



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 AI
	21 59470	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

- 2

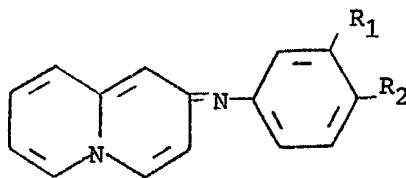


PATENTE DE INVENCIÓN

50 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
595.333	14.7.75	estadounidense.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
64 TITULO DE LA INVENCIÓN		
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS 2-(FENILIMINO SUSTITUIDO) -2H-QUINOLIZINAS.		
71 SOLICITANTE (ES)		
MORTON-NORWICH PRODUCTS, INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
17 Eaton Avenue, Norwich New York 13815 - ESTADOS UNIDOS.-		
72 INVENTOR (ES)		
ROBERT J. ALAIMO, de nacionalidad estadounidense.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		



1 Esta invención se refiere a 2-(fenilimino sustituí-
do)-2H-quinolizinas especialmente a las de fórmula:



10 donde R_1 es cloro, trifluormetilo, metilo o hidrógeno y R_2
es cloro, metilo, etoxi o hidrógeno. La invención también se
refiere a un método de preparación de las mismas.

15 Los compuestos de esta fórmula poseen una marcada
actividad anti-ulcerogénica. Cuando se administran por vía
oral a ratas de píloro ligado en dosis de 50 a 150 mg/kg, se
evita la formación de úlceras y se observa una reducción de
la ulceración del estómago inducida por la aspirina.

20 El método actualmente preferido para la preparación
de los compuestos de esta invención consiste en hacer reac-
cionar un bromuro de 2-(anilino sustituido)quinolizinio apro-
piadamente sustituido con una base acuosa fuerte, como hi-
dróxido sódico, en un disolvente adecuado como agua, prefe-
riblemente bajo la acción del calor.

25 Para que esta invención pueda ser comprendida y
fácilmente asequible por los expertos en la técnica, se dan
los siguientes ejemplos ilustrativos.

EJEMPLO 1

2-(3,4-Diclorofenilimino)-2H-quinolizinas

30 Se calienta a 50° una solución de 23 g (0,062 moles)
de bromuro de 2-(3,4-dicloroanilino)quinolizinio en 1 litro
de agua. La solución caliente se agita y se trata con 400 ml
de una solución 2N de NaOH. La solución precipita un producto



1 amarillo anaranjado y la solución acuosa se calienta a 50°
durante una hora. Después de enfriar y filtrar, el producto
secado al aire pesa 18 g (100 %).

5 Por recristalización en acetato de etilo se obtiene
un producto que funde a 153-155°.

Análisis para $C_{15}H_{10}Cl_2N_2$:

Calculado : C, 62,30; H, 3,49; N, 9,69

Encontrado: C, 62,50; H, 3,53; N, 9,68

EJEMPLO 2

10 2-(4-Clorofenilimino)-2H-quinolizina

Se calienta a 50° y se agita durante 30 minutos una
suspensión de 30 g (0,09 moles) de bromuro de 2-(4-cloroani-
lino)quinolizinio en 500 ml de solución 1N de NaOH. El pro-
ducto crudo se separa por filtración y se seca. El producto
15 (20 g, 87 %) se recristaliza en etanol para dar un material
que funde a 183-184°

Análisis para $C_{15}H_{11}ClN_2$:

Calculado : C, 70,73; H, 4,35; N, 11,00

Encontrado: C, 70,71; H, 4,28; N, 10,90

20

EJEMPLO 3

2-(3-Trifluormetilfenilimino)-2H-quinolizina

A una suspensión de 22 g (0,060 moles) de bromuro
de 2-(3-trifluormetilánilino)quinolizinio en 400 ml de agua
se añade una solución de 25 g (0,62 moles) de NaOH en 250 ml
25 de agua. La mezcla se agita a unos 50° durante una hora y
después se enfría y filtra. El producto amarillo pesa 17 g
(97 %). La muestra se hierve en benceno, se filtra y se dilu-
ye con hexano. Por evaporación del disolvente se obtienen
unos cristales amarillos que funden a 134-135°.

