



Nº 332.221

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante : BRISTOL-MYERS COMPANY

Residencia : Thompson Road, East Syracuse, NEW YORK  
ESTADOS UNIDOS

Enunciado : "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
COMPUESTOS ANALGESICOS, TRANQUILIZANTES  
Y NO TOXICOS".

Prioridad : de la solicitud de patente estadounidense  
Nº 495.724 del 13 de Octubre de 1965.

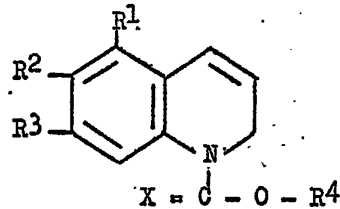
RM.



Esta invención se refiere a determinados agentes, nuevos, analgésicos, tranquilizantes, sedativos, depresivos, anoréxicos e hipotensivos, y más particularmente, a ciertos ésteres del ácido 1,2-dihidroquinolina-N-carboxílico, ciertos ácidos 1,2-dihidroquinolina-N-carboxílico sustituidos y los correspondientes tiona-ácidos.

Un objeto de la presente invención ha sido el proporcionar agentes no tóxicos con una actividad farmacológica pronunciada en el campo analgésico, con inclusión de las actividades más específicamente denominadas tranquilizantes, sedativas y espinal-dopresivas. Otro objeto de la presente invención ha sido el descubrir productos químicos con estas propiedades que fueran bien absorbidos al ser administrados por vía oral a los mamíferos. Un tercer propósito fue conseguir tal actividad en productos químicos de una estructura relativamente simple, carentes por lo general completamente de actividad farmacológica y en los que no se hallaran presentes las complejas características estructurales que suelen conducir a manifestaciones tóxicas o a una actividad fisiológica de un tipo no deseable y que, por ello, diera lugar a un efecto derivado contraproducente.

Estas finalidades se han logrado con la aportación, conforme al presente invento, de un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula

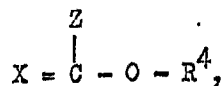


25



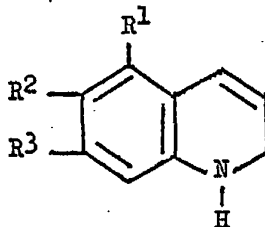


que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula



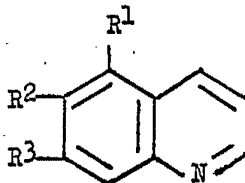
donde  $R^4$  y X tienen el significado indicado más arriba y Z representa cloro, bromo o yodo,

a) con una 1,2-dihidroquinolina de la fórmula



donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el significado arriba expresado; o

b) con una quinolina de fórmula



donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el significado arriba indicado, seguida de la reducción de la quinolina sustituida intermedia con un borohidruro de metal alcalino para producir la 1,2-dihidroquinolina correspondientemente sustituida;

a una temperatura de  $-50^{\circ}C$  a  $50^{\circ}C$ .

El término hidrocarbonilo según se utiliza aquí signi-



5      fica un radical monovalente no aromático contentivo solamente de los elementos carbono e hidrógeno y que posee menos de once átomos de carbono; entre los ejemplos de esta clase de grupo hidrocarbonilo se encuentran: etilo, alilo, propargilo, ciclopropilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, mono- o poli-metilciclohexilo.

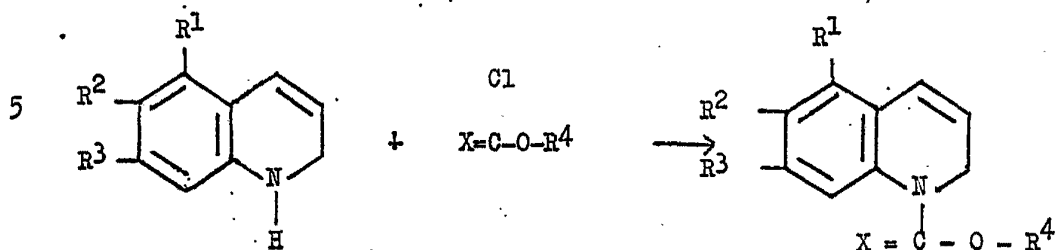
10      El término "alquilo (inferior)" tal como se emplea en la presente significa radicales de hidrocarbano alifáticos, tanto de cadena recta como de cadena ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo y hexilo. Similarmente, cuando se utiliza el término "(inferior)" como parte de la descripción de otro grupo, por ejemplo alcoxi (inferior), se refiere a la parte alquilo de ese grupo, que, por consiguiente, es tal como queda descrita más arriba con respecto al alquilo (inferior).

15      Para que quede clara la composición de los grupos que comprenden los de alquilo (inferior); diremos que el alcoxi (inferior) incluye radicales tales como metoxi, etoxi e isopropoxi; el alquiltio (inferior) incluye radicales tales como el metiltio, el etiltio y el butiltio; el alcanilo (inferior) incluye radicales tales como acetil, propionil y butiril; el alquilsulfonil (inferior) incluye radicales tales como el metilsulfonilo, el etilsulfonilo y el hexilsulfonilo; el dialquil(inferior)amino incluye radicales tales como el dimetilamino, el dietilamino y el etilmetilamino.

25      En una forma específica preferente del presente invento, se hace reaccionar la 1,2-dihidroquinolina deseada con, por



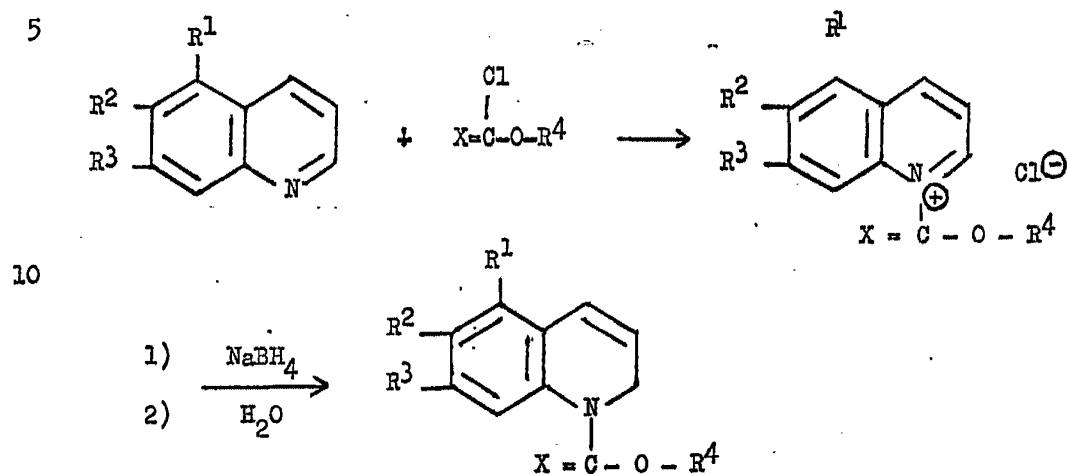
ejemplo, el cloroformato o el clorotionformato desecado, conforme a la ecuación siguiente:



10 donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y X tienen el significado más arriba indicado. Los materiales de partida de 1,2-dihidroquinolina se preparan mediante reducción de la quinolina correspondientemente sustituida, por métodos ya conocidos en el arte. La quinolina puede reducirse a 1,2-dihidroquinolina con, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, conforme al método de Braude et al., "Journal of the Chemical Society (London), 3249 - 3257 (1960). Otros agentes reductores apropiados comprenden los hidruros de dialquil-aluminio, como el hidruro de di-isobutil-aluminio  $[(\text{iso}-\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{AlH}]$ ; "Chemical Abstracts, 53, 13151c", los borohidruros de metal alcalino tales como borohidruro de sodio y borohidruro de potasio, los borohidruros de alcoxi de metal alcalino, tales como el borohidruro de trimetoxi sódico  $[\text{NaB}(\text{CH}_3\text{O})_3\text{H}]$ , y trialquil-aluminios tales como el tri-isopropil-aluminio.

25 En otra forma específica preferente, se hace reaccionar la quinolina apropiada con, por ejemplo, el cloroformato o el

olorotionformato deseado, y la quinolina intermedia sustituida se reduce a continuación a la 1,2-dihidroquinolina correspondientemente sustituida por medio de borohidruro de sodio, de potasio o de litio. Esto quedará ilustrado por las ecuaciones siguientes:



donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y X tienen el significado arriba expresado.

Resultará evidente para los expertos (y de ello se dan ejemplos en la presente) que los tres reactivos (es decir, la quinolina, el haloformato o el halotionformato y el borohidruro de metal alcalino) pueden simplemente mezclarse, si se desea, para producir el producto que se pretende. Pero suele ser más conveniente llevar a cabo las reacciones por este método de una sola fase, químicamente equivalente.

