

348.462



Case 4-2509/GC 242 I

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE
BENZ[b]QUINOLIZINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY
A.G., residente en BASILEA (Suiza).

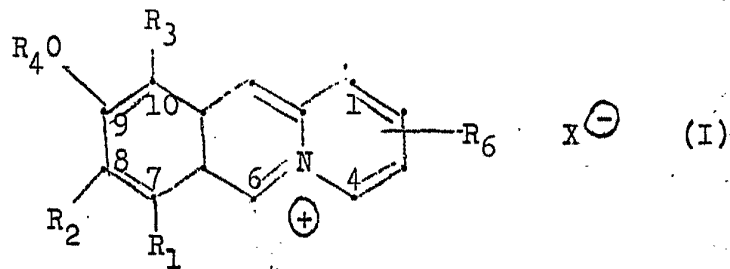
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

- La presente invención se refiere a derivados hidroxilo y alcoxi de los nuevos compuestos de benz[b]quinolizina y a sus derivados deseados, asimismo a la preparación de los mismos y a las composiciones de materia que los contiene. En especial la presente invención se refiere a las sales de 8,9 o 9,10-dihidroxilo- y dialcoxibenz[b]quinolizina, a las sales de 8,9,10-trihidroxilo- y tri-alcoxiben[b]quinolizina, así como a sus derivados alquílicos deseados.
- 5.
10. Ahora se ha hallado, que los compuestos de la



fórmula I



en la que

- 10.
- R_1 significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior, por lo menos uno de los símbolos R_2 y R_3 significa el grupo hidroxílico o un grupo alcoxi inferior y el otro símbolo R_2 y R_3 hidrógeno, el grupo hidroxílico o un grupo alcoxi,
- 15.
- R_4 significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior,
- R_6 significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior,
- X significa halógeno, en especial cloro o bromo y bajo la condición de que:
- 20.
- 1) cuando R_1 y R_3 significan simultáneamente hidrógeno, R_2 debe tener la significación del grupo hidroxilo, poseen propiedades interesantes farmacológicamente, en es-

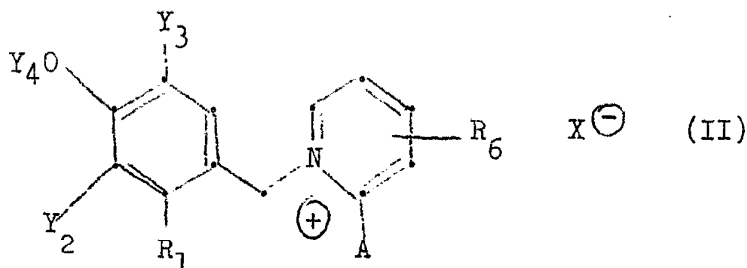


pecial reductoras de la presión sanguínea, amortiguadoras del sistema nervioso central y antipiréticas. Por ello pueden utilizarse para reducir la presión sanguínea elevada, como calmante o como agente reductor de la fiebre.

5.

Los compuestos de la fórmula I, según la invención, se preparan ciclar de forma de por sí conocida y en medio ácido un compuesto de la fórmula II

10.



15. en la que

R₁, R₆ y X tienen la significación arriba indicada, por lo menos uno de los símbolos Y₂ e Y₃ significa un grupo alcoxi inferior o un grupo alcanciloxi inferior, y el otro hidrógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo alcanciloxi inferior, y

20.

Y₄ significa un grupo alquílico inferior o un grupo alcancilo inferior, y



= 4 =

A significa el grupo formílico, el grupo 1,3-dioxalano-2-ílico o el grupo $-\text{CH}=\text{A}'-$ en el que A' significa el grupo hidroximinó, el grupo fenilhidrazono o el grupo semicarbazono.

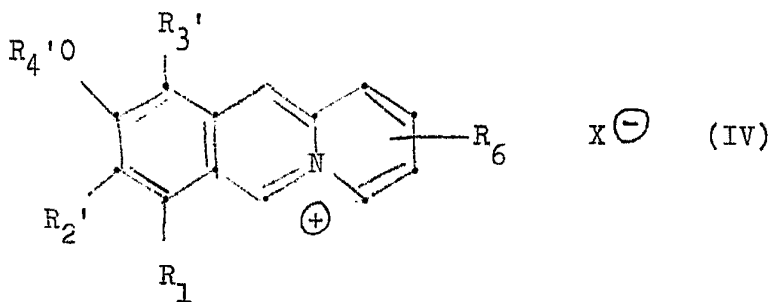
5.

La ciclación se efectúa en presencia de un hidrácido HX, en el que X tiene la significación arriba indicada, además es ventajoso elegir el anión del ácido utilizado para la ciclación que corresponda al anión de la sal de la fórmula II a ciclar.

10.

La ciclación de los compuestos dialcoxi ó trialcoxi de la fórmula II, en el que A significa el grupo hidroximinometílico, $-\text{CH}=\text{NOH}$, se conduce bajo conservación de los grupos alcoxi para formar compuestos de la fórmula IV,

15.



