

433305

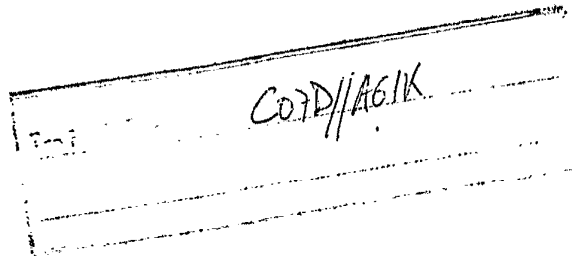
P. - 59.339

2 32456

Case 5531

17 ENE. 1975

MEMORIA DESCRIPTIVA



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

establecida en 235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva  
York, Estados Unidos de América

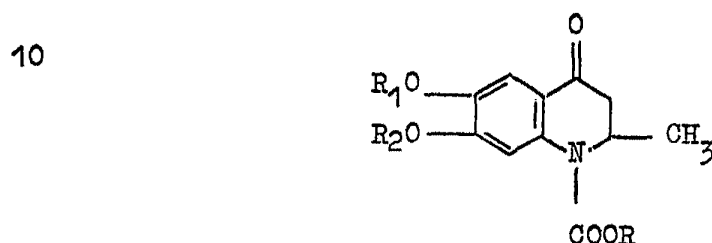
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ALQUIL-6,7-DIALCO  
XI-2-METIL-4-OXOTETRAHIDROQUINOLINA-1-CARBOXILATOS"

(Clase Internacional CO7d)

10-1-75.

El presente invento se refiere a novedosos alquil-6,7-dialcoxi-2-metil-4-oxotetrahydroquinolina-1-carboxilatos, que tienen propiedades terapéuticas útiles en el campo de la química médica. Más particularmente, los compuestos del presente invento son útiles como agentes analgésicos y tranquilizantes.

Los compuestos del presente invento tienen la fórmula:



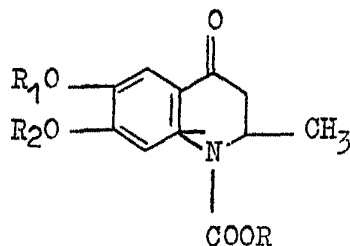
15 en la cual: R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes, y representan un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Los mencionados compuestos del presente invento son útiles como agentes analgésicos y tranquilizantes en un compuesto particularmente efectivo, que muestra ambas acciones, tranquilizante y analgésica, es el etil-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxotetrahydroquinolina-1-carboxilato.

25 En general, un aspecto del invento se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de

10-1-75.

fórmula I:



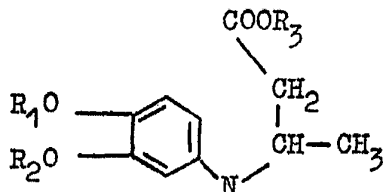
5

en la cual: cada uno de los símbolos R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, que se caracteriza:

10

La ciclización de un compuesto de fórmula:

la:



en la cual: R y R<sub>1</sub> representan lo que se indica antes, R<sub>3</sub> es hidrógeno, un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, fenilalquilo, fenilalquilo sustituido o fenilo sustituido, y R<sub>4</sub> es hidrógeno o -COOR, en donde: R representa lo que se indica antes, haciendo reaccionar el compuesto antes preparado, en el cual R<sub>4</sub> es hidrógeno, con un compuesto de fórmula:

20

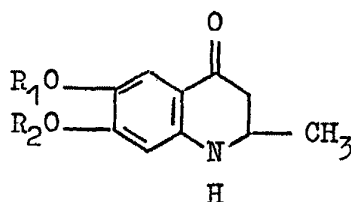
X - COOR

25

10-1-75.

en el cual: X es un grupo saliente, como se describe en la presente, y R representa lo que se indica con anterioridad.

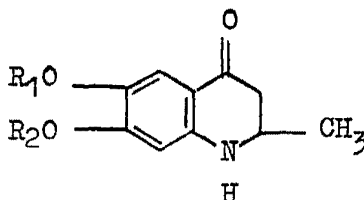
5 Además, un aspecto del invento se refiere a un compuesto de fórmula:



10

en el cual, cada uno de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  es un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula:

15



20

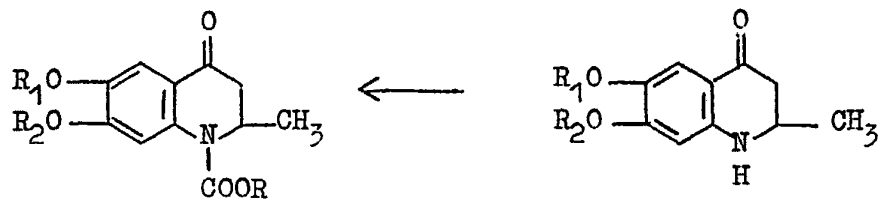
en el cual: cada uno de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  es un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, que se caracteriza por:

23

la ciclización de un compuesto de fórmula:

10-1-75.





5

III

10

15

20

25

10-1-75.

que se ilustra esquemáticamente en el Esquema A, por lo común, el éster de butanoato I se hidroliza primero para convertirse en el ácido 3-(3,4-dialcoxi)anilino)butanoico correspondiente de fórmula II. La hidrólisis puede llevarse a cabo empleando métodos bien conocidos en la técnica para hidrolizar ésteres y, en particular, pueden aplicarse ambas hidrólisis, la ácida y la básica. En el caso de la hidrólisis ácida, el éster se trata normalmente con un gran exceso de agua en presencia de un catalizador ácido. Puede usarse una gran variedad de catalizadores ácidos, como lo es un ácido mineral, por ejemplo, los ácidos sulfúrico, clorhídrico o fosfórico, un ácido sulfónico, por ejemplo, los ácidos metansulfónico o toluensulfónico, o el ácido trifluoroacético. La cantidad de ácido presente debe variar normalmente entre 0,1 y 1,0 mol por mol del éster que se use, aunque a veces se utilizan cantidades más grandes. Aunque normalmente hay suficiente agua presente para eliminar la necesidad de emplear otro diluyente, los codisolventes

que son miscibles con agua, que sirven para disolver el éster y que no interactúan perjudicialmente con los materiales de partida ni con el producto, pueden incorporarse si así conviene. Ejemplos de dichos codisolventes son unos éteres como el dioxano y los ácidos alcanoicos inferiores, como el ácido acético. Normalmente, la reacción se efectúa en una escala de temperaturas de 30° a 120°C y, de preferencia, de alrededor de 80°C, a la cual la reacción ocupa comúnmente unas cuantas horas, por ejemplo cuatro horas, para llegar a consumarse.

