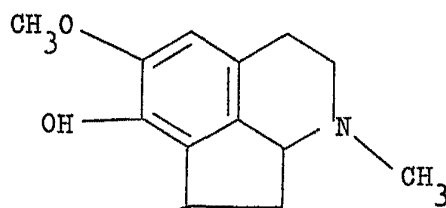
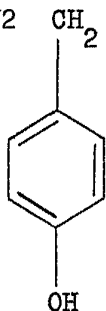
-28-BIS-



(20")



(22")



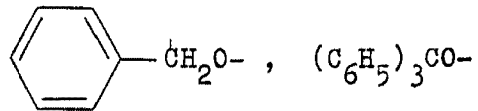
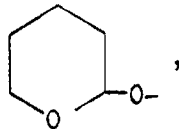
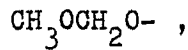
(1)

O



donde OR representa un grupo éter ó un grupo éster que pueden escindirse fácilmente, como por ejemplo los siguientes - grupos éter:

5

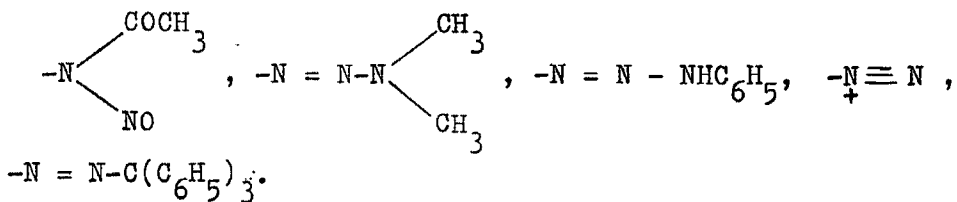


ó grupos análogos, ó bien los siguientes grupos éster:

10

$\text{HCOO}-, \text{CH}_3\text{COO}-, \text{CH}_3\text{SO}_3-, \text{C}_2\text{H}_5\text{OCOO}-$  ó grupos análogos: además, el grupo presente en la posición 8 de las fórmulas (19'') y (21'') puede tener un sólo átomo de oxígeno ( $-\text{NO}$ ), representando así un grupo nitroso, ó bien dos átomos de oxígeno ( $-\text{NO}_2$ ), representando así un grupo nitro, e Y representa uno de los siguientes grupos diazóticos

15



20

En este caso, el procedimiento viene definido por las siguientes características:

25

1) La sustitución electrófila selectiva en la posición 8 de los compuestos de fórmula (18) mediante reacción con ácido nitroso ó nítrico, ó con otros agentes de nitración ó nitrosación, que permite obtener en elevadas producciones un derivado de fórmula (19''), a partir de intermedios a los que puede accederse y que pueden encontrarse con facilidad.

30

2) La transformación de un 8-nitro-compuesto ó 8-nitroso-compuesto de fórmula (19'') en el 8-amino-4'-hidroxi compues-

421744

-30-



5 to (22") mediante un procedimiento en dos fases, que compren  
de la reducción del grupo nitro ó del grupo nitroso a grupo  
amínico y la retirada del grupo éter ó éster, haciendo prece  
der a voluntad uno u otro de las dos fases y procediendo por  
lo tanto a través de un intermedio de la fórmula (20") ó -  
bien a través de un intermedio de fórmula (21");

3) La posibilidad de obtener la formación del compuesto de  
fórmula (22") en una sola fase a partir de los compuestos de  
fórmula (19") mediante una elección adecuada del grupo R; -  
10 por ejemplo, para R = bencilo, se puede conseguir simultánea  
mente y en elevadas producciones, mediante hidrogenación ca  
talítica, la reducción del grupo nitro ó del grupo nitroso a  
grupo amínico y la hidrogenólisis del grupo bencilóxico;

4) La transformación de la 1-(p-hidroxibencil)-2-metil-6-me  
15 toxi-7-hidroxi-8-amino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en un  
compuesto de fórmula (23") mediante reacción con ácido nitro  
so sólo ó en combinación con otros reactivos y la transfor  
mación sucesiva de los compuestos de fórmula (23") en (  $\pm$  )-  
-glaziovina mediante calentamiento en solución alcalina ó -  
20 preferentemente mediante irradiación con radiaciones visi  
bles ó ultravioletas de las soluciones alcalinas de compues  
tos de fórmula (23") a temperaturas comprendidas entre 0 y  
25°C. Reviste importancia particular la transformación foto  
química arriba mencionada ya que permite obtener la (  $\pm$  )-  
25 -glaziovina de los compuestos de fórmula (23") en producción  
notablemente mas elevada, y por consiguiente un incremento -  
sustancial de la producción total del procedimiento.

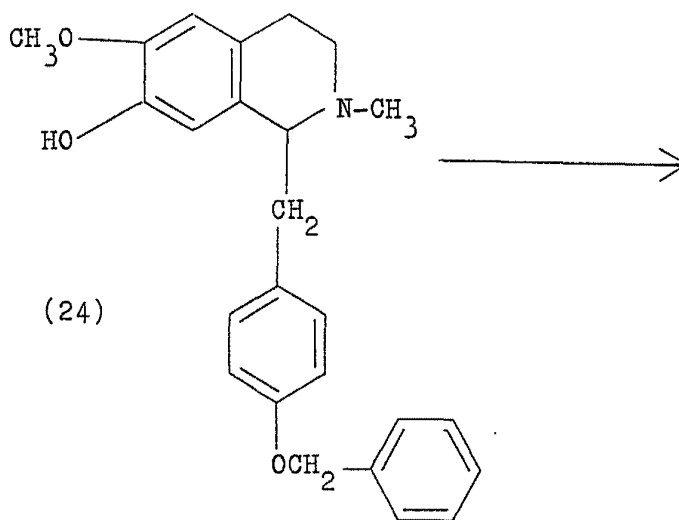
30 En el esquema que sigue se ilustra una aplicación  
específica del procedimiento objeto de la presente invención,  
en el cual se prevee la transformación de la 1-(p-benciloxi

421744



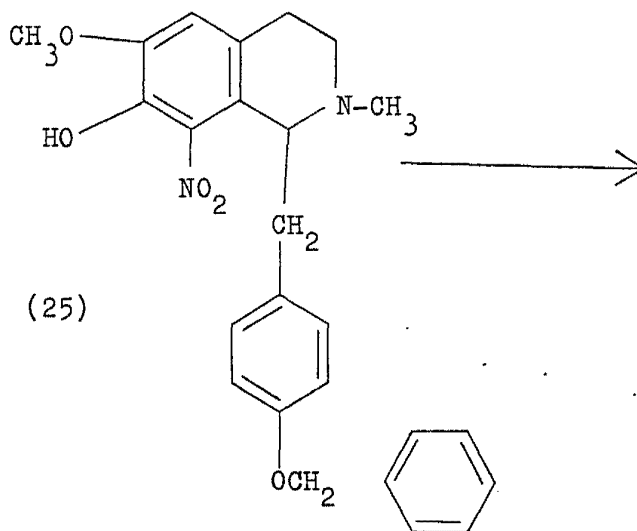
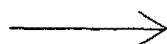
bencil)-2-metil-6-metoxi-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisqui  
nolina con la fórmula (24)

