



10 ES	11 NUMERO	10 A 1
	21 452.889	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	30-10-76	

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.327  
CASE 5709

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
628.808 (parcial)	4-11-75	E.U.A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO RACEMICO DE UN DERIVADO DE UN ACIDO CARBOXILICO"

71 SOLICITANTE (S)
PFT:ER INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América

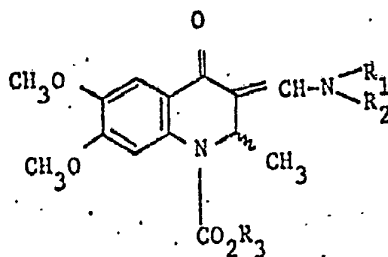
72 INVENTOR (ES)
Michael Ross Johnson y Jacob John Plattner

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

1 Esta invención se refiere a nuevos ésteres  
alcohólicos, fenílicos y bencílicos racémicos del ácido  
3-aminometileno-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetra  
5 hidró-1-quinolin-carboxílico como agentes analgésicos, a  
nuevos ésteres alcohólicos, fenílicos y bencílicos racé-  
micos del ácido 3-hidroxi-metileno-6,7-dimetoxi-2-metil-  
-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico, com-  
puestos intermedios útiles que conducen a estos analgé-  
sicos, y a los enantiómeros resueltos de los compuestos  
10 racémicos anteriores.

Un grupo preferido de compuestos de la pre-  
sente invención son los agentes analgésicos racémicos de  
la fórmula

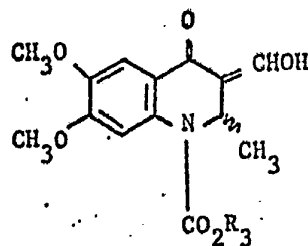


20 donde  $R_1$  considerado separadamente es hidrógeno o metilo;  
 $R_2$  considerado separadamente es hidrógeno, alcohol de  
uno a cinco átomos de carbono, propargilo, fenilo, nafti-  
lo, fenilalcoholeno en el que dicho alcoholeno tiene uno  
25 a cuatro átomos de carbono, naftilalcoholeno en el que  
dicho alcoholeno tiene de uno a cuatro átomos de carbono,  
dimetilaminoalcoholeno en el que dicho alcoholeno tiene  
de dos a cuatro átomos de carbono, ó 2-etilo monosustitui-  
do en el que dicho sustituyente es fenoxi o metoxi;  $R_1$  y  
30

1  $R_2$  cuando se consideran junto con el átomo de nitrógeno  
 al que están unidos forman un anillo de piperidino, pirro-  
 lidino o morfolino;  $R_3$  es alcoholo de uno a cinco átomos  
 de carbono, fenilo, bencilo o fenilo o bencilo mono-sus-  
 5 tituido donde el sustituyente es fluoro, cloro, metilo,  
 metoxi o trifluorometilo; y las sales de adición de ácido  
 farmacéuticamente aceptables de los mismos en las que  $R_2$   
 es dicho dimetilaminoalcoholeno.

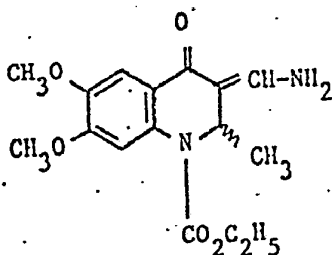
10 Especialmente preferidos dentro de este  
 grupo de compuestos son aquéllos en los que  $R_1$  es hidró-  
 geno y  $R_3$  es alcoholo de uno a cinco átomos de carbono,  
 aquéllos en los que  $R_1$  es hidrógeno y  $R_3$  es bencilo y  
 aquéllos en los que  $R_1$  es metilo y  $R_3$  es alcoholo de uno  
 a cinco átomos de carbono.

15 Un segundo grupo preferido de compuestos,  
 que son compuestos intermedios útiles que conducen a los  
 agentes analgésicos de la presente invención, son aquellos  
 compuestos racémicos de la fórmula



25 en la que  $R_3$  es como se ha definido previamente.

Un tercer aspecto preferido de la presente  
 invención es el enantiómero dextrorrotatorio de un com-  
 puesto dentro del primer grupo preferido de agentes anal-  
 gésicos de la fórmula



1

5

10

15

20

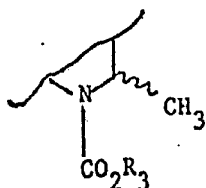
25

30

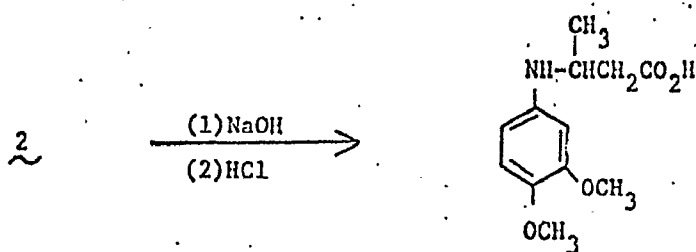
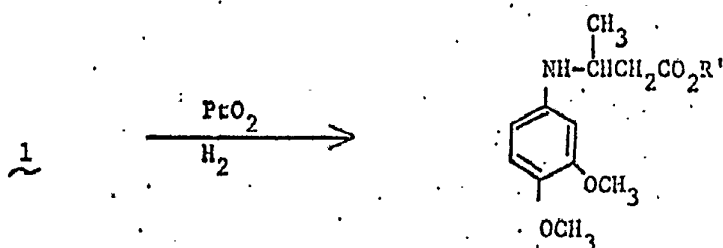
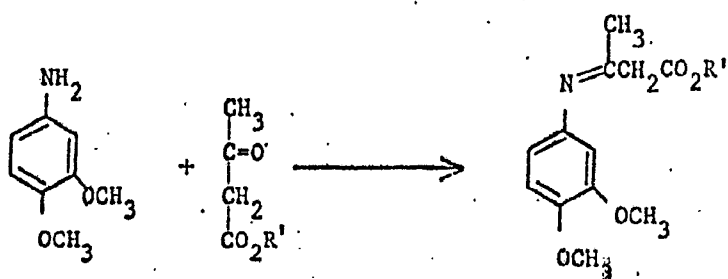
Como será reconocido por los expertos en la técnica, los agentes analgésicos del primer grupo preferido y los compuestos intermedios útiles que conducen a la síntesis de los mismos en el segundo grupo preferido poseen un átomo de carbono asimétrico en la posición 2, y pueden existir en dos formas. Estas formas pueden distinguirse por su aptitud para hacer girar el plano de la luz polarizada. Una forma hace girar el plano de la luz polarizada hacia la derecha y es conocida como el enantiómero dextrorrotatorio o el enantiómero d (+), mientras que la otra forma hace girar el plano de la luz polarizada hacia la izquierda y se conoce como el enantiómero levorrotatorio o enantiómero l (-). Una mezcla de cantidades iguales de los enantiómeros d y l de estos compuestos no afecta al plano de la luz polarizada, y se conoce como mezcla racémica o forma d l. Para los propósitos de la presente invención, y a fines de determinar si un compuesto es dextrorrotatorio o levorrotatorio, es el efecto del compuesto sobre una luz que tenga una longitud de onda de 5893 Angstroms, la denominada línea D del sodio, el que debe considerarse.

Puesto que la configuración absoluta del grupo metilo en la posición 2 no se conoce, el enlace del

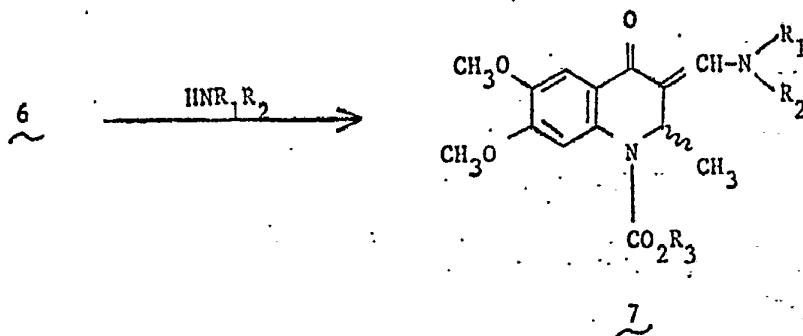
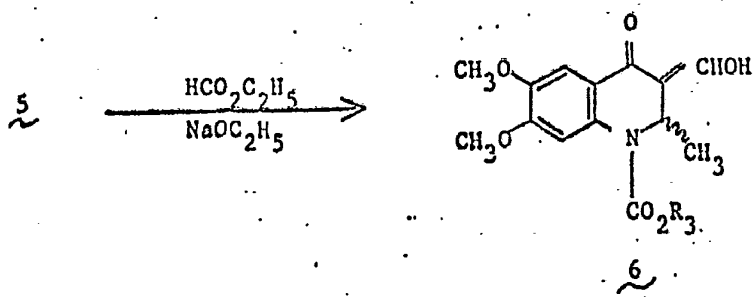
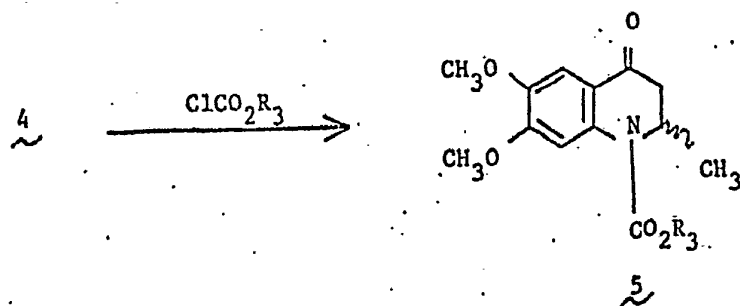
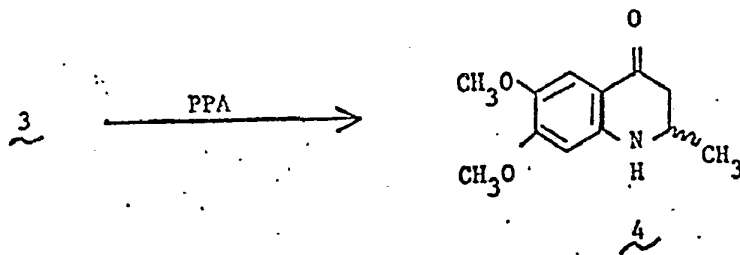
sustituyente metilo de la posición 2 se representa como



De acuerdo con el procedimiento empleado para sintetizar los compuestos de la presente invención, es ilustrativo el esquema siguiente:



(continúa)



1 donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  se han definido previamente, PPA representa ácido polifosfórico y  $R'$  es alcohol inferior.

