



428707

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: SC.4346/4411.Div.4

In: 07D // A619

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento de preparaci3n de nuevos derivados de
7H-indolizino[5,6,7-1j]isoquinoleina.

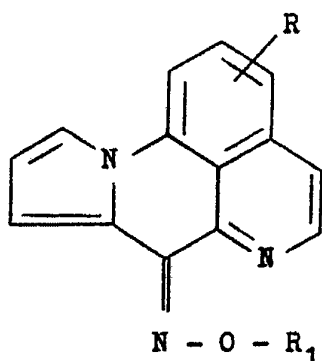
=====

Solicitante: RHONE-POULENC, S.A., entidad francesa, residente en 22,
Avenue Montaigne, Paris 8^e, Francia.

=====

El presente invento se refiere a un procedimien-
to de preparaci3n de nuevos derivados de 7H-indolizino-
[5,6,7-1j]isoquinoleina de f3rmula general:

5



(I)

y eventualmente a sus sales.

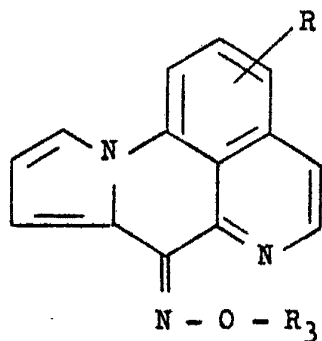
10

En la fórmula general (I), R representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, con preferencia un átomo de cloro, ó un radical alquilo cuyo parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono y R₁ representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por un radical carboxi, un radical fenilalquilo cuya parte alquilo, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, es sustituida por un radical carboxi.

15

Según el invento, los nuevos productos de fórmula general (I), pueden prepararse por saponificación de un producto de fórmula general:

20



(II)

25

en la cual R se define como anteriormente y R₃ representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono sustitui

30

do por un radical alquiloxicarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 7 átomos de carbono ó un radical fenilalquilo cuya parte alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono es sustituida por un radical alquiloxicarbonilo cuya parte alquilo
5 contiene 1 a 4 átomos de carbono.

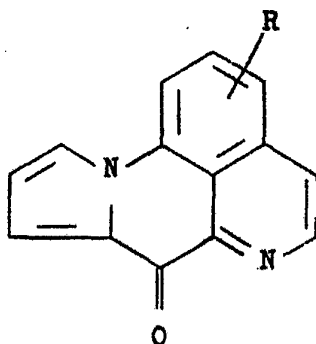
Generalmente, la saponificación se efectúa en medio alcalino en presencia de sosa ó de potasa y a una temperatura comprendida entre 0 y 30°C.

El producto de fórmula general (II) puede prepararse por acción de un producto de fórmula general:
10



en la cual R se define como anteriormente, sobre una 7H-indolizino[5,6,7-ij]isoquinoleinona-7 de fórmula general:

15



(IV)

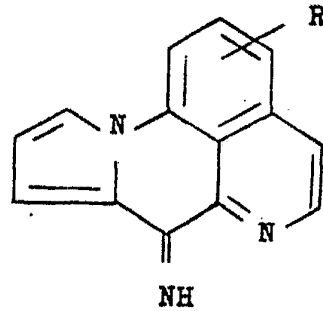
20

en la cual R se define como anteriormente.

Generalmente la reacción se efectúa en un disolvente orgánico como piridina eventualmente en presencia de otros
25 disolventes como alcoholes, con preferencia etanol, agua ó una mezcla de estos disolventes, a la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional. Es particularmente ventajoso utilizar el producto de fórmula general (III) en forma de una
30 sal como clorhidrato.

La 7H-indolizino[5,6,7-ij]isoquinoleína-7 de fórmula general (IV) puede obtenerse por hidrólisis alcalina de una imina de fórmula general:

5



(V)

10

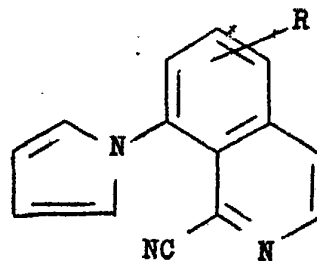
en la cual R se define como anteriormente.

Por lo general la reacción se efectúa por caldeo en un medio orgánico en presencia de sosa cáustica.