5



10

15



20

25

30

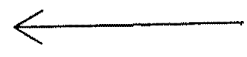
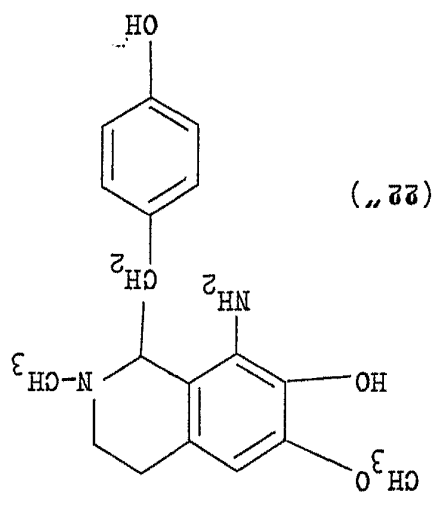
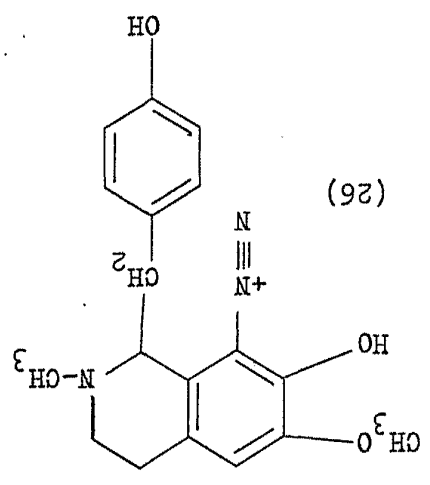
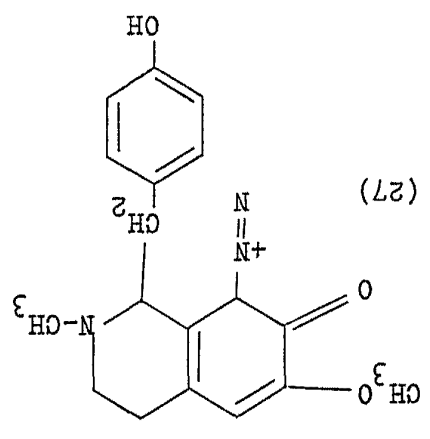
25

20

15

10

5



421744



5

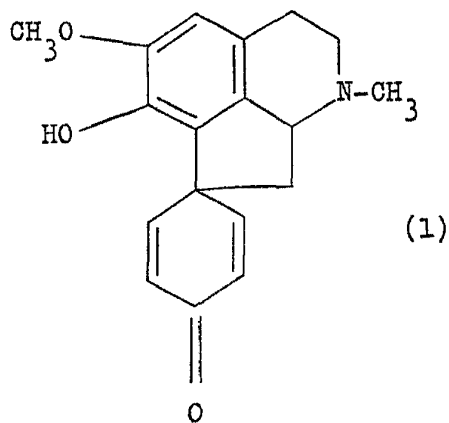
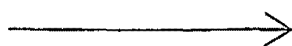
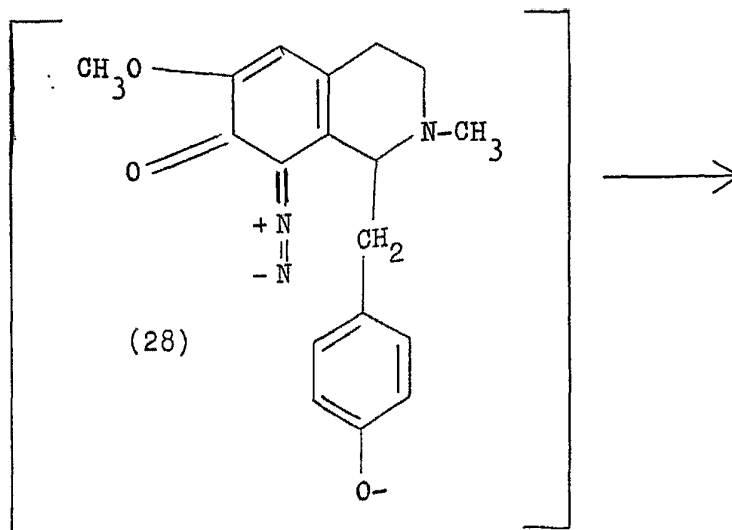
10

15

20

25

30



en el 8-nitro derivado de fórmula (25) en producción del 83-  
 85 % mediante tratamiento de una solución clorofórmica con -  
 ácido nítrico diluido a temperaturas comprendidas entre 10 y  
 25°C; el nitro compuesto de fórmula (25) así formado se pre-  
 cipita de la mezcla de reacción en forma de nitrato poco so-  
 luble y de este modo queda protegido de ulteriores transfor-

421744

-34-



maciones indeseadas.

Posteriormente, se somete la 1-(p-benciloxibencil)-  
-2-metil-6-metoxi-7-hidroxi-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoqui  
nolina de fórmula (25) a hidrogenación catalítica en un di-  
solvente adecuado, preferentemente ácido acético glacial, en  
presencia de un catalizador a base de un metal de la familia  
del platino, preferentemente paladio sobre carbón, para con-  
seguir simultáneamente la reducción del grupo nitro y la des  
bencilación; de esta forma se puede obtener la 1-(p-hidroxi  
bencil)-2-metil-6-metoxi-7-hidroxi-8-amino-1,2,3,4-tetrahidro  
isoquinolina de fórmula (22") en producción del 92 - 95 %.

El 8-amino compuesto de fórmula (22") se transfor-  
ma en el derivado correspondiente de diazonio de fórmula -  
(26) mediante tratamiento de su solución en ácido sulfúrico  
con nitrito de sodio, según la técnica habitual; por alcali-  
nización de la solución se precipita en primer lugar el dia-  
zo-óxido de fórmula (27) que se vuelve a disolver, en la for-  
ma del fenato correspondiente con la fórmula (28), mediante  
una adición ulterior de álcali. La solución así obtenida se  
somete, en un aparato de vidrio Pyrex, a las radiaciones vi-  
sibles y ultravioletas generadas por una lámpara de vapores  
de mercurio de alta presión, consiguiéndose de este modo con  
elevada eficiencia fotoquímica la transformación del diazo-  
óxido en (±)-glaziovina, con una producción del 45 - 47 %  
respecto al 8-amino derivado de fórmula (22") empleado.

La irradiación se efectúa preferentemente en atmós-  
fera de nitrógeno ó de otro gas inerte en solución acuosa he-  
cha alcalina con bases fuertes inorgánicas transparentes a -  
las radiaciones ultravioletas (hidrato de sodio, hidrato de  
potasio, hidrato de amonio, hidrato de tetrametilamonio, etc.)