5 En la primera de las etapas de reacción arriba representadas, un acetoacetato de alcohol tal como acetoacetato de etilo se condensa con 3,4-dimetoxianilina en presencia de un disolvente adecuado tal como benceno y una pequeña cantidad de un catalizador ácido tal como ácido acético. La recuperación del 3-[3,4-dimetoxi]anilino]-  
10 -2-butenato de alcohol (1) resultante cuando se ha completado la reacción, lo cual puede determinarse por cromatografía en capa delgada, es posible por separación del disolvente a presión reducida. La recristalización en disolventes tales como hexano produce el compuesto intermedio de butenoato deseado.

15 La segunda etapa de la secuencia de reacción antes indicada implica la hidrogenación del producto butenoato de la primera etapa utilizando condiciones para la reducción de los enlaces dobles (M. Freifelder, "Practical Catalytic Hydrogenation, Techniques and Applications";  
20 Wiley-Interscience, Nueva York, 1971), preferiblemente hidrogenación catalítica sobre paladio, paladio sobre carbono u óxido de platino en condiciones ácidas, esto es, a un pH de aproximadamente 3 hasta 7. El ácido acético es un ácido preferido para la obtención de este pH. El  
25 3-[3,4-dimetoxi]anilino]butanoato de alcohol (2) resultante puede recuperarse por filtración de la mezcla hidrogenada, concentración a presión reducida, disolución del producto resultante en un disolvente tal como cloroformo, lavado con solución de bicarbonato sódico y cloruro sódico saturado, secado de la capa orgánica con utilización  
30

1 de sulfato magnésico, y concentración a presión reducida.

La tercera etapa del procedimiento lleva consigo la hidrólisis alcalina del producto de la segunda etapa, empleando hidróxido sódico o potásico acuoso junto  
5 con un disolvente miscible en agua tal como metanol. La mezcla de reacción resultante que contiene el ácido  
3- $\int$ (3,4-dimetoxi)anilino $\int$ butanoico (3) puede enfriarse a continuación, concentrarse a presión reducida, diluirse con agua, neutralizarse con ácido y extraerse con un agente  
10 tal como cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secan después, por ejemplo utilizando sulfato magnésico anhidro, y se concentran a presión reducida para dar un producto adecuado para su empleo en la etapa siguiente del procedimiento sin purificación adicional.

15 El producto de la tercera etapa de reacción se cicla después por calentamiento en presencia de ácido polifosfórico en exceso, el cual no sólo sirve como agente responsable para producir la ciclación, sino que sirve también como disolvente para la reacción, o por otros catali-  
20 zadores del tipo Friedel-Crafts y disolventes no acuosos como ha sido sugerido por G. A. Olah, "Friedel-Crafts and Related Reactions", Vol. I, Interscience Publishers, Nueva York, 1963. La mezcla de reacción resultante que contiene 6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquino  
25 leina (4) puede verterse luego sobre hielo, extraerse con cloroformo, y recuperarse por concentración de los extractos orgánicos secos combinados a presión reducida.

30 El producto de la cuarta etapa de la reacción se puede acilar después con un cloroformiato de alcohilo, fenilo o bencilo de manera convencional. El 6,7-di

1. metoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-1-carboxi-  
lato de alcoholilo, fenilo o bencilo (5) deseado se recupe-  
ra después de la mezcla de reacción por extracción, secado  
5 de las capas de extracto reunidas y concentración a pre-  
sión reducida.

La transformación de 5 en los compuestos  
intermedios útiles de la presente invención de estructura  
6 se efectúa por tratamiento del 6,7-dimetoxi-4-oxo-1,2,3,4-  
-tetrahidroquinolin-1-carboxilato de alcoholilo, fenilo o  
10 bencilo apropiado con formiato de etilo y etóxido de sodio  
en un disolvente tal como benceno. Una vez terminada la  
reacción, lo cual requiere 2-6 horas a la temperatura am-  
biente, la mezcla se enfría bruscamente en agua. El pro-  
ducto 6 queda en la capa de agua como la sal de sodio, y  
15 se libera por neutralización con ácido. El producto resul-  
tante, que se aísla por extracción o decantación, se puri-  
fica ulteriormente por recristalización en un disolvente  
apropiado.

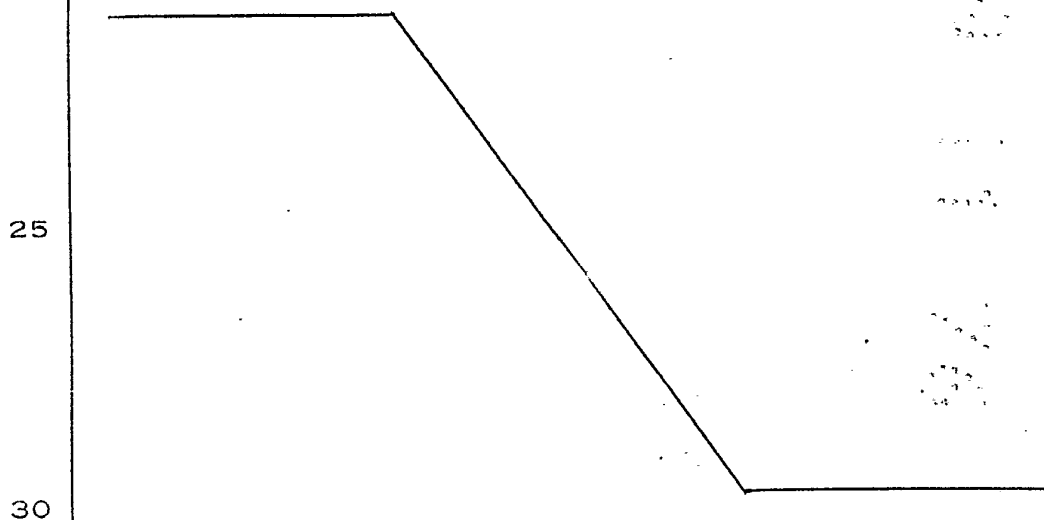
La síntesis de los agentes analgésicos ra-  
20 cémicos de la estructura 7 se efectúa mediante la reac-  
ción de 6 con la amina requerida. Experimentalmente,  
se emplean cantidades esencialmente equimolares de las sus-  
tancias reaccionantes, con la añadidura de un exceso que  
puede ser de hasta diez veces de amina en el caso de que  
25  $R_1$  y  $R_2 = H$ , en un disolvente adecuado tal como benceno  
o etanol. En aquellos casos en que se utiliza una amina  
volátil como sustancia reaccionante, se emplean tempera-  
turas de reacción del orden de la temperatura ambiente,  
con un tiempo de reacción correspondiente de 12-48 horas.  
30 Cuando la amina es de punto de ebullición más alto, o si se

1 emplea acetato amónico, la temperatura de reflujo del ben-  
ceno o el etanol es la temperatura de reacción, requirién-  
dose tiempos de reacción más cortos, de 15-60 minutos.

