



282285

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

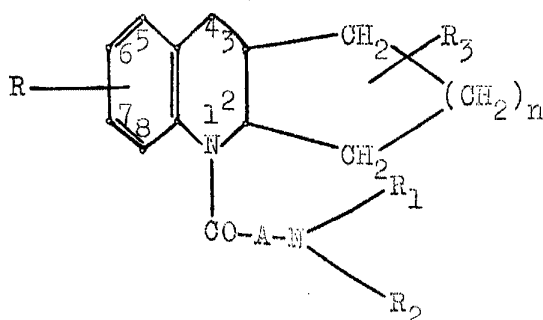
a favor de:

DR. KARL THOMAE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss (República Federal Alemana), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE POLIMETILENTETRAHIDROQUINOLINAS SUSTITUIDAS BASICAMENTE".

Memoria descriptiva

La presente invención concierne a un procedimiento para la obtención de polimetilentetrahydroquinolinas básicamente sustituidas de la fórmula general I



En esta fórmula, representan :

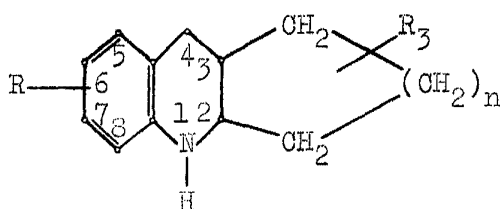


2 822 85

- A un resto inferior de alquileo, de cadena recta o ramificada, con 1 a 5 átomos de C;
- R un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi-
lico inferior o un grupo alquílico inferior;
- 15 R₁ un átomo de hidrógeno, un grupo alquílico inferior o un grupo hidroxialquílico inferior;
- R₂ un grupo alquílico inferior o un grupo hidroxialquílico inferior;
- 20 R₁ y R₂ pueden también constituir, juntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo de pirrolidina, de piperidina, de morfolina o de piperacina, que puede eventualmente llevar además un grupo alquílico inferior;
- R₃ hidrógeno o un resto alquílico inferior con 1 - 3 átomos de C;
- 25 n un número comprendido entre 1 y 3.

Se obtienen los compuestos según la invención transformando de manera en sí conocida una polimetilentetrahydroquinolina de la fórmula general II

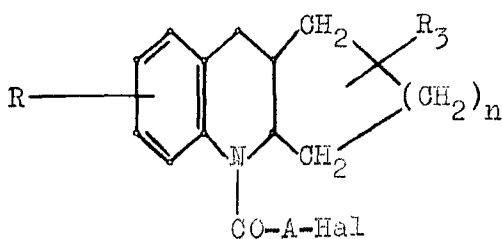
30



II

donde R y R₃, así como n, tienen el significado anteriormente indicado, en compuestos de la fórmula general III

35



III

40

en la cual R, R₃, A y n tienen el significado anteriormente indicado y Hal representa un átomo de halógeno, e intercambiando



2 822 85

en estos compuestos el átomo de halógeno por el resto $-N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$

Las polimetilentetrahidroquinolinas necesarias como mate-
45 rias primas se obtienen, cuando no son conocidas, por procedi-
mientos conocidos [Perkin y Sedgwick, J. chem. Soc. London, 1924,
2448; 1926, 438; Perkin y Plant, J. chem. Soc. London, 1928, 639,
2583; Plant y Rosser, J. chem. Soc. London, 1930, 1840; Adkins y
Coonradt; J. Am. chem. Soc. 63, 1563 (1941)]⁷ por ejemplo por re-
50 ducción de las correspondientes polimetilenquinolinas o polimeti-
lenquinolonas. Las mismas pueden ser empleadas como mezclas de
isómeros de la forma cis y trans, o también en la forma de los
distintos isómeros. La coordinación de los isómeros por forma
cis y respectivamente trans fue realizado por Masamune, J. Am.
55 chem. Soc. 79, 4418 (1957).

La transformación de las polimetilentetrahidroquinolinas de
la fórmula II en los compuestos halogenoalcanolicos de la fór-
mula III se verifica ventajosamente por transformación con un
halogenuro de ácido halogenoalcanocarboxílico de la fórmula



donde Hal y Hal' representan un átomo de halógeno, que puede ser
igual o distinto, y A tiene el significado anteriormente indica-
do. Se trabaja, preferiblemente, en un disolvente orgánico iner-
te, como benzol, toluol, xilol u otros hidrocarburos aromáticos,
65 en éteres, como éter dietílico, éter dipropílico, etc., en hidro-
carburos halogenados, como cloruro de metileno, cloroformo y si-
milares; o en cetonas, como acetona, metiletilcetona, etc., ven-
tajosamente con adición de un medio antiácido, como piridina,
quinolina, dietilanilina, trietilamina y similares. También se
70 puede trabajar en presencia de compuestos básicos inorgánicos,
como carbonatos alcalinos o alcalinotérreos, o sus carbonatos
hidrogenados. En general, se ejecuta la reacción primero con



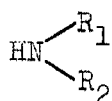
2 822 85

moderado enfriamiento y luego a temperatura ambiente, o a una temperatura moderadamente elevada de hasta unos 100° C.