15

La imina de fórmula general (V) puede obtenerse por ciclización de un derivado de isoquinoleína de fórmula general:

20



(VI)

25

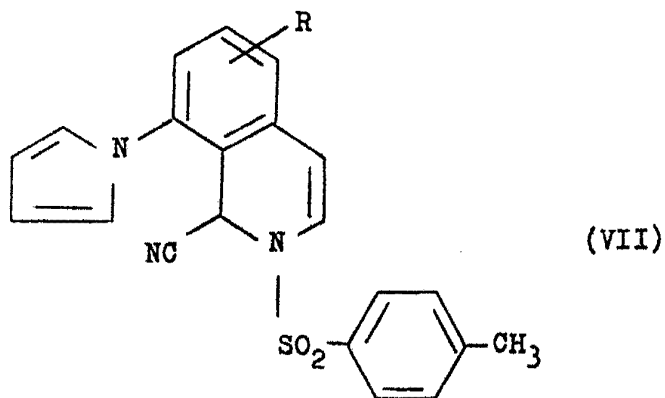
en la cual R se define como anteriormente.

Generalmente la reacción se efectúa en un disolvente orgánico ó una mezcla de disolventes orgánicos en presencia de un ácido mineral fuerte, tal como ácido clorhídrico, y a una temperatura próxima a 0°C.

30

El derivado de la isoquinoleína de fórmula general

(VI) puede obtenerse a partir de un producto de fórmula general:

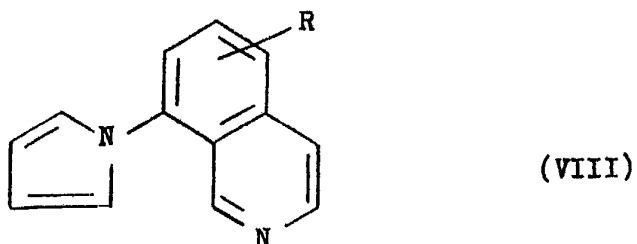


en la cual R se define como anteriormente.

Generalmente la reacción se efectúa agitando el producto de fórmula general (VII) en un disolvente orgánico, tal como la dimetilformamida, en presencia de un hidruro alcalino a una temperatura próxima a los 20°C.

15

El derivado de la dihidroisoquinoleina de fórmula general (VII) puede obtenerse por acción de un cianuro alcalino y del p-toluenosulfocloruro sobre un derivado de la isoquinoleina de fórmula general:

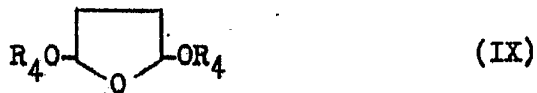


en la cual R se define como anteriormente.

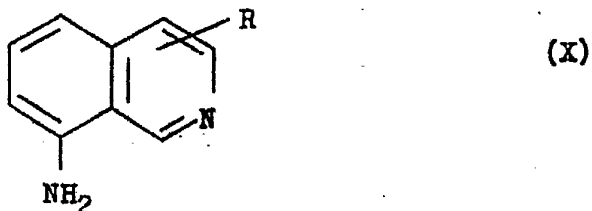
La reacción se efectúa generalmente en un disolvente hidroorgánico, tal como la mezcla agua-cloruro de metileno, a una temperatura próxima a 0°C.

30

El derivado de la isoquinoleina de fórmula general (VIII) puede obtenerse por acción de un derivado de tetrahidrofurano de fórmula general:



en la cual R_4 representa un radical metilo ó etilo, sobre un derivado de la amino-8 isoquinoleina de fórmula general:



15 en la cual R se define como anteriormente.

Generalmente la reacción se efectúa en un disolvente orgánico, tal como ácido acético, a la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional.

20 La isoquinoleina de fórmula general (X) puede prepararse bien sea por el método de Y. AHMAD et D. J. HEY, J. Chem. Soc., 3882 (1.961), bien por el método de R. MANSKE et M. KULKA, Can. J. Research, 27 B, 169 (1.949).

25 Los nuevos productos obtenidos según los procedimientos del presente invento pueden eventualmente purificarse por métodos físicos tales como cristalización ó cromatografía.

30 Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden ser transformados en sales metálicas o en sales de adición con las bases nitrogenadas por aplicación de métodos conocidos de por sí. Así, estas sales pueden prepararse por acción de una base

alcalina ó alcalino-térrea, de amoniaco o de una amina sobre los productos de fórmula general (I) en un disolvente apropiado tal como un alcohol, un éter, una cetona, ó agua; la sal formada precipita eventualmente tras concentración de su solución y se separa por filtración ó decantación.

