



348463

Case 4-2509/GC 242 II

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

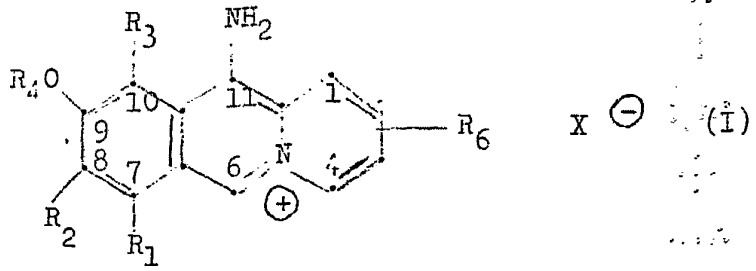
5. La presente invención se refiere a derivados alcoxi de los nuevos compuestos de ben[b]quinolizina y a sus derivados deseados, procedimiento para su preparación de los mismos. En especial la presente invención se refiere a los derivados 8,9 o 9,10-dialcoxi así como 8,9,10-trialcoxi de las sales de 11-amino-benz[b]quinolizina, así como a sus derivados alquílicos deseados.

10. Ahora se ha hallado, que los compuestos de la fórmula I,

**POOR
QUALITY**



5.



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 un grupo alcoxi inferior y el otro símbolo R_2 y R_3 hidrógeno, o un grupo alcoxi inferior,
- R_4 significa un grupo alquílico inferior,
- R_6 significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior,
- 15. X significa halógeno, en especial cloro o bromo y

poseen propiedades interesantes farmacológicamente, en especial reductoras de la presión sanguínea y antipiréticas. Por ello pueden utilizarse para reducir la presión sanguínea elevada, o como agente reductor de la fiebre.

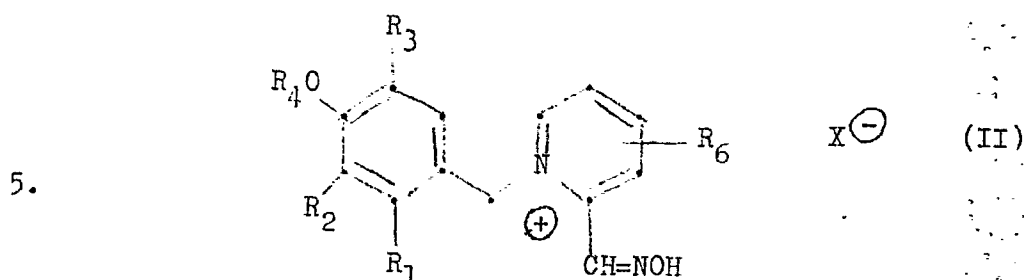
20.

Los compuestos de la fórmula I, según la invención, se preparan al ciclar de forma de por sí conocida y en



= 3 =

medio ácido un compuesto de la fórmula II



en la R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 y X tienen la significación arriba indicada.

10. La ciclización 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.

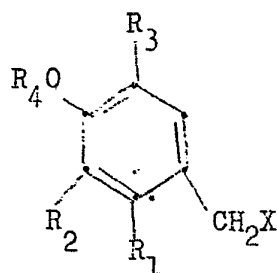
15. Para alcanzar buenos rendimientos en compuestos de la fórmula I se procede ventajosamente de tal forma, que las oximas de la fórmula II se disuelven calientes en hidrácidos acuosos concentrados, esta solución se deslíe aproximadamente de 20 a 40 veces con un disolvente miscible en agua, como tetrahidrofurano, y la mezcla así obtenida se deja reaccionar durante un largo tiempo y bajo agitación, por ejemplo durante 18 horas o más.

Las sales de bencilpiridina utilizadas como materias de partida, de la fórmula II se preparan según



= 4 =

el procedimiento conocido a partir de los haluros bencílicos sustituidos correspondientes, de la fórmula III



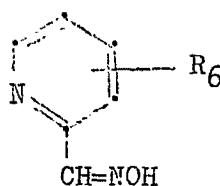
(III)

5.

en la que R₁, R₂, R₃, R₄ y X tienen la significación arriba indicada,

y un derivados de piridina de la fórmula VIII

10.



(VIII)

15. en la que

R₆ tiene la significación arriba citada.

La cuaternización de derivados de piridina de la fórmula VIII mediante haluros bencílicos de la fórmula III

se realiza en disolvente con dimetilformamida o sulfo-

20. lano (tetrametilensulfona; tiofan-1,1-dióxido) a tempera-

tura ambiente o temperatura débilmente elevada durante

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



= 5 =

sales de metilpiridina de la fórmula II se separan 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



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 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 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.
10. 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, como lactosa, sacarosa, sorbita o mannita; almidones, como almidón de patata o de maíz o amilpectina, derivados de
- 15.
- 20.
- 25.



