



19 ES	11 NUMERO 458.812	10 A1
	21 FECHA DE PRESENTACION 14.5.77	

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
687.332	17.5.76	EE.UU.
753.619	22.12.76	"
777.928	15.3.77	"

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

54 TITULO DE LA INVENCION  
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 9-HIDROXIHEXAHIDROBEN  
ZO/c/QUINOLEINAS"

71 SOLICITANTE (ES)  
PFIZER INC.

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

72 INVENTOR (ES)  
Michael Ross Johnson

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE  
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.- 65.830)

Concedido el Registro de acuerdo  
con los datos que figuran en la pre-  
sente descripción y según el con-  
tenido de la memoria adjunta.  
20 JUL 1978

BAD ORIGINAL

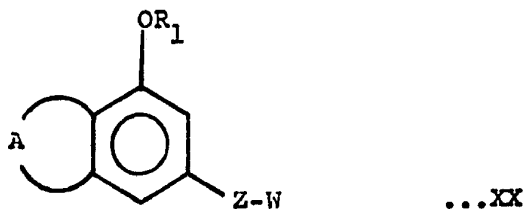
P. 65830

CASO 5745A/B

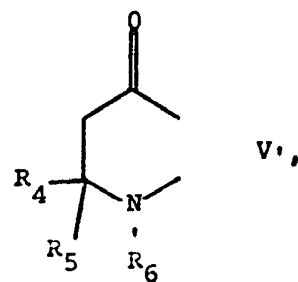
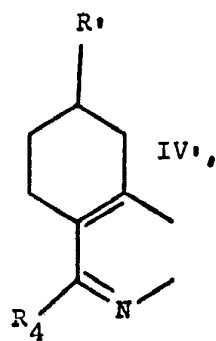
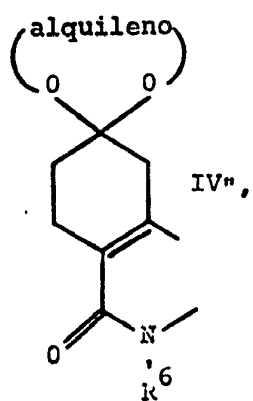
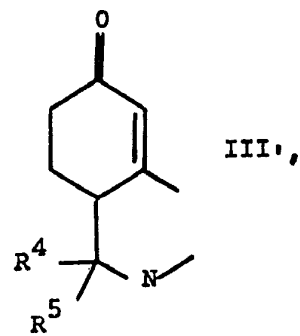
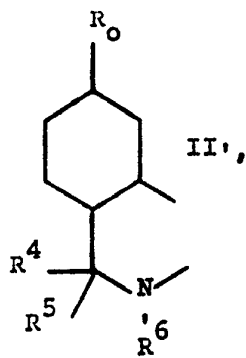
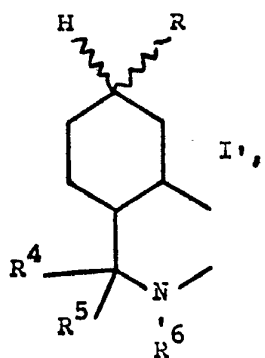
\*\*\*\*\*

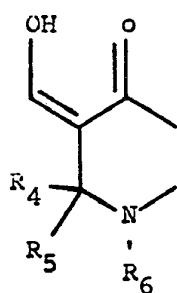
Esta invención se relaciona con ciertas benzo-  
[c]quinolinas novedosas y, más particularmente, con 1,9-di-  
hidroxi-octahidrobenzo[c]quinolinas, 1-hidroxi-hexahidrobenzo-  
[c]quinolin-9(8H)-onas y 1-hidroxi-tetrahidrobenzo[c]quino-  
linas y derivados de las mismas útiles como agentes CNS, es-  
pecialmente como analgésicos y tranquilizantes, como hipoten-  
sivos en los mamíferos, incluyendo el hombre, como agentes  
para el tratamiento de glaucoma y como diuréticos; y con in-  
termediarios para los mismos, y con procedimientos para la  
preparación de los compuestos antes mencionados.

Incluidos dentro de dichos compuestos activos e  
intermediarios se encuentran los compuestos que tienen la fó-  
mula:

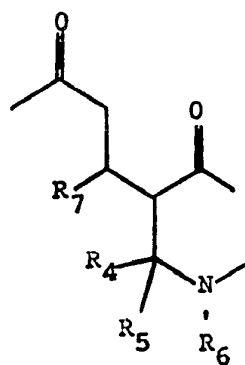


en donde A se selecciona del grupo que consiste de:





VI, y



VII,

y los cetales y tiocetales de los compuestos en donde A es III; en donde la porción de cetal tiene de dos a cuatro átomos de carbono, y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos en donde A es I, ó II, en donde -0-alkileno-0- es alquilendioxi que tiene de dos a cuatro átomos de carbono, y en donde R, R<sub>0</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, Z y W son como se define anteriormente. Algunos de los compuestos anteriores también pueden ser representados como se muestra en las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII que se dan posteriormente.

Una nomenclatura alternativa aceptable para los compuestos de las Fórmulas I a IV descritos en la presente, se basa en la sustitución de la raíz "Benzo[c]quinolina" con "fenantridina". De esta manera, la d,l-trans-5,6,6abeta,7,8,-9,10,10aalfa-octahidro-1-acetoxi-9beta-hidroxi-6beta-metil-3(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolina se convierte en la d,l-trans-5,6,6abeta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1-acetoxi-9beta-

hidroxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)fenantridina.

A pesar de la disponibilidad común de un número de agentes analgésicos, continúa la investigación para nuevos y mejorados agentes, señalando de esta manera la ausencia de un agente útil para el control de niveles amplios de dolor y acompañados por un mínimo de efectos secundarios. El agente más comúnmente empleado, la aspirina, no tiene valor práctico para el control de dolor severo y se sabe que exhibe varios efectos secundarios indeseables. Otros agentes analgésicos más potentes tales como el d-propoxifeno, la codeína y la morfina, poseen riesgo de adicción. Por lo tanto, es evidente la necesidad de agentes analgésicos mejorados y potentes.

Las propiedades analgésicas del 9-nor-9beta-hidroxi-hexahidrocanabinol y otras estructuras de canabinol, tales como delta<sup>8</sup>-tetrahydrocanabinol (delta<sup>8</sup>-THC) y su metabolito primario, el 11-hidroxi-delta<sup>8</sup>-THC, han sido reportadas por Wilson y May, Absts. Papers, Am. Chem. Soc., 168 Meet., MEDI 11 (1974), J. Med. Chem. 17, 475-476 (1974), y J. Med. Chem., 18, 700-703 (1975).

Las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3.507,885 y 3.636,058, concedidas el 21 de abril de 1970 y el 18 de enero de 1972, respectivamente, describen varios 1-hidroxi-3-alkil-6H-dibenzo[b,d]piranos que tienen sustituyentes en la posición 9 tales como: oxo, hidrocarbilo e hidroxi o cloro, hidrocarbilenos, e intermediarios para los mismos.

La Patente de los Estados Unidos No. 3.649,650, concedida el 14 de marzo de 1972, describe una serie de derivados de tetrahidro-6,6,9-trialquil-6H-dibenzo[b,d]pirano que tienen en la posición 1 un grupo omega-dialquilaminoalcoxi activos como agentes psicoterapéuticos.

La Especificación Alemana No. 2.451,934, publicada el 7 de mayo de 1975, describe los 1,9-dihidroxihexahidro-dibenzo[b,d]piranos y ciertos derivados de 1-acilo de los mismos que tienen en la posición 3 un grupo alquilo o alquileno, como agentes hipotensivos, psicotrópicos, sedantes y analgésicos. Las hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-onas precursoras utilizadas en su preparación, y que se reportan como teniendo la misma utilidad que los compuestos 9-hidroxi correspondientes, se describen en la Especificación Alemana No. 2.451,932, publicada el 7 de mayo de 1975.

La Patente de los Estados Unidos No. 3.856,821, concedida el 24 de diciembre de 1974, describe una serie de dibenzo[b,d]piranos 3-alcoxi sustituidos que tienen actividad anti-artrítica, antiinflamatoria y sobre el sistema nervioso central.

Lergel y colaboradores, J. Chem. Soc., 286-287 (1943) investigaron la sustitución del grupo pentilo en la posición 3 del 7,8,9,10-tetrahidro-3-pentil-6,6,9-trimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-1-ol por alcoxi (butoxi, pentiloxi, hexiloxi y octiloxi) y encontraron que conducía a la inactividad bioló-

gica. El derivado de hexiloxi fue reportado como exhibiendo actividad de haxix débil a de 10 a 20 mg./ka. Los éteres restantes no mostraron actividad en dosis de hasta 20 mg./kg.

En un estudio más reciente, Loev y colaboradores, J. Med. Chem., 16, 1200-1206 (1973) reportan una comparación de los 7,8,9,10-tetrahidro-3-sustituido-6,6,9-trimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-1-oles en donde el 3-sustituyente es  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}_5\text{H}_{11}$ ;  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_5\text{H}_{11}$ ; o  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_5\text{H}_{11}$ . El compuesto que contiene una cadena lateral de éter era 50% menos activo en la actividad del sistema nervioso central que el compuesto correspondiente en donde la cadena lateral de alquilo está unida directamente al anillo aromático, en lugar de a través de la intervención de un átomo de oxígeno; y 5 veces tan activo como el compuesto en donde el oxígeno se reemplaza por metileno.

Hoops y colaboradores, J. Org. Chem., 33, 2995-2996 (1968) describen la preparación del análogo 5-aza de delta 6a(10a)-tetrahydrocannabinol que se menciona en la presente como 7,8,9,10-tetrahidro-1-hidroxi-5,6,6,9-tetrametil-3-n-pentilfenantridina, pero no reportan utilidad para el compuesto. Beil, en "Psychomimetic Drugs", editado por Efron, Raven Press, New York, 1970, página 336, reporta que el compuesto era "completamente inerte en la farmacología animal".

