



ESPAÑA

ES	11	NUMERO	A1
	21	449.454	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		1-7-76	

PATENTE DE INVENCION

50	PRIORIDADES:	52	FECHA	53	PAIS
	51	NUMERO			
		73.27649	27-7-1.973		FRANCIA
		74.18808	30-5-1.974		FRANCIA

67	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D		

64	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 7H-indolizino[5,6,7-ij]isoquinoleina.

71	SOLICITANTE (ES)
	RHONE-POULENC, S.A

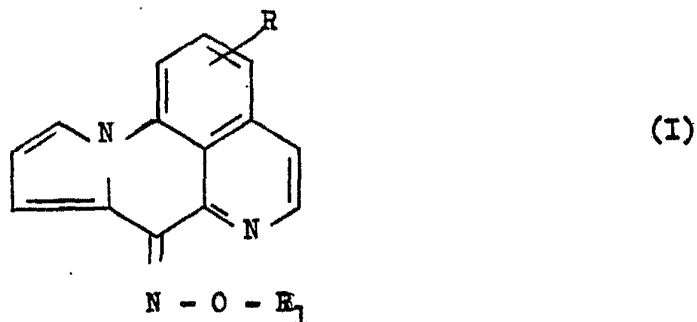
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	22, Avenue Montaigne, Paris 86, Francia.

72	INVENTOR (ES)
	DANIEL FARGE, YVES LE GOFF, MAYER NAUM MESSER, GILBERT POIGET.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. JAIME GOMEZ-ACEBO y MODET.

El presente invento se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados de 7H-indolizino [5,6,7-ij] isoquinoleina de fórmula general:



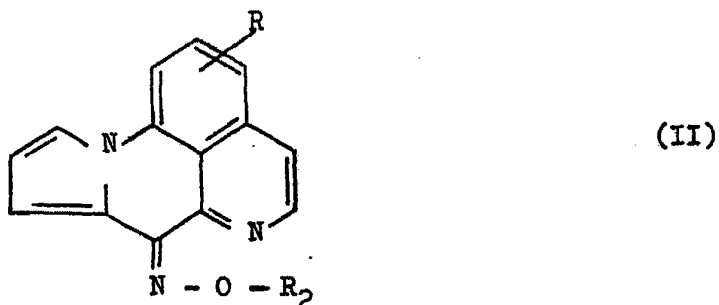
5.

En la fórmula general (I), R representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, con preferencia un átomo de cloro, o un radical alquilo oxilo cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono y R_1 representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono (sustituido por un radical alquilo oxilcarbonilo cuya parte alquilo contiene de 1 a 7 átomos de carbono, un radical fenilalquilo (cuya parte alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, es sustituida por un radical alquilo oxilcarbonilo cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

10.

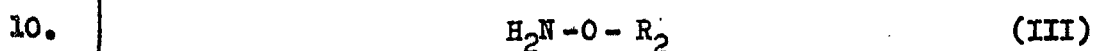
15.

Según el invento, los nuevos productos de fórmula general (I) pueden prepararse a partir de un ácido de fórmula general:

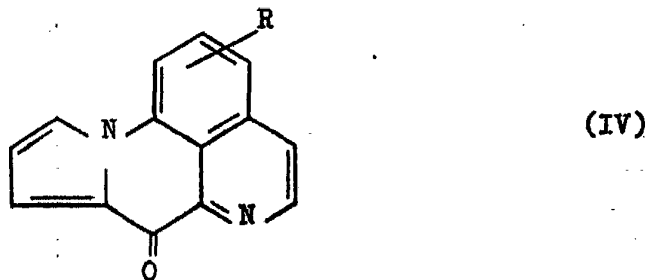


5. en la cual R se define como anteriormente y R₂ representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono sustituido por un radical carboxi, o un radical fenilalquilo cuya parte alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono es sustituida por un radical carboxi, por acción de un halogenuro de alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono sobre una sal alcalina o una sal de amonio del ácido.

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



en la cual R₂ se define como anteriormente, sobre una 7H-indolizino [5,6,7-ij] isoquinoleinona-7 de fórmula general:



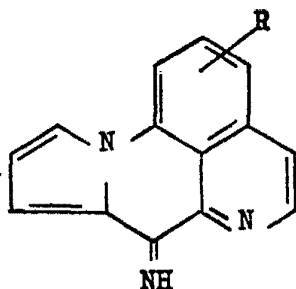
en la cual R se define como anteriormente.