= 7 =

celulosa o gelatina, eventualmente bajo adición de des-
lizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietil-
englicoles (carbowax) 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.

15. Las ampollas para la utilización parentérica, en
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 11-amino-8,9-dimetoxi-7-metilbenz[b]quinolizínico

- 87,6 gramos de oxima de bromuro 1-(3,4-dimetoxi-2-metilbencil)-2-formilpiridínico se disuelven bajo calentamiento en 205 cc de ácido bromhídrico al 48%. La solución originada se vierte bajo agitación en 4100 cc de tetrahydrofurano y se agita de nuevo durante 18 horas. El precipitado se filtra y se extrae dos veces con 4 litros de etanol hirviente. Los extractos de etanol reunidos se enfrían, con lo cual se obtienen cristales. Estos se filtran y las aguas madres se concentran hasta sequedad, con lo cual se obtiene otra dosis del mismo material. Los cristales y los residuos del concentrado se reúnen, se recristaliza dos veces en etanol y una vez en sulfóxido dimetílico y da el producto puro, punto de fusión 263-263,5°.

El material de partida se obtiene como sigue:

b) Eter monobromodimetílico

- Una mezcla de 945 gramos de metanol y 500 cc de solución de formaldehído acuosa al 40% se enfría a -10° 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 pasar por la destilación a 86-88°.



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 de laminillas incoloras, punto de fusión 66-68°.

(Método B). Una mezcla de 91 gramos de 2,3-dimetoxitolueno, 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 58-70°. 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.

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 ciclización también puede utilizarse la sal bruta.
- 5.

EJEMPLO 2

Bromuro 11-amino-8,9-dimetoxibenz[b]quinolizínico

- a) 74,3 gramos de oxima de bromuro 1-(3,4-dimetoxi)-benzil-2-formilpiridínico se disuelve bajo calentamiento al baño de vapor en 186 cc de ácido bromhídrico al 48% . La solución se vierte bajo agitación en 3700 cc de tetrahidrofurano y se agita durante 18 horas. El precipitado se filtra y se extrae dos veces con 3 litros de etanol hirviente. Los extractos de etanol dan al enfriar cristales y éstos se reúnen con el residuo del agua madre evaporada hasta sequedad. Dos veces de recristalización en etanol da el compuesto amino puro en cristales amarillos, punto de fusión 267-267,5°.
- 10.
- 15.

El material de partida se obtiene como sigue:

20. b) Bromuro 3,4-dimetoxibenzilico.

Una solución de 53,2 gramos de alcohol 3,4-dimetoxibenzilico en 485 cc de benceno seco se enfría a -10°. La solución se satura bajo agitación con ácido bromhidrico.



= 11 =

La mezcla reaccional se neutraliza con carbonato potásico exento de agua, se filtra y el disolvente se elimina en vacío, el bromuro bruto se utiliza sin ulterior purificación.

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

- Una solución de 67 gramos de bromuro 3,4-dimetoxibenzílico y 35,5 gramos de 2-piridinaldoxima en 153 cc de dimetilformamida se deja durante 18 horas a 30°. Los cristales originados se filtran y el filtrado se vierte bajo agitación lentamente en 3000 cc de acetato de etilo. El precipitado originado se filtra, se reúne con los cristales y la sal bruta se utiliza sin ulterior purificación para la ciclación. Una prueba de la sal recristaliza dos veces en metanol y da
10. cristales amarillo pálidos, punto de fusión 168-171,5°.
- 15.

EJEMPLO 3

Bromuro: 11-amino-9,10-dimetoxi-7-metilbenz[*b*]quinolizínico

- a) 114 gramos de oxima de bromuro (4,5-dimetoxi-2-metil)-benzil-2-formil-piridínico, punto de fusión 178,5-181° se
20. disuelve caliente en 270 cc de ácido bromhídrico al 48 % y la solución se vierte bajo agitación lentamente en 8000 cc de tetrahidrofurano; a continuación se agita durante 18



= 12 =

horas. Luego se filtra el precipitado y se extrae tres veces con 4 litros de etanol hirviente. Los extractos de etanol reunidos se concentran a 9 litros y se enfrían, con lo cual se origina un precipitado cristalino, que se separa. Tras 5. recristalizar tres veces en etanol se obtiene el compuesto amino como cristales anaranjados, punto de fusión 264-265°.

