



Case E 4-2713/GC 293⁺

359,900

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

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVAS HEXAHIDROBENZO
[b]QUINOLICINAS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY,
A.G., residente en BASILEA (Suiza).

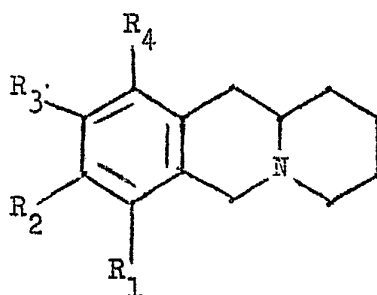
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas hexahidro-benzo
[b]quinolicinas, en particular a 1,3,4,6,11,11a-hexahidro-
2H-benzo[b]quinolicinas substituidas en las posiciones
7, 8, 9 y/o 10, a un procedimiento para la producción de
5. estos compuestos y a composiciones farmacéuticas que los
contienen como ingredientes activos.

Se ha descubierto sorprendentemente que los com-
puestos de la fórmula I

**POOR
QUALITY**



(I)

en la que

5. R₁ representa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior o alcanoiloxilo inferior;
- R₂ representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior o alcanoiloxilo inferior;
- R₃ representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior o alcanoiloxilo inferior; y
10. R₄ representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior o alcanoiloxilo inferior,

con la salvedad de que, cuando R₁ es hidrógeno, R₄ debe ser hidroxilo, alcoxilo inferior o alcanoiloxilo inferior;

15. y sus sales de adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico, tienen valiosas propiedades farmacológicas. En particular, se ha comprobado que en los mamíferos estos compuestos manifiestan actividad cardiovascular, y más particularmente actividad reductora de la presión
20. de la sangre. Asimismo ejercen efecto sobre la función



nerviosa central, efecto que se evidencia por una modificación de la actividad locomotriz espontánea.

5. Además, los compuestos de la estructura que se ha definido antes son capaces de inhibir la función enzimática, como lo han demostrado los experimentos efectuados en sistemas enzimáticos aislados, como por ejemplo el sistema de tirosinahidroxilasa.

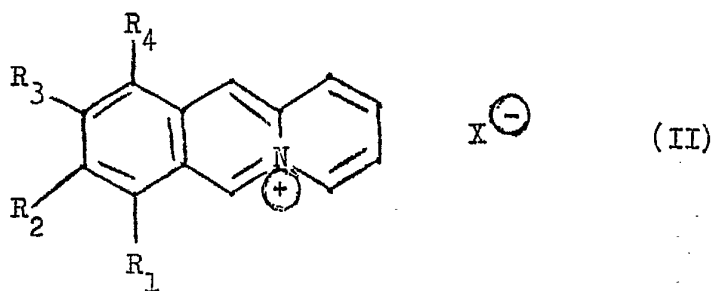
10. El compuesto 1,3,4,6,11,11a-hexahidro-2H-benzo[b]quinolincina y algunos de sus derivados substituidos en la posición 8 y/o 9 se han descrito ya en la literatura. Pero ninguno de estos compuestos conocidos se ha aducido como provisto de actividad biológica, y en particular de actividad cardiovascular, actividad en el sistema nervioso central o actividad inhibidora de las enzimas.

15. La expresión "alquilo inferior", tal como aquí se usa, sola o en "alcoxilo inferior" y "alcanoiloxilo inferior", define una cadena alquílica, lineal o ramificada, de 4 átomos de carbono a lo sumo. Ilustraciones de tales grupos alquílicos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc.; ilustraciones de los grupos alcoxílicos son metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, etc.; e ilustraciones de los grupos alcanoiloxílicos son acetoxilo y propionoxilo, butiroxilo, etc.
- 20.