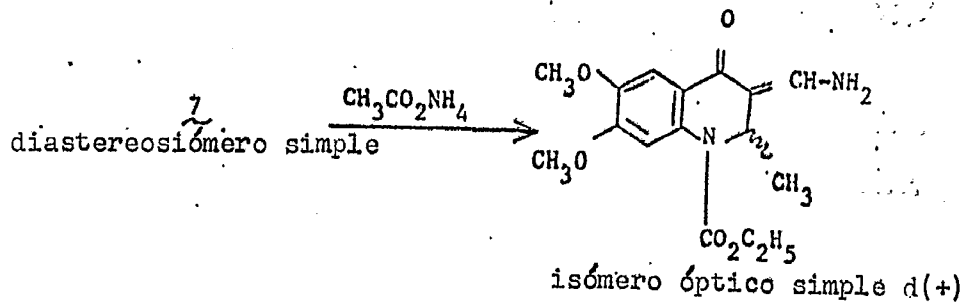
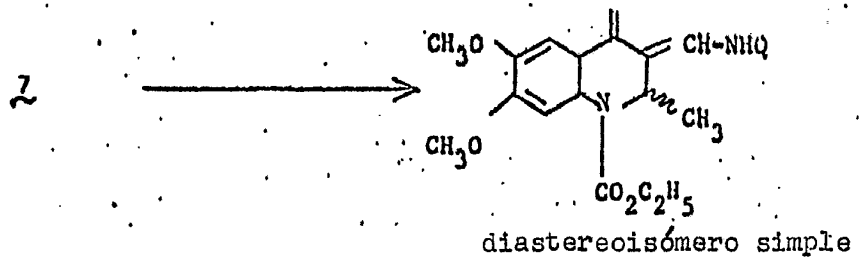
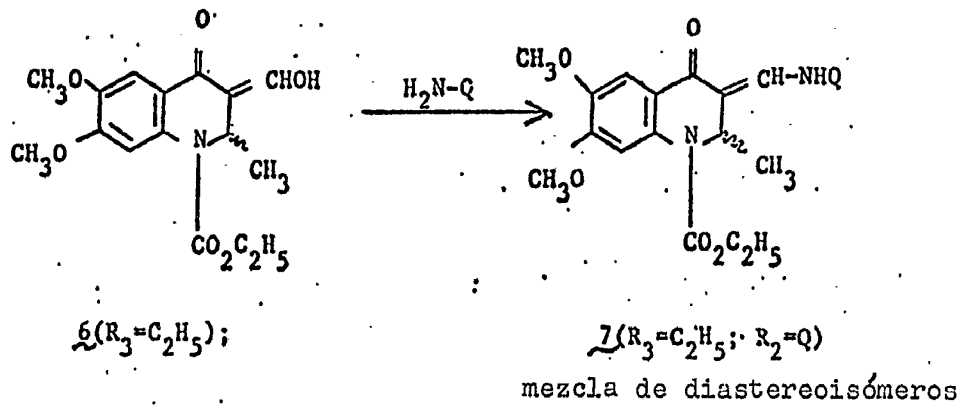
5 Los productos de la reacción de síntesis  
final se aíslan por separación del disolvente y cristali-  
zación del residuo en algún disolvente apropiado. En aque-  
llos casos en que el producto final está ligeramente con-  
taminado con el reactivo 6 de partida, el residuo se re-  
parte entre una base diluida y un disolvente inmiscible en  
10 agua tal como cloroformo; solubilizando la base el mate-  
rial de partida y acumulándose el producto en el disolven-  
te no acuoso. El producto residual, que queda después de  
la separación del disolvente no acuoso, se purifica por me-  
dios convencionales.

15 Un aspecto adicional de la presente inven-  
ción es el agente analgésico de estructura 7 donde  $R_1$  y  $R_2$   
son hidrógeno y  $R_3$  es etilo y donde aquél es el enantiómero  
 $d(+)$ , o enantiómero dextrorrotatorio.

20 Un método particularmente conveniente para  
preparar este compuesto se ilustra como sigue:



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30



1 En la primera etapa del esquema arriba re-  
presentado, el compuesto de hidroximetileno de fórmula 6  
se trata con uno de los isómeros ópticos de una amina de  
la fórmula  $\text{NH}_2\text{Q}$ , la cual tiene un centro asimétrico re-  
5 suelto en el grupo Q. Esta reacción produce un compuesto  
de la fórmula 7, como mezcla de dos diastereoisómeros.  
Estos diastereoisómeros se separan después de forma con-  
vencional, p. ej. por cristalización fraccionada o por  
10 cromatografía. Puede utilizarse una gran diversidad de  
aminas de la fórmula  $\text{NH}_2\text{Q}$ , y los expertos en la técnica se  
darán cuenta de que se seleccionará una amina particular  
tal que proporcione la mayor diferencia posible en propie-  
dades físicas, esto es, solubilidad y/o polaridad, en los  
15 dos diastereoisómeros de la fórmula 7. Para los fines  
de la presente invención, una amina particularmente con-  
veniente es la 1-(1-naftil)etilamina. Como se ha expues-  
to previamente, la reacción del compuesto de hidroximete-  
no de la fórmula 6 con la amina de la fórmula  $\text{NH}_2\text{Q}$  se  
20 lleva a cabo usualmente poniendo en contacto cantidades  
equimolares de los dos reactivos en un disolvente orgáni-  
co inerte en la reacción, tal como benceno, aproximadamen-  
te a la temperatura ambiente, durante varias horas, p. ej.,  
durante la noche. La separación del disolvente por eva-  
poración proporciona después el producto.

25 Después de la separación en los dos dias-  
tereoisómeros individuales, cada diastereoisómero de la  
fórmula 7 se trata luego con acetato amónico. Esta reac-  
ción, que se lleva a cabo normalmente empleando un gran  
exceso de acetato amónico en un disolvente a reflujo tal  
30 como etanol, durante varias horas, da lugar a un intercam-

1 bio de amina, y produce el compuesto de fórmula  $\gamma$  donde  
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> = H y R<sub>3</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> en los enantiómeros dextrorrotato-  
torio y levorrotatorio.

5 Todos los reactivos de partida para estas  
reacciones de síntesis antes mencionadas son o bien pro-  
ductos comerciales, o pueden sintetizarse por procedimien-  
tos de la bibliografía familiares para los expertos en la  
técnica.

10 Como se ha mencionado previamente, los com-  
puestos de  $\beta$ -aminometileno de la presente invención en los  
que R<sub>2</sub> es dimetilaminoalcohileno pueden formar sales de  
adición de ácido. Dichos compuestos básicos se convierten  
en sus sales de adición de ácido por interacción de la base  
15 con un ácido en un medio acuoso o no acuoso. De un modo  
similar, el tratamiento de las sales de adición de ácido  
con una cantidad equivalente de una solución acuosa de ba-  
se, p. ej. hidróxidos de metal alcalino, carbonatos de me-  
tal alcalino y bicarbonatos de metal alcalino o con una  
cantidad equivalente de un catión metálico que forme un pre-  
20 cipitado insoluble con el anión del ácido, dá como resul-  
tado la regeneración de la forma de base libre. Las bases  
así regeneradas se pueden reconvertir en la misma sal de  
adición de ácido o en una diferente.

25 En la utilización de la actividad quimiote-  
rapéutica de aquellos compuestos de la presente invención  
en los que R<sub>2</sub> es dimetilaminoalcohileno, se prefiere, por  
supuesto, utilizar sales farmacéuticamente aceptables.  
Aunque la insolubilidad en agua, la toxicidad elevada, o  
la falta de naturaleza cristalina pueden hacer que algunas  
30 especies particulares de sal resulten inadecuadas o menos

1 deseables para empleo como tales en una aplicación farma-  
céutica dada, las sales insolubles en agua o sales tóxicas  
se pueden convertir en las correspondientes bases farma-  
céticamente aceptables por descomposición de la sal como  
5 se ha descrito arriba, o alternativamente, aquéllas se  
pueden convertir en cualquier sal de adición de ácido de-  
seada farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de ácidos que producen aniones  
farmacéuticamente aceptables son los ácidos clorhídrico,  
10 bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, o sulfuroso,  
fosfórico, acético, láctico, cítrico, tartárico, succínico,  
maleico y glucónico.

En la presente invención, los compuestos  
de 3-aminometileno racémicos de estructura  $\zeta$  exhiben acti-  
15 vidad analgésica. Son notables en lo que se refiere a  
esta utilidad terapéutica el éster etílico del ácido 3-ami-  
nometilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-  
-1-quinolin-carboxílico, el éster etílico del ácido 3-ben-  
cil-aminometilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetra-  
20 hidro-1-quinolin-carboxílico, el éster etílico del ácido  
3-metoxietilaminometilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-  
-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico, el éster etí-  
lico del ácido 3-metilaminometilen-6,7-dimetoxi-2-metil-  
-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico, el és-  
25 ter bencílico del ácido 3-aminometilen-6,7-dimetoxi-2-  
-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico y  
el éster etílico del ácido 3-dimetilaminometilen-6,7-di-  
metoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carbo-  
xílico.

30 Cuando se prepararon los enantiómeros

1 dextrorrotatorio y levorrotatorio del éster etílico del  
ácido 3-aminometilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-  
-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico y se ensayaron en lo  
referente a actividad analgésica, se determinó que, mien-  
5 tras que el enantiómero dextrorrotatorio exhibe actividad  
analgésica, el enantiómero levorrotatorio no demuestra  
esta utilidad. Además de su utilidad como agentes anal-  
gésicos, los compuestos de 3-aminometileno de la presente  
invención son también agentes que poseen actividad tran-  
10 quilizante sobre el sistema nervioso central.

De entre los compuestos de 3-hidroximetile  
no racémicos (6) que son útiles como compuestos interme-  
dios, son particularmente preferidos para este empleo el  
éster etílico del ácido 3-hidroximetilen-6,7-dimetoxi-2-  
15 -metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico y  
el éster bencílico del ácido 3-hidroximetilen-6,7-dimetoxi-  
-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico.

Los agentes analgésicos de la presente  
invención se caracterizan por la mitigación del dolor en  
20 los seres humanos. Un procedimiento clásico para detectar  
y comparar la actividad analgésica de los compuestos de  
esta serie y para el cual existe una correlación excelente  
con la eficacia en los seres humanos es el ensayo vacila-  
ción-salto en las ratas, tal como ha sido expuesto por W.  
25 Evans, Psychopharmacologia, 2, 318 (1961) y por S. Tenen,  
Psychopharmacologia, 12, 278 (1968).