Las reacciones de la presente invención se llevan a efecto, de preferencia, en un disolvente orgánico inerte. Los disolventes orgánicos inertes adecuados son bien conocidos de los ex-



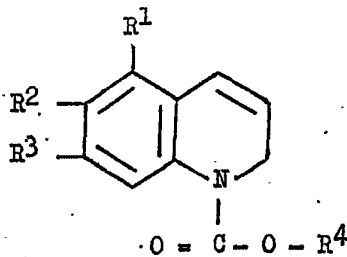
5 pertos en el ramo, y son disolventes tales como benceno, tolueno, xileno, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, cloroformo y los éteres dialquílicos de etileno- y dietileno-glicol. Antes de añadir el haloformato o el halotionformato, es preferible añadir por lo menos un peso equimolar (y de preferencia varios) de una amina terciaria, tal como trietilamina o piridina para captar el cloruro de hidrógeno que se forma en la reacción. Resulta conveniente la propia amina terciaria, si es líquida, como disolvente de la reacción.

10 La temperatura a la cual puedo llevarse a efecto la reacción, no es crítica; los límites útiles de temperatura son de  $-50^{\circ}\text{C}$  a  $50^{\circ}\text{C}$ . Para lograr un rendimiento máximo, juntamente con un tiempo de reacción mínimo, se prefiere llevar a efecto la reacción dentro de unos límites de temperatura de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $30^{\circ}\text{C}$ .

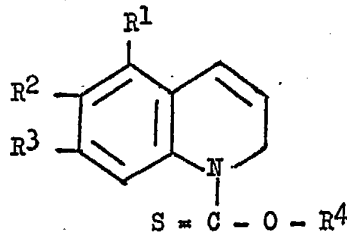
15 Como sabrán apreciar los expertos en el arte, no son críticas las proporciones de los reactivos utilizados en el procedimiento objeto de esta invención. De ordinario, sin embargo, se prefiere utilizar por lo menos un peso equivalente del agente reductor y del haloformato o halotionformato, por cada peso equivalente de quinolina. Es preciso observar también las diferencias  
20 en la capacidad reductora de los diversos agentes reductores. Así, por ejemplo, un mol de borohidruro sódico ( $\text{NaBH}_4$ ) reducirá cuatro moles de quinolina a 1,2-dihidroquinolina, en tanto que un mol de hidruro de di-isobutil-aluminio sólo reducirá un mol de quinolina  
25 a 1,2-dihidroquinolina.



5 Dos compuestos preferentes preparados mediante el procedimiento de la presente invención son los compuestos de la fórmula



10 donde R<sup>4</sup> representa alquilo (inferior) y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan cada una hidrógeno, alquilo (inferior), cloro, bromo, yodo, amino, alcóxicarbonilamino o di-alquilo (inferior)amino y los compuestos de la fórmula



20 donde R<sup>4</sup> representa alquilo (inferior) y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan cada una hidrógeno, alquilo (inferior), cloro, bromo, yodo, amino, alcóxicarbonilamino o di-alquilo (inferior)amino.

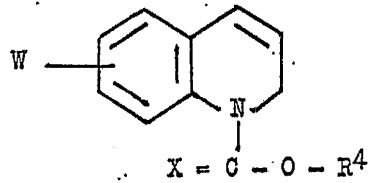
25 Son compuestos particularmente preferidos los ésteres



hidrocarbónicos del ácido 1,2-dihidroquinolina-N-carboxílico y especialmente los ésteres de alquilo (inferior), tales como los ésteres de metilo, etilo y n-propilo.

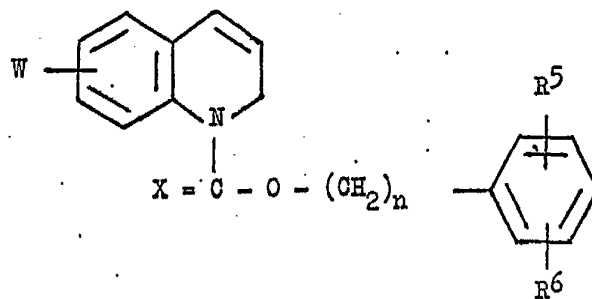
Los compuestos de la fórmula

5



10 donde W representa hidrógeno, metilo, amino, alcoxicarbonilamino, di-alquilo(inferior)amino o halógeno y va ligado a la posición 5, 6 ó 7, X representa oxígeno o azufre y R<sup>4</sup> representa alquilo (inferior) y los compuestos de la fórmula

15



20

donde W representa metilo, halógeno, amino, alcoxicarbonilamino o di-alquilo(inferior)amino, y va ligado a la posición 5, 6 ó 7;

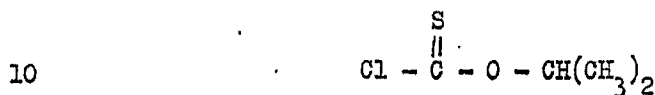
X representa oxígeno o azufre;

25 n es uno, dos o tres; y

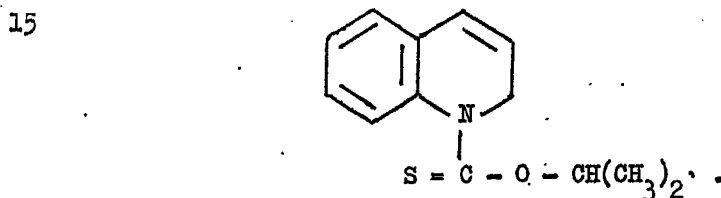


R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan cada una hidrógeno, alquilo (inferior),  
alcoxi inferior, cloro, bromo, yodo, fluoro ó trifluoromo-  
tilo; y sus sales de adición de ácido, no tóxicas y farma-  
céuticamente aceptables constituyen un grupo preferente de  
5 compuestos, relativamente limitado.

Para ilustrar la nomenclatura aquí utilizada, dire-  
mos que el clorotionformato de isopropilo tiene la estructura



y el 1,2-dihidroquinolina-N-tioncarboxilato de isopropilo tiene  
la estructura



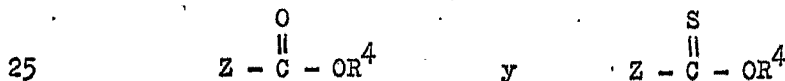
20 La mayor parte de los compuestos de la presente inven-  
ción puede considerarse como amidas no básicas y en ningún caso  
forman sales de adición de ácido ordinarias y estables. No obstan-  
te, aquéllos que contienen grupos básicos en la posición 5-, 6-  
ó 7; tales como los grupos amino, di-alquilo(inferior) amino o di-  
25 alquilo(inferior)aminoalquilo, forman sales de adición de ácido,



5 útiles, no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, tanto con ácidos orgánicos como inorgánicos, por ejemplo glicólico, cítrico, maleico, succínico, acético, ascórbico, glucónico, palmítico, oleico, láctico, pantoténico, sulfúrico, clorhídrico, nítrico, fosfórico, hidrobromico e hidriódico. Teniendo en cuenta la naturaleza líquida de muchos de los compuestos de la presente invención, muchas de estas sales resultan de particular valor en las fórmulas farmacéuticas debido a que su naturaleza sólida, cristalina, brinda una mayor facilidad de manipulación.

10 Las quinolinas sustituidas utilizadas como materiales iniciales en el procedimiento objeto de la presente invención se preparan mediante métodos bien conocidos, por ejemplo según se especifica en las páginas 226 - 239 del Volumen IV, "The Chemistry of the Carbon Compounds", por Victor von Richter, editado por Richard Anschutz, traducido de la duodécima edición alemana, Elsevier Publishing Co., Inc., Nueva York, N.Y. (1947) y en el Capítulo 1, Volumen 4 de "Heterocyclic Compounds", editado por Robert C. Eldorfield, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York (1952) y en las páginas 584 - 627 de "Chemistry of Carbon Compounds, editado por E. H. Rodd, Volumen IV, Parte A, "Heterocyclic Compounds", Elsevier Publishing Company, Nueva York, N.Y. (1957).

Los reactivos de las fórmulas

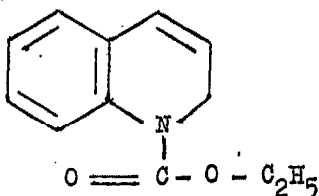




donde R<sup>4</sup> y Z tienen el mismo significado arriba señalado, se preparan, por ejemplo, mediante reacción de fosgeno o tiofosgeno con el alcohol o haloalcohol apropiado, según se ilustra en las páginas 833, 886 - 899 de "Chemistry of Carbon Compounds", editado por E. H. Rodd, Volumen 1, Parte B, "Aliphatic Compounds", Elsevier Publishing Company, Nueva York, N.Y. (1952). Aparecen referencias a muchos de tales compuestos en "Chemical Abstracts" como ésteres bajo títulos tales como "Acido fórmico, cloro-", "Acido fórmico, clorotión-" y "Acido fórmico, clorotio-".

Los ejemplos siguientes servirán para ilustrar la presente invención sin que ello signifique limitarla a los mismos. Todas las temperaturas se dan en grados centígrados.