20. en la que

R_1 , R_6 y X tienen la significación arriba indicada, todos menos uno de los símbolos R_2' y R_3' significa un grupo alcoxi in-



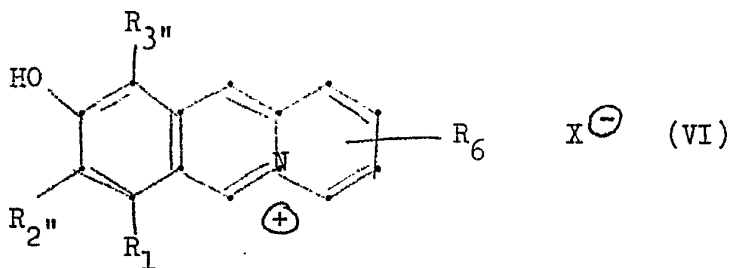
= 5 =

ferior y el otro hidrógeno o un grupo alcoxi inferior, y

R_4' significa un grupo alquílico inferior.

La formación de los compuestos de la fórmula IV

5. a partir de las oximas de la fórmula II es en especial óptima en tiempos reaccionales cortos de pocos minutos y en medio acuoso. Los compuestos de la fórmula IV pueden purificarse mediante cristalización en alcoholes inferiores, como por ejemplo metanol, etanol e isopropanol.
10. La ciclación de los compuestos dialcoxi y trialcoxi de la fórmula II, en la que A significa el grupo formílico o el grupo 1,3-dioxalan-2-ílico, se conduce bajo conservación de los grupos alcoxi para formar compuestos de la fórmula IV. En este caso son ventajosos los tiempos reaccionales de pocos minutos.
15. Si sin embargo para la ciclación de compuestos dialcanoiloxi y trialcanoiloxi se emplea la fórmula II, en la que A significa el grupo formílico o el grupo 1,3-dioxalan-2-ílico, se obtienen compuestos dihidroxi- y trihidroxi de la fórmula VI





= 6 =

en la que

R_1 , R_6 y X tienen la significación arriba indicada, y por lo menos uno de los símbolos R_2'' y R_3'' significa el grupo hidroxílico y el otro símbolo hidrógeno o el grupo hidroxílico.

5.

Asimismo en este caso es ventajoso limitarse a un breve tiempo reaccional.

Se alcanza compuestos de la fórmula VI asimismo, cuando se parte de compuestos dialcoxi y trialcoxi de la fórmula II en la que A significa el grupo $-CH=A'$ en donde A' significa el grupo fenilhidrazona o el grupo semicarbazona.

10.

En este caso se indican tiempos reaccionales más largos de 3 o más horas.

15.

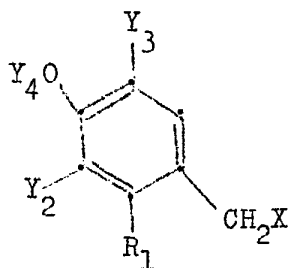
La hidrólisis de compuestos alcoxi de la fórmula IV produce los compuestos hidroxí correspondientes y se efectúa mediante un hidrácido acuoso, concentrado, en donde se elige éste, correspondiente al anión de la sal de la fórmula IV a hidrolizar.

20.

Las sales de bencilpiridina utilizadas como materias de partida, de la fórmula II se preparan según el procedimiento conocido a partir de los haluros bencílicos sustituidos correspondientes, de la fórmula III



5.



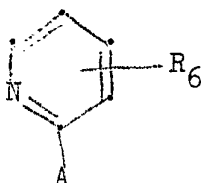
(III)

en la que

R₁, Y₂, Y₃, Y₄ y X tienen la significación arriba indicada,

y un derivado de piridina de la fórmula VIII

10.



(VIII)

en la que

15.

A significa el grupo formílico, el grupo 1,3-dioxaleno-2-ílico o el grupo -CH=A'-, en el que A' significa el grupo hidroxiiimino, el grupo fenilhidrazona o el grupo semicarbazona y

R₆ tiene la significación arriba citada.

20.

La cuaternización de derivados de piridina de la fórmula VIII mediante haluros bencílicos de la fórmula III se realiza en disolvente con dimetilformamida o sulfolano (tetrametilensulfona; tiofan-1,1-dióxido) a temperatura ambiente o temperatura débilmente elevada por lo menos

25.

durante un espacio de tiempo largo (18 y más horas). Las



= 8 =

sales de metilpiridina de la fórmula II se separarán por cristalización durante este tiempo o de la mezcla reaccional o pueden precipitarse mediante acetato de etilo, después de lo cual se filtran. Con frecuencia pueden utilizarse sin otra purificación para la acilación, o se purifican luego mediante recristalización en un alcohol inferior, como etanol, metanol o isopropanol.

Los haluros bencílicos de la fórmula III son o conocidos o pueden prepararse según procedimiento conocido a partir de los aldehidos, ácidos carboxílicos, ésteres de ácido carboxílico o alcoholes correspondientes o bien mediante halometilación a partir de los derivados bencénicos apropiados.

En las sales de benz[b]quinolizina de la fórmula I pueden intercambiarse según el procedimiento conocido los aniones frente a aquellos otros ácidos tolerables farmacéuticamente. Ejemplos de tales ácidos tolerables farmacéuticamente son los ácidos fosfóricos, sulfúricos, acéticos, láctico, succínico, málico, ftálico, tartárico y embómico.