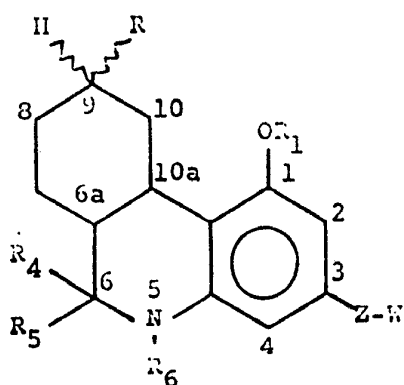
Hardman y colaboradores, Proc. West. Pharmacol. Soc., 14, 14-20 (1971) reportan cierta actividad farmacológica para la 7,8,9,10-tetrahidro-1-hidroxi-6,6,9-trimetil-3-n-pentil-fenantridina, un 5-aza delta<sup>6a(10)a</sup>-tetrahidrocanabinol.

Mechoulam y Edery en "Marijuana", editado por Mechoulam, Academic Press, New York, 1973, página 127, observan que los principales cambios estructurales en la molécula de tetrahidrocanabinol parecen dar por resultado reducciones excesivas en la actividad analgésica.

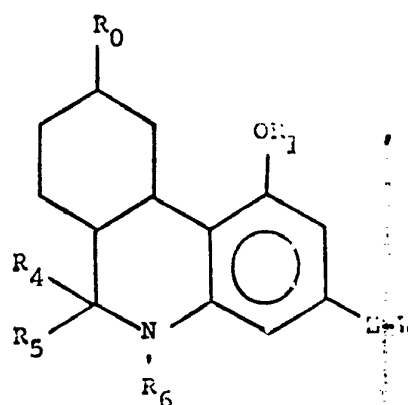
Paton, en Annual Review of Pharmacology, 15, 192 (1975) presenta generalizaciones en las relaciones de estructura-acción entre los canabioides. La presencia del grupo gem-dimetilo en el anillo de pirano es crítica para la actividad del canabioide y la sustitución de N por O en el anillo de pirano remueve la actividad.

Se ha encontrado que ciertas benzo[c]quinolinas; a saber, las 1,9-dihidroxi-octahidro-6H-benzo[c]quinolinas (I), las 1-hidroxi-hexahidro-6H-benzo[c]quinolin-9(8H)-onas (II) y las 1-hidroxi-tetrahydroquinolinas (IV) son efectivas como agentes CNS, especialmente como analgésicos y tranquilizadores, como hipotensivos, que no son narcóticos y están exentos de riesgo de adicción, como agentes para el tratamiento de glaucoma y como diuréticos. También incluidos en esta invención están varios derivados de dichos compues-

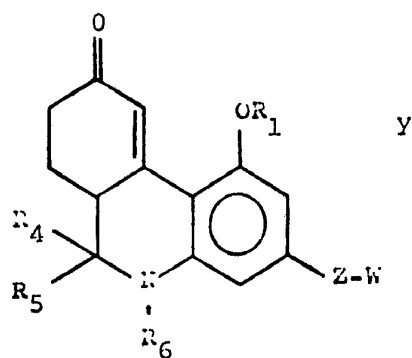
tos que son útiles como formas de dosificación e intermedios para los mismos. Los compuestos antes mencionados y sus derivados tienen las fórmulas I, II y IV. Los compuestos de las fórmulas III y IV son precursores para los compuestos de las fórmulas II y I.



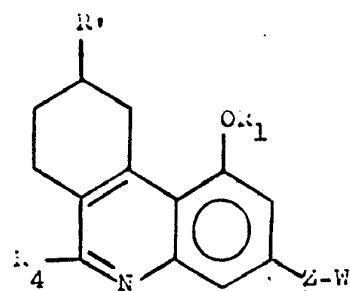
(I)



(II)



(III)



(IV)

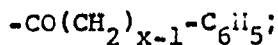
en donde R se selecciona del grupo que consiste de hidroxilo, alcanoiloxi que tiene de uno a cinco átomos de carbono e hidroximetilo;

$R_1$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, bencilo, benzoilo, alcanoil que tiene de uno a cinco átomos de carbono y  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}_2\text{R}_3$  en donde p es 0 o un entero de 1 a 4; cada una de  $R_2$  y  $R_3$  cuando se toman individualmente se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de uno a cuatro átomos de carbono;  $R_2$  y  $R_3$  cuando se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste de piridino, pirrolo, pirrolidino, morfolino y N-alquilpiperazino que tiene de uno a cuatro átomos de carbono en el grupo alquilo;

$R_4$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y  $-(\text{CH}_2)_z-\text{C}_6\text{H}_5$  en donde z es un entero de 1 a 4;

$R_5$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo y etilo;

$R_6$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno,  $-(\text{CH}_2)_y$ -carbaloxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono en el grupo alcoxi y y es 0 o un entero de 1 a 4; carbobenciloxi, formilo, alcanoil que tiene de dos a cinco átomos de carbono, alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono;  $-(\text{CH}_2)_x-\text{C}_6\text{H}_5$  en donde x es un entero de 1 a 4; y



$R_0$  se selecciona del grupo que consiste de oxo, metileno y alquilendioxi que tiene de dos a cuatro átomos de carbono;

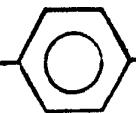
$R_1$  se selecciona del grupo que consiste de R y  $R_0$ ;

Z se selecciona del grupo que consiste de

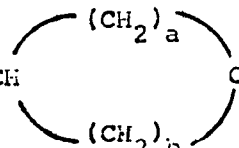
(a) alquileo que tiene de uno a nueve átomos de carbono;

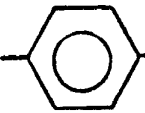
(b)  $-(\text{alk}_1)_m-\text{X}-(\text{alk}_2)_n-$  en donde cada de  $(\text{alk}_1)$  y  $(\text{alk}_2)$  es alquileo que tiene de uno a nueve átomos de carbono, con la condición de que la suma de átomos de carbono en  $(\text{alk}_1)$  más  $(\text{alk}_2)$  no sea mayor de nueve, cada una de m y n es 0 ó 1; X se selecciona del grupo que consiste de O, S, SO y  $\text{SO}_2$ ; y

W se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno,

no, metilo, piridilo, piperidilo,   $W_1$  en donde  $W_1$  se

selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, flúor y cloro;

y  en donde  $W_2$  se selecciona del grupo

que consiste de hidrógeno y   $W_1$ ; a es un entero de

1 a 5 y b es 0 o un entero de 1 a 5; con la condición de que

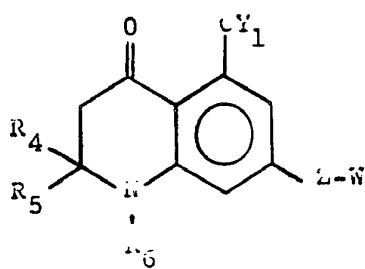
la suma de a y b no sea mayor de 5; y los cetales de los compuestos de las fórmulas II, III y IV en donde la porción de cetal tiene de dos a cuatro átomos de carbono.

También incluidas en esta invención están las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas I y II. Representativas de dichas sales son las sales de ácido mineral tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato, fosfato; sales de ácido orgánico tales como citrato, acetato, sulfosalicilato, tartrato, glicolato, malonato, maleato, fumarato, malato, 2-hidroxi-3-naftoato, pamoato, salicilato, estearato, ftalato, succinato, gluconato, mandelato, lactato y metansulfonato.

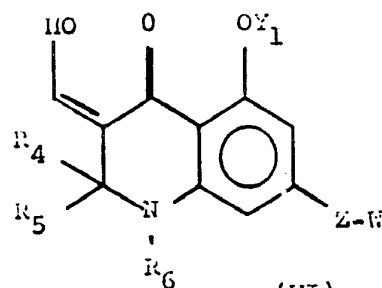
Los compuestos que tienen las fórmulas I, II y III anteriores contienen centros asimétricos en las posiciones 6a y/o 10a. Pueden existir centros asimétricos adicionales en el sustituyente (-Z-W) de la posición 3 y en las posiciones 5, 6 y 9. Los diastereómeros con la configuración 9beta generalmente son favorecidos sobre los 9alfa-isómeros debido a su mayor actividad biológica (cuantitativamente). Por la misma razón, generalmente son favorecidos los trans(6a,10a)-diastereómeros de los compuestos de la fórmula I sobre los cis(6a,10a)diastereómeros. Con respecto a los compuestos de la fórmula II, cuando una de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es diferente de hidrógeno, se prefieren los cis-diastereómeros debido a su mayor actividad biológica. Con respecto a los compuestos de la fór-

mula IV, existen centros asimétricos en los sustituyentes en la posición 9 y en la posición 3. Entre los enantiómeros de un compuesto determinado, generalmente será favorecido uno sobre el otro y el racemato debido a su mayor actividad. El enantiómero favorecido es determinado por medio de los procedimientos que se describen en la presente. Por ejemplo, el l-enantiómero de 5,6,6beta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1-acetoxi-9beta-hidroxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)-benzo[c]quinolina es favorecido sobre el d-enantiómero y el racemato debido a su mayor actividad analgésica. Por conveniencia, las fórmulas anteriores representan los compuestos racémicos. Sin embargo, las fórmulas anteriores son consideradas como genéricas y abarcando las modificaciones racémicas de los compuestos de esta invención, las mezclas diastereoméricas, los enantiómeros y diastereómeros puros de los mismos. La utilidad de las mezclas racémicas, las mezclas diastereoméricas así como los enantiómeros y diastereómeros puros es determinada por las evaluaciones biológicas que se describen posteriormente.

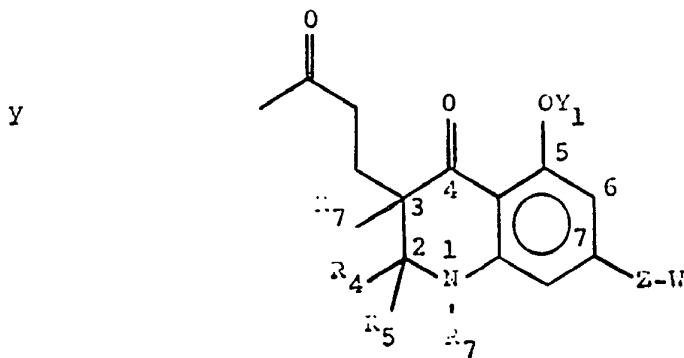
Adicionalmente, están incluidos también en esta invención varios intermediarios útiles en la preparación de los compuestos de las fórmulas I, II, III y IV. Los intermediarios tienen las fórmulas



(V)



(VI)



(VII)

en donde  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y Z-W son como se define en lo que antecede;

$R_7$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y formilo y

$OY_1$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y grupos protectores de hidroxilo, particularmente metilo, etilo o bencilo.