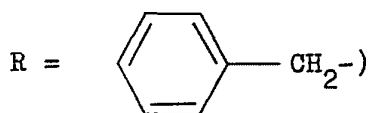
421744



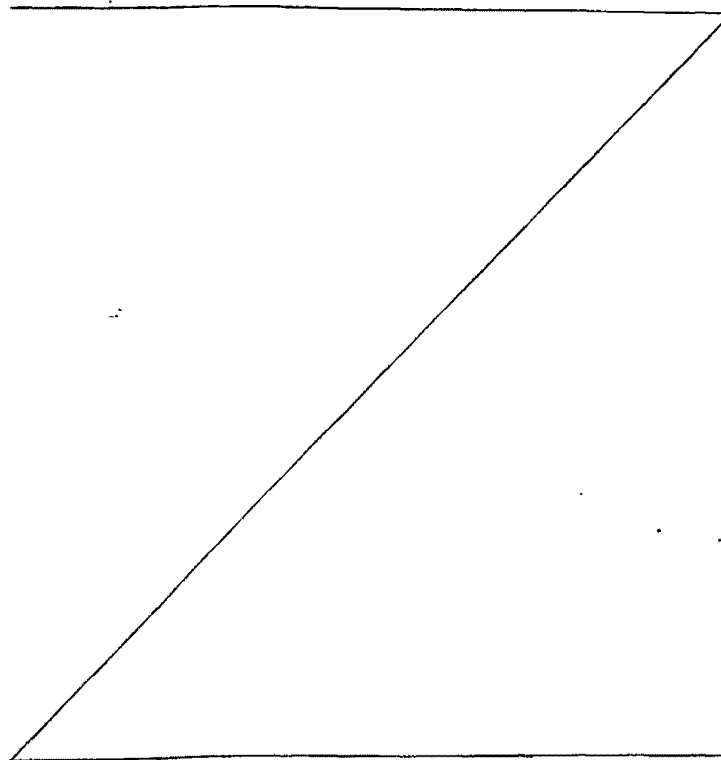
a temperaturas comprendidas entre 0 y 25°C, con concentraciones de diazo-óxido comprendidas entre 3 y 25 g. por litro de solución.

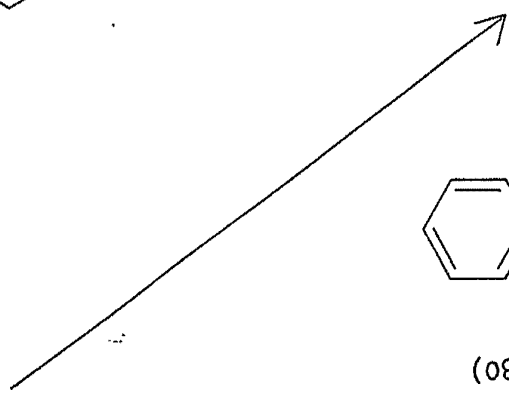
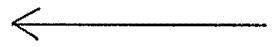
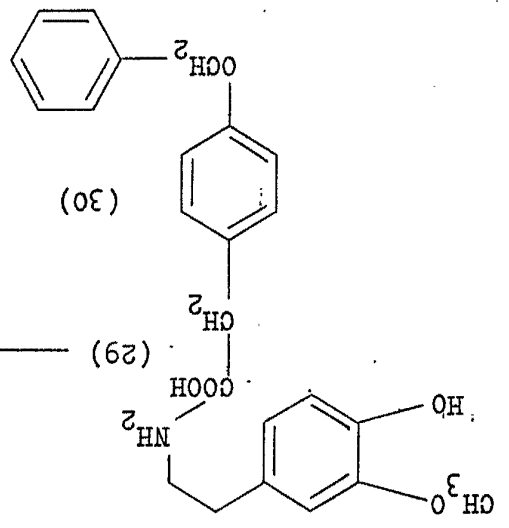
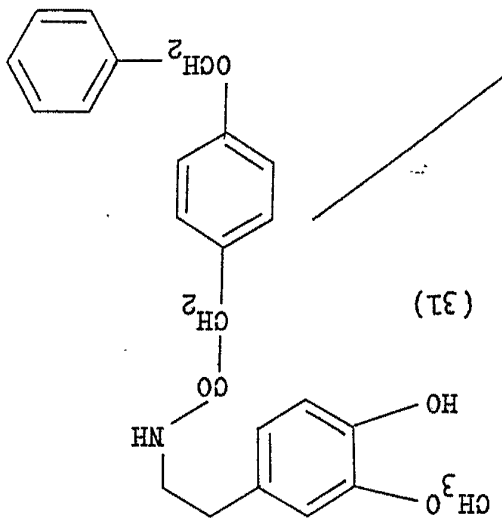
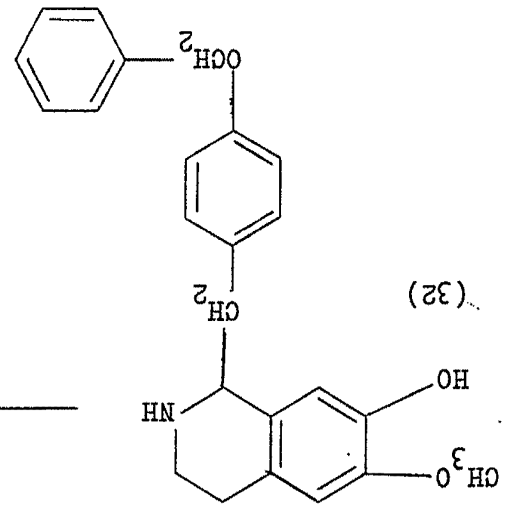
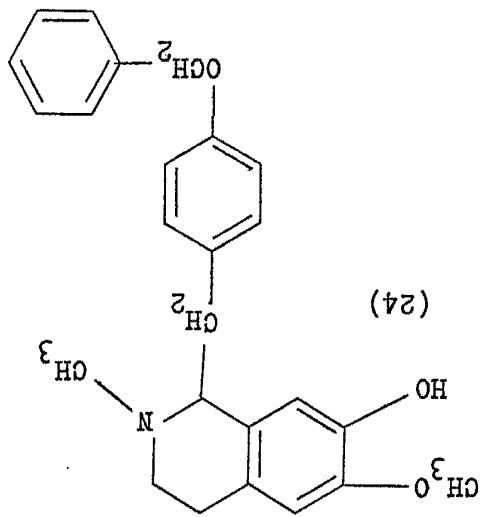
5                    Otro aspecto de la presente invención, concretamente la posibilidad ya mencionada de preparar los intermedios de fórmula (18) en producciones elevadas a partir de compuestos fácilmente accesibles, se ilustra, en el caso del intermedio de fórmula (24) (fórmula (18) para

10



en el esquema siguiente





421744



421744

-37-



La condensación térmica del ácido p-benciloxifenil-acético (30) y de la 3-metoxi-4-hidroxifenetilamina (29) permite obtener en producción del 86 - 92 % la N-(3-metoxi-4-hidroxifenetil)-p-benciloxifenilacetamida (31); de ésta, mediante ciclización de Bischler-Napieralski con oxocloruro de fósforo en acetonitrilo seguida por reducción con borohidruro de sodio se obtiene una producción del 75 - 80 % de la 1-(p-benciloxibencil)-6-metoxi-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (32), que se metila con formaldehído y ácido fórmico proporcionando la 1-(p-benciloxibencil)-2-metil-6-metoxi-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (24) con una producción del 90 %. La disponibilidad de intermedios de este tipo en producción elevada y las características favorables anteriormente mencionadas de las fases finales del procedimiento permiten obtener de forma conveniente la (±)-glaziovina. - El producto puede extraerse ó precipitarse a partir de las mezclas de reacción de la fase final de la síntesis y posteriormente puede ser purificado para el empleo farmacéutico mediante la cristalización directa ó bien mediante la cristalización de sus sales ó incluso mediante la cromatografía en gel de sílice, en alúmina parcialmente desactivada ó en resinas de intercambio iónico, según las técnicas habituales.