75 Sin embargo también pueden obtenerse los compuestos halogenoalcanofílicos de la fórmula III por cualquier otro procedimiento corriente de acilación, partiendo de las polimetilentetrahydroquinolinas de la fórmula II, por ejemplo transformando de manera corriente estas últimas con anhídridos simétricos o mixtos de los
80 ácidos halogenoalcanocarboxílicos. Como anhídridos mixtos pueden emplearse, por ejemplo, anhídridos de los ácidos halógenoalcanocarboxílicos con ácidos grasos inferiores o con monoésteres de anhídrido carbónico.

85 Los halogenoalcanoilpolimetilentetrahydroquinolinas de la fórmula general III que se forman son, en la mayoría de los casos, sustancias incoloras bien cristalizables, y en algunos casos son aceites. Los compuestos pueden ser empleados también como productos en bruto para las ulteriores transformaciones.

90 Su transformación en los compuestos de la fórmula general I se verifica por reacción con una amina de la fórmula general



, ventajosamente en un disolvente indiferente como benzol, toluol, xilol, cloruro de metileno, acetona y similares, y a temperatura moderadamente elevada de hasta 150° C, eventualmente,
95 como en el caso de aminas fácilmente volátiles, en recipiente de presión. Para ello, se introduce ventajosamente la amina en un exceso de 1-10 mol, para combinar el hidrácido de halógeno que se libera. Pero también pueden añadirse otros medios antiácidos
100 como piridina, dietilanilina, carbonatos hidrogenados alcalinos, carbonatos alcalinos, etc.

La preparación se verifica de manera conocida.



282285

105 Para la obtención de los productos de reacción, se agita por ejemplo con agua la mezcla de reacción, para eliminar los elementos solubles en agua. Del disolvente orgánico se extraen luego - mediante agitación con ácidos acuosos, como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico - los compuestos según la invención, pueden ser separados de forma corriente, en forma de bases libres, mediante adición de medios alcalizantes, como por ejemplo hidróxidos alcalinos o carbonatos alcalinos, o amoníaco.

110

Estos últimos compuestos pueden ser transformados en sus sales ácidas de adición o en sus compuestos amónicos cuaternarios.

115 Para la obtención de sales ácidas de adición pueden emplearse, por ejemplo : ácidos inorgánicos, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico o ácidos orgánicos, como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido succínico, ácido oxálico y similares. La obtención de los compuestos amónicos cuaternarios se verifica por transformación con halógenos alquílicos o aralquílicos, o con ésteres orgánicos de ácidos sulfónicos aromáticos a temperatura moderadamente elevada. Los compuestos según la invención poseen propiedades terapéuticamente valiosas, especialmente un efecto analgésico persistente y, además, un efecto sedativo, antitusivo, reductor de la presión sanguínea sin inhibición de la peristalsis intestinal.

120

125 Los Ejemplos siguientes tienen que explicar más detalladamente el procedimiento. Como, según la síntesis de las materias iniciales, pueden obtenerse compuestos cis o trans, los compuestos indicados en los Ejemplos siguientes y en los cuales falta la indicación de la configuración son compuestos cuya configuración no puede ser fijada con precisión. En estos casos, por lo tanto, puede tratarse tanto de mezclas como de estereoisómeros individuales de configuración no aclarada.

130



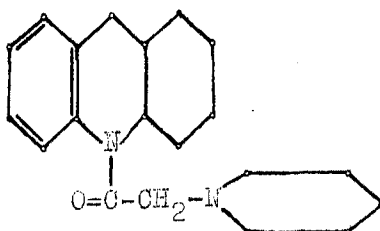
2 822 85

Ejemplo 1

1-(piperidino-acetil)-trans-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolina

135

(10-piperidinoacetil-trans-octahidro-acridina)



140

a) Se disuelven en 100 ml. de benzol anhidro 10 g de trans-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina [trans-1,2,3,4,9,9a,10,10a-octahidroacridina] de p.f. = 82º C y se adicionan con 6,7 g de piridina. Removiendo bien y enfriando, se añaden a gotas, a una temperatura no superior a 10º C, 8,3 g de cloruro de ácido cloroacético. Después de la adición, se suprime el enfriamiento y se continúa la remoción durante otras 6 horas, a temperatura ambiente. Se añaden entonces, removiendo, 100 ml de agua fría y se separa la capa de benzol, que se agita 2 veces más con ácido clorhídrico al 5% y, a continuación, con agua. Se seca luego la solución de benzol sobre sulfato de sodio y se libera de disolvente. Se hace cristalizar el aceite que queda con éter de petróleo. Se obtiene, con un rendimiento del 92%, la 1-cloroacetil-trans-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahidroquinolina incolora [10-cloroacetil-trans-octahidroacridina], de p.f. 74-75º C.