Las hexahidrobenczo[b]quinolicinas de la fórmula I y sus sales de adición de ácido se preparan por un procedimiento que comprende las etapas de: (a) tratar, en un medio líquido, un compuesto de la fórmula II

5.



en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado que se ha expuesto antes,

10. con un agente reductor; si se desea, (b) hidrolizar una hexahidrobenczo[b]quinolicina de la fórmula I, obtenida después de la etapa (a), para convertir cualquier grupo alcoiloxilíco o alcoxilíco presente en un grupo hidroxilíco; y además, si se desea, (c) alcancillar una hexahidrobenczo[b]quinolicina de la fórmula I, obtenida después de la etapa (a) o de la etapa (b), para convertir cualquier grupo hidroxilíco presente en un grupo alcanciloxilíco; y, por último, si se desea, convertir una hexahidrobenczo[b]quinolicina de la fórmula I, obtenida después de la etapa (a), (b) o (c), en una sal respectiva de adición con un ácido inorgánico u orgánico.
- 15.
- 20.

La reducción puede efectuarse por medio de hidró-



5. geno activado catalíticamente o por medio de un hidruro metálico complejo, según procedimientos ya de si conocidos. La reducción catalítica puede llevarse a cabo en medio acuoso o ácido acuoso, en presencia de un catalizador de metal noble (como el platino).

10. Acidos acuosos son los ácidos alcanolicos inferiores acuosos; por ejemplo, el ácido acético, el ácido propiónico o el ácido butírico. En los casos en que se reduce un compuesto alcanoiloxílico de la fórmula II, resulta ventajoso utilizar el ácido alcanolico correspondiente al substituyente alcanoiloxílico en el compuesto que ha de reducirse. En todos los otros casos, se prefiere el uso del ácido acético. Como fuente de platino catalíticamente activo, se prefiere el uso del óxido de platino y la reducción se efectua a la presión atmosférica y, en esencia a la temperatura ambiente, hasta que cesa la captación de hidrógeno. Sin embargo, puede emplearse también un catalizador de metal pesado, por ejemplo el níquel de Raney. En tal caso, la operación se realiza en agua, en la escala de temperatura de 180° C a 220°C y en la gama de presión de 100 a 150 atmósferas.

15.

20.

25. La reducción por medios químicos se efectua, por ejemplo, mediante borohidruro sódico en agua, a temperatura moderadamente elevada, que no exceda del punto de ebullición.



Los productos de la reducción se aíslan de la manera ordinaria, por lo general en forma de la base libre, la cual se convierte luego en la sal deseada de adición de ácido.

5. Se apreciará que de los sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 y R_4 que se han definido en la fórmula I, únicamente los grupos alcaniloxílicos inferiores son posibles de posible hidrólisis durante el proceso de reducción. De ahí, que cuando se desea como producto final un compuesto alcaniloxílico de la fórmula I, puede estar indicado someter el producto de la reducción, tal como se le obtiene a partir de un compuesto alcaniloxílico de la fórmula II, a alcanilación con un agente alcanilante inferior, correspondiente al significado del grupo alcaniloxílico presente en dicho compuesto de partida, para asegurar la homogeneidad del producto de reducción. Dicha alcanilación se efectúa según procedimientos conocidos, por ejemplo con un anhídrido alcanílico inferior o un haluro de alcanilo inferior.
- 10.
- 15.
20. Se apreciará también que los productos de la fórmula I en los que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representan un grupo alcóxílico o alcaniloxílico inferior pueden ser hidrolizados, según los procedimientos convencionales, para convertirlos en los respectivos compuestos hidroxílicos.
25. Estos compuestos hidroxílicos pueden ser convertidos, por



medio de un agente alcanoilante inferior, en los respectivos compuestos alcanoiloxílicos inferiores.

- Los haluros de benzo[b]quinolicinio de la fórmula II utilizados aquí como compuestos de partida pueden obtenerse a partir de 2-formilpiridina o derivados funcionales respectivos y un haluro de bencilo substituido en la fracción molecular aromática según el significado de los símbolos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 que se han definido antes, valiéndose de los procedimientos descritos en la literatura, por ejemplo en J. Org. Chem. 25, 294 (1960). En la patente belga N^o 708.315 se describe una serie de tales compuestos.