Los compuestos de 3-aminometileno, útiles  
como analgésicos, pueden administrarse bien sea como agen-  
tes terapéuticos individuales o como mezclas de agentes  
30 terapéuticos. Aquéllos pueden administrarse solos, pero

1 generalmente se administran con un vehículo farmacéutico  
seleccionado sobre la base de la vía de administración  
elegida y de la práctica farmacéutica clásica. Por ejem-  
plo, aquéllos se pueden administrar oralmente en la forma  
5 de tabletas o cápsulas que contienen excipientes tales co-  
mo almidón, lactosa, o ciertos tipos de arcilla, etc.  
Pueden administrarse en forma de elixires o suspensiones  
orales con los ingredientes activos combinados con agen-  
tes emulsificantes y/o agentes de suspensión. Los compues-  
10 tos se pueden inyectar por vía parenteral, y para esta ad-  
ministración los compuestos o sus derivados apropiados pue-  
den prepararse en la forma de soluciones acuosas estéri-  
les. Tales soluciones acuosas deben tamponarse adecua-  
damente, si es necesario, y deben contener otros solutos  
15 tales como solución salina o glucosa para hacerlas isotó-  
nicas.

Aunque el empleo de la presente invención  
está orientado hacia el tratamiento de los mamíferos en  
general, el paciente preferido es el hombre. En la deter-  
minación de una dosis eficaz para la terapia humana, fre-  
cuentemente se extrapolan los resultados de ensayos en  
20 animales y se supone una correlación entre el comporta-  
miento del ensayo en los animales y la dosificación pro-  
puesta en el hombre. Cuando se dispone de un patrón em-  
pleado comercialmente, el nivel de dosis del candidato  
25 clínico en los seres humanos se determina frecuentemente  
por comparación de su eficacia con la del patrón en un en-  
sayo realizado con animales. Por ejemplo, si un agente  
analgésico patrón se administra eficazmente al hombre al  
30 nivel de 100 a 400 mg diarios, se supone entonces que si

1 Los compuestos de la presente invención tienen una actividad comparable con la de este patrón en el ensayo de prueba, dosis similares a las anteriores proporcionarán respuestas comparables en los seres humanos.

5 Evidentemente, el facultativo determinará últimamente la dosificación que será la más adecuada para un individuo particular, y dicha dosis variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente de que se trate, así como con la naturaleza y la extensión de los síntomas y  
10 las características farmacodinámicas del agente particular que haya de administrarse. Generalmente, se administrarán dosis pequeñas inicialmente, con un aumento gradual en la dosificación hasta que se determine el nivel óptimo. Se encontrará a menudo que cuando la composición se administra por vía oral, se requerirán mayores cantidades del  
15 ingrediente activo para producir el mismo nivel de actividad producido por una cantidad más pequeña administrada por vía parenteral.

20 Teniendo plenamente en cuenta los factores que anteceden, se considera que una dosis diaria de los compuestos de la presente invención en los seres humanos de aproximadamente 50 a 1500 mg, con un intervalo preferido de 50 a 500 mg, aliviará el dolor eficazmente. Estos valores son ilustrativos, y pueden existir, por supuesto, casos individuales en los que sean convenientes intervalos de dosificación mayores o menores.  
25

30 Los ejemplos que siguen se proporcionan exclusivamente a fines de ilustración y no deben considerarse como limitaciones de esta invención, siendo posibles muchas variaciones de la misma sin desviarse del espíritu

o alcance de aquélla.

### EJEMPLO I

Ester etílico del ácido 3-aminometilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico

A. 3-[3,4-Dimetoxi)anilino]-2-butenato de etilo

Se combinan 4-aminoveratrol (62,0 g), acetoacetato de etilo (63,0 g), benceno (375 ml), y ácido acético (2,1 ml) y se calientan a reflujo en un matraz equipado con un colector Dean-Stark para separar el agua hasta que la cromatografía de capa delgada indica que se ha completado la reacción. Se separa el disolvente a presión reducida para dar un aceite oscuro que cristaliza al dejarlo en reposo. La recristalización en hexano da 79,0 g de un polvo de color canela, p.f. 59-60°; una segunda recogida proporcionó 6,7 g, p.f. 54-56°. Se recristaliza una muestra en etanol/agua para dar una muestra analítica, p.f. 57-58°.

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.

B. 3-[3,4-Dimetoxi)anilino]-butanoato de etilo

Una mezcla de 30,0 g del producto del Ejemplo 1-A (p.f. 59-60°), y 2,0 g de óxido de platino en 250 ml de ácido acético se hidrogena en un aparato de sacudidas Paar a 3,52 kg/cm<sup>2</sup>; la reducción se completa en 1 hora. Se filtra la mezcla y se concentra a presión reducida para dar un aceite ámbar que se disuelve en clorofor- mo y se lava con solución de bicarbonato sódico y cloruro sódico saturado. La capa orgánica se seca sobre sulfato

1 magnésico y se concentra a presión reducida para dar 30,0  
g de un aceite ámbar que se utiliza en la etapa siguiente  
sin purificación adicional. Una muestra de aceite se con-  
vierte en la sal clorhidrato, p.f. 137,5-139°. Se analiza  
5 una muestra equivalente de la sal clorhidrato (p.f.  
138-139,5°).

Análisis: Calculado para  $C_{14}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ : C, 55,35; H, 7,30;  
N, 4,61

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

10 C. Acido 3-(3,4-dimetoxi)anilino 7-butanoico

Una muestra de 54 g del producto éster no  
purificado del Ejemplo 1-B se combina con 17,5 g de hidró-  
xido sódico, 550 ml de metanol y 130 ml de agua, y se ca-  
lienta a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción  
15 se enfría, se concentra a presión reducida, se diluye con  
agua, y se neutraliza con ácido clorhídrico 6N para dar una  
mezcla aceitosa que se extrae con cloroformo. Los extrac-  
tos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato magnésico  
anhidro y se concentran a presión reducida para dar 48 g de  
20 un producto aceitoso. Este material se utiliza en la eta-  
pa siguiente sin purificación adicional.

D. 6,7-Dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoleína

El ácido bruto del Ejemplo I-C (48 g) y  
500 g de ácido polifosfórico se calientan durante 1 hora  
25 en un baño de vapor con agitación energética, después de lo  
cual se vierten sobre 700 g de hielo y se extraen con clo-  
roformo. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato  
magnésico anhidro y se concentran a presión reducida para  
dar 26,4 g de un sólido amarillo, p.f. 145-48°. Una pe-  
30 queña muestra se sublima a 110° (0,05 mm) para dar un só-

1 lido amarillo pálido, p.f. 150-151<sup>o</sup>.

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.

5 E. 6,7-Dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-carboxilato de etilo.

Una muestra de 15 g del producto de quinolina del Ejemplo I-D, 95 g de carbonato potásico, y 225 ml de cloruro de metileno se agitan durante 1 hora, después de lo cual se añaden gota a gota 14,7 g de cloroformiato de etilo en 20 ml de cloruro de metileno, y se deja en agitación la suspensión durante 72 horas a la temperatura ambiente. Se añaden porciones adicionales de 7,3 g de cloroformiato de etilo al cabo de 24 y 48 horas, y se añaden 15 47 g de carbonato potásico al cabo de 48 horas. La mezcla de reacción se enfría rápidamente en agua y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se concentran a presión reducida para dar un aceite que se solidifica al dejarlo en reposo; la trituración con 20 acetato de etilo al 5% en hexano da 17 g de un sólido. p.f. 112-116<sup>o</sup>. Este sólido se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con mezcla 1:1 de acetato de etilo/hexano, y se recristaliza en mezcla 1:1 de acetato de etilo/hexano para dar 25 13,9 g de cristales blancos, p.f. 116,5-18<sup>o</sup>.

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.

30 F. Ester etílico del ácido 3-hidroxi-metilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-quinolin-carboxílico.

1 A etóxido de sodio recientemente prepara-  
do a partir de 4,8 g de hidruro de sodio y 6,0 ml de etanol  
se añaden 14,7 g de 6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-te-  
trahidroquinolin-1-carboxilato de etilo y 19,8 ml de for-  
5 miato de etilo en 150 ml de benceno a lo largo de un perío-  
do de 45 minutos. La mezcla de reacción, después de agitar-  
la a la temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte  
sobre 250 ml de agua de hielo. Se retiene la capa acuosa  
y se extrae la capa orgánica con hidróxido sódico acuoso  
10 1N. El extracto alcalino se reúne con la capa acuosa se-  
parada y se lava en contracorriente con benceno. La capa  
acuosa se añade luego a 250 ml de ácido clorhídrico 12N,  
lo que da como resultado la formación de un aceite amari-  
llo. La cristalización del aceite en hexano da 15,4 g del  
15 compuesto intermedio deseado, p.f. 98-101°C. La recrista-  
lización adicional en el mismo disolvente eleva el punto  
de fusión a 129-130°C.

Análisis: Calculado para  $C_{16}H_{19}O_6N$ : C, 59,8; H, 6,0; N, 4,4.

Encontrado: C, 59,7; H, 5,9; N, 4,3.

20 G. Ester etílico del ácido 3-aminometilen-6,7-dimetoxi-2-  
-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-quinolin-carboxílico.