145

150

155

b) Se disuelven en 50 ml de benzol 6 g de 1-cloroacetil-trans-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahidroquinolina [10-cloroacetil-trans-octahidroacridina] de p.f. 74-75º C, y se calientan con 4,1 g de piperidina, durante 2 horas, en baño de aceite de 110º C, con reflujo. Previo enfriamiento, se agita tres veces con agua,



2 822 85

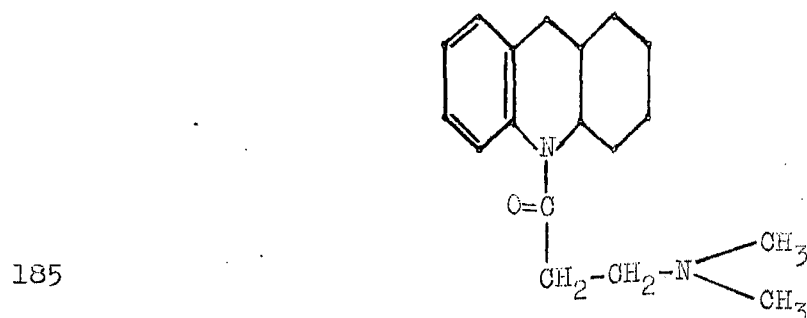
160 para eliminar el exceso de piperidina y de clorhidrato de piperidina. Luego se extrae la base mediante ácido clorhídrico diluido, se alcaliniza la solución acuosa ácida y se absorbe en éter el aceite que se ha separado. Se seca sobre sulfato de sodio y se destila el éter. La 1-(piperidino-acetil)-trans-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina \sphericalangle -10-(piperidinoacetil)-trans-octahidroacridina \sphericalangle que queda es transformada mediante ácido clorhídrico etérico en su clorhidrato, que, recristalizado en etanol/éter, se funde a 231 \pm C. Rendimiento 6 g.

170 De la misma manera, partiendo de cis-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina \sphericalangle = cis-1,2,3,4,9,9a,10,10a-octahidroacridina \sphericalangle , de punto de fusión 72 \pm C, se obtiene con rendimiento del 75% la 1-cloroacetil-cis-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina incolora y cristalina \sphericalangle = 10-cloroacetil-cis-octahidro-acridina \sphericalangle , de p.f. 65 \pm C, que, al ser transformada
175 con piperidina, suministra la 1-piperidinoacetil-cis-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, que forma un clorhidrato de p.f. 205 \pm C. Rendimiento 65%.

Ejemplo 2

180 1-(beta-dimetilamino-propionil)-trans-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina

\sphericalangle -10-(beta-dimetilamino-propionil)-trans-octahidro-acridina \sphericalangle



a) Se trabaja de la manera descrita en el Ejemplo 1-a), pero em-



2 822 85

190 pleando 20 g de trans-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahydroqui-
nolina [trans-1,2,3,4,9,9a,10,10a-octahidro-acridina], de p.
f. 82^o C, y 18,6 g de cloruro de ácido beta-cloropropiónico.
Se obtiene así, con un rendimiento del 88%, la 1-(beta-cloro
propionil)-trans-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina
[=10-(beta-cloropropionilo)-trans-octahidro-acridina] en for-
ma de sustancia incolora de p.f. 119-120^o C (en ciclohexano).

195 b) Se disuelven en 75 ml de toluol 5 g del compuesto anterior con
3,25 g de dimetilamina y se calientan durante 1 1/2 horas, a
110^o C aproximadamente, en recipiente cerrado. Se trabaja co-
mo se describe en el Ejemplo 1-b) y se obtiene la 1-(beta-dime
tilaminopropionil)-trans-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahydro-
200 quinolina [10-(beta-dimetilaminopropionil)-trans-octahidroacri
dina] de p.e. $\theta_{0,1} = 147^{\circ}$ C, que se transforma en su clorhidra-
to con ácido clorhídrico etérico. Este es obtenido, con un ren-
dimiento de 4 g, en forma de compuesto incoloro de p.f. 182^o C
(en acetona)

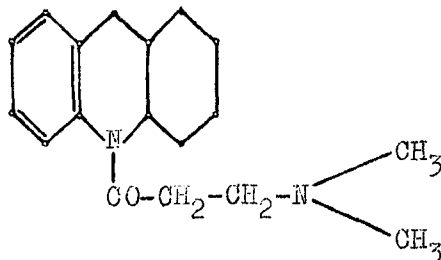
205 El maleinato ácido de la base se funde a 131^o C (N calculado
6,97%, N hallado 6,98%). El oxalato ácido tiene un p.f. de
150^o C, con descomposición.