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

20.

La 7H-indolizino[5,6,7-ij]isoquinoleinona-7

de fórmula general (IV) puede obtenerse por hidrólisis alcalina de una imina de fórmula general:



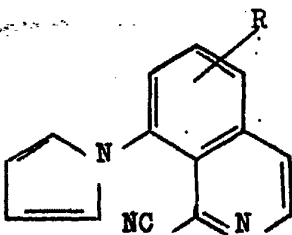
(V)

en la cual R se define como anteriormente.

5.

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

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



(VI)

10.

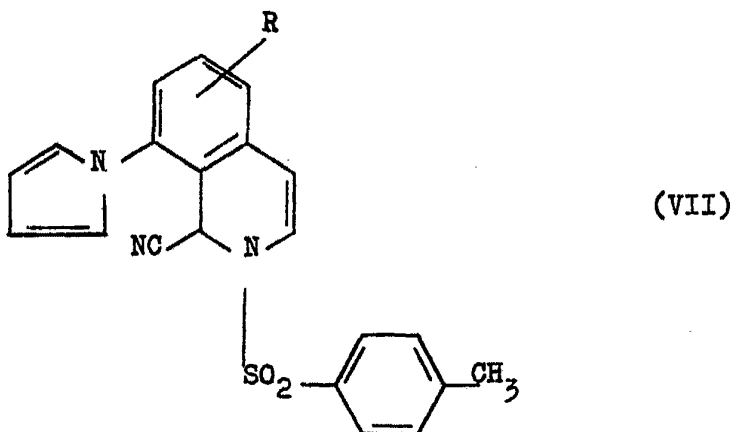
en la cual R se define como anteriormente.

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.

15.

El derivado de la isoquinoleína de fórmula

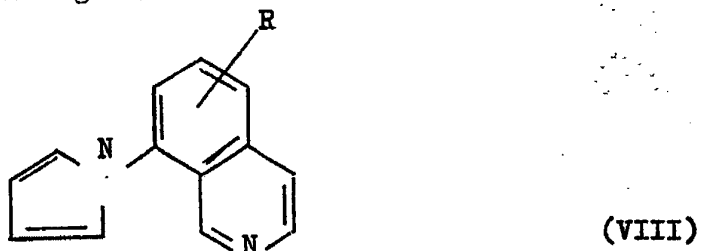
general (VI) puede obtenerse a partir de un producto de fórmula general:



en la cual R se define como anteriormente.

5. 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.

10. 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:

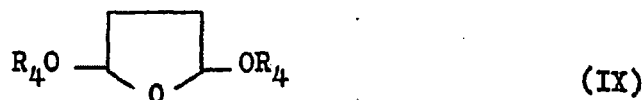


en la cual R se define como anteriormente.

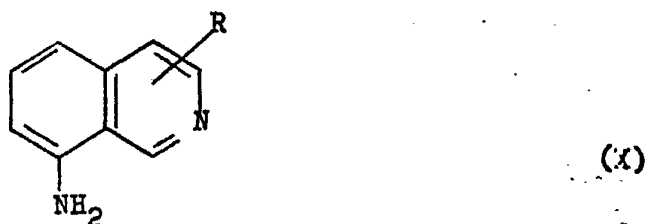
15. La reacción se efectúa generalmente en un disolvente hidroorgánico, tal como la mezcla de agua-cloruro de metileno, a una temperatura próxima a 0°C.

El derivado de la isoquinoleina de fórmula

general (VIII) puede obtenerse por acción de un derivado de tetrahidrofurano de fórmula general.



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



en la cual R se define como anteriormente.

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

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).

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

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

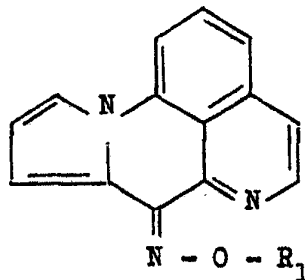
En el ratón infestado por *Schistosoma mansoni*, los productos se muestran activos a dosis comprendidas entre 250 y 1.000 mg/kg por día por vía oral y entre 125 y 250 mg/kg por vía sub-cutánea.