El concepto "alquílico inferior" utilizado en esta descripción, como tal o implicado en las denominaciones "alcoxi inferior" y "alcanoiloxi inferior" define radicales alifáticos, monovalentes saturados de la fórmula C_mH_{2m+1} , en la que m significa un número entero de 1



= 9 =

a 3, en donde tales radicales pueden ser rectilíneos o ramificados. Como por ejemplo de tales radicales se citan los grupos metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico y similares:

5. Los compuestos según la invención pueden utilizarse en animales de sangre caliente, como medicamentos, que contienen estos compuestos en forma de composición de materia apropiada. Tales composiciones de materia contienen los compuestos según la invención en mezcla con
10. vehículos orgánicos o inorgánicos, farmacéuticos sólidos o líquidos, que son apropiados para la preparación de formas de dosis unitarias a administrar oral, rectal o parentéricamente. Las dosis diarias pueden descender de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg y se encuentra de preferencia entre
15. 0,5 y 5 mg/kg, con lo que se considera el ajuste individual de la dosificación diaria. La administración ventajosa es la oral; composiciones de materia apropiada son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, polvo, soluciones, suspensiones y formulaciones de retardo.
20. Las formas unitarias de dosis a utilizar oralmente contienen entre 1 y 90% de un compuesto de la fórmula I como materia activa. Tales formas unitarias de dosis pueden prepararse por ejemplo al mezclar la materia activa con sustancias de vehículo sólidas en forma de polvo,
25. como lactosa, sacarosa, sorbita o mannita; almidones, como almidón de patata o de maíz o amilpectina, derivados de



= 10 =

- celulosa o gelatina, eventualmente bajo adición de des-
lizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietil-
englicoles (carbomax) de peso molecular apropiado, y/o
conformar a partir de estas mezclas tabletas o núcleos
5. de grageas. Los núcleos se recubren, por ejemplo con
soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener,
por ejemplo goma arábiga, talco y/o anhídrido titánico,
o con un polímero formador de película, que se utiliza
como solución en disolventes o mezclas de disolventes or-
10. gánicos fácilmente fluidificables.

A estos recubrimientos puede adicionarse
asimismo colorantes para, por ejemplo, distinguir entre
los diferentes contenidos en materia activa.

- Las ampollas para la utilización parentérica, en
15. especial para la aplicación intravenosa, contienen la
materia activa en forma de sales de adición de ácido to-
lerables farmacéuticamente y acuosolubles de un compues-
to de la fórmula I en una concentración de 0,5 a 5% en
solución acuosa, eventualmente junto con estabilizadores
20. y sustancias tampón apropiadas.

En los ejemplos siguientes, las temperaturas se in-
dican en grados Celsius, los porcentajes son tantos por
ciento sobre el peso..



EJEMPLO 1

Bromuro 8,9-dimetoxi-7-metilbenz[b]quinolizina

- a) Oxima de bromuro 1-(3,4-dimetoxi-2-metil)-bencil-2-formilpiridínico, punto de fusión 166,5-168^o (50 gramos)
5. se disuelven en 125 cc de ácido bromhídrico al 48% calentado previamente a 110^o y la solución se mantiene durante 5 minutos a esta temperatura. A continuación se vierte bajo agitación en 2000 cc de tetrahidrofurano y la mezcla se agita de nuevo durante 18 horas, con lo cual se forman cristales. Estos se filtran, recristalizan 5 veces en etanol y dan el producto puro como laminillas amarilla, punto de fusión 222,5-224,5^o.

El material de partida se obtiene como sigue:

- b) Eter monobromodimetílico
15. Una mezcla de 945 gramos de metanol y 500 cc de solución de formaldehído acuosa al 40% se enfría a -10^o y se satura con ácido bromhídrico. A continuación se separa lo inferior de las dos fases originadas y se destila, con lo cual se obtiene el producto en la fracción que pasa en la destilación a 86-88^o.
- c) Bromuro 3,4-dimetoxi-2-metilbencílico (Método A).
- Una mezcla de 80 gramos de 2,3-dimetoxitolueno, 137 gramos de éter monobromodimetílico y 88 cc de ácido



acético glacial se calienta durante 8 horas a 30°. La mezcla reaccional se vierte en agua helada y el precipitado originado se filtra. El producto recristaliza en hexano y da laminillas incoloras, punto de fusión 66-68°.

5. (Método B). Una mezcla de 91 gramos de 2,3-dimetoxi-tolueno, 20 gramos de paraformaldehído, 68,5 cc de ácido bromhídrico al 48% y 300 cc de benceno se enfría bajo agitación a 0° y a esta temperatura se satura con ácido bromhídrico. La fase orgánica se separa, se lava con solución de cloruro sódico saturada, se seca sobre sulfato sódico exento de agua y se libera en vacío del disolvente. El producto bruto que permanece recristaliza en éter de petróleo y da el bromuro bencílico, punto de fusión 68-70°. Mediante una nueva recristalización se eleva el punto de fusión a 70-72°.

d) Oxima de bromuro 1-(3,4-dimetoxi-2-metil)-bencil-2-formil-piridínico.

