

437659

Int. Cl.² C07D // A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MORTON-NORWICH PRODUCTS, INC.

RESIDENCIA: NORWICH, New York, Estados Unidos.-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE SA

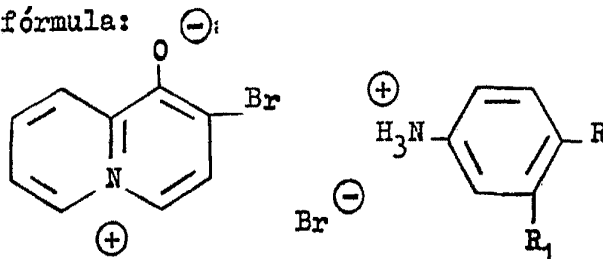
LES DE BROMURO DE 2-BROMO-1-HIDROXIQUI

NOLIZINIO Y ANILINIO SUSTITUIDO.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 469.472 del 13-5-74

l.a.

1 Esta invención se refiere a sales de bromuro de 2-bromo-1-hidroxiquinolizinió y anilinio sustituido, especialmente las de fórmula:



donde R es metoxi, etoxi, fenoxi o aliloxi y R₁ es hidrógeno o metoxi.

10 Estos compuestos son agentes anti-inflamatorios. Cuando se administran por vía oral a ratas en suspensión acuosa, seguido de inyección subplantar de 0,05 ml de una solución al 1 % de carrageno (Viscarin[®]) en la pata trasera de dichas ratas, producen una marcada reducción del edema. Este útil efecto anti-inflamatorio en un ensayo normalizado para detectar esta propiedad hace que estos compuestos sean agentes interesantes para contrarrestar la inflamación.

15 El método de preparación de los compuestos de este invento que es preferido actualmente consiste en hacer reaccionar bromuro de 1-acetoxi-2-bromoquinolizinió con la anilina apropiada, en un disolvente adecuado tal como isopropanol y ventajosamente bajo la acción del calor.

20 Con objeto de que esta invención pueda ser fácilmente comprendida y resulte asequible a los expertos en la técnica, se incluyen los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

Sal de p-fenetidinió de bromuro de 2-bromo-1-hidroxiquinolizinió

30 A una solución de 30,0 g (0,09 moles) de bromuro de 1-acetoxi-2-bromoquinolizinió en 600 ml de isopropanol se añaden 24,0 g (0,18 moles) de p-fenetidina. La mezcla agitada

1 se hierve a reflujo durante 4 horas, durante cuyo tiempo
precipita un sólido de la solución. La mezcla enfriada se
filtra y se lava con éter. El producto en forma de agujas
amarillas pesa 37,0 g (97 %). Por recristalización en alco-
5 hol-éter se obtienen agujas amarillas que funden a 161-162°C.

Análisis para $C_{17}H_{18}Br_2N_2O_2$:

Calculado : C, 46,18; H, 4,10; N, 6,34; Br, 36,15

Encontrado: C, 46,20; H, 4,30; N, 6,42; Br, 35,92, 35,85.

EJEMPLO 2

10 Sal de p-anisidinio de bromuro de 2-bromo-1-hidroquinoliz-
inino

En un matraz de 3 bocas y 500 ml se introduce una mez-
cla de 12,0 g (0,035 moles) de bromuro de 1-acetoxi-2-bromo-
quinolizinio, 9,6 g (0,078 moles) de p-anisidina y 240 ml
15 de isopropanol. La solución agitada se hierve a reflujo du-
rante 4,5 horas. Después de enfriar en un baño de hielo, la
mezcla de reacción se trata con acetato de etilo para indu-
cir la cristalización. Se separan por filtración 11,0 g
de un sólido amarillo que se lava con éter y acetato
20 de etilo y se seca a 63°. Por recristalización en isopropa-
nol/acetato de etilo se obtiene un polvo amarillo pálido que
funde a 129-133°.

Análisis para $C_{16}H_{16}Br_2N_2O_2$:

Calculado : C, 44,88; H, 3,77; N, 6,54; Br, 37,33

25 Encontrado: C, 44,70, 44,74; H, 3,70, 3,83; N, 6,57,
6,63; Br, 37,16, 37,07.

EJEMPLO 3

Sal de p-fenoxianilinio de bromuro de 2-bromo-1-hidroquinoliz-
inino

30 A una solución de 12,0 g (0,035 moles) de bromuro de
1-acetoxi-2-bromoquinolizinio en 250 ml de isopropanol se

1 añaden 15,0 g (0,08 moles) de p-fenoxianilina. La mezcla
agitada se hierve a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla
de reacción se trata con éter, se rascan las paredes de la
vasija y el precipitado se separa por filtración y se seca
5 a 63°. El producto de color amarillo mostaza pesa 11,0 g
(65 %). Por recristalización en isopropanol/éter se obtienen
cristales dorados que funden a 123-125°.

