



P.- 58.773

Case 5/612

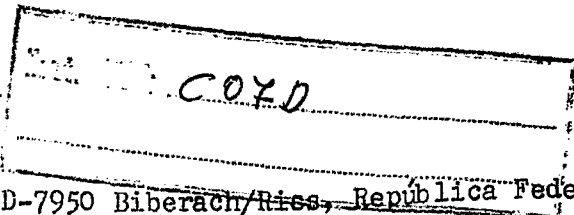
431307

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad alemana



establecida en D-7950 Biberach/Ries, República Federal
Alemana

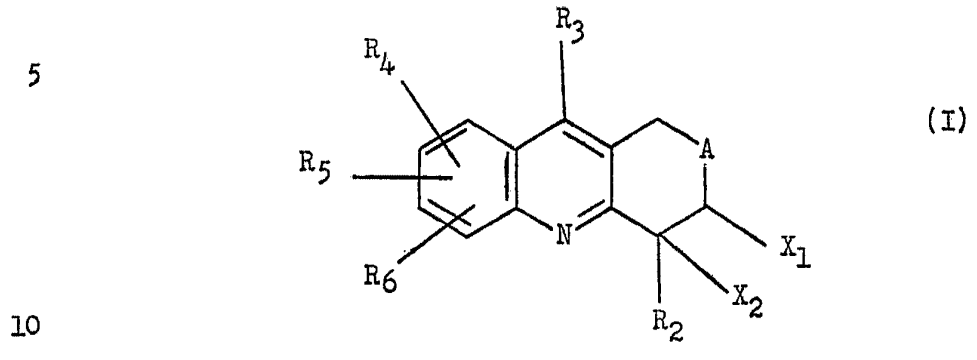
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERI
VADOS DE QUINOLEINA"

(Clase Internacional CO7d)

16-10-75

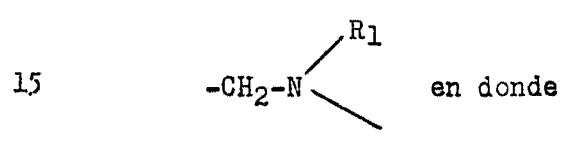


Objeto del presente invento son nuevos derivados de quinoleína de la fórmula general I,



en la que

A representa un grupo de la fórmula



20

25

R₁ significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo de cadena recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, metoxi, carboxi, ciano, dimetilaminocarbonilo, morfolinocarbonilo o carbalcoxi de 2 a 6 átomos de carbono, un radical acilo alifático de 1 a 12 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada, eventualmente sustituido con un grupo metoxi, un radical benzoilo eventualmente

30 001 1975

5 sustituido con un átomo de halógeno, un radical carbalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, un radical carbocicloalcoxi de 4 a 7 átomos de carbono, un radical bencilo eventualmente sustituido con un grupo metilo, un radical fenilsulfonilo eventualmente sustituido con un grupo o con un átomo de halógeno, un radical alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo, trifluoroacetilo, amidino, amido, tioamido, fenoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o metilsulfonilo;

10 R₂ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo de 1 a 3 átomos de carbono;

15 R₃ significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo hidroxilo o carboxilo, un radical alcohilo de cadena recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, que puede estar sustituido con un radical fenilo o carbalcoxi de 2 a 4 átomos de carbono, un radical carbalcoxi de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroximetilo, fenilo, fenoxi, amino, pirrolidino o morfolino;

20 R₄, R₅ y R₆, que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno o de halógeno, grupos metilo, hidroxilo, metoxi, ciano, amino, nitro, trifluorometilo, carboxilo, acetilo, carbalcoxi de 2 a 4 átomos de carbono, o dos de los radicales R₄, R₅ o
25 R₆ significan conjuntamente el grupo metilendioxido;

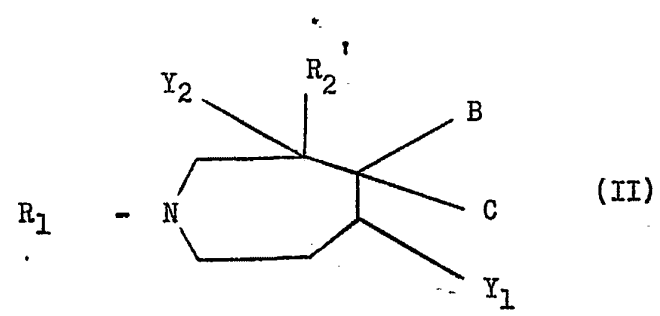
30
30

5 X₁ y X₂ significan átomos de hidrógeno, o conjuntamente un enlace adicional, los 6-N-óxido de los mismos y sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, así como un procedimiento para su preparación.

10 Los compuestos de la fórmula general I antedicha, sus 6-N-óxidos y sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto moderador del apetito. En el presente caso es especialmente digno de mención el hecho de que los compuestos de la presente solicitud tienen sólo un pequeño efecto sobre la movilidad, y algunos de estos compuestos tienen
15 efectos cardiovasculares pequeños o incluso ningún efecto cardiovascular.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

20 Reacción de un compuesto de la fórmula general II,



25

16-10-75

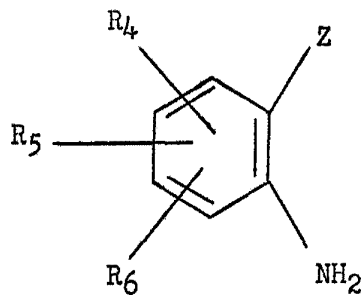


en la que

R_1 es como se ha definido al comienzo;

5 R_2' significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo de 1 a 3 átomos de carbono, B y C significan radicales alcoxi inferiores de 1 a 4 átomos de carbono, o B y C significan conjuntamente un átomo de oxígeno e Y_1 así como Y_2 representan cada uno un átomo de hidrógeno, o B significa un radical alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono, y C juntamente con Y_1 significan un enlace adicional e Y_2 significa un átomo de hidrógeno o C juntamente con Y_2 significan un enlace adicional e Y_1 significa un átomo de hidrógeno, con un compuesto de la fórmula general III,

15



(III)

20

en la que R_4 , R_5 y R_6 son como se han definido al comienzo y Z representa el grupo ciano o un radical de la fórmula R'_3-CO- , poseyendo R'_3 los significados mencionados al comienzo para R_3 y representando

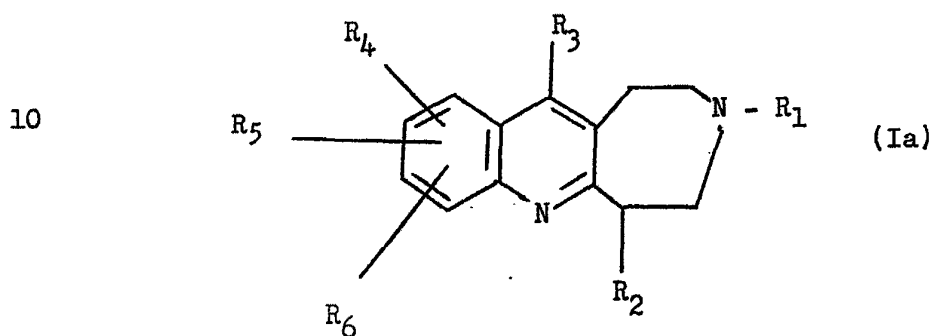
25



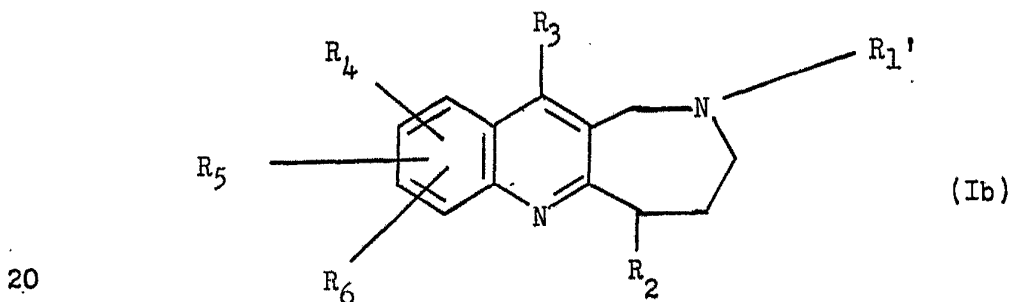
30 OCT. 1975

tos de la fórmula general I, en la que R_3 representa un átomo de halógeno, y en el caso de utilizarse ácido polifosfórico se obtiene una mezcla de isómeros de compuestos de la fórmula general I, en la que R_3 representa un grupo hidroxilo.

La mezcla de isómeros obtenida, que contiene los compuestos de la fórmula general Ia,



15 y los compuestos de la fórmula general Ib,



es desdoblada a continuación en caso deseado, por ejemplo por medio de cromatografía en columna de las bases, por medio de extracción de las



bases o sales tal como por ejemplo de los monoclorhidra-
tos o diclorhidratos, o mediante cristalización fraccio-
nada de las bases o sales.

5 Si de acuerdo con el procedimiento se
obtiene un compuesto de la fórmula general I, en la que
por lo menos uno de los radicales R_1 hasta R_6 contiene
un átomo de hidrógeno capaz de reaccionar, éste puede
ser transformado mediante alcoholación, acilación y/o
vinilación en el correspondiente compuesto de la fórmu-
10 la general I,

y/o si se obtiene un compuesto de la fór-
mula general I, en la que R_1 representa un radical al-
cohilo o aralcohilo, éste puede ser transformado por
reacción con un éster de ácido clorofórmico en un com-
15 puesto de la fórmula general I, en la que R_1 significa
un radical alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo o feni-
loxicarbonilo,

y/o si se obtiene un compuesto de la
fórmula general I, en la que R_1 representa uno de los
20 radicales acilo mencionados al comienzo y/o R_3 repre-
senta un grupo carboxi, éste puede ser transformado
mediante reducción, por ejemplo con hidruro de litio
y aluminio, en el correspondiente compuesto de la
fórmula general I, en la que R_1 representa un radical
25 alcoholo y/o R_3 representa un grupo hidroximetilo,



5 y/o si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 representa uno de los radicales acilo o carbalcoxi orgánicos o inorgánicos mencionados al comienzo, éste puede ser transformado mediante un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o ácido perbenzoico en el correspondiente 6-N-óxido,

10 y/o si se obtiene un 6-N-óxido de la fórmula general I, en la que R_2 no representa ningún átomo de hidrógeno y R_3 significa un grupo metilo, éste puede ser transformado en un compuesto de la fórmula general I, en la que R_3 representa un grupo hidroximetilo.

15 La posterior acilación se lleva a cabo convenientemente con un derivado de ácido capaz de reaccionar, por ejemplo con el anhídrido o halogenuro de éste, o con él correspondiente ácido en presencia de un agente sustractor de agua tal como cloruro de tionilo o N,N'-díciclohexilcarbodiimida, preferiblemente en un disolvente tal como agua, etanol, benceno, dioxano, cloroformo o dimetilformamida, eventualmente en presencia de una base tal como trietilamina, piridina o carbonato de sodio, convenientemente a temperaturas entre 0 y 100°C.

25



La posterior reacción de un compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 representa un radical alcoholo o aralcoholo, con un éster de ácido clorofórmico, se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como cloruro de metileno, cloroformo, cloruro de etileno o tetracloroetileno a temperaturas entre 0 y 120°C.

La posterior reducción de un compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 representa un radical acilo y/o R_2 representa un grupo carboxi, se lleva a cabo preferiblemente con un hidruro metálico complejo tal como hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como éter, éter/dioxano o tetrahidrofurano a temperaturas entre 0 y 70°C, pero preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

La posterior transformación de un 6-N-óxido de la fórmula general I, en la que R_2 no representa ningún átomo de hidrógeno y R_3 representa un grupo metilo, se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como benceno, dioxano o tetrahidrofurano en presencia de un derivado de ácido capaz de reaccionar tal como anhídrido de ácido acético, cloruro de acetilo, anhídrido de ácido propiónico o éster de ácido clorofórmico a temperaturas entre 0 y 100°C,



5 pero la reacción se puede llevar a cabo también sin disolvente. Del correspondiente compuesto aciloxílico obtenido en el presente caso se puede separar el radical acilo, convenientemente por hidrólisis, en presencia de una base o de un ácido.

10 Los compuestos de la fórmula general I obtenidos o sus mezclas de isómeros, que en caso deseado pueden ser desdobladas en sus isómeros de acuerdo con métodos conocidos, pueden ser transformados en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos. En calidad de ácidos entran en consideración, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

15 Los compuestos de la fórmula general II utilizados como sustancias de partida son parcialmente conocidos de la bibliografía (A. K. Yokoo y otros, Bull. Chem. Soc. Japan, 29, 631 (1959)). Los compuestos de la fórmula general II que no han sido descritos, se obtienen mediante condensación según Dieckmann (Organic Reactions, volumen 15, 1-203) de ésteres etílicos de ácido 4-[2-etoxicarboniletíl]-amino-butírico sustituidos en N, utilizándose en calidad de agentes de condensación, de modo preferible, ter-butolato de potasio, y por saponificación y descarboxilación subsi-

20

25

30 OCT 1975



5 guientes de las mezclas de ésteres etílicos de los ácidos hexahidro-4H-azepinon-(4)-3 ó 5-carboxílicos sustituidos en posición 1, en presencia de ácidos. Los derivados de N-acil-hexahidroazepinona-(4) se obtienen mediante acilación de la hexahidroazepi
nona-(4).

10 Una 4-alcoxi-azepina de la fórmula general II se obtiene por medio de reacción de una azepinona-(4) adecuadamente sustituida con ortoésteres de ácido fórmico, y subsiguiente separación de alcohol desde la 4,4-dialcoxi-azepina de la fórmula general II obtenida (véase memoria de patente belga 771.330).

15 Los compuestos de la fórmula general III, utilizados como sustancias de partida, son parcialmente conocidos de la bibliografía (véase por ejemplo, J. C. E. Simson y otros en J. Chem. Soc. 1945, 646-657), o pueden ser preparados de acuerdo con modos de procedimiento análogos.

20 Tal como ya se ha mencionado al comienzo, los compuestos de la fórmula general I o sus mezclas de isómeros, los 6-N-óxidos de éstos y sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos poseen
25 valiosas propiedades farmacológicas; además de pro-



5 propiedades de disminución de los lípidos, de disminución del
azúcar en la sangre, antidepresivas, antialérgicas y
antiasmáticas y un efecto inhibitorio selectivo sobre
la resorción de grasas, poseen especialmente efectos
moderadores del apetito, siendo especialmente digno de
mención el hecho de que los compuestos de la presente
solicitud tienen un efecto sólo pequeño sobre la movi-
lidad y algunas de estas sustancias provocan efectos
cardiovasculares pequeños o absolutamente ningún efec-
to cardiovascular.

10

Por ejemplo, se investigaron en cuanto
a su actividad biológica los siguientes compuestos:

15

A = Diclorhidrato de 3-etil-1,2,4,5-tetrahydro-11-me
til-3H-azepino[4,5-b]quinoleína;

B = Diclorhidrato de 2,3,4,5-tetrahydro-11-metil-1H-
-azepino[3,3-b]quinoleína;

C = Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahydro-11-metil-3H-
-azepino[4,5-b]quinoleína;

20

D = Ester etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahydro-11-me
til-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico;

E = Clorhidrato de 1,2,4,5-tetrahydro-11-propil-3H-
-azepino[4,5-b]quinoleína;

F = Diclorhidrato de 9-cloro-1,2,4,5-tetrahydro-11-me
til-3H-azepino[4,5-b]quinoleína;

25

G = Clorhidrato de 1,2,4,5-tetrahydro-11-metil-3H-aze



pino[4,5-b]quinoleína-6-N-óxido;

H = Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3-propil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína;

5 I = Clorhidrato de éster ter.-butílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico;

J = Diclorhidrato de 10-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína;

10 K = Diclorhidrato de 3-(2-hidroxi-propil)-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína; y

L = Ester metílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

1. Influencia sobre el consumo de alimentos y la movilidad.

15 Material animal: Ratas albino machos con pesos iniciales de 200-250 g, que son mantenidas por tríos en jaulas de Makrolon en un ambiente climatizado con una temperatura de $22 \pm 1^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa del aire de aproximadamente 50%. Entre los ensayos
20 estaban libremente disponibles el alimento (dieta normalizada Altromin R) y agua potable.