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

10. La actividad antihermíntica 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 μ g/ml.

15. De interés muy particular son los productos de fórmula general:



20. en la cual R_1 representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono sustituido por un radical alquilocarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 7 átomos de carbono, 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

25. A una suspensión de 14,7 g de carboximeto-

- xiimino-7 7H-indolizino[5,6,7-ij]isoquinoleina en 350 cm³ de etanol, se agregan 42,1 cm³ de una solución acuosa al 17,5% de hidróxido de tetraetilamonio. Se elimina el etanol por evaporación a 40°C bajo una presión reducida y se toma nuevamente el
5. concentrado de color pardo, aceitoso, por 200 cm³ de dimetilformamida. A la solución de color pardo agitada, se agrega 5,35 cm³ de yoduro de n-propilo y después se mantiene la mezcla a una temperatura próxima a los 20°C durante 3 días. Se agrega 1.600 cm³ de agua y se extrae el precipitado gomoso con un total de 1 litro de cloruro de metileno. La solución orgánica es lavada con
10. 2 veces 500 cm³ de agua, secada en sulfato de magnesio y luego tratada con negro decolorante. Tras filtración, se evapora el disolvente a presión reducida y se obtiene un residuo que pesa 16,8 g. Tras recristalización en 85 cm³ de acetato de etilo, se
15. obtiene 11,15 g de propoxicarbonilmetoxiimino 7 7H-indolizino[5,6,7-ij]isoquinoleina que funde a 122°C.

EJEMPLO 2

- A una suspensión de 14,7 g de carboximeto-
- xiimino-7 7H-indolizino[5,6,7-ij]isoquinoleina en 350 cm³ de
20. etanol, se agrega 42,1 cm³ de una solución acuosa al 17,5% de hidróxido de tetraetilamonio. Se elimina el etanol por evaporación a 40°C a presión reducida y se recupera el concentrado color pardo, aceitoso, por 200 cm³ de dimetilformamida. A la solución de color pardo, se agrega gota a gota y con agitación,
25. 8,3 g de bromo-1 pentano y después se mantiene a una temperatura próxima a los 20°C durante 16 horas. Se agrega entonces lentamente 700 cm³ de agua activando la cristalización. Tras 1 hora de agitación, se separan los cristales por filtración. Tras el secado, se obtiene 16,16 g de pentiloxicarbonilmetoxiimino-7
30. 7H-indolizino[5,6,7-ij]isoquinoleina que funde a 120°C. Tras

recristalización en acetonitrilo, el producto puro funde a 124°C.

EJEMPLO 3

5. Operando como en el ejemplo 2 pero a partir de 11 g de carboximetoxiimino-7 7H-indolizino/5,6,7-ij/isoquinoleina, 260 cm³ de etanol, 34,8 cm³ de solución acuosa al 17,5% (p/v) de hidróxido de tetraetilamonio y después 150 cm³ de dimetilformamida y 8,75 g de yodo-1-hexano, se obtiene 13,6 g de hexiloxicarbonilmetoxiimino-7 7H-indolizino/5,6,7-ij/isoquinoleina bruta. Tras recristalización en 136 cm³ de ciclohexano y tratamiento por negro decolorante, el producto puro funde a 100°C.

EJEMPLO 4

15. Operando como en el ejemplo 4 pero a partir de 11 g de carboximetoxiimino-7 7H-indolizino/5,6,7-ij/isoquinoleina en 260 cm³ de etanol y 34,8 cm³ de solución acuosa al 17,5% de hidróxido de tetraetilamonio y después 150 cm³ de dimetilformamida y 7,4 g de bromo-1 heptano, se obtiene, tras adición de 800 cm³ de agua, un aceite que se extrae con, en total, 2 litros de éter. Se lava la solución orgánica con, en total, 300 cm³ de agua destilada y después se seca en sulfato de sodio anhidro. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y se obtiene así 12,82 g de heptiloxicarbonilmetoxiimino-7 7H-indolizino/5,6,7-ij/isoquinoleina en forma de aceite rojo. Por cromatografía sobre una columna de silicagel y elución por una mezcla de cloruro de metileno y de ciclohexano (1 - 1 en volumen), se obtiene 9,67 g de producto que tiene el aspecto de una cera que cristaliza y funde a 98°C.