Si se trabaja de la manera anteriormente descrita, pero em-
pleando 4-propil-1,2,3,4,9,9a,10,10a-octahidroacridina de p.
210 f. 85^o C, se obtiene la 4-propil-10-(beta-dimetilaminopropio
nil)-octahidroacridina, cuyo clorhidrato se funde a 173^o C.

Ejemplo 3

1-(beta-dimetilamino-propionil)-cis-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-te-
trahidroquinolina

215 [10-(beta-dimetilamino-propionil)-cis-octahidroacridina]



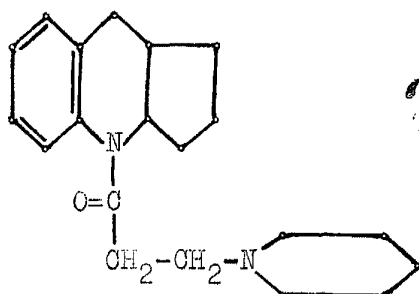
- 220 a) Se añaden a gotas, removiendo a una temperatura de unos 20-
25º C, a 11 g de cis-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahidroqui-
nolina [cis-1,2,3,4,9,9a,10,10a-octahidroacridina] de p.f.
72º C y 7,5 g de carbonato sódico hidrogenado en 200 ml de
acetona, 9 g de cloruro de ácido beta-cloropropiónico, se ca-
lienta luego durante 3 horas con reflujo y, previo enfria-
225 miento, se filtra por aspiración. Luego, se concentra la so-
lución de acetona hasta la sequedad, se absorbe el residuo
en éter, se agita con solución de sosa cáustica al 2% y lue-
go con agua, y por fin se libera de disolvente. Previa re-
cristalización en éter de petróleo, se obtiene 1-(beta-clo-
230 ropionil)-cis-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahidroquinoli-
na [10-beta-cloropropionil-cis-octahidroacridina], de p.f.
80-82º C, con un rendimiento del 84%.
- b) Se trabaja como se describe en el Ejemplo 2-b) con empleo de
dimetilamina y se obtiene la 1-(beta-dimetil-amino-propio-
235 nil)-cis-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahidroquinolina [10-
(beta-dimetilamino-propionil)-cis-octahidroacridina], de p.
f. 170º C, con un rendimiento del 70%.

Ejemplo 4

240 1-(beta-piperidino-propionil)-2,3-trimetilen-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolina



2 2 2 2 2 5



- 245 a) Se añaden a gotas, removiendo y enfriando, a una solución de 8,6 g de 2,3-trimetilen-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (p.e. 0,7 99 - 101 $\frac{1}{2}$ C) en 100 ml de benzol y 6 g de piridina, 8,3 g de cloruro de beta-cloropropionilo. Se remueve luego duran
- 250 te 2 horas a temperatura ambiente, se calienta poco a poco a 50 - 70 $\frac{1}{2}$ C y se sigue removiendo durante otras 2 horas aproxi
- 255 madamente. Se deja enfriar, se agita con ácido clorhídrico al 5% y luego con agua y se tiran las soluciones acuosas ácidas. Se seca sobre sulfato de sodio la capa de benzol y se libera de disolvente. El aceite que queda se cristaliza al poco tiem
- po. Previa recristalización en éter de petróleo, la 1-(beta-cloropropionil)-2,3-trimetilen-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina se funde a 104-106 $\frac{1}{2}$ C. Rendimiento 8,0 g.
- 260 b) Se calientan durante 1 hora en baño de agua, con reflujo, 8 g de 1-(beta-cloropropionil)-2,3-trimetilen-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina en 50 ml de benzol con 5,1 g de piperidina. Luego se agita con agua, se tira la solución acuosa y se extrae la
- 265 base en el benzol con ácido clorhídrico al 5%. Mediante adición de carbonato de potasio, se separa la base, que se absorbe en éter. Previa secado sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente y se transforma la base que queda (6 g), mediante adición de ácido clorhídrico etérico, en el clorhidrato que, previa recristalización en acetona, se funde a 186-187 $\frac{1}{2}$ C.

Cuando en la transformación se emplea acetona como disolvente



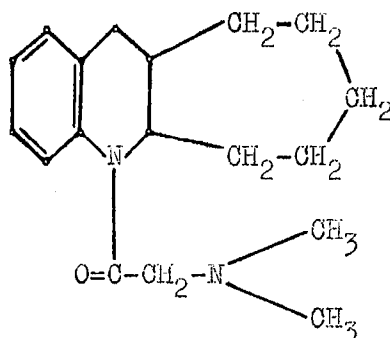
2 822 85

270 y carbonato sódico como medio antiácido, se obtiene el mismo resultado.