- Los ejemplos que siguen se dan a título ilustrativo del procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I, sin implicar limitación del alcance de éste en ningún sentido. Las temperaturas se expresan en grados centígrados.

EJEMPLO 1

8,9-Dimetoxi-7-metil-1,3,4,6,11,11a-hexahidro-2H-benzo[b]quinolicina

20. a) Se disolvió bromuro de 8,9-dimetoxi-7-metilbenzo[b]quinolicinio (5 g), de punto de fusión 222,5 a 224,4^o, en una mezcla de ácido acético glacial (150 cc) y agua (100 cc) y se hidrogenó a fondo, a la presión atmosférica,



- utilizando como catalizador óxido de platino (250 mg). Se separó el catalizador por filtración, se evaporó el filtrado hasta sequedad y se añadieron éter y solución de hidróxido sódico al 10% al residuo, que entró en disolución. Se separó el éter, se lavó la fase acuosa con más éter y las soluciones etéreas, combinadas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron. La recristalización en hexano dio el producto puro, de punto de fusión 62-63°.
- 5.
10. b) La aplicación del procedimiento de hidrogenación descrito en el apartado a) a bromuro de 9,10-dimetoxi-7-metil-benzo[b]quinolicinio proporciona, después de la separación del catalizador y los disolventes, un residuo que, después de recristalizado por tres veces en isopropanol acuoso, da bromhidrato de 9,10-dimetoxi-7-metil-1,3,4,6,11,11a-hexahidro-2H-benzo[b]quinolicina, de punto de fusión 248-249,5°.
- 15.
20. c) Aplicando el procedimiento que se ha descrito en el apartado a) a bromuro de 8,9-diacetoxi-7-metil-benzo[b]quinolicinio, de punto de fusión 265-270°, se obtiene 8,9-diacetoxi-7-metil-1,3,4,6,11,11a-hexahidro-benzo[b]quinolicina.



EJEMPLO 2

Bromhidrato de 8,9-dihidroxi-7-metil-,3,4,6,11,11a-hexahidrobenzo[b]quinolicina

5. a) A presión atmosférica y utilizando como catalizador óxido de platino (300 mg), se hidrogenó a fondo una solución de bromuro de 8,9-dihidroxi-7-metilbenzo[b]quinolinio (10 g), de punto de fusión 305-310° (descomposición), en agua (500 cc) y ácido acético glacial (250 cc). Luego se calentó la mezcla en ebullición y se separó por filtración el catalizador. Se evaporó el filtrado en vacío, hasta sequedad y, recristalizando el residuo una vez en ácido bromhídrico diluido, se obtuvo material analíticamente puro, de punto de fusión 340° (descomposición).

15. b) Utilizando el mismo compuesto de partida (1,0 g) en agua (250 cc) y efectuando la hidrogenación en una autoclave, sobre níquel de Raney (2,5 g), a 205° y con 125-130 atmósferas, se obtiene un producto que es idéntico al producto obtenido en el apartado a) anterior.

EJEMPLO 3

20. 7,8-Dimetoxi-1,3,4,6,11,11a-hexahidro-2H-benzo[b]quinolicina

- a) Se disolvió bromuro de 7,8-dimetoxibenzo[b]quinolinio (19,9 g) en una mezcla de agua (400 cc) y ácido



- acético glacial (600 cc) y se hidrogenó a la presión atmosférica utilizando como catalizador óxido de platino (1 g). Cuando hubo cesado la captación de hidrógeno, se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado en vacío, hasta sequedad. El sólido resultante se recogió
5. en agua y éter y la fase acuosa se hizo fuertemente básica por adición de hidróxido potásico acuoso al 50%. Se separó la capa etérea y se extrajo con éter la fase acuosa (2 x 1000 cc). Las soluciones etéreas, combinadas, se secaron
10. sobre carbonato potásico anhidro y se eliminó el disolvente bajo presión reducida, para obtener el producto bruto. Dos recristalizaciones en hexano dieron material analíticamente puro, de punto de fusión 59-60,5°.