EJEMPLO 1



A. 1,2-Dihidroquinolina

Se añadió a una solución hirviente de 12,0 g. (157 mmoles) LiAlH<sub>4</sub> en 600 cc. de éter anhidro, a gotas, una solución de 20,0 g. de quinolina en 100 cc. de éter. Se hizo refluir la solución durante cinco horas y se dejó permanecer después a la temperatura ambiente durante 12 horas. Se destruyó el complejo mediante adición



a gotas de 10 cc. de agua y 5 cc. de 3N NaOH a la mezcla, a 0° C.,  
agitando. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó  
con éter. Se secó la fase etérea combinada sobre MgSO<sub>4</sub> y se con-  
centró "in vacuo" para dar un sólido que se disolvió en 25 cc. de  
5 éter anhidro y se transfirió a un matraz Claisen de 50 cc. equipa-  
do con una columna Vigreux de 10 x 1 cm. Se destiló el éter y a con-  
tinuación se destiló el residuo, produciendo 9 g. (45 %) de 1,2-  
dihidroquinolina, p.e. 110-115°/-7 mm., que se solidificó a la tem-  
peratura ambiente. Dos recristalizaciones a partir de 10 cc. de  
10 éter de petróleo hirviente (p.e. 66-75°) dieron un producto de un  
p.f. de 62-66° C.

B. 1,2-Dihidroquinolina-N-carboxilato de etilo.

A 15,13 g. de 1,2-dihidroquinolina (115 mmoles) en 40  
ml. de benceno y 16,0 cc. de trietilamina (115 mmoles) se añadió  
15 gota a gota, con agitación y enfriando a 5° C., una solución de  
22 ml. (230 mmoles) de cloroformato de etilo en 40 ml. de benceno  
seco. Después de agitar a la temperatura ambiente durante una hora,  
se filtró el hidrocloreuro de trietilamina; se extrajo el filtrado  
con ácido clorhídrico acuoso diluido y se desecó la solución de  
20 benceno sobre sulfato sódico anhidro. Se extrajo el disolvente a  
una presión reducida y se fraccionó el residuo "in vacuo". Se re-  
cogió 1,2-dihidroquinolina-N-carboxilato de etilo como fracción  
hirviente a 118-120° C. a 0,5 mm. (Producto 50-75 %). Este produc-  
to fue destilado a 98-100°/0,04 mm.

25 Anal. Calcul. para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: C, 70,92; H, 6,44; N, 6,89.



Hallado: C, 72,57; H, 6,55; N, 6,62.

El espectro U.V. mostró la presencia de un enlace do-  
ble conjugado a 233 m $\mu$ . ( $\epsilon = 27,770$ ) en etanol a una concentración  
de  $7,1 \times 10^{-5}$  M.

5 Los espectros I.R. y NMR confirmaron la estructura  
señalada.

Este compuesto mostró propiedades útiles analgésicas,  
tranquilizantes, sedativas, espinal-depresivas e hipotensivas en los  
animales, aunque el correspondiente derivado tetrahidro, es decir,  
10 el 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-N-carboxilato de etilo, apareció  
exento de toda actividad farmacológica importante.

Se probó el 1,2-dihidroquinolina-N-carboxilato de etilo  
arriba descrito en cuanto a actividad analgésica, por el experimen-  
to con fenilquinona de Sigmund et al., Proc. Soc. Expt'l. Biol. and  
15 Med. 95, 729 (1957) en el que un analgésico reduce las contraccio-  
nes dolorosas producidas en los ratones. Con dosis de 150 mgm./kg.  
p.o. en los ratones, administradas 50 minutos antes de inyectarse  
la fenil-p-quinona, se halló que la reducción en las contracciones  
dolorosas producidas, al final de la primera hora, era de 65 % con  
20 la aspirina y del 100 % con este compuesto. Se obtuvo una reducción  
del 80 % utilizando la dosis mucho más baja de 37,5 mgm./kg. y se  
obtuvo una reducción de 57 % con una dosis de 18,75 mgm./kg. Esto  
indica que este compuesto es un agente analgésico.

Dosis de este compuesto tan bajas como de 2 mgm./kg.  
25 p.o. en los ratones mostraron una actividad espinal-depresiva, indi-



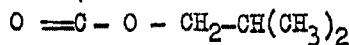
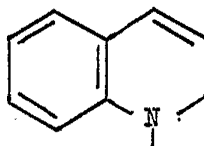
13

cando un bloqueo internuncial, mediante el método de J. W. Bastian y S. A. Ridlon, Fed. Proc. 17(1), 1367 (1958).

La actividad tranquilizante de este compuesto fue indicada por su capacidad, a una dosis tan baja como la de 12,5 mgm./kg. p.o. en las ratas, para bloquear una respuesta condicionada en la prueba usual en la que se entrena a las ratas a trepar a un poste cuando suena un zumbador, para evitar una subsiguiente descarga eléctrica en sus patas si permanecen sobre el piso de la jaula.

El LD<sub>50</sub> de este compuesto en los ratones fue, como mínimo, de 180 mgm./kg. i.p., lo que indica que la dosis tóxica es mucho mayor que las dosis efectivas utilizadas según queda expuesto.

EJEMPLO 2

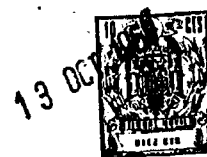


1,2-Dihidroquinolina-N-carboxilato de isobutilo.

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el cloroformato de etilo por cloroformato de isobutilo.

A partir de 13,1 g. de 1,2-dihidroquinolina, 10,2 g. de trietilamina y 10,8 g. de cloroformato de isobutilo, se obtuvieron 10,5 g. (rendimiento 45 %) de 1,2-dihidroquinolina-N-carboxilato de isobutilo, p.e. 115-120° C./0,05 mm.

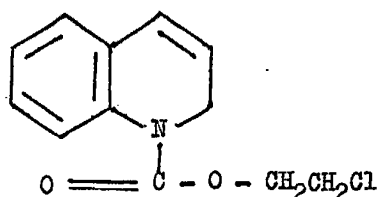
Anal. Calcul. para  $C_{14}H_{17}NO_2$ : C, 72,70; H, 7,41; N, 6,06%



Hallado: C, 72,53; H, 7,34; N, 6,07.

EJEMPLO 3

5



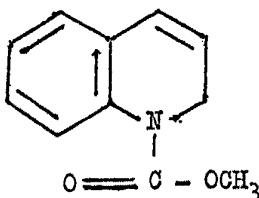
10 A 9,1 g. (70 mmoles) de 1,2-dihidroquinolina en 55 cc. de benceno, se añadieron 10 cc. (75 mmoles) de trietilamina. Se enfrió la solución a 10° C. y se añadieron 10,2 g. (70 mmoles) de  $\beta$ -cloroetil-cloroformato ( $Cl-\overset{\parallel}{C}-O-CH_2CH_2Cl$ ) en 20 cc. de benceno, a gotas, agitando y enfriando. Después de cinco días de permanencia a la temperatura ambiente, se lavó la mezcla reaccional con 150 cc. 15 de 3N HCl y se decantó la fase orgánica y se lavó nuevamente con 150 cc. de  $NaHCO_3$  acuoso al 10 %. Se separó la fase orgánica y se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se extrajo el disolvente por destilación al vacío. Se destiló el residuo y se volvió a destilar a continuación a 130° C./0,05 mm. para dar 7,0 g. de 1,2-dihidroquinolina-N-carboxilato de  $\beta$ -cloroetilo. 20

Anal. Calcul. para  $C_{12}H_{12}NO_2Cl$ : C, 60,64; H, 5,09; N, 5,89. Hallado: C, 60,72; H, 5,63; N, 6,12.

Un experimento repetido utilizando piridina en lugar de la trietilamina dio el mismo producto de un punto de ebullición 25 de 120-122° C./0,04 mm.



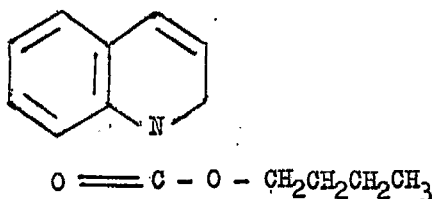
EJEMPLO 4



10 Se añadió a gotas cloroformato de metilo ( $\text{Cl} - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{OCH}_3$ ; 9,45 g., 101 mmoles) disuelto en 25 cc. de benceno, a una solución en 100 cc. de benceno de 101 mmoles de 1,2-dihidroquinolina y 105  
15 mmoles de piridina. Se agitó la solución enfriándola durante 15 minutos, tras de lo cual se dejó en reposo durante 19 horas. Se agitó la mezcla con 50 cc. de 3N HCl y se separó la fase orgánica, se lavó con tres volúmenes de 50 cc. de agua destilada hasta la neutralidad, se secó en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se destiló fraccionalmente "in vacuo",  
20 dando 3,5 g. de 1,2-dihidroquinolina-N-carboxilato de metilo, p.e. 86-88° C./0,04 mm.