Tratándose de la hidrólisis básica de un éster de butanoato de fórmula I, para convertirse en el correspondiente ácido butanoico de fórmula II, la reacción se lleva a cabo tratando dicho compuesto de fórmula I con agua, en presencia de un catalizador básico. Se requiere un equivalente molar de agua cuando menos, aunque es usual emplear un gran exceso de agua.

Si bien no es necesario, a menudo se agrega un codisolvente que sea miscible con agua, que disuelva el éster y que no afecte perjudicialmente a los materiales de partida ni al producto. Los codisolventes que convienen en particular son los alcoholes inferiores, como el metanol y el etanol. El catalizador básico, que puede incluir a una gran variedad de agentes, por ejemplo, un hidróxido o carbonato alcalinometálico

10-1-75.

(v. gr.: hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o carbonato de potasio), o un hidróxido alcalinotérreo (v. gr.: hidróxido de bario), por lo general se encuentra presente en la proporción aproximada de un equivalente molar. Sin embargo, pueden usarse proporciones mayores, hasta de diez equivalentes molares. Normalmente, la reacción se desarrolla a una temperatura que oscila entre 0°C y 100°C, y de preferencia, a la temperatura ambiente, a la cual se emplea característicamente un tiempo de reacción aproximado de doce horas.

En la segunda etapa del Método A, el ácido butanoico de fórmula II se cicliza para convertirse en el correspondiente compuesto tetrahydroquinolina de fórmula III. Esta transformación, que puede observarse como una reacción de acilación intramolecular, se efectúa por pirólisis, o tratando el compuesto de fórmula II con un reactivo del tipo que se usa para llevar a cabo reacciones intramoleculares de Friedel-Crafts. Una variedad de dichos agentes son descritos por Sethna en "Friedel-Crafts and Related Reactions", G. A. Olah, editor, Interscience, Volumen III, Parte 2, 1964. Sin embargo, un reactivo que conviene en particular para la conversión del compuesto II en el III es el ácido polifosfórico. Cuando se utiliza este último agente, comúnmente basta con calentar el material de partida en presen-

25  
10-1-75.

cia de un exceso de ácido polifosfórico, hasta que la ciclización se completa materialmente. Por lo común se aplican temperaturas de reacción de 40°C a 150°C y, de preferencia, de 80°C a 120°C, y tiempos de reacción que varían normalmente entre una y seis horas. Aunque se acostumbra usar suficiente ácido polifosfórico, de manera que funcione tanto como reactivo de la ciclización como disolvente de la reacción, pueden incorporarse, si así conviene, otros disolventes que sean inertes en las condiciones de la reacción. En estas condiciones, es recomendable usar cuando menos un equivalente molar del ácido polifosfórico.

En la tercera etapa del Método A, la tetrahydroquinolina de fórmula III reacciona con un compuesto de fórmula X-COOR, en la cual X es un grupo saliente como el bromo, cloro, alcoxi, fenoxi o fenoxi substituido. Naturalmente, esta etapa consiste en una reacción de acilación y se lleva a cabo de un modo convencional. Un reactivo de fórmula X-COOR, que se utiliza comúnmente es uno en el cual X es cloro, o sea, el reactivo es un cloroformiato de alquilo. En un procedimiento característico, aproximadamente un equivalente molar del cloroformiato de alquilo se incorpora a una solución del compuesto de fórmula III en un disolvente orgánico inerte para la reacción, por ejemplo, un hi-

25  
10-1-75.

drocarburo clorado, v. gr.: cloroformo o cloruro de metileno; un éter, por ejemplo, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano; un éster, por ejemplo, acetato de etilo o acetato de butilo; una cetona alifática inferior, por ejemplo, acetona o metil etil cetona; o una amida terciaria como la N,N-dimetilformamida o la N-metil pirrolidona, en la presencia opcional de alrededor de un equivalente molar de un agente aglutinante de ácido, como la trietilamina, la piridina o el bicarbonato de sodio. Por lo general, el cloroformiato de alquilo se incorpora a una temperatura ambiente y, después de una reacción de unas cuantas horas a temperatura ambiente, la conversión al producto puede acelerarse elevando la temperatura de reacción por varias horas. Como lo observará un experto en la técnica, se requieren tiempos más prolongados de reacción a temperaturas más altas cuando X es un grupo saliente menos eficiente, como el alcoxi.

Un procedimiento alternativo, útil para acilar un compuesto de fórmula III con un cloroformiato de alquilo, implica el uso de un sistema disolvente acuoso. En este procedimiento, que es el procedimiento de Schotten-Baumann, el cloruro ácido se incorpora a una solución del material de partida en agua, o bien, una mezcla de agua y otro disolvente inerte, a temperatura ambiente.

25  
10-1-75.

tura ambiente, manteniéndose el pH del disolvente entre 6 y 9 durante y después de la incorporación. El producto se aísla por un dispositivo convencional.

5 Como se indica en el Esquema A, no es esencial hidrolizar el grupo éster del butanoato de fórmula I antes de la ciclización. El éster de fórmula I puede ciclizarse directamente y convertirse en un compuesto de fórmula III, si así conviene. Los mismos reactivos y condiciones para la ciclización de un compuesto de fórmula II son útiles para ciclizar un compuesto de fórmula I. En particular, el ácido polifosfórico es un reactivo conveniente para esta transformación.