- El bromuro de 7,8-dimetoxibenzo[b]quinolinicio
15. utilizado como material de partida se preparó así:

- b) Se disolvió alcohol 2,3-dimetoxibencílico (75 g) en benceno seco (683 cc) y se enfrió la solución con un baño de agua helada. Se agitó la solución y se la saturó con bromuro de hidrógeno. Luego se neutralizó
20. la mezcla reaccional con carbonato potásico anhidro, se la filtró, se la secó sobre sulfato magnésico anhidro y, eliminando el disolvente en el evaporador giratorio, se obtuvieron 90,3 g de bromuro de 2,3-dimetoxibencilo, en forma de un aceite, que se utilizó sin purificación para la etapa
25. sintética siguiente.



- c) Se disolvieron en dimetilformamida (63 cc) el bromuro bruto y 2-piridin-aldoxima (47,9 g) y se mantuvo a 30° la solución resultante, por 18 horas. Se separó por filtración el producto cristalino y se vertió el filtrado en acetato de etilo (4000 cc). Separando por filtración el producto amorfo y combinándolo con el material cristalino, se obtuvo un rendimiento total de 118,2 g de oxima de bromuro de 1-(2,3-dimetoxibencil)-2-formilpiridinio, que se utilizó sin purificación para la etapa siguiente.
- 5.
10. d) Se añadió oxima de bromuro de 1-(2,3-dimetoxibencil)-2-formilpiridinio (26,3 g) a ácido bromhídrico al 47% (65 cc), a 110°, y se mantuvo la mezcla a esta temperatura por 5 minutos. Se vertió la solución en tetrahydrofurano (1500 cc) y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente por 18 horas. El producto cristalino (19,9 g)
15. separado por filtración, se utilizó sin purificación para convertirlo en la hexahidrobencobquinolicina.

EJEMPLO 4

20. Bromhidrato de 9,10-dihidroxi-7-metil-1,3,4,6,11,11a-
-hexahidro-2H-bencobquinolicina

a) Se disolvió bromuro de 9,10-dimetoxi-7-metil-bencobquinolicinio (20,4 g) en una mezcla de ácido acético glacial (600 cc) y agua (400 cc) y se hidrógenó a presión atmosférica utilizando óxido de platino (1 g) como



- catalizador. Se separó el catalizador, se evaporó el filtrado y se elaboró el residuo con éter y con hidróxido sódico acuoso al 10%. Se secó la solución etérea sobre carbonato potásico anhidro y, eliminando el disolvente, se
5. obtuvo 9,10-dimetoxi-7-metil-1,3,4,6,11,11a-hexahidro-2H-benzo[b]quinolicina bruta. Este producto, recristalizado en hexano, dio un material que se disolvió en ácido bromhídrico al 48% (26 cc). La solución resultante se sometió a reflujo por 3 horas y se enfrió hasta la temperatura
10. ambiente. Separando por filtración el producto cristalino y recristalizándolo en ácido bromhídrico diluido, se obtuvo bromhidrato de 9,10-dihidroxi-7-metil-1,3,4,6,11,11a-hexahidro-2H-benzo[b]quinolicina, de punto de fusión 310-314° (descomposición).
15. El material de partida se preparó por ciclización de oxima de bromuro de 1-(4,5-dimetoxi-2-metilbencil)-2-formilpiridinio, de punto de fusión 178,5-181°, utilizando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, d).
20. b) Aplicando el procedimiento de hidrogenación descrito en el apartado a) anterior a bromuro de 9,10-diacetoxi-7-metil-benzo[b]quinolicinio, de punto de fusión 229-231° (descomposición), se obtiene bromhidrato de 9,10-diacetoxi-7-metil-1,3,4,6,11,11a-hexahidro-benzo[b]quinolicina, de punto de fusión 254,5-256° (descomposición).
25. c) Aplicando el procedimiento de hidrogenación