Disposición de ensayo: Para la realización de este ensayo sirve una jaula de metabolismo y de movilidad combinada descrita por J. M. van
25 ROSSUM y F. SIMONS (Psychopharmacologia 14, 248, 1969).

30 763 1975



las oscilaciones del consumo de alimentos dentro de un grupo en diferentes días eran menores que entre los grupos en el mismo día. Por lo tanto, cada grupo sirvió como su propio testigo. En los ensayos testigo las ratas recibieron al comienzo del período de ensayo durante dos horas, 0,1 ml/100 g de agua por vía oral o 0,1 ml/100 g de solución fisiológica de NaCl por vía subcutánea. Antes del comienzo de los ensayos se establecieron 3-4 ensayos testigo y posteriormente se repitieron a intervalos de 5 semanas. Como valor de referencia sirvió el valor medio del consumo de alimentos, que habían manifestado los animales en los dos ensayos testigos precedentes. El efecto de la sustancia de ensayo fue expresado como inhibición porcentual de este valor.

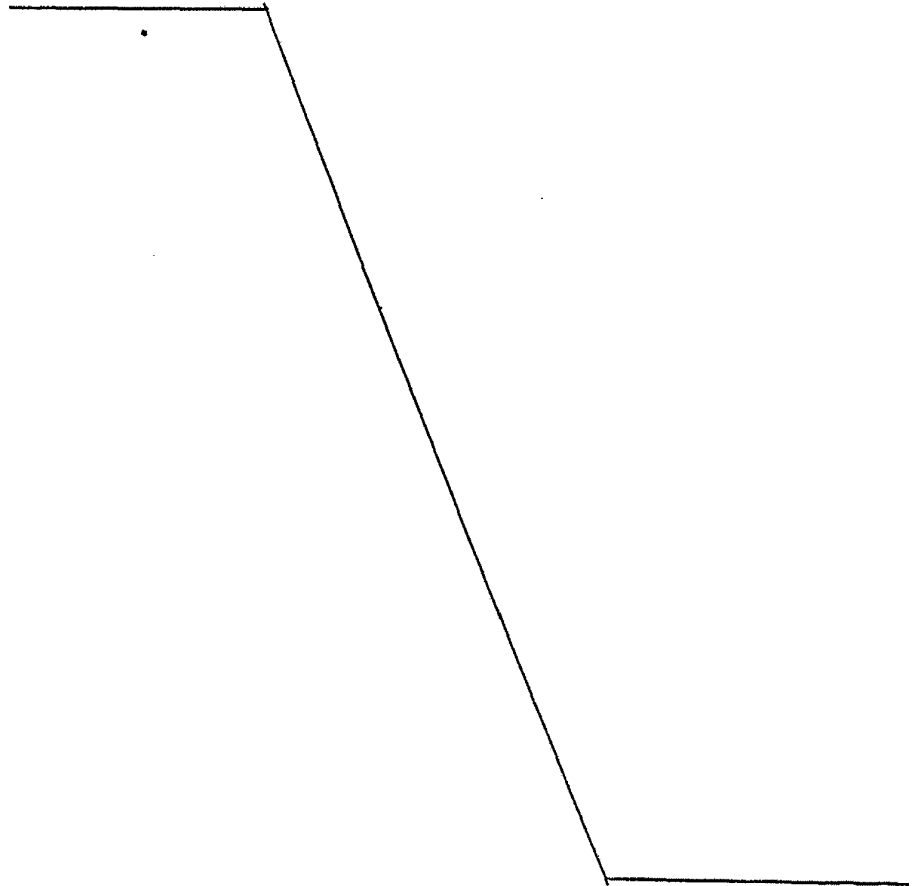
Ensayo de movilidad: Las jaulas de ensayo mencionadas al comienzo son provistas con 3 barreras luminosas y fotocélulas. Si el animal de ensayo se mueve dentro de la jaula, se interrumpen las barreras luminosas y los impulsos eléctricos resultantes se registran con contadores telefónicos. La determinación de la movilidad se efectúa durante el ensayo con alimentos arriba descrito, y se evalúa de la misma manera que allí. Como valor de referencia sirven los números de impulsos sumados durante



2 horas, en promedio, que habían mostrado los animales en los dos ensayos testigo precedentes. El efecto de la sustancia de ensayo es expresado como variación porcentual de este valor.

5

La siguiente Tabla contiene los valores encontrados:



16-10-75

- 17 -



5

10

15

Sustancia	Inhibición de alimento DE ₅₀ mg/kg s.c.	Variación de la movilidad en % con DE ₅₀ de inhibición de alimento
A	1,9	+ 7
B	1,1	+ 3
C	0,2	- 23
D	0,8	- 17
E	0,9	- 21
F	1,5	+ 22
G	0,8	- 14
H	0,9	- 14
I	1,1	- 3
J	1,3	+ 26
K	2,0	+ 33
L	1,8	+ 5

20

2. Toxicidad aguda.

Metodología: Ratones machos de raza

NMRI con pesos corporales entre 18 y 30 g. Los animales fueron colocados individualmente en vasos de vidrio despertadores y recibieron, en grupos de 10 dosis escalonadas, la sustancia de ensayo en 0,1 - 0,2 ml/10 g

25

16-10-75



de peso corporal inyectado por vía subcutánea bajo la piel dorsal. El margen de dosificación había sido limitado previamente en ratones individuales. Los síntomas de envenenamiento fueron protocolizados. Después de un tiempo de observación de 24 horas se recontó el número de los muertos. El cálculo de la DL₅₀ de acuerdo con G. KÄRBER (Arch. exper. Path. Pharmak. 162, 480, 1931) terminó el ensayo.

Toxicidad durante 24 horas en ratones después de inyección por vía subcutánea. Se indican DL₅₀ en mg/kg y, como medida de la amplitud terapéutica, el cociente de DL₅₀ : DE₅₀ (dosis inhibitorias de alimentos al 50%).

Sustancia	DL ₅₀ mg/kg s.c.	Cociente DL ₅₀ /DE ₅₀
A	180	95
B	195	177
C	83	415
D	810	1013
E	148	164
F	215	143
G	315	394

Para la administración farmacéutica, los compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados



en los preparados farmacéuticos usuales eventualmente en combinación con otras sustancias activas. La dosis individual es en este caso de 1 a 20 mg, pero preferiblemente de 1 a 5 mg p.o.

5 Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

Ejemplo 1.

10 Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de 2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-1H-azepino[4,3-b]quinoleína.

15 222 g (1,48 moles) de clorhidrato de hexahidroazepinona-(4) son calentados a ebullición durante 72 horas en 2,8 litros de ácido clorhídrico 2 N con 200 g (1,48 moles) de 2-aminoacetofenona. La solución enfriada es alcalinizada con lejía de sosa concentrada y es extraída por agitación con cloroformo. Tras secar sobre sulfato de sodio y separar por destilación el disolvente se obtienen 312 g (100% de la teoría) de mezcla de los isómeros [4,5-b] y [4-3-b] en la
20 proporción de 4:6.

25 Para el desdoblamiento de los isómeros, esta mezcla de isómeros es disuelta en 300 ml de metanol y es cromatografiada sobre una columna de gel de sílice (diámetro : 10 cm, altura : 160 cm, tamaño de granos: 0,05 - 0,2 mm) con metanol en calidad de agente



30 OCT 1975

eluyente. eEl transcurso de la cromatografía en columna es vigilado por medio de cromatografía en capa delgada.

5 Después de haber reunido las fracciones, que sólo contienen un isómero, y de separar por destilación el metanol se obtienen 95 g (30% de la teoría) del isómero [4,5-b] con un punto de fusión de 103°C y 104 g (33% de la teoría) del isómero [4,3-b] con un punto de fusión de 123°C.

10 Para la transformación en el diclorhidrato las bases son disueltas en caliente en isopropanol y son mezcladas con ácido clorhídrico isopropanólico. Al enfriar se separan por cristalización los diclorhidratos.

15 Rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,5-b] : 90% de la teoría; punto de fusión: 296°C (con descomposición).

Rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,3-b] : 96% de la teoría; punto de fusión: 284°C (con descomposición).

20 Ejemplo 2.

Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-3H-azepino [4,5-b] quinoleína y diclorhidrato de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino [4,3-b] quinoleína.

25 Preparados a partir de clorhidrato de hexahidroazepinona-(4) y 2-aminobenzaldehído análogamente



al Ejemplo 1.

Rendimiento del diclorhidrato del isómero $\lceil 4,5-b \rceil$: 10% de la teoría, punto de fusión: 249°C (con descomposición).

5 Rendimiento del diclorhidrato del isómero $\lceil 4,3-b \rceil$: 24% de la teoría, punto de fusión: 270°C (con descomposición).

Ejemplo 3.

10 Diclorhidrato de 11-etil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-azepino $\lceil 4,5-b \rceil$ quinoleína y diclorhidrato de 11-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino $\lceil 4,3-b \rceil$ quinoleína

Preparados a partir de clorhidrato de hexahidroazepinona-(4) y 2-aminopropiofenona análogamente al Ejemplo 1.

15 Rendimiento del diclorhidrato del isómero $\lceil 4,5-b \rceil$: 22% de la teoría; punto de fusión: 270°C (con descomposición).

20 Rendimiento del diclorhidrato del isómero $\lceil 4,3-b \rceil$: 28% de la teoría, punto de fusión: 252°C (con descomposición).

Ejemplo 4.

Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-11-propil-3H-azepino $\lceil 4,5-b \rceil$ quinoleína y diclorhidrato de 2,3,4,5-tetrahidro-11-propil-1H-azepino $\lceil 4,3-b \rceil$ quinoleína.

25 Preparados a partir de clorhidrato de



hexahidroazepinona-(4) y 2-amino-butirofenona análoga
mente al Ejemplo 1.

5 Rendimiento del diclorhidrato del isóme
ro [4,5-b]: 19% de la teoría, punto de fusión: 264°C
(con descomposición).

Rendimiento del diclorhidrato del isóme
ro [4,3-b] : 19% de la teoría, punto de fusión: 282°C
(con descomposición).

Ejemplo 5.

10 Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-11-isopropil-3H-
-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de
2,3,4,5-tetrahidro-11-isopropil-1H-azepino[4,3-b]qui
noleína

15 Preparados a partir de clorhidrato de
hexahidroazepinona-(4) y 2-amino-isobutirofenona aná
logamente al Ejemplo 1.

Rendimiento del diclorhidrato del isó
mero [4,5-b]: 15% de la teoría; punto de fusión:
265°C (con descomposición).

20 Rendimiento del diclorhidrato del isó
mero [4,3-b] : 18% de la teoría; punto de fusión:
270°C (con descomposición).

Ejemplo 6.



Diclorhidrato de DL-11-sec.butil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-
-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de DL-11-sec.
butil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,3-b]quinoleína

5 Preparados a partir de clorhidrato de hexahidroazepinona-(4) y 2-aminofenil-sec-butil-cetona análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,5-b] : 12% de la teoría; punto de fusión: 280°C (con descomposición).

10 Rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,3-b] : 15% de la teoría; punto de fusión: 255°C (con descomposición).

Ejemplo 7.

15 Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-11-isobutil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de 2,3,4,5-tetrahidro-11-isobutil-1H-azepino[4,3-b]quinoleína.

Preparados a partir de clorhidrato de hexahidroazepinona-(4) y 2-aminofenil-isobutil-cetona análogamente al Ejemplo 1.

20 Rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,5-b] : 8% de la teoría; punto de fusión: 264°C (con descomposición).

25 Rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,3-b] : 13% de la teoría; punto de fusión : 298°C (con descomposición).

30 NOV 1975

Ejemplo 8.

Diclorhidrato de 11-ciclohexil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-
-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de 11-ci
clohexil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,3-b]qui
noleína

5

Preparados a partir de clorhidrato de hexahidroazepinona-(4) y 2-aminofenil-ciclohexil-cetona análogamente al Ejemplo 1.

10

El rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,5-b] : 6% de la teoría, punto de fusión: 225°C (con descomposición).

Rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,3-b] : 9% de la teoría, punto de fusión: 286°C (con descomposición).

15

Ejemplo 9.

Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-11-fenil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de 2,3,4,5-tetrahidro-11-fenil-1H-azepino[4,3-b]quinoleína.

20

Preparados a partir de clorhidrato de hexahidroazepinona-(4) y 2-aminofenil-fenil-cetona análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,5-b]: 31% de la teoría, punto de fusión: 276°C (con descomposición).

25

Rendimiento del diclorhidrato del isó



30 OCT. 1975

mero [4,3-b] : 31% de la teoría, punto de fusión: 335°C (con descomposición).

Ejemplo 10.

5 Acido 1,2,4,5-tetrahidro-3H-11-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico y ácido 2,3,4,5-tetrahidro-1H-11-azepino [4,3-b]quinoleín-carboxílico

10 5 g (33,5 milimoles) de clorhidrato de hexahidroazepinona-(4) son calentados a ebullición durante 16 horas con 4,9 g (33,5 milimoles) de isatina en 27 ml de lejía de sosa 10 N y 27 ml de etanol. La mezcla de reacción enfriada es neutralizada con ácido clorhídrico, es concentrada por evaporación hasta sequedad, y la mezcla de isómeros es extraída en caliente con etanol (separación de cloruro de sodio). El desdoblamiento de isómeros se realiza sobre una columna de gel de sílice con metanol en calidad de agente eluyente.

15 Rendimiento del isómero [4,5-b] : 6% de la teoría, punto de fusión: 233°C (con descomposición).

20 Rendimiento del isómero [4,3-b] : 10% de la teoría, punto de fusión: 269°C (con descomposición).

Ejemplo 11.

25 11-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,3-b]quinoleína



30

Preparada por calentamiento con 48 g
 (0,35 moles) de ácido antranílico con 52,4 g (0,35
 moles) de clorhidrato de hexahidroazepinona-(4) en
 oxiclорuro de fósforo en exceso. Después del en-
 friamiento se descompone con hielo/agua y se extrae
 con cloroformo. El producto bruto es purificado por
 cromatografía en columna sobre gel de sílice con
 metanol en calidad de agente eluyente.

Rendimiento: 4% de la teoría; punto
 de fusión: 127°C.

Ejemplo 12.

Diclorhidrato de 3-bencil-1,2,4,5-tetrahydro-11-
 -metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhi-
 drato de 2-bencil-2,3,4,5-tetrahydro-11-metil-1H-
 -azepino[4,3-b]quinoleína.

11 g (54 milimoles) de 1-bencil-hexahi-
 dro-azepinona-(4) son disueltos en 100 ml de tolueno
 y mezclados con 18,6 g (108 milimoles) de ácido para-
 toluensulfónico y 7,3 g (54 milimoles) de 2-aminoace-
 tofenona y son calentados a ebullición durante 6 ho-
 ras. Con ayuda de un aparato separador de agua se
 aísla por destilación azeótropa y se separa el agua
 formada durante la reacción. La sal precipitada es
 filtrada con succión después del enfriamiento, es
 disuelta en lejía de sosa 2 N y extraída por agita-

3000-197

ción con cloroformo. Tras secar sobre sulfato de sodio y separar por destilación el cloroformo se obtienen 15 g (92% de la teoría) de mezcla de los isómeros [4,5-b] y [4,3-b] en la proporción de 4:6, en forma de un aceite.