Los nuevos derivados de la 7H-indolizino[5,6,7-ij]isoquinoleina según el presente invento y sus sales, cuando existen, presentan propiedades quimioterapéuticas notables. Son particularmente activos como antibilharziens, antihelmínticos y antimicrobianos.

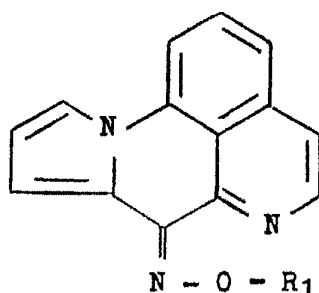
En el ratón infestado por *Schistosoma mansoni*, los productos se muestran activos a dosis comprendidas entre 250 y 1.000 mg/ka por día por vía oral y entre 125 y 250 mg/kg por vía sub-cutánea.

En el mono (*Macaca mulatta* (var. rhesus) infestado con *Schistosoma mansoni*, la actividad de los productos es particularmente buena a dosis comprendidas entre 30 y 80 mg/kg por vía oral.

La actividad antihelmíntica se manifiesta esencialmente sobre los oxiuros y los cestodos.

In vitro, los productos según el invento son activos sobre los gérmenes Gram-positivos a concentraciones comprendidas entre 10 y 100 $\mu\text{g/ml}$.

De un interés muy particular son los productos de fórmula general



(XI)

5

10

15

20

25

en la cual R_1 representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono sustituido por un radical carboxi, así como sus sales.

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran la forma en que el invento puede ponerse en práctica.

EJEMPLO 1

A una suspensión agitada de 0,356 g de cloro-3-etoxi-carbonil-metoxiimino-7 7H-indolizino[5,6,7-ij]isoquinoleina en 15 cm³ de etanol, se añade 1 cm³ de solución acuosa normal de sosa, después 35 cm³ de agua destilada.

Tras 1 hora de agitación a una temperatura próxima a los 20°C, se obtiene una solución verde oscura que se neutraliza por adición de 1 cm³ de solución acuosa normal de ácido clorhídrico. Se separa por filtración el precipitado aparecido y se lava abundantemente con agua y después se seca bajo una presión reducida. Se obtiene así 0,28 g de cloro-3-carboximetoxiimino-7 7H-indolizino[5,6,7-ij]isoquinoleina que funde a 202°C con descomposición.

La cloro-3 etoxicarbonilmetoxiimino-7 7H-indolizino [5,6,7-ij]isoquinoleina puede prepararse a partir de 1,02 g de cloro-3 7H-indolizino[5,6,7-ij]isoquinoleinona-7 y de 0,89 g de clorhidrato de aminoxiacetato de etilo; se obtiene 0,45 g de cloro-3 etoxi-carbonilmetoxiimino-7 7H-indolizino [5,6,7-ij]isoquinoleina que funde a 175°C.

La cloro-3 7H-indolizino[5,6,7-ij]isoquinoleina-7, que funde a 315°C, utilizada como producto de partida, puede prepararse de la misma forma que la 7H-indolizino[5,6,7-ij]isoquinoleinona-7 pasando por los intermediarios siguientes:

- cloro-3 imino-7 7H-indolizino[5,6,7-ij]isoquinoleina que

funde a 242°C,

- cloro-5 ciano-1 (pirrolil-1)-8 isoquinoleina que funde a 151°C,

5 - cloro-5 ciano-1 (pirrolil-1)-8 p.toluenosulfonil-2 dihidro-1,2 isoquinoleina que funde a 142°C,

- cloro-5 (pirrolil-1)-8 isoquinoleina que funde a 111°C,

- amino-8 cloro-5 isoquinoleina que funde a 205°C (preparada según el método de Y. AHMAD et D. J. JEY, J. Chem. Soc., 3882 (1.961)).

10

EJEMPLO 2

Operando como en el ejemplo 1 pero a partir de 8,24 g de (etoxicarbonil-1 propoxiimino)-7 7H-indolizino/5,6,7-1j/ isoquinoleina, de 82,4 cm³ de agua y de 25 cm³ de solución acuosa normal de sosa, se obtiene 6,72 g de (carboxi-1 propoxiimino)-7 7H-indolizino/5,6,7-1j/isoquinoleina que funde a 180°C con descomposición.