- descrito en el apartado a) a bromuro de 9,10-dipropionoxi-7-metil-benzo[b]quinolicinio, de punto de fusión 225-226^o, y utilizando como disolvente ácido propiónico agua (3:2 volumen/volumen), se obtiene bromhidrato de
5. 9,10-dipropionoxi-7-metil-1,3,4,6,11,11a-hexahidro-benzo[b]quinolicina.

EJEMPLO 5

8,9,10-Trimetoxi-1,3,4,6,11,11a-hexahidro-2H-benzo[b]quinolicina

10. Se disolvió bromuro de 8,9,10-trimetoxibenzo[b]quinolicinio, de punto de fusión 350^o (30 g), en una mezcla de ácido acético glacial (900 cc) y agua (600 cc) y se hidrogenó a la presión atmosférica utilizando como catalizador óxido de platino (1,5 g). Cuando hubo cesado
15. la captación de hidrógeno, se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. Se elaboró el residuo con éter e hidróxido sódico acuoso al 10 %, se secó la solución etérea sobre carbonato potásico anhidro y se eliminó el disolvente. Cristalizando el residuo en hexa-
20. no, se obtuvo el producto puro, de punto de fusión 89-91^o.

El material de partida se preparó por ciclización de oxima de bromuro de 1-(3,4,5-trimetoxibencil)-2-formilpiridinio, de punto de fusión 155-157,5^o utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, d).



EJEMPLO 6

9,10-Dimetoxi-7-isopropil-1,3,4,6,11,11a-hexahidro-2H-
-benzo[b]quinolicina

5. Se disolvió bromuro de 9,10-dimetoxi-7-isopropil-benzo[b]quinolicinio (31 g) en una mezcla de ácido acético glacial (900 cc) y agua (600) y se hidrogenó a la presión atmosférica utilizando óxido de platino (1,5 g) como catalizador. Se separó el catalizador por filtración, se evaporó el disolvente, se elaboró el residuo con éter e hidróxido sódico acuoso al 10%, se secó la solución etérea sobre carbonato potásico anhidro y, eliminando el disolvente, se obtuvo el producto bruto. Dos recristalizaciones en metanol dieron el material puro, de punto de fusión 77-78,5°.
- 10.

15. El material de partida se preparó condensando bromuro de 4,5-dimetoxi-2-isopropilbencilo y 2-piridin-aldoxima y ciclizando, según el procedimiento del Ejemplo 3, d), la oxima de bromuro de 1-(4,5-dimetoxi-2-isopropilbencil)-2-formil-piridinio así obtenida.

EJEMPLO 7

20. 7,10-Dimetoxi-1,3,4,6,11,11a-hexahidrobencob]quinolicina

Se disolvió oxima de bromuro de 1-(2,5-dimetoxibencil)-2-formil-piridinio (150 g) en ácido bromhídrico al 48% (360 cc), que se había calentado previamente a 110°,



- y se mantuvo la solución a esta temperatura por 5 minutos. Luego se vertió la mezcla reaccional, despacio y agitando, en acetato de etilo (7,5 litros, en dos porciones) y se prosiguió la agitación por 18 horas. Se separó por filtración el sólido cristalino rojo resultante (78,2 g) y se le disolvió en una mezcla de ácido acético glacial (600 cc) y agua (1200 cc). Se añadió óxido de platino (800 mg) y se hidrogenó la solución a la presión atmosférica hasta que hubo cesado la captación de hidrógeno. Se separó el catalizador por filtración, se evaporó el filtrado hasta sequedad, se elaboró el residuo con éter y 10% de hidróxido sódico acuoso, se secó la solución etérea sobre carbonato potásico anhidro y, eliminando el éter, se obtuvo el producto bruto en forma de un sólido de color pardo rojizo. Tres recristalizaciones en hexano/éter dieron la base libre pura, de punto de fusión 100-101,5°.
- 5.
- 10.
- 15.

