



228926

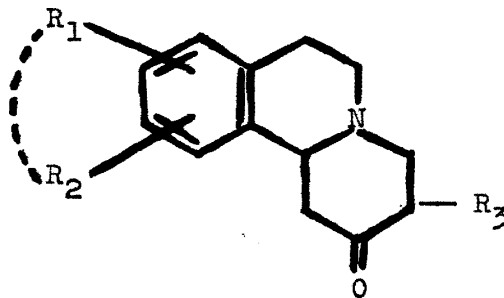
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-OXO-BENZO-QUINO-
LIZINAS SUBSTITUIDAS", a favor de F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie.
Société Anonyme, de nacionalidad suiza, domiciliada en BASI-
LEA, (Suiza), Grenzacherstrasse, 124.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento
para la preparación de 2-oxo-benzo-quinolizinas substituídas
que responden a la fórmula general



en la cual R_1 y R_2 representan hidrógeno, grupos hidroxilo o



228926

radicales alcoxi o, juntamente, un radical
alcoilendioxi, y

R₃

representa radicales alcoílo, alcenilo o
aralcoílo que pueden contener oxígeno en
forma de agrupación funcional éter, y/o el
núcleo isocíclico puede estar parcialmente
hidrogenado,

5.

y de sales de estos compuestos.

10.

El procedimiento según la presente invención consiste
en hacer reaccionar, según Mannich, una 1-carbalcoximetil-
-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína en la que el núcleo isocí-
clico puede estar parcialmente hidrogenado y puede llevar
agrupaciones hidroxilo o alcoxi, eventualmente unidos entre sí,
con formaldehído o un compuesto que cede formaldehído y un

15.

ácido malónico substituído en el que el substituyente es un
radical alcoílo, alcenilo o aralcoílo que puede contener oxí-
geno en forma de una agrupación funcional éter o con el éster
dimetílico de un tal ácido malónico substituído, en esterifi-
car las agrupaciones carboxilo libres eventualmente presentes

20.

en el producto de condensación resultante, en someter el és-
ter tricarbóxico resultante a una condensación de Dieckmann
con ayuda de un agente de condensación alcalino y en saponi-
ficar y descarboxilar el éster cetodicarbóxico tricíclico
resultante.

25.

Las 1-carbalcoximetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleí-
nas de partida en las que el núcleo isocíclico puede estar
parcialmente hidrogenado y puede llevar radicales hidroxilo o
alcoxi, eventualmente unidos entre sí, pueden ser obtenidas
por procedimientos conocidos (por ejemplo según J. Chem. Soc.

30.

London 1951, página 3472, y 1953, página 2465) por reacción



228926²

entre las etilaminas beta-substituídas correspondientes con un cloruro de semi-éster malónico, ciclación de las amidas de semi-éster resultantes e hidrogenación catalítica subsiguiente.

5. Como compuesto malónico de partida, se utiliza un ácido malónico mono-substituído o su éster dimetílico. El substituyente del ácido malónico substituído o de su éster dimetílico puede ser un radical alcoílo, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, n-exilo, etc., un radical alcoxi-alcoílo, por ejemplo metoxibutilo, furfurilo, etc., un radical alcenilo, por ejemplo alilo o un radical aralcoílo, por ejemplo bencilo.
- 10.

- En la primera fase reaccional se puede hacer reaccionar la hidroisoquinoleína substituída con formaldehído y un ácido malónico mono-substituído libre. Conviene dejar reaccionar los componentes de reacción en solución acuosa a la temperatura ambiente durante un tiempo bastante largo. El producto de condensación que se separa en forma cristalina y constituye un ácido isoquinoleinilmetil-malónico libre no es estable y tiene, por consiguiente, que ser transformado en un éster tricarboxílico por esterificación. Conviene efectuar esta reacción de esterificación haciendo reaccionar el ácido isoquinoleinilmetil-malónico libre con diazometano en solución etérea o con un sulfato dialcoílico en presencia de un carbonato alcalino, por ejemplo con sulfato dimetílico en solución acuosa de carbonato de sodio.
- 15.
- 20.
- 25.

- También se puede obtener directamente el mismo éster tricarboxílico utilizando para la condensación de Mannich, en lugar del ácido malónico substituído libre, el éster dimetílico correspondiente. En este caso, conviene calentar conjun-
- 30.