20. Una solución de 54 gramos de bromuro 3,4-dimetoxi-2-metil-bencílico y 27 gramos de 2-piridinaldoxima en 162 cc de dimetilformamida se mantienen durante 18 horas a 30°. Los cristales precipitados se filtran y el filtrado se vierte bajo agitación y lentamente en 2000 cc de acetato de etilo. El precipitado amorfo originado se filtra y recristaliza colectivamente con los cristales en metanol, con lo



cual se obtiene el producto puro en cristales incoloros, punto de fusión 166,5-168°. Para la ciclación también puede utilizarse la sal bruta.

EJEMPLO 2

5. Bromuro 8,9-dimetoxi-7-metilbenz[b]quinolizínico

A 7,5 cc de ácido bromhídrico al 48% calentado previamente a 98° se adicionan 2,5 gramos de bromuro 1-(3,4-dimetoxi-2-metilbencil)-2-formilpiridínico, punto de fusión 111-112°, y la solución se mantiene durante 8 minutos a esta temperatura. La mezcla reaccional se vierte luego bajo agitación en 100 cc de tetrahidrofurano con lo cual se origina un precipitado amarillo (punto de fusión 211-213°) que se identifica como el bromuro 8,9-dimetoxi-7-metil-benz[b]quinolizínico (espectro infrarrojo y cromatograma de capa delgada).

El material de partida se prepara como sigue:

b) Bromuro 1-(3,4-dimetoxi-2-metilbencil)-2-formilpiridínico.

Una solución de 5,35 gramos de aldehído 2-piridílico recién destilado y 12,5 gramos de bromuro 3,4-dimetoxi-2-metilbencílico en 30 cc de dimetilformamida se dejan reposar a temperatura ambiente durante 18 horas bajo nitrógeno, luego se vierte la mezcla bajo agitación en 800 cc de acetato de etilo, el precipitado amarillo originado de la sal



cuaternaria, punto de fusión 111-112°, se filtra y sin otra purificación se utiliza para la ciclación.

EJEMPLO 3

Bromuro 8,9-dimetoxi-7-metilbenz[b]quinolizínico

5. a) A 2,6 cc de ácido bromhídrico previamente calentado a 110° se adiciona 1,1 gramo de acetal etilénico de bromuro 1-(3,4-dimetoxi-2-metil)-bencil-2-formilpiridínico y la solución se mantiene durante 8 minutos a esta temperatura. La mezcla reaccional se vierte luego bajo agitación en 40 cc
10. de tetrahidrofurano, el precipitado amarillo originado (punto de fusión 218-224,5°) se filtra y se identifica como bromuro 8,9-dimetoxi-7-metilbenz[b]quinolizínico (espectro infrarrojo y cromatograma de capa delgada).

El material de partida se elabora como sigue:

15. b) Acetal etilénico de bromuro 1-(3,4-dimetoxi-2-metil)-bencil-2-formilpiridínico.

20. Una solución de 1,9 gramos de acetal etilénico de aldehído 2-piridínico y 3,1 gramo de bromuro 3,4-dimetoxi-2-metilbencílico en 10 cc de dimetilformamida absoluta (secado mediante tamiz molecular activado "Linde" tipo 13X, 1/8") se deja durante 18 horas a temperatura ambiente y luego se vierte bajo agitación en 500 cc de acetato de etilo. El precipitado de la sal cuaternaria (punto de fu-



sión 125-127°) se filtra y sin ulterior purificación se utiliza para la ciclación.

EJEMPLO 4

Bromuro 8,9-dihidroxi-7-metilbenz[b]quinolizínico

5. a) A 1,2 cc de ácido bromhídrico previamente calentado a 100° se adiciona 0,05 gramos de semicarbazona de bromuro 1-(3,4-dimetoxi-2-metil)-benzil-2-formilpiridínico y la solución se mantiene a esta temperatura durante 4 horas y media, con lo cual se origina un precipitado amarillo.
10. La mezcla reaccional se vierte en 8 cc de tetrahidrofurano y el precipitado amarillo se filtra, punto de fusión 305-308° (descomposición). Se identifica como el bromuro 8,9-dihidroxi-7-metilbenz[b]quinolizínico mediante comparación con una prueba auténtica (espectro infrarrojo y cromatograma de capa delgada). El material de partida se obtiene como sigue:

b) Semicarbazona de bromuro 1-(3,4-dimetoxi-2-metil)-benzil-2-formilpiridínico

20. 0,8 gramos de clorhidrato de semicarbazida se disuelven en 100 cc de metanol y se adiciona 0,5 gramos de carbonato potásico. La solución se filtra y el filtrado se enfría a temperatura ambiente. Una solución de 2 gramos de



bromuro 1-(3,4-dimetoxi-2-metil)-benzil-2-formilpiridínico en 50 cc de metanol se adiciona a la solución de semicarbazida, la mezcla se deja a temperatura ambiente durante 18 horas bajo agitación y luego se vierte en 1000 cc de éter.