15

La (etoxicarbonil-1 propoxiimino)-7 7H-indolizino/5,6,7-1j/isoquinoleina puede prepararse a partir de 15 g de hidroximino-7 7H-indolizino/5,6,7-1j/isoquinoleina, de 180 cm³ de dimetilformamida, de 55 cm³ de solución acuosa al 17,5 % de hidróxido de tetraetilamonio y de 12,7 g de bromo-2 butirato de etilo; se obtiene 17,7 g de (etoxicarbonil-1 propoxiimino)-7 7H-indolizino/5,6,7-1j/isoquinoleina bruta que funde a 148°C.

20

25 Tras recristalización en 20 partes (v/p) de acetato de etilo, el producto puro funde a 148°C.

La hidroximino-7 7H-isoindolizino/5,6,7-1j/isoquinoleina de partida puede prepararse en la forma siguiente:

30 Se mantiene en ebullición, con agitación, una solución de 28 g de 7H-indolizino/5,6,7-1j/isoquinoleinona-7 y de 28 g

de clorhidrato de hidroxilamina en 560 cm³ de piridina. La solución de color pardo así obtenida es vertida en 3,92 l de agua. Tras 3 horas de agitación, se escurren los cristales amarillo-mostaza obtenidos, y después se lavan abundantemente con agua. Después del secado, se obtiene 27,2 g de hidroximino-7 7H-indolizino[5,6,7-1j]isoquinoleína que funde a 254°C con descomposición. Tras recristalización en una mezcla agua-piridina (6 - 5 en volumen) el producto puro funde a 258°C con descomposición.

La 7H-indolizino[5,6,7-1j]isoquinoleína-7 utilizada como producto de partida puede prepararse de la forma siguiente:

Se calienta durante 4 horas a reflujo 110 g de imino-7 7H-indolizino[5,6,7-1j]isoquinoleína y 11 cm³ de solución normal de sosa en 4,4 litros de etanol y 4,4 litros de agua. Tras enfriamiento, se obtiene 108,1 g de 7H-indolizino[5,6,7-1j]isoquinoleína-7 en forma de agujas amarillas que funden a 264°C.

La imino-7 7H-indolizino[5,6,7-1j]isoquinoleína puede prepararse de la forma siguiente:

Se mantiene una solución de 279 g de ciano-1 (pirrolil-1)-8 isoquinoleína en 7 litros de éter y 7 litros de cloroformo puro saturado de ácido clorhídrico anhidro a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C durante 72 horas. Tras extracción por 15 litros de agua helada y después alcalinización de la solución ácida roja-sangre así obtenida, se obtiene 223,4 g de imino-7 7H-indolizino[5,6,7-1j]isoquinoleína en forma de agujas amarillo-verde que funden a 201°C con descomposición.

La ciano-1 (pirrolil-1)-8 isoquinoleína puede prepararse

se de la forma siguiente:

Se mantiene durante 16 horas a una temperatura próxima a 20°C una mezcla de 446,2 g de ciano-1 (pirrolil-1)-8 p. toluenosulfonil-2 dihidro-1,2 isoquinoleina y 68,7 g de una suspensión al 50 % de hidruro de sodio en aceite mineral, en 2.232 cm³ de dimetilformamida. Se obtiene así 261 g de ciano-1(pirrolil-1)-8 isoquinoleina bruta que funde a 178°C.

La ciano-1 (pirrolil-1)-8 p.toluenosulfonil-2 dihidro-1,2 isoquinoleina puede prepararse de la forma siguiente:

293 g de (pirrolil-1)-8 isoquinoleina y 295 g de cianuro de potasio disuelto en una mezcla de 880 cm³ de cloruro de metileno y 880 cm³ de agua se agitan a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C. Tras adición en 45 horas de una solución de 575 g de p.toluenosulfocloruro en 880 cm³ de cloruro de metileno, decantación y después lavado de la solución orgánica con agua, se obtiene un residuo sólido de color pardo.

Este producto bruto proporciona, tras recristalización en 750 cm³ de acetonitrilo, 407 g de ciano-1 (pirrolil-1)-8 p-toluenosulfonil-2 dihidro-1,2 isoquinoleina que funde a 160°C.