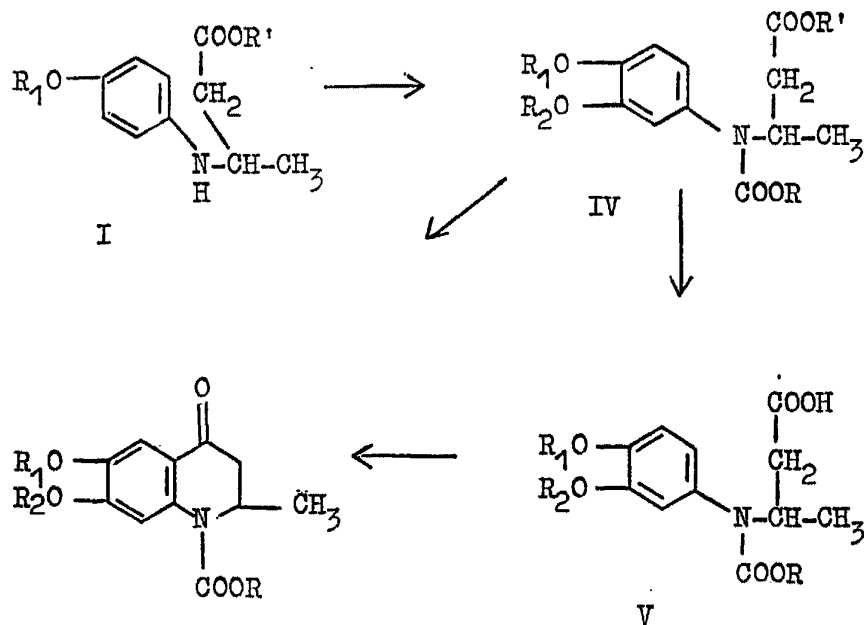
10

El método B que, en realidad, es una variante del Método A, se muestra diagramáticamente en el Esquema B. En la primera etapa de este método, el éster de butanoato se acila con un compuesto de fórmula X-COOR, en la cual X se representa por lo que se indica previamente, para dar un compuesto de fórmula IV. Esta reacción de acilación se efectúa exactamente del mismo modo que se describe con anterioridad en cuanto a la tercera etapa del Método A.

15

20

10-1-75.



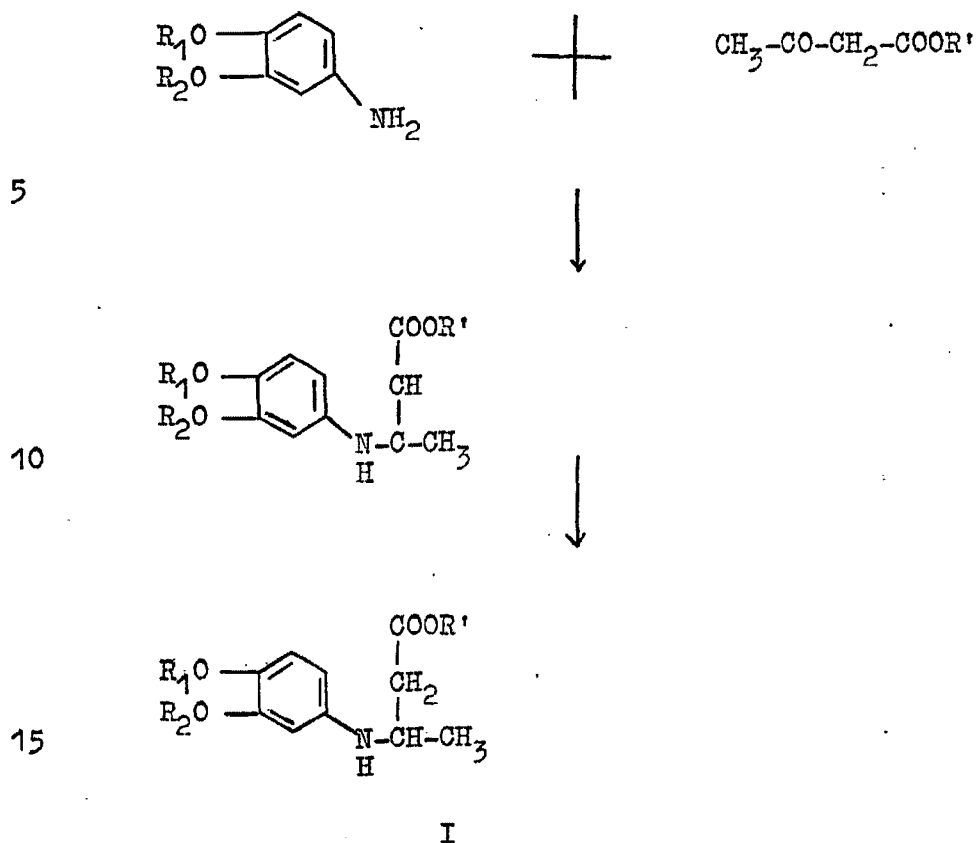
La etapa 2 del Método B consistió en la hi  
drólisis selectiva del éster de butanoato de fórmula IV,  
para convertirse en el ácido butanoico de fórmula V. Es  
ta hidrólisis selectiva puede llevarse a cabo empleando  
5 condiciones que pueden ser básicas o ácidas. Cuando se  
efectúa en condiciones ácidas, una forma de operación  
conveniente consiste en digerir el éster de butanoato  
con un ácido clorhídrico de concentración 2N a 8N, a una  
temperatura de 40°C a 100°C, durante unas cuantas horas,  
10 v.gr.: alrededor de dos horas. Cuando se lleva a cabo en  
condiciones básicas, la hidrólisis selectiva se desarro  
12 lla, de manera conveniente, tratando el éster con un  
10-1-75.

equivalente molar de un hidróxido alcalinometálico o metálico alcalinotérreo en un alcohol acuoso, por ejemplo, metanol o etanol acuoso, a temperatura ambiente. La reacción ocupa varias horas, v.gr.: el curso de la noche, para llegar a su consumación.

5 En la tercera etapa del Método B, el ácido butanóico de fórmula V se cicliza para convertirse en el producto final. La ciclización se lleva a cabo exactamente de igual modo al que se describe a propósito de la segunda etapa del Método A.