Análisis para $C_{21}H_{18}Br_2N_2O_2$:

Calculado: C, 51,45; H, 3,70; N, 5,72; Br, 32,61

10 Encontrado: C, 51,52, 51,42; H, 3,69, 3,74; N, 5,65,
5,72; Br, 32,70, 32,77.

EJEMPLO 4

Sal de p-aliloxianilinio de bromuro de 2-bromo-1-hidroxi-
quinolizinio

15 A una solución de 10,0 g (0,029 moles) de bromuro de
1-acetoxi-2-bromoquinolizinio en 200 ml de isopropanol se
añaden 11,0 g (0,068 moles) de p-aliloxianilina. La mezcla
agitada se hierve a reflujo durante 4,5 horas. La mezcla de
reacción se enfría a la temperatura ambiente durante la no-
che y el sólido se separa por filtración y se lava con éter,
20 dando 5,0 g de producto. La solución que sobrenada se trata
con éter y se refrigera dando otros 5,0 g de producto, ascen-
diendo el rendimiento total a 10,0 g (77 %). Por recristali-
zación en isopropanol se obtiene un polvo amarillo pálido
25 que funde a 125-127°.

Análisis para $C_{18}H_{18}Br_2N_2O_2$:

Calculado : C, 47,60; H, 3,99; N, 6,17; Br, 35,19

Encontrado: C, 47,69, 47,70; H, 4,09, 4,17; N, 6,12,
6,15; Br, 34,41, 34,26.

EJEMPLO 5

Sal de 3,4-dimetoxianilinio de bromuro de 2-bromo-1-hidroxi-
quinolizinio

A una solución de 10,0 g (0,029 moles) de bromuro de 1-acetoxi-2-bromoquinolizinio en 200 ml de isopropanol, se añaden 10,0 g (0,65 moles) de 4-aminoveratrol. La mezcla agitada se hierve a reflujo durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfría durante la noche a la temperatura ambiente y después el sólido se separa por filtración. El producto verde se suspende en éter y se filtra de nuevo. Pesa 10,0 g después de haberlo secado a 63°. Por recristalización en alcohol se obtiene una muestra analítica verde pálido que funde a 160-162°.

Análisis para $C_{17}H_{18}Br_2N_2O_3$:

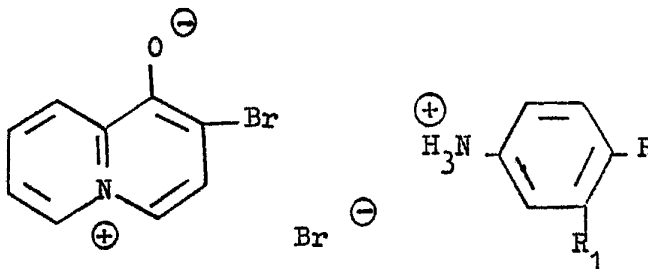
Calculado : C, 44,56; H, 3,96; N, 6,12; Br, 34,89

Encontrado: C, 44,80, 44,56; H, 4,01, 4,05; N, 5,96, 5,96; Br, 34,88, 34,73.

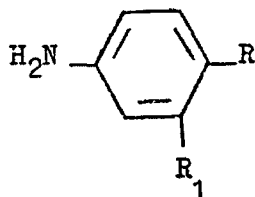
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de sales de bromuro de 2-bromo-1-hidroxiquinolizinio y anilinio sustituido de fórmula:



1 donde R es metoxi, etoxi, fenoxi, o aliloxi y R₁ es hidró-
geno o metoxi, cuyo método consiste en hacer reaccionar
bromuro de 1-acetoxi-2-bromoquinolizino con una anilina de
fórmula



donde R y R₁ tienen significado dado anteriormente.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1,
10 donde R es metoxi y R₁ es hidrógeno.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde R es etoxi y R₁ es hidrógeno.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde R es fenoxi y R₁ es hidrógeno.

15 5. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde R es aliloxi y R₁ es hidrógeno.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde R es metoxi y R₁ es metoxi.

20 7. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la patente de invención que se solicita
por: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE SALES DE BROMURO
DE 2-BROMO-1-HIDROXIQUINOLIZINO Y ANILINIO SUSTITUIDO.

25

30

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de siete páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 13 de mayo de 1.975

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30