El compuesto de partida se preparó haciendo reaccionar cantidades equimolares de bromuro de 2,5-dimetoxibencilo, de punto de fusión 68-75°, y 2-piridin-aldeoxima en dimetilformamida, a 30° y por 18 horas.

20.

EJEMPLO 8

Bromhidrato de 7,8-dihidroxi-1,3,4,6,11,11a-hexahidro-2H-
-benzo[b]quinolicina



5. Se sometió a reflujo por 3 horas una solución de 7,8-dimetoxi-1,3,4,6,11,11a-hexahidro-2H-benzo[b]quinolincina (9,18 g; véase el Ejemplo 3) en ácido bromhídrico al 48% (40 cc) y se enfrió la mezcla reaccional hasta la temperatura ambiente. Separando por filtración el producto cristalino y recristalizándolo por dos veces en ácido bromhídrico diluido, se obtuvo el bromhidrato puro, de punto de fusión 233-285°.

EJEMPLO 9

10. Bromhidrato de 8,9,10-trihidroxi-1,3,4,6,11,11a-hexahidro-2H-benzo[b]quinolicina

15. Se sometió a reflujo por 3 horas una solución de 8,9,10-trimetoxi-1,3,4,6,11,11a-hexahidro-2H-benzo[b]quinolicina (4,5 g, véase el Ejemplo 5) en ácido bromhídrico al 48% (34 cc), se enfrió la mezcla reaccional hasta la temperatura ambiente y se separó por filtración el producto cristalino.

20. Una recristalización en ácido bromhídrico diluido el compuesto trihidroxílico puro, de punto de fusión 299-300,5° (descomposición).

EJEMPLO 10

- Bromhidrato de 9,10-dihidroxi-7-isopropil-1,3,4,6,11,11a-hexahidro-2H-benzo[b]quinolicina



Se sometió a reflujo por 3 horas una solución de 9,10-dimetoxi-7-isopropil-1,3,4,6,11,11a-hexahidro-2H-benzo[b]quinolicina (7.5 g, véase el Ejemplo 6) en ácido bromhídrico al 48% (30 cc), se enfrió la mezcla reaccional hasta la temperatura ambiente y se separó por filtración el producto cristalino. Una recristalización en ácido bromhídrico diluido dio la sustancia pura, de punto de fusión 284,5-286°.

EJEMPLO 11

10. Bromhidrato de 7,10-dihidroxi-1,3,4,6,11,11a-hexahidro-2H-benzo[b]quinolicina.

Se sometió a reflujo por 3 horas una solución de 7,10-dimetoxi-1,3,4,6,11,11a-hexahidro-2H-benzo[b]quinolicina (3,7 g; véase el Ejemplo 7) en ácido bromhídrico al 47% (25 cc), se dejó enfriar la mezcla reaccional hasta la temperatura ambiente y, separando el producto por filtración y recristalizándolo por dos veces en ácido bromhídrico diluido, se obtuvo el producto puro, de punto de fusión 251-254°.

20. EJEMPLO 12

8,9-Dimetoxi-7-metil-1,3,4,6,11,11a-hexahidro-(2H)-benzo[b]quinolicina

Se calentó en el baño de vapor, por 2,1/2 horas,



- una solución de bromuro de 3,9-dimetoxi-7-metilbenzo[b]quinolincina (10,0 g) y borohidruro sódico (5,2 g) en agua (355 cc). El aceite rojo que se separó se disolvió en éter, y éste se lavó con exceso de ácido sulfúrico al 10%.
5. Se hizo básica la solución ácida por adición de carbonato potásico sólido y se la extrajo a fondo con éter. La solución etérea se secó sobre carbonato potásico anhidro y se eliminó el disolvente en el evaporador giratorio. Recristalizando el residuo en hexano (carbón), se obtuvo
10. la amina terciaria pura, de punto de fusión 61-63°.