Pueden existir centros asimétricos en los intermedios V, VI y VII en la posición 2 y en el sustituyente de la posición 7 (-Z-W) y, desde luego, en otras posiciones,

por ejemplo en el sustituyente de la posición 1. Las posiciones 2 y 7 en las fórmulas V-VII corresponden a las posiciones 6 y 3, respectivamente, de los compuestos que tienen las fórmulas I, II, III y IV.

Favorecidos, debido a su mayor actividad biológica con relación a aquella de otros compuestos descritos en la presente, son los compuestos de las fórmulas I y II en donde  $R_1$  y  $R_0$  son como se define anteriormente;

$R_1$  es hidrógeno o alcanoilo;

$R_5$  es hidrógeno, metilo o etilo;

y cada una de  $R_4$  y  $R_6$  es hidrógeno o alquilo;

$m$  y  $n$  tienen los valores que se muestran a continuación:

$Z$	$m$	$n$	$W$
alquileno que tiene de 5 a 9 átomos de carbono	-	-	H ó $CH_3$
alquileno que tiene de 2 a 5 átomos de carbono	-	-	$C_{6-5}$ , 4- $FC_6H_4$ , 4- $ClC_6H_4$ , 4-piridilo
$-(alk_1)_m-O-(alk_2)_n-$	1 0 1	1 1 0	{ $C_{6-5}$ , 4- $FC_6H_4$ , 4- $ClC_6H_4$ , 4-piridilo
$-(alk_1)_m-O-(alk_2)_n-$	1 0 1	1 1 0	{ H ó $CH_3$ H ó $CH_3$ H ó $CH_3$

Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos compuestos favorecidos que se describen anteriormente en donde R representa hidroxilo y que tienen la configuración trans. Los compuestos preferidos de la fórmula II son aquellos en donde  $R_0$  es oxo.

Especialmente preferidos son aquellos compuestos preferidos de las fórmulas I y II en donde:

$R$  es hidroxilo (fórmula I solamente);

$R_1$  es hidrógeno o acetilo;

$R_2$  es hidrógeno;

$R_4$  es metilo o propilo;

$R_6$  es hidrógeno, metilo o etilo;

cuando L es alquileo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, M es fenilo o 4-piridilo;

cuando Z es  $-(alk_1)_m-O-(alk_2)_n-$  en donde m es 0 y n es 1,  $(alk_2)_n$  es alquileo que tiene de cuatro a nueve átomos de carbono, W es hidrógeno o fenilo; y

cuando U es alquileo que tiene de cinco a nueve átomos de carbono, V es hidrógeno.

Adicionalmente, las clases favorecidas y preferidas de las fórmulas III, IV, V, VI y VII son aquellos compuestos que tienen tales fórmulas que sirven como intermediarios para los compuestos favorecidos y preferidos de las fórmulas I y II.

Los compuestos de las fórmulas I y II en donde  $R_6$

es diferente de hidrógeno, alquilo y  $-(CH_2)_x-C_6H_5$  también sirven como intermediarios para los compuestos de las fórmulas I y II en donde  $R_6$  es hidrógeno, alquilo o  $-(CH_2)_x-C_6H_5$ .

Los compuestos de esta invención de la fórmula V se preparan a partir de anilinas apropiadamente sustituidas, por ejemplo, a partir de 3-hidroxi-5-(Z-W-sustituido)-anilinas (VIII) o derivados de las mismas en donde el grupo 3-hidroxi está protegido por un grupo ( $Y_1$ ) que se pueda remover fácilmente para regenerar el grupo hidroxilo. Los grupos protectores adecuados son aquellos que no interfieren con las reacciones subsecuentes de dichas anilinas 3-(hidroxilo protegido)-5-sustituidas y que pueden removerse bajo condiciones que no ocasionan reacciones indeseables en otros sitios de dicho compuesto o de los productos que se producen a partir del mismo. Los grupos protectores ( $Y_1$ ) representativos son metilo, etilo, bencilo, bencilo sustituido en donde el sustituyente es, por ejemplo, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, halo (Cl, Br, F, I), y alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono.

La estructura química exacta del grupo protector no es crítica para esta invención ya que su importancia reside en su capacidad para comportarse en la manera que se describe en lo que antecede.

La selección e identificación de los grupos protectores apropiados puede ser hecha por una persona experta en

el arte en forma fácil y rápida. La apropiabilidad y efectividad de un grupo como un grupo protector de hidroxilo son determinadas empleando dicho grupo en la secuencia de reacción que se ilustra anteriormente. Por lo tanto, debe ser un grupo que se pueda remover fácilmente para permitir la restauración de los grupos hidroxilo. El metilo es favorecido como un grupo alquilo protector ya que se remueve fácilmente mediante tratamiento con clorhidrato de piridina. El grupo bencilo, también un grupo protector favorecido, se remueve por medio de hidrogenólisis catalítica o por medio de hidrólisis ácida.

Cuando Z es  $-(alk_1)_m-X-(alk_2)_n-$ ,  $Y_1$  es de preferencia bencilo o un grupo bencilo sustituido ya que puede removerse subsecuentemente sin perjuicio para el grupo Z.

El derivado de anilina protegido (VIII) luego se convierte en un compuesto de la fórmula IX por medio de la tecnología que se describe en la presente.

Una secuencia de reacción abreviada (Diagrama de Elaboración A) para preparar compuestos representativos de la fórmula V empezando con una 3-(hidroxilo protegido)-5-(Z-W-sustituido)anilina (VIII) en donde -Z-W es  $OCH_3$  se da a continuación:



$k^0$  en el diagrama de elaboración anterior representa alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono.

( $R_5$ , para el propósito de ilustración en el Diagrama de Elaboración global, es representada como hidrógeno. Sin embargo, en la secuencia VIII  $\rightarrow$  X ó VIII  $\rightarrow$  V-B,  $R_5$  puede ser hidrógeno, metilo o etilo).

El 5-sustituyente de los compuestos de la fórmula VIII puede ser el grupo -Z-W deseado en los compuestos de las fórmulas II ó I, o un grupo que se pueda convertir rápidamente en dicho grupo. Cuando la porción Z del grupo -Z-W es  $-(alk_1)_m-X-(alk_2)_n-$  en donde X es O ó S y cada una de m y n es 0, el 5-sustituyente, cuando W es hidrógeno, es -XII (es decir, Cl ó SH) o un grupo -XII protegido de la fórmula  $-X-Y_1$  en donde  $Y_1$  es como se define anteriormente. Cuando, desde luego, -Z-W es  $-(alk_1)_m-X-(alk_2)_n-H$  en donde m es 1, n es 0 y W es hidrógeno, el 5-sustituyente se vuelve  $-(alk_1)_m-X-H$ . El grupo -XII ventajosamente se protege en la forma que se describe anteriormente.

Las anilinas 3-hidroxi-5-sustituídas apropiadas que se discuten anteriormente se hacen reaccionar, de preferencia en la forma de derivados en donde el grupo 3-hidroxi (y el grupo 5-hidroxi si está presente uno) se protege como se menciona anteriormente con objeto de obtener reacciones satisfactorias, con un beta-cetoéster de alquilo, por ejemplo, un acetoacetato de alquilo, en la presencia de ácido

acético para proporcionar el correspondiente beta-[(3-hidroxi protegido)-5-anilino sustituido]-beta-(R<sub>4</sub>)-acrilato (IX). La reacción generalmente se conduce en un solvente inerte a la reacción tal como benceno o tolueno a temperaturas que van de desde aproximadamente 50°C. hasta la temperatura de reflujo del solvente bajo las condiciones que resultan en la remoción del agua subproducida. El benceno y el tolueno son solventes eficientes cuando la reacción se conduce a la temperatura de reflujo, ya que permiten la remoción azeotrópica del agua subproducida. Otros medios de remoción del agua - o de remoción efectiva del agua - tales como los tamices moleculares, pueden emplearse, así como otros solventes que permitan la remoción azeotrópica del agua.

Los grupos protectores favorecidos para los reactivos de anilina 3-hidroxi-5-sustituida son los grupos metilo, etilo y bencilo ya que los éteres se preparan fácilmente, proporcionan rendimientos satisfactorios de los compuestos de las fórmulas IX y X y se remueven convenientemente.

El beta-cetoéster de alquilo, de preferencia uno en donde el grupo alquilo tiene de uno a seis átomos de carbono, generalmente se utiliza en exceso para obtener una conversión máxima del reactivo anilina con respecto al beta-anilino-beta-(R<sub>4</sub>)-acrilato de alquilo (IX) correspondiente. Un exceso de diez a veinte por ciento de beta-cetoéster de alquilo usualmente es suficiente para obtener conversiones sa

tisfacorias. Se utiliza ácido acético en cantidades catalíticas para facilitar la reacción.

El beta-anilino-beta-(R<sub>4</sub>)-acrilato de alquilo (IX) luego se reduce al correspondiente 3-[(3-hidroxi protegido)-5-anilino sustituido]-3-(R<sub>4</sub>)-propionato de alquilo (X), por ejemplo, por medio de borohidruro de sodio-ácido acético e hidrogenación catalítica. Un catalizador preferido es el dióxido de platino ya que permite convenientemente que la reacción sea llevada a cabo a presiones bajas, es decir, a presiones inferiores a 3.515 kg./cm<sup>2</sup>. Pueden utilizarse otros catalizadores tales como metales nobles, por ejemplo, platino, paladio, rodio, soportado o sin soportar, junto con presiones de hidrógeno que varían de aproximadamente de la atmosférica a la superatmosférica, por ejemplo de 140.614 kg./cm<sup>2</sup>. Además de dichos catalizadores que son catalizadores heterogéneos, esta etapa puede llevarse a cabo utilizando catalizadores homogéneos tales como catalizador de Wilkinson, tris(trifenilfosfina)cloro-rodio(I).