Las aguas madres, tras lavado con lejía de sosa, proporcionan además 39,3 g de ciano-1 (pirrolil-1)-8 p.toluenosulfonil-2 dihidro-1,2 isoquinoleina que funde a 160°C.

La (pirrolil-1)-8 isoquinoleina puede prepararse de la forma siguiente:

A una solución hirviente de 245 g de amino-8 isoquinoleina en 1,25 l de ácido acético, se agrega en 6 minutos 300 g de dietoxi-2,5 tetrahidrofurano. Tras alcalinización por 2,2 litros de lejía de sosa, se obtiene 327 g de un sólido

do de color pardo que funde a 90°C. Se disuelve este producto bruto en una mezcla de 1,55 l de acetato de etilo y de 1,55 l de ciclohexano. Tras filtración en una columna que contiene 3,3 kg de alúmina alcalina y después evaporación de los disolventes, se obtiene 294 g de (pirrolil-1)-8 isoquinoleina que funde a 91°C.

La amino-8 isoquinoleina puede prepararse según Y. AHMAD et D. J. HEY, J. Chem. Soc., 3882 (1.961).

EJEMPLO 3

Operando como en el ejemplo 1 pero a partir de 18,77 g de (etoxicarbonil-1 metil-1 etoxiimino)-7 7H-indolizino[5,6,7-1j]isoquinoleina bruta, de 282 cm³, de etanol y de 55 cm³ de solución acuosa normal de sosa, se obtiene 14,07 g de sal de sodio de la (carboxi-1 metil-1 etoxiimino)-7 7H-indolizino[5,6,7-1j]isoquinoleina que cristaliza en el medio de hidrólisis.

A una solución filtrada de 15,43 g de esta sal de sodio en 308 cm³ de agua destilada, se agrega 154 cm³ de etanol y después se acidifica por adición de 44,9 cm³ de solución acuosa normal de ácido clorhídrico.

El ácido que precipita es separado por filtración, lavado sucesivamente con una mezcla de etanol-agua (66 - 34 en volumen), etanol absoluto y después éter. Tras secado a presión reducida, se obtiene 14,21 g de (carboxi-1 metil-1 etoxiimino)-7 7H-indolizino[5,6,7-1j]isoquinoleina pura que funde a 220°C con descomposición.

La (etoxicarbonil-1 metil-1 etoxiimino)-7 7H-indolizino[5,6,7-1j]isoquinoleina puede prepararse a partir de 15 g de hidroxiiimino-7 7H-indolizino[5,6,7-1j]isoquinoleina, de 180 cm³ de dimetilformamida, de 55 cm³ de solución acuosa al

17,5 % de hidróxido de tetraetilamonio y de 12,7 g de bromo-2 isobutirato de etilo; se obtiene 18,77 g de (etoxicarbonil-1 metil-1 etoxiimino)-7 7H-indolizino[5,6,7-1j]isoquinoleina bruta que funde entre 150 y 155°C. Tras recristalización en una mezcla de acetato de etilo y de ciclohexano (1-1 en volumen), el producto puro funde a 154°C.

EJEMPLO 4

Operando como en el ejemplo 1 pero a partir de 16,48 g de (etoxicarbonil-1 butoxiimino)-7 7H-indolizino[5,6,7-1j]isoquinoleina, 330 cm³ de etanol y 50 cm³ de solución acuosa normal de sosa, se obtiene 15,2 g de sal de sodio de (carboxi-1 butoxiimino)-7 7H-indolizino[5,6,7-1j]isoquinoleina.

A la solución filtrada de esta sal en 304 cm³ de agua destilada, se agrega 152 cm³ de etanol y después se acidifica por adición de 42,5 cm³ de solución acuosa normal de ácido clorhídrico. El ácido que precipita se separa por filtración, se lava sucesivamente con una mezcla de etanol-agua (66-34 en volumen), etanol absoluto y después éter. Tras secado por presión reducida, se obtiene 12,42 g de (carboxi-1 butoxiimino)-7 7H-indolizino[5,6,7-1j]isoquinoleina pura que funde a 219°C con descomposición.