10 Como se indica en el Esquema B, no es esencial hidrolizar el éster de butanoato de fórmula IV antes de la ciclización. El éster de fórmula IV puede convertirse directamente en el producto final, sometién-  
15 dolo a los mismos reactivos y condiciones que se indican antes en cuanto a la ciclización de un compuesto de fórmula II.

20 Los ésteres de butanoato de fórmula I se preparan pronta y fácilmente a partir de la 3,4-dialco-  
xianilina apropiada, mediante una reacción con un acetato de alquilo, a la cual sigue la hidrogenación  
22 de la doble ligadura del éster de butanoato:



20

Las técnicas para la reacción de derivados de anilina con acetoacetatos, para dar butenoatos, son descritas por Elderfield en "Heterocyclic Compounds", volumen 4, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1952. Las condiciones para la hidrogenación catalítica de las dobles ligaduras las describe Freifelder en "Practical Catalytic Hydrogenation, Techniques and Applications",

25

10-1-75.

Wiley-Interscience, New York, 1971.

Las 3,4-Dialcoxianilinas son bien conocidas en la técnica. Veáse, por ejemplo, la patente francesa Nº 1.531.495 (Chemical Abstracts, 71, 70509n (1969)),  
5 y la patente británica Nº 1.138.540 (Chemical Abstracts, 70, 77818a (1969)).

De modo conveniente, los compuestos del presente invento se administran en forma de composición. Dichas composiciones incluyen un vehículo farmacéutico  
10 seleccionado basándose en la vía de administración que se elija y en la práctica farmacéutica normal. Por ejemplo, pueden administrarse oralmente en forma de tabletas, que contienen excipientes como el almidón, leche, azúcar, ciertos tipos de arcillas, etc., o pueden administrarse  
15 en cápsulas, mezclados con los mismos o con excipientes equivalentes. También pueden administrarse oralmente en forma de suspensiones orales que pueden contener agentes de sabor y colorantes. Además, pueden  
20 inyectarse parenteralmente, por ejemplo, por vías intramuscular o subcutánea. Para su administración oral, tabletas o cápsulas que contienen de 25 a 500 mg, son adecuadas para la mayoría de las aplicaciones.

El médico debe determinar la dosis que sea más adecuada para un paciente individual; dicha do  
25 sis varía según la forma de administración, la edad, el  
10-1-75.

peso y la reacción del paciente de que se trate. Sin embargo y en general, la dosis para adultos oscila entre 25 y 1.500 mg por día, que se divide en dos o cuatro dosis iguales. En muchos casos, no es necesario excederse de 600 mg al día.

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar el presente invento, y las temperaturas que se reportan en ellos son en grados centígrados, a menos que se especifique de otro modo.

10

EJEMPLO 1

Etil-3-[(3,4-Dimetoxi)Anilino]-2-Butenoato

62,0 g de 4-Aminoveratrol, 63,0 g de acetato de etilo, 375 ml de benceno y 2,1 ml de ácido acético se combinan y refluyen en un matraz equipado con un colector Dean-Stark para eliminar el agua, hasta que una cromatografía en capa delgada indica que la reacción está completa. El disolvente se separa a presión reducida para dar un aceite oscuro que cristaliza en reposo. La recristalización en hexano da 79,0 g de un polvo color castaño, con punto de fusión de 59-60°; una segunda recolección produce 6,7 g, con punto de fusión de 54-56°. Una muestra recristaliza en etanol y agua para dar lugar a una muestra analítica que tiene punto de fusión de 57-58°.

24

10-1-75.

Análisis: Calculado para  $C_{14}H_{19}NO_4$ :

C, 63,38; H, 7,22; N, 5,28

Encontrado: C, 63,45; H, 7,06; N, 5,33.

EJEMPLO 2

5 Etil-3-(3,4-Dimetoxi)Anilino/Butanoato

Una mezcla de 30,0 g del producto del Ejemplo 1 (punto de fusión de 59-60<sup>o</sup>) y 2,0 g de óxido de platino en 250 ml de ácido acético se hidrogena en un vibrador Paar a 3,5 atmósferas; la reducción se completa en una hora. La mezcla se filtra y se concentra a presión reducida para dar un aceite ámbar, el cual se disuelve en cloroformo y se lava con una solución de bicarbonato de sodio y con cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se seca en sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida para 30,0 g de un aceite ámbar que se usa en la siguiente etapa sin purificación ulterior. Una muestra de aceite se convierte en la sal clorhidrato, con punto de fusión de 137,5-139. Se analiza una muestra equivalente de la sal clorhidrato (punto de fusión: 138-139,5<sup>o</sup>).

Análisis: Calculado para:  $C_{14}H_{21}NO_4$

C, 55,35; H, 7,30; N, 4,61

Encontrado: C, 55,73; H, 7,33; N, 4,33.

EJEMPLO 3

25 Acido 3-(3,4-Dimetoxi)Anilino/Butanoico

10-1-75.

Una muestra de 54 g del producto éster no purificado, del Ejemplo 2, se combina con 17,5 g de hidróxido de sodio, 550 ml de metanol y 130 ml de agua, y refluje durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfría, se concentra a presión reducida, se diluye con agua y se neutraliza con ácido clorhídrico 6N para dar una mezcla oleosa que se extrae con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secan en sulfato de magnesio anhidro y se concentran a presión reducida, para dar 48 g de un producto oleoso. Este material se usa en la siguiente etapa sin purificación ulterior.

#### EJEMPLO 4

#### 6,7-Dimetoxi-2-Metil-4-Oxotetrahydroquinolina

48 g del ácido crudo del Ejemplo 3 y 500 g de ácido polifosfórico se calientan durante 1 hora en un baño de vapor con agitación vigorosa, y luego se vierten en 700 g de hielo y se extraen con cloroformo. Los extractos orgánicos se secan en sulfato de magnesio anhidro y se concentran a presión reducida, para dar 26,4 g de un sólido amarillo que tiene un punto de fusión de 145-148°. Una muestra pequeña se sublima a 110° (0,05 mm), para producir un sólido de color amarillo pálido que tiene un punto de fusión de 150-151°.

10-1-75.

Análisis: Calculado para  $C_{12}H_{15}O_3N$ :

C, 65,14; H, 6,83; N, 6,33

Encontrado: C, 65,18; H, 6,86; N, 6,25.