Desde luego, cuando el grupo o grupos protectores son bencilo o bencilo sustituido, la hidrogenación catalítica dará por resultado su remoción. Por esta razón, los grupos metilo o etilo se prefieren como grupos protectores para los grupos 3- y/o 5-hidroxi de los reactivos de la fórmula VIII.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula X:

pueden prepararse directamente de los compuestos de la fórmula VIII mediante reacción de los compuestos de la fórmula VIII con un 3,3- $R_4R_5$ -acrilato de alquilo en ácido acético. La reacción se lleva a cabo convenientemente haciendo reaccionar cantidades equimolares del 3,3- $R_4R_5$ -acrilato de alquilo y anilina disustituida (VIII) en de 0.1 a 2 equivalentes de ácido acético glacial a temperaturas que varían de 0°C. a la temperatura de reflujo.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula V-B pueden prepararse directamente mediante condensación de cantidades equimolares del compuesto VIII con el ácido acrílico sustituido apropiado ( $R_4R_5C=CH-COOH$ ) en clorhidrato de piridina a una temperatura de 150° a 200°C.

Además, cuando los grupos  $R_4$ ,  $R_5$  ambos son alquilo, el tratamiento del compuesto VIII y el  $R_4R_5$ -acrilato de alquilo en un solvente inerte a la reacción, por ejemplo tetrahidrofurano, con acetato mercurico seguido por reucción con borohidruro de sodio proporciona el compuesto X.

La conversión directa de los compuestos de la fórmula VIII a los compuestos de la fórmula X también se obtiene convenientemente tratando un clorhidrato de 3,5-(dihidroxi protegido)-anilina con un exceso de un acetoacetato de alquilo, por ejemplo acetoacetato de etilo, en la presencia de cianorohidruro de sodio en un solvente tal como metanol.

El 3-anilino-3-(R<sub>4</sub>)-propionato de alquilo (X) luego se cicliza a la 2-(R<sub>4</sub>)-quinolin-4-ona correspondiente (fórmula A ó B) por medio de un agente de ciclización adecuado tal como ácido polifosfórico (PPA), bromuro de hidrógeno-ácido acético, ácido sulfúrico, óleum (ácido sulfúrico fumante), fluoruro de hidrógeno, ácido trifluoroacético, ácido fosfórico-ácido fórmico y otros conocidos para aquellas personas expertas en el arte. En una modificación de esta conversión, el 3-anilino-3-(R<sub>4</sub>)-propionato de alquilo (X) puede convertirse en el ácido correspondiente, por ejemplo, mediante saponificación del éster seguido por acidificación, antes de la ciclización.

Los grupos protectores o de bloqueo de éter en los grupos 3-(y 5-)hidroxil pueden removerse al tiempo de la ciclización empleando ácido bromhídrico en ácido acético como agente de ciclización y agente desbloqueador. Generalmente se utiliza ácido bromhídrico, acuoso al 48%, ya que proporciona una ciclización y un desbloqueo satisfactorios. La reacción se conduce a temperaturas elevadas y convenientemente a la temperatura de reflujo. Sin embargo, cuando se trata de compuestos de la forma -(alk<sub>1</sub>)<sub>m</sub>-X-(alk<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- deben utilizarse las condiciones de ciclización tales como ácido polifosfórico o ácido trifluoroacético para evitar la disociación del enlace de éter o de tioéter.

Alternativamente, el grupo (o grupos) protector

puede removerse después de la reacción de ciclización. El ácido bromhídrico-ácido acético también es un agente favorecido para el desbloqueo en esta etapa de la síntesis global. La reacción se lleva a cabo en la forma que se describe anteriormente.

Pueden utilizarse otros reactivos tales como ácido yodhídrico, clorhidrato de piridina o bromhidrato de piridina, para remover los grupos de éter protectores tales como grupos metilo y etilo. Cuando los grupos protectores son bencilo o bencilo sustituido, pueden removerse mediante hidrogenólisis catalítica. Catalizadores adecuados son el paladio o platino, especialmente cuando se soportan sobre carbono. Alternativamente, pueden removerse mediante solvolisis utilizando ácido trifluoroacético. Desde luego, cuando el grupo -L-H contiene azufre, se utiliza la desbencilación en ácido en lugar de la desbencilación catalítica.

Un método favorecido para la transformación de los compuestos de la fórmula X en los compuestos de la fórmula V que proporciona rendimientos satisfactorios y permite el empleo de condiciones relativamente moderadas, comprende la conversión de los compuestos de la fórmula X en los derivados de N-carbalcoxi en donde el grupo N-carbalcoxi tiene de dos a cinco átomos de carbono mediante reacción con el clorofornato de alquilo o de bencilo apropiado. El derivado de N-carbalcoxi o carbobenciloxi de la fórmula X luego se ci

cicliza por medio de un ácido polifosfórico al derivado de N-carbalcoxi o carbobenciloxi correspondiente de los compuestos de la fórmula V. Los derivados N-sustituídos de los compuestos de la fórmula X, si se desea, pueden hidrolizarse al ácido 3-[(N-sustituído)-3-(hidroxi protegido)-5-anilino sustituido]-3-( $\text{C}_4$ )-propiónico correspondiente antes de la ciclización. El ácido polifosfórico generalmente produce una ciclización máxima y es un agente de ciclización preferido.

Los compuestos de la fórmula V en donde el grupo o grupos hidroxí están protegidos y en donde el átomo de nitrógeno está sustituido con carbalcoxi, se tratan con ácido bromhídrico-ácido acético para dar los compuestos de la fórmula V-A. Cuando el grupo o grupos protectores de hidroxí son bencilo o bencilo sustituido, la regeneración de los grupos hidroxí se lleva a cabo por medio de hidrogenólisis catalítica. Un grupo carbalcoxi, si está presente en el átomo de nitrógeno, no se cambia por medio de esta reacción. Si se desea, subsecuentemente puede removerse mediante tratamiento con ácido bromhídrico-ácido acético o cualquiera de una variedad de ácidos o bases. La remoción del grupo protector de bencilo mediante tratamiento con ácido trifluoroacético también remueve cualquier grupo N-carbalcoxi presente.

Cuando el sustituyente -Z-W de los compuestos de la fórmula V es -X. ( $X = 0$  ó  $S$ ), y se desea que dicho sustituyente -Z-W represente, en los compuestos de las fórmulas II ó

I, un grupo  $-X-(alk_2)_n-W$  en donde X es O, S, SO ó  $SO_2$ , y W es como se define previamente, la conversión del grupo  $-XH$  en el grupo  $-X-(alk_2)_n-W$  se emprende conveniente y ventajosamente en este punto en la secuencia de reacción global. De esta manera, el grupo  $\gamma$ -XH de la fórmula V-B anterior re presentado, para el propósito de ilustración, como  $-OH$ , se transforma por medio de la reacción de Williamson con el bromuro  $[Br-(alk_2)_n-W]$ , mesilato o tosilato apropiado, en un grupo  $-O-(alk_2)_n-W$  (fórmula V-C).

De manera semejante, cuando el grupo  $-Z-W$  de la fórmula V es  $-(alk_1)-X-H$ , su conversión en  $-(alk_1)-X-(alk_2)_n-W$  en donde n es 0 ó 1 y W es diferente de hidrógeno, se emprende convenientemente en esta etapa de la secuencia de reacción a través de la reacción de Williamson.

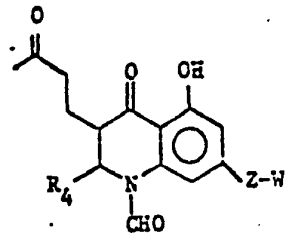
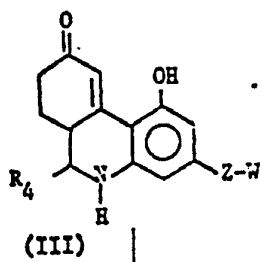
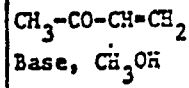
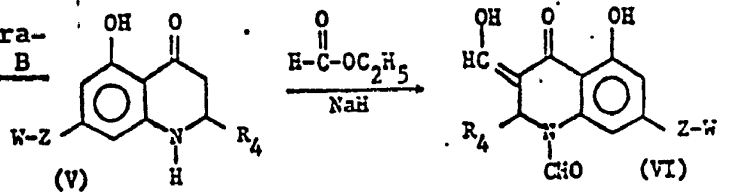
Puede utilizarse una variedad de grupos, tales como aquellos incluidos dentro de la definición de  $R_6$ , en lugar del carbalcoxi o del carbobenciloxi en este método favorecido para enmascarar el nitrógeno contra la protonación.

El grupo  $R_6$ , si no está ya presente en los compuestos de las fórmulas V-A, V-B ó V-C, puede introducirse antes de la formación del derivado de hidroximetileno (fórmula VI) mediante la reacción con el reactivo  $Cl-R_6$  ó  $Br-R_6$  apropiado de acuerdo con los procedimientos conocidos. Desde luego, cuando se desea un grupo  $R_6$  acilo, por ejemplo, acetilo, en los productos de las fórmulas I ó II, dichos grupos

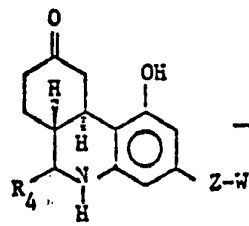
generalmente se introducen en ese punto en la secuencia de reacción (Diagrama de Elaboración B) que sigue a la formación de los compuestos de la fórmula II en donde  $R_6$  es hidrógeno, por ejemplo, mediante acilación con el haluro de acilo apropiado de acuerdo con los procedimientos conocidos.

Los compuestos de la fórmula V y, por supuesto, de las fórmulas V-A, V-B y V-C, se convierten por medio de la siguiente secuencia ilustrativa (Diagrama de Elaboración L) en los compuestos representativos de las fórmulas II y I ( $R_5 = H$  en la ilustración).