En los ejemplos que siguen, y que tienen título únicamente ilustrativo y no limitativo, y sobre todo en los resultados (producciones etc.), se verá con claridad como el procedimiento de la presente invención se basa fundamentalmente en la sustitución electrófila de la primera fase y de la transformación por vía fotoquímica del derivado 8-sustituido de fórmula (23) en la (±)-glaziovina deseada.

421744

-38-



EJEMPLO 1.

5 A una solución de 200 g. de 1-(4-benciloxibencil)-  
-2-metil-6-metoxi-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y  
71 g. de acetato de sodio anhidro en 2700 ml. de ácido acéti  
co glacial se añaden, a 15 - 18°C, 1400 ml. de solución de -  
10 bromo. al 6,3 % en ácido acético glacial (pero/volumen); se -  
mantiene en agitación durante una hora a la temperatura am-  
biente, después se enfría la solución al límite de congela-  
ción y se filtra el precipitado. Se obtienen así 213 g. -  
15 (80 % d.t.) de acetato de 1-(4-benciloxibencil)-2-metil-6-me  
toxi-7-hidroxi-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Las -  
aguas madres se evaporan en seco a presión reducida, el re-  
siduo se recupera con alcohol hecho básico con amoníaco has-  
ta un pH de 8,5; se diluye con agua y se filtra el precipita  
do que se forma que, posteriormente, se cristaliza con alco-  
hol metílico; se obtienen así otros 25 g. (10,5 %) de 1-(4-  
-benciloxibencil)-2-metil-6-metoxi-7-hidroxi-8-bromo-1,2,3,4-  
-tetrahidroisoquinolina como base, con temperatura de fusión  
de 152 - 153°C.

20 La base puede obtenerse también cuantitativamente  
por el acetato en agua con hidrato de amonio a un pH de 8,5;  
presenta una temperatura de fusión de 155 - 156°C.

25 La 1-(4-benciloxibencil)-2-metil-6-metoxi-7-hidro  
xi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina utilizada en la preparación  
puede obtenerse como sigue:

30 Una mezcla de 870 g. de ácido p-benciloxifenilacé-  
tico, 600 g. de 4-hidroxi-3-metoxifenitelaamina y 3 l. de de  
calina se calienta a 160°C en atmósfera de nitrógeno con fuer  
te agitación durante 3 horas. La solución se diluye después  
con bencina (temperatura de ebullición 80 - 120°C) y se fil-

421744

-39-



tra el precipitado que se forma; se diluye este último en -  
cloroformo; se lava la solución clorofórmica con ácido clor-  
hídrico diluido, después con solución de bicarbonato de sodio  
5 y con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se eva-  
pora el disolvente. El residuo se recupera con bencina (tem-  
peratura de ebullición 80 - 120°C); se obtiene así la N-(4-  
-hidroxi-3-metoxifenetil-4-benciloxifenilacetamida con una -  
producción del 88 %, con temperatura de fusión de 124 - 125°  
C. Se trata una solución de 760 g. de esta amida en 15 l. de  
10 acetonitrilo con 1350 ml. de oxocloruro de fósforo, y se ca-  
lienta durante una hora y media en ebullición hasta que cae  
nuevamente. Se evapora después el disolvente a presión redu-  
cida, se recupera el residuo con agua y se mantiene en agita-  
ción durante 30 minutos. Se recoge la masa sólida que se for-  
15 ma y se la lava con agua. La 1-(4-benciloxibencil)-6-metoxi-  
-7-hidroxi-3,4-dihidroxiquinolina bruta así obtenida se uti-  
liza sin tratamiento ulterior en el paso sucesivo; el produc-  
ducto se disuelve en 10 l. de alcohol metílico, la solución  
se lleva a un pH de 8,5 con sosa cáustica y se trata en 30 -  
20 minutos a 25°C con 180 g. de borohidruro de sodio. Posterior-  
mente se mantiene la agitación durante una hora a 25°C y al  
cabo de la misma se evapora el disolvente a presión reducida;  
el residuo se recupera con agua, se extrae con cloroformo y  
se lava una vez más con agua. El extracto clorofórmico se se-  
25 ca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora. El residuo -  
se recristaliza con acetato de etilo. Se obtienen de este mo-  
do 560 g. (77 % d.t.) de 1-(4-bencil-oxibencil)-6-metoxi-7-  
-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, con p.f. de 156 -  
158°C. Este compuesto (480 g.) se calienta en ebullición has-  
30 ta caer de nuevo con 1150 ml. de ácido fórmico al 85 % y -

421744



5

1400 ml. de formaldehído acuoso al 34 % durante dos horas; -  
al cabo se evapora la solución a presión reducida y se recu-  
pera el residuo con agua, se evapora nuevamente y se vuelve  
a recuperar con agua. Se lleva el pH a 8 - 8,5 con hidrato -  
de amonio y se extrae con cloroformo. El extracto se evapora  
y se recristaliza el residuo con alcohol. Se obtienen así -  
433 g. (87 % d.t.) de 1-(4-benciloxibencil)-2-metil-6-metoxi-  
-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con temperatura de  
fusión de 136 - 138°C.

10

EJEMPLO 2.

15

Se calienta en ebullición durante una hora y quin-  
ce minutos 400 g. de 1-(4-benciloxibencil)-2-metil-6-metoxi-  
-7-hidroxi-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en 4 l. de  
alcohol metílico, 800 ml. de agua y 4 l. de ácido clorhídri-  
co concentrado. Se evapora a pequeño volumen y a presión re-  
ducida y la solución residual se hace básica (pH 8,5) con hi-  
drato de amonio; se filtra el precipitado lavándolo con agua.  
Se obtienen así 312 g. (97 % d.t.) de 1-(4-hidroxibencil)-2-  
-metil-6-metoxi-7-hidroxi-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquino-  
lina con temperatura de fusión de 179 - 181°C.

20

EJEMPLO 3.