5. El precipitado originado se filtra y recrystaliza en metanol-acetato de etilo, con lo que se obtiene la semicarbazona cuaternaria, punto de fusión 178-178,5°.

EJEMPLO 5

Bromuro 8,9-dihidroxi-7-metilbenz[b]quinolizínico

10. a) Una solución de 0,61 gramos de fenilhidrazona de bromuro 1-(3,4-dimetoxi-2-metil)-benzil-2-formilpiridínico en 2,5 cc de ácido bromhídrico al 48% se calienta durante 4 horas a 100-110°. El precipitado originado se filtra, recrystaliza en ácido bromhídrico diluido y da bromuro
15. 8,9-dihidroxi-7-metilbenz[b]quinolizínico, punto de fusión 304-307°(descomposición), que según el espectro infrarrojo y el cromatograma de capa delgada se muestra idéntico al material auténtico.

El material de partida se prepara como sigue:

20. b) Fenilhidrazona de bromuro 1-(3,4-dimetoxi-2-metil)-benzil-2-formilpiridínico

Una solución de 12,2 gramos de bromuro 3,4-dimetoxi-2-metilbenzílico y 9,8 gramos de fenilhidrazona de aldehi-



- do 2-piridínico en 15 cc de dimetilformamida se deja a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado originado se filtra y el filtrado se vierte bajo agitación lentamente en 800 cc de acetato de etilo. El precipitado originado se filtra, recristaliza en isopropanol, los cristales se suspenden en agua y se agita durante 3 horas. El precipitado que permanece se filtra, se seca y sin ulterior purificación se utiliza para la ciclación.

EJEMPLO 6

10. Bromuro 8,9-dimetoxi-4,7-dimetilbenz[b]quinolizínico
- a) Una solución elaborada a partir de 4,7 gramos de oxima de bromuro 1-(3,4-dimetoxi-2-metil)-benzil-6-metil-2-formilpiridínico y 11,8 cc de ácido bromhídrico al 48% previamente calentado a 110° se mantiene durante 5 minutos a esta temperatura. La solución se vierte luego bajo agitación en 250 cc de tetrahidrofurano y se agita durante 18 horas. El precipitado originado se filtra, recristaliza dos veces en etanol y da cristales anaranjados de punto de fusión 212,212,5°.
- 15.
20. El material de partida se obtiene como sigue:
- b) Oxima de bromuro 1-(3,4-dimetoxi-2-metil)-benzil-6-metil-2-formilpiridínico.
- Una solución de 12,5 gramos de bromuro 3,4-dimetoxi-2-metilbenzílico y 7 gramos de 6-metil-2-piridinal-



- doxima en 40 cc de dimetilformamida se mantiene durante 18 horas a 30°. La mezcla se vierte bajo agitación y lentamente en 500 cc de acetato de etilo. El precipitado originado se filtra y sin purificación ulterior se utiliza para
5. la ciclación.

EJEMPLO 7

Cloruro 8,9-dihidroxibenz[b]quinolizínico

- Una mezcla de 20,1 gramos de bromuro 3,4-dimetóxi-bencílico, 10,05 gramos de aldehído 2-piridínico y 2,5 cc
10. de dimetilformamida se deja durante 24 horas a temperatura ambiente y la masa vítrea originada se lava luego con éter. A continuación se adiciona 100 cc de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se calienta durante 2 horas a 100°. Luego se enfría a temperatura ambiente y el precipitado
15. cristalino originado se filtra. Este se fija en agua y la solución se filtra sobre una columna de amberlita IRA 400 (en forma de cloruro). El filtrado se concentra hasta sequedad y del producto bruto así obtenido se calienta a
20. reflujo durante 18 horas 3,7 gramos en 50 cc de ácido clorhídrico concentrado. Los cristales obtenidos al enfriar la mezcla reaccional se filtran, recristalizan dos veces en ácido clorhídrico diluido y una vez en metanol, con lo cual se obtienen cristales amarillos, punto de fusión >350°.



EJEMPLO 8

Cloruro 9,10-dihidroxi-7-metilbenz[b]quinolizínico

- Una mezcla de 26,5 gramos de bromuro 4,5-dimetoxi-2-metilbenzílico y 12,5 gramos de aldehído 2-piridínico y 1,5 cc de dimetilformamida se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente. La masa vítrea originada se dirige con éter y el polvo anaranjado originado se filtra bajo nitrógeno. El polvo se disuelve en 100 cc de ácido clorhídrico concentrado y la solución se calienta durante 2 horas a 100°. Luego la mezcla reaccional se diluye a 1000 cc y se cede por un intercambiador de iones (Dowex 21 K, en forma de cloruro.). El eluato da tras evaporación una masa en forma vítrea, roja, que se disuelve en 230 cc de ácido clorhídrico concentrado y se calienta a reflujo durante 18 horas. El precipitado cristalino originado al enfriar se filtra y recristaliza en ácido clorhídrico diluido, con lo cual se obtiene el producto en agujas anaranjadas, punto de fusión 342° (descomposición).