EJEMPLO 5

5 Etil-6,7-Dimetoxi-2-Metil-4-Oxotetrahydroquinolina-1-Carboxilato

Una mezcla de 15 g del producto quinolina del Ejemplo 4, 95 g de carbonato de potasio y 225 ml de cloruro de metileno se agita durante 1 hora; en seguida,  
10 se incorporan a gotas 14,7 g de cloroformiato de etilo en 20 ml de cloruro de metileno, y la suspensión se agita por 72 horas a temperatura ambiente. Después de 24 y 48 horas, se agregan porciones adicionales de 7,3 g de cloroformiato de etilo, y a las 48 horas se incorporan  
15 47 g de carbonato de potasio. La mezcla de la reacción se enfría con agua y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se secan en sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida para dar un aceite que solidifica en reposo; la trituración con acetato de etilo  
20 al 5% en hexano da 17 g de un sólido que tiene un punto de fusión de 112-116°. Este sólido se cromatografía en gel de sílice, y se eluye con acetato de etilo y hexano (1:1) y recristaliza en acetato de etilo y hexano (1:1)  
25 para producir 13,9 g de unos cristales blancos que tie-

10-1-75.

nen un punto de fusión de 116,5-18º.

Análisis: Calculado para  $C_{15}H_{19}NO_5$ :

C, 61,42; H, 6,53; N, 4,78

Encontrado: C, 61,37; H, 6,51; N, 4,78.

5

EJEMPLO 6

6,7-Dimetoxi-2-Metil-4-Oxo-1,2,3,4-Tetrahydroquinolina-  
-1-Carboxilato de Metilo

Una mezcla de 1,2 g (5,45 milimoles) del  
producto quinolina del Ejemplo 4, 792 mg (10,7 milimo-  
10 les) de piridina seca y 5,5 ml de cloruro de metileno,  
se agita y enfría mediante un baño de agua helada, mien-  
tras se incorporan en un período de 10 minutos 758 mg  
(8,02 milimoles) de cloroformiato de metileno en 1 ml  
de cloruro de metileno, en una proporción suficiente pa-  
15 ra mantener una temperatura de 10-15ºC. El baño de hielo  
se retira y la reacción se agita a temperatura ambiente  
por 45 minutos y luego se vierte en 25 ml de una solu-  
ción saturada de bicarbonato de sodio. La capa de cloru-  
ro de metileno se separa y se lava con 25 ml de una so-  
20 lución saturada de bicarbonato de sodio y con una solu-  
ción saturada de cloruro de sodio, luego se seca en sul-  
fato de magnesio y se filtra por gravedad y se evapora  
para quedar en un sólido amarillo. El sólido se tritura  
con 5 ml de éter anhidro, se filtra y se lava con una  
25 cantidad mínima de éter, a continuación, se seca al aire,

10-1-75.

5 Para dar 1,1 g de un sólido amarillo que tiene un punto de fusión de 156-158°. Este material se disuelve en 10 ml de acetato de etilo caliente, se trata con 50 mg de Darco G60, se filtra y cristaliza mediante la incorporación de hexano para producir 727 mg de un sólido de color blanco desteñido, que tiene un punto de fusión de 159-160° después de secar al vacío a 100°C (1 mm) durante 24 horas.

Análisis: Calculado para  $C_{14}H_{17}O_5N$ :

10 C, 60,20; H, 6,13; N, 5,01

Encontrado: C, 60,31; H, 6,30; N, 5,33.

#### EJEMPLO 7

#### 6,7-Dimetoxi-2-Metil-4-Oxo-1,2,3,4-Tetrahydroquinolina-1-Carboxilato de Butilo

15 A una mezcla enfriada de 1,15 g (5,17 milimoles) del producto quinolina del Ejemplo 4, 751 mg (10,15 milimoles) de piridina seca y 5,5 ml de cloruro de metileno, que se agitan en una atmósfera de nitrógeno, se incorporan a gotas. Se agregan 1,03 g (7,60 milimoles) de cloroformiato de butilo en 1 ml de cloruro de metileno, durante 10 minutos, en una proporción suficiente para mantener una temperatura de 10-15°. Después de completar la incorporación, el baño se retira, la reacción se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos y se vierte en 25 ml de una solución saturada de

20

25

10-1-75.

bicarbonato de sodio. La fase orgánica se colecta y se lava con 25 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y con 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca en sulfato de magnesio, se filtra luego por gravedad y se evapora hasta quedar un aceite ámbar viscoso. La destilación por evaporación a 110°C (0,05 mm) da 1,4 g de un aceite ámbar muy viscoso.

Análisis: Calculado para  $C_{17}H_{23}O_5N$ :

C, 63,53; H, 7,21; N, 4,36

Encontrado: C, 63,73; H, 7,16; N, 4,07.

La actividad de los compuestos de este invento, como agentes tranquilizantes, se ha demostrado probando su efectividad en una o más de las pruebas siguientes:

A) Condition Avoidance Behavior (Maffi, J., Pharmacol., 11, 129 (1959)).

B) Prueba de Sedacion - Los sujetos fueron ratas machos Sprague-Dawley, con un peso aproximado de 200 g a las cuales se dieron alimentos y agua ad libitum antes del experimento. Ocho ratas se asignaron a cada grupo de tratamiento y cada rata se usó sólo una vez.

15. hora después del tratamiento oral, cada rata se puso en una jaula común durante 1 hora. En este dispositivo, al animal se confinó en un recinto de

25  
10-1-75.

Plexiglas de 15,24 x 15,24 x 8,89 cm. El recinto se afianzó a un extremo de un brazo flexible de acero. Esta configuración, que en su totalidad se alojó en una cámara ventilada y a prueba de ruidos, permitió que el recinto se bamboleara ligeramente con cualquier movimiento. Un transductor del desplazamiento de fuerza, montado bajo la jaula oscilante, vigilaba cualquier movimiento vertical del animal. La salida del transductor se acopló a un amplificador de galga eléctrica y a un registrador analógico. Para proporcionar datos numéricos de los tiempos de movimiento y de inactividad, se construye un circuito activador, en el cual se atenúa y rectifica la salida del amplificador de galga eléctrica para activar un relé cuando el animal se mueva. Al quedar desexcitado el relé durante 3 segundos, se activa un cronómetro. El movimiento del animal excita al relé y hace que pare el cronómetro hasta que transcurren 3 segundos de inmovilidad. Esta norma de 3 segundos elimina los breves períodos de inactividad que se observan aun en ratas activas.