228926



tamente los compuestos de reacción en el seno de un disolvente inerte, por ejemplo de un alcohol inferior tal como el metanol.

5. Los ésteres tricarbónicos resultantes son sometidos a la ciclación según Dieckmann con ayuda de un agente de condensación alcalino. Como agentes de condensación alcalinos se puede utilizar, por ejemplo, alcoholatos alcalinos. Conviene efectuar la ciclación en el seno de un disolvente inerte, por ejemplo de benceno o de tolueno, por calentamiento.
10. Los compuestos de quinolizina resultantes, los cuales llevan grupos carboxilo esterificados en posiciones 1 y 3, son saponificados y descarboxilados luego, ventajosamente por calentamiento con ácidos minerales diluïdos, por ejemplo con ácido clorhídrico. La hidrólisis con eliminación de los grupos éster y la descarboxilación tienen lugar simultáneamente.
15. A partir de las soluciones ácidas obtenidas, se puede separar las bases libres por adición de un álcali.
20. Los compuestos obtenidos, correspondientes a la fórmula indicada anteriormente, los cuales pueden estar parcialmente hidrogenados en el núcleo isocíclico, son sustancias cristalinas poco solubles en agua. Forman sales solubles en agua con los ácidos inorgánicos y orgánicos usuales, por ejemplo con los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, tartárico, acético, cítrico, etc. Las bases libres así como sus sales ejercen un efecto hipotensivo sobre la tensión arterial y poseen una acción sedante analgésica y antipirética, y pueden, por consiguiente, ser utilizados como medicamentos o como productos intermedios para la síntesis de medicamentos.
25. Los siguientes ejemplos están dados a título puramente ilustrativo para mostrar como se puede realizar el proce-
- 30.



dimiento según la presente invención.

228926

E J E M P L O 1.

5. Se calienta 280 partes en peso de 1-carbetoximetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, 35 partes en peso de paraformaldehído y 150 partes en peso de éster dimetílico del ácido mono-metil-malónico, en 1000 partes en volumen de metanol, bajo reflujo durante 24 horas. La 1-carbetoximetil-2-(2',2'-dicarbometoxi-n-propil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína cristaliza durante el enfriamiento y
10. funde a 89-91°C, después de disolución y reprecipitación en una mezcla de metanol y agua.
15. Se disuelve 28 partes en peso de sodio en 500 partes en volumen de metanol y luego se concentra la solución a sequedad. Se añade al residuo 3500 partes en volumen de tolueno y 440 partes en peso de 1-carbetoximetil-2-(2',2'-dicarbometoxi-n-propil)-6,7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, punto de fusión 89-91°C, y se calienta la mezcla agitándola. Se elimina continuamente, por destilación, el alcohol formado en la condensación. Se interrumpe la destilación tan pronto
20. como se alcanza el punto de ebullición del tolueno. Se calienta la mezcla bajo reflujo durante 2 horas y después se la concentra a sequedad. Se disuelve el residuo en 6000 partes en volumen de ácido clorhídrico 3N y se calienta la solución durante 16 horas a una temperatura de baño de 120°C para provocar la saponificación y la descarboxilación. Después del
25. enfriamiento se añade amoníaco a la mezcla reaccional para volverla alcalina y se disuelve y reprecipita en una mezcla de metanol y agua la 2-oxo-3-metil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7--hexahidrobenzo[a]quinolizina que se ha precipitado. Punto de
30. fusión: 138-140°C. Punto de fusión del hidrocloruro: 204-205°C.



E J E M P L O 2.

228926

5. Se suspende 280 partes en peso de 1-carbetoximetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, 35 partes en peso de paraformaldehído y 160 partes en peso de éster dimetílico del ácido mono-etil-malónico en 1000 partes en volumen de metanol y se calienta la suspensión bajo reflujo durante 24 horas. La 1-carbetoximetil-2-(2',2'-dicarbometoxi-n-butyl)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, que se precipita durante el enfriamiento, funde a 118-120°C, después de disolución y reprecipitación en metanol.