EJEMPLO 9

20. Bromuro 9,10-dimetoxi-7-isopropilbenz[b]quinolizínico
- a) A 100 cc de ácido bromhídrico al 48% calentado previamente a 100° se adicionan 43,1 gramos de oxima de bromuro 1-(4,5-dimetoxi-2-isopropil)-benzil-2-formilpiridi-



nico y la mezcla se mantiene a esta temperatura durante 5 minutos. Luego se vierte bajo agitación y lentamente en 4000 cc de tetrahidrofurano y se agita durante 18 horas. El bromuro 9,10-dimetoxi-7-isopropilbenz[b]quinolizínico cristalino originado se filtra.

El material de partida se prepara como sigue:

b) 3,4-dimetoxi-cumol

A una solución de 230 gramos de 4-isopropilcatecol, 168 gramos de hidróxido sódico y 1210 cc de agua se adiciona a 15^o bajo agitación y refrigeración 325 cc de sulfato dimetílico (adicionado durante 1,5 horas). Luego la mezcla reaccional se calienta durante 1 hora y se calienta a reflujo durante 18 horas. Tras el enfriado se separa la fase orgánica y la fase acuosa se agota dos veces con 15. 250 cc de benceno. La fase orgánica y los extractos benecénicos se reúnen y se lava con lejía de sosa al 10% hasta que es negativo el ensayo de cloruro férrico sobre fenoles, después de lo cual se lava con agua. El benceno destila mediante una columna Vigreux y el residuo destila en vacío, con lo cual se obtiene el producto como líquido amarillo claro de punto de ebullición 123-130/13 Torr.

c) Bromuro 4,5-dimetoxi-2-isopropilbenecílico

Una mezcla de 41 gramos de 3,4-dimetoxicumol, 38 gramos de ácidos acético glacial y 60 gramos de éter mono-



bromodimetílico se mantiene durante 5 horas a 30°. Luego la mezcla reaccional se vierte en agua helada, el aceite precipitado se extrae con éter, la fase de éter se seca sobre sulfato magnésico exento de agua y el disolvente

5. se evapora en vacío. El producto oleoso, amarillo claro obtenido, se utiliza directamente para la siguiente reacción.

d) Oxima de bromuro 1-(4,5-dimetoxi-2-isopropil)-bencil-2-formilpiridínico.

10. Una solución de 54,7 gramos de bromuro 4,5-dimetoxi-2-isopropilbencílico y 20,9 gramos de 2-piridinaldoxima en 132 cc de dimetilformamida se mantiene durante 18 horas a 30°. La mezcla reaccional se vierte bajo agitación y lentamente en 3000 cc de acetato de etilo, el precipitado
15. originado se filtra y recristaliza en metanol/acetato de etilo, con lo cual se obtiene pura la oxima cuaternaria, punto de fusión 147-148° (descomposición). La oxima bruta puede utilizarse directamente para la ciclación.

EJEMPLO 10

20. a) Bromuro 8,9,10-trimetoxibenz[b]quinolizínico

25 gramos de oxima de bromuro 1-(3,4,5-trimetoxi)-bencil-2-formilpiridínico, punto de fusión 155-157,5°, se adicionan a 63 cc de ácido bromhídrico al 48% previamente



calentado a 110° y la solución se mantiene durante 5 minutos a esta temperatura, después de lo cual se vierte bajo agitación 3n 2500 cc de tetrahidrofurano. Se agita de nuevo durante 18 horas y se separa el precipitado originado, que representa el producto bruto.

El material de partida se prepara como sigue:

b) Bromuro 3,4,5-trimetoxibenzílico

Una solución de 40 gramos de alcohol 3,4,5-trimetoxibenzílico en 312 cc de benceno seco se satura bajo agitación a -10° con ácido bromhídrico. La mezcla reaccional se neutraliza con carbonato potásico exento de agua, se filtra y el filtrado se seca sobre sulfato magnésico exento de agua. Tras evaporar el benceno permanece el producto como aceite casi incoloro, que se utiliza luego directamente.

c) Oxima de bromuro 1-(3,4,5-trimetoxi)-benzil-2-fornilpiridínico

Una solución de 43 gramos de bromuro 3,4,5-trimetoxibenzílico y 32,3 gramos de 2-piridinaldoxina en 203 cc de dimetilformanida se mantiene durante 18 horas a 30°. El precipitado cristalino se separa, y las aguas madres se vierten bajo agitación en 2000 cc de tetrahidrofurano. El precipitado originado recrystaliza en común con el material cristalino dos veces en metanol, con lo cual se ob-



tiene la sal pura en cristales incoloros, punto de fusión 155-157,5°. La sal bruta puede utilizarse directamente para la ciclación.