25

A una solución con un pH de 12, formada por 24 g.  
de fosfato trisódico y 1,4 g. de sulfito de sodio y 1 l. de  
agua desaireada se añaden 4 g. de 1-(4-hidroxibencil)-2-metil-  
-6-metoxi-7-hidroxi-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

30

La solución se irradia en atmósfera de nitrógeno a  
18°C con una lámpara de vapores de mercurio de alta presión  
y 700 W a través de un espesor de 3 mm. de vidrio Pyrex. Se

421744

-41-



5 controla el desarrollo de la transformación mediante cromato-  
grafía en capa fina, como se ha indicado anteriormente, eva-  
luándose la cantidad de (±)-glaziovina y de productos de -  
partida presentes en la solución. Cuando se alcanzan (unas 4  
horas) porcentajes de (±)-glaziovina del 27 - 30 % d.t., -  
mientras está todavía presente el 38 - 43 % del producto de  
partida, se interrumpe la irradiación y se extrae dos veces  
la solución con 1 l. de cloroformo. Los extractos clorofórmi-  
cos se lavan con agua y se evaporan a pequeño volumen y pre-  
10 sión reducida; la solución residual se cromatografía en una  
columna de gel de sílice que contiene un 10 % de agua. La co-  
luna se eluye con una mezcla de cloroformo y metanol en una  
relación de 96 : 4. Las fracciones eluidas se examinan en -  
cromatografía en capa delgada. Las que contienen la (±)-  
15 -glaziovina se reúnen y se evaporan; el residuo se cristali-  
za con acetato de etilo, obteniéndose 0,82 g. (26 % d.t.) de  
(±)-glaziovina pura, temperatura de fusión 220 - 222°C, -  
idéntica al producto natural racémico.

20 El pH de la solución acuosa se lleva a 8,5 median-  
te adición de ácido clorhídrico; la solución se extrae con -  
una mezcla de cloroformo y metanol en la relación 80 : 20,  
evaporándose los extractos; del residuo, purificado mediante  
cristalización por alcohol metílico ó bien mediante cromato-  
grafía, se obtiene el 36 % de la 1-(4-hidroxibencil)-2-metil-  
25 -6-metoxi-7-hidroxi-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina -  
empleada en la reacción; la producción de (±)-glaziovina -  
respecto a la cantidad de producto de partida transformado -  
resulta por lo tanto del 41 % d.t.

421744

EJEMPLO 4.

Se efectúa como se ha descrito en el ejemplo 3, pero utilizando en vez del equipo de vidrio Pyrex, un equipo de cuarzo en el que, en un espacio intermedio de 2 cm. de espesor, se interpone entre la lámpara de vapores de mercurio y la solución que hay que irradiar una solución de cloruro de plomo al 0,5 %. Se obtienen producciones de (+)-glaziovina idénticas a las del ejemplo 3, con tiempos de irradiación de unos 30 - 35 minutos (7 - 8 veces menores).

EJEMPLO 5.

32 g. de 1-(4-hidroxibencil)-2-metil-6-metoxi-7-hidroxi-8-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se solubilizan en 4 l. de agua desaireada conteniendo 5 g. de hidrosulfato de sodio mediante la adición de la cantidad de hidrato de sodio necesaria para obtener un pH de 12 - 12,2. La solución se hace circular en un equipo previsto adecuadamente para las operaciones siguientes: (1) irradiación con dos lámparas de vapores de mercurio a alta presión de 700 W; (2) extracción continua con un volumen de cloroformo doble de la misma solución; (3) evaporación, mediante reducción de la presión, de las trazas de cloroformo presentes en la solución acuosa. La solución se mantiene a 15°C en atmósfera de nitrógeno; el pH se controla continuamente y se mantiene en 12 - 12,2 mediante adición de hidrato de sodio. El producto de partida presente en la solución acuosa y la (+)-glaziovina que se acumula en la fase clorofórmica se determinan hasta obtener los valores de conversión deseados como se indica en el ejemplo 3. Actuando para el aislamiento del producto como se indicó en el ejemplo 3, se obtiene así la (+)-

421744

-43-



glaziovina con una producción del 45 % respecto a la cantidad de producto de partida transformado.

EJEMPLO 6.

5                   A una solución de 600 g. de 1-(p-benciloxibencil)-  
-2-metil-6-metoxi-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,  
obtenida según el ejemplo 1, y en 3 l. de cloroformo, se añ  
de bajo rigurosa agitación y a 25 - 30°C, una mezcla de 266  
ml. de ácido nítrico al 65 % y 850 ml. de agua, y después 3  
10 g. de nitrito de sodio. Se mantienen en agitación a 30°C du  
rante 90 minutos. Al cabo se enfría y se filtra el nitrato -  
de 1-(p-benciloxibencil)-2-metil-6-metoxi-7-hidroxi-8-nitro-  
1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina lavando en frío con cloroformo  
y con agua. El nitrato así obtenido se disuelve en 1,5 l.  
15 de metanol; la solución se alcaliniza a un pH de 8,5 con hi  
drato de amonio. Se filtra el precipitado que se forma, obte  
niéndose 565 g. (84 % d.t.) de 1-(p-benciloxibencil)-2-metil-  
-6-metoxi-7-hidroxi-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,  
con temperatura de fusión de 190 - 191°C.

20

EJEMPLO 7.

Una solución de 500 g. de 1-(p-benciloxibencil)-2-  
-metil-6-metoxi-7-hidroxi-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquino  
lina en 2,5 l. de ácido acético glacial se hidrogena durante  
25 12 horas con una presión de 3 - 4 atmósferas en presencia de  
100 g. de paladio sobre carbón al 5 %. Se filtra el cataliza  
dor, se evapora el disolvente a presión reducida, se recupe  
ra el residuo con agua y se alcaliniza la solución (pH 9) -  
con hidrato de amonio. Se filtra el precipitado, obteniéndose  
30 se 338 g. (94 % d.t.) de 1-(p-hidroxibencil)-2-metil-6-meto

421744



xi-7-hidroxi-8-amino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, con temperatura de fusión de 212 - 213°C.

EJEMPLO 8.

5                   A una solución de 94,2 g. de 1-(p-hidrobencil)-2-  
-metil-6-metoxi-7-hidroxi-8-amino-1,2,3,4-tetrahidroisoquino  
lina en 3 l. de ácido sulfúrico N se añaden bajo agitación -  
entre 0 y 5°C 21 g. de nitrito de sodio; la solución de sul-  
fato de diazonio así obtenida se alcaliniza con 2,5 l. de so  
10                   sa caústica 2N; el diazo-óxido que primeramente se separa co  
mo precipitado amarillo se vuelve a disolver del exceso de -  
álcali; la solución se diluye a 10 l. de agua desaireada y -  
se somete en atmósfera de nitrógeno a 15°C, en un equipo de  
vidrio Pyrex a las irradiaciones de una lámpara de vapores -  
15                   de mercurio a alta presión de 2000 W hasta la desaparición -  
del color amarillo (unos 30 - 40 minutos). La solución se -  
lleva a un pH de 8,6 con ácido clorhídrico y se agita con -  
1,5 l. de cloroformo. Las dos fases se filtran, se separa el  
cloroformo y se extrae la fase acuosa cuatro veces con 1,5 -  
20                   l. de cloroformo. Los extractos se evaporan a presión reduci  
da a pequeño volumen y se filtran a través de una columna -  
cromatográfica conteniendo 1,3 kg. de alúmina neutra (activi  
dad IV en la escala de Brockmann); la columna se eluye poste  
riormente con cloroformo. Las soluciones eluidas se evaporan  
25                   a presión reducida y el residuo se recristaliza con acetato  
de etilo. Se obtienen así 40,2 g. (producción 45 % d.t.) de  
( ± )-glaziovina pura, con temperatura de fusión de 220 - 222°C.