EJEMPLO 5

30. A una suspensión de 0,686 g de carboximetoxiimino-7 7H-indolizino/5,6,7-ij/isoquinoleina en 13,7 cm³ de

- metanol, se agrega 0,960 g de una solución metanólica al 40% de hidróxido de benciltrimetilamonio ("Triton B"). Se calienta hacia los 50°C para obtener una disolución completa y después se evapora el metanol a presión reducida. La sal de amonio cuaternario así obtenida se pone en suspensión en 12 cm³ de dimetilformamida. A esta suspensión se agrega 0,360 g de yoduro de etilo y después se calienta hacia 40°C para obtener una disolución completa. Se deja reposar a una temperatura próxima a los 20°C durante 16 horas. Se agrega 30 cm³ de agua, se extrae el éster formado con cloruro de metileno, se lavan los extractos orgánicos con agua y después se secan sobre sulfato de magnesio calcinado. Se evapora el disolvente a presión reducida y se toma de nuevo el aceite amarillo-pardo obtenido por 10 cm³ de agua. Los cristales amarillos de éster etílico son escurridos y después lavados abundantemente con agua. Tras el secado, se obtiene 0,580 g de etoxicarbonilmetoxiimino-7 7H-indolizino[5,6,7-ij]isoquinoleína que funde a 134°C.

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

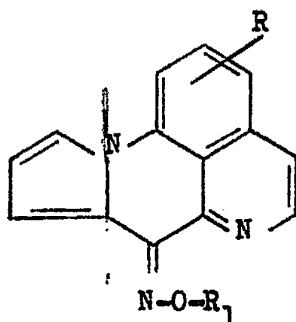
20. -(etoxicarbonilmetoxilimino-7 7H-indolizino[5,6,7-ij]isoquinoleína que funde a 134°C; -isopropiloxycarbonilmetoxilimino-7 7H-indolizino[5,6,7-ij]isoquinoleína que funde a 70°C; - cloro-3 etoxicarbonilmetoxiimino-7 7H-indolizino[5,6,7-ij]isoquinoleína que funde a 175°C; - t.butoxicarbonil-1 metil-1 etoxi)imino-7 7H-indolizino[5,6,7-ij]isoquinoleína que funde a 158°C; - (etoxicarbonil-1 propoxiimino)-7 7H-indolizino[5,6,7-ij]isoquinoleína que funde a 148°C; - (etoxicarbonil-1 etoxiimino)-7 7H-indolizino[5,6,7-ij]isoquinoleína que funde a 155°C; - (etoxicarbonil-1 fenil-2 etoxiimino)-7 7H-indolizino[5,6,7-ij]isoquinoleína que funde a 115°C; - (eto-

xicarbonil-1 butoxiimino)-7 7H-índolizino[5,6,7-1]isoquinoleína que funde a 110°C.; - (etoxicarbonil-1 metil- etoxiimino)-7 7H-índolizino[5,6,7-1]isoquinoleína que funde a 154°C.

5. 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.

REIVINDICACIONES

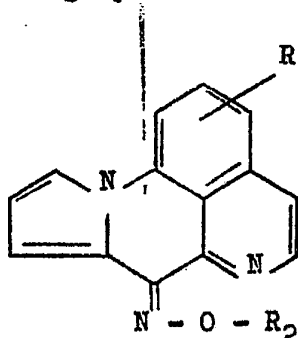
1a.- Procedimiento de preparaci3n de nuevos derivados de 7H-indolizino[5,6,7-i]isoquinoleina, de f3rmula general:



10.

en la cual R represente un 3tomo de hidr3geno 3 de hal3geno 3 un radical alquilo cuyo parte alquilo contiene 1 a 4 3tomos de carbono, y R₁ representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 3tomos de carbono (sustituido por un radical alquilo carbonilo cuyo parte alquilo contiene 1 a 7 3tomos de carbono), un radical fenilalquilo (cuyo parte alquilo que contiene 1 a 4 3tomos de carbono es sustituido por un radical alquilo carbonilo cuyo parte alquilo contiene 1 a 4 3tomos de carbono), caracterizado porque se transforma el grupo carboxi de un 3cido de f3rmula general:

15.



en la cual definiendose R como anteriormente, R₂ representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 3tomos de carbono sustituido por un radical carboxi 3 un radical fenilalquilo cuyo parte alqui

lo que contiene 1 a 4 átomos de carbono es sustituida por un radical carboxi, en un grupo alquiloxicarbonilo por acción de un halogenuro de alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono sobre una sal alcalina o una sal de amonio del ácido.

5.

2a.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados 7H-indolizino[5,6,7-i]esquinoleina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 30 JUL. 1976

RHONE-POULENC, S.A.

D. GOMEZ ACEBO Y ROBEI
c.p. Firmados L. Gasta Fernández