EJEMPLO 13

Bromhidrato de 9,10-diacetoxi-7-metil-1,3,4,6,11,11a-hexahidro-(2H)-benzo[b]quinolincina

- Se sometió a reflujo por 2 horas una solución de
15. bromhidrato de 9,10-dihidroxi-7-metil-1,3,4,6,11,11a-hexahidro-(2H)-benzo[b]quinolincina (0,40 g) en anhídrido acético (4 cc) y ácido sulfúrico concentrado (0,05 g). Se enfrió la mezcla reaccional hasta la temperatura ambiente, se separó por filtración el producto cristalino y se le
20. recristalizó en isopropanol, lo que dio el diacetato puro, de punto de fusión 254,5-256° (descomposición).

Como se ha dicho antes, los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido, en particular sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables,



- tienen valiosas propiedades farmacológicas y bioquímicas, que los señalan como útiles en concepto de agentes cardiovasculares, particularmente hipotensores, y también en concepto de agentes que afectan al sistema nervioso central,
5. en particular agentes estimulantes o depresores del sistema central. El uso de estos agentes está pues indicado en una serie de trastornos que se presentan en los mamíferos. Los compuestos de este invento pueden administrarse a los mamíferos como medicamentos en forma de composiciones farmacéuticas que contengan los compuestos en mezcla
10. o asociación con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración oral, rectal o parenteral. La vía preferida de administración es la vía oral. Las composiciones apropiadas en forma de
15. dosificación unitaria incluyen, sin limitación, las pastillas, las cápsulas, los polvos, las soluciones, las suspensiones, las formulaciones de desprendimiento sostenido, etc; se producen según los métodos convencionales conocidos por los expertos en el arte de componer formas de dosificación farmacéutica. Las dosis totales diarias pueden variar de 0,1 mg/kg aproximadamente a 10,0 mg/kg aproximadamente, y de preferencia de 0,5 mg/kg aproximadamente a
20. 5,0 mg/kg aproximadamente.

- La expresión "sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente", que se usa aquí y en las reivindicaciones
- 25.



ciones anexas, se refiere a las derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos. Ilustraciones de los ácidos que forman sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente con los compuestos que aquí se reivindican son, 5. por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido succínico, el ácido málico, el ácido aconítico, el ácido ftálico, el ácido tartárico, el ácido pamoico, etc.



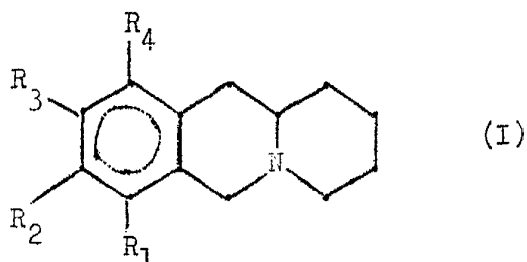
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 681.078 del 7 de Noviembre de 1967.

5.

1. Procedimiento para preparar nuevas hexahidrobencol[quinolicinas de la fórmula I

10.



en la que

15.