421744

-45-



EJEMPLO 9.

Actuando como en el ejemplo 8, pero calentando la solución a 70°C durante 30 minutos, en vez de someterla a irradiación, se obtiene la (±)-glaziovina con una producción del 24 %.

5

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Suiza, con fecha 22 de diciembre de 1972, bajo el número 18784/72 y una Adición de Patente presentada en Suiza, con fecha 26 de febrero de 1973, bajo el número 2774/73, acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE (±)-GLAZIOVINA; caracterizándose por lo siguiente:

10

15

20

1ª.- Procedimiento para la síntesis de (±)-glaziovina, de fórmula

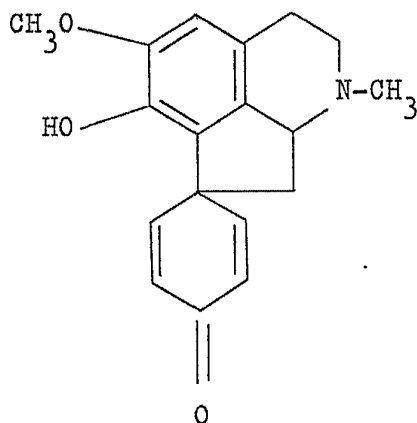
mCe

421744



-46-

5

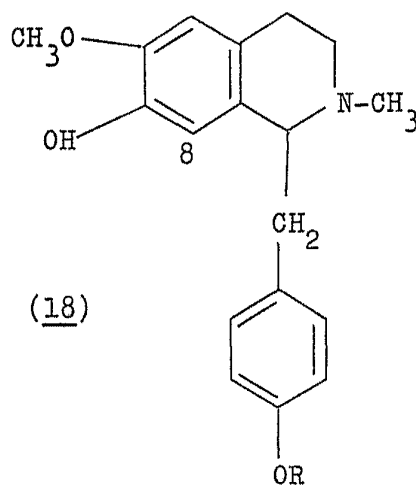


10

15

caracterizado porque comprende las operaciones de: (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

20



25

30

donde -OR representa un grupo éter ó éster fácilmente hidrolizable elegido entre los siguientes: metoximetoxi, tetrahi-

MCE

421744

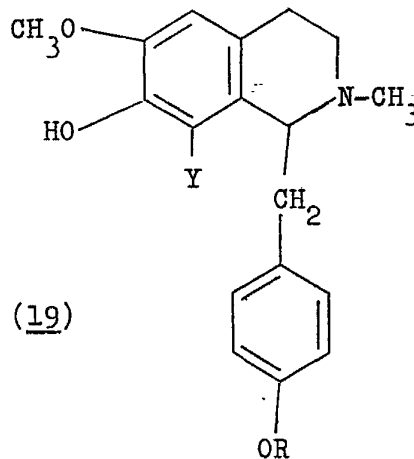
-47-



dropirani<sub>loxi</sub>, benciloxi, tritiloxi, acetoxi, trifluoroaceto<sub>xi</sub>, metansulfoni<sub>loxi</sub>, etoxicarboni<sub>loxi</sub>, fenoxicarboni<sub>loxi</sub> y sus análogos, con un reactivo elegido entre los halógenos de rivados reactivos, y agentes nitrosantes y nitrantes y sus -

5

derivados, para obtener un compuesto 8-derivado de fórmula

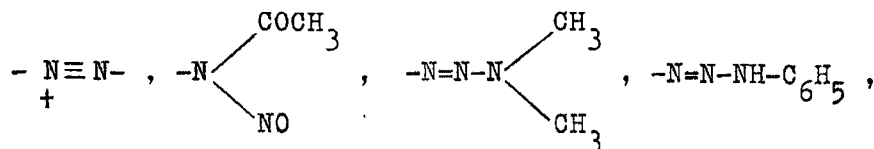


10

15

donde Y representa un halógeno, ó bien uno de los grupos siguientes:

20

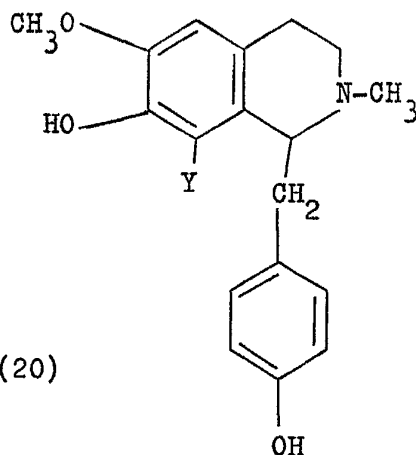


(b) transformar este derivado en un 4'-hidroxi-8-sustituído compuesto de fórmula

25

ME

421744



15 y finalmente (c) transformar el 4'-hidroxi-8-sustituído compuesto, bajo la adición de radiaciones ultravioletas ó por calentamiento, en la ( ± )-glaziovina.

20 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación del compuesto (20) bajo la acción de radiaciones ultravioletas, se efectúa en solución alcalina con un pH de 12 - 12,2 durante un tiempo tal que se consiga una transformación del producto de partida del orden del 57 - 65 % para obtener la ( ± )-glaziovina en producciones del 42 - 50 % respecto al producto de partida transformado.

25 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la irradiación del compuesto de fórmula (20) donde Y representa un átomo de bromo, con radiaciones ultravioletas, se efectúa en solución alcalina de fosfato trisódico ó hidrato sódico a un pH de 12 - 12,2 en presencia de sulfito ó hidrosulfito de sodio.

30 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-

ME

421744

-48-818-



caracterizado porque en la fase (a) el compuesto de fórmula - (18), en la que R representa un grupo bencilo, se hace reaccionar con bromo en ácido acético glacial, con una producción del 80 - 85 %.

5                   5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la fase (b) el 8-halógeno derivado (19) se hidroliza en solución acuosa que puede contener un disolvente insoluble con agua, en presencia de un ácido mineral - diluído y de una base.

10                   6ª.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque el compuesto (19), en el que R representa un grupo bencilo e Y un átomo de bromo, se hidroliza con ácido clorhídrico en alcohol metílico a la ebullición para obtener un compuesto de fórmula (20) con una producción del 95-98 %.

15                   7ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque la ( ± )-glaziovina se separa del - compuesto de fórmula (20), donde Y representa un átomo de - bromo, mediante extracción selectiva con cloroformo de la solución alcalina irradiada, efectuándose dicha extracción selectiva de forma ó bien continua ó bien discontinua, tanto - 20 al término del período óptimo de irradiación como; preferentemente, durante la misma irradiación.

25                   8ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la irradiación se efectúa con radiaciones ultravioletas de longitud de onda superior a 280 mμ.