5

Para el desdoblamiento de isómeros se disuelven 15 g de la mezcla de isómeros en 20 ml de acetato de etilo y se cromatografían sobre una columna de gel de sílice (diámetro = 3,5 cm, altura : 120 cm; tamaño de granos : 0,05 - 2 mm) con acetato de etilo en calidad de agente eluyente. El desdoblamiento es vigilado por cromatografía en capa delgada. Después de haber reunido las fracciones que sólo contienen un único isómero, y tras separar por destilación el acetato de etilo se obtienen 4 g (24,5% de la teoría) del isómero [4,5-b] con un punto de fusión de 110°C y 6 g (36,8% de la teoría) del isómero [4,3-b] con un punto de fusión de 126°C. Para la transformación en el diclorhidrato, las bases aisladas son disueltas en caliente en isopropanol y mezcladas con ácido clorhídrico isopropanólico.

10

15

20

Rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,5-b] : 90-95% de la teoría; punto de fusión: 255°C (con descomposición).

25

Rendimiento del diclorhidrato del isóme



ro $\lceil 4,3-b \rceil$: 90 - 95% de la teoría; punto de fusión: 244°C (con descomposición).

Ejemplo 13.

5 Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-3,11-dimetil-3H-
-azepino $\lceil 4,5-b \rceil$ quinoleína y diclorhidrato de 2,3,4,5-
-tetrahidro-2,11-dimetil-1H-azepino $\lceil 4,3-b \rceil$ quinoleína

Preparados a partir de clorhidrato de 1-metil-hexahidro-azepinona-(4) y 2-amino-acetofenona análogamente al Ejemplo 1.

10 Rendimiento del diclorhidrato del isóme
ro $\lceil 4,5-b \rceil$: 19% de la teoría, punto de fusión: 282°C
(con descomposición).

Rendimiento del diclorhidrato del isóme
15 ro $\lceil 4,3-b \rceil$: 39% de la teoría, punto de fusión: 280°C
(con descomposición).

Ejemplo 14.

20 Diclorhidrato de 3-etil-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-
-3H-azepino $\lceil 4,5-b \rceil$ quinoleína y diclorhidrato de
2-etil-2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-1H-azepino $\lceil 4,3-b \rceil$ -
-quinoleína

Preparados a partir de clorhidrato de 1-etil-hexahidro-azepinona-(4) y 2-amino-acetofenona análogamente al Ejemplo 1. En calidad de agente eluyen
te en la cromatografía en columna se utilizó acetona.

25 Rendimiento del diclorhidrato del isó



mero $\lceil 4,5-b \rceil$: 8% de la teoría, punto de fusión :
274°C (con descomposición).

5 Rendimiento del diclorhidrato del isóme
ro $\lceil 4,3-b \rceil$: 10% de la teoría, punto de fusión: 278°C
(con descomposición).

Ejemplo 15.

10 Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3-propil-
-3H-azepino $\lceil 4,5-b \rceil$ quinoleína y diclorhidrato de 2,3,4,5-
-tetrahidro-11-metil-2-propil-1H-azepino $\lceil 4,3-b \rceil$ quino
leína.

Preparados a partir de clorhidrato de 1-
-propil-hexahidro-azepinona-(4) y 2-amino-acetofenona
análogamente al Ejemplo 1.

15 Rendimiento del diclorhidrato del isóme
ro $\lceil 4,5-b \rceil$: 10% de la teoría, punto de fusión: 246°C
(con descomposición).

Rendimiento del diclorhidrato del isóme
ro $\lceil 4,3-b \rceil$: 18% de la teoría, punto de fusión: 232°C
(con descomposición).

20 Ejemplo 16.

Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-3-isopropil-11-me
til-3H-azepino $\lceil 4,5-b \rceil$ quinoleína y diclorhidrato de
2,3,4,5-tetrahidro-2-isopropil-11-metil-1H-azepino-
- $\lceil 4,3-b \rceil$ quinoleína.

25 Preparados a partir de clorhidrato de

30 OCT 1975

1-isopropil-hexahidro-azepinona-(4) y 2-amino-acetofe
nona análogamente al Ejemplo 1.

5 Rendimiento del diclorhidrato del isó
mero [4,5-b] : 33% de la teoría; punto de fusión:
281°C (con descomposición).

Rendimiento del diclorhidrato del isó
mero [4,3-b] : 60% de la teoría, punto de fusión:
273°C (con descomposición).

Ejemplo 17.

10 Diclorhidrato de 3-butil-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-
-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de
2-butil-2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-1H-azepino[4,5-b]-
-quinoleína.

15 Preparados a partir de clorhidrato de
1-butil-hexahidro-azepinona-(4) y 2-amino-acetofenona
análogamente al Ejemplo 1. En el desdoblamiento por
cromatografía en columna se utiliza acetato de etilo
como agente eluyente.

20 Rendimiento del diclorhidrato del isó
mero [4,5-b] : 8% de la teoría; punto de fusión: 251°C
(con descomposición).

Rendimiento del diclorhidrato del isóme
ro [4,3-b] : 12% de la teoría; punto de fusión: 245°C
(con descomposición).

25 Ejemplo 18.



Diclorhidrato de DL-3 sec.butil-1,2,4,5-tetrahidro-11-
-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato
de DL-2-sec.butil-2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-1H-aze
pino [4,3-b]quinoleína.

5 Preparados a partir de clorhidrato de
DL-sec.butil-hexahidro-azepinona-(4) y 2-amino-aceto
fenona análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento del diclorhidrato del isó
mero [4,5-b] : 30% de la teoría; punto de fusión:
10 260°C (con descomposición).

Rendimiento del diclorhidrato del isó
mero [4,3-b] : 56% de la teoría, punto de fusión:
280°C (con descomposición).

Ejemplo 20.

15 Diclorhidrato de 3-ter.-butil-1,2,4,5-tetrahidro-11-
-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato
de 2-ter.-butil-2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-1H-aze
pino[4,3-b]quinoleína

20 Preparados a partir de clorhidrato de
1-ter.-butil-hexahidro-azepinona-(4) y 2-amino-aceto
fenona análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento del diclorhidrato del
isómero [4,5-b] : 11% de la teoría; punto de fusión:
25 301°C (con descomposición).



Rendimiento del diclorhidrato del isómero $\lceil 4,3-b \rceil$: 10% de la teoría; punto de fusión: 270°C (con descomposición).

Ejemplo 21.

5 Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-5,11-dimetil-3H-azepino $\lceil 4,5-b \rceil$ azepina

Preparado a partir de clorhidrato de 3-metil-hexahidro-azepinona-(4) y 2-amino-acetofenona análogamente al Ejemplo 1.

10 No se forma el isómero $\lceil 4,3-b \rceil$, por lo tanto no es necesario un desdoblamiento de isómeros.

Rendimiento del diclorhidrato : 36% de la teoría, punto de fusión: 250°C (con descomposición).

15 Ejemplo 22.

Diclorhidrato de 3-bencil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-azepino $\lceil 4,5-b \rceil$ quinoleína y 2-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino $\lceil 4,3-b \rceil$ quinoleína

20 15 g (124 milimoles) de 2-amino-benzaldehído y 29,8 g (124 milimoles) de clorhidrato de 1-bencil-hexahidro-azepinona-(4) son disueltos en 360 ml de metanol, mezclados con 2,95 g (124 milimoles) de lejía de sosa y agitados a la temperatura ambiente durante 24 horas con exclusión de la luz. Tras haber separado por destilación el metanol, se disuelve en cloroformo

25



con el fin de separar cloruro de sodio, se filtra y se concentra por evaporación. Al recrystalizar en isopropanol y en etanol se obtiene el isómero [4,3-b]. Al mezclar las aguas madres en isopropanol con ácido clorhídrico isopropanólico y subsiguiente recrystalización en etanol se obtiene el diclorhidrato del isómero [4,5-b].

Rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,5-b] : 10% de la teoría, punto de fusión: 252°C (con descomposición).

Rendimiento del isómero [4,3-b] : 21% de la teoría, punto de fusión: 134°C.

Ejemplo 23.

Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-3-(4-metil-bencil)-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de 2,3,4,5-tetrahidro-2-(4-metil-bencil)-1H-azepino[4,3-b]-quinoleína.

Preparados a partir de clorhidrato de 1-(4-metil-bencil)-hexahidro-azepinona-(4) y 2-amino-benzaldehído análogamente al Ejemplo 22 en metanol/agua (1:1). Para el desdoblamiento de isómeros, la mezcla de isómeros obtenida es transformada en isopropanol, con ácido clorhídrico isopropanólico, en el diclorhidrato. En la cristalización en metanol sólo se separa por cristalización el isómero [4,5-b]. Las aguas madres son

30 OCT. 1965



concentradas por evaporación hasta sequedad y después de tratamiento con etanol se obtiene el isómero [4,3-b].

Rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,5-b] : 7% de la teoría, punto de fusión: 263°C.

5 Rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,3-b] : 19% de la teoría, punto de fusión: 208°C.

Ejemplo 24.

10 Diclorhidrato de 3-etil-9-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-11-fenil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de 2-etil-9-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-11-fenil-1H-azepino-[4,3,-b]quinoleína.

15 Preparados a partir de clorhidrato de 1-etil-hexahidro-azepinona-(4) y 2-amino-5-cloro-difenil cetona análogamente al Ejemplo 1. La reacción se lleva a cabo en ácido clorhídrico 2 N : dioxano = 2:1. En calidad de agente eluyente en el desdoblamiento de los isómeros por cromatografía se utiliza acetona.

20 Rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,5-b] : 26% de la teoría, punto de fusión: 280°C (con descomposición).

Rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,3-b] : 44% de la teoría, punto de fusión: 278°C (con descomposición).

25 Ejemplo 25.



Diclorhidrato de 3-etil-1,2,4,5-tetrahidro-11-fenil-3H-
-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de 2-etil-
-2,3,4,5-tetrahidro-11-fenil-1H-azepino[4,3-b]quino
leína.

5 Preparados a partir de clorhidrato de
1-etil-hexahidro-azepinona-(4) y 2-amino-benzofenona
análogamente al Ejemplo 24.

Rendimiento del diclorhidrato del isóme
ro [4,5-b] : 28% de la teoría; punto de fusión: 280°C
10 (con descomposición).

Rendimiento del diclorhidrato del isóme
ro [4,3-b] : 50% de la teoría, punto de fusión: 273°C
(con descomposición).

Ejemplo 26.

15 Diclorhidrato de 3-bencil-1,2,4,5-tetrahidro-11-fenil-
-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de 2-ben-
cil-2,3,4,5-tetrahidro-11-fenil-1H-azepino[4,3-b]qui
noleína.

20 Preparados a partir de clorhidrato de
1-bencil-hexahidro-azepinona-(4) y 2-amino-benzofenona
análogamente al Ejemplo 24.

Rendimiento del diclorhidrato del isóme
ro [4,5-b] : 26% de la teoría; punto de fusión: 250°C
(con descomposición).

25 Rendimiento del diclorhidrato del isóme



ro [4,3-b] : 49% de la teoría, punto de fusión:
248°C.

Ejemplo 27.

5 Diclorhidrato de 9-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-11-fenil-
-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de 9-
-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-11-fenil-1H-azepino[4,3-b]-
-quinoleína.

10 Preparados a partir de clorhidrato de
hexahidroazepinona-(4) y 2-amino-5-cloro-difenil-cetona
análogamente al Ejemplo 24.

Rendimiento del diclorhidrato del isóme
ro [4,5-b] : 43% de la teoría, punto de fusión: 278°C
(con descomposición).

15 Rendimiento del diclorhidrato del isóme
ro [4,3-b] : 34% de la teoría, punto de fusión:
> 320°C.

Ejemplo 28.

20 3-etil-11-ciclohexil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-azepino-
-[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de 2-etil-11-ci
clohexil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,3-b]quino
leína.

25 1,77 g (10 milimoles) de clorhidrato
de 1-etil-hexahidro-azepinona-(4) son calentados a
ebullición durante 2,5 horas con 2 g (10 milimoles)
de 2-aminofenil-ciclohexil-cetona en 40 ml de oxiclo



30 OCT. 1975

ruro de fósforo y a continuación se separa por destilación el oxiclorigo de fósforo. El residuo de destilación es recogido en hielo/agua, es alcalinizado con legía de sosa y extraído con cloroformo. Los extractos
5 en cloroformo secados sobre sulfato de sodio son disueltos en metanol tras haber separado por destilación el disolvente y con el fin de efectuar el desdoblamiento de los isómeros, son cromatografiados sobre una columna de gel de sílice (diámetro : 2 cm; altura : 80 cm,
10 tamaño de granos : 0,05 - 0,2 mm) con metanol en calidad de agente eluyente. La transformación en el diclorhidrato del isómero [4,3-b] se lleva a cabo en acetona con ácido clorhídrico isopropanólico.

Rendimiento del isómero [4,5-b] :
15 15% de la teoría, punto de fusión: 104°C.

Rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,3-b] : 45% de la teoría, punto de fusión: 255°C.

Ejemplo 29.

20 Diclorhidrato de 3-etil-11-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de 2-etil-11-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,3-b]-
-quinoleína

25 100 g (0,563 moles) de clorhidrato de 1-etil-hexahidroazepinona-(4) son puestos en ebullición

30 may 1975

5 durante 4 horas en 500 ml de oxiclорuro de fósforo con 72,5 g (0,563 moles) de ácido antranílico. Después del enfriamiento se descompone con hielo, se alcaliniza y se extrae con cloroformo. Para el desdoblamiento, la mezcla de isómeros es cromatografiada sobre gel de sílice con etanol en calidad de agente eluyente. Por medio de precipitación con ácido clorhídrico etanólico se obtienen los isómeros en forma de sus diclorhidratos.

10 Rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,3-b] : 45% de la teoría; punto de fusión: 267°C (con descomposición).

15 Rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,5-b] : 16% de la teoría, punto de fusión: 233 - 236°C (con descomposición).

Ejemplo 30.

Diclorhidrato de 3-bencil-11-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y 2-bencil-11-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,3-b]quinoleína.

20 135 g (0,563 moles) de clorhidrato de 1-bencilhexahidroazepinona-(4) y 77,5 g (0,563 moles) de ácido antranílico son puestos en ebullición durante 3 horas en 500 ml de oxiclорuro de fósforo. Luego se descompone con agua/hielo, se alcaliniza y se extrae con cloroformo. Tras concentrar el extracto en

25

3000



cloroformo, se recristaliza en isopropanol.

Rendimiento del isómero [4,3-b] : 33%
de la teoría, punto de fusión: 148°C.

5 A partir de las aguas madres, por medio de precipitación con ácido clorhídrico isopropanólico se obtiene el isómero [4,5-b] en forma de diclorhidrato : 31% de la teoría, punto de fusión: 220°C (con descomposición).

Ejemplo 31.

10 Diclorhidrato de 3-etil-11-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de 2-etil-11-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,3-b]-quinoleína.

15 6,85 g (50 milimoles) de ácido antránico y 8,9 g (50 milimoles) de clorhidrato de 1-etilhexahidroazepin-4-ona son agitados a 160°C durante 3 horas en 300 g de ácido polifosfórico. Se vierte sobre hielo, se alcaliniza y se extrae con cloroformo. La mezcla de isómeros obtenida de este modo es desdoblada
20 por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice con cloroformo/metanol (1:1) en calidad de agente eluyente. Los isómeros son obtenidos en etanol, por adición de ácido clorhídrico etanólico, en forma de sus diclorhidratos.

25 Rendimiento del diclorhidrato del isómero



[4,5-b] : 13% de la teoría, punto de fusión: 295°C
(con descomposición).

Rendimiento del diclorhidrato del isóme
ro [4,3-b] : 6% de la teoría, punto de fusión: 294°C
(con descomposición).

Ejemplo 32.

3-bencil-11-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-azepino[4,5-b]-
-quinoleína y 2-bencil-11-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
-azepino[4,3-b]quinoleína

10 135 g (0,563 moles) de clorhidrato de
1-bencilhexahidroazepinona-(4) y 77,5 g (0,563 moles) de
ácido antranílico son agitados a 160°C durante 5 horas
con 1200 g de ácido polifosfórico. Luego se vierte sobre
15 hielo, se alcaliniza y se extrae con cloroformo. Después
de la concentración de los extractos se recristaliza en
etanol.

