

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

462933 (10) A1

(11) NUMERO	462933
(22) FECHA DE PRESENTACION	-5 OCT. 1977

(19) ES (21)

4.1. 1977

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
76 18232	16 de junio de 1976	FRANCIA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D / A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA NITRO-10
OXO-7 7H-INDOLIZINO [7,6,5-de] ISOQUINOLEINA.

(71) SOLICITANTE (S)

RHONE-POULENC INDUSTRIES

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

22 Avenue Montaigne, PARIS 8ème, Francia.

(72) INVENTOR (ES)

Daniel FARGE, Yves LE GOFF, Gilbert POIGET.

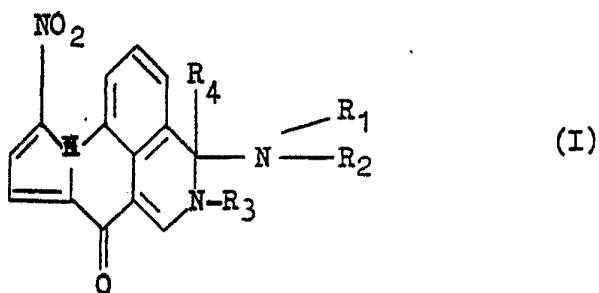
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

GOMEZ-ACEBO

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados de la nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleína de fórmula general:

5



10

eventualmente sus sales, su preparación, y las composiciones que los contienen.

En la fórmula general (I), los símbolos R_1 y R_4 forman en conjunto una unión de valencia y los símbolos R_2 y R_3 forman en conjunto un radical de fórmula general:

15



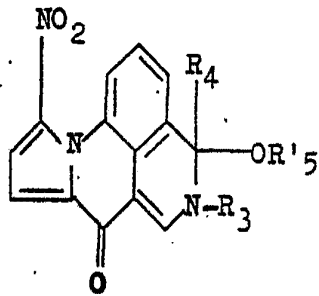
20

en la que el radical $-OR_5$, que representa un radical alquilo-xilo, cuya porción alquilo puede contener 1 a 4 átomos de carbono está ligado al átomo de carbono situado en posición 9 del átomo de nitrógeno que lleva R_3 .

25

Según la invención, los productos de fórmula general (I) en la que los símbolos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se definen como anteriormente pueden obtenerse por ciclación en medio ácido de un producto de fórmula general (I) en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, R_2 representa un radical metilo sustituido por un radical dialquilo-ximetilo y R_3 y R_4 representan un enlace de valencia, es decir a partir del producto de fórmula general:

5



(VI)

10

en la que R₃ y R₄ se definen como anteriormente y R'₅ representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente un radical etilo, seguida del aislamiento del producto obtenido.

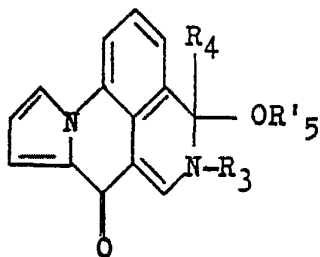
15

Generalmente se opera a una temperatura comprendida entre 20 y 100°C, eventualmente en un disolvente orgánico tal como piridina o dimetilformamida. El aislamiento se efectúa ventajosamente por precipitación en agua a una temperatura próxima de 0°C.

20

El derivado de la nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina de fórmula general (VI), en la que R₃, R₄ y R'₅ se definen como anteriormente, puede obtenerse por nitración de la oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina correspondiente, de fórmula general:

25



(VII)

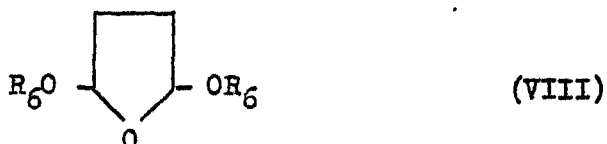
en la que R₃, R₄ y R'₅ se definen como anteriormente.

30

La reacción se efectúa generalmente a una temperatura comprendida entre 0 y 10°C utilizando como agente de nitración un ácido nítrico que titula al menos el 50 % en peso.