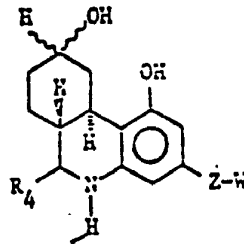
**Diagrama de Elaboración B**



(VII) [+ derivado de 1,3-bisformilo (VII-A)]



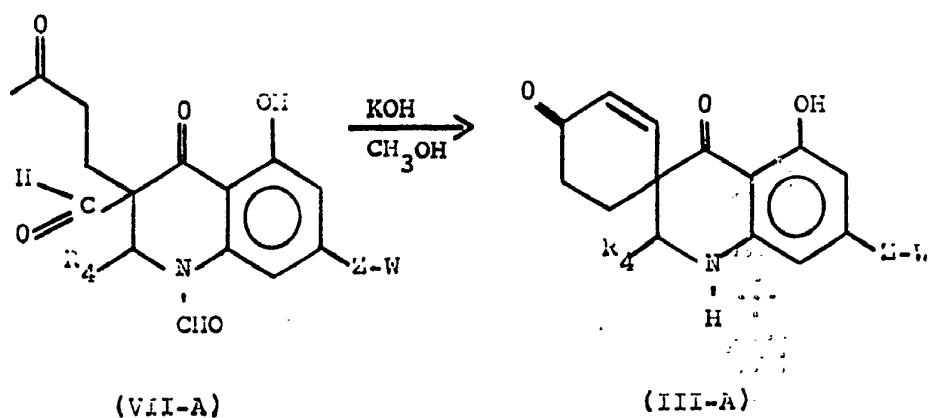
(II) [+ cis isómero]



(I)

Las quinolinas de la fórmula V se convierten en derivados de hidroximetileno de la fórmula VI mediante reacción con formato de etilo e hidruro de sodio. Esta reacción, una reacción de formilación, produce el derivado (VI) bis-formilado en un rendimiento excelente. El tratamiento del derivado bis-formilado con metilvinilcetona proporciona una mezcla del aducto de Michael (VII) mono-N-formilado correspondiente y el aducto de Michael 1,3-bis-formilado. Los dos productos se separan convenientemente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

La conversión de los compuestos de la fórmula VII en los compuestos de la fórmula III se obtiene por medio de una condensación en aldol del compuesto mono-N-formilo de la fórmula VII. El aducto de Michael 1,3-bis-formilado, cuando se somete a la condensación en aldol, produce un producto de espiro-anelación (III-A) como el producto principal. Sin embargo, el compuesto VII-A puede convertirse en el compuesto VII por medio de tratamiento con un equivalente de carbonato de potasio en metanol.



Además del producto de espiro-anelación, también se producen pequeñas cantidades de la enona deseada (fórmula III) y (V).

La enona de la fórmula III se convierte por medio de la reducción de Birch en el compuesto de la fórmula II. Se producen los isómeros tanto cis y como trans. Esta reducción se lleva a cabo convenientemente utilizando litio como el metal. También puede utilizarse sodio o potasio. La reacción se conduce a una temperatura de desde aproximadamente  $-35^{\circ}\text{C}$ . hasta aproximadamente  $-80^{\circ}\text{C}$ . La reducción de Birch es favorecida debido a que ofrece estereoselectividad que da por resultado la formación de la trans-cetona deseada de la fórmula II como el producto principal. La reducción catalítica sobre un metal noble es favorecida cuando se desean los cis-diastereómeros como el producto principal.

Las hidroxicetonas de la fórmula II (compuestos en

donde  $R_0$  es oxo y  $R_1$  es hidrógeno) y los compuestos dihidroxi de la fórmula I ( $R = OR_1 = OH$ ) parecen ser bastante inestables. En el reposo experimentan oxidación, según se evidencia por la formación de los colores de púrpura a rojo. La formación de los subproductos de color ocurre aun cuando la hidroxicetona sea sometida a reducción con borohidruro de sodio. Se ha encontrado que la formación de los subproductos de color puede evitarse mediante acilación, particularmente acetilación, del grupo 1-hidroxilo ( $OR_1$ ) con anhídrido acético en piridina, y mediante la formación de sales de adición de ácido, por ejemplo, los clorhidratos. Los derivados de acetilo son estables en el reposo y aun cuando se sometan a reacción adicional.

Los subproductos de color antes mencionados se cree que tienen una estructura quinonoide que surge de la oxidación del grupo 1-hidroxilo ( $OR_1$ ) a oxo y de la introducción de un segundo grupo oxo en la posición 2 o en la posición 4. Los subproductos son de por sí activos como agentes CNS, especialmente como analgésicos y tranquilizantes, y como hipotensivos, y se utilizan en la misma forma y en los mismos niveles de dosificación que los compuestos de las fórmula I y II.

La reducción del grupo 9-oxo de los compuestos de la fórmula II, y de preferencia, por las razones de estabilidad que se mencionan anteriormente, del derivado acetilado

de la fórmula II, por medio de reducción con hidruro de metal proporciona los compuestos de la fórmula I en donde el grupo hidroxilo en la posición 1 está presente como su derivado acetilado. El borohidruro de sodio es favorecido como agente reductor en esta etapa debido a que no solamente proporciona rendimientos satisfactorios del producto deseado, sino que retiene el grupo acetoxi en la posición 1, y reacciona lo suficiente lentamente con los solventes hidroxílicos (metanol, etanol, agua) para permitir su uso como solventes. Generalmente se utiliza una temperatura de desde aproximadamente 0°C. hasta aproximadamente 30°C. Pueden utilizarse temperaturas inferiores, aun tan bajas como de -70°C., para incrementar la selectividad de la reducción. Las temperaturas superiores ocasionan la reacción del borohidruro de sodio con el solvente hidroxílico y la desacetilación. Si se desean temperaturas mayores, o si se requieren para una reducción determinada, se utilizan como solventes alcohol isopropílico o el éter dimetílico de dietilenglicol. Un agente de reducción preferido es el borohidruro de tri-sec-butilo de potasio ya que favorece la formación estereoselectiva del grupo 9alfa-hidroxi. La reducción se conduce en tetrahidrodurano seco a una temperatura inferior a aproximadamente -50°C., utilizando cantidades equimolares del compuesto 9-oxo y del agente de reducción.

Los agentes de reducción tales como el borohidruro

de litio o el hidruro de litio y aluminio requieren condiciones anhidras y solventes no hidroxílicos, tales como 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, éter, éter dimetílico de etilenglicol.

Alternativamente, y más convenientemente, los compuestos de la fórmula III, especialmente aquellos en donde el grupo 1-hidroxi está protegido como un éster o éter benílico, se convierten en los compuestos de la fórmula I por medio de hidrogenación catalítica. Un procedimiento conveniente comprende la hidrogenación catalítica sobre paladio, por ejemplo, paladio sobre carbono, u otro metal noble, soportado o sin soportar.

Los derivados acetilados de la fórmula I que se producen de esta manera se convierten en los derivados de hidroxí correspondientes mediante disociación del grupo acetilo por medio de los métodos normales.

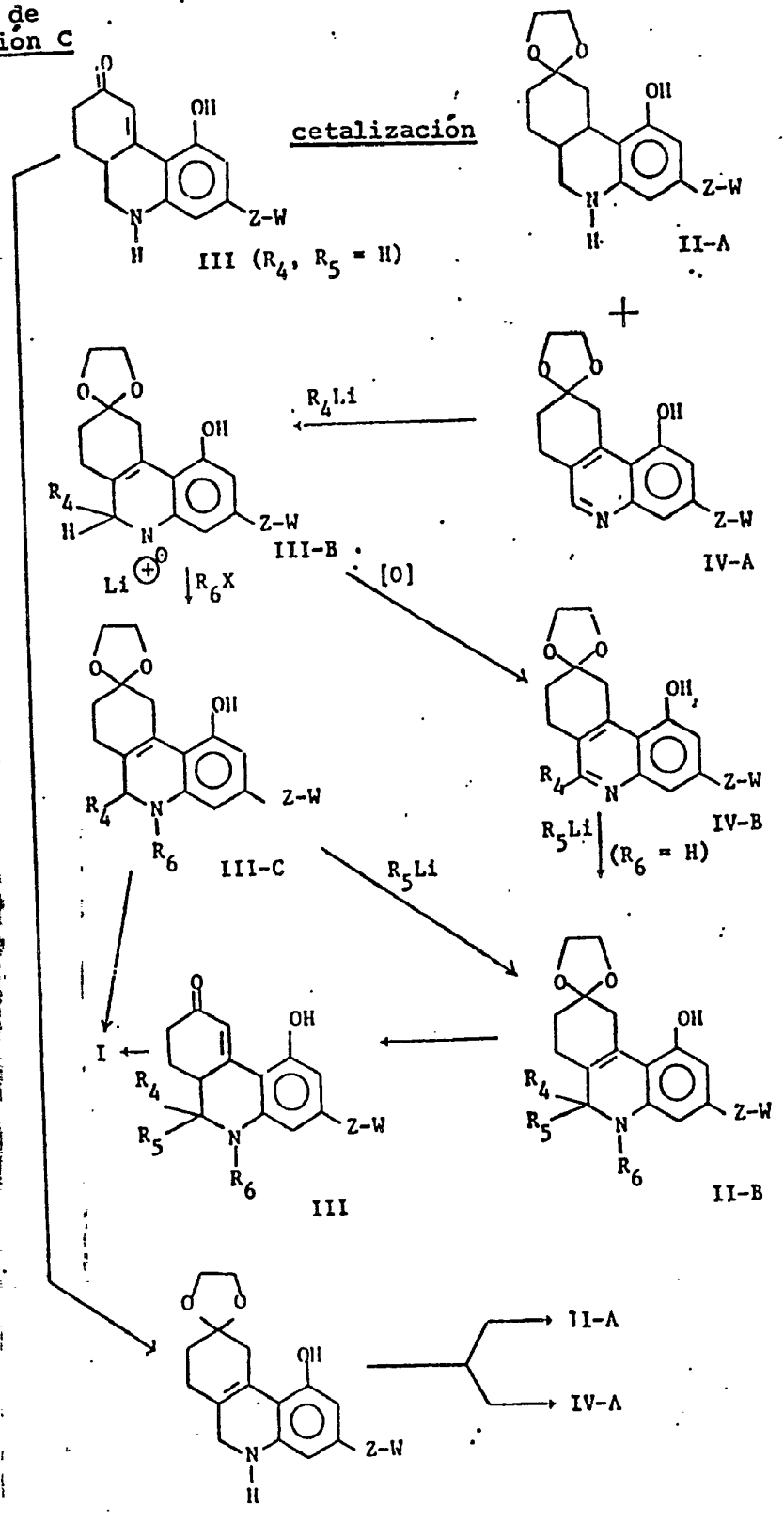
Los compuestos 9-alfa- y 9-beta-hidroxi isoméricos que tienen la fórmula I se producen en las etapas de reducción que se describen en lo que antecede. El tratamiento de los compuestos ceto de las fórmulas II-IV con el alquilenglicol o el alquilenditiol apropiado que tiene de dos a cuatro átomos de carbono en la presencia de un agente de deshidratación tal como ácido p-toluensulfónico, u otro ácido, utilizado en la cetalización (oxálico, adípico), proporciona los cetales o tiocetales correspondientes (Fahrenholtz y co-

laboradores, J. Am. Chem. Soc., 89, 5934 [1967]).