Rendimiento del isómero [4,5-b] : 10,4%
de la teoría; punto de fusión: 274°C.

20 A partir de las aguas madres concentradas
se obtiene, por varias recristalizaciones en metanol, el
isómero [4,3-b].

Rendimiento: 20% de la teoría, punto de
fusión: 258°C.

25

Ejemplo 33.

16-10-75

30 nov 1975

Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepi
no[4,5-b]quinoleína y 2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-
-1H-azepino[4,3-b]quinoleína.

5 CANTIDADES estequiométricas (25 milimo
les) de clorhidrato de hexahidro-azepinona-(4) y clorhidra
to de 2-amino-acetofenona son desmenuzadas cuidadosamente,
mezcladas y calentadas a una temperatura de 120°C, esta-
bleciéndose fusión. La temperatura es mantenida entre
120 y 140°C durante 30 minutos mediante refrigeración o
10 calentamiento ulterior. Durante este tiempo cristaliza
la masa fundida. Después del enfriamiento se disuelve
en agua, se alcaliniza con lejía de sosa y se extrae
con cloroformo.

15 RENDIMIENTO bruto de la mezcla de isóme-
ros: 98% de la teoría. El desdoblamiento de isómeros
se lleva a cabo tal como se describe en el Ejemplo 1.

RENDIMIENTO del diclorhidrato del isóme
ro [4,5-b] : 43% de la teoría, punto de fusión:
296°C.

20 RENDIMIENTO de la base del isómero [4,3-b]:
32% de la teoría, punto de fusión: 122°C.

Ejemplo 34.

25 Diclorhidrato de 9-bromo-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-
-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de 9-bro
mo-2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-1H-azepino[4,3-b]qui
noleína.



Preparados a partir de clorhidrato de hexahidro-azepinona-(4) y 2-amino-5-bromo-acetofenona análogamente al Ejemplo 1.

5 Rendimiento del diclorhidrato del isóme
ro [4,5-b] : 21% de la teoría; punto de fusión: 313°C
(con descomposición).

Rendimiento del diclorhidrato del isómero
[4,3-b] : 22% de la teoría, punto de fusión: 307°C
(con descomposición).

10

Ejemplo 35.

Diclorhidrato de 9-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-11-me
til-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de
9-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-1H-azepino[4,3-b]-
quinoleína.

15

Preparados a partir de clorhidrato de hexahidro-azepinona-(4) y 2-amino-5-cloro-acetofenona análogamente al Ejemplo 1.

20

Rendimiento del diclorhidrato del isóme
ro [4,5-b] : 19% de la teoría, punto de fusión: 300°C
(con descomposición).

Rendimiento del diclorhidrato del isóme
ro [4,3-b] : 30% de la teoría; punto de fusión: 288°C
(con descomposición).

25

Ejemplo 36.

15-10-75

(con descomposición).

Rendimiento del diclorhidrato del isómero $\lceil 4,3-b \rceil$: 15% de la teoría, punto de fusión : 308°C (con descomposición).

5

Ejemplo 37.

Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-8-nitro-3H-azepino $\lceil 4,5-b \rceil$ quinoleína y diclorhidrato de 2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-8-nitro-1H-azepino $\lceil 4,3-b \rceil$ quinoleína.

10

Preparados a partir de clorhidrato de hexahidro-azepinona-(4) y 2-amino-4-nitro-acetofenona análogamente al Ejemplo 36.

Rendimiento del diclorhidrato del isómero $\lceil 4,5-b \rceil$: 20% de la teoría, punto de fusión : 284°C (con descomposición).

15

Rendimiento del diclorhidrato del isómero $\lceil 4,3-b \rceil$: 22% de la teoría, punto de fusión: 300°C (con descomposición).

Ejemplo 38.

20

1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-7-nitro-3H-azepino $\lceil 4,5-b \rceil$ -quinoleína y 2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-7-nitro-1H-azepino $\lceil 4,3-b \rceil$ quinoleína.

25

Preparados a partir de clorhidrato de hexahidro-azepinona-(4) y 2-amino-3-nitro-acetofenona análogamente al Ejemplo 36.



Rendimiento del isómero $\lceil 4,5-b \rceil$: 15%
de la teoría, punto de fusión : 130°C.

Rendimiento del isómero $\lceil 4,3-b \rceil$: 18%
de la teoría, punto de fusión: 127°C.

5

Ejemplo 39.

Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-10-nitro-
-3H-azepino $\lceil 4,5-b \rceil$ quinoleína y diclorhidrato de
2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-10-nitro-1H-azepino $\lceil 4,3-b \rceil$ -
-quinoleína.

10

Preparados a partir de clorhidrato de
hexahidroazepinona-(4) y 2-amino-6-nitro-acetofenona
análogamente al Ejemplo 36.

Rendimiento del diclorhidrato del isómero
 $\lceil 4,5-b \rceil$: 18% de la teoría; punto de fusión: 190°C (con
descomposición).

15

Rendimiento del diclorhidrato del isómero
 $\lceil 4,3-b \rceil$: 19% de la teoría, punto de fusión: 210°C
(con descomposición).

Ejemplo 40.

20

Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-9-hidroxi-11-metil-
-3H-azepino $\lceil 4,5-b \rceil$ quinoleína y diclorhidrato de
2,3,4,5-tetrahidro-9-hidroxi-11-metil-1H-azepino $\lceil 4,3-b \rceil$ -
-quinoleína.

25

Preparados a partir de clorhidrato de
hexahidroazepinona-(4) y 2-amino-5-hidroxi-acetofenona



análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento del diclorhidrato del isómero $\lceil 4,5-b \rceil$: 10% de la teoría; punto de fusión: 230°C (con descomposición).

5 Rendimiento del diclorhidrato del isómero $\lceil 4,3-b \rceil$: 20% de la teoría, punto de fusión: 250°C (con descomposición).

Ejemplo 41.

10 Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-7-hidroxi-11-metil-3H-azepino $\lceil 4,5-b \rceil$ quinoleína y diclorhidrato de 2,3,4,5-tetrahidro-7-hidroxi-11-metil-1H-azepino $\lceil 4,3-b \rceil$ quinoleína.

15 Preparados a partir de clorhidrato de hexahidroazepinona-(4) y 2-amino-3-hidroxi-acetofenona análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento del diclorhidrato del isómero $\lceil 4,5-b \rceil$: 19,5% de la teoría; punto de fusión: 300°C (con descomposición).

20 Rendimiento del diclorhidrato del isómero $\lceil 4,3-b \rceil$: 23,5% de la teoría, punto de fusión: 317°C (con descomposición).

Ejemplo 42.

25 Diclorhidrato de 3-bencil-1,2,4,5-tetrahidro-9-hidroxi-11-metil-3H-azepino $\lceil 4,5-b \rceil$ quinoleína y diclorhidrato de 2-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-9-hidroxi-11-metil-1H-azepino $\lceil 4,3-b \rceil$ quinoleína.



Preparados a partir de clorhidrato de 1-bencil-hexahidro-azepinona-(4) y 2-amino-5-hidroxi-acetofenona análogamente al Ejemplo 1.

5 Rendimiento del diclorhidrato del isómero $\lceil 4,5-b \rceil$: 10% de la teoría; punto de fusión: 278°C (con descomposición).

• Rendimiento del diclorhidrato del isómero $\lceil 4,3-b \rceil$: 20% de la teoría, punto de fusión: 210°C (con descomposición).

10 Ejemplo 43.

Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-9-metoxi-3H-azepino $\lceil 4,5-b \rceil$ quinoleína y diclorhidrato de 2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-9-metoxi-1H-azepino $\lceil 4,3-b \rceil$ quinoleína.

15 Preparados a partir de clorhidrato de hexahidroazepinona-(4) y 2-amino-5-metoxi-acetofenona análogamente al Ejemplo 1.

20 Rendimiento del diclorhidrato del isómero $\lceil 4,5-b \rceil$: 10% de la teoría, punto de fusión: 284°C (con descomposición).

Rendimiento del diclorhidrato del isómero $\lceil 4,3-b \rceil$: 29% de la teoría, punto de fusión: 274°C (con descomposición).

25 Ejemplo 44.

Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-7-metoxi-
-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de
2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-7-metoxi-1H-azepino-
-[4,3-b]quinoleína.

5 Preparados a partir de clorhidrato de he
xahidroazepinona-(4) y 2-amino-3-metoxi-acetofenona aná
logamente al Ejemplo 1.

Rendimiento del diclorhidrato del isóme
ro [4,5-b] : 19% de la teoría; punto de fusión:
10 260°C (con descomposición).

Rendimiento del diclorhidrato del isó
mero [4,3-b] : 35% de la teoría; punto de fusión:
224°C (con descomposición).

Ejemplo 45.

15 Clorhidrato de éster etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahi
dro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

146 g (1,08 moles) de 2-amino-acetofeno
na, disueltos en 2,5 litros de tolueno, son mezclados
con 186 g (0,98 moles) de ácido paratoluensulfónico
20 hidratado y son calentados a ebullición, separándose
por destilación azeótropa, con ayuda de un aparato se
parador de agua, el agua que se forma durante la reac
ción. En el espacio de 45 minutos se añaden gota a
gota 200 g (1,08 moles) de éster etílico de ácido
25 hexahidro-azepinon-(4)-1-carboxílico y a continuación

30 mm



se calienta a ebullición durante 6 horas. Al enfriar se separa por cristalización la mezcla de isómeros de éster etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico y de éster etílico de ácido 2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-1H-2-azepino[4,3-b]quinoleín-carboxílico en la proporción de 6:4 en forma de para-toluensulfonatos. Tras separar por filtración esta mezcla de isómeros, con el fin de transformarlos en las bases, se mezcla con lejía de sosa al 5% y se extrae por agitación 4 veces con 500 ml de cloroformo cada vez. Tras secar sobre sulfato de sodio y separar por destilación el cloroformo, se obtienen 270 g (88% de la teoría) de mezcla del isómero [4,5-b] y del isómero [4,3-b] en la proporción 6:4. Para desdoblar los isómeros, la mezcla de isómeros es recristalizada en éter (20 ml/g de mezcla de isómeros) o en acetato de etilo. El isómero [4,5-b] se separa por cristalización en forma pura. Rendimiento : 43,5% de la teoría; punto de fusión: 124°C.

Para la transformación en el clorhidrato se disuelven en caliente 96 g de éster etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3-azepino-quinoleín-carboxílico en 550 ml de isopropanol, se filtra y se mezcla con 100 ml de ácido clorhídrico isopropanólico.

Rendimiento: 93,5% de la teoría, punto

30



de fusión: 247°C (con descomposición).

Ejemplo 46.

5 Clorhidrato de éster etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahi
dro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico
y clorhidrato de éster etílico de ácido 2,3,4,5-te
trahidro-11-metil-2-azepino[4,3-b]quinoleín-carbo
xílico

10 La mezcla de isómeros es preparada tal
como se describe en el Ejemplo 45. Para el desdobra-
miento de los isómeros se disuelven en caliente 1,2 g
de la mezcla de isómeros [4,5-b] y [4,3-b] en la
proporción 6:4 en 20 ml de isopropanol y se acidifica
con ácido clorhídrico isopropanólico. El isómero
15 [4,5-b] cristaliza en forma pura. A partir de las
aguas madres, tras separar por destilación el disolven-
te y transformar en la base, se obtiene el isómero
[4,3-b] a partir de éter.

20 Rendimiento del clorhidrato del isómero
[4,5-b] : 70% de la teoría; punto de fusión 247°C (con
descomposición).

Rendimiento del clorhidrato del isómero
[4,3-b] : 8% de la teoría; punto de fusión 219°C (con
descomposición).

25

Ejemplo 47.

16-10-75

30 OCT. 1975

Ester etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-8-hidroxi-
-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico y
éster etílico de ácido 2,3,4,5-tetrahidro-8-hidroxi-
-11-metil-1H-2-azepino[4,3-b]quinoleín-carboxílico.

5 Preparados a partir de 1-etoxicarbonil-
-hexahidro-azepinona-(4) y 2-amino-4-hidroxi-acetofeno-
na análogamente al Ejemplo 12.

10 Rendimiento del isómero [4,5-b] : 12%
de la teoría; punto de fusión: 263°C (con descomposi-
ción).

Rendimiento del isómero [4,3-b] : 8%
de la teoría; punto de fusión: 254°C (con descomposi-
ción).

Ejemplo 48.

15 Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-9-11-dimetil-3H-
-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de 2,3,4,5-
-tetrahidro-9,11-dimetil-1H-azepino[4,3-b]quinoleína.

20 6,6 g (44,4 milimoles) de clorhidrato de
hexahidroazepinona-(4) son calentados a ebullición du-
rante 72 horas en 50 ml de ácido clorhídrico 2 N con
6,6 g de 2-amino-5-metil-acetofenona. La solución en-
friada es alcalinizada con lejía de sosa concentrada y
es extraída por agitación con cloroformo. Tras secar
25 sobre sulfato de sodio y separar por destilación el
disolvente, se obtiene la mezcla de los isómeros

30 OCT. 

[4,5-b] y [4,3-b] en la proporción de 2:3.

5 Para el desdoblamiento de los isómeros, esta mezcla de isómeros es disuelta en 15 ml de metanol y es cromatografiada sobre una columna de gel de sílice (diámetro : 3-4 cm, altura : 120-140 cm, tamaño de granos: 0,05 - 0,2 mm) con metanol en calidad de agente eluyente. El transcurso de la cromatografía en columna es vigilado por cromatografía en capa delgada. Después de haber reunido las fracciones que sólo con-
10 tienen un isómero y de haber separado por destilación el metanol, se obtienen 2,7 g (27% de la teoría) del isómero [4,5-b] con un punto de fusión de 68-70°C y 4,2 g (42% de la teoría) del isómero [4,3-b] con un punto de fusión de 150°C. Para la transformación
15 en el diclorhidrato, las bases son disueltas en caliente en acetona y son mezcladas con ácido clorhídrico isopropanólico. Al enfriar se separan por cristalización los diclorhidratos.

20 Punto de fusión del diclorhidrato del isómero [4,5-b] : 300°C (con descomposición).

Punto de fusión del diclorhidrato del isómero [4,3-b] : 293-295°C (con descomposición).

Ejemplo 49.

25 Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3-fenil-

30 OCT. 1975



-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de 2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-2-fenil-1H-azepino[4,3-b]quinoleína.

5 2,7 g (14,3 milimoles) de 1-fenil-hexahidro-azepinona-(4) y 1,95 g (14,3 milimoles) de 2-amino-acetofenona son disueltos en 30 g de ácido polifosfórico y son calentados a 120-140°C durante 4 horas. Después del enfriamiento se alcaliniza con lejía de sosa y la mezcla de isómeros de las bases brutas se extrae con éter. Tras secar sobre sulfato de sodio se obtienen
10 4 g de la mezcla de los isómeros [4,5-b] y [4,3-b] en forma de aceite rojizo.

El desdoblamiento de isómeros se lleva a cabo análogamente al Ejemplo 127; en calidad de agente eluyente se utiliza benceno-éter (7:3).

15 Rendimiento del isómero [4,5-b] : 0,4 g (10% de la teoría). Punto de fusión del diclorhidrato: 239°C.

Rendimiento del isómero [4,3-b] : 0,4 g (10% de la teoría). Punto de fusión del diclorhidrato: 196°C.
20

Ejemplo 50.

Diclorhidrato de 3-alil-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de 2-alil-2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-1H-azepino[4,3-b]quinoleína.
25

30 OCT. 1975



5 g (27,6 milimoles) de 1-alil-4-etoxi-
-2,3,6,7-tetrahidroazepina son calentados a ebullición
en el aparato separador de agua durante dos horas en
100 ml de tolueno con 5,3 g de ácido para-toluensulfó
5 nico y 3,75 g (27,6 milimoles) de 2-amino-acetofenona.
Tras separar por decantación el tolueno de las sales
de para-toluensulfonato precipitadas, se alcaliniza y
se extrae por agitación con cloroformo. Tras secar
sobre sulfato de sodio y preparar por destilación el di
10 solvente se obtienen 6,5 g de la mezcla de isómeros de
los isómeros [4,5-b] y [4,3-b].