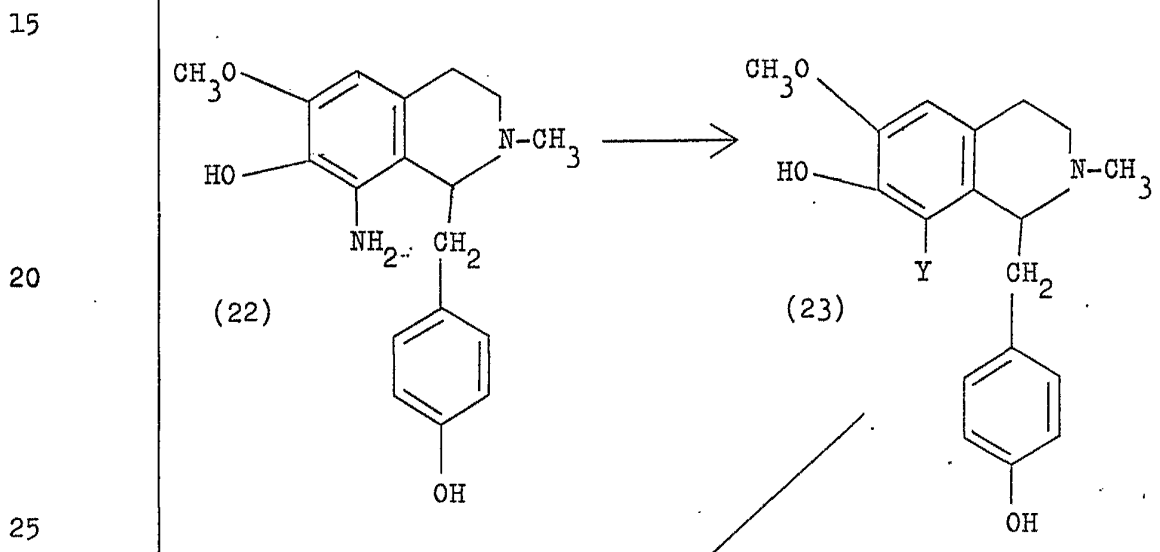
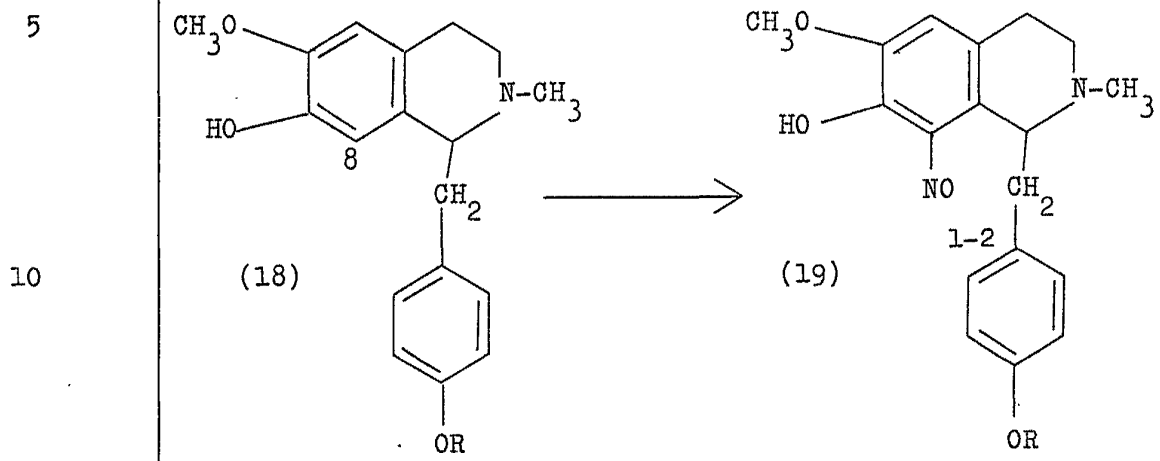
30                   9ª.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque la irradiación se efectúa a través de un material transparente a las radiaciones ultravioletas de longitud de onda superior a 280 mμ.

ME

421744



10ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el esquema de reacción es como sigue:

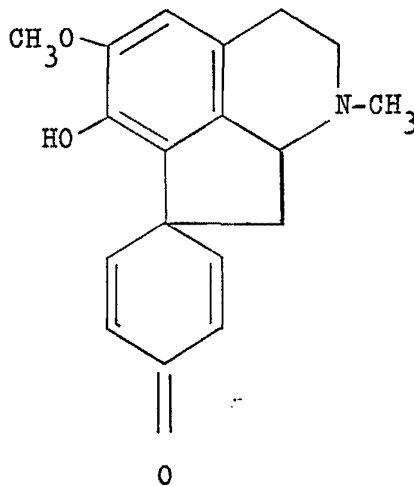


ME

421744

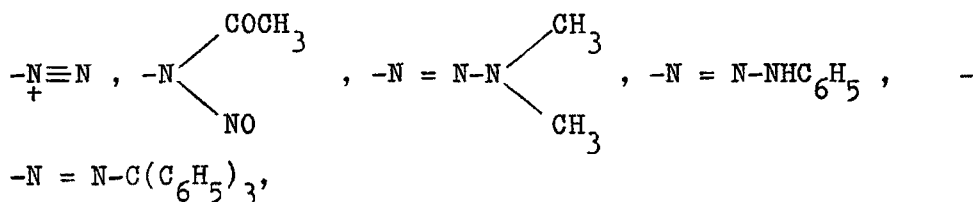


-50-



(1)

donde OR tiene el significado que anteriormente se ha indicado; el grupo presente en la posición 8 de la fórmula (19) - puede tener un sólo átomo de oxígeno (-NO), representando - así un grupo nitroso ó bien dos átomos de oxígeno (-NO<sub>2</sub>), representando así un grupo nitro, e Y representa uno de los siguientes grupos diazónicos



cuyo esquema comprende las etapas de:

a) someter a nitración ó nitrosación con ácido nítrico ó nítrico ó un derivado de ellos, un 4'-O-éter de la 1-p-hidroxibencil-2-metil-6-metoxi-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de fórmula (18) para obtener selectivamente un 8-nitroso u 8-nitro-derivado de fórmula (19);

b) transformar dicho compuesto de fórmula (19) en

ME



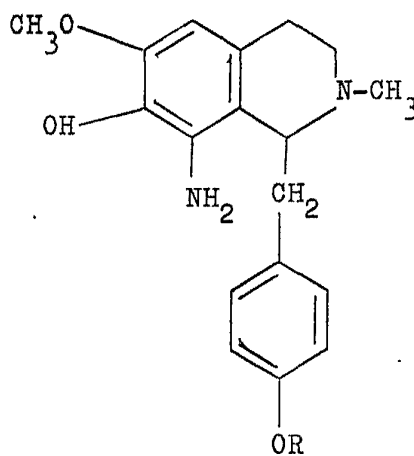
el correspondiente 8-amino-4'-hidroxicompuesto de fórmula (22) mediante reducción del grupo nitroso ó nítrico a grupo amínico y retirada del grupo éter ó éster;

5 c) someter a reacción con ácido nitroso el compuesto de fórmula (22) para obtener el compuesto de fórmula (23);

d) convertir el compuesto de fórmula (23) en la (±)-glaziovina.