La (etoxicarbonil-1 butoxiimino)-7 7H-indolizino[5,6,7-1j]isoquinoleina puede prepararse a partir de 17 g de hidroximiino-7 7H-indolizino[5,6,7-1j]isoquinoleina, de 170 cm³ de dimetilformamida, de 63,8 cm³ de solución acuosa al 17,5 % de hidróxido de tetraetilamonio y de 15,85 g de bromo-2 valerato de etilo, se obtiene 17,5 g de (etoxicarbonil-1 butoxiimino)-7 7H-indolizino[5,6,7-1j]isoquinoleina bruta que funde a 110°C. Tras recristalización en 4 partes (v/p) de una mezcla de óxido de isopropilo y de acetato de etilo (9 - 1 en volúmen),

el producto puro funde a 110°C.

Operando como descrito en los ejemplos anteriores pueden prepararse los productos siguientes:

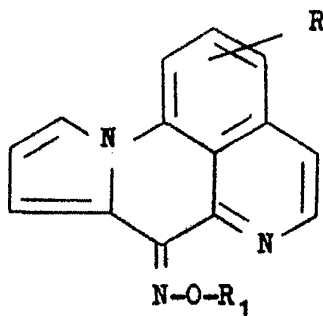
- 5 - carboximetoxiimino-7 7H-indolizino/5,6,7-ij/isoquinoleina que funde a 212°C con descomposición,
- (carboxi-1 etoxiimino)-7 7H-indolizino/5,6,7-ij/isoquinoleina que funde a 225°C con descomposición,
- (carboxi-1 propoxiimino)-7 7H-indolizino/5,6,7-ij/isoquinoleina que funde a 180°C con descomposición,
- 10 - (α -carbociloxiimino)-7 7H-indolizino/5,6,7-ij/isoquinoleina que funde a 200°C con descomposición,
- (carboxi-2 etoxiimino)-7 7H-indolizino/5,6,7-ij/isoquinoleina que funde a 250°C con descomposición,
- 15 - carboximetoxiimino-7 metoxi-1 7H-indolizino/5,6,7-ij/isoquinoleina que funde a 162°C con descomposición.

- 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
20 susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente, presentadas en Francia, con fechas y números siguientes: 22 de noviembre de 1.973, nº 73.41616, y 30 de mayo de 1.974, nº
25 74.18808, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 7H-INDOLIZINO/5,6,7-ij/ISOQUINOLEINA; caracterizándose por lo si-
30

guiente:

1º.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de 7H-indolizino[5,6,7-1j]isoquinoleina, de fórmula general:

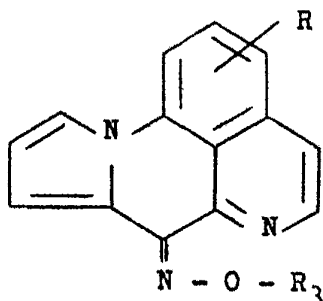


15

en la cual R representa un átomo de hidrógeno o de halógeno ó un radical alquinoxilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, y R₁ representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono sustituido por un radical carboxi o un radical fenilalquilo cuya parte alquilo que con

20

tiene 1 a 4 átomos de carbono es sustituida por un radical carboxi, así como sus sales metálicas y sales de adición con las bases nitrogenadas cuando existen, caracterizado porque se saponifica un producto de fórmula general:



en la cual R se define como anteriormente y R₃ representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono susti-

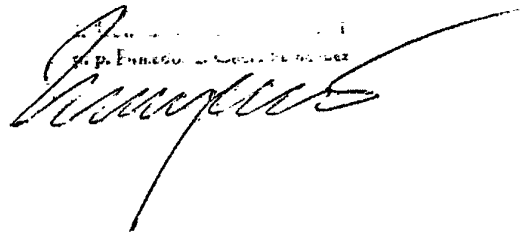
tuido por un radical alquiloxicarbonilo cuya parte alquilo
contiene 1 a 7 átomos de carbono ó fenilalquilo cuya parte
alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono es sustituida
por un radical alquiloxicarbonilo cuya parte alquilo contiene
5 1 a 4 átomos de carbono, y después, eventualmente, se trans-
forma el producto obtenido en una sal metálica o en una sal
de adición con una base nitrogenada.

2º.- Procedimiento de preparación de nuevos deriva-
dos de 7H-indolizino[5,6,7-1j]isoquinoleina, tal y como que-
10 da sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas, escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid 22 1974

RHONE-POULENC, S.A.


D. p. Función de Control de Calidad