Para el desdoblamiento de los isómeros
esta mezcla de isómeros es disuelta en 50 ml de meta
15 nol y es cromatografiada sobre una columna de gel de
sílice (diámetro 3 cm, altura : 120 cm, tamaño de gra
nos 0,05-0,2 mm) con metanol en calidad de agente elu
yente. El transcurso de la cromatografía en columna
es vigilado mediante cromatografía en capa delgada.

Después de haber reunido las fracciones,
20 que solo contienen un isómero y de haber separado por
destilación el metanol, se obtienen 0,2 g (3% de la
teoría) del isómero [4,5-b] y 1,4 g (20% de la teoría)
del isómero [4,3-b] en forma de aceites incoloros.

Para la transformación en los diclorhi
25 dratos, las bases son disueltas en caliente en isopro

30 no 

panol y son mezcladas con ácido clorhídrico isopropanólico. Al enfriar se separan por cristalización los diclorhidratos.

Punto de fusión del diclorhidrato del isómero [4,5-b] : 278°C. Punto de fusión del diclorhidrato del isómero [4,3-b] : 270°C.

Ejemplo 51.

Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-8,11-dimetil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de 2,3,4,5-tetrahidro-8,11-dimetil-1H-azepino[4,3-b]quinoleína.

Preparados a partir de clorhidrato de hexahidroazepinona-(4) y 2-amino-4-metil-acetofenona análogamente al Ejemplo 48.

Rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,5-b] : 17% de la teoría; punto de fusión: 290-292°C (con descomposición).

Rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,3-b] : 32% de la teoría, punto de fusión: 305-307°C (con descomposición).

Ejemplo 52.

Diclorhidrato de 8-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de 8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-1H-azepino[4,3-b]quinoleína

Preparados a partir de clorhidrato de hexahidroazepinona-(4) y 2-amino-4-cloro-acetofenona análogamente al Ejemplo 48.

Rendimiento del diclorhidrato del isó



mero $\lceil 4,5-b \rceil$: 24% de la teoría; punto de fusión: 287°C
(con descomposición).

Rendimiento del diclorhidrato del isóme
ro $\lceil 4,3-b \rceil$: 16% de la teoría; punto de fusión: 304°C.

5

Ejemplo 53.

Diclorhidrato de 9-fluor-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-
-3H-azepino $\lceil 4,5-b \rceil$ quinoleína y diclorhidrato de 9-
-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-1H-azepino $\lceil 4,3-b \rceil$ -
-quinoleína.

10

Preparados a partir de clorhidrato de he
xahidroazepinona-(4) y 2-amino-5-fluor-acetofenona aná
logamente al Ejemplo 48.

Rendimiento del diclorhidrato del isóme
ro $\lceil 4,5-b \rceil$: 18% de la teoría, punto de fusión: 278°C
(con descomposición).

15

Rendimiento del diclorhidrato del isómero
 $\lceil 4,3-b \rceil$: 24% de la teoría. Punto de fusión: 285°C
(con descomposición).

Ejemplo 54.

20

Clorhidrato de éster etílico de ácido 8,9-dimetoxi-1,2,
4,5-tetrahidro-11-metil-3-azepino $\lceil 4,5-b \rceil$ quinoleín-car
boxílico y clorhidrato de éster etílico de ácido 8,9-
-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-1H-2-azepino $\lceil 4,3-b \rceil$ -
-quinoleín-carboxílico.

25

Preparados a partir de 1-etoxicarbonil-hexa

30 OCT 1958

hidroazepinona-(4) y 2-amino-4,5-dimetoxi-acetofenona análogamente al Ejemplo 50. Como agente eluyente en la cromatografía en columna se utilizó acetato de etilo:metanol (95:5).

5 Rendimiento del clorhidrato del isómero [4,5-b] : 15% de la teoría, punto de fusión: 246°C (con descomposición).

10 Rendimiento del clorhidrato del isómero [4,3-b] : 22% de la teoría, punto de fusión: 202°C (con descomposición).

Ejemplo 55.

15 Diclorhidrato de 8-hidroxi-1,2,4,5-tetrahydro-11-metil-9-metoxi-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de 8-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-11-metil-9-metoxi-1H-azepino[4,3-b]quinoleína.

Preparados a partir de clorhidrato de hexahidroazepinona-(4) y 2-amino-4,5-dimetoxi-acetofenona análogamente al Ejemplo 48.

20 Rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,5-b] : 5% de la teoría; punto de fusión: 325°C (con descomposición).

Rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,3-b] : 4% de la teoría; punto de fusión: 294°C (con descomposición).

25 Ejemplo 56.

3000



Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-8,9-metilendioxi-
-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato
de 2,3,4,5-tetrahidro-8,9-metilendioxi-11-metil-1H-aze-
pino[4,3-b]quinoleína.

5 Preparados a partir de clorhidrato de
hexahidroazepinona-(4) y 2-amino-4,5-metilendioxi-ace-
tofenona análogamente al Ejemplo 48.

Rendimiento del diclorhidrato del isóme-
ro [4,5-b] : 8% de la teoría; punto de fusión: >300°C
10 (con descomposición).

Rendimiento del diclorhidrato del isóme-
ro [4,3-b] : 10% de la teoría, punto de fusión: >300°C
(con descomposición).

Ejemplo 57.

15 Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-8-trifluoro-
metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de
2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-8-trifluorometil-1H-azepi-
no[4,3-b]quinoleína.

20 Preparados a partir de 2-amino-4-trifluo-
rometil-acetofenona y clorhidrato de hexahidroazepino-
na-(4) análogamente al Ejemplo 49.

Rendimiento del diclorhidrato del isómero
[4,5-b] : 38,2% de la teoría; punto de fusión: 275°C.

25 Rendimiento del diclorhidrato del isóme

ro $\lceil 4,3-b \rceil$: 38,2% de la teoría, punto de fusión: 270°C.

Ejemplo 58.

5 Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-9-trifluorometil-3H-azepino $\lceil 4,5-b \rceil$ quinoleína y diclorhidrato de 2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-9-trifluorometil-1H-azepino $\lceil 4,3-b \rceil$ quinoleína.

10 Preparados a partir de 2-amino-5-trifluorometil-acetofenona y clorhidrato de hexahidroazepina-(4) análogamente al Ejemplo 49.

Rendimiento del diclorhidrato del isómero $\lceil 4,5-b \rceil$: 24% de la teoría, punto de fusión 283°C.

Rendimiento del diclorhidrato del isómero $\lceil 4,3-b \rceil$: 23% de la teoría, punto de fusión: 274°C.

15 Ejemplo 59.

11-amino-3-bencil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-azepino $\lceil 4,5-b \rceil$ -quinoleína y 11-amino-2-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino $\lceil 4,3-b \rceil$ quinoleína.

20 11,8 g (100 milimoles) de orto-aminobenzonitrilo, 24,0 g (100 milimoles) de clorhidrato de 1-bencil-hexahidroazepinona-(4) y 250 g de ácido polifosfórico son agitados a 140°C durante 1 hora. Después de la descomposición con hielo/agua se mezcla con cloroformo y con lejía de sosa. El residuo concentrado de la fase
25 en cloroformo es cromatografiado sobre gel de sílice



30 MAY 1972

con cloroformo/metanol (3:1).

Rendimiento del isómero [4,5-b] : 13%
de la teoría. Punto de fusión: 138°C.

5 Rendimiento del isómero [4,3-b] : 13%
de la teoría, punto de fusión: 149°C.

Ejemplo 60.

10 Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3-propil-
-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de
2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-2-propil-1H-azepino[4,3-b]-
-quinoleína.

15 1,35 g (7,1 milimoles) de ácido para-to
luensulfónico son calentados a ebullición durante 15
horas en el aparato separador de agua en 20 ml de to
lueno. Tras añadir 0,96 g (7,1 milimoles) de 2-amino
20 acetofenona y 1,3 g (7,1 milimoles) de 4-etoxi-2,3,6,7-
-tetrahidro-1-propil-azepina se calienta a ebullición
durante 4 horas más en el aparato separador de agua.
Tras separar el tolueno por destilación, el residuo
es disuelto en lejía de sosa 2 N y es extraido por
25 agitación con cloroformo. Mediante cromatografía en
columna sobre gel de sílice con metanol en calidad de
agente eluyente se desdoblan los isómeros, y con áci-
do clorhídrico isopropanólico se transforma en los
diclorhidratos.

Rendimiento del diclorhidrato del isómero



[4,5-b] : 5% de la teoría. Punto de fusión: 246°C.

Rendimiento del diclorhidrato del isóme
ro [4,3-b] : 21% de la teoría. Punto de fusión:
282°C.

5

Ejemplo 61.

Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3-propil-
-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de
2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-2-propil-1H-azepino[4,3-b]-
-quinoleína.

10

Preparados a partir de 4-etoxi-1,2,6,7-
-tetrahidro-1-propil-5H-azepina y 2-amino-acetofenona
análogamente al Ejemplo 60.

Rendimiento del diclorhidrato de isómero
[4,5-b] : 15% de la teoría, punto de fusión: 245-
246°C.

15

Rendimiento del diclorhidrato del isómero
[4,3-b] : 10% de la teoría, punto de fusión: 282°C.

Ejemplo 62.

Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3-propil-
-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y diclorhidrato de
2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-2-propil-1H-azepino[4,3-b]-
-quinoleína.

20

2 g (8,7 milimoles) de 1-propil-hexahidro
azepinon-4-dietilcetal son calentados a 140°C durante
2 horas junto con 1,18 g (8,7 milimoles) de 2-amino-

25

80 OCT



.5 -acetofenona. Después del enfriamiento se suspende en lejía de sosa 2 N y se extrae por agitación con cloroformo. El desdoblamiento de isómeros se lleva a cabo de modo análogo al Ejemplo 36. Los isómeros puros son transformados en los diclorhidratos con ácido clorhídrico isopropanólico.

Rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,5-b] : 16% de la teoría, punto de fusión: 246°C.

10 Rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,3-b] : 14% de la teoría, punto de fusión: 282°C.

Ejemplo 63.

15 Clorhidrato de éster etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico y clorhidrato de éster etílico de ácido 2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-1H-2-azepino[4,3-b]quinoleín-carboxílico.

20 Preparados a partir de una mezcla de isómeros de 1-etoxicarbonil-4-etoxi-2,3,6,7-tetrahidro-azepina y 1-etoxicarbonil-4-etoxi-5H-1,2,6,7-tetrahidro-azepina en la proporción de 1:1 y 2-amino-acetofenona análogamente al Ejemplo 60.

Rendimiento del diclorhidrato del isómero [4,5-b] : 52% de la teoría, punto de fusión: 247°C.

25 Rendimiento del diclorhidrato del isómero

30 OCT. 1975

ro $\lceil 4,3-b \rceil$: 43% de la teoría, punto de fusión:
219°C.

Ejemplo 64.

5 Clorhidrato de éster etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahi
dro-11-metil-3-azepino $\lceil 4,5-b \rceil$ quinoleín-carboxílico
y clorhidrato de éster etílico de ácido 2,3,4,5-tetrahi
dro-11-metil-1H-2-azepino $\lceil 4,3-b \rceil$ quinoleín-carboxílico.

10 Preparados a partir de 1-etoxicarbonil-
-hexahidro-azepinon-(4)-dietilcetal y 2-amino-acetofe
nona análogamente al Ejemplo 60. Rendimiento del di
clorhidrato del isómero $\lceil 4,5-b \rceil$: 18% de la teoría,
punto de fusión: 247°C.

15 Rendimiento del diclorhidrato del isómero
 $\lceil 4,3-b \rceil$: 17% de la teoría, punto de fusión: 219°C.

Ejemplo 65.

1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-7-trifluorometil-3H-azepi
no $\lceil 4,5-b \rceil$ quinoleína y 2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-7-
-trifluorometil-1H-azepino $\lceil 4,3-b \rceil$ quinoleína.

20 Preparadas a partir de 2-amino-3-trifluo
rometil-acetofenona y clorhidrato de hexahidroazepino
na-(4) análogamente al Ejemplo 49.

Rendimiento del isómero $\lceil 4,5-b \rceil$: 28%
de la teoría, punto de fusión: 78°C.

25 Rendimiento del isómero $\lceil 4,3-b \rceil$: 27%
de la teoría, punto de fusión: 94°C.



Ejemplo 66.

Clorhidrato de éster etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

5 11 g (51,7 milimoles) de 1,2,4,5-tetra
hidro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína son di-
sueitos en caliente en 275 ml de benceno. A esta
solución se añaden simultáneamente gota a gota 9,8 ml
(103,4 milimoles) de éster etílico de ácido clorofo-
10 mico en 70 ml de benceno y 14,3 ml (103,4 milimoles)
de trietilamina en 70 ml de benceno. Después de ca-
lentar durante 2 horas a la temperatura de reflujo,
la mezcla de reacción enfriada es mezclada con 150 ml
de hielo/agua y es alcalinizada con lejía de sosa 2 N.
La fase en benceno es separada y la fase acuosa es
15 extraída nuevamente por agitación con cloroformo. Las
fases en benceno y cloroformo reunidas son secadas so-
bre sulfato de sodio, el disolvente es separado por
destilación y el aceite remanente es mezclado con
éter; de este modo cristalizan 11 g (75% de la teo-
20 ría) de la base de punto de fusión 126°C.

Para la transformación en clorhidrato
se disuelven en caliente 11 g de base en 60 ml de iso-
propanol, se filtra y se mezcla con 10 ml de ácido
clorhídrico isopropanólico. A partir de la solución
25 caliente se separa por cristalización el clorhidrato.



30 OCT. 1975

Rendimiento: 12 g (72% de la teoría);
punto de fusión 247°C (con descomposición).

Ejemplo 67.

5 Clorhidrato de éster metílico de ácido 1,2,4,5-tetrahi-
dro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

Preparado análogamente al Ejemplo 66
con éster metílico de ácido clorofórmico. Rendimiento:
91% de la teoría, punto de fusión: 245°C (con descompo-
sición).

10

Ejemplo 68.

Clorhidrato de éster propílico de ácido 1,2,4,5-tetra-
hidro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico

Preparado análogamente al Ejemplo 66
con éster propílico de ácido clorofórmico. Rendimiento:
15 76% de la teoría; punto de fusión: 243-245°C (con des-
composición).

Ejemplo 69.

20 Clorhidrato de éster isopropílico de ácido 1,2,4,5-te-
trahidro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxí-
lico.

Preparado análogamente al Ejemplo 66
con éster isopropílico de ácido clorofórmico.

Rendimiento: 83% de la teoría, punto
de fusión: 227°C.

25

Ejemplo 70.

16-10-75

80 OCT. 1975

Clorhidrato de éster butílico de ácido 1,2,4,5-tetra
hidro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico

Preparado de modo análogo al Ejemplo 66
con éster butílico de ácido clorofórmico. Rendimiento:
5 77% de la teoría; punto de fusión: 203°C (con descom-
posición).

Ejemplo 71.

Clorhidrato de éster isobutílico de ácido 1,2,4,5-te
trahidro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carbo
10 xílico

Preparado análogamente al Ejemplo 66
con éster isobutílico de ácido clorofórmico. Rendi-
miento: 83% de la teoría; punto de fusión: 244°C (con
descomposición).

15 Ejemplo 72.

Clorhidrato de éster sec.-butílico de ácido DL-1,2,4,5-
-tetrahidro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carbo
xílico.

Preparado análogamente al Ejemplo 66
con éster sec.-butílico de ácido DL-clorofórmico.

Rendimiento: 78% de la teoría; punto
de fusión: 212°C (con descomposición).

Ejemplo 73.