Anal. Calcul. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ : C, 69,82; H, 5,86; N, 7,40. Hallado: C, 67,94; H, 6,09; N, 7,54.

20 EJEMPLO 5





Se añadió a gotas una solución de 9,6 g. (70 mmoles) de cloroformato de n-butilo en 25 cc. de benceno a una solución enfriada y agitada de 70 mmoles de 1,2-dihidroquinolina y 75 mmoles de piridina en 75 cc. de benceno. Se dejó reposar la solución a temperatura ambiente durante 21 horas, después de lo cual se lavó con 50 cc. de 3N HCl y se decantó la fase acuosa. Se lavó la fase orgánica con tres volúmenes de 50 cc. de agua hasta la neutralidad, se desecó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se destiló fraccionalmente "in vacuo" dando 4,0 g. de 1,2-dihidroquinolina-N-carboxilato de n-butilo, p.e. 118-120° C./0,05 mm.

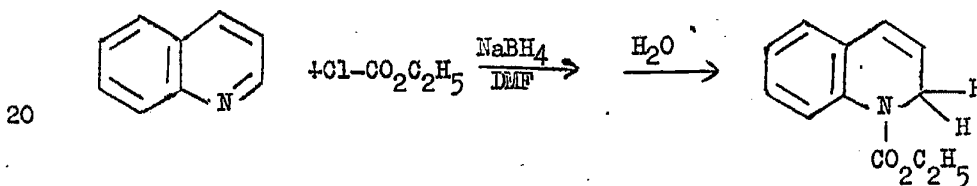
Anal. Calcul. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ : C, 72,70; H, 7,41; N, 6,06. Hallado: C, 72,34; H, 7,88; N, 6,25.

15

EJEMPLO 6

Preparación de 1-carbetoxi-1,2-dihidroquinolina

Ecuación:



Procedimiento:

Se toma cloroformato de etilo (97,6 g.; 0,9 mol) en un embudo de goteo, de 200 ml., igualador de presión y equipado con un tubo de  $\text{CaCl}_2$  y se vierte gota a gota por la parte superior de

25



un condensador de conducto recto de 10", sobre una solución magnéticamente agitada y enfriada (0 a 5°) de quinolina (77,4 g.; 0,6 mol) en 100 ml. de dimetilformamida (grado reactivo) en un matraz de fondo redondo y de un solo cuello, de 250 ml. (Nota 1).

5 Se equipa un matraz de 1 litro, de tres cuellos y de fondo redondo, con un agitador mecánico, un termómetro de baja temperatura, y un condensador de conducto recto de 10" (25,40 cm.) en cuya parte superior se instala un embudo de goteo, igualador de presión, de 200 ml., con un tubo de  $\text{CaCl}_2$ . Se instala el matraz  
10 en un baño de hielo seco y acetona.

Se carga el embudo de goteo con la solución fría arriba indicada y se le añade al matraz una masa de boro-hidruro sódico (15,3 g.; 0,4 mol) en 150 ml. de dimetilformamida. Se pone en funcionamiento el agitador y se enfría la pasta hasta una temperatura  
15 inferior a 0° (nota 2). Se añade entonces la solución de cloroformato-quinolina de etilo, a gotas, durante 1 1/2 horas. Después de agitar, durante otra 1 1/2 hora, se añade agua (50 ml.), a gotas, por espacio de 1/2 hora, a lo que sigue conc. de HCl (20 mls.)  
Nota 3).

20 Se calienta lentamente la mezcla a la temperatura ambiente (20-25° C) y se diluye después con 1 l. de agua. Se extrae ésta con 3 x 150 ml. de  $\text{Et}_2\text{O}$  y se lavan los extractos de éter combinados con 3 x 250 mls. de HCl al 9%, a lo que sigue un lavado con 100 ml. de agua. (Nota 4). Se seca la capa orgánica en sulfato  
25 de magnesio, se filtra y se evapora el filtrado, dejando 89 g. de

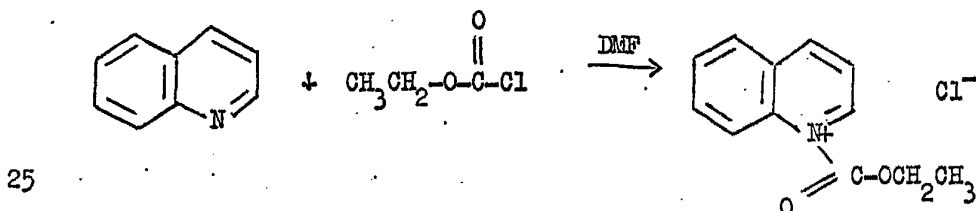


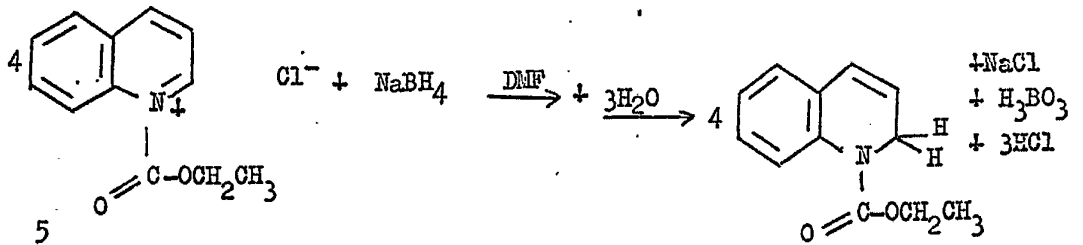
un aceite (73 % de producto crudo). (Nota 5). La destilación bajo una presión reducida produce 74,2 g. (61 %) de un producto puro e incoloro, p.c. 108-114° C., 0,08 a 0,05 mm. Hg. (Nota 6).

- 
- 5 1. Todos los matraces y reactivos han de estar relativamente secos.
  2. Se mantiene la temperatura por debajo de los 0° C., pero fluctúa la misma entre -20 y -50° C. durante la mayor parte de la reacción. Se añade hielo seco al baño de acetona periódicamente para mantener el baño por debajo de 0° C.
  - 10 3. Es importante llevar a cabo la hidrólisis por debajo de 0° C. Se desarrolla gas hidrógeno.
  4. Puede recuperarse quinolina no reaccionada neutralizando los lavados por ácido y extrayendo con éter.
  5. El análisis por I.R. muestra que este material es puro.
  - 15 6. Se recoge una pequeña cantidad de sólido no identificado en la primera fracción. Se añade aceite de silicona a la destilación si resulta excesiva la producción de espuma.

EJEMPLO 7

20 I. Ecuaciones:





II. Seguridad:

La quinolina tiene una grave y aguda toxicidad sistémica, tanto por ingestión como por inhalación. La toxicidad sistémica crónica por ingestión o inhalación es moderada. Se desconocen las toxicidades aguda y crónica locales. Puede producir retinitis sin ocasionar opacidad del cristalino. La descomposición por el calor produce óxidos de nitrógeno tóxicos.

El cloroformato de etilo presenta una grave toxicidad local y aguda como irritante y por ingestión o inhalación. Es un lacrimante. La descomposición por calor produce emanaciones de cloruro altamente tóxicas. Reaccionará con agua o vapor para producir emanaciones tóxicas y corrosivas. Puede reaccionar vigorosamente con materiales oxidantes.

El borohidruro sódico tiene una toxicidad grave, aguda, local y sistémica, por inhalación y localmente como irritante. Presenta asimismo una grave toxicidad crónica, local y sistémica por inhalación. Emite emanaciones tóxicas al descomponerse por el calor. Reacciona con agua o vapor para producir hidrógeno.

III. Materiales:

1000 g. (7,75 moles) Quinolina



- 1265 g. (11,65 moles) Cloroformato de etilo
- 198 g. (5,16 moles) Borohidruro sódico,  $\text{NaBH}_4$
- 260 ml. HCl conc.
- 6250 g. hielo
- 5 3300 ml. Dimetilformamida (DMF) (seca)
- 6000 ml. Metil-isobutil-cetona (MIBC)
- 3000 ml. 3N HCl
- 3000 ml. solución saturada de NaCl
- $\text{MgSO}_4$  anhidro.

10 IV. Procedimiento:

1. Añádanse 198 g. de  $\text{NaBH}_4$ , agitando, a 2000 ml. de DMF seca a 25-30° C. Se produce un efecto térmico. Contrólase la temperatura a 25-30° y agitose hasta que se haya disuelto el sólido en una solución turbia. No se enfríe esta por debajo de los 25° C.,  
15 a fin de evitar formación de una disolución sólida.