El material de partida se prepara de la forma siguiente:

b) Una mezcla de 182 gramos de 3,4-dimetoxitolueno, 10. 40 gramos de paraformaldehído, 600 cc de benceno y 137 cc de ácido bromhídrico al 48% se enfría a 0° y se satura a esta temperatura con ácido bromhídrico. Las fases se separan, la fase orgánica se lava con solución de cloruro sódico saturada y se seca sobre sulfato magnésico exento de agua. Tras 15. evaporar el disolvente permanece una masa semi-cristalina, que cristaliza en hexano y da el bromuro 4,5-dimetoxi-2-metil-bencílico, punto de fusión 31,5-33°.

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

20. Una solución de 12,5 gramos de bromuro 4,5-dimetoxi-2-metilbenzílico y 6,3 gramos de 2-piridinaldoxima en 32 cc de dimetilformamida se mantiene durante 18 horas a 30°. Los cristales originados se filtran y el filtrado se vierte bajo 25. agitación y lentamente en 500 cc de acetato de etilo, con lo cual se origina un precipitado, que se separa.



EJEMPLO 4

Bromuro 11-amino-8,9,10-trimetoxi-benz[b]quinolizínico

5. a) 51 gramos de oxima de bromuro 1-(3,4,5-trimetoxi)-benzil-2-formilpiridínico se disuelve caliente en 128 cc de ácido bromhídrico al 48% y la solución se vierte bajo agitación en 2500 cc de tetrahidrofurano, después de lo cual se agita todavía durante 18 horas. Los cristales originados se separan y recristalizan tres veces en etanol, con lo cual se obtienen cristales anaranjados del compuesto
10. amino, punto de fusión 223-223,5°.

El material de partida se prepara como sigue:

b) Bromuro 3,4,5-trimetoxibenzílico

15. 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.

20. c) Oxima de bromuro 1-(3,4,5-trimetoxi)-benzil-2-formilpiridínico

Una solución de 43 gramos de bromuro 3,4,5-trimetoxibenzílico y 32,3 gramos de 2-piridinaldoxima en 203 cc de



= 14 =

dimetilformamida se mantiene durante 18 horas a 30°: El precipitado cristalino se separa, y el agua madre se vierte bajo agitación en 2000 cc de tetrahidrofurano. El precipitado originado recristaliza 2 veces en metanol, en común con

5. el material cristalino, con lo cual la sal pura se obtiene en cristales incoloros, punto de fusión 155-157,5°. La sal bruta puede utilizarse directamente para la ciclación.

= . . =

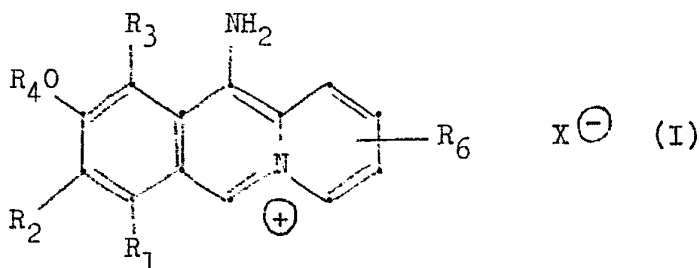


N O T A

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 21.12.67 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 I,

10.



en la que

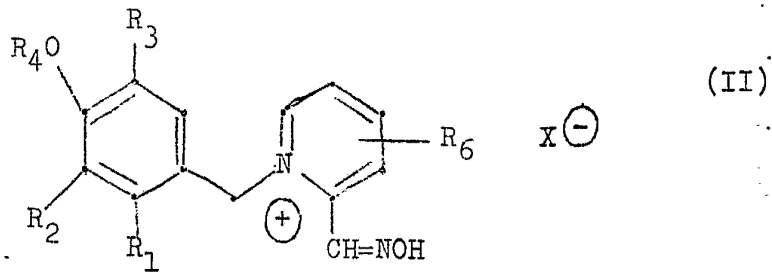
15. R_1 significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior, por lo menos uno de los símbolos R_2 y R_3 significa un grupo alcoxi inferior y el otro hidrógeno o un grupo alcoxi inferior,
20. R_4 significa un grupo alquílico inferior,



R₆ significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior, y

X significa halógeno en especial cloro o bromo, caracterizado porque compuestos de la fórmula II

5.



10.

en la que

R₁, R₂, R₃, R₄, R₆ y X, tienen la significación arriba indicada,

se ciclan en medio ácido en forma de por sí conocida.

2. Procedimiento para la preparación de sales

15.

de benz[b]quinolizina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 16 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 20 de Diciembre de 1967
p.a.

JAIME ISEBIL

Firmado: JOSE RODRIGUEZ