Los compuestos de la fórmula I en donde R es hidroximetilo se preparan por medio de la reacción de Wittig del compuesto 9-oxo correspondiente de la fórmula II con metileno-trifenilfosforano u otro metiluro apropiado. La reacción se conduce bajo condiciones relativamente moderadas para producir el compuesto 9-metileno correspondiente. La hidroborcación-oxidación del compuesto 9-metileno luego proporciona el derivado de hidroximetilo. El borano en tetrahydrofurano es favorecido para la etapa de hidroborcación ya que se puede conseguir comercialmente y proporciona rendimientos satisfactorios del compuesto hidroximetilo deseado. La reacción generalmente se conduce en tetrahydrofurano o éter dimetílico de dietilenglicol (diglima). El producto borano no se aísla pero se oxida directamente con peróxido de hidrógeno alcalino al compuesto hidroximetilo.

Los compuestos de las fórmulas I y II, incluyendo aquellos en donde cada una de  $R_4$  y  $R_5$  es alquilo, también se preparan por medio de la secuencia del Diagrama de Elaboración C que se presenta a continuación:

Diagrama de Elaboración C



La primera etapa de esta secuencia comprende la conversión de las enonas anteriormente descritas (fórmula III, Diagrama de Elaboración B) en los cetales correspondientes mediante reacción con un alquilenglicol apropiado (por ejemplo, etilenglicol) en la presencia de cantidades aproximadamente equivalentes de ácido p-toluensulfónico u otro ácido comúnmente utilizado para la formación del cetal como se describe en lo que antecede, en benceno, con la remoción azeotrópica del agua. Se obtiene una mezcla de dos cetales; II-A, la forma reducida, y IV-A, la forma oxidada. La formación de IV-A es favorecida por la adición de agentes tales como aire, Pd/C, azufre o 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona a la mezcla de reacción. La exclusión de agentes de oxidación de la mezcla de reacción o la adición de agentes reductores a la mezcla de reacción favorece la formación de II-A.

La descetalización de los compuestos de las fórmulas II-A por medio de los procedimientos conocidos para las personas expertas en el arte, proporciona los compuestos de las fórmulas II y IV. Estos últimos compuestos luego se convierten en los compuestos de las fórmulas I y IV por medio de los procedimientos del Diagrama de Elaboración B.

Los compuestos de la fórmula II-A reducidos se oxidan (se deshidrogenan) por medio de una variedad de oxidantes, incluyendo yodo, por medio de las técnicas normales pa-

ra producir los compuestos de la fórmula IV-A.

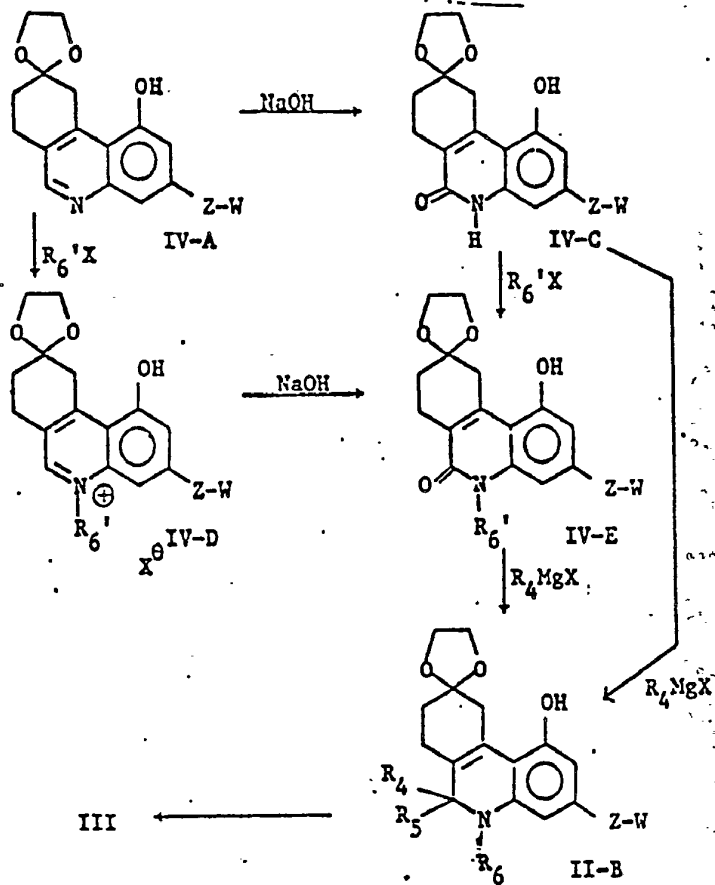
El sistema heteroaromático de los compuestos de la fórmula IV-A adiciona rápidamente los reactivos organometálicos al enlace de azometino. Los reactivos de organolitio, por ejemplo metil- y etil-litio, reaccionan con el compuesto IV-A para producir los aductos de la fórmula III-D. La oxidación del aducto así formado por medio de varios agentes de oxidación, convenientemente aire, aromatiza el aducto para dar los compuestos de la fórmula IV-B sustituidos en la posición 6. La reacción adicional de los compuestos IV-B 6-sustituidos con reactivos de organolitio proporciona los productos de la fórmula II-B 6,6-disustituidos.

La adición del segundo grupo ( $R_5$ ) a la posición 6, particularmente cuando  $R_5$  es mayor que el metilo, se facilita mediante la activación del enlace de azometino mediante cuaternización. La activación convenientemente se obtiene mediante reacción de los compuestos de la fórmula III-D con un haluro de alquilo (por ejemplo yoduro de metilo o de etilo), o un haluro de aralquilo, convenientemente un bromuro de aralquilo [ $C_6H_5(CH_2)_xE$ ] tal como bromuro de bencilo para dar los compuestos de la fórmula III-C sustituidos en la posición 5. Los compuestos así activados se hacen reaccionar rápidamente con un exceso de reactivos de organolitio o de Grignard (véase a Hoops y colaboradores, J. Org. Chem., **33**, 2995-6, 1968) para proporcionar los compuestos de la fórmula

II-B trisustituidos. La hidrólisis de los cetales de las fórmulas II-B y III-C proporciona las enonas correspondientes, las cuales se convierten en los compuestos de las fórmulas II y I por medio de los procedimientos que se describen en lo que antecede. Desde luego, cuando  $R_6$  en los compuestos de las fórmulas III ó III-C es bencilo, la reducción con litio-amoniaco de la enona también disocia el grupo bencilo.

Un procedimiento adicional para la introducción de los grupos alquilo en la posición 6 con la producción final de los compuestos de las fórmulas I y II es el del Diagrama de Elaboración D:

Diagrama de Elaboración D



Las 6-oxohexahidrobenczo[c]quinolinas de las fórmulas IV-C y IV-D se preparan a partir de los compuestos de la fórmula IV-A y de la fórmula IV-B haciéndolos reaccionar con hidróxido de sodio o de potasio a temperaturas elevadas, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 200°-300°C. La cuaternización del nitrógeno de los compuestos de la fórmula IV-A, mediante la reacción de los compuestos de la fórmula IV-A con yoduro de metilo o de etilo, bromuro de bencilo u otro haluro de aralquilo, permite que la reacción con hidróxido de sodio o de potasio se lleve a cabo bajo condiciones más moderadas. El aducto intermediario que se forma se oxida fácilmente con agentes de oxidación suaves, incluyendo aire, al compuesto oxo de la fórmula IV-E pero el cual, por supuesto, como resultado de la reacción de cuaternización, lleva un sustituyente (metilo, etilo, aralquilo) en el átomo de nitrógeno.

Un procedimiento alternativo comprende tratar los compuestos de la fórmula IV-A con un perácido, por ejemplo ácido m-cloroperbenzoico, ácido peracético, para formar el N-óxido correspondiente, el cual luego se hace reaccionar con anhídrido acético en una transposición del N-óxido para proporcionar los compuestos de la fórmula IV-C (transposición de Lockheide). Pueden utilizarse otros métodos conocidos para los expertos en el arte para la conversión de los N-óxidos a lactamas.

Los compuestos de la fórmula IV-C o de la fórmula IV-E luego se tratan con un exceso de un reactivo de Grignard apropiado, por ejemplo bromuro de metil- o de etil-magnesio, para dar el compuesto 6,6-dialquilo correspondiente de la fórmula II-2.

Las 3-hidroxi-5-(Z-W-sustituido)anilinas se preparan a partir de los 5-(Z-W-sustituido)resorcinoles correspondientes a través de la reacción de Bucherer que comprende hacer reaccionar el 5-(Z-W-sustituido)resorcinol apropiado con sulfito o bisulfito de amonio acuoso. La reacción se conduce en un autoclave a temperaturas elevadas, por ejemplo, a una temperatura de 150° a aproximadamente 230°C. El producto de anilina se aísla acidificando la mezcla de reacción en friada y extrayendo la mezcla ácida con, por ejemplo, acetato de etilo. La solución ácida se neutraliza y se extrae con un solvente adecuado, por ejemplo, cloroformo, para recuperar el producto de anilina. Alternativamente, el producto de anilina se aísla extrayendo la mezcla de reacción en friada con un solvente apropiado seguido por cromatografía en columna del producto crudo.