EJEMPLO 11

5. Bromuro 8,9-dietoxi-7-metilbenz[b]quinolizínico
 - a) A 15 cc de ácido bromhídrico al 48% previamente ca-
lentado a 110° se adiciona 5,5 gramos de oxima de bromuro
1-(3,4-dietoxi-2-metil)-benzil-2-formilpiridínico y la
solución se mantiene durante 6 minutos a esta temperatura
10. Luego se vierte bajo agitación en 200 cc de tetrahidro-
furano, el precipitado anarillo se filtra y éste recrista-
liza en metanol/isopropanol, con lo cual se obtiene el
producto en cristales amarillos, punto de fusión 213-220°
(descomposición).
15. El material de partida se prepara de la forma si-
guiente:
 - b) 2,3-dietoxitolueno

A una solución enfriada a 0° de 250 gramos de 3-me-
tilcatecol y 224 gramos de hidróxido sódico en 1600 cc
20. de agua se adiciona bajo agitación y de 0 a -7°, y lenta-
mente, 600 cc de sulfato dietílico. Luego se calienta
durante 3 horas al baño de vapor y durante 18 horas a
reflujo, y luego se enfría a temperatura ambiente. La



fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae a fondo con benceno. Las fases orgánicas reunidas se lavan primero con lejía de sosa al 10% para eliminar las partículas fenólicas (ensayo FeCl_3), luego se lava hasta neutralidad con agua. El benceno se elimina mediante destilación (columna Vigreux; 760 Torr), y el residuo destila en vacío. El producto muestra el punto de ebullición $123-127^\circ/12$ Torr.

c) Bromuro 3,4-dietoxi-2-metilbencílico

10. Una mezcla de 213 gramos de 2,3-dietoxitolueno, 590 cc de benceno, 39,4 gramos de paraformaldehído y 135 cc de ácido bromhídrico al 48% se satura bajo agitación a 0° con ácido bromhídrico. La fase orgánica se separa, se lava 3 veces con 150 cc de solución de cloruro sódico saturada, se seca sobre sulfato magnésico exenta de agua, se filtra y se libera en vacío del disolvente. El aceite que permanece se vierte en 1000 cc de agua helada, el precipitado cristalino se separa, éste recristaliza en éter de petróleo (punto de ebullición $30-60^\circ$) bajo utilización de carbón activo y se forma el bromuro benzílico pedido, punto de fusión $39-44^\circ$.

d) Oxina de bromuro 1-(3,4-dietoxi-2-metil)-benzil-2-formilpiridínico

Una solución de 27,3 gramos de bromuro 3,4-dietoxi-



- 2-metil-benzílico y 12,2 gramos de 2-piridinaldoxima en 30 cc de dimetilformamida se deja durante 4 días a temperatura ambiente, el precipitado cristalino originado se filtra, y el filtrado se vierte bajo agitación en 1000cc
5. de acetato de etilo, con lo cual se origina un precipitado. Este se separa y recristaliza en común con el material cristalino en etanol. La oxima cuaternaria así obtenida se utiliza para la ciclación.

EJEMPLO 12

10. Bromuro 8,9-dimetoxi-3-etil-7-metilbenz[b]quinolizínico
- a) A 4,5 cc de ácido bromhídrico al 48% previamente calentado a 110° se adiciona 2,1 gramos de oxima de bromuro 1-(3,4-dimetoxi-2-metil)-benzil-5-etil-2-formilpiridínico, punto de fusión 142-143°, y la solución se mantiene durante 5 minutos a 110°. Luego se vierte bajo agitación en 70 cc de tetrahidrofurano; el precipitado se separa y recristaliza en isopropanol; cristales amarillos del producto, punto de fusión 162,5-167,5°.

El material de partida se obtiene como sigue:

20. b) 5-etil-2-piridinaldoxima

Una mezcla de 24 gramos de 5-etil-2-metilpiridina, 80 cc de ácido acético glacial y 18 cc de peróxido de hidrógeno al 30% se calienta durante 3 horas a 80°. Se



- adiciona otros 6 cc de peróxido de hidrógeno al 30% y se calienta durante 3 horas adicionales a 80°. Luego la mezcla se concentra en vacío de trompa de agua tanto como sea posible y el residuo se fija en 50 cc de anhídrido acético.
5. co. La solución se calienta a 95°, con lo cual se desencadena una reacción exotérmica y la solución llega a ebullición. Se mantiene durante 2 horas a reflujo y luego se destila en forma fraccionada en vacío de trompa de agua, con lo cual se obtiene la 2-acetoximetil-5-etilpiridina,
10. punto de ebullición 138-140°/12 Torr.

- Una solución de 15 gramos de 2-acetoximetil-5-etilpiridina, 70 cc de ácido acético glacial y 16 cc de peróxido de hidrógeno al 30% se calienta durante 3 horas a 80°. Se adicionan otros 8 cc de peróxido de hidrógeno
15. y se calienta otras 3 horas. Luego se concentra en vacío de trompa de agua y el residuo se fija en 60 cc de ácido clorhídrico 6n. La solución se calienta durante 1 hora al baño de vapor y la parte principal del ácido clorhídrico se elimina en vacío. El residuo se disuelve en agua,
20. la solución se regula alcalinamente con lejía de sosa y se extrae a fondo con éter. El residuo del éter que permanece tras el evaporado, se filtra y da 5-etil-2-formilpiridina, punto de ebullición 85-106°/12 Torr.