2. Prepárese una solución de 1000 g. de quinolina (aproximadamente 950 ml.) en 1300 ml. de DMF seca.

3. Agitando y enfriando, añádase 1265 g. (1115 ml. aprox.) de cloroformato de etilo durante un periodo de 30 minutos a la solución de quinolina, a -5 a 0° C.  
20

4. Enfriando y agitando, añádase la solución de  $\text{NaBH}_4$  a la solución de sal de quinolina, en un grado tal que se mantenga la temperatura de la reacción en -5 a 0° C. Completada la adición, continúese agitando a la misma temperatura o a una temperatura inferior durante un tiempo igual al invertido en la adición.  
25



5. Añádanse 260 ml. de ácido clorhídrico concentrado a 6250 ml. de agua y enfríese a 0° C.
6. Añádanse 6250 g. de hielo a la solución fría de HCl y agítese.
- 5 7. Añádase la mezcla reaccional a la solución ácida helada en agitación y manténgase la temperatura a 0° C. o por debajo. Se producirá alguna espuma al liberarse gas bajo la reacción del  $\text{NaBH}_4$  excedente, etc. Agítese hasta que haya cesado toda la producción de gases y se haya derretido el hielo. Calientese gradualmente hasta los 20-25° C. Ello llevará 2 horas.
- 10 8. Extráigase la mezcla reaccional con dos partes de 3000 ml. de MIBC y combínense los extractos de MIBC.
9. Lávese el extracto combinado de MIBC con una parte de 3000 ml. de ácido clorhídrico 3N. Prepárese el ácido diluyendo 15 750 ml. de HCl conc. hasta 3000 ml., con agua fría.
10. Lávese el extracto de MIBC con una parte de 3000 ml. de solución saturada de NaCl.
11. Séquese la solución de MIBC sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro.
12. Filtrese la solución de MIBC y sepárese toda la 20 MIBC a presión reducida. El producto crudo obtenido será aproximadamente de 1350 g. (85 %).
13. Destílese el producto crudo bajo un vacío elevado y recójense dos fracciones. La primera fracción recogida, hasta los 112°/0,4 mm., contiene en su mayor parte el producto deseado 25 y da un rendimiento de aproximadamente 90 g. o 5,7 %.



fracción es el producto y su aspecto es claro e incoloro. El rendimiento es de aproximadamente 990 g., 63,0 %. P.e. 112-115° C. a 0,4 mm.

V. Farmacología:

5 Este producto es un tranquilizador sumamente interesante; similar en ciertos aspectos a la clorpromazina (CPZ) y en otros aspectos a la reserpina. Detallamos a continuación esta comparación:

	<u>Actividad</u>	<u>Este producto</u>	<u>CPZ</u>	<u>Reserpina</u>
	Sedación	+	+	+
10	Hipnótica	+	+	-
	Relajación muscular	-	+	-
	Respuesta condicionada	+	+	-
	Catalepsia	+	+	±
	Tranquilizadora en el mono	+	+	+
15	Hipotermia	+	+	+
	Anti-emética	-	+	-
	Antagonismo anfetamina	+	+	+
	Efecto sobre convulsionantes	Facilita	bloquea	facilita
	Potenciación de barbituratos, alcohol	+	+	+
20	Bloque adrenérgico	+	+	-
	Hipotensiva	+	+	+
	Reversión por MAOI	-	-	+

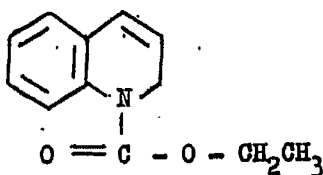
25 En la mayor parte de las pruebas, es ligeramente más activo sobre base de peso que la CPZ, pero menos activa que la reserpina. La duración de la acción es de unas 24 horas en los ani-



males, y ha mostrado actividad en todas las especies utilizadas, a saber: ratones, ratas, cobayas, gatos, perros y monos.

EJEMPLO 8

5



10

Se añadió quinolina (48 g.), a gotas, a 550 cc. de una solución al 12,5 % de di-isobutil-aluminio-hidruro en partes iguales de n-hexano y éter dietílico bajo nitrógeno a 5° C. Al irse añadiendo la quinolina, desapareció el fuerte color rojo. Después de dos horas a 5° C., se añadieron 100 cc. de 20 % en peso de hidróxido sódico acuoso, lentamente (durante una hora), enfriando y agitando a 5-10° C. bajo nitrógeno. Se decantó la solución etérea y se secó en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , extrayéndose el disolvente "in vacuo" para dar 47 g. (95 %) de 1,2-dihidroquinolina cristalina, que se utilizó inmediatamente en la reacción inmediata.

15

20

Se disolvió 1,2-dihidroquinolina (13,1 g., 0,1 mol) en 30 cc. de  $\text{CHCl}_3$  (libre de oxígeno mediante paso de nitrógeno a su través) y se enfrió a -20° C. en una mezcla de dióxido de carbono sólido y acetona; se añadieron a esta solución 10 cc. de trietilamina y 24 g. de cloroformato de etilo. Se dejó que la mezcla llegara a la temperatura ambiental durante un período de una hora y se dejó

25

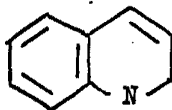


reposar durante 18 horas. Se lavó la mezcla con 30 cc. de 3N HCl, y tres veces con 30 cc. de agua hasta la neutralidad, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se destiló, dando 11,0 g. de 1,2-dihidroquinolina-N-carboxilato de etilo, p.e. 105-107° C./0,04 mm.

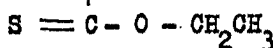
5                    Se comprobó que este compuesto era sedante en los monos en dosis de hasta 2,5 mgm/kg. oralmente. La sedación se caracterizaba por una pérdida de agresividad y de temor, catatonía y una larga duración de acción (aproximadamente 48 horas). Monos agresivos pudieron manejarse fácilmente sin necesidad de guantes.

10

EJEMPLO 9



15



20

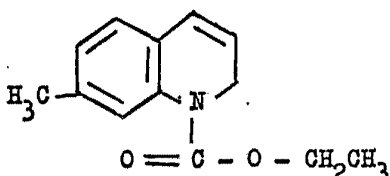
Se hizo reaccionar 1,2-dihidroquinolina (5,3 g.) con 2,5 g. de clorotioformato de etilo en 50 cc. de  $\text{CHCl}_3$  a -10° C. Después de permanecer a 25° C. durante 5 horas, se lavó la solución con 50 cc. de 3N HCl, y después con agua hasta la neutralidad, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó para dejar 3,77 g. (85 %) de 1,2-dihidroquinolina-N-tioncarboxilato de etilo, p.e. 140-144°/0,1 mm., p.f. 52-54° C.

25

Este compuesto resultó activo como deprimente a razón de 10 mgm./kg.



EJEMPLO 10



5  
10  
15  
20

Se añadió 7-metilquinolina (14,3 g.) a gotas, a 120 cc. de una solución al 12 % de di-isobutil-aluminio-hidruro en partes iguales de n-hexano y dietil-éter bajo nitrógeno, manteniéndose la mezcla a 20° C bajo nitrógeno durante 14 horas. Después se añadieron cuidadosamente 100 cc. de NaOH acuoso al 20 %, con vigorosa agitación y enfriando a 5° C. Se separó la capa de éter, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó "in vacuo", dando 14,5 g. de 1,2-dihidro-7-metilquinolina, que se disolvió en 100 cc. de CHCl<sub>3</sub> y se enfrió hasta -20° C. A esta solución se le añadieron 20 cc. de cloroformato de etilo. Después de 30 minutos, se añadieron 15 cc. de trietilamina a gotas, enfriando. Tras un reposo de un día a la temperatura ambiente, se aisló el producto como en el Ejemplo 12, dando 14,0 g. de 1,2-dihidro-7-metilquinolina-N-carboxilato de etilo, p.e. 108-110° C./0,05 mm.

Anal. Calcul. para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>: C, 71,85; H, 6,96; N, 6,45. Hallado: C, 72,19; H, 6,81; N, 6,53.

Este compuesto resultó activo como depresivo a 10 mgm./kg.

25



EJEMPLO 11

Se sustituyó la 7-metilquinolina del Ejemplo 10, en los procedimientos de dicho ejemplo por un peso equimolar de 6-cloroquinolina,

5 6-metilquinolina y

6-metoxiquinolina, respectivamente,

para producir

1,2-dihidro-6-cloroquinolina-N-carboxilato de etilo (p.e. 133-135°C./0,1 mm.),

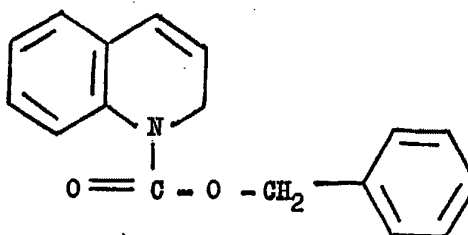
10 1,2-dihidro-6-metilquinolina-N-carboxilato de etilo (p.e. 118-120°C./0,15 mm.) y

1,2-dihidro-6-metoxiquinolina-N-carboxilato de etilo (p.e. 135-137°C./0,05 mm.), respectivamente.