El nivel del umbral se vuelve lo bastante sensible para activar después de movimientos pequeños, pero no después de los movimientos respiratorios de un sujeto anestesiado. Un desplazamiento de fuerza igual a un cambio de peso comprendido entre 5 y 10 g, según

10-1-75.

se observó, fue un buen nivel de umbral para 200 ratas.

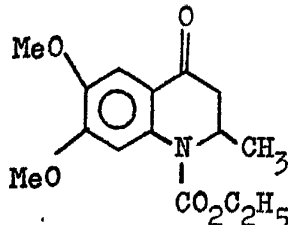
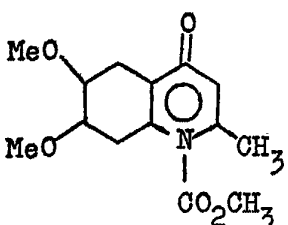
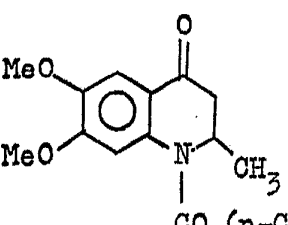
5 c) Sintomatología - Cuatro grupos de 3  
ratones fueron tratados intraperitonealmente con 31,6,  
100, 316 ó 1.000 mg/kg del compuesto experimental. Me-  
5 dia hora, 2 ó 5 horas después del tratamiento se hicie-  
ron observaciones sintomatológicas; las observaciones  
se practicaron colectiva e individualmente y se clasifi-  
caron en las categorías autonómica, muscular, de refle-  
jos o de conducta. Cuando se presentan síntomas marca-  
10 dos a 31,6 mg/kg, se hicieron más reducciones de la do-  
sis mediante unidades (0,5) de  $\log_{10}$ . Los síntomas se  
interpretaron como indicadores de una actividad tranqui-  
lizante, incluyendo una acción motriz espontánea dismi-  
nuida, incapacidad para montar una varilla giratoria  
15 (rotorod) e incapacidad para permanecer en un plano in-  
clinado.

#### EJEMPLO 8

Lo siguiente sintetiza las actividades  
tranquilizantes de los compuestos del presente invento,  
20 basándose en las pruebas antes descritas.

10-1-75.

Conducta de Evitación Condicionada

<u>Estructura</u>	<u>Maffi</u>	<u>Sidman</u>	<u>Prueba de Sedación</u>	<u>Sintomatología</u>
	0,5 hr.; activo a 56, 32 y 10 mpk	Activo en 3 anima- les a 32 mpk; 2 de 3 anima- les a 17,8 mpk	Activo en 32 mpk; inactivo a 10 mpk	Rotorod: 3,2-10 mpk Plano in clinado: 32-100 mpk
				Rotorod: 100-316 Plano in clinado: 100-316
				Rotorod: 32-100 Plano in clinado: 100-316

La actividad de los compuestos del presente invento como agentes analgésicos se ha demostrado experimentando su efectividad en una o más de las pruebas si-

3

10-1-75.

guientes:

D) Supresión del componente "brinco" de la Prueba de Brinco y Titubeo (Evans, Psychopharmacologia, 2, 318 (1961)).

5 E) Prueba de Valoración del Escape (Weiss y colaboradores, Science, 128, 1575 (1958)).

F) Supresión de la Contorsión (Siegmond y colaboradores, Proc. Soc. Exp. Biol., 95, 729 (1957)).

10 G) Prueba de la Placa Caliente (Eddy y colaboradores, J. Pharm. Exp. Ther., 107, 385 (1953)).

H) Prueba de Revoloteo de la Cola (Witkin y colaboradores, Proc. Soc. Exp. Biol., 101, 377 (1959)).

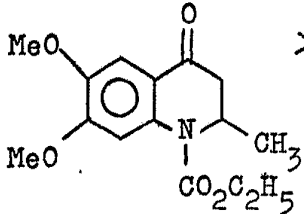
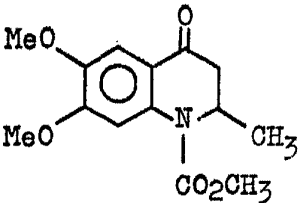
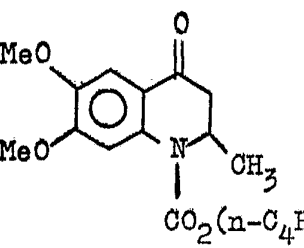
EJEMPLO 9

15 Lo siguiente sintetiza las actividades analgésicas de los compuestos del presente invento, basándose en las pruebas antes descritas.

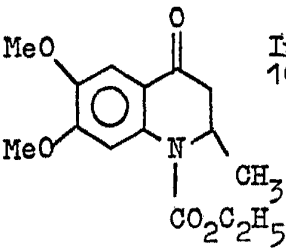
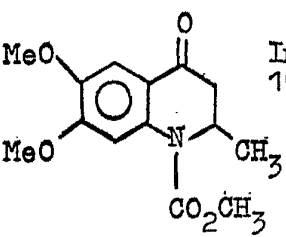
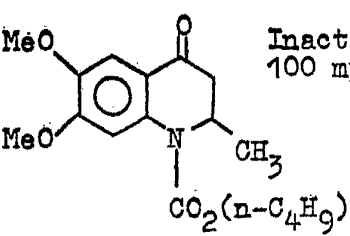
10-1-75.

Prueba de Titubeo y Brinco  
en Ratas

Umbral de Brinco (i.p.)

Estructura	32 mpk		10 mpk		3,2 mpk		Valoración del Escape
	0,5 h	2 h	0,5 h	2 h	0,5 h	2 h	
	>2,2	>2,2	>2,2	1,6			Activo a 32 mpk (p.o.)
					Prueba Dos: 2,2	0,8	
			1,6	1,2			
			1,6	1,2			

10-1-75.