10. Se disuelve 28 partes en peso de sodio en 650 partes en volumen de etanol absoluto, se concentra a sequedad la solución y se añade al residuo 3600 partes en volumen de tolueno y 451 partes en peso de 1-carbetoxi-metil-2-(2',2'-dicarbometoxi-n-butyl)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína. Para eliminar el alcohol formado, se calienta la mezcla reaccional hasta que su punto de ebullición haya alcanzado al del tolueno. Luego se calienta la mezcla bajo reflujo durante 2 horas y se la concentra a sequedad. Se disuelve el residuo en 20. 5200 partes en volumen de ácido clorhídrico 3N y se calienta la solución durante 14 horas a una temperatura de baño de 120°C para provocar la saponificación y la descarboxilación. Después de enfriamiento se lava con éter, se decolora con ayuda de carbón activo, se alcaliniza y se recoge en éter. La 25. 2-oxo-3-etil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-benzo[a]quinolizina funde a 110-112°C, después de disolución y reprecipitación en éter di-n-butílico. Punto de fusión del hidrocloreuro: 198-200°C. Punto de fusión del hidrobromuro: 218°C.

E J E M P L O 3.

30. Se disuelve 279 partes en peso de 1-carbetoxi-metil-



228926

5. -6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína y 145 partes en peso de ácido mono-etil-malónico en 600 partes en volumen de agua. Se añade a la solución 110 partes en peso de una solución acuosa de formaldehído al 30% y se deja reposar la mezcla durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se separa por filtración la 1-carbetoximetil-2-(2',2'-dicarboxi-n-butil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína que se ha cristalizado, se la lava con poca agua helada y se la seca sobre pentóxido de fósforo en un desecador al vacío. El producto
10. obtenido funde a 66-68°C con descomposición.

15. Se suspende 425 partes en peso de 1-carbetoximetil-2-(2',2'-dicarboxi-n-butil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína en 5000 partes en volumen de éter y se añade a la suspensión 8000 partes en volumen de una solución etérea de diazometano preparada a partir de 350 partes en peso de nitrosometilurea. Cuando ha terminado la adición, se agita la mezcla durante 15 minutos, luego se la filtra y se concentra a sequedad el filtrado. Se recoge el residuo en metanol para obtener la 1-carbetoximetil-2-(2',2'-dicarbometoxi-n-butil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína cristalizada
20. que funde a 118-120°C y que puede ser puesta en reacción de la manera descrita en el ejemplo 2.

E J E M P L O 4.

25. Se disuelve 425 partes en peso de 1-carbetoxi-metil-2-(2',2'-dicarboxi-n-butil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (obtenida según el ejemplo 3) en 2000 partes en volumen de acetona y se añade a la solución 420 partes en peso de carbonato de potasio anhidro. Después se añade gota a gota 260 partes en peso de sulfato dimetílico, lo que provoca
30. un aumento de la temperatura de la mezcla de unos 10°C. Des-



228926

pués de filtrar se lava con acetona, se concentra las soluciones acetoadas reunidas y se cristaliza el residuo a partir de metanol. La 1-carbetoimetil-2-(2',2'-dicarbometoxi-n-butyl)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína así obtenida funde a 118-120°C. Se puede poner en reacción este producto, de la manera descrita en el ejemplo 2.

5.

E J E M P L O 5.

Se suspende 270 partes en peso de 1-carbometoximetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (punto de fusión 84-86°C), 35 partes en peso de paraformaldehido y 160 partes en peso de éster dimetilico del ácido mono-etil-malónico en 1000 partes en volumen de metanol y se calienta la suspensión bajo reflujo durante 24 horas. La 1-carbometoximetil-2-(2',2'-dicarbometoxi-n-butyl)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, que cristaliza durante el enfriamiento, funde a 125-126°C, después de disolución y reprecipitación en una mezcla de metanol y agua. Se puede transformar este triéster, de la manera descrita en el ejemplo 2, en 2-oxo-3-etil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-benzo[a]quinolizina.

10.

15.

20.

E J E M P L O 6.

Se disuelve 280 partes en peso de 1-carbetoimetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína y 160 partes en peso de ácido mono-isopropil-malónico en 600 partes en volumen de agua, se añade a la solución 110 partes en volumen de una solución acuosa de formaldehido al 30% y se deja reposar la mezcla durante 48 horas a la temperatura ambiente. La 1-carbetoimetil-2-(2',2'-dicarboxi-3'-metil-n-butyl)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, que cristaliza a partir de la mezcla, funde a 89°C con descomposición, después de disolución y reprecipitación en una mezcla de dioxano y éter.

25.

30.