Una mezcla de reacción que comprende  
58,5 g de éster etílico del ácido 3-hidroximetilen-6,7-  
-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-quinolin-car-  
25 boxílico y 58,5 g de acetato amónico en 730 ml de etanol se  
calienta a reflujo durante 10 minutos. La mezcla se en-  
fría a 40°C y se concentra para dar un sólido amarillo.  
El residuo se toma en 800 ml de cloroformo el cual se lava  
a continuación sucesivamente con agua (1 x 450 ml), hidró-  
30 xido sódico acuoso 1N (2 x 450 ml) y una solución de salmue

1 ra (1 x 450 ml). La capa de cloroformo se separa, se  
seca sobre sulfato magnésico y se concentra para dar un  
sólido amarillo, 87 g, p.f. 86-150°C. El producto bruto  
se purifica además por recristalización en acetato de  
5 etilo-hexano, 43,3 g, p.f. 160-161°C.

Análisis: Calculado para  $C_{16}H_{20}O_5N_2$ : C, 60,0; H, 6,3;  
N, 8,8.

Encontrado: C, 59,8; H, 6,2; N, 8,6.

#### EJEMPLO 2

10 Ester etílico del ácido 3-metilaminometilen-6,7-dimetoxi-  
-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico.

Una solución de 3,2 g de éster etílico del  
ácido 3-hidroximetilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-  
-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico y 2 g de metilamina en  
15 30 ml de benceno se deja en agitación a la temperatura am-  
biente durante la noche. La mezcla de reacción se concen-  
tra para dar una espuma que se cristaliza subsiguientemen-  
te dos veces en acetato de etilo-hexano, 1,95 g, p.f.  
154-156°C. Una pequeña muestra se recristaliza de nuevo  
20 en el mismo sistema disolvente para su análisis.

P. de f. 155-156°C.

Análisis: Calculado para  $C_{17}H_{22}O_5N_2$ : C, 61,1; H, 6,6;  
N, 8,4.

Encontrado: C, 61,2; H, 6,6; N, 8,3.

25

#### EJEMPLO 3

Ester etílico del ácido 3-isopropilaminometilen-6,7-di-  
metoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carbo-  
xílico.

Una solución de 3,2 g de éster etílico del  
30 ácido 3-hidroximetilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-

1 -tetrahidro-1-quinolin-carboxílico en 30 ml de benceno que  
contiene 650 mg de isopropilamina se deja en agitación a  
la temperatura ambiente durante 48 horas. La solución de  
reacción se concentra para dar 4 g de una espuma amarilla  
5 que no puede hacerse cristalizar.

Picos de absorción en ultravioleta:

$\lambda$  máx (m $\mu$ ) 258, 277 y 377.

#### EJEMPLO 4

10 Empleado el procedimiento de los Ejemplos  
1-E, 2 y 3 y partiendo del éster etílico del ácido 3-hidro  
ximetilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-  
-quinolin-carboxílico y de la amina apropiada, se sintetizan  
los compuestos siguientes:

15 éster etílico del ácido 3-etilaminometi  
len-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-qui  
nolin-carboxílico; éster etílico del ácido n-propilamino  
metilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-  
-quinolin-carboxílico; éster etílico del ácido n-butilamino  
20 metilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-  
-quinolin-carboxílico; éster etílico del ácido s-butilamino  
metilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-  
-quinolin-carboxílico; éster etílico del ácido t-butilami  
nometilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-  
25 -quinolin-carboxílico; éster etílico del ácido n-amilami  
nometilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-  
-quinolin-carboxílico; éster etílico del ácido s-amilamino  
metilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-qui  
nolin-carboxílico; y éster etílico del ácido t-amilanimo-  
30 metilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-

1 -quinolin-carboxílico.

EJEMPLO 5

5 Ester etílico del ácido 3-propargilaminometilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico

10 A 1,6 g de éster etílico del ácido 3-hidroximetilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico en 15 ml de benceno se añaden 275 mg de propargilamina, y la solución resultante se deja en agitación durante la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a vacío hasta aproximadamente 2 g y se disuelve luego en 50 ml de cloroformo. La solución resultante se lava con 50 ml de solución acuosa  
15 1N de hidróxido sódico y se seca subsiguientemente sobre sulfato magnésico. La separación del cloroformo utilizado como disolvente deja 1,9 g del producto deseado en forma de una espuma amarilla.

Picos de absorción en ultravioleta:

20  $\lambda$  máx (m $\mu$ ) 258, 278 y 374.

EJEMPLO 6

Ester etílico del ácido 3-fenilaminometilen-6,7-dimetoxi-2-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico

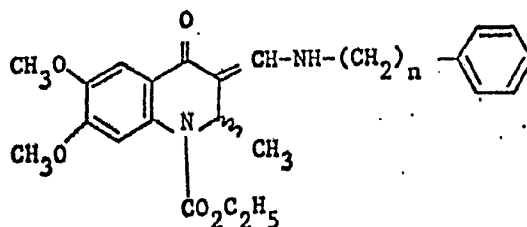
25 Partiendo de 3,2 g de éster etílico del ácido 3-hidroximetilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico y 1,0 g de anilina en 30 ml de benceno y empleando los procedimientos de reacción del Ejemplo 5 se obtienen 3,2 g del producto deseado en forma de un aceite amarillo.  
30

Picos de absorción en ultravioleta:

$\lambda$  máx (m $\mu$ ) 242, 363, 287 y 403.

### EJEMPLO 7

Se repite el procedimiento del Ejemplo 6 partiendo de la amina requerida y del éster etílico del ácido 3-hidroximetilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico, para proporcionar los compuestos siguientes:



n	p.f., °C	Análisis					
		Calculado			Encontrado		
		C	H	N	C	H	N
1	115-116	67,3	6,4	6,8	67,4	6,4	6,8
2	122-123	67,9	6,7	6,6	67,7	6,6	6,3
3	*						
4	+						

\* Aceite amarillo; picos de absorción en ultravioleta:  
 $\lambda$  máx (m $\mu$ ) 258, 277 y 376.

+ Aceite amarillo; picos de absorción en ultravioleta:  
máx (m) 256, 278 y 376.

### EJEMPLO 8

Se repite de nuevo el procedimiento del Ejemplo 6 empleando como reactivos de partida el éster etí-

1 lico del ácido 3-hidroximetilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-  
-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico y la amina  
apropiada, para proporcionar los compuestos siguientes:

5                   éster etílico del ácido 3-( $\alpha$ -naftilaminome  
tilen)-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-  
-quinolin-carboxílico; éster etílico del ácido 3-( $\beta$ -naftil  
amino-metilen)-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahi  
dro-1-quinolin-carboxílico; éster etílico del ácido 3-( $\alpha$ -  
-naftilmetilaminometilen)-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-  
10 -tetrahidro-1-quinolin-carboxílico; éster etílico del áci  
do 3-( $\beta$ -naftiletíl-aminometilen)-6,7-dimetoxi-2-metil-4-  
-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico; éster etí  
lico del ácido 3-( $\alpha$ -naftilpropilaminometilen)-6,7-dime  
toxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxí  
15 lico; y éster etílico del ácido 3-( $\beta$ -naftilbutilaminome  
tilen)-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-  
-quinolin-carboxílico.

#### EJEMPLO 9

20 Clorhidrato del éster etílico del ácido 3-dimetilaminoetil-  
aminometilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-  
-1-quinolin-carboxílico.

25 Una solución bencénica (30 ml) que contiene  
3,2 g de éster etílico del ácido 3-hidroximetilen-6,7-di  
metoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carbo  
xílico y 1,0 g de dimetilaminoetilamina se deja en agita  
ción a la temperatura ambiente durante 18 horas. La so  
lución de reacción se concentra a presión reducida para  
30 dar 4,0 g de un aceite amarillo. Una solución etérea de  
la base, por tratamiento con cloruro de hidrógeno, da la

1 sal clorhidrato en forma de un sólido higroscópico.

Picos de absorción en ultravioleta:  $\lambda$  máx  
(m $\mu$ ) 258, 278 y 374.

#### EJEMPLO 10

5 Clorhidrato del éster etílico del ácido 3-dimetilamino-  
propilaminometilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-te-  
trahidro-1-quinolin-carboxílico

De una manera similar al Ejemplo 9, 3,2 g de  
éster etílico del ácido 3-hidroximetilen-6,7-dimetoxi-2-  
10 -metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico y  
1,1 g de 3-dimetilaminopropilamina en 30 ml de benceno dan  
4,8 g de producto en forma de un aceite amarillo. El tra-  
tamiento de una solución en acetato de etilo de la base li-  
bre con una solución 1N de cloruro de hidrógeno en acetato  
15 de etilo proporciona la sal clorhidrato en forma de un só-  
lido hidrosκόpico.

Picos de absorción en ultravioleta:  $\lambda$  máx  
(m $\mu$ ) 258, 277 y 375.

#### EJEMPLO 11

20 Empleado 1,2 g de 4-dimetilaminobutilamina  
en sustitución de 1,1 g de 3-dimetilaminopropilamina en el  
Ejemplo 10, se obtienen como resultado del procedimiento  
3,6 g de clorhidrato del éster etílico del ácido 3-dimetil  
aminobutilamin-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-  
25 -1-quinolin-carboxílico.

Picos de absorción en ultravioleta:  $\lambda$  máx  
(m $\mu$ ) 258, 277 y 376.