<u>Estructura</u>	<u>Contorsión</u> PBQ	<u>Placa</u> <u>Caliente</u>		<u>Revoloteo</u> <u>de la Cola</u>		LD <sub>50</sub> (mpk)
		% Prote- gido 100 mpk	0,5 h 2 h	% Prote- gido 100 mpk	0,5 h 2 h	
	Inactivo a 100 mpk	0	0	0	0	>1.000
	Inactivo a 100 mpk	0	0	0	0	>1.000
	Inactivo a 100 mpk	0	0	0	0	316-1.000

La actividad de los compuestos de este inven-  
to como agentes analgésicos se ha demostrado también experi-  
mentando su efectividad en una Técnica de Apriete de la Cola  
del Ratón. Esta técnica es una modificación del procedimien-  
to de Haffner (Deutsche Med. Wochenschrifte, 55, 731-732

5  
10-1-75.

(1929)), según la cual, se aprieta fuertemente la base de la cola de los ratos. Se provoca un chillido audible en ratones no drogados normales. La falta de un chillido audible se toma como una indicación de la actividad analgésica en ratos drogados.

5

EJEMPLO 10

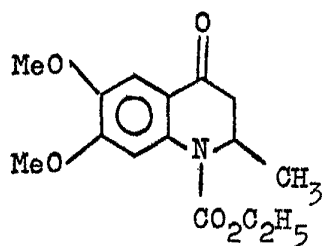
Lo siguiente sintetiza las actividades analgésicas de los compuestos del presente invento, basándose en la aludida Técnica de Apriete de la Cola del Ratón.

10

Estructura

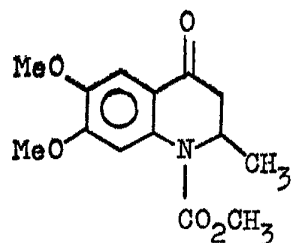
Apriete de la Cola del Ratón ED<sub>50</sub> (mpk)

15



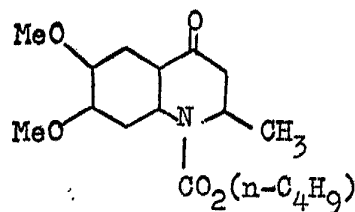
> 100

20



100-36

25



> 32

10-1-75.

EJEMPLO 11

6,7-Dimetoxi-2-metil-4-oxotetrahydroquinolina-1-carboxi-  
lato de Etilo

5 A 19 kg de ácido polifosfórico, precalen-  
tado a 70-75°C, se incorporan 3,8 kg de 3-(3,4-dimeto-  
xi-N-etoxicarbónil)anilino/butanoato de etilo en porcio-  
nes pequeñas, de manera de impedir una formación de es-  
puma excesiva. Al concluir la incorporación, la mezcla  
10 de reacción se mantiene a 90-100°C por 2 horas. En se-  
guida, la mezcla de reacción se vierte en un gran exce-  
so de hielo y agua y el producto se extrae en cloroformo.  
El cloroformo se seca usando sulfato de magnesio an-  
hidro, y luego se concentra al vacío hasta formar un  
15 aceite rojo y viscoso. Una porción (aproximadamente la  
mitad) de este aceite se toma y se cromatografía em-  
pleando gel de sílice como absorbente y eluyendo con  
cloroformo. Las fracciones apropiadas se combinan y eva-  
poran al vacío, para dar 900 g del compuesto titular.  
Después de recristalizar en acetato de etilo y ciclohe-  
20 xano, pesa 638 g y tiene un punto de fusión de 113-115°C.  
Análisis: Calculado para  $C_{15}H_{19}O_5N$  (por ciento):  
C, 61,42; H, 6,53; N, 4,78  
Encontrado (por ciento):  
24 C, 61,44; H, 6,56; N, 4,83.

10-1-75.

### EJEMPLO 12

#### 3-[3,4-Dimetoxi-N-etoxicarbonil)anilino]butanoato de Etilo

A una mezcla agitada de 1.310 g de  
5 3-[3,4-dimetoxi)anilino]butanoato de etilo, 746 g de car  
bonato de potasio anhidro y 5,0 litros de cloroformo, en  
nitrógeno y a 50C, se incorporan a gotas, durante 10 mi  
nutos, 580 g de cloroformiato de etilo. La temperatura  
se mantiene inferior a 100C, durante la incorporación.  
10 La agitación prosigue a 3-80C por 15 minutos, a tempera  
tura ambiente, durante la noche, y luego a temperatura  
de reflujo durante 1 hora. A la mezcla de reacción en-  
friada se agregan 900 g de super cel (una tierra diato-  
mácea) y la mezcla se filtra a continuación. El filtra-  
15 do se combina con los filtrados correspondientes de dos  
experimentos idénticos. Esta última solución se lava  
con agua, en seguida con bicarbonato de sodio saturado  
y luego otra vez con agua. En seguida, la solución se  
seca empleando sulfato de magnesio anhidro, se decolora  
20 con carbón vegetal activado y se evapora al vacío, lo  
cual depara 4.157 g del compuesto titular en la forma  
de un aceite viscoso (rendimiento: 83%).

### EJEMPLO 13

#### Acido 3-[3,4-Dimetoxi-N-etoxicarbonil)anilino]butanoico

Una mezcla agitada de 1,0 kg de 3-[3,4-di

25  
10-1-75.

metoxi-N-etoxicarbonil)anilino)butanoato de etilo y 10  
litros de ácido clorhídrico 6N se calienta a 70°C du-  
rante 40 minutos, y luego se mantiene a 80-86°C por  
1,5 horas. La mezcla de reacción se enfría a 25°C y el  
5 producto se extrae en cloroformo. El extracto se combi-  
na con el extracto correspondiente de un experimento  
idéntico. A esta solución de cloroformo se incorporan  
entonces 7 litros de agua, y el pH se ajusta a 9,4 con  
una solución de hidróxido de sodio. Las capas se sepa-  
10 ran y a la fase acuosa se incorporan 3,8 litros de clo-  
roformo fresco. El pH baja a 2,0 utilizando ácido clor-  
hídrico concentrado y la capa de cloroformo se separa.  
Se seca con sulfato de magnesio anhidro y luego se eva-  
pora al vacío, lo cual suministra 1.755 g del compuesto  
15 titular en la forma de un aceite que se solidifica al  
reposar. El rendimiento es del 96%.