- Una solución de hidroxilamina elaborada a partir
25. de 1,94 gramos de clorhidrato de hidroxilamina, 2,35 gra-



mos de bicarbonato sódico y 10 cc de agua se adiciona a la solución de 3,7 gramos de 5-etil-2-formilpiridina en 10 cc de etanol y la mezcla se calienta durante 1 hora al baño de vapor. Tras el enfriado se obtiene la 5-etil-2-
5. piridinaldoxima, punto de fusión 148-149°.

c) Oxima de bromuro 1-(3,4-dimetoxi-2-metil)-benzil-5-etil-2-formilpiridínico.

Una solución de 3,83 gramos de bromuro 3,4-dimetoxi-2-metilbenzílico y 2,34 gramos de 5-etil-2-piridinaldoxima
10. en 10 cc de dimetilformamida se deja durante 18 horas a temperatura ambiente y a continuación se vierte bajo agitación en 200 cc de acetato de etilo. El precipitado se filtra y recristaliza en isopropanol: cristales incoloros de la oxima cuaternaria, punto de fusión 142-143°.

15. EJEMPLO 13

Bromuro 8,9-dimetoxi-1,7-dimetilbenz[b]quinolizínico

a) A 13 cc del ácido bromhídrico al 48% previamente calentado a 110° se adiciona 5 gramos de oxima de bromuro 1-(3,4-dimetoxi-2-metil)-benzil-2-formil-3-metilpiridínico,
20. co, punto de fusión 154,155,5° y la solución se mantiene durante 6 minutos a 110°. Luego se vierte la solución bajo agitación en 100 cc de tetrahidrofurano y el precipitado se filtra. Tras recristalizar en metanol/isopropanol se obtiene el producto en cristales amarillos, punto



de fusión 202-209°.

El material de partida se prepara como sigue:

b) Oxima de bromuro 1-(3,4-dimetoxi-2-metil)-benzil-2-formil-3-metilpiridínico

5. Una solución de 6,8 gramos de 3-metil-2-piridinaldoxima (preparada según Ginsburg + Wilson, J. Am. Chem. Soc. 79, 481 (1957)) y 12,2 gramos de bromuro 3,4-dimetoxi-2-metil-bencílico en 35 cc de dimetilformamida se deja durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado se filtra,
10. recristaliza en etanol y da cristales incoloros de la oxima cuaternaria, punto de fusión 154-155°.

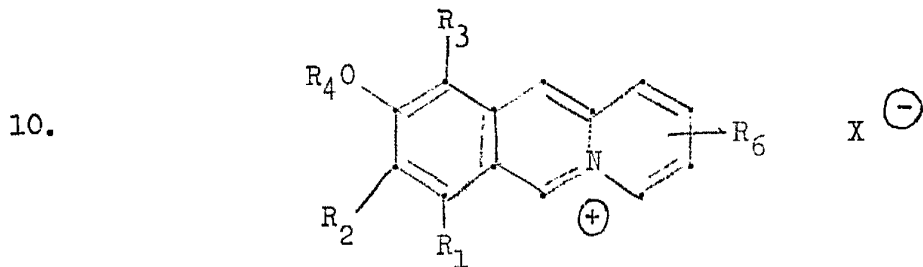
= . =



NOTA

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes estadounidenses serial nº 603.418 del 21.12.66. y nº 685.316 del 24.11.67.

5. 1. Procedimiento para la preparación de sales de benz[b]quinolizina, que corresponden a la fórmula



en la que

15. R_1 significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior,
por lo menos uno de los símbolos R_2 y R_3 significa el grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior y el otro hidrógeno, el grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior,



R_4 significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior,

R_6 significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior,

5. X significa halógeno, en especial cloro o bromo y

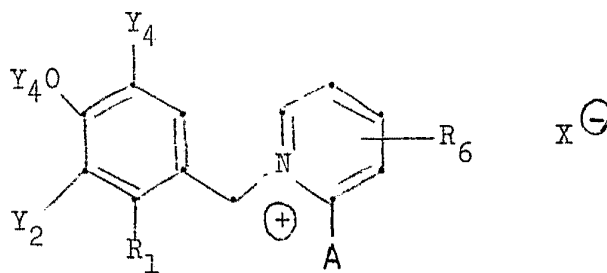
bajo la condición de que

cuando R_1 y R_3 significan simultáneamente hidrógeno, R_2 debe tener la significación

10. del grupo hidroxilo,

caracterizado porque compuestos de la fórmula

15.



en la que

R_1 , R_6 y X tienen la significación arriba citada,

20.

por lo menos uno de los símbolos Y_2 e Y_3 significa un grupo alcoxi inferior o un grupo alcanoiloxi inferior,



y el otro significa hidrógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo alcaniloxi inferior,

5. Y_4 significa un grupo alquílico inferior o un grupo alcanilo inferior, y
- A significa el grupo formílico, el grupo (1,3-dioxalano-2-ílico) o el grupo $-CH=A'$, en el que A' significa el grupo hidroximinio, el grupo fenil-hidrazono, o el grupo semi-carbazono,
10. se ciclan en medio ácido en forma de por sí conocida.

2. Procedimiento para la preparación de sales de benz[b]quinolizina.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 31 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 20 de Diciembre de 1967

p.2.

DAIME ISERRA
[Handwritten signature]
firmado: JOSÉ RODRIGUEZ