La base libre (470 mg) generada por tratamien-  
to de una solución acuosa de la sal clorhidrato con solu-  
30 ción 1N de hidróxido sódico seguido por extracción con clo

1 roformo, se disuelve en 5 ml de etanol y se trata con 127 mg  
de ácido maleico. La suspensión resultante se calienta mo-  
deradamente durante un breve período de tiempo en un baño  
de vapor para conseguir la disolución, y se trata después  
5 con suficiente hexano para hacer que se enturbie la solu-  
ción. Se deja que cristalice el producto, obteniéndose  
490 mg de maleato del éster etílico del ácido 3-dimetil-  
aminobutilaminometilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-  
-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico, p.f. 155-160°C.

10 Análisis: Calculado para  $C_{26}H_{37}O_5N_3$ : C, 58,3; H, 7,0;  
N, 7,9.

Encontrado: C, 58,1; H, 6,9; N, 7,8.

#### EJEMPLO 12

15 A 1,54 g de éster etílico del ácido 3-hidroxi  
metilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-  
-quinolin-carboxílico en 15 ml de benceno se añaden 384  
mg de pirrolidina, y la solución amarilla resultante se  
deja en agitación a la temperatura ambiente durante 18 ho-  
20 ras. La mezcla de reacción se concentra a vacío para dar  
una espuma que se cristaliza varias veces en acetato de  
etilo-hexano para dar 1,1 g de éster etílico del ácido  
3-pirrolidinometilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-  
tetrahidro-1-quinolin-carboxílico, p.f. 155-156°C.

25 Análisis: Calculado para  $C_{20}H_{26}O_5N_2$ : C, 64,2; H, 7,0  
N, 7,5.

Encontrado: C, 64,2; H, 7,1; N, 7,4.

Empleando el mismo procedimiento, pero utilizan-  
do morfolina o piperidina en sustitución de la pirrolidina,  
30 se obtienen el éster etílico del ácido 3-morfolinometilen-

1 -6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-  
-carboxílico y el éster etílico del ácido 3-piperidinome-  
tilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-qui-  
nolin-carboxílico, respectivamente.

5 EJEMPLO 13

Ester etílico del ácido 3-fenoxietilaminometilen-6,7-dime-  
toxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxíli-  
co

10 Una solución de 1,6 g de éster etílico del  
ácido 3-hidroximetileno-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-  
-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico y 685 mg de fenoxietil-  
amina en 15 ml de benceno se deja en agitación durante una  
noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción  
se concentra para dar un aceite y se reparte entre 50 ml  
15 de cloroformo y 50 ml de hidróxido sódico acuoso 1N. Se  
separa la capa de cloroformo, se seca sobre sulfato magné-  
sico y se concentra para dar 1,9 g del producto deseado  
en forma de una espuma.

20 Picos de absorción en ultravioleta:  $\lambda$  máx  
(mp) 259, 277 y 326.

EJEMPLO 14

25 Ester etílico del ácido 3-metoxietilaminometilen-6,7-di-  
metoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carbo-  
xílico

30 Se repite el procedimiento del Ejemplo 13,  
partiendo de 3,21 g de éster etílico del ácido 3-hidroxime-  
tilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-qui-  
nolin-carboxílico y 890 mg de metoxietilamina en 30 ml de  
benceno, para dar 1,5 g del producto bruto en forma de un

1 aceite amarillo.

El aceite se somete a cromatografía en una  
columna de gel de sílice (50 g), eluyendo con una mezcla  
de etanol/benceno al 50%. Las fracciones 6 a 13 (de 12 a  
5 13 ml cada una) se reúnen y se concentran a sequedad para  
dar 1,0 g del producto puro en forma de un aceite amarillo.

#### EJEMPLO 15

Ester etílico del ácido 3-dimetilaminometilen-6,7-dimetoxi-  
10 -2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico

Se borbotea dimetilamina gaseosa a través de  
una solución de 3,2 g de éster etílico del ácido 3-hidro-  
ximetilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-  
15 -1-quinolin-carboxílico en 35 ml de benceno y 50 ml de  
tetrahidrofurano, y la mezcla de reacción se agita du-  
rante la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de  
reacción se concentra a vacío hasta sequedad, y el pro-  
ducto residual se somete a cromatografía en una columna  
de gel de sílice, utilizando acetato de etilo-benceno  
20 (1:1; vol/vol) como eluyente. Las fracciones 6 a 9  
se reúnen y se evaporan a sequedad para dar 600 mg del  
producto deseado. La recristalización en acetato de etilo-  
pentano (2x) y acetato de etilo-hexano dió 180 mg de  
producto puro, p.f. 130-131°C.

25 Análisis: Calculado para  $C_{18}H_{24}O_5N_2$ : C, 62,1; H, 6,9;  
N, 8,0.

Encontrado: C, 61,6; H, 6,9; N, 7,9.

#### EJEMPLO 16

30 Ester metílico del ácido 3-hidroximetilen-6,7-dimetoxi-2-

1 -metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-quinolin-carboxílico

A. 6,7-Dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-  
-1-carboxilato de metilo

5 Una mezcla de 1,2 g (5,45 milimoles) del pro-  
ducto de quinolina del Ejemplo 1-D, 792 mg (10,7 milimo-  
les) de piridina seca y 5,5 ml de cloruro de metileno se  
agita y se enfría en un baño de agua de hielo mientras  
que se añaden 758 mg (8,02 milimoles) de cloroformiato de  
10 metilo en 1 ml de cloruro de metileno, en un período de  
10 minutos a un ritmo tal que se mantenga una temperatura  
de 10-15°C. Se retira el baño de hielo y se deja la mez-  
cla de reacción en agitación a la temperatura ambiente du-  
rante 45 minutos, después de lo cual se vierte sobre 25 ml  
de solución saturada de bicarbonato sódico. Se separa la  
15 capa de cloruro de metileno y se lava con 25 ml de solu-  
ción saturada de bicarbonato sódico y solución saturada de  
cloruro sódico, después de lo cual se seca sobre sulfato  
magnésico, se filtra por gravedad y se evapora para dar  
un sólido amarillo. El sólido se tritura con 5 ml de éter  
20 anhidro, se filtra, y se lava con el mínimo de éter, se-  
cándose luego al aire para dar 1,1 g de un sólido amarillo,  
p.f. 156-158°C. Este material se disuelve en 10 ml de  
acetato de etilo caliente, se trata con 50 mg de Darco  
G60, se filtra y se cristaliza por adición de hexano para  
25 dar 727 mg de un sólido blanquecino, p.f. 159-160°C, des-  
pués de secado a vacío a 100°C (1 mm) durante 24 horas.

Análisis: Calculado para  $C_{14}H_{17}O_5N$ : C, 60,2; H, 6,1;  
N, 5,0

Encontrado: C, 60,3; H, 6,3; N, 5,3.

30 B. Ester metílico del ácido 3-hidroximetilen-6,7-dimetoxi-

1 -2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico

Se añade 6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-carboxilato de metilo (13,8 g) en 140 ml de benceno que contiene 19 ml de formiato de etilo, a etóxido de sodio recientemente preparado a partir de 4,8 g de hidruro de sodio y 6 ml de etanol, en un período de 45 minutos. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 4 horas, se vierte la mezcla de reacción sobre 250 ml de agua de hielo. Se retiene la capa acuosa y se lava la capa orgánica con hidróxido sódico acuoso 1N. Se combinan los lavados con los extractos acuosos y se lavan en contracorriente con benceno. La capa acuosa se acidifica luego con ácido clorhídrico 12N y se extrae con cloroformo. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío hasta sequedad. El residuo se emplea en reacciones subsiguientes sin purificación adicional.

EJEMPLO 17

20 Ester butílico del ácido 3-hidroximetilen-6,7-dimetoxi-  
-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico

A. 6,7-Dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-  
-1-carboxilato de butilo

25 A una mezcla enfriada de 1,15 g (5,17 milimoles) del producto de quinoleína del Ejemplo 1-D, 751 mg (10,15 milimoles) de piridina seca y 5,5 ml de cloruro de metileno, agitada en atmósfera de nitrógeno, se añaden gota a gota 1,03 g (7,60 milimoles) de cloroformiato de butilo en 1 ml de cloruro de metileno en el transcurso de 30 10 minutos a un ritmo tal que se mantenga una temperatura

1 de 10-15°C. Una vez que se ha completado la adición, se  
retira el baño, se agita la mezcla de reacción a la tem-  
peratura ambiente durante 45 minutos y se vierte sobre 25  
5 ml de solución saturada de bicarbonato sódico. Se recoge  
la fase orgánica y se lava con 25 ml de solución saturada  
de bicarbonato sódico y después con 50 ml de solución sa-  
turada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico,  
se filtra por gravedad y se evapora para dar un aceite  
10 viscoso de color ámbar. La destilación evaporativa a 110°C  
(0,05 mm) dió 1,4 g de un aceite muy viscoso de color ám-  
bar.

Análisis: Calculado para  $C_{17}H_{23}O_5N$ : C, 63,5; H, 7,2;  
N, 4,4

Encontrado: C, 63,7; H, 7,2; N, 4,1.

15 B. Ester butílico del ácido 3-hidroximetilen-6,7-dimetoxi-  
-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1--quinolin-carboxí-  
lico

A etóxido de sodio recientemente preparado a  
partir de 4,8 g de hidruro de sodio y 6,0 ml de etanol se  
20 añaden 16,0 g de 6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahi-  
dro-quinolin-1-carboxilato de butilo y 19,8 ml de formiato  
de etilo en 150 ml de benceno en un período de 30 minutos.  
La mezcla de reacción, después de agitarla a la temperatu-  
ra ambiente durante 4 horas, se vierte sobre 250 ml de  
25 agua de hielo. Se retiene la capa acuosa y se extrae la  
capa orgánica con hidróxido sódico acuoso 1N. El extracto  
alcalino se combina con la capa acuosa separada y se lava  
por retroceso con benceno. Se añade luego la capa acuosa  
a 250 ml de ácido clorhídrico 12N. El aceite amarillo re-  
30 sultante se extrae con cloroformo y la capa clorofórmica se

seca sobre sulfato magnésico. Se expulsa el disolvente a presión reducida y el producto residual se utiliza en las reacciones subsiguientes sin purificación adicional.