15 Cada uno de estos compuestos demostró ser activo como depresivo.

EJEMPLO 12

20



25

A 6,5 g. (50 mmoles) de 1,2-dihidroquinolina en 100 cc. de  $\text{CHCl}_3$  a  $-20^\circ \text{C}$ ., se les añadieron 17,1 g. (100 mmoles) de cloro-



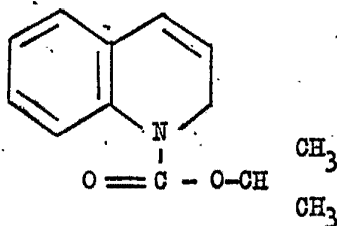
13

formato de bencilo, agitando. Después de un reposo de 30 minutos, se añadió trietilamina (6,0 cc., 50 mmoles), enfriando. Tras 24 horas de reposo, se lavó la fase orgánica con 50 cc. de 3N HCl, se secó sobre  $MgSO_4$  y se evaporó, dejando 9,0 g. de 1,2-dihidroquinolina-N-carboxilato de bencilo, p.e. 174-176° C./0,1 mm.

Anal. Caloul. para  $C_{17}H_{15}O_2N$ : C, 76,96; H, 5,70.  
Hallado: C, 77,10; H, 5,97.

EJEMPLO 13

10



15

Se preparó cloroformato de isopropilo (150 mmoles) mediante reacción de 9,0 g. (150 mmoles) de alcohol de isopropilo y 120 cc. de fosgeno al 12,5 % en benceno. (150 mmoles) a 5° C. durante una hora, evaporando a continuación el disolvente y el HCl "in vacuo" a 0° C.

20

A 13,1 g. (100 mmoles) de 1,2-dihidroquinolina y 12,0 cc. (100 mmoles) de trietilamina en 100 cc. de  $CHCl_3$  a -20° C., se le añadieron aproximadamente unos 150 mmoles de cloroformato de isopropilo gota a gota, agitando y enfriando. Después de permanecer 60 horas a la temperatura ambiente, se acidificó la solución

25

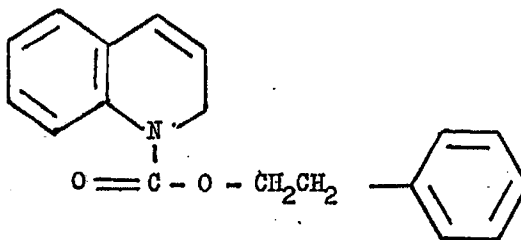


básica con 100 cc. de 3N HCl y se decantó la fase ácida. La fase cloroformo fue lavada con 100 cc. de agua destilada y después con bicarbonato, hasta alcanzar un valor pH de 8. Se secó la fase orgánica en  $MgSO_4$ , se filtró, se evaporó "in vacuo" y se destiló el residuo para dar 3,5 g. de 1,2-dihidroquinolina-N-carboxilato de isopropilo, p.e. 82-84° C./0,001 mm., redestilando a 80-82° C./0,001 mm.

Anal. Calcul. para  $C_{13}H_{15}O_2N$ : C, 71,86; H, 6,96.

Hallado: C, 72,32; H, 6,95.

EJEMPLO 14



Se preparó cloroformato de  $\beta$ -fenetil (150 mmoles) haciendo reaccionar 18,0 g. (150 mmoles) de alcohol de  $\beta$ -fenetil y 120 cc. de fosgeno al 12,5 % en benceno (150 mmoles) a 5° C. durante una hora, evaporando el disolvente y HCl "en vacio" en el baño de vapor (90° C.)

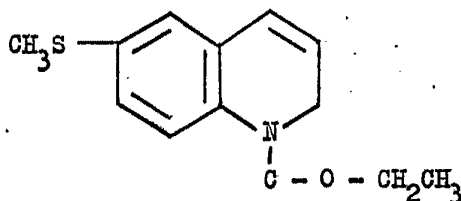
A 13,1 g. (100 mmoles) de 1,2-dihidroquinolina y 12,0 cc. de trietilamina en 100 cc. de  $CHCl_3$  a -20° C. se les añadieron, a gotas, con agitación y enfriamiento, aproximadamente 150 mmoles de  $\beta$ -fenetil-cloroformato. Después de permanecer en reposo 65 horas



a la temperatura ambiente, se acidificó la solución ligeramente básica con 100 cc. de 3N HCl y se recogió la fase orgánica por decantación, se lavó una vez con 100 cc. de agua destilada y después con 100 cc. de bicarbonato diluido, hasta la neutralidad. Se destiló el residuo hasta producir 15,0 g. de 1,2-dihidroquinolina-N-carboxilato de  $\beta$ -fenetilo, p.e. 154-158° C./0,005 mm. que se redestiló, dando 14,0 g. de producto, p.e. 154-156° C./0,005 mm.

Anal. Calcul. para  $C_{18}H_{17}O_2N$ : C, 77,39; H, 6,13.  
Hallado: C, 77,12; H, 6,40.

EJEMPLO 15

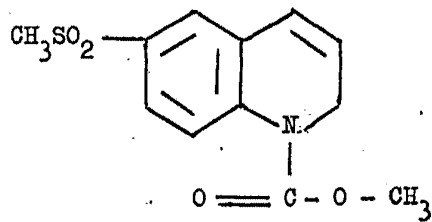


Se repite el procedimiento general del Ejemplo 10, excepto que se reemplaza la 7-metilquinolina de ese ejemplo por un peso equimolar de 6-metiltioquinolina. El producto, 1,2-dihidro-6-metiltioquinolina-N-carboxilato de etilo, demostró ser sedante en los monos, caracterizándose por una disminución de agresividad y temor.



EJEMPLO 16

5



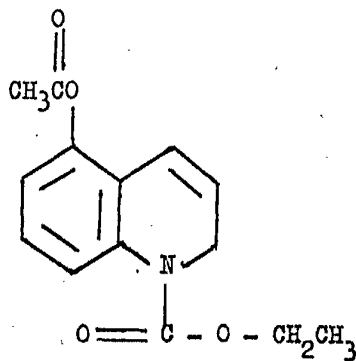
10

Se repite el procedimiento general del Ejemplo 4, con excepción del hecho de que la 1,2-dihidroquinolina de ese ejemplo se reemplaza por un peso equimolar de 1,2-dihidro-6-metilsulfonilquinolina. El producto, 1,2-dihidro-6-metilsulfonilquinolina-N-carboxilato de etilo, demostró ser un depresivo oralmente activo en los ratones y en las ratas.

15

EJEMPLO 17

20



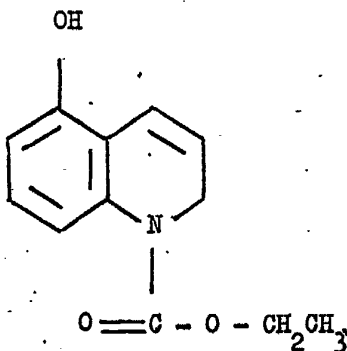
25



Se repite el procedimiento general del Ejemplo 10, con la excepción de reemplazarse la 7-metilquinolina de ese ejemplo por un peso equimolar de 5-acetoxiquinolina. El producto, 1,2-dihidro-5-acetoxiquinolina-N-carboxilato de etilo, mostró ser un depresivo oralmente activo en los ratones y en las ratas.

EJEMPLO 18

10



15

20

Se repite el procedimiento general del Ejemplo 6, con excepción de que se reemplaza la quinolina de ese ejemplo por un peso equimolar de 5-hidroxiquinolina. El producto, 1,2-dihidro-5-hidroxiquinolina-N-carboxilato de etilo, funde a los 117-119° C.

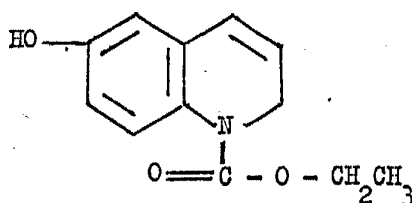
25



Anal. Calcul. para  $C_{12}H_{13}O_3N$ : C, 65,73; H, 5,98.  
Hallado: C, 65,54; H, 5,93.

EJEMPLO 19

5



10

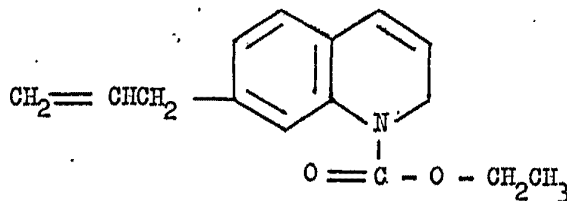
Se repite el procedimiento general del Ejemplo 6, con excepción de que la quinolina de ese ejemplo se sustituye por un peso equimolar de 6-hidroxiquinolina. El producto, 1,2-dihidro-5-hidroxiquinolina-N-carboxilato de etilo, funde a los 78-79° C.

15

Anal. Calcul. para  $C_{12}H_{13}O_3N$ : C, 65,73; H, 5,98.  
Hallado: C, 64,98; H, 5,92.