El derivado de la oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina de fórmula general (VII) puede prepararse por acción de un derivado del tetrahydrofurano de fórmula general:

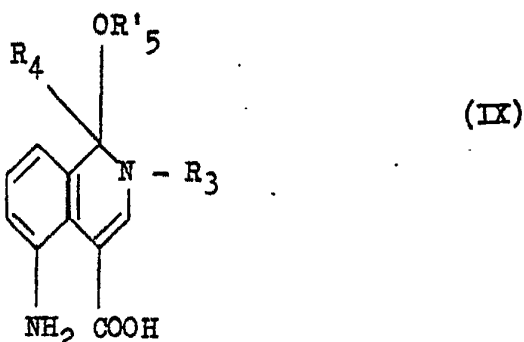
5



10

en la que R₆ representa un radical metilo o etilo, sobre un derivado de la amino-5 carboxi-4 isoquinoleina de fórmula general:

15



en la que R₃, R₄ y R'₅ se definen como anteriormente.

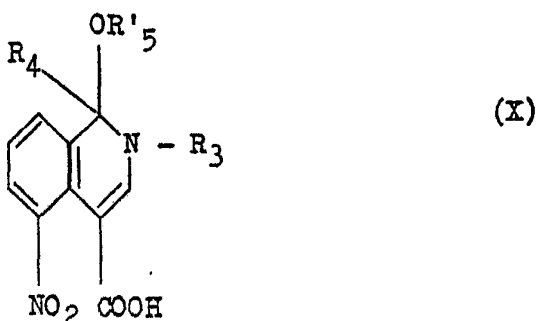
20

La reacción se efectúa generalmente en un disolvente orgánico tal como ácido acético, a una temperatura comprendida entre 90 y 100°C.

25

El derivado de la amino-5 carboxi-4 isoquinoleina de fórmula general (IX) puede prepararse por reducción de un derivado de la nitro-5 carboxi-4 isoquinoleina de fórmula general:

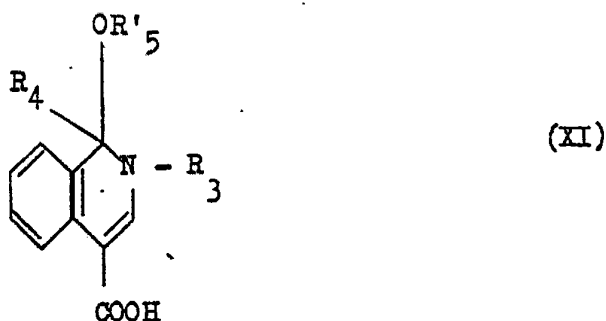
30



en la que R_3 , R_4 y R'_5 se definen como anteriormente.

Es particularmente ventajoso utilizar borohidruro de sodio en presencia de paladio. Generalmente se opera bajo atmósfera de nitrógeno, a una temperatura comprendida entre 20 y 30°C, en una mezcla hidroalcohólica tal como una mezcla agua-metanol.

El derivado de la nitro-5 carboxi-4 isoquinoleina de fórmula general (X) puede prepararse por nitración de un derivado de la carboxi-4 isoquinoleina de fórmula general:



en la que R_3 , R_4 y R'_5 se definen como anteriormente.

Ventajosamente se utiliza como agente de nitración el nitrato de potasio en el ácido sulfúrico concentrado, y se opera a una temperatura comprendida entre 0 y 25°C.

El derivado de la carboxi-4 isoquinoleina de fórmula general (XI) puede prepararse por acción de un alcohol de fórmula general:



en la que R'_5 se define como anteriormente, en presencia de una base alcalina tal como la potasa o la sosa, sobre la cloro-1 etoxicarbonil-4 isoquinoleina. La reacción se efectúa ventajosamente a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

La cloro-1 etoxicarbonil-4 isoquinoleina puede prepararse según el método descrito por M.D.NAIR y P.A.MALIK, In-

dian J. Chem. 10, 341 (1.972).

Los nuevos productos según la presente invención pueden eventualmente ser purificados por métodos físicos tales como la cristalización o la cromatografía.

5 Los nuevos productos según la invención pueden eventualmente ser transformados en sales de adición con los ácidos. Las sales de adición pueden obtenerse por acción de los productos sobre ácidos, en disolventes apropiados; como disolventes orgánicos se utilizan por ejemplo alcoholes, cetonas, 10 éteres o disolventes clorados. La sal formada precipita después de la concentración eventual de su solución y se separa por filtración o decantación.