Clorhidrato de éster ciclohexílico de ácido 1,2,4,5-
25 -tetrahidro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-car



boxílico.

Preparado análogamente al Ejemplo 66 con éster ciclohexílico de ácido clorofórmico.

5 Rendimiento: 67% de la teoría, punto de fusión: 233°C (con descomposición).

Ejemplo 74.

Clorhidrato de éster fenílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico

10 Preparado de modo análogo al Ejemplo 66 con éster fenílico de ácido clorofórmico. Rendimiento: 71% de la teoría, punto de fusión: 246°C (con descomposición).

Ejemplo 75.

15 Clorhidrato de éster bencílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico

Preparado de modo análogo al Ejemplo 66 con éster bencílico de ácido clorofórmico. Rendimiento: 79% de la teoría, punto de fusión: 199°C (con descomposición).

20 Ejemplo 76.

Clorhidrato de éster etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

25 Preparado a partir de 1,2,4,5-tetrahidro-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y éster etílico de ácido clorofórmico de acuerdo con el Ejemplo 66. Rendimiento:

300

46% de la teoría, punto de fusión: 264°C (con descomposición).

Ejemplo 77.

5 Clorhidrato de éster etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-11-etil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico

10 Preparado a partir de 11-etil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y éster etílico de ácido clorofórmico de acuerdo con el Ejemplo 66. Rendimiento: 72% de la teoría; punto de fusión: 212°C (con descomposición).

Ejemplo 78.

Clorhidrato de éster etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-11-propil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

15 Preparado a partir de 1,2,4,5-tetrahidro-11-propil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y éster etílico de ácido clorofórmico de acuerdo con el Ejemplo 66. Rendimiento: 84% de la teoría, punto de fusión: 201°C (con descomposición).

Ejemplo 79.

20 Clorhidrato de éster etílico de ácido 9-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-11-fenil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

25 Preparado a partir de 9-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-11-fenil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y éster etílico de ácido clorofórmico de acuerdo con el



30 067. 197*

Ejemplo 66. Rendimiento: 65% de la teoría; punto de fusión: 238°C (con descomposición).

Ejemplo 80.

5 Ester etílico de ácido 7-cloro-1,2,4,5-tetrahydro-11-
-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico

10 Preparado a partir de 7-cloro-1,2,4,5-te
trahidro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y éster
etílico de ácido clorofórmico de acuerdo con el Ejemplo
66. Rendimiento: 70% de la teoría, punto de fusión
169°C.

Ejemplo 81.

15 Clorhidrato de éster etílico de ácido 7-hidroxi-1,2,4,5-
-tetrahydro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carbo
xílico.

20 Preparado a partir de 7-hidroxi-1,2,4,5-
-tetrahydro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y
éster etílico de ácido clorofórmico de acuerdo con el
Ejemplo 66 y subsiguiente saponificación del éster etí
lico de ácido 7-(etoxicarbonilo)-1,2,4,5-tetrahydro-
-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico for
25 mado, con lejía de potasa diluída a 30°C. Rendimiento:
22% de la teoría; punto de fusión: 129°C.

Ejemplo 82.

25 Clorhidrato de ester etílico de ácido 1,2,4,5,-tetrahydro-
-7-metoxi-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

30 OCT.



Preparado a partir de 1,2,4,5-tetrahidro-7-metoxi-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y éster etílico de ácido clorofórmico de acuerdo con el Ejemplo 66.

5 Rendimiento: 49% de la teoría; punto de fusión: 128°C.

Ejemplo 83.

Clorhidrato de éster etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-7-nitro-3azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

10

Preparado a partir de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-7-nitro-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y éster etílico de ácido clorofórmico de acuerdo con el Ejemplo 66. Rendimiento: 70% de la teoría; punto de fusión: 242°C.

15

Ejemplo 84.

Clorhidrato de éster etílico de ácido 9-bromo-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

Preparado a partir de 9-bromo-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y éster etílico de ácido clorofórmico de acuerdo con el Ejemplo 66. Rendimiento: 62% de la teoría; punto de fusión: 160°C.

20

Ejemplo 85.

16-10-75



30 Oct. 1975

Clorhidrato de éster etílico de ácido 9-cloro-1,2,4,5-tetra-
-tetrahidro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleína-car-
boxílico.

5 Preparado a partir de 9-cloro-1,2,4,5-tetra-
hidro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y éster
etílico de ácido clorofórmico de acuerdo con el Ejemplo
66. Rendimiento: 65% de la teoría; punto de fusión:
238°C (con descomposición).

Ejemplo 86.

10 Clorhidrato de éster etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahi-
dro-11-metil-9-nitro-3-azepino[4,5-b]quinoleína-car-
boxílico.

15 Preparado a partir de 1,2,4,5-tetrahidro-
-11-metil-9-nitro-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y
éster etílico de ácido clorofórmico de acuerdo con el
Ejemplo 66. Rendimiento: 51% de la teoría; punto de
fusión: 234°C (con descomposición).

Ejemplo 87.

20 Clorhidrato de éster etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahi-
dro-9-metoxi-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleína-car-
boxílico.

25 Preparado a partir de 1,2,4,5-tetrahidro-
-9-metoxi-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y és-
ter etílico de ácido clorofórmico de acuerdo con el
Ejemplo 66. Rendimiento: 55% de la teoría; punto de

50 OCT. 

fusión: 142°C.

Ejemplo 88.

Clorhidrato de éster etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-5,11-dimetil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

5 Preparado a partir de 1,2,4,5-tetrahidro-5,11-dimetil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y éster etílico de ácido clorofórmico de acuerdo con el Ejemplo 66. Rendimiento: 84% de la teoría, punto de fusión: 184°C.

Ejemplo 89.

10 Clorhidrato de éster etílico de ácido (5-etoxi-carboniloxi)-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

15 Preparado a partir de 5-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y éster etílico de ácido clorofórmico de acuerdo con el Ejemplo 66. Rendimiento: 73% de la teoría; punto de fusión: 128°C.

Ejemplo 90.

20 Clorhidrato de éster etílico de ácido 9-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-11-fenil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

25 Preparado a partir de 9-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-11-fenil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y éster etílico de ácido clorofórmico de acuerdo con el Ejemplo 66. Rendimiento: 88% de la teoría; punto de fusión: 216°C (con descomposición).

30 OCT.



Ejemplo 91.

Clorhidrato de éster etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-10-nitro-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

5 Preparado a partir de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-10-nitro-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y éster etílico de ácido clorofórmico de acuerdo con el Ejemplo 66. Rendimiento: 78% de la teoría; punto de fusión: 200°C (con descomposición).

10 Ejemplo 92.

Clorhidrato de éster etílico de ácido 2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-1H-2-azepino[4,3-b]quinoleín-carboxílico.

15 Preparado a partir de 2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-1H-azepino[4,3-b]quinoleína y éster etílico de ácido clorofórmico de acuerdo con el Ejemplo 66. Rendimiento: 58% de la teoría; punto de fusión: 219°C (con descomposición).

Ejemplo 93.

20 Clorhidrato de éster etílico de ácido 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-azepino[4,3-b]quinoleín-carboxílico.

25 Preparado a partir de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,3-b]quinoleína y éster etílico de ácido clorofórmico de acuerdo con el Ejemplo 66. Rendimiento: 81% de la teoría; punto de fusión: 214°C (con descomposición).



Ejemplo 94.

Ester etílico de ácido 5-(etoxicarbonilo)-2,3,4,5-
-tetrahidro-1H-2-azepino[4,3-b]quinoleín-carboxílico.

5 Preparado a partir de 5-hidroxi-2,3,4,5-
-tetrahidro-1H-azepino[4,3-b]quinoleína y éster etí-
lico de ácido clorofórmico de acuerdo con el Ejemplo
66. Rendimiento: 80% de la teoría, punto de fusión:
< 40°C.

Ejemplo 95.

10 Clorhidrato de éster etílico de ácido 9-cloro-2,3,4,5-
-tetrahidro-11-fenil-1H-2-azepino[4,3-b]quinoleín-
-carboxílico.

15 Preparado a partir de 9-cloro-2,3,4,5-te-
trahidro-11-fenil-1H-azepino[4,3-b]quinoleína y
éster etílico de ácido clorofórmico de acuerdo con
el Ejemplo 66. Rendimiento: 89% de la teoría; punto
de fusión: 186°C.

Ejemplo 96.

20 Ester fenílico de ácido 11-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-
-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico

25 a) 2 g (7,7 milimoles) de 3-etil-11-cloro-
-1,2,4,5-tetrahidro-3H-azepino[4,5-b]quinoleína son
dispuestos previamente en 15 ml de cloruro de metileno
y a 5°C son mezclados gota a gota con una solución de
1,2 g (7,7 milimoles) de éster fenílico de ácido cloro



fórmico en 20 ml de cloruro de metileno. Después de reposar durante la noche se diluye con éter hasta el volumen doble y se filtra con succión. El precipitado es recristalizado en acetona.

5 Rendimiento: 35,7% de la teoría; punto de fusión: 157°C.

b) De modo análogo al procedimiento antedicho, por reacción de 3-bencil-11-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-azepino[4,5-b]quinoleína con éster fenílico de ácido clorofórmico. Rendimiento: 72% de la teoría. Punto de fusión: 157°C.

Ejemplo 97.

Ester etílico de ácido 11-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

15 Análogamente al Ejemplo 98 preparado a partir de 3-bencil-11-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-azepino[4,5-b]quinoleína por reacción con éster etílico de ácido clorofórmico. Rendimiento: 97% de la teoría, punto de fusión: 104°C.

20 Ejemplo 98.

Ester fenílico de ácido 11-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

Análogamente al Ejemplo 96, preparado a partir de 2-etil-11-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,3-b]quinoleína por reacción con éster fenílico



de ácido clorofórmico. Rendimiento: 18,5% de la teoría, punto de fusión: 137°C.

Ejemplo 99.

5 Ester fenílico de ácido 11-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

10 13,6 g (44,7 milimoles) de 3-bencil-11-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-azepino[4,5-b]quinoleína en 250 ml de cloruro de metileno son mezclados a 5°C gota a gota con 14 g (89,4 milimoles) de éster fenílico de ácido clorofórmico. Después de reposar durante la noche, se mezcla con 5,8 g (44,7 milimoles) de diisopropiletilamina y se agita a la temperatura ambiente durante 6 horas. A continuación se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y la
15 solución en cloruro de metileno se concentra, obteniéndose el éster fenílico de ácido 11-fenoxicarboniloxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico bruto. Este se calienta en 250 ml de ácido clorhídrico 1 N durante 1 hora a 100°C. Luego
20 se alcaliniza y se extrae con cloroformo. El extracto es concentrado, puesto en ebullición con acetona y filtrado con succión. Rendimiento: 44% de la teoría, punto de fusión: 232°C.

25

Ejemplo 100.

16-10-75

30 OCT. 1975

Ester etílico de ácido 11-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-
-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

5 Preparados análogamente al Ejemplo 99 a partir de 3-bencil-11-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-azepino[4,5-b]quinoleína por reacción con éster etílico de ácido clorofórmico. Rendimiento: 20% de la teoría. Punto de fusión: 252°C.

Ejemplo 101.

10 Ester fenílico de ácido 11-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-azepino[4,3-b]quinoleín-carboxílico.

15 Preparado análogamente al Ejemplo 99 a partir de 2-bencil-11-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,3-b]quinoleína por reacción con éster fenílico de ácido clorofórmico. Rendimiento: 51% de la teoría, punto de fusión: 299°C.

Ejemplo 102.

Clorhidrato de 3-acetil-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-
-3H-azepino[4,5-b]quinoleína.

20 Preparado a partir de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y cloruro de acetilo análogamente al Ejemplo 66. Rendimiento: 60% de la teoría; punto de fusión: 210°C (con descomposición).

25 Ejemplo 103.

30 OCT. 1975



Clorhidrato de 3-acetil-1,2,4,5-tetrahidro-11-fenil-
-3H-azepino[4,5-b]quinoleína.

5 Preparado a partir de 1,2,4,5-tetrahidro-
-11-fenil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y cloruro de
acetilo análogamente al Ejemplo 66. Rendimiento: 90%
de la teoría; punto de fusión: 210°C (con descompo-
sición).

Ejemplo 104.

10 3-(4-clorobenzoil)-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-aze-
pino[4,5-b]quinoleína.

Preparada a partir de 1,2,4,5-tetrahidro-
-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y cloruro de
4-clorobenzoil en piridina. Rendimiento: 65% de la
teoría; punto de fusión: 163°C.

15 Ejemplo 105.

Clorhidrato de 2-acetil-2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-
-1H-azepino[4,3-b]quinoleína.

20 Preparado a partir de 2,3,4,5-tetrahidro-
-11-metil-1H-azepino[4,3-b]quinoleína y cloruro de
acetilo análogamente al Ejemplo 66. Rendimiento: 75%
de la teoría, punto de fusión: 275°C (con descompo-
sición).

Ejemplo 106.

25 Clorhidrato de 2-acetil-2,3,4,5-tetrahidro-11-fenil-
-1H-azepino[4,3-b]quinoleína.



30 OCT. 1975

Preparado a partir de 2,3,4,5-tetrahidro-
-11-fenil-1H-azepino[4,3-b]quinoleína y anhídrido de
ácido acético.

5 Rendimiento: 92% de la teoría; punto de
fusión: 275°C (con descomposición).

Ejemplo 107.

Clorhidrato de 2-acetil-11-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-
-1H-azepino[4,3-b]quinoleína.

10 11,8 g (50 milimoles) de 11-cloro-2,3,4,5-
-tetrahidro-1H-azepino[4,3-b]quinoleína y 5,5 g (55
milimoles) de trietilamina en 300 ml de cloroformo son
mezclados gota a gota con 4,3 g (55 milimoles) de clo-
ruro de acetilo. Después de 100 horas se lava con agua
y la solución en cloroformo se concentra por evapora-
15 ción. El producto bruto cristalino es purificado sobre
una columna de gel de sílice con benceno/acetona 2:1
en calidad de agente eluyente. El clorhidrato es pre-
cipitado en isopropanol con ácido clorhídrico isopro-
panólico. Rendimiento: 27% de la teoría; punto de
20 fusión 235°C (con descomposición).

Ejemplo 108.

2-acetil-2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-1H-azepino[4,3-b]-
-quinoleína-6-óxido.

25 6 g (23,8 milimoles) de 2-acetil-2,3,4,5-
-tetrahidro-11-metil-1H-azepino[4,3-b]quinoleína son



30 OCT. 1975

5 disueltos en 7 ml de ácido acético glacial y mezclados a la temperatura ambiente con 4 ml de peróxido de hidrógeno al 30%, y a continuación son calentados durante 2 horas a 60-80°C. Tras separar por destilación el disolvente, se disuelve en lejía de sosa 2 N, se extrae con cloroformo, el disolvente se separa por destilación, y se recristaliza en acetato de etilo. Rendimiento: 83% de la teoría, punto de fusión: 168°C.

Ejemplo 109.

10 Ester etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico-6-óxido.

15 Preparado análogamente al Ejemplo 108 a partir de éster etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico y peróxido de hidrógeno. Rendimiento: 66% de la teoría, punto de fusión: 164°C.

Ejemplo 110.

20 3-acetil-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína-6-óxido.

Preparado análogamente al Ejemplo 108 a partir de 3-acetil-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino-[4,5-b]quinoleína y peróxido de hidrógeno. Rendimiento: 83,5% de la teoría, punto de fusión: 128°C.

Ejemplo 111.

25



Ester etílico de ácido 2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-1H-2-
-azepino[4,3-b]quinoleín-carboxílico-6-óxido.

Preparado análogamente al Ejemplo 108 a
partir de éster etílico de ácido 2,3,4,5-tetrahidro-11-
5 -metil-1H-2-azepino[4,3-b]quinoleín-carboxílico y pe-
róxido de hidrógeno. Rendimiento: 60% de la teoría; pun-
to de fusión: 129°C.