EJEMPLO 20

20



25

Se disuelve 1,2-dihidro-7-allylquinolina (0,1 mol) en 30 cc. de  $CHCl_3$  y se enfría a -20° C. Se añaden a esta solución

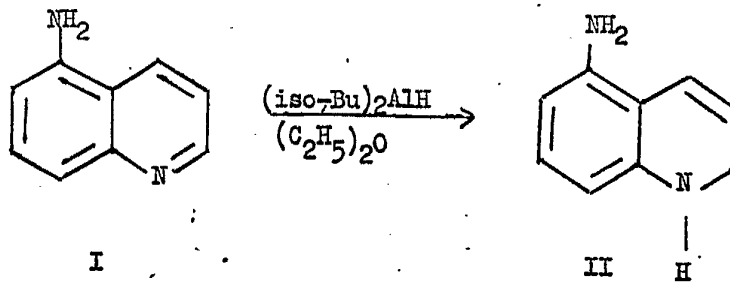


10 cc. de trietilamina y 24 g. de cloroformato de etilo. Se agita la mezcla y se deja calentar hasta la temperatura ambiente durante un periodo de una hora, dejándose después reposar a la temperatura ambiental durante 15 horas. Se lava la mezcla con 30 cc. de 3N HCl y con tres partes de agua de 30cc., se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se destila "in vacuo". El producto, 1,2-dihidro-7-alil-quinolina-N-carboxilato de etilo, demuestra ser un depresivo oralmente activo en los ratones.

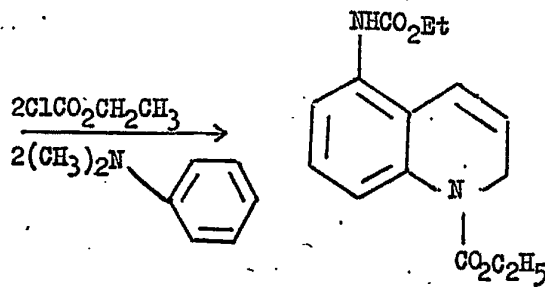
10

EJEMPLO 21

15



20



25

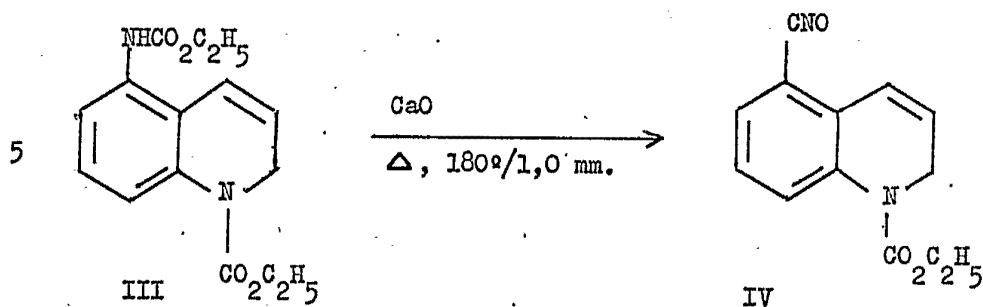


Se añadieron 10,4 g. I (72 mmoles: preparados por la reducción hidrazina-níquel Raney de 5-nitro-quinolina), a porciones, a 75 mmoles de di-isobutil-aluminio-hidruro en 150 cc. 1:2 n-hexano: éter dietílico, a 5° C., bajo nitrógeno, agitando. Después de la  
5 adición, se dejó la solución en reposo a 25° C. durante 6 horas bajo nitrógeno. Se destruyó cuidadosamente mediante adición de un exceso de KOH 20 % a -10° C., con agitación vigorosa. Se decantó la fase orgánica y se secó sobre  $MgSO_4$ . Se filtró el  $MgSO_4$ , se lavó con 100 cc. de éter seco y se evaporó el filtrado. Producto obtenido: 4,3 g.  
10 II (40 %). La 5-amino-1,2-dihidroquinolina (II) fue disuelta en 50 cc.  $CHCl_3$ ; 7,5 cc. (60 mmoles) de N,N-dimetil-anilina fueron añadidos, se enfrió la solución a -10° C, y se añadieron 7,5 cc. de cloroformato de etilo; a gotas, con agitación y enfriando. Después de permanecer a 25° C. durante 3 horas, se añadió algo más de 3 N HCl,  
15 se decantó la fase orgánica y se lavó con agua hasta el estado neutral. Los extractos de  $CHCl_3$  se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se evaporaron. Producto: 6,0 g. de 5-etoxicarbonilamino-1,2-dihidro-quinolina-N-carboxilato de etilo (III).

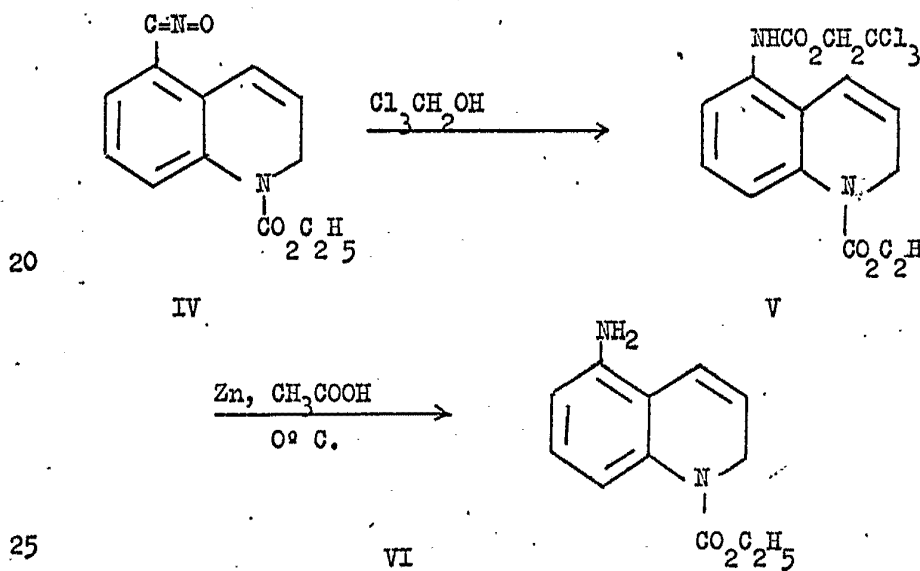
Anal. Calcul. para  $C_{15}H_{18}N_2O_4$ : C, 62,05; H, 6,25;  
20 N, 9,65. Hallado: C, 61,74; H, 6,23; N, 10,08.



EJEMPLO 22



Se destiló III lentamente bajo vacío, durante un  
10 período de 2 horas, a 180 - 185° C./0,1 mm., dando 2,0 g. de des-  
tilado. La C.F.V. (cromatografía de la fase vapor) (6' x 1/4"  
SE-30 sobre esferillas de vidrio, 220°, 60 cc. He min<sup>-1</sup>.) mostró  
que el destilado consistía en aproximadamente 30 % IV y 70 % III.  
Producto de IV en isocianato (10 %). El I.R. 4742 c del destilado  
15 presentaba una fuerte banda de isocianato a 2260 cm<sup>-1</sup>.



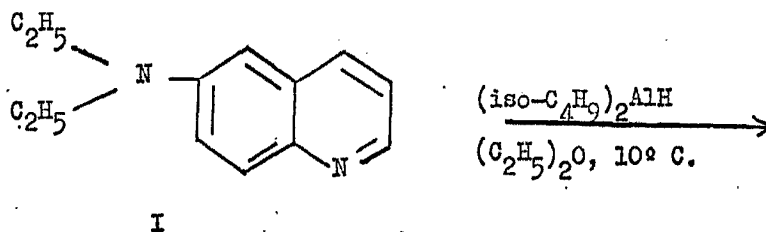


13

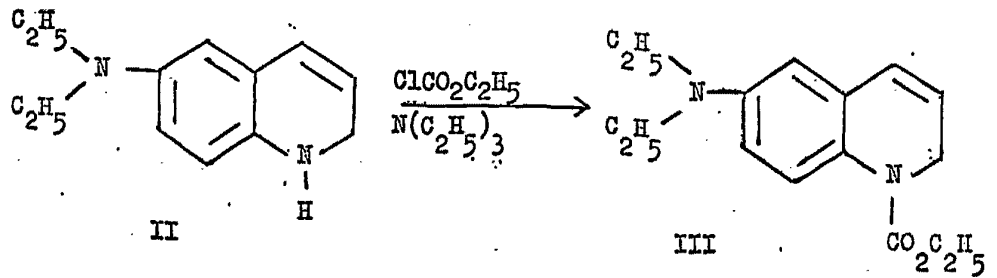
Se disolvió IV en 5,0 cc. de tricloroetanol, dejándose permanecer en reposo durante 10 horas y evaporándose a 60° C, bajo vacío. El residuo V (que aún contenía una parte máxima de III) fue disuelto en 10,0 cc. de ácido acético acuoso al 90 %, enfriado a 0° C. y agitado durante 3½ horas con 2,0 g. de polvo de cinc. Tras filtrar el cinc, se diluyó la solución hasta 50,0 cc. con agua. Se extrajo la solución acídica con 50,0 cc. de éter para extraer todo material neutro, y se añadió después  $\text{Na CO}_2^3$ , agitándose hasta que empezó a precipitar algo de  $\text{Zn(OH)}_2$ , (pH 8), en cuyo momento se extrajo con 2 x 50 cc. de benceno. La emulsión resultante fue filtrada al vacío, se secó la fase benceno y se evaporó. Producto: 300 mg. VI (35 %); U.V. máx. a 238 m $\mu$   $\epsilon$  18.700 en etanol. Sal de HCl (preparada mediante adición de la cantidad calculada de HCl gaseoso en éter seco) p.f. 210° C. con descomposición.