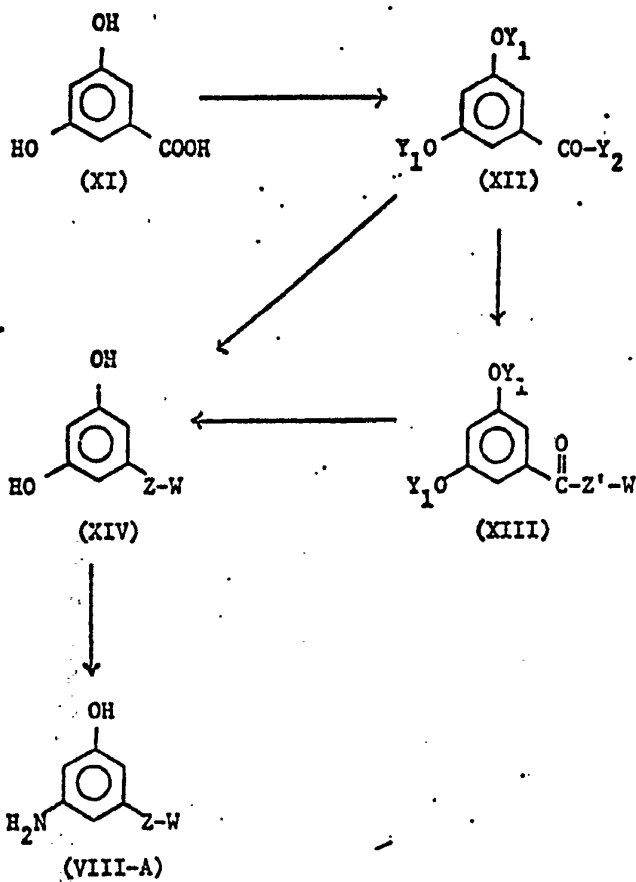
Los 5-(Z-W-sustituido)resorcinoles, si no se conocen, se preparan a partir de ácido 3,5-dihidroxibenzoico. El procedimiento comprende esterificar el ácido 3,5-dihidroxibenzoico en el cual los grupos hidroxilo están protegidos (por ejemplo, como éteres de metilo, etilo o bencilo); o al-

ternativamente, amidar el ácido 3,5-[di(hidroxi protegido)]-benzoico.

5

A continuación se ilustra la secuencia global abreviada (Diagrama de Elaboración E):

Diagrama de Elaboración E



El material de partida, el ácido 3,5-dihidroxi-benzoico de la fórmula XI, se convierte en un compuesto de la fórmula XII en donde  $Y_2$  representa un grupo alcoxi, convenientemente metoxi o etoxi para facilidad de preparación, o un grupo amino; y  $Y_1$  es un grupo protector de hidroxilo, por medio de los métodos descritos en la literatura.

El derivado de ácido dibenzoico protegido de la fórmula XII luego se convierte en un compuesto de la fórmula XIV por medio de la tecnología conocida. En un procedimiento el compuesto XII se hidroliza al correspondiente ácido ( $Y_2 = OH$ ), o una sal de litio, y se hace reaccionar con el alquil-litio apropiado para producir una alquilfenilcetona disustituida ( $Y_2 =$  alquilo). Cuando se utiliza metil-litio, el derivado de acetofenona resultante se trata con un reactivo de Grignard ( $W-Zn-MgBr$ ). El aducto intermediario se hidroliza al alcohol correspondiente, el cual luego se hidrogenoliza para reemplazar el grupo hidroxilo con hidrógeno. Este procedimiento es especialmente útil para aquellos compuestos en donde  $Z$  es alquileo.

Los grupos éter se desbloquean por medio de métodos adecuados: tratamiento con clorhidrato de piridina ( $Y_1 =$  metilo) o hidrogenólisis catalítica ( $Y_1 =$  bencilo) o mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácidos clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico. La desbencilación con ácido, desue luego, se utiliza cuando el grupo  $-Z-$

contiene azufre.

Un método adicional para convertir los compuestos de la fórmula XII en aquellos de la fórmula XIV comprende la reacción de una cetona de la fórmula XII ( $X_2 =$  alquilo) con el derivado de bromuro de trifenilfosfonio apropiado  $[(C_6H_5)_3P^+ - Z - W]Br^-$  en la presencia de una base (por ejemplo hidruro de sodio). La reacción prosigue a través de un alqueno el cual subsecuentemente se hidrogena catalíticamente al alcano ( $X_1$ ) correspondiente y se desbloquea al compuesto dihidroxi XIV. Desde luego, cuando  $-Z-$  es  $(alk_1)_m - X - (alk_2)_n$  y  $X_1$  es bencilo, la hidrogenación catalítica también da por resultado la disociación de los éteres ben-cílicos.

Alternativamente, la conversión de los compuestos de la estructura XII a aquellos de la estructura XIV puede obtenerse por medio de la secuencia XII  $\rightarrow$  XIII  $\rightarrow$  XIV. En esta secuencia, la dibenzamida protegida (XII,  $X_2 = Ar_2$ ) se convierte en la cetona (XIII,  $Z =$  2 menos un grupo  $CH_2$ ) mediante reacción con el reactivo de Grignard apropiado ( $OR_1 - Z - W$ ) seguido por reacción con haluro de metil- o etil- magnesio para formar el carbinol correspondiente. La deshidratación del carbinol, por ejemplo, con ácido p-toluensulfónico, proporciona el alqueno correspondiente, el cual luego se hidrogena catalíticamente (Pd/C) al alcano (XIV). Los grupos éter se desbloquean (se convierten en hidroxil) en la

forma que se describe en lo que antecede.

Cuando  $Z$  es alquileo,  $Y_1$  convenientemente es alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono o bencilo. La función del grupo  $Y_1$  consiste en proteger los grupos hidroxilo durante las reacciones subsecuentes. Su capacidad para llevar a cabo una función específica; es decir, la protección de los grupos hidroxilo, en lugar de su estructura es lo que es importante. La selección e identificación de los grupos protectores apropiados puede hacerse fácil y rápidamente por un experto en el arte. La adecuabilidad y la efectividad de un grupo como un grupo protector de hidroxilo se determinan empleando dicho grupo en la secuencia de reacción que se ilustra anteriormente. Por lo tanto, debe ser un grupo que se remueva fácilmente para permitir la restauración de los grupos hidroxilo. El metilo es favorecido como un grupo alquilo protector ya que se remueve fácilmente mediante tratamiento con clorhidrato de piridina. El grupo bencilo, si se utiliza como grupo protector, se remueve por medio de hidrogenólisis catalítica o hidrólisis ácida.

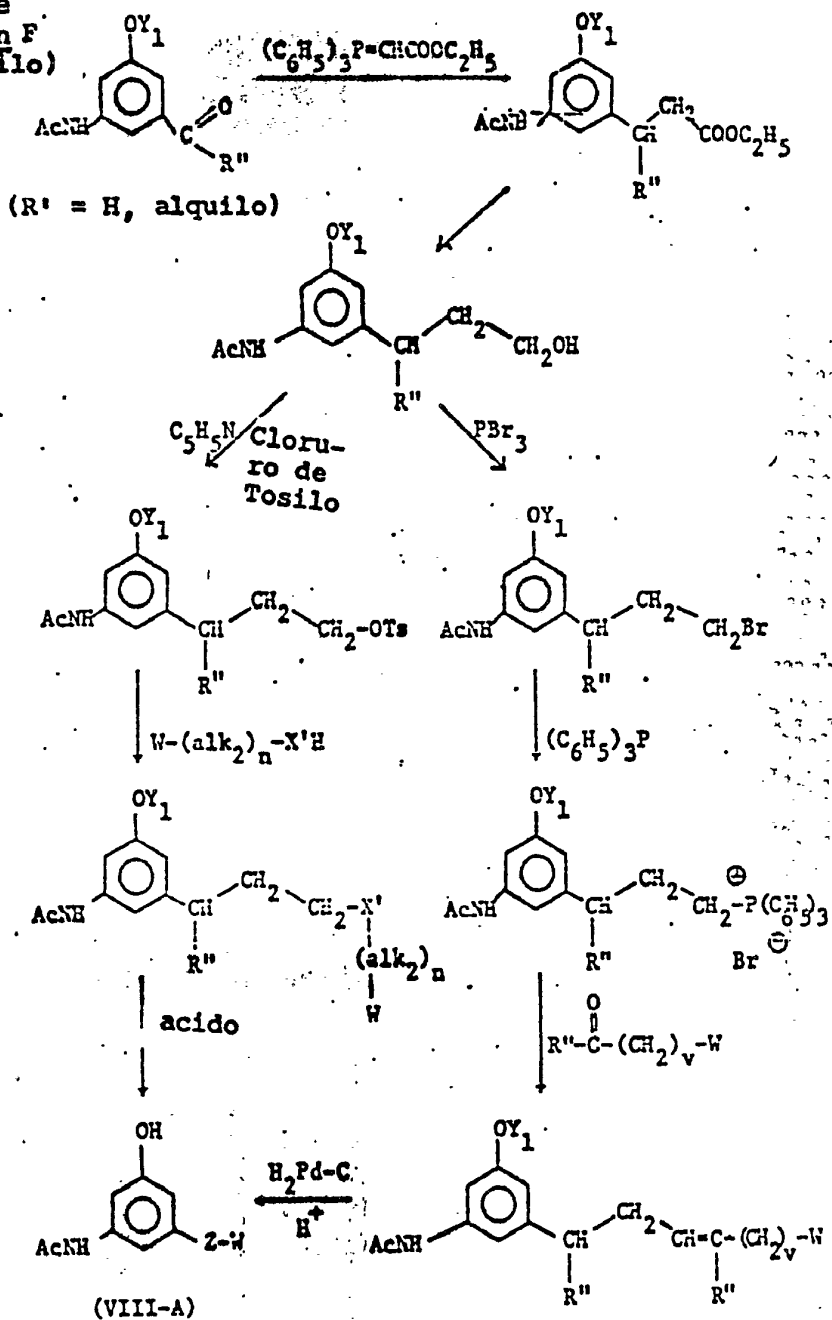
Cuando  $Z$  es  $-(alk_1)_n-X-(alk_2)_n-$ ,  $Y_1$  de preferencia es bencilo o un grupo bencilo sustituido ya que puede removerse subsecuentemente sin detrimento para el grupo  $Y_2$ .