Ejemplo 5

1-dimetilaminoacetil-2,3-pentameten-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

275



- 280 a) Se disuelven en 200 ml de benzol 20 g de 2,3-pentameten-1, 2,3,4-tetrahidro-quinolina (p.e. 0,1 114 - 116º C), se añaden 12 g de piridina y se añaden removiendo, a 0º C hasta + 10º C, 14,7 g de cloruro de cloroacetilo. Se remueve luego 2 horas a 20º C, se calienta lentamente a 70º C y se mantiene esta temperatura durante otra hora. Se deja reposar por
- 285 la noche, se agita con agua, luego con ácido clorhídrico al 5% y por fin nuevamente con agua. Se tiran las soluciones acuosas. Se seca la solución de benzol y se libera del disolvente. La cloroacetil-2,3-penta-meten-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina, que queda en forma de aceite de p.e. 0,2 =
- 290 166 - 167º C, es empleada sin ulterior purificación. Rendimiento 69% de la teoría.
- 295 b) Se adicionan 11 g de 1-cloroacetil-2,3-pentameten-1,2,3, 4-tetrahidro-quinolina en 50 ml de toluol con 25 ml de solución benzólica de dimetilamina al 30% y se calientan en recipiente de presión, durante 1 hora, a 100-110º C. Previo lavado con agua, extracción con ácido clorhídrico diluido, agitación de la solución alcalinizada con éter y luego ale

282285



300 jamiento del disolvente, se obtiene la base en forma de acei
te. Para la transformación en un oxalato ácido, se absorbe
en éter y se adiciona con una solución de ácido oxálico an-
hidro en acetona anhidra, y se calienta. Después de un corto
reposo, se separan cristales que se filtran por aspiración y
se hacen hervir con acetona. Se obtiene así el oxalato áci
do incoloro de p.f. 167-169° C (con descomposición), con un
305 rendimiento de 7 g.

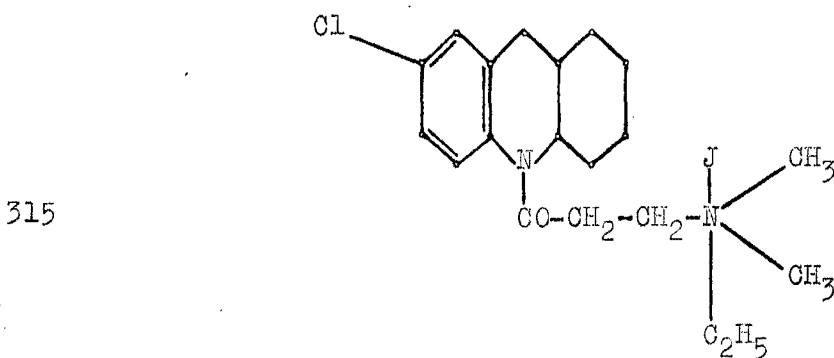
Análisis: cálculo C 63,80%, H = 7,40%, N 7,44%

hallazgo C 63,50%, H = 7,20%, N 7,56%

Ejemplo 6

310 Yodoetilato de 6-cloro-1-(beta-dimetilamino-propionil)-cis-2,3-
tetrametilen-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina

Yodoetilato de 7-cloro-10-(beta-dimetilamino-propionil)-cis-octahidroacridina



320 Se calientan con 10 g de yoduro de etilo en 50 ml de benzol anhi
dro, durante 3 horas, con reflujo, 2 g de 6-cloro-1-(beta-dimeti
lamino-propionil)-cis-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahidro-quinol
lina = 7-cloro-10-(beta-dimetilamino-propionil)-cis-octahidro-
acridina y se filtra luego por aspiración el precipitado que se
ha formado. Previa recristalización en etanol-acetona, se obtie
nen 2,5 g del compuesto incoloro de p.f. 209° C. Se obtiene de
325 la misma manera; partiendo de 6-cloro-1-(pirrolidino-acetil)-cis-
2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina = 7-cloro-10-



2 822 85

(pirrolidino-acetil)-cis-octahidroacridina₇ con bromuro de etilo el bromoetilato de 6-cloro-1-(pirrolidino-acetil)-cis-2,3-tetra metilen-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina = $\left[\right.$ bromoetilato de 7-clo
330 ro-10-(pirrolidino-acetil)-cis-octahidroacridina₇, de p.f. 180^o C; partiendo de 1-(beta-piperidino-propionil)-cis-2,3-tetra meti
len-1,2,3,4-tetrahydroquinolina = $\left[\right.$ 10-(beta-piperidino-propio
nil)-cis-octahidroacridina₇ y de bromuro de bencilo, se obtiene el bromobencilato de 1-(beta-piperidino-propionil)-cis-2,3-tetra
335 metilen-1,2,3,4-tetrahydroquinolina = $\left[\right.$ bromobencilato de 10-(be
ta-piperidino-propionil)-cis-octahidroacridina₇, de p.f. 191 -
192^o C.