Anal. Calcul. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ : C, 56,58; H, 5,93; N, 11,00. Hallado: C, 56,60; H, 6,22; N, 10,78.

EJEMPLO 23



13 OCT. 

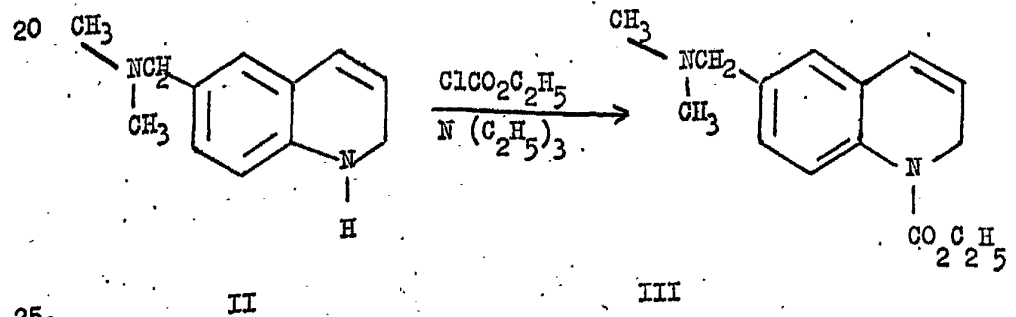
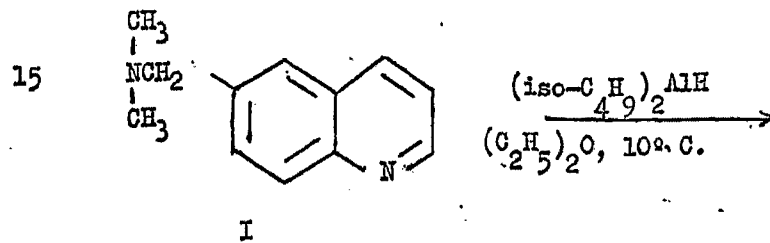


5

Se reduce I (cf. C.A. 14, 3065) por el método del Ejemplo 1A y se hace reaccionar el producto con cloroformato de etilo para dar III, que se convierte en un hidrocioruro blanco, sólido, soluble en agua, mediante tratamiento con un equivalente de cloruro de hidrógeno en éter seco.

10

EJEMPLO 24





Se reduce I (cf. C.A. 54, 8816a) por el método del  
Ejemplo 1A y se hace reaccionar el producto con cloroformato de  
etilo, dando III, que se convierte en sales de adición de ácido  
por el tratamiento con un equivalente del ácido deseado, por  
5 ejemplo ácido fosfórico, ácido cítrico.

Si bien en esta memoria se han expuesto varias for-  
mas de realización del invento, con detalles específicos, presen-  
tadas a fines ilustrativos, los expertos en el ramo sabrán apre-  
10 ciar que la presente invención es susceptible de ofrecer otras  
formas y que muchos detalles pueden variarse ampliamente sin sa-  
lirse por ello del concepto básico y del espíritu y del alcance  
de la invención.

En resumen, la patente de invención que se solicita  
15 deberá recaer sobre las siguientes

20

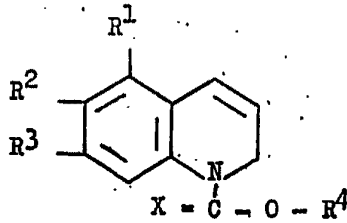
25



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparaci3n de compuestos analgésicos tranquilizantes y no tóxicos, de la fórmula

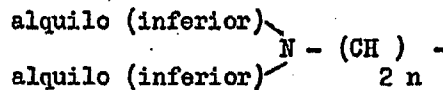
5



10

donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y cada una representa hidrógeno, cloro, bromo, yodo, fluoro, trifluorometilo, alquilo (inferior), alcoxi (inferior), alquiltio(inferior), alquil(inferior) sulfonilo, hidroxil alcaniloxi(inferior), amino, alcoxicarbonilamino o un grupo de la fórmula

15



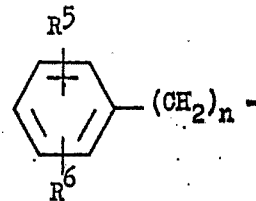
donde n es un número entero de cero a tres inclusive;

X representa oxígeno o azufre; y

20

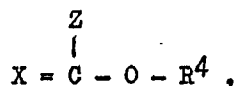
$R^4$  representa hidrocarbonilo y particularmente alquilo (inferior), alquenoilo (inferior), alquinilo(inferior) cicloalquilo contentivo de tres a ocho átomos de carbono, inclusive, haloalquilo (inferior) distinto de haloalquilo, o aralquilo y particularmente un radical de la fórmula

25



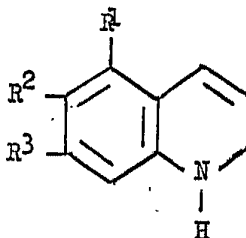


donde n es un número entero de uno a tres inclusive y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan cada una hidrógeno, alquilo (inferior), alcoxi (inferior), cloro, bromo, yodo, fluorop o trifluorometilo; y las correspondientes sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables; procedimiento que comprende el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



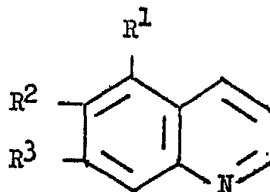
donde R<sup>4</sup> y X tienen el significado arriba expresado y Z representa cloro, bromo o yodo,

a) con una 1,2-dihidroquinolina de fórmula



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado arriba señalado; o

b) con una quinolina de la fórmula





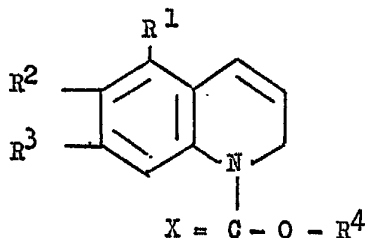
29 00

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen la significación arriba expresada, seguido de la reducción de la quinolina sustituida intermedia con un borohidruro de metal alcalino, para producir la 1,2-dihidroquinolina correspondientemente sustituida;

5 a una temperatura de -50° C. a 50° C.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de compuestos de la fórmula

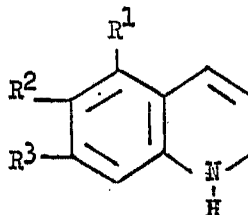
10



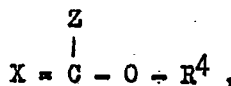
15

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y X tienen la significación señalada en la reivindicación 1, y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, procedimiento que comprende el hacer reaccionar una 1,2-dihidroquinolina de fórmula

20



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado ya mencionado, con un compuesto de la fórmula

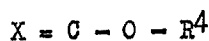
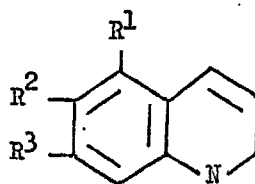


25

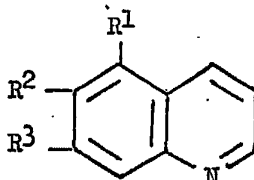
donde R<sup>4</sup>, X y Z tienen la significación dada en la reivindicación 1.



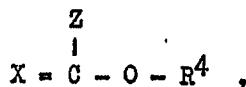
3. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de compuestos de la fórmula



10 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y X tienen la significación dada en la reivindicación 1, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, procedimiento que comprende el hacer reaccionar una quinolina de la fórmula



20 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen la significación arriba expresada, con un compuesto de la fórmula



25 donde R<sup>4</sup>, X y Z tienen la significación dada en la reivindicación 1, y reducir el compuesto intermedio resultante con un borohidruro de metal alcalino.

4. El procedimiento de la reivindicación 2, donde X es oxígeno.

27



5. El procedimiento de la reivindicación 3, donde X es oxígeno.

6. El procedimiento de la reivindicación 5, donde el agente reductor es borohidruro sódico o borohidruro potásico.

5 7. El procedimiento de la reivindicación 3 o de la reivindicación 6, donde la reacción se lleva a efecto en un disolvente orgánico inerte.

8. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDI-  
10 DIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS ANALGESICOS, TRANQUILI-  
ZANTES Y NO TÓXICOS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y seis paginas mecanografiadas.

15

Madrid, 13 Octubre de 1.966

BERNARDO UNGRIA  
P.P.

20

25