R_1 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior o alcanciloxilo inferior;

R_2 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior o alcanciloxilo inferior;

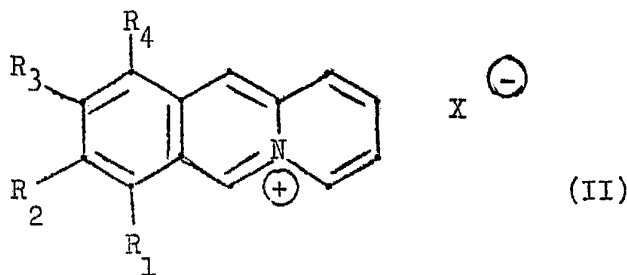
R_3 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior o alcanciloxilo inferior; y



R_4 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior o alcanoiloxilo inferior,
con la salvedad de que, cuando R_1 es hidrógeno, R_4 es hidroxilo, alcoxilo inferior o alcanoiloxilo,

5. y sus sales de adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado por las etapas de: (a) tratarse, en un medio líquido, un compuesto de la fórmula II

10.



15.

en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado que se ha definido antes,

con un agente reductor; si se desea, (b) hidrolizarse una hexahidrobenczo[b]quinolicina de la fórmula I, obtenida después de la etapa (a), para convertir cualquier grupo alcanoiloxílico o alcoxílico presente en un grupo hidroxílico; además

20.

si se desea, (c) alcanoilarse una hexahidrobenczo[b]quinolicina de la fórmula I, obtenida después de la etapa (a) o la etapa (b), para convertir cualquier grupo hidroxílico presente en un grupo alcanoiloxílico; y por último, si se desea,



convertirse una hexahidrobenzo[b]quinolicina de la fórmula I, obtenida después de la etapa (a), (b) o (c), en una sal de adición respectiva con un ácido inorgánico u orgánico.

5. 2. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que el agente reductor es hidrógeno activado con un catalizador de metal noble.

10. 3. Procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado en que el catalizador de metal noble es platino y la reducción se efectúa en presencia de un ácido alcanoico inferior.

4. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que el agente reductor es hidrógeno activado con un catalizador de metal pesado.

15. 5. Procedimiento como se define en la reivindicación 4, caracterizado en que en el compuesto de la fórmula II R_1 representa hidrógeno, el grupo hidroxílico, un grupo alquílico inferior o un grupo alcoxílico inferior, mientras que R_2 , R_3 y R_4 representan hidrógeno, el grupo hidroxílico o un grupo alcoxílico inferior.

20. 6. Procedimiento como se define en la reivindicación 5, caracterizado en que el catalizador de metal, pesado es níquel y la reducción se efectúa en agua, a temperatura de



180 a 220°C y con presión de 100 a 150 atmósferas.

7. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que el agente reductor es un hidruro metálico complejo.
5. 8. Procedimiento como se define en la reivindicación 7, caracterizado en que en el compuesto de la fórmula II R_1 representa hidrógeno, el grupo hidroxílico, un grupo alquílico inferior o un grupo alcoílico inferior, mientras que R_2 , R_3 y R_4 representan hidrógeno, el grupo hidroxílico o un grupo alcoílico inferior.
10. 9. Procedimiento como se define en la reivindicación 7 o la 8, caracterizado en que el hidruro metálico complejo es el borohidruro sódico y la reducción se efectúa en agua y a temperatura que no exceda del punto de ebullición.
15. 10. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado en que comprende la etapa (a) únicamente y en que una hexahidrobenczo[b]quinilicina de la fórmula I así producida puede a continuación, si se desea, ser convertida en una sal de adición respectiva con un ácido inorgánico u orgánico.
20. 11. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado en que comprende



las etapas (a) y (b) unicamente y en que una hexahidrobenzo [b]quinolicina de la fórmula I asi producida, puede a continuación, si se desea, ser convertida en una sal de adición respectiva con un ácido inorgánico u orgánico.

5. 12. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado en que comprende las etapas (a), (b) y (c) en sucesión y en que una hexahidrobenzo[b]quinolicina de la fórmula I, asi producida, puede a continuación, si se desea, ser convertida en una sal de adición respectiva con un ácido inorgánico u orgánico.

13. Procedimiento para preparar nuevas hexahidrobenzo[b]quinolicinas.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 25 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 6 de Noviembre de 1968

p.a.


firmado: JOSE RODRIGUEZ