Ejemplo 7

1-(dimetilamino-acetil)-trans-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahydro-
340 quinolina

(10-dimetilaminoacetil-trans-octa-hidroacridina)

a) Al anhídrido mixto de ácido cloroacético y de etiléster de
ácido clorofórmico (obtenido partiendo de 4,8 g de ácido clo
roacético en 100 cm³ de benzol absoluto, añadiendo a gotas
345 5,1 g de trietilamina, adicionando 6 g de etiléster de áci
do clorofórmico y removiendo durante 2 horas) se le añaden
a gotas 9,4 g de trans-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahydro
quinolina (= trans-1,2,3,4,9,9a,10,10a-octahidroacridina) di
sueitos en poco benzol, se remueve durante 20 horas a tempe
350 ratura ambiente y se calienta otras 2 horas en baño de agua
de 80^o C. Se filtra la carga de la reacción y se agita el
filtrado, para purificarlo, con ácido clorhídrico diluído, y
por fin con solución de carbonato sódico hidrogenado. Luego
se evapora el benzol en el vacío y se obtiene un aceite que,
355 tratado con ciclohexano, cristaliza y se funde a 75^o C.



b) Se adicionan con 5 g de solución benzólica de dimetilamina
7,3 g de la 1-cloroacetil-trans-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetra-
trahidroquinolina (10-cloroacetil-trans-octahidroacridina)
en 50 ml de benzol y se calientan durante 2 horas a 100º C
360 en recipiente de presión. Previo enfriamiento, se agita va-
rias veces la mezcla de reacción con agua que luego se tira.
De la solución de benzol se extrae, agitando con ácido clor-
hídrico diluído, la base, que se pone en libertad mediante
adición de solución de sosa cáustica diluída. Se absorbe en
365 éter, se seca sobre carbonato de potasio, se evapora el di-
solvente y se destila en vacío el aceite que queda. Se obtie-
nen 6,1 g de 1-(dimetilamino-acetil)-trans-2,3-tetrametilen-
1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (= 10-dimetilaminoacetil-trans-
octahidroacridina), de p.e. 0,07 = 135-138º C, que se solidi-
fica. Previa recristalización en éter de petróleo, se funde
370 a 89º C. El clorhidrato del compuesto tiene un p.f. de 211º
C, con descomposición.

Ejemplo 8

1-(dimetilamino-acetil)-cis-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahidro-
375 quinolina
(10-dimetilaminoacetil-cis-octahidroacridina).

a) Se calientan durante 2 horas en baño de agua, con 20 g de anhí-
drido de ácido monocloroacético y 5 g de acetato de sodio an-
hidro, 10 g de cis-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahidroquinoli-
na (= cis-1,2,3,4,9,9a,10,10a-octahidroacridina), de p.f. =
380 72º C. Luego se vierte en agua el producto de reacción, se ab-
sorbe en éter el aceite que se ha separado, se seca la capa
etérica y se destila el disolvente. Se hace cristalizar con
éter de petróleo el aceite que queda. Se obtienen así 10 g de
385 1-cloroacetil-cis-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahidroquinolina



2 822 85

(= 10-cloroacetil-cis-octahidroacridina), p.f. 65° C.

b) Se disuelven en 50 ml de benzol 5 g de 1-cloroacetil-cis-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (= 10-cloroacetil-cis-octahidroacridina) y se calientan en autoclave durante 2 horas a 120° C con 2,5 g de dimetilamina en 25 ml de benzol. Se prepara de la manera indicada en 7-b) y se obtiene así la 1-aminoacetil-cis-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (= 10-dimetilaminoacetil-cis-octahidroacridina). Esta es transformada en el clorhidrato, que, recristalizado en etanol-éter, se funde a 202° C. El rendimiento es de 4 g.

Para la obtención de compuestos de la fórmula general III, se emplearon, además de las quinolinas ya indicadas, las polimetilentetrahidroquinolinas siguientes de la fórmula general II:

6-cloro-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina
(forma trans p.f. = 96° C, forma cis p.f. = 47° C).
6-metoxi-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahidroquinolina
(forma trans p.f. = 72° C, forma cis p.f. = 40-42° C)
8-metil-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, p.f. = 71° C
6-bromo-2,3-tetrametilen-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, p.e. 0,15 =
139-145° C

Por reacción con halogenuros de ácidos halogenoalcanocarboxílicos, se obtuvieron las otras 1-halógeno-alcanoilpolimetilentetrahidroquinolinas siguientes, indicadas en la Tabla 1, de la fórmula general III.