Los nuevos productos de fórmula general (I), y eventualmente sus sales, son particularmente activos, como antimicrobianos y antifúngicos. Además son muy poco tóxicos. 15

La toxicidad aguda de estos productos ha sido estudiada principalmente en el ratón, está comprendida entre 750 mg/kg y una dosis superior a 1.000 mg/kg por vía oral.

Manifiestan una actividad in vitro en los gérmenes Gram-positivos. Se han mostrado activos a concentraciones 20 comprendidas entre 0,008 y 2 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sobre Staphilococcus aureus 209 P. La mayoría de ellos manifiestan igualmente una actividad in vitro sobre los gérmenes Gram-negativos. Se han mostrado activos a dosis comprendidas entre 0,06 y 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ 25 sobre Escherichia Coli cepa Monod, a dosis comprendidas entre 0,25 y 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sobre Proteus vulgaris y a dosis comprendidas entre 2 y 60 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sobre Pseudomonas aeruginosa.

Como antifúngicos, se han mostrado activos en particular a dosis comprendidas entre 1 y 125 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sobre Saccharomyces pastorianus. 30

Los ejemplos siguientes dados a título no limitativo ponen de manifiesto la forma como la invención puede ser puesta en práctica.

EJEMPLO 1

5 Se hace disolver, bajo agitación, a ebullición 3,68 g de oxo-7 (dimetoxi-2,2 etilamino)-4 nitro-10 -7H indolizino [7, 6,5-de]-7H-isoquinoleina en 74 cm³ de ácido acético.

Se añaden de un golpe, a la solución así obtenida, 7,4 cm³ de ácido clorhídrico concentrado y después se mantiene todavía a reflujo durante 5 minutos. Se enfría la solución amarillo-pardo hasta la temperatura de 20°C aproximadamente y después se evaporan los disolventes a presión reducida (20 mm de mercurio) a 25°C.

15 Se recoge el residuo cristalizado anaranjado con 50 cm³ de agua y después se le escurre y se le lava con 3 veces 5 cm³ de agua. Después del secado se obtienen 3,26 g de clorhidrato de metoxi-6 nitro-12 oxo-9 dihidro-5,6 7H-imidazo [2,1-a] indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina que funde descomponiéndose hacia 255-260°C.

20 Este producto es puesto en suspensión en una mezcla de 16 cm³ de piridina y 80 cm³ de agua. Se mantiene en contacto durante 30 minutos, después se escurren los cristales rojos, se les lava con 5 veces 5 cm³ de agua y después se les seca a presión reducida (1 mm de mercurio). Se obtienen así 2,95 g de metoxi-6 nitro-12 oxo-9 dihidro-5,6 7H-imidazo [2,1-a] indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina bruta.

25 El producto purificado por recristalización en piridina funde a 250°C.

30 La oxo-7 (dimetoxi-2,2 etilamino)-4 nitro-10 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina puede ser preparada de la

manera siguiente:

Se agita, a 60°C, una solución de 7 g de etoxi-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina en 50 cm³ de dimetoxi-2,2 etilamina. Rápidamente aparecen cristales rojos. Después de 30 minutos de agitación se vierte la suspensión rojo-sombra obtenida en 250 cm³ de agua helada.

Se escurre el precipitado cristalino rojo oscuro y después se le lava con 3 veces 10 cm³ de agua. Después del secado a presión reducida (0,1 mm de mercurio) a 60°C se obtienen 6,1 g de (dimetoxi-2,2 etilamino)-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina bruta.

Tras recristalización en dimetilformamida el producto puro funde, descomponiéndose, a 238°C.

El etoxi-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina puede prepararse de la siguiente manera:

A una suspensión agitada y mantenida entre 5 y 10°C de 30 g de etoxi-4 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina en 134 cm³ de ácido nítrico al 50 % aproximadamente en peso (densidad 1,33) se añaden, gota a gota, 150,4 cm³ de una mezcla a volúmenes iguales de ácido nítrico (densidad 1,33) y de ácido nítrico al 97 % aproximadamente en peso (densidad 1,52).

La adición dura 15 minutos.

Se agita todavía durante 15 minutos dejando a la vez la solución roja volver a la temperatura ambiente.

Se vierte esta solución en 1,7 litros de agua y después se escurre el sólido anaranjado que ha precipitado. Se le lava con 5 veces 50 cm³ de agua y después se le seca a presión reducida (1 mm de mercurio) a 50°C.