10 11ª.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque la transformación (b) de compuesto de fórmula (19) al compuesto de fórmula (22) se efectúa mediante una primera fase de reducción en la que el compuesto de fórmula (19) se transforma en el compuesto que tiene la fórmula (20).

15



20

(20)

25

y una fase posterior de retirada del grupo éter ó éster presente en la posición 4'.

30 12ª.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque la transformación (b) ocurre mediante una

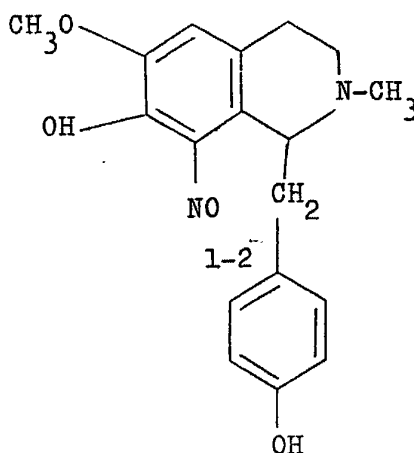
MCE

421744

-52-

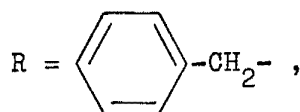


primera fase de retirada del grupo éter ó éster presente en la posición 4', con formación del compuesto de fórmula (21)



15 y reducción posterior del grupo nitroso ó nitro presente en la posición 8 a grupo amínico.

13<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 10, ca  
racterizado porque cuando



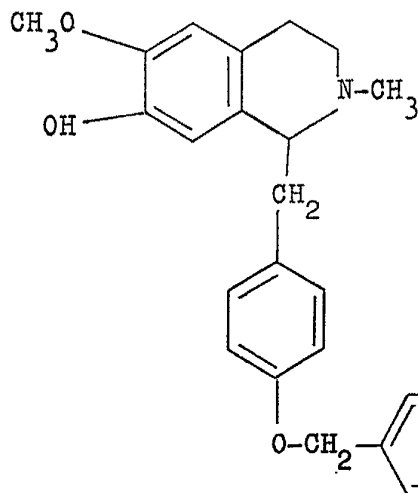
25 la transformación catalítica que produce la reducción del - grupo 8-nitroso u 8-nitro a grupo amínico y la hidrogenólisis simultánea del grupo 4'-benciloxi.

14<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 13, ca  
racterizado porque la 1-p-benciloxibencil-2-metil-6-metoxi-  
-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de fórmula

ME

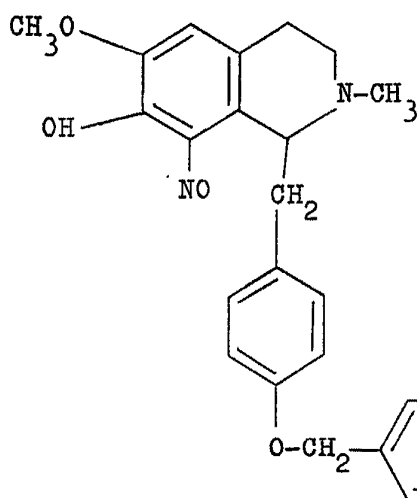
421744

-53-



15

se transforma (fase a) en el 8-nitro derivado de fórmula



30

mediante reacción con ácido nítrico y el 8-nitro derivado -  
 (25) se somete a hidrogenación catalítica en presencia de un  
 catalizador adecuado, en particular, un metal de la familia  
 del platino en estado puro ó soportado, con obtención del -  
 compuesto de la fórmula (22).

me

421744

-54-



5 15ª.- Procedimiento según la reivindicación 14, ca  
racterizado porque la hidrogenación catalítica se efectúa en  
ácido acético glacial, en presencia de paladio al 10 %, so-  
bre carbón, a temperatura comprendida entre 15 y 40°C y a -  
presión de hidrógeno comprendida entre 1 y 10 atmósferas.

10 16ª.- Procedimiento según la reivindicación 10, ca  
racterizado porque el amino-compuesto de fórmula (22) se tra  
ta en solución ácida a 0 - 5°C con una cantidad equivalente  
de un nitrito alcalino, con formación de la correspondiente  
sal de diazonio de fórmula (23) en la que  $Y = N \equiv N-$ .

15 17ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 10,  
14, 15 y 16, caracterizado porque la 1-(p-bencilobencil)-2-  
-metil-6-metoxi-7-hidroxi-8-amino-1,2,3,4-tetrahidroisouino  
lina de fórmula (24) se transforma en la 1-p-hidroxibencil-  
-2-metil-6-metoxi-7-hidroxi-8-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina  
de fórmula (22) mediante reacción con ácido nítrico, con la  
formación del 8-nitro compuesto de fórmula (25); seguido por  
una hidrogenación catalítica en presencia de un metal del gru  
po del platino en estado puro ó en un soporte adecuado, tal  
20 como paladio al 10 % sobre carbón; efectuando esta hidrogena  
ción simultáneamente la reducción del grupo nitro al grupo -  
amino y la escisión del grupo benciloxi, y el 8-amino-compues  
to de fórmula (22) se transforma en la sal de diazonio co-  
rrespondiente, mediante reacción con ácido nitroso, a 0 - 5°C,  
25 en solución ácida.

30 18ª.- Procedimiento según la reivindicación 10, ca  
racterizado porque la transformación del compuesto (23) en -  
la ( † )-glaziovina de fórmula (1) se efectúa por irradia-  
ción en solución alcalina con radiaciones contenidas en el -  
campo del visible al ultravioleta del espectro.

MG

421744

-55-



5 19ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 10 y 17, caracterizado porque la sal de diazonio se transforma directamente en ( ± )-glaziovina mediante alcalinización de la solución ácida y posterior irradiación con radiaciones vi  
sibles ó ultravioletas de la solución alcalina así obtenida.

10 20ª.- Procedimiento según la reivindicación 17, ca  
racterizado porque para la preparación de la 1-(p-benciloxi  
bencil)-2-metil-6-metoxi-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoqui  
nolina (24) se procede a la condensación térmica de ácido p-  
benciloxifenilacético (30) con 3-metoxi-4-hidroxi-fenetila  
mina (29) obteniéndose N-(3-metoxi-4-hidroxi-fenetil)-p-ben  
ciloxifenilacetamida (31), la cual se somete a ciclización -  
de Bischler-Napieralski con oxocloruro de fósforo en acetoni  
trilo, seguido por reducción con borohidruro de sodio, obte  
niéndose 1-(p-benciloxibencil)-6-metoxi-7-hidroxi-1,2,3,4-te  
trahidroisoquinolina (32), la cual finalmente se metila con  
formaldehído y ácido fórmico para obtener el compuesto (24).

15 21ª.- Procedimiento para la síntesis de ( ± )-gla  
ziovina, tal y como queda sustancialmente descrito en la pre  
sente Memoria.  
20

Esta Memoria consta de 55 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 22 DIC. 1973

SIPHAR S. A.

L. GOMEZ ACEBO Y MODET  
p. p. Firmado: L. García Fernández

ME