410

Tabla 1

2 822 85

R	R ₃	n	A	Hal	F ^o C	Rendimiento % de la teoría
H	H	1	-CH ₂ -	Cl	86	71
415	H	2	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Br	76 (trans)	90
	H	2	-CH- CH ₃	Br	95 (cis)	87,5
420	H	2	-CH ₂ -CH-CH ₃ 	Cl	0e1 (trans)	70
	H	2	-CH-CH ₂ -CH ₃ 	Br	0e1 (trans)	80
425	6-CH ₃ O-	2	-CH ₂ -	Cl	114 (trans)	62
	6-CH ₃ O-	2	-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	133-134 (trans)	70
	6-Cl	2	-CH ₂ -	Cl	94 (trans)	81
430	6-Cl	2	-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	113 (cis)	80

En la Tabla 2 siguiente se indican otros compuestos de la fórmula general I, que se obtienen de manera análoga a la indicada en los Ejemplos anteriores 1 a 5.

Table 2

R	R ₁	R ₂	R ₃	n	A	Sal	F ^o C	Base
H	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	H	1	-CH ₂ -	oxalato	128-130 (Z)	
H	CH ₃ -	CH ₃ -	H	2	-CH ₂ -	clorhidrato	211 (trans) 201-203 (cis)	
H	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	H	2	-CH ₂ -	clorhidrato	176 (trans) 161 (cis)	
H	n-C ₃ H ₇ -	n-C ₃ H ₇ -	H	2	-CH ₂ -	clorhidrato	200 (cis)	
H	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	H	2	-CH ₂ -	clorhidrato	197 (trans) 245 (cis)	
H	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	H	2	-CH ₂ -	clorhidrato	231 (trans) 205 (cis)	

440

445



2 822 85

R	R ₁	R ₂	R ₃	n	A	Sal	F ^o C	Base
H	-CH ₂ -OH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	2	-CH ₂ -	-	-	KpO,06 164-166° (trans)
H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	2	-CH ₂ -	-	-	KpO,05 165-169° (trans)
H	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	2	-CH ₂ -	clorhidrato	220° (trans)	F. 105°
H	-CH ₂ -CH ₂ -N-CH ₂ -CH ₂ - CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -N-CH ₂ -CH ₂ - CH ₃	H	2	-CH ₂ -	clorhidrato	240 (trans)	
H	-CH ₃ -	CH ₃ -	H	2	-CH ₂ -CH ₂ -	clorhidrato maleinato oxalato	180 (trans) 170 (cis) 131 (trans) 148-151 (trans)	
H	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	H	2	-CH ₂ -CH ₂ -	clorhidrato	140 (trans) 119 (cis)	
H	n-C ₃ H ₇ -	n-C ₃ H ₇ -	H	2	-CH ₂ -CH ₂ -	oxalato	110 (trans)	
H	H	n-C ₃ H ₇ -	H	2	-CH ₂ -CH ₂ -	clorhidrato	133 (trans)	
H	HO-CH ₂ -CH ₂	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	2	-CH ₂ -CH ₂ -	clorhidrato	117 (trans)	
H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	2	-CH ₂ -CH ₂ -	clorhidrato	178 (trans) 160 (cis)	

450

455

460

465

2 822 85



R	R ₁	R ₂	R ₃	n	A	Sal	F ^o C	Base
H	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	2	-CH ₂ -CH ₂ -	clorhidrato	191-193 (trans) 150 (cis)	
470	H	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -	H	2	-CH ₂ -CH ₂ -	clorhidrato	221 (trans) 187 (cis)	
H	-CH ₂ -CH ₂ -N-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	2	-CH ₂ -CH ₂ -	clorhidrato	250 (trans)	
H	CH ₃ -	CH ₃ -	H	2	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	clorhidrato	140 (trans)	
475	H	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -	H	2	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	clorhidrato	183 (trans)	
H	CH ₃ -	CH ₃ -	H	2	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	clorhidrato	155-158 (trans)	
H	CH ₃ -	CH ₃ -	H	2	-CH- CH ₃	clorhidrato tartrato cittrato maleinato	210 (Trans) 225 (cis) 139 (cis) 167 - 168 (cis) 134 (cis)	
480	H	CH ₃ -	H	2	-CH- CH ₃	bromhidrato	237 (cis)	
H	CH ₃ -	CH ₃ -	H	2	-CH ₂ -CH-CH ₃	clorhidrato	200 (trans)	
485	H	CH ₃ -	H	2	-CH-CH ₂ -CH ₃	clorhidrato	120 (trans)	