Se obtienen así 31 g de etoxi-4 nitro-10 oxo-7 7H-in

dolizino [7,6,5-de] isoquinoleina bruta. Después de la recristalización en acetonitrilo el producto puro funde a 192°C.

La etoxi-4 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina puede ser preparada de la manera siguiente:

5 Se mantiene bajo agitación, durante 35 mn, una solución de 50,8 g de amino-5 carboxi-4 etoxi-1 isoquinoleina y de 32 cm³ de dimetoxi-2,5 tetrahidrofurano en 250 cm³ de ácido acético a una temperatura comprendida entre 90 y 95°C.

10 Se refrigera esta solución hasta 20°C aproximadamente y a continuación se la vierte en 1250 cm³ de agua. Se escurren los cristales amarillos que han precipitado y a continuación se les lava con 5 veces 50 cm³ de agua. Tras secado bajo presión reducida (1 mm de mercurio) a 20°C se obtienen 52,7 g de etoxi-4 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina bruta.

15 Tras recristalización en etanol el producto puro funde a 188°C.

La amino-5 carboxi-4 etoxi-1 isoquinoleina puede ser preparada de la manera siguiente:

20 A una solución agitada y mantenida bajo atmósfera de nitrógeno de 20,2 g de borohidruro sódico en 700 cm³ de agua, se añaden 4,03 g de paladio depositado sobre carbono. En la suspensión obtenida se agrega, gota a gota, en 30 mn, una solución de 69,77 g de carboxi-4 etoxi-1 nitro-5 isoquinoleina en 700 cm³ de metanol y 293 cm³ de sosa normal.

25 Se filtra a continuación el catalizador y después se evapora el metanol bajo presión reducida (25 mm de mercurio) a 40°C. Al concentrado se agregan, de una sola vez, 42 cm³ de ácido acético.

30 Se escurre el precipitado sólido, voluminoso, que se ha formado y a continuación se le lava con 2 veces 50 cm³ de

agua.

Tras secado se obtienen 50,8 g de amino-5 carboxi-4 etoxi-1 isoquinoleina que funde a 159-165°C.

5 La carboxi-4 etoxi-1 nitro-5 isoquinoleina puede ser preparada de la forma siguiente:

A una solución agitada y refrigerada con agua helada de 69,5 g de carboxi-4 etoxi-1 isoquinoleina en 420 cm³ de ácido sulfúrico de densidad 1,83 se añade gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C, una solución de 34,9 g de nitrato potásico en 280 cm³ de ácido sulfúrico de densidad 1,83.

15 Se mantienen los reactivos en contacto durante 16 h a una temperatura próxima a 20°C y a continuación se vierte la solución reaccional sobre 7 kg de hielo picado. Se escurren los cristales amarillos, finos, que han precipitado y después se les lava con agua hasta obtención de un filtrado neutro.

Después del secado, se obtienen 84,5 g de carboxi-4 etoxi-1 nitro-5 isoquinoleina bruta.

20 El producto purificado por recristalización en etanol acuoso al 90 % funde a 238°C.

La etoxi-1 carboxi-4 isoquinoleina puede prepararse de la siguiente manera:

25 Se lleva a ebullición bajo agitación, durante 6 horas, una suspensión de 76,9 g de cloro-1 etoxicarbonil-4 isoquinoleina en una solución de 97,3 g de potasa en 769 cm³ de etanol. Después del enfriamiento se evapora el etanol a presión reducida (20 mm de mercurio) a 25°C y después se recoge el residuo sólido con 1 litro de agua. La solución obtenida es filtrada para eliminar un ligero insoluble y después es acidificada por adición de 60 cm³ de ácido clorhídrico concentra-