EJEMPLO 18

Ester bencílico del ácido 3-hidroximetilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico

A. 6,7-Dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-carboxilato de bencilo

A una solución de 10,0 g (45,3 milimoles) del producto de quinoleína del Ejemplo 1-D en 75 ml de piridina enfriada a 0°C, se añaden, en un período de 30 minutos, 55 ml de cloroformiato de bencilo. Al cabo de 20 minutos, la mezcla de reacción se calienta en un baño de vapor, durante cuyo tiempo la reacción se vuelve exotérmica. Se continúa el calentamiento a la temperatura del baño de vapor durante 30 minutos, y se deja que se enfríe la mezcla a la temperatura ambiente. Se añade la suspensión resultante a una mezcla de 550 ml de cloroformo/300 ml de agua. Se separa la capa clorofórmica, se lava sucesivamente con ácido clorhídrico al 10% (3 x 300 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (1 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml), y se seca sobre sulfato magnésico. La capa clorofórmica se concentra a sequedad, y el residuo se cristaliza en acetato de etilo-hexano, obteniéndose 14,0 g. La recrystalización en el mismo sistema disolvente dió 11,4 g del producto deseado, p.f. 127,5-129,5°C.

B. Ester bencílico del ácido 3-hidroximetilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico

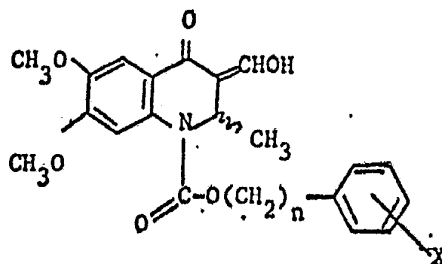
1 Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos  
 1-E, 16-B y 17-B, 9,5 g de 6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-  
 -1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-carboxilato de bencilo,  
 10,95 ml de formiato de etilo y etóxido de sodio prepa-  
 5 rado a partir de 2,57 g de hidruro de sodio y 3,23 ml  
 de etanol en 120 ml de benceno dieron como resultado del  
 tratamiento un aceite amarillo que, por cristalización,  
 proporcionó 6,0 g de producto bruto, p. f. 106-110°C. La  
 muestra analítica se recrystaliza varias veces en metanol,  
 10 p.f. 116-118°C.

Análisis: Calculado para  $C_{21}H_{21}O_6N$ : C, 65,8; H, 5,6;  
 N, 3,7.

Encontrado: C, 65,4; H, 5,6; N, 3,7.

#### EJEMPLO 19

15 Partiendo del cloroformiato de fenilo o  
 bencilo adecuadamente sustituido y 6,7-dimetoxi-2-metil-  
 -4-oxo-1,2,3,4-quinoleina y empleando el procedimiento del  
 Ejemplo 18-A y B, se sintetizan los siguientes ésteres fe-  
 nílicos y bencílicos del ácido 3-hidroximetilen-6,7-dime-  
 20 toxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxí-  
 lico:



## 1 Ejemplo 19 (continuación)

	<u>n</u>	<u>X</u>
	0	2-F
	0	4-F
5	0	3-Cl
	0	4-Cl
	0	2-CH <sub>3</sub>
	0	3-CH <sub>3</sub>
	0	4-CH <sub>3</sub>
10	0	3-OCH <sub>3</sub>
	0	4-OCH <sub>3</sub>
	0	3-CF <sub>3</sub>
	1	2-F
	1	3-F
15	1	4-F
	1	2-Cl
	1	4-Cl
	1	3-CH <sub>3</sub>
	1	4-CH <sub>3</sub>
20	1	2-OCH <sub>3</sub>
	1	4-OCH <sub>3</sub>
	1	2-CF <sub>3</sub>
	1	4-CH <sub>3</sub>

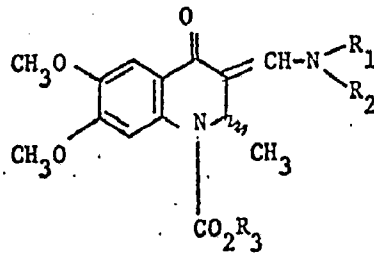
25

EJEMPLO 20

Se repite el procedimiento del Ejemplo 5, partiendo de la amina apropiada y del éster alcohólico del ácido 3-hidroximetilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico, para producir los compuestos siguientes:

30

## 1 Ejemplo 20 (continuación)



10

15

20

25

30

<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>
H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> -
H-	CH ≡ CCH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -
CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -
CH <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> -
CH <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -
CH <sub>3</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -
CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> -
CH <sub>3</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -
CH <sub>3</sub> -	α-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -
CH <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -
CH <sub>3</sub> -	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -
CH <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -
H-	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -
CH <sub>3</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -
H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -
H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -
CH <sub>3</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -
H-	H-	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -
H-	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -

(continúa)

## Ejemplo 20 (continuación)

	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>
	CH <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -
5	H-	β-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> CH <sub>2</sub> -	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -
	H-	H-	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -
	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -
		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -
	CH <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -
10	H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -
	H-	CH = CCH <sub>2</sub> -	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -
	H-	H-	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -
	H-	α-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> -	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -
	CH <sub>3</sub> -	CH ≡ CCH <sub>2</sub> -	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -
15	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -
	H-	H-	i-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -
	CH <sub>3</sub> -	H-	i-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -
	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	i-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -
		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	i-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -
20		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	i-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -

EJEMPLO 21

Ester bencílico del ácido 3-aminometilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico

25 Una mezcla de 5,0 g de éster bencílico del ácido 3-hidroximetilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico y 5,0 g de acetato amónico en 200 ml de etanol se calienta a reflujo durante 35 minutos. La mezcla de reacción se concentra a sequedad y el residuo se toma en 200 ml de cloroformo. La solución clo-

30

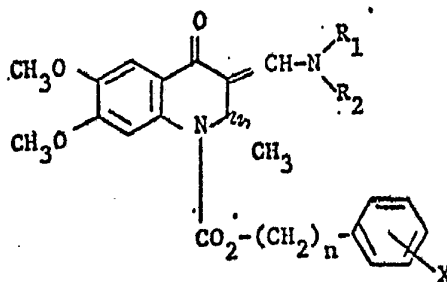
1 rofórmica se lava luego sucesivamente con agua (1 x 100 ml),  
 hidróxido sódico acuoso 1N (2 x 100 ml) y salmuera (1 x 100  
 ml), se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a se-  
 5 quedad. El aceite residual se cristaliza en acetato de  
 etilo, 3,34 g, p.f. 143-149,5°C, y 1,3 g recristalizados  
 en el mismo disolvente dan 660 mg, p.f. 144-146,5°C.

Análisis: Calculado para  $C_{21}H_{22}O_5N_2$ : C, 66,0; H, 5,8;  
 N, 7,3

Encontrado: C, 65,9; H, 5,9;  
 N, 7,3.

### EJEMPLO 22

Partiendo del éster fenílico o bencílico  
 apropiado del ácido 3-hidroximetilen-,6,7-dimetoxi-2-me-  
 15 til-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico del  
 Ejemplo 19 y de la amina requerida, se preparan los pro-  
 ductos siguientes:



25

<u>n</u>	<u>X</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>
0	2-F-	H-	CH <sub>3</sub> -
0	2-F-	CH <sub>3</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -
0	4-Cl-	H-	H-

30 (continúa)

Tabla 22 (continuación)

	<u>n</u>	<u>X</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>
	0	4-Cl-	H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -
5	0	2-CH <sub>3</sub> -	H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -
	0	2-CH <sub>3</sub> -	H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
	0	4-CH <sub>3</sub> -	H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
	0	4-CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
	0	4-CH <sub>3</sub> O-	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
10	0	4-CH <sub>3</sub> O-	H-	H-
	0	3-CH <sub>3</sub> O-	H-	H-
	0	3-CH <sub>3</sub> O-	H-	α-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> CH <sub>2</sub> -
	0	4-F-	H-	CH ≡ CCH <sub>2</sub> -
	0	4-F-	CH <sub>3</sub> -	CH ≡ CCH <sub>2</sub> -
15	0	3-Cl-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -
	0	4-F-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
	0	3-CF <sub>3</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
	1	2-F-	H-	H-
	1	2-F-	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
20	1	3-F-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -
	1	3-F-	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
	1	4-F-	H-	H-
	1	4-F-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
	1	2-Cl-	CH <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
25	1	4-Cl-	CH <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
	1	3-CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -
	1	3-CH <sub>3</sub> -	H-	β-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> CH <sub>2</sub> -
	1	4-CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -
	1	2-CH <sub>3</sub> O-	CH <sub>3</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
30				(continúa)

Tabla 22 (continuación)

<u>n</u>	<u>X</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>
1	4-CH <sub>3</sub> O	H-	CH ≡ CCH <sub>2</sub> -
1	4-CH <sub>3</sub> O-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
1	2-CF <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
1	4-CF <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -

Ejemplo 23

Ester etílico del ácido d(+)-3-aminometilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico

A. Ester etílico del ácido(+) y l(-) 3-[N-(1-{1-naftil}-etil)aminometilen]-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico

Una mezcla de 6,4 g de éster etílico del ácido 3-hidroximetilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico racémico del Ejemplo 1-F y 3,2 g de d-l-(1-naftil)etilamina en 60 ml de benceno se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se separa el disolvente por evaporación a vacío, y se redissuelve el residuo en 250 ml de cloroformo. La solución cloroformica se lava con 150 ml de hidróxido sódico 1N, y después de ello la fase orgánica seca se concentra a sequedad bajo vacío. Esto proporciona 9,3 g de éster etílico del ácido 3-[N-(1-[1-naftil etil)aminometilen]-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico como una mezcla de dos diastereómeros,  $[\alpha]_D^{25} = -364,17^\circ$  (solución al 1% en CHCl<sub>3</sub>).