82285



282285

R	R ₁	R ₂	R ₃	n	A	Sal	F ^o C	Base
6-CH ₃ O-	CH ₃ -	CH ₃ -	H	2	-CH ₂ -	clorhidrato	217 (trans)	
6-CH ₃ O-	CH ₃ -	CH ₃ -	H	2	-CH ₂ -CH ₂ -	clorhidrato	174 (trans)	
8-CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H	2	-CH ₂ -	clorhidrato	148-150 (trans)	
6-CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H	2	-CH ₂ -CH ₂ -	clorhidrato	173 (trans)	
6-Cl	CH ₃ -	CH ₃ -	H	2	-CH ₂ -	clorhidrato	159 (cis)	
6-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	H	2	-CH ₂ -	clorhidrato	275 (cis)	
6-Cl	CH ₃ -	CH ₃ -	H	2	-CH ₂ -CH ₂ -	clorhidrato	158 (cis)	
6-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	2	-CH ₂ -CH ₂ -	clorhidrato	208 (cis)	
6-Br	CH ₃ -	CH ₃ -	H	2	-CH ₂ -	oxalato	182	
H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	3	-CH ₂ -	clorhidrato	216-217	

490

495

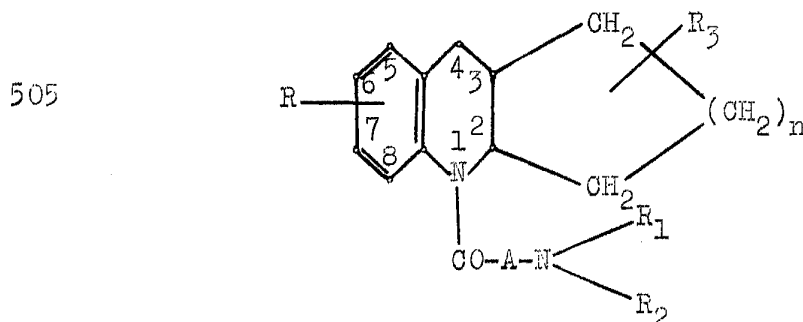


202200

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el 14 de Noviembre de 1961, bajo el número T 21 109 IVd/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 49 del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de nuevas polimetilentetrahidroquinolinas de la fórmula



510 donde representan :

A un resto de alquileo inferior, de cadena recta o ramificada, con 1 a 5 átomos de carbono,

R un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcofílico o alquílico inferior,

515 R₁ un átomo de hidrógeno, un grupo alquílico o hidroxialquílico inferior,

R₂ un grupo alquílico o hidroxialquílico inferior, pudiendo también formar los restos R₁ y R₂, juntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo de pirrolidina, piperidina, morfolina o piperacina, que puede eventualmente llevar además un grupo alquílico inferior en el cual

520

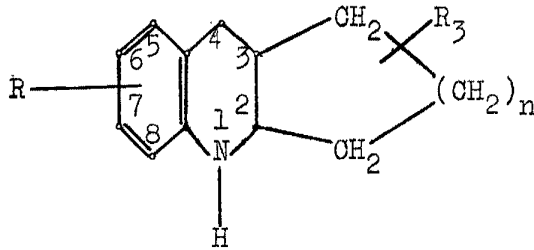
R₃ representa un átomo de hidrógeno o un resto alquílico inferior, y

n representa un número comprendido entre 1 y 3,

525 así como de sus sales ácidas de adición y sales amónicas cuaternarias, caracterizado por transformarse de manera en sí conocida por limetilentetrahidroquinolinas de la fórmula



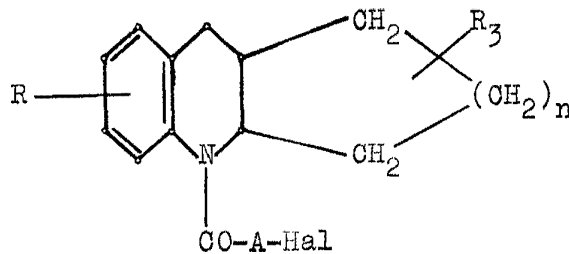
530



282285

en la que R, R₃ y n tienen el significado anteriormente indicado, en compuestos de la fórmula

535



en la que R, R₃, A y n tienen el significado indicado y Hal representa un átomo de halógeno, cambiándose en éstos el átomo de halógeno por el resto $\begin{matrix} R_1 \\ -N \\ R_2 \end{matrix}$, y eventualmente transformarse de manera conocida las bases así obtenidas en sus sales ácidas de adición o sales amónicas cuaternarias.

540

545

2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por verificarse la transformación de las polimetilentetrahydroquinolinas en sus derivados halogenados de alcanofilo mediante halógenos de ácido halogenoalcanocarboxílico, o mediante anhídridos simétricos o mixtos de ácidos halogenoalcanocarboxílicos.

3). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE POLIMETILENTETRAHIDROQUINOLINAS SUSTITUIDAS BASICAMENTE.

550

Esta Memoria consta de veintidos hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, a 9 de Noviembre de 1962

ban