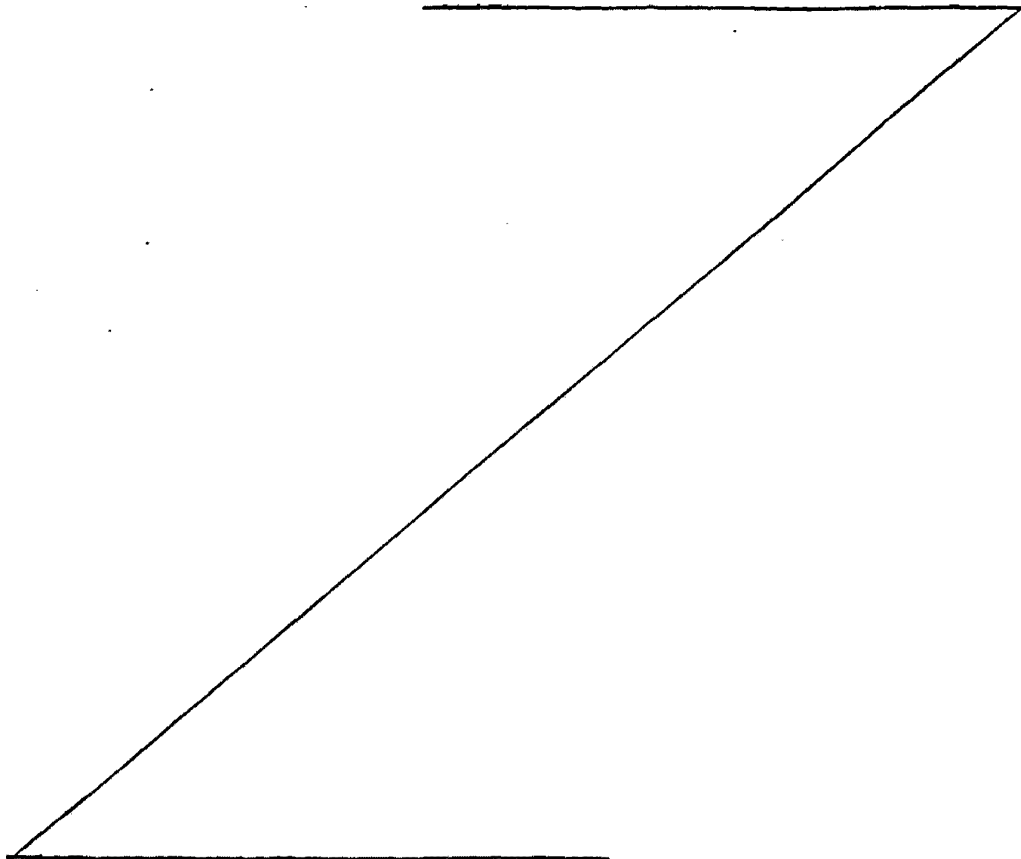
30

do.

5 Se escurre el precipitado cristalino blanco, se le lava con 3 veces 100 cm³ de agua y después se le seca a presión reducida (1 mm de mercurio) a 25°C. Se obtienen así 65,7 g de etoxi-1 carboxi-4 isoquinoleina que funde a 222°C y después 235°C tras resolidificación.

La cloro-1 etoxicarbonil-4 isoquinoleina puede prepararse según el método descrito por M.D. NAIR y P.A. MALIK, Indian J. Chem., 10, 341 (1.972).

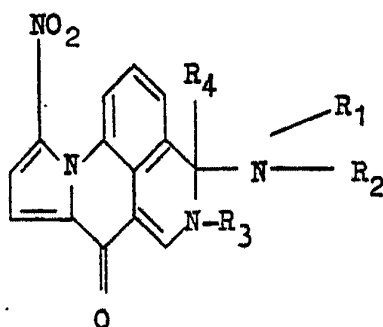
10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de la nitro-10 oxo-7 TH-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina, de fórmula general:

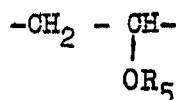
5



10

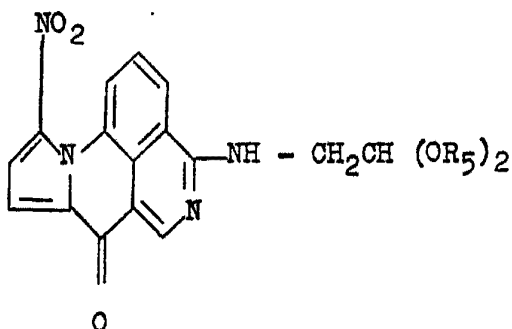
en la que R₁ y R₄ forman en conjunto un enlace de valencia y R₂ y R₃ forman en conjunto un radical de fórmula general:

15



en la que el radical -OR₅, que representa un radical alquiloxi lo, cuya porción alquilo puede contener 1 a 4 átomos de carbono es sustituido en el átomo de carbono situado en posición α del átomo de nitrógeno que lleva R₃, así como sus sales de adición con los ácidos, cuando existan, caracterizado porque se cicla en medio ácido un producto de fórmula general:

25



30