228926

•2



El triéster correspondiente, preparado de la manera descrita en el ejemplo 3, funde a 64-65°C, después de disolución y reprecipitación en una mezcla de acetato de etilo y de éter de petróleo, y proporciona cuando se lo somete a una condensación de Dieckmann, a la saponificación y a la descarboxilación de la manera descrita en el ejemplo 2, la 2-oxo-3-isopropil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-benzo[a]quinolizina que funde a 123-124°C. Punto de fusión del hidrobromuro: 222-223°C.

5.

10. E J E M P L O 7.

Se calienta bajo reflujo, durante 24 horas, 280 partes en peso de 1-carbetoimetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, 175 partes en peso de éster dimetílico del ácido mono-alil-malónico y 33 partes en peso de paraformaldehído en el seno de 1000 partes en volumen de metanol. La 1-carbometoximetil-2-(2',2'-dicarbometoxi-n-penteno-(4')-il)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (durante el calentamiento en el seno de metanol se ha producido una transesterificación), que cristaliza durante el enfriamiento, funde a 93-95°C y proporciona, cuando es sometida a una condensación de Dieckmann, a la saponificación y a la descarboxilación de la manera descrita en el ejemplo 1, la 2-oxo-3-alil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-benzo[a]quinolizina que funde a 116-117°C. Punto de fusión del hidrobromuro: 204-205°C.

15.

20.

25. E J E M P L O 8.

Se calienta bajo reflujo 280 partes en peso de 1-carbetoimetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleína, 35 partes en peso de paraformaldehído y 180 partes en peso de éster dimetílico del ácido mono-n-butílico en el seno de 1000 partes en volumen de metanol. Se extrae las partes básicas de

30.

228926 · 2



la mezcla reaccional con ayuda de ácido clorhídrico 3N. Añadiendo amoníaco al extracto ácido y recogiendo en cloroformo, se obtiene la 1-carbetoximetil-2-(2',2'-dicarbometoxi-n-hexil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína cristalizada que funde a 79-81°C, después de disolución y reprecipitación en una mezcla de metanol y agua. El producto obtenido puede ser puesto en reacción de la manera descrita en el ejemplo 9.

5.

E J E M P L O 9.

Por reacción entre 280 partes en peso de 1-carbetoximetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, 175 partes en peso de ácido mono-n-butílico y 220 partes en volumen de una solución acuosa de formaldehído al 30%, según las indicaciones del ejemplo 3, y precipitación del producto de condensación con ayuda de cloruro de metileno, se obtiene la

10.

1-carbetoximetil-2-(2',2'-dicarboxi-n-hexil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína que proporciona, cuando se la esterifica con ayuda de una solución etérea de diazometano, según las indicaciones del ejemplo 3, la 1-carbetoximetil-2-(2',2'-dicarbometoxi-n-hexil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína que funde a 79-81°C. A partir de este compuesto, que ya ha sido descrito en el ejemplo 8, se obtiene, por condensación de Dieckmann, saponificación y descarboxilación según las indicaciones del ejemplo 1, la 2-oxo-3-n-butil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidrobenczoquinolizina

15.

20.

que funde a 112-114°C, después de disolución y reprecipitación en n-butanol. Punto de fusión del hidrocloreuro: 188-189°C.

25.

E J E M P L O 10.

Se calienta bajo reflujo, durante 24 horas, 280 partes en peso de 1-carbetoximetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, 35 partes en peso de paraformaldehído y 220

30.



228926

5. partes en peso de éster dimetílico del ácido mono-bencil-malónico en el seno de 1000 partes en volumen de metanol. Se disuelve el residuo obtenido por concentración a sequedad de la mezcla reaccional, en ácido clorhídrico, y se lava la solución acuosa con éter. Después de adición de amoníaco a la solución acuosa, se recoge en éter las bases que se han separado y, después de concentración del extracto, se cristaliza el residuo a partir de una mezcla de éter y de éter de petróleo. La
10. 1-carbetoximetil-2-(2',2'-dicarbometoxi-3'-fenil-n-propil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína así obtenida funde a 97-98°C y proporciona, cuando se la somete a una condensación de Dieckmann, a la saponificación y a la descarboxilación según las indicaciones del ejemplo 1, la 2-oxo-3-bencil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidrobenzo[a]quinolizina que funde a 139-141°C, después de disolución y reprecipitación en una mezcla de metanol y agua. Punto de fusión del hidrocloreuro: 165-167°C.
- 15.

E J E M P L O 11.