#### EJEMPLO 14

Acido 3-(3,4-Dimetoxi-N-etoxicarbonil)anilino)butanoi-  
co

20 A una solución agitada de 9,5 g de 3-(3,4-  
-dimetoxi-N-etoxicarbonil)anilino)butanoato de etilo en  
28 ml de etanol se incorporan 28 ml de hidróxido de sodio  
1N. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la  
noche y luego se separa el etanol mediante evaporación  
25 al vacío. Al residuo se agregan 50 ml de agua y la solu-  
10-1-75.

ción resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos se desechan y la fase acuosa se acidifica a un pH de 2 con ácido clorhídrico al 10%. La fase acuosa acidificada se extrae con acetato de etilo, y este último extracto se seca y se evapora al vacío, dando así lugar a 7,0 g (rendimiento del 80%) del compuesto titular como un aceite.

#### EJEMPLO 15

#### 6,7-Dimetoxi-2-metil-4-oxotetrahydroquinolina-1-carboxilato de Etilo

A 7,7 kg de ácido polifosfórico, que se precalientan a 50°C, se incorpora una mezcla de 1.385 g del ácido 3-(3,4-dimetoxi-N-etoxicarbonil)anilino/butanoico y 500 ml de cloroformo, en tal proporción que la temperatura de reacción se mantiene a 50-65°C, sin calentamiento exterior. Al concluir la incorporación, la temperatura se mantiene a 50-65°C por otras 2 horas. La mezcla de reacción se enfría agregándola lentamente a una mezcla agitada de 20 litros de agua helada y 8 litros de cloroformo, lo cual se agita en seguida hasta que se disuelven todos los sólidos. La capa de cloroformo se separa y la capa acuosa se extrae adicionalmente con cloroformo. Las capas de cloroformo combinadas se lavan con bicarbonato de sodio saturado, se secan con sulfato de magnesio anhidro y se decoloran con carbón activado.

10-1-75.

El cloroformo se separa por destilación a una temperatura de baño de vapor, dejando un aceite. Al aceite se agregan 2 litros de etanol y luego 4 litros de hexano. El sólido que precipita se separa por filtración, dando  
5 1.020 g del producto crudo, el cual recrystaliza en etanol, dando 977 g del 6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxotetrahidroquinolina-1-carboxilato de etilo, que tiene un punto de fusión de 115,5-117°C. (Rendimiento: 75%).

EJEMPLO 16

10 6,7-Dimetoxi-2-metil-4-oxotetrahidroquinolina-1-carboxilato de Etilo

A una solución agitada de 1,17 g del ácido 3- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ (3,4\text{-dimetoxi-N-etoxicarbonil)anilino} \\ \diagdown \end{array} \right]$ butanoico, en 25 ml de tolueno, se incorporan 1,5 g de pentóxido  
15 de fósforo y la suspensión que resulta se calienta a reflujo durante 1 hora. En seguida, el tolueno caliente se decanta del residuo café oscuro. El residuo se lava con otra porción de tolueno caliente, y las soluciones de tolueno combinadas se evaporan en seguida al vacío, lo  
20 cual depara 983 mg de un aceite amarillo que se solidifica con la incorporación de 3 ml de etanol. El sólido se recupera por filtración, dando 740 mg (rendimiento del 74%) del compuesto titular, con punto de fusión de 115-117°C.

25  
10-1-75.

La presente solicitud que corresponde a la

presentada en los Estados Unidos de América, el 26 de Diciembre de 1973, bajo el Nº 428.441, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

### REIVINDICACIONES

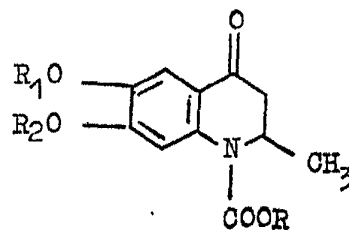
10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Un procedimiento para preparar alquil-6,7-dialcoxi-2-metil-4-oxotetrahydroquinolina-1-carboxilatos de la fórmula

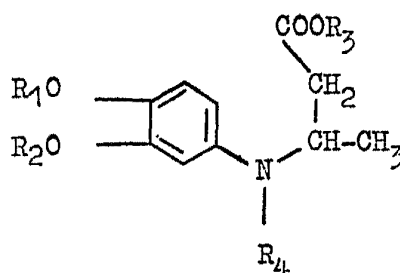
20



25

en la cual R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son, cada uno, un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque un compuesto de la fórmula II

5

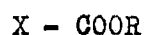


10

en la cual R<sub>2</sub> y R<sub>1</sub> son como se han definido antes, R<sub>3</sub> es hidrógeno, un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, fenilalquilo, fenilo sustituido o fenilalquilo sustituido, y R<sub>4</sub> es hidrógeno o -COOR, en donde R es como se ha definido antes, es sometido a acilación intramolecular de Friedel-Crafts, con un aislamiento subsiguiente del producto deseado, o con reacción ulterior del producto resultante con un compuesto de la fórmula

15

20



en la cual X es bromo, cloro, alcoxi, fenoxi o fenoxi sustituido, y R es como se ha definido anteriormente.

25

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la acilación intramole-

cular de Friedel-Crafts se efectúa en presencia de ácido polifosfórico a una temperatura de 80 a 120°C.

3ª.- Un procedimiento para preparar alquil-  
-6,7-dialcoxi-2-metil-4-oxotetrahydroquinolina-1-car  
boxilatos.

5

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

Esta Memoria consta de treinta y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

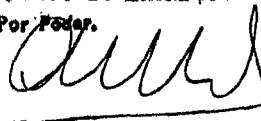
10

Madrid, 05.OCT.1976

P.A.

Oscar de Eizaburu  
Por Poder.

15



20

25

29.9.76

- 37 -

EBL.