Ejemplo 112.

10 Diclorhidrato de 3-hidroxi-etil-1,2,4,5-tetrahidro-11-
-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína.

4,24 g (20 milimoles) de 1,2,4,5-tetrahi-
dro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína son mezclados
en 30 ml de etil-metil-cetona con 3,68 g (80 milimoles)
de óxido de etileno y a continuación son calentados a
15 110°C durante 6 horas en un autoclave. Tras separar por
destilación el disolvente, el residuo de evaporación es
disuelto en ácido clorhídrico diluído, es traído con
cloroformo, alcalinizado con lejía de sosa y extraído
con cloroformo. Tras secar, separar por destilación el
20 cloroformo, se prepara a partir del residuo en etanol,
con ácido clorhídrico isopropanólico, el diclorhidrato.
Rendimiento: 33% de la teoría; punto de fusión: 252°C
(con descomposición).

25 Ejemplo 113.



30 OCT. 1975

Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-3-(2-hidroxi-propil)-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína.

5 Preparado análogamente al Ejemplo 112 a partir de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y óxido de propileno. Rendimiento: 58% de la teoría, punto de fusión: 273°C.

Ejemplo 114.

Diclorhidrato de 2-hidroxietil-2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-1H-azepino[4,3-b]quinoleína.

10 Preparado análogamente al Ejemplo 112 a partir de 2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-1H-azepino[4,3-b]quinoleína y óxido de etileno. Rendimiento: 24% de la teoría, punto de fusión: 268°C (con descomposición).

Ejemplo 115.

15 Diclorhidrato de 2,3,4,5-tetrahidro-2-(2-hidroxi-propil)-11-metil-1H-azepino[4,3-b]quinoleína.

20 Preparado análogamente al Ejemplo 112 a partir de 2,3,4,5-tetrahidro-11-metil-1H-azepino[4,3-b]quinoleína y óxido de propileno. Rendimiento: 28% de la teoría, punto de fusión: 268°C.

Ejemplo 116.

25 Clorhidrato de éster ter.-butílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

Preparado análogamente al Ejemplo 66 con



30 OCT. 1975

éster ter.-butílico de ácido clorofórmico. Rendimiento: 61% de la teoría, punto de fusión: 212°C (con descomposición).

Ejemplo 117.

5 Diclorhidrato de 1,2,4,5-tetrahidro-3-(2-metoxi-etil)-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína.

10 A 1,9 g (50 milimoles) de hidruro de litio y aluminio, suspendido en 10 ml de tetrahidrofurano absoluto, se añade gota a gota la solución moderadamente caliente de 1,2,4,5-tetrahidro-3-(2-metoxi-acetil)-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína en 60 ml de tetrahidrofurano y se agita durante 30 minutos más. El hidruro de litio y aluminio en exceso es destruido con 15 6 ml de acetato de etilo. Se mezcla con 6 ml de agua y se filtra con succión el hidróxido de aluminio precipitado, que es lavado posteriormente con cloroformo. Tras secar sobre sulfato de sodio se concentra, el residuo se disuelve en caliente en alcohol isopropílico, 20 y con ácido clorhídrico isopropanólico se prepara el diclorhidrato. Rendimiento: 4,9 g (87% de la teoría).

Punto de fusión: 250°C.

Ejemplo 118.

25 Diclorhidrato de 3-hexil-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína.

Preparado a partir de 3-caproil-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína e hidru
ro de litio y aluminio análogamente al Ejemplo 117.

5 Rendimiento: 83% de la teoría. Punto de fusión: 240°C.

Ejemplo 119.

Diclorhidrato de 3--butil-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-
-3H-azepino[4,5-b]quinoleína.

10 Preparado a partir de 3-butiril-1,2,4,5-
-tetrahidro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína e
hidruro de litio y aluminio análogamente al Ejemplo
117.

Rendimiento: 85% de la teoría. Punto de
fusión: 278°C.

15 Ejemplo 120.

Clorhidrato de éster etílico de ácido 9,11-dimetil-
-1,2,4,5-tetrahidro-3-azepino[4,5-b]quinoleín-car
boxílico.

20 1,1 g (5 milimoles) de 9,11-dimetil-
-1,2,4,5-tetrahidro-3H-azepino[4,5-b]quinoleína
son disueltos en 30 ml de benceno, son mezclados con
1 g (10 milimoles) de trietilamina en 10 ml de benceno
y con 1,08 g (10 milimoles) de éster etílico de ácido
25 clorofórmico y son calentados a la temperatura de ebu
llición durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada



es mezclada con 50 ml de hielo/agua y es alcalinizada con lejía de sosa 2 N. La fase en benceno es separada y la fase acuosa es extraída nuevamente por agitación con cloroformo. Las fases en cloroformo y en benceno reunidas son secadas sobre sulfato de sodio, y el disolvente es separado por destilación. Para la transformación en el clorhidrato se disuelve en caliente en acetona y se acidifica con ácido clorhídrico isopropánico, separándose por cristalización el clorhidrato. Rendimiento: 85% de la teoría, punto de fusión: 212°C (con descomposición).

Ejemplo 121.

Clorhidrato de éster etílico de ácido 8-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

Preparado a partir de 8-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y éster etílico de ácido clorofórmico análogamente al Ejemplo 120.

Rendimiento: 70% de la teoría, punto de fusión: 230°C.

Ejemplo 122.

Ester etílico de ácido 8,11-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-azepino[4,3-b]quinoleín-carboxílico.

Preparado a partir de 8,11-dimetil-2,3,4,5-



-tetrahidro-1H-azepino[4,3-b]quinoleína y ester etílico de ácido clorofórmico análogamente al Ejemplo 120.

Rendimiento: 42% de la teoría; punto de fusión: 132°C.

5

Ejemplo 123.

Ester etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-11-hidroxi metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

10

Preparado a partir de éster etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico-11-ácido carboxílico por reducción con hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano a la temperatura ambiente.

Rendimiento: 12% de la teoría; punto de fusión: 158°C.

15

Ejemplo 124.

Ester etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico-11-ácido carboxílico-6-óxido.

20

7 g (22 milimoles) de éster etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico-11-ácido carboxílico son suspendidos en 7 ml de ácido acético glacial y son mezclados con 7 ml de peróxido de hidrógeno al 30% y a continuación son calentados a 70°C durante 16 horas. Tras separar por destilación el disolvente, el residuo es disuelto

25



30 007 1975

en agua y es extraído por agitación con cloroformo. La fase en cloroformo secada sobre sulfato de sodio es concentrada por evaporación y el residuo es cristalizado en acetato de etilo.

5 Rendimiento: 2,7 g (37% de la teoría),
punto de fusión: 202°C (con descomposición).

Ejemplo 125.

Ester etílico de ácido 5-acetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-11-
-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico-6-óxido.

10 Preparado a partir de éster etílico de ácido 5-acetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico análogamente al Ejemplo 124. Rendimiento: 23% de la teoría; punto de fusión: 130°C.

Ejemplo 126

15 Ester etílico de ácido 5-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-11-
-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico-6-óxido.

20 Preparado a partir de éster etílico de ácido 5-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3-azepino-
-[4,5-b]quinoleín-carboxílico y peróxido de hidrógeno análogamente al Ejemplo 124.

Rendimiento: 17% de la teoría; punto de fusión: 199°C.

Ejemplo 127.

25 Ester etílico de ácido 5-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico-11-ácido carboxílico.



Preparado a partir de éster etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico-11-ácido carboxílico-6-óxido y anhídrido de ácido acético en benceno y subsiguiente saponificación del compuesto 2-acetoxílico.

Rendimiento: 1% de la teoría; punto de fusión: 300°C (con descomposición).

Ejemplo 128.

Ester etílico de ácido 5-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-11-hidroximetil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico

1,5 g (4,75 milimoles) de éster etílico de ácido 5-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico-6-N-óxido son calentados a 110°C durante 2 horas en 50 ml de anhídrido de ácido acético. Tras separar por destilación el anhídrido de ácido acético y el ácido acético se calienta a reflujo durante 30 minutos con ácido clorhídrico 2 N. A continuación se alcaliniza con lejía de sosa 2 N, se extrae por agitación con cloroformo y el residuo de evaporación se purifica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo en calidad de agente eluyente. Rendimiento: 0,4 g (35% de la teoría), punto de fusión: 171°C.

Ejemplo 129.



Ester etílico de ácido 5-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-11-
-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

5 2 g (6,65 milimoles) de éster etílico de
ácido 5-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3-azepino-
-[4,5-b]quinoleín-carboxílico son transformados en
la sal sódica en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto
con 0,32 g (7 milimoles) de hidruro de sodio al 50%,
y son metilados con 0,43 ml (7 milimoles) de yoduro de
metilo.

10 Rendimiento: 1,3 g (62% de la teoría),
punto de fusión: < 20°C.

Ejemplo 130.

Clorhidrato de éster etílico de ácido 1,2-dihidro-11-
-metil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

15 Preparado a partir de 1,2-dihidro-11-me
til-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y éster etílico de
ácido clorofórmico análogamente al Ejemplo 120.

Rendimiento: 42% de la teoría; punto
de fusión: 218°C.

20 Ejemplo 131.

3-butiril-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]-
-quinoleína

25 Preparada por acilación de 1,2,4,5-tetrahi
dro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína con cloruro
de ácido butírico en piridina. Rendimiento: 67% de la



teoría; punto de fusión: 130°C.

Ejemplo 132.

3-propionil-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino
4,5-b quinoleína

5

Preparada por acilación de 1,2,4,5-tetra
hidro-11-metil-3H-azepino-4,5-b quinoleína con cloru
ro de ácido propiónico en piridina.

Rendimiento: 72% de la teoría; punto de
fusión: 128-130°C.

10

Ejemplo 133.

3-isobutiril-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino-
4,5-b quinoleína

15

Preparada por acilación de 1,2,4,5-tetra
hidro-11-metil-3H-azepino-4,5-b quinoleína con cloru
ro de isobutirilo en piridina. Rendimiento: 50% de la
teoría; punto de fusión: 107°C.

Ejemplo 134.

3-caproil-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino-4,5-b-
quinoleína

20

Preparada por acilación de 1,2,4,5-tetrahi
dro-11-metil-3H-azepino-4,5-b quinoleína con cloruro
de caproilo en piridina. Rendimiento: 82% de la teoría,
punto de fusión: 109°C.

25

Ejemplo 135.



30 OCT. 1975

3-lauroil-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino-
-[4,5-b]quinoleína

5 Preparada por acilación de 1,2,4,5-tetra
hidro-11-metil-3H-azepino-[4,5-b]quinoleína con cloruro
de lauroilo en piridina. Rendimiento: 86% de la teoría;
punto de fusión: 100°C.

Ejemplo 136.

3-(2-metoxi-acetil)-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-aze
pino-[4,5-b]quinoleína

10 Preparada por acilación de 1,2,4,5-tetra-
hidro-11-metil-3H-azepino-[4,5-b]quinoleína con cloruro
de ácido 2-metoxiacético en piridina.

Rendimiento: 79% de la teoría; punto de
fusión: 116°C.

15 Ejemplo 137.

3-trifluoroacetil-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepi
no-[4,5-b]quinoleína.

20 Preparada por acilación de 1,2,4,5-tetrahi
dro-11-metil-azepino-[4,5-b]quinoleína con anhídrido de
ácido trifluoroacético en benceno.

Rendimiento: 66% de la teoría, punto de
fusión: 147°C.

Ejemplo 138.

25 Clorhidrato de 3-metilsulfonil-1,2,4,5-tetrahidro-11-me
til-3H-azepino-[4,5-b]quinoleína.



Preparado por acilación de 1,2,4,5-tetra
hidro-11-metil-azepino[4,5-b]quinoleína con cloruro
de mesilo en piridina.

5 Rendimiento: 73% de la teoría, punto de
fusión: 265°C.

Ejemplo 139.

Clorhidrato de 3--para-toluensulfonil-1,2,4,5-tetrahidro-
-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína.

10 Preparado por acilación de 1,2,4,5-tetrahi
dro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína con cloruro
de para-toluensulfonilo en piridina.

Rendimiento: 50% de la teoría; punto de
fusión: 236°C (con descomposición).

Ejemplo 140.

15 3-para-clorobencenosulfonil-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-
-3H-azepino[4,5-b]quinoleína.

Preparada por acilación de 1,2,4,5-tetrahi
dro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína con cloruro
de ácido 4-clorobencenosulfónico en piridina.

20 Rendimiento: 73% de la teoría; punto de
fusión: 189°C.

Ejemplo 141.

25 Diclorhidrato de éster etílico de ácido 2-[1,2,4,5-te
trahidro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleín-3-il]-
-acético.



A una solución de 30 g (141 milimoles) de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína en 200 ml de benceno y 20 ml de trietilamina se añaden gota a gota a la temperatura de ebullición 15 ml (141 milimoles) de éster etílico de ácido cloroacético. Tras aislar por filtración el clorhidrato de trietilamina precipitado se separa por destilación el disolvente y el residuo se transforma en etanol con ácido clorhídrico etanólico, en el diclorhidrato.

Rendimiento: 61% de la teoría; punto de fusión: 225°C.

Ejemplo 142.

Diclorhidrato de éster etílico de ácido 3-[1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleín-3-il]-propiónico.

5 g (23,6 milimoles) de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína son disueltos en 100 ml de etanol y se añaden gota a gota a la temperatura ambiente 2,6 ml (24,0 milimoles) de éster etílico de ácido acrílico en 20 ml de etanol. Después de calentar durante dos horas a la temperatura de ebullición se separa ampliamente por destilación el etanol y se forma con ácido clorhídrico etanólico el diclorhidrato. Rendimiento: 72,5% de la teoría, punto de fusión: 190°C.

Ejemplo 143.



Diclorhidrato de 2- \square 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino \square 4,5-b \square quinoleína-3-il \square -acetonitrilo.

5 Preparado a partir de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino \square 4,5-b \square quinoleína y cloroacetoni- trilo análogamente al Ejemplo 142.

Rendimiento: 25% de la teoría; punto de fusión: 250°C.

Ejemplo 144.

10 Diclorhidrato de 3- \square 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino \square 4,5-b \square quinoleína-3-il \square -propionitrilo

Preparado a partir de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino \square 4,5-b \square quinoleína y acrilonitrilo análogamente al Ejemplo 142.

15 Rendimiento: 86% de la teoría; punto de fusión: 266°C.

Ejemplo 145.

Diclorhidrato de dimetilamida de ácido 2- \square 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino \square 4,5-b \square quinoleína-3-il \square -acético.

20 Preparado a partir de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino \square 4,5-b \square quinoleína y dimetilamida de ácido cloroacético análogamente al Ejemplo 142. Rendimiento: 68% de la teoría; punto de fusión: 261°C (con descomposición).

25 Ejemplo 146.



Diclorhidrato de morfólida de ácido 2-1,2,4,5-tetra
hidro-11-metil-3H-azepino4,5-b7quinoleín-3-il7-
-acético.

.5 Preparado a partir de 1,2,4,5-tetrahidro-
-11-metil-3H-azepino4,5-b7quinoleína y morfólida de
ácido cloroacético análogamente al Ejemplo 142. Ren-
dimiento: 59% de la teoría; punto de fusión: 253°C (con
descomposición).

Ejemplo 147.

10 Ester etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-11-hidroxi
metil-3-azepino4,5-b7quinoleín-carboxílico-6-óxido.

15 Preparado a partir de éster etílico de
ácido 1,2,4,5-tetrahidro-11-hidroximetil-3-azepino4,5-b7-
-quinoleín-carboxílico y peróxido de hidrógeno análogamen
te al Ejemplo 123.

Rendimiento: 21% de la teoría; punto de fu-
sión: 207°C.

Ejemplo 148.

20 Ester etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-8-
-trifluorometil-3-azepino4,5-b7quinoleín-carboxílico.