20. Se calienta bajo reflujo, durante 15 horas, 209 partes en peso de 1-carbometoximetil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinoleína (obtenida a partir de la ciclohexeno-(1)-il-etilamida del semi-éster malónico, según un procedimiento conocido; punto de ebullición: 105-110°C/0.1 mm), 150 partes en peso de éster dimetílico del ácido mono-etil-malónico y 35 partes en
25. peso de paraformaldehído en el seno de 2000 partes en volumen de metanol. Se disuelve el residuo obtenido por concentración de la mezcla reaccional, en ácido clorhídrico 3N y se lava la solución con éter. Se ajusta la solución acuosa al pH 5 por adición de solución de carbonato sódico y se la agota varias
30. veces con cloroformo. Por secado y concentración de la solu-



228926

ción cloroformada, se obtiene la 1-carbometoximetil-2-(2',2'-dicarbometoxi-n-butil)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisiquinoleína que proporciona, cuando se la somete a una condensación de Dieckmann, a la saponificación y a la descarboxilación según las indicaciones del ejemplo 1, la 2-oxo-3-etil-1,2,3,4,6,7,8,9,10,11-decahidro-benzo[a]quinolizina. Después de destilación al vacío (punto de ebullición: 100-110°C/0.05 mm), se puede llevar a cristalización esta cetona a partir de éter de petróleo. Punto de fusión: 69°C. Punto de fusión del hidrocloreuro: 122°C.

E J E M P L O 12.

Se calienta bajo reflujo, durante 24 horas, 280 partes en peso de 1-carbetoximetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisiquinoleína, 150 partes en peso de éster dimetílico del ácido mono-isobutil-malónico y 35 partes en peso de paraformaldehído en 1000 partes en volumen de metanol. La carbetoximetil-2-(2',2'-dicarbometoxi-4'-metil-n-pentil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisiquinoleína, que cristaliza al enfriar, funde a 94-96°C, después de disolución y reprecipitación en metanol. A partir de este producto se obtiene, por condensación de Dieckmann, saponificación y descarboxilación según las indicaciones del ejemplo 1, la 2-oxo-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-benzo[a]quinolizina que funde a 126-128°C, después de disolución y reprecipitación en éter isopropílico. Punto de fusión del hidrocloreuro: 196-197°C.

E J E M P L O 13.

Se calienta bajo reflujo, durante 24 horas, 280 partes en peso de 1-carbetoximetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisiquinoleína, 35 partes en peso de paraformaldehído y 180 partes en peso de éster dimetílico del ácido mono-n-amil-ma-



228826 -26

- lónico en el seno de 1000 partes en volumen de metanol. Se concentra a sequedad la mezcla reaccional y se somete el residuo, que está constituido por la 1-carbetoximetil-2-(2',2'-dicarbometoxi-n-heptil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, directamente a una condensación de Dieckmann, a la saponificación y a la descarboxilación de la manera descrita en el ejemplo 1. La 2-oxo-3-n-amil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-benzo[a]quinolizina así obtenida funde a 121-122°C, después de disolución y reprecipitación en una mezcla de acetato de etilo y de éter de petróleo. Punto de fusión del hidrocloreuro: 184-185°C.
- 5.
- 10.

E J E M P L O 14.

- Se calienta bajo reflujo, durante 24 horas, 280 partes en peso de 1-carbetoximetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, 35 partes en peso de paraformaldehído y 170 partes en peso de éster dimetílico del ácido mono-n-exil-malónico en 1000 partes en volumen de metanol. La 1-carbetoximetil-2-(2',2'-dicarbometoxi-n-octil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, que cristaliza al enfriar, funde a 91-93°C, después de disolución y reprecipitación en metanol. A partir de este producto se obtiene, por condensación de Dieckmann, saponificación y descarboxilación de la manera descrita en el ejemplo 1, la 2-oxo-3-n-hexil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-benzo[a]quinolizina que funde a 92-94°C, después de disolución y reprecipitación en éter isopropílico. Punto de fusión del hidrocloreuro: 173-175°C.
- 15.
- 20.
- 25.

E J E M P L O 15.

- Se calienta bajo reflujo, durante 24 horas, 263 partes en peso de 1-carbetoximetil-6,7-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (obtenida según un procedimiento cono-
- 30.