Una parte alícuota de 2,0 g de la mezcla de diastereoisómeros arriba indicada se disuelve en 30 ml de

1 cloroformo, y se añaden a la solución resultante 20 g de  
gel de sílice de calidad cromatográfica. El cloroformo  
se separa luego por evaporación a vacío, y el residuo se  
5 dispone en el extremo superior de una columna cromatográ-  
fica que se ha preparado introduciendo 760 g de gel de sí-  
lice en un tubo de nylon de 125 cm x 4 cm. La columna se  
eluye con 1280 ml de benceno:acetonitrilo 15:1, y luego  
se deja vaciar hasta quedar seca. Se corta la columna en  
10 pequeños trozos de aproximadamente 2,5 cm de longitud, y  
cada trozo se tritura con acetato de etilo. Se separa el  
gel de sílice por filtración, y se expulsa el acetato de  
etilo por evaporación a vacío, obteniéndose 15 fracciones  
de la columna.

15 Se reúnen las fracciones 1-5, dando 290 mg del  
diastereoisómero más polar de la mezcla de diastereoisó-  
meros arriba indicada. El diastereoisómero tiene  $[\alpha]_D^{25} =$   
-247,1° (al 1% en CHCl<sub>3</sub>).

20 Se reúnen las fracciones 14 y 15, dando 250 mg  
del diastereoisómero menos polar de la mezcla de diastereo-  
isómeros arriba indicada. Dicho diastereoisómero tiene  
 $[\alpha]_D^{25} = -407,2°$  (al 1% en CHCl<sub>3</sub>).

Las fracciones 6-13 se someten de nuevo a cromatografía, a fin de proporcionar cantidades adicionales de cada uno de los diastereoisómeros puros.

25 B. Ester etílico del ácido d(+)-3-aminometilen-6,7-dime-  
toxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-car-  
boxílico

30 A una solución de 2,06 g del diastereómero más  
polar, preparado por reacción del éster etílico del ácido  
3-hidroximetilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetra

1 hidro-1-quinolin-carboxílico con d-1-(1-naftil)etilamina  
(Ejemplo 23-A), en 40 ml de etanol, se añaden 50 g de  
acetato amónico, y la mezcla de reacción se calienta a  
reflujo. Después de 20 minutos de reflujo y después de  
5 45 minutos de reflujo, se añaden cantidades adicionales  
de 25 g de acetato amónico. La mezcla de reacción se ca-  
lienta a reflujo durante un total de 6 horas, y luego se  
enfria a 25°C y se vierte en 1000 ml de acetato de etilo.  
La solución en acetato de etilo se lava sucesivamente con  
10 agua y bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico  
(MgSO<sub>4</sub>), y se concentra a vacío para dar 1,55 g de produc-  
to bruto en forma de un aceite viscoso. El producto bruto  
se purifica por cromatografía en columna utilizando gel de  
sílice como adsorbente y mezcla benceno-acetato de etilo  
15 6:4 como eluyente, seguida por recristalización en cloro-  
formo-hexano, dando 440 mg de un material de p.f. 70-120°C.  
Una recristalización ulterior dió 290 mg, p.f. 92-95°C,  
 $[\alpha]_D^{25} = +97,62$  (al 0,25% en CHCl<sub>3</sub>).

20 Análisis: Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 60,0; H, 6,3;  
N, 8,8

Encontrado: C, 60,1; H, 6,5; N, 8,3.

Por recristalización de las aguas madres se ob-  
tienen 500 mg más de producto, p.f. 88-90°C, dando un ren-  
dimiento total de 790 mg (56%).

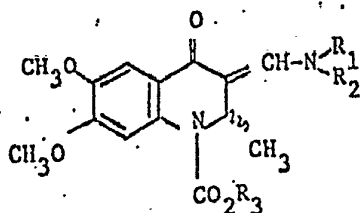
#### 25 EJEMPLO 24

Los analgésicos de 3-aminometileno de la pre-  
sente invención se evalúan por el Ensayo de Vacilación-Sal-  
to antes mencionado, el cual es una modificación del pro-  
cedimiento de vacilación-salto de Evans, Psychopharmacolo-  
30 gia, 2, 318(1961), y comprende la medición de los "umbra-

1 les de dolor". El procedimiento implica la introducción de  
ratas Sprague-Dawley con un peso de 210-270 g en una cáma-  
ra y la exposición de las mismas a una serie de choques  
de 1 segundo en las patas, con intensidad creciente de 0,1,  
5 0,2, 0,3, 0,4, 0,6, 0,8, 1,2, etc (en miliamperios). Los  
choques se producen a intervalos de 30 segundos, al cabo  
de 0,5, 2,0 y 4,0 horas después de la administración i.p.  
de la droga con una dosis de 56 mg/kg, y el comportamiento  
del animal se evalúa en el momento en que los animales sal-  
10 tan.

Se obtienen los resultados siguientes cuando el  
comportamiento de las formas d l ó d de los compuestos in-  
dicados se determina de acuerdo con el Ensayo de Vacilación-  
Salto:

15



20

25

30



1

5

- REIVINDICACIONES -

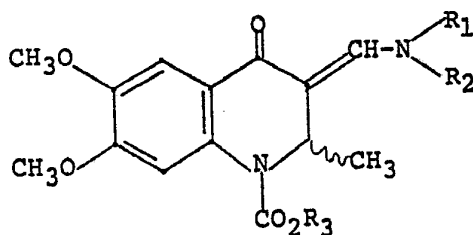
10

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 la preparación de un compuesto racémico de un derivado de un ácido carboxílico de la fórmula

20

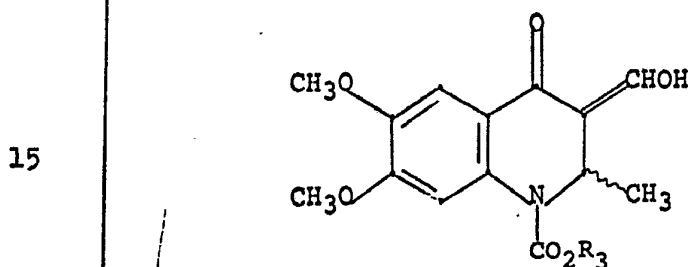


25

o sus enantiómeros resueltos, donde R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo; R<sub>2</sub> es hidrógeno, alcoholo que tiene de uno a cinco átomos de carbono, propargilo, fenilo, naftilo, fenilalcoholo en el que dicho alcoholeno tiene de uno a cuatro átomos de carbono, naftilalcoholeno en el que dicho alcoholeno tiene de uno a cuatro átomos de carbono, dimetilaminoalcoholeno en el que dicho alcoholeno tiene de dos a cuatro

30

átomos de carbono ó 2-etilo monosustituido en el que dicho  
 sustituyente es metoxi o fenoxi, o bien  $R_1$  y  $R_2$  considera-  
 dos junto con el nitrógeno al que están unidos forman un  
 anillo de piperidino, pirrolidino o morfolino;  $R_3$  es alco-  
 5 hilo que tiene de uno a cinco átomos de carbono, fenilo,  
 bencilo o bencilo monosustituido o fenilo monosustituido  
 en los que dicho sustituyente es fluoro, cloro, metilo,  
 metoxi o trifluorometilo; y las sales de adición de ácido  
 farmacéuticamente aceptables de los mismos en las que  $R_2$   
 10 es dicho dimetilaminoalcohileno; que comprende hacer reac-  
 cionar un compuesto de la fórmula:



donde  $R_3$  es como se ha definido arriba; con una amina de  
 20 la fórmula  $HNR_1R_2$ , en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han defi-  
 nido arriba, o bien con una amina de la fórmula  $NHQR_4$ , la  
 cual tiene un centro asimétrico resuelto en el grupo Q, y  
 en la cual  $R_4$  es un grupo que no dará lugar a reacciones  
 secundarias indeseables, y separar después los diastereo-  
 25 sómeros resultantes, y realizar posteriormente un cambio  
 de amina para producir un enantiómero resuelto de la Fór-  
 mula 7.

30 2ª.- Un procedimiento para la preparación de  
 un compuesto racémico de un derivado de un ácido carboxí-  
 lico.

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

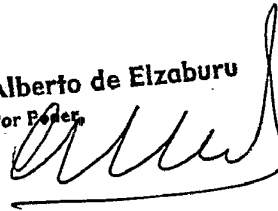
Esta Memoria consta de cuarenta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 37.OCT.1977

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder,



10

15

20

25

30