Los compuestos de la fórmula VIII-A, alternativamente, pueden prepararse a partir de los ácidos 3-amino-5-

hidroxibenzoicos por medio del procedimiento del Diagrama de Elaboración F que se muestra posteriormente.

Los compuestos de la fórmula VIII-A en donde  $-Z-W$  es  $-alquileo-W$  ó  $-(alk_1)-X-(alk_2)_n-$  en donde  $(alk_1)$ ,  $(alk_2)$ ,  $W$  y  $n$  son como se define anteriormente y  $X$  es  $O$  ó  $S$ , se obtienen por medio de la siguiente secuencia (Diagrama de Elaboración F):

Diagrama de elaboración F  
(Ac = acetilo)



La primera etapa en la secuencia anterior (la reacción de Wittig) da oportunidad, mediante la selección de los reactivos apropiados, de producir compuestos que tienen grupos alquilenos de cadena recta o ramificada. El grupo amino se protege mediante acetilación de acuerdo con los procedimientos normales. En la ilustración dada, el valor de  $R''$  como metilo o etilo permite la formación de un compuesto que tiene una sustitución alquilo en el átomo de carbono (alfa) adyacente al grupo fenilo. La sustitución de un grupo metilo o etilo en otros sitios, por ejemplo, los átomos de carbono en beta del grupo alquilenos, se obtiene mediante la selección del carboalcoxilalquilidentrifenilfosforano apropiado, por ejemplo  $(C_6H_5)_3P=C(R'')-COOC_2H_5$ . El éster insaturado que se produce de esta manera se reduce al alcohol saturado correspondiente mediante reacción con hidruro de litio y aluminio. La presencia de una pequeña cantidad de cloruro de aluminio algunas veces acelera esta reacción. Alternativamente, cuando  $R_1$  es diferente de bencilo (por ejemplo metilo), el alcohol se produce mediante reducción catalítica del éster insaturado utilizando paladio sobre carbono, seguido por tratamiento del éster saturado que se produce de esta manera con hidruro de aluminio y litio. La conversión del alcohol al tosilato o mesilato correspondiente seguido por alquilación del tosilato o mesilato con una sal de metal alcalino del reactivo  $HX-(alk_2)_n-N$  apropiado, y finalmente la remoción

de los grupos protectores ( $Y_1$ ) proporciona el compuesto deseado de la fórmula VIII-A. Cuando X es azufre, el grupo protector  $Y_1$  es metilo.

Una variación de la secuencia anterior comprende la bromación del alcohol en lugar de convertirlo en un tosilato o mesilato. El tribromuro de fósforo es un agente de bromación conveniente. El derivado de bromo luego se hace reaccionar con el reactivo  $RX-(alk_2)_n-W$  apropiado en la presencia de una base adecuada (reacción de Williamson).

Los compuestos de bromo también sirven como intermediarios valiosos para incrementar la longitud de la cadena de la porción alquileo en la secuencia anterior para proporcionar los compuestos en donde Z es -alquileo-. El procedimiento comprende tratar el derivado de bromo con trifenilfosfina para producir el bromuro de trifenilfosfonio correspondiente. La reacción del bromuro de trifenilfosfonio con el aldehído o cetona apropiados en la presencia de una base tal como hidruro de sodio o n-butil-litio proporciona un derivado insaturado, el cual luego se hidrogena catalíticamente al compuesto saturado correspondiente.

En esta variación, el valor del grupo protector ( $Y_1$ ) seleccionado depende de la secuencia particular seguida. Cuando se utiliza la secuencia vertical del lado derecho, el bencilo es el grupo protector que se prefiere en razón de la etapa de hidrogenación catalítica. El metilo es

el grupo protector que se prefiere cuando se sigue la secuencia vertical del lado izquierdo, ya que se renueva convenientemente mediante tratamiento con ácidos como se describe en la presente.

Los compuestos de la fórmula II en donde  $-R_1-R_2$  es  $-(alk_1)_m-X-(alk_2)_n-$  y X es  $-S-$  ó  $-SO_2-$  se obtienen mediante oxidación de los compuestos correspondientes en donde X es  $-S-$ . El peróxido de hidrógeno es un agente conveniente para la oxidación de los tioéteres a los sulfóxidos. La oxidación de los tioéteres a las sulfonas correspondientes se lleva a cabo convenientemente por medio de un perácido tal como ácido perbenzoico, perftálico o m-cloroperbenzoico. Este último perácido es especialmente útil en virtud de que se remueve fácilmente el ácido m-clorobenzoico subproducido.

Los ésteres de los compuestos de las fórmulas II - IV en donde  $R_1$  es alcanolio o  $-CO-(CH_2)_p-NR_2R_3$  se preparan fácilmente haciendo reaccionar los compuestos de las fórmulas II - IV con el ácido alcanólico apropiado o con el ácido de la fórmula  $HOOC-(CH_2)_p-NR_2R_3$  en presencia de un agente de condensación tal como dicitohexilcarbodiimida. Alternativamente, se preparan mediante reacción de un compuesto de la fórmula II - IV con el cloruro o anhídrido de ácido alcanólico apropiado, por ejemplo cloruro de acetilo o anhídrido acético, en presencia de una base tal como piridina.

Los ésteres de los compuestos de la fórmula I en

donde cada uno de los grupo R y R<sub>1</sub> se esterifica, se preparan mediante acilación de acuerdo con los procedimientos descritos en lo que antecede. Los compuestos en donde solamente se acila el grupo 9-hidroxi, se obtienen por medio de hidrólisis moderada del derivado de 1,9-diacilo correspondiente, tomándose ventaja de la mayor facilidad de hidrólisis del grupo acilo fenólico. Los compuestos de la fórmula I en donde solamente se esterifica el grupo 1-hidroxi, se obtienen mediante reducción con borohidruro de la cetona de la fórmula II correspondiente esterificada en la posición 1. Los compuestos de la fórmula I que se producen de esta manera que tienen una sustitución 1-acil-9-hidroxi o una sustitución 1-hidroxi-9-acil; después pueden acilarse adicionalmente con un agente de acilación diferente para producir un compuesto diesterificado de la fórmula I en donde el grupo éster en las posiciones 1 y 9 son diferentes.

La presencia de un grupo básico en la porción éster (OR<sub>1</sub>) en los compuestos de esta invención permite la formación de sales de adición de ácido que involucran dicho grupo básico. Cuando se preparan los ésteres básicos descritos en la presente a través de la condensación del clorhidrato de aminoácido apropiado (o de otra sal de adición de ácido) con el compuesto apropiado de las fórmulas I - IV en la presencia de un agente de condensación, se produce la sal de clorhidrato del éster básico. La neutralización cuidadosa pro-

porciona la base libre. La forma de base libre luego puede convertirse en otras sales de adición de ácido por medio de los procedimientos conocidos.

Desde luego, como lo reconocerán las personas expertas en el arte, las sales de adición de ácido pueden formarse con el nitrógeno del sistema de benzo[c]quinolina. Dichas sales se preparan por medio de los procedimientos normales. Los derivados de éster básicos, por supuesto, pueden formar sales de adición de mono- o de di-ácido debido a su funcionalidad dibásica.

Las propiedades analgésicas de los compuestos de esta invención son determinadas por medio de pruebas utilizando estímulos nociceptivos térmicos, tales como el procedimiento de sacudidas en la cola de ratones, o estímulos nociceptivos, tales como la medición de la capacidad de un compuesto para suprimir las contorsiones en los ratones inducidas por el irritante fenilbenzoquinona. Estas pruebas y otras se describen a continuación.

#### PRUEBAS UTILIZANDO ESTÍMULOS NOCICEPTIVOS TÉRMICOS

##### a) Prueba Analgésica de Placa Caliente en Ratones

El método utilizado es modificado después Woolfe y MacDonald, J. Pharmacol. Exp. Ther., 80, 300-307 (1944). Se

aplica un estímulo de calor controlado a las patas de ratones sobre una placa de aluminio de 3.18 mm. de grueso. Se coloca una lámpara de calor infrarrojo reflectora de 250 watts bajo de la parte inferior de la placa de aluminio. Un regulador térmico, conectado a termistores en la superficie de la placa, programa a la lámpara de calor para mantener una temperatura constante de 57°C. Cada ratón se baja en un cilindro de vidrio (con un diámetro de 16.51 cm.) que descansa sobre la placa caliente, y la medición del tiempo se empieza cuando las patas del animal tocan la placa. A 0.5 y 2 horas después del tratamiento con el compuesto de prueba se observa el ratón con respecto a los primeros movimientos de "sacudimiento" de una o ambas patas traseras, o hasta que transcurren 10 segundos sin que ocurran dichos movimientos. La morfina tiene un  $EDP_{50} = 4-5.6$  mg./kg. (s.c.).

b) Prueba Analgésica de Sacudidas en la Cola en Ratones

La prueba de sacudidas en la cola en ratones es modificada después de Amour y Smith, J. Pharmacol. Exp. Ther., 72, 74-75 (1941), utilizando calor controlado con intensidad elevada aplicado a la cola. Cada ratón se coloca en un cilindro de metal con ajuste deslizante, sobresaliendo la cola a través de un extremo. Este cilindro se coloca de tal manera que la cola quede plana sobre una lámpara de calor ocul-

ta. Al iniciar la prueba, se retira una pantalla de aluminio de la lámpara, dejando que el haz luminoso pase a través de la ranura y enfoque sobre el extremo de la cola. Simultáneamente se activa un cronómetro. Se determina la latencia de una sacudida repentina de la cola. Los ratones no tratados usualmente reaccionan dentro de los 3-4 segundos después de la exposición a la lámpara. El punto final para la protección es de 10 segundos. Cada ratón se prueba a 0.5 y 2 horas después del tratamiento con morfina y el compuesto de prueba. La morfina tiene un  $LD_{50}$  de 3.2-5.6 mg./kg. (s.c.).

#### PRUEBA UTILIZANDO ESTIMULOS NOCICEPTIVOS QUÍMICOS

##### Supresión de la Contorsión Inducida por el Compuesto

##### Irritante Fenilbenzoquinona