228926

- cido a partir de la monohomopiperonilamida del malonato de monoetilo, de punto de fusión 96-98°C, pasando por la 1-carbetoximetil-6,7-metilendioxi-3,4-dihidroisoquinoleína, punto de fusión 144-146°C; punto de fusión 55-57°C), 35 partes en peso de paraformaldehído y 160 partes en peso de éster dimetílico del ácido mono-etil-malónico en 1000 partes en volumen de metanol. Se concentra a sequedad la mezcla reaccional para obtener un residuo constituido por la 1-carbetoximetil-2-
5. -(2',2'-dicarbometoxi-n-butil)-6,7-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína que proporciona, cuando se la somete a una condensación de Dieckmann, a la saponificación y a la descarboxilación de la manera descrita en el ejemplo 1, la 2-oxo-3-etil-9,10-metilendioxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-benzo-
10. [a]quinolizina la cual funde a 147-149°C, después de disolución y reprecipitación en metanol. Punto de fusión del hidroc-
15. cloruro: 187-189°C.

- Según la misma serie de reacciones se puede obtener, a partir de 1-carbetoximetil-6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, la 2-oxo-3-etil-9,10-dietoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidrobenc[a]quinolizina que funde a 116-118°C, después de disolución y reprecipitación en metanol. Punto de fusión del hidroc-
20. cloruro: 182-184°C.

E J E M P L O 16.

- Se calienta bajo reflujo, durante 24 horas, 280 partes en peso de 1-carbetoximetil-6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, 35 partes en peso de paraformaldehído y 216 partes en peso de éster dimetílico de ácido tetrahydrofurfuril-malónico en 1000 partes en volumen de metanol. Se concentra a sequedad la mezcla reaccional y se somete la 1-carbetoximetil-2-(2',2'-dicarbometoxi-2'-tetrahydrofurfuril-etil)-
- 25.
- 30.

228926



- 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, obtenida como residuo, directamente a una condensación de Dieckmann, a la saponificación y a la descarboxilación de la manera descrita en el ejemplo 1. Se alcaliniza la mezcla reaccional, se recoge en éter las partes que se han separado, se elimina el éter por destilación y se recoge el residuo en acetona. Se añade a la solución acetonada ácido bromhídrico acuoso al 50% hasta que la solución sea ácida al tornasol y se separa el hidrobromuro de 2-oxo-3-tetrahidrofurfuril-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,5,6,7-hexahidro-benzo[a]quinolizina con ayuda de éter. Este hidrobromuro funde a 194-195°C, después de disolución y reprecipitación en una mezcla al 90% de metanol y éter. La base libre obtenida a partir del hidrobromuro con ayuda de una solución de amoníaco funde a 102-104°C, después de disolución y reprecipitación en etanol acuoso.

- La invención en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización, que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.



N O T A

228926

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza nº prov. 20 421, depositada en 3 de Junio de 1955 y completada en 22 de Diciembre de 1955.

5. 1. Procedimiento para la preparación de 2-oxo-benzoquinolizinas substituídas, caracterizado porque se hace reaccionar, según Mannich, una 1-carbalcoximetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína cuyo núcleo isocíclico puede estar parcialmente hidrogenado y contener grupos hidroxí o alcoxi eventualmente unidos entre sí, con formaldehído o un compuesto que cede formaldehído y un ácido malónico substituído cuyo substituyente es un radical alcoílo, alcenilo o aralcoílo que puede contener oxígeno en forma de un grupo funcional éter o con el éster dimetílico de un tal ácido malónico substituído,
10. se esterifica todas las agrupaciones carboxílo libres que estuviesen aún presentes en el producto de condensación resultante, se somete el éster tricarboxílico resultante a una condensación de Dieckmann con ayuda de un agente de condensación alcalino y se saponifica y descarboxila el éster cetodicarboxílico tricíclico resultante.
15. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación de Mannich es efectuada con éster dimetílico del ácido malónico substituído en el seno de un disolvente inerte, por calentamiento.
20. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, carac-
- 25.



228926⁻²

terizado porque la condensación de Dieckmann es efectuada por calentamiento en el seno de un disolvente inerte, en presencia de un alcoholato alcalino.

5. 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la saponificación y la descarboxilación son efectuadas por calentamiento con un ácido mineral diluído.

10. 5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se utiliza como materias de partida, una 1-carbalcoximetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína y el éster dimetílico del ácido etil-malónico.

6. Procedimiento para la preparación de 2-oxo-benzo-quinolizinas substituídas.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diecisiete hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 2 de Junio de 1956.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. S.A.

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.



tr:mor
mp.