30

Análisis para $C_{16}H_{11}F_3N_2$:



1

Calculado : C, 66,66; H, 3,85; N, 9,72

Encontrado: C, 66,79; H, 3,89; N, 9,58.

EJEMPLO 4

Hidrato de 2-(3-clorofenilimino)-2H-quinolizina

5

A una suspensión de 20 g (0,06 moles) de bromuro de 2-(3-cloroanilino)quinolizinio en 500 ml de agua se añade una solución de 30 g de NaOH en 250 ml de agua. La mezcla agitada se calienta a 50° durante una hora aproximadamente. Después la mezcla se enfría, se filtra y se lava con agua fría. Por

10

recristalización en etanol se obtienen 14 g (87 %) de producto de color naranja (p.f. 97-100°) después de secar la muestra a la temperatura ambiente a vacío.

Análisis para $C_{15}H_{11}ClN_2 \cdot 3/4 H_2O$:

Calculado : C, 67,16; H, 4,70; N, 10,45

15

Encontrado: C, 67,27; H, 4,80; N, 10,30

EJEMPLO 5

2-(4-Etoxifenilimino)-2H-quinolizina

20

A una suspensión de 25 g (0,07 moles) de bromuro de 2-(4-etoxianilino)quinolizinio en 500 ml de agua se añade una solución de 25 g (0,63 moles) de NaOH en 250 ml de agua. La mezcla agitada se calienta a 50° durante una hora aproximadamente y después se enfría y filtra. El producto se lava con agua y se seca al aire y después se recristaliza en benceno eliminando el exceso de agua por formación de azeótropo y

25

precipitando con hexano. El producto naranja pesa 19 g (100%) y funde a 157-159°.

Análisis para $C_{17}H_{16}N_2O$:

Calculado : C, 77,25; H, 6,10; N, 10,60

30

Encontrado: C, 77,23; H, 5,96; N, 10,49



1

EJEMPLO 6

2-(3,4-Dimetilfenilimino)-2H-quinolizina

5

Una suspensión de 33 g (0,1 moles) de bromuro de 2-(3,4-dimetilanilino)quinolizinio en 500 ml de agua se trata con 33 g (0,82 moles) de hidróxido sódico en 350 ml de agua. La mezcla se agita y calienta a 50-60° durante una hora aproximadamente, después se enfría y se extrae con 1 litro de benceno. El benceno disolvente se separa a vacío y el producto se recristaliza en benceno/hexano para dar 22 g (89 %), p.f. 185-187°.

10

Análisis para $C_{17}H_{16}N_2$:

Calculado : C, 82,22; H, 6,49; N, 11,28

Encontrado: C, 81,94; H, 6,34; N, 11,20

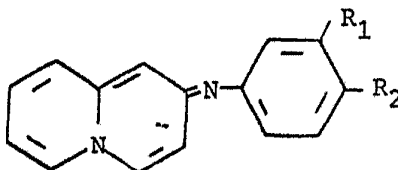
15

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de nuevas 2-(fenilimino sustituido)-2H-quinolizinas de fórmula:

20

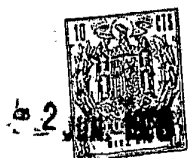


25

donde R_1 es cloro, trifluormetilo, metilo o hidrógeno y R_2 es hidrógeno, cloro, metilo o etoxi, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar bromuro de 2-(anilino sustituido)-quinolizinio con una base acuosa fuerte tal como hidróxido sódico, en un disolvente adecuado como agua, preferiblemente bajo la acción del calor.

30

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-



1

de R₁ es cloro y R₂ es cloro.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R₁ es cloro y R₂ es hidrógeno.

5

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R₁ es trifluormetilo y R₂ es hidrógeno.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R₁ es metilo y R₂ es metilo.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R₁ es hidrógeno y R₂ es cloro.

10

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R₁ es hidrógeno y R₂ es etoxi.

8. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS 2-(FENILIMINO SUS
TITUIDO)-2H-QUINOLIZINAS.

15

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

20

Madrid, 2 Junio 1.976
BERNARDO UNGRIA
P.P.

25

30