Preparado a partir de 1,2,4,5-tetrahidro-
-11-metil-8-trifluorometil-3H-azepino4,5-b7quinoleína
y éster etílico de ácido clorofórmico análogamente al
Ejemplo 120.

25 Rendimiento: 98% de la teoría. Punto de



fusión: 142°C.

Ejemplo 149.

Ester etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-9-trifluorometil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

5 Preparado a partir de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-9-trifluorometil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y éster etílico de ácido clorofórmico análogamente al Ejemplo 120.

10 Rendimiento: 90% de la teoría. Punto de fusión: 152°C.

Ejemplo 150.

Ester etílico de ácido 11-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

15 3,7 g (11,6 milimoles) de 3-bencil-11-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y 1,1 ml (11,6 milimoles) de éster etílico de ácido clorofórmico son agitados durante 24 horas a 5°C en 35 ml de cloroformo. Después de la concentración se cromatografía sobre gel de sílice con tolueno/acetona (8:1).

20 Rendimiento: 62% de la teoría, punto de fusión: 122°C.

Ejemplo 151.

Ester etílico de ácido 11-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico-6-óxido.

25 Preparado a partir de éster etílico de áci



do 11-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico y peróxido de hidrógeno análogamente al Ejemplo 124.

5 Rendimiento: 15% de la teoría, punto de fusión: 135°C.

Ejemplo 152.

3-bencil-11-[2-fenil-etil]-oxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-azepino[4,5-b]quinoleína.

10 4,5 g (15 milimoles) de 3-bencil-11-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-azepino[4,5-b]quinoleína, 4,2 g (30 milimoles) de cloruro de 2-feniletilo, 4,15 g (30 milimoles) de carbonato de potasio y 5 g de yoduro de sodio son puestos en ebullición durante 207 horas en 100 ml de butanona-(2). Se filtra con succión y se cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo en 15 calidad de agente eluyente. Rendimiento: 73% de la teoría, punto de fusión: >20°C.

Ejemplo 153.

20 Clorhidrato de éster etílico de ácido 11-[2-fenil-etil]-oxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

25 Preparado a partir de 3-bencil-11-[2-fenil-etil]-oxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y éster etílico de ácido clorofórmico de modo análogo al Ejemplo 150.



Rendimiento: 51% de la teoría, punto de fusión: 153°C.

Ejemplo 154.

DL-3-etil-11- \square 1-carboetoxietil-(1) \square 7-oxi-1,2,4,5-tetra
5 hidro-3H-azepino \square 4,5-b \square 7quinoleína.

8 g (25,4 milimoles) de diclorhidrato de 3-etil-11-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-azepino \square 4,5-b \square 7-quinoleína, 8,3 g (60 milimoles) de carbonato de potasio, 5,3 g (30 milimoles) de éster etílico de ácido DL- α -bromopropiónico y 5 g de yoduro de sodio son puestos en ebullición durante 105 horas en 100 ml de butanona-(2). Se concentra, se mezcla con solución de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo concentrado es cromatografiado sobre gel de sílice con cloroformo/metanol (5:1). Rendimiento: 22,4% de la teoría, punto de fusión: > 20°C.

Ejemplo 155.

Clorhidrato de éster etílico de ácido DL-11- \square 1-carboetoxietil-(1) \square 7-oxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-azepino \square 4,5-b \square 7-quinoleín-carboxílico.

Preparado a partir de 3-etil-11- \square 1-carboetoxietil-(1) \square 7-oxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-azepino \square 4,5-b \square 7-quinoleína y éster etílico de ácido clorofórmico análogamente al Ejemplo 150.

Rendimiento: 39,5% de la teoría, punto de fusión: 133°C.

30 OCT.



Ejemplo 156.

Ester etílico de ácido 11-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-3-
-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico-6-óxido.

5 Preparado a partir de éster etílico de
ácido 11-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-3-azepino[4,5-b]-
-quinoleín-carboxílico y peróxido de hidrógeno al 30%
de modo análogo al Ejemplo 124.

Rendimiento: 29% de la teoría, punto de
fusión: 170°C.

Ejemplo 157.

10 Ester etílico de ácido 11-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-
-1H-2-azepino[4,3-b]quinoleín-carboxílico.

15 Preparado a partir de 2-bencil-11-hidro
xi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,3-b]quinoleína y
éster etílico de ácido clorofórmico análogamente al
Ejemplo 150.

Rendimiento: 9% de la teoría; punto de
fusión: 285°C.

Ejemplo 158.

20 Ester etílico de ácido 8,11-dimetil-1,2,4,5-tetrahidro-
-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

25 Preparado a partir de 8,11-dimetil-
-1,2,4,5-tetrahidro-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y
éster etílico de ácido clorofórmico análogamente al
Ejemplo 120.



30 OCT. 1975

Rendimiento: 79% de la teoría; punto de fusión: 121°C.

Ejemplo 159.

5 Ester etílico de ácido 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-7-trifluorometil-3-azepino[4,5-b]quinoleín-carboxílico.

Preparado a partir de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-7-trifluorometil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína y éster etílico de ácido clorofórmico análogamente al 10 Ejemplo 120.

Rendimiento: 92% de la teoría, punto de fusión: 136°C.

Ejemplo 160.

15 3-amidino-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]-quinoleína.

5 g (23,6 milimoles) de 1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino[4,5-b]quinoleína son disueltos en 2,7 ml de ácido acético glacial y 20 ml de etanol y son agitados durante 72 horas a la temperatura ambiente con 1,12 g (26,6 milimoles) de cianamida. El producto 20 separado por cristalización es disuelto en agua y precipitado con lejía de sosa.

Rendimiento: 0,6 g, 10% de la teoría; punto de fusión: 140°C..

Ejemplo 161.

30 OCT. 1973



3-carbamoil-1,2,4,5-tetrahidro-11-metil-3H-azepino-
-[4,5-b]quinoleína.

5 3,3 g (11,6 milimoles) de 1,2,4,5-tetra
hidro-11-metil-3H-azepino-[4,5-b]quinoleína son
hechos reaccionar a la temperatura ambiente en 50 ml
de agua con 0,04 g (11,6 milimoles) de cianato de
potasio a la temperatura ambiente. Después de 4 a 6
horas se separa por cristalización el producto de
reacción.

10 Rendimiento: 1 g (34% de la teoría),
punto de fusión: 215°C (con descomposición).

15 La presente solicitud que corresponde
a las presentadas en la República Federal Alemana,
el 16 de Noviembre de 1973, bajo el Nº P23 57 253.4
y 3 de Septiembre de 1974, bajo el Nº P24 42 097.1,
se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigen-
te Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20 REIVINDICACIONES

25 Los puntos de invención propia y nueva,
que se presentan para que sean objeto de esta solici-
tud de Patente de Invención en España, por VEINTE años,

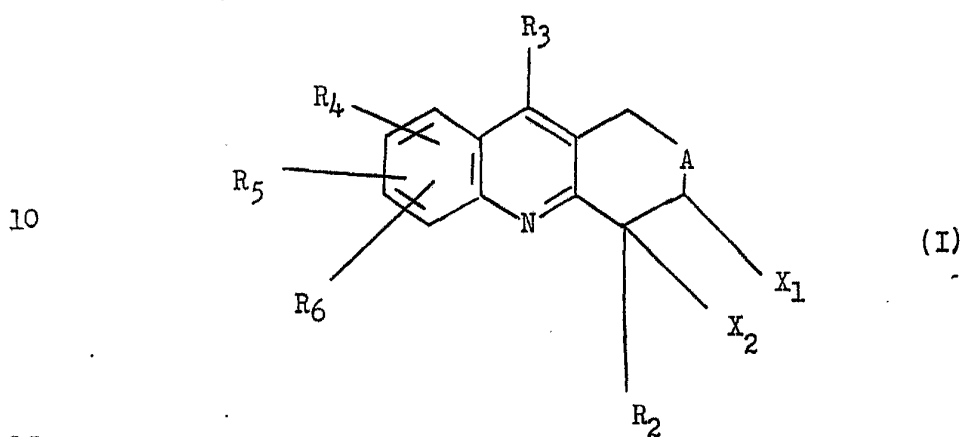
16-10-75



son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de quinoleína de la fórmula general I,

5



15

en la que A representa un grupo de la fórmula $-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} / \\ \backslash \end{matrix} \text{R}_1$

20

en donde R_1 significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholilo de cadena recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, que puede estar sustituido con un grupo hidroxi, metoxi, carboxi, ciano, dimetilaminocarbonilo, morfolinocarbonilo o carbalcoxi de 2 a 6 átomos de carbono, un radical acilo alifático de 1 a 12 átomos de carbono de cadena recta o ramificada eventualmente sustituido con un grupo metoxi, un radical benzoilo even-

25

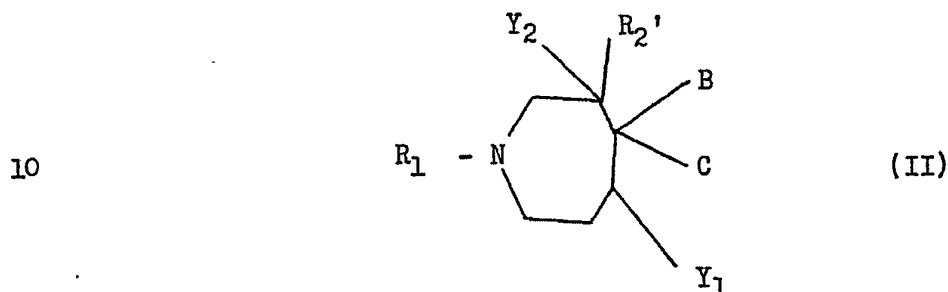


5 tualmente sustituido con un átomo de halógeno, un radical
carbalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, un radical carbo
cicloalcoxi de 4 a 7 átomos de carbono, un radical ben
cilo eventualmente sustituido con un grupo metilo, un
radical fenilsulfonilo eventualmente sustituido con un
grupo metilo o con un átomo de halógeno, un radical al
10 quenilo de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo,
trifluoroacetilo, amidino, amido, tioamido, fenoxicar
bonilo, benciloxicarbonilo o metilsulfonilo; R₂ signi
fica un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo de 1
a 3 átomos de carbono; R₃ significa un átomo de hidró
15 geno o de halógeno, un grupo hidroxí o carboxi, un ra
dical alcoholo de cadena recta o ramificada de 1 a 6
átomos de carbono, un radical cicloalcoholo de 3 a 6
átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de
20 carbono, que puede estar sustituido con un radical fe
nilo o carbalcoxi de 2 a 4 átomos de carbono, un radical
carbalcoxi de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxí
metilo, fenilo, fenoxi, amino, pirrolidino o morfolino;
R₄, R₅ y R₆, que pueden ser iguales o diferentes, sig
nifican átomos de hidrógeno o de halógeno, grupos meti
25 lo, hidroxí, metoxi, ciano, amino, nitro, trifluorome
tilo, carboxi, acetilo, carbalcoxi de 2 a 4 átomos de
carbono o dos de los radicales R₄, R₅ o R₆ significan
conjuntamente el grupo metilendioxí; X₁ y X₂ significan

30 OCT.

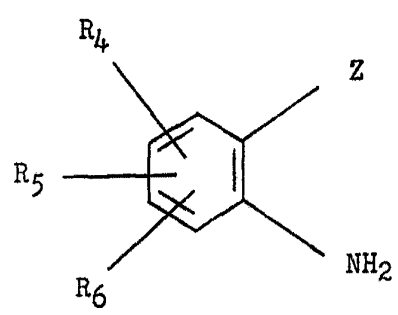


átomos de hidrógeno o conjuntamente entre sí un enlace
adicional, así como de los 6-N-óxidos de estos y de sus
sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles
con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque
5 se hace reaccionar en condiciones de separación de agua
un compuesto de la fórmula general II



15 en la que R_1 es como se ha definido al comienzo, R'_2
significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo
de 1 a 3 átomos de carbono, B y C significan radicales
alcoxi inferiores de 1 a 4 átomos de carbono o B y C
juntamente significan un átomo de oxígeno e Y_1 e Y_2
significan cada uno un átomo de hidrógeno, o B signi-
20 fica un radical alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de car-
bono y C juntamente con Y_1 significan un enlace adicio-
nal e Y_2 significa un átomo de hidrógeno o C juntamente
con Y_2 significa un enlace adicional e Y_1 significa
un átomo de hidrógeno, con un compuesto de la fórmula
25 general III,

30 OCT. 1970



(III)

5

en la que R₄, R₅ y R₆ son como se han definido al comienzo y Z representa el grupo ciano o un radical de la fórmula R'₃-CO-, poseyendo R'₃ los significados mencionados al comienzo para R₃, o representando un grupo amino mono-

10 sustituido o disustituido, y en caso deseado por subsiguiente desdoblamiento de la mezcla de isómeros eventualmente obtenida; y en caso deseado un compuesto de la fórmula general I obtenido, en la que por lo menos uno de

15 los radicales R₁ hasta R₆ contiene un átomo de hidrógeno capaz de reaccionar, se transforma mediante alcoholación, acilación y/o vinilación en el correspondiente compuesto de la fórmula general I, y/o caso de que se obtenga un compuesto de la fórmula general I, en la que R₁ representa un grupo alcoholo o aralcoholo, se transforma éste

20 mediante reacción con un éster de ácido clorofórmico en un compuesto de la fórmula general I, en la que R₁ significa un radical alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo o feniloxicarbonilo, y/o se obtenga un compuesto de la

25 fórmula general I, en la que R₁ representa uno de los



30 OCT 1975

radicales acilo mencionados al comienzo y/o R_3 representa un grupo carboxilo, se transforma éste mediante reducción en el correspondiente compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 representa un radical alcohilo y/o R_3 representa un grupo hidroximetilo, y/o se obtenga un compuesto de la fórmula general I en la que R_1 significa uno de los radicales acilo o carboxi orgánicos o inorgánicos mencionados al comienzo, se transforma éste mediante un agente oxidante en el correspondiente 6-N-óxido, y/o se obtenga un 6-N-óxido de la fórmula general I, en la que R_2 no representa ningún átomo de hidrógeno y R_3 significa un grupo metilo, se transforma éste en un compuesto de la fórmula general I, en la que R_3 representa el grupo hidroximetilo, y/o se obtenga una mezcla de isómeros de la fórmula general I, se desdobla ésta en sus isómeros, y/o se obtenga un compuesto de la fórmula general I se transforma éste en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

20 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

 3^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque en calidad de agente separador de agua se utilizan lejía de sosa, ácido

30 OCT 1975

do clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, oxícloruro de fósforo, ácido polifosfórico o ácido para-toluensulfónico.

5 4^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque el agua que se forma es separada continuamente por destilación azeótropa desde la mezcla de reacción.

10 5^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 2^a a 4^a, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 0 y 200°C.

15 6^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 2^a a 5^a, caracterizado porque para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R₃ representa un átomo de halógeno, la reacción se lleva a cabo con un compuesto de la fórmula general III, en la que R'₃ representa un grupo hidroxilo, en presencia de un oxihalogenuro de fósforo.

20 7^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 2^a a 5^a, caracterizado porque para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R₃ representa un grupo hidroxilo, la reacción se lleva a cabo con un compuesto de la fórmula general III, en la que R'₃ representa un grupo hidroxilo, en presencia de ácido polifosfórico.

25 8^a.- Procedimiento según las reivin-

30 OCT. 1975



5 dicaciones 1^a y 2^a a 7^a, caracterizado porque la mezcla de isómeros obtenida es desdoblada a continuación en caso deseado por medio de cromatografía en columna de las bases, por medio de extracción de las bases o sales, o por medio de cristalización fraccionada de las bases o sales.

10 9^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque un compuesto obtenido de la fórmula general I o una mezcla de sus isómeros, es transformado en el correspondiente 6-N-óxido mediante peróxido de hidrógeno o con ácido perbenzoico.

15 10^a.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de quinoleína.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ciento diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 OCT. 1975

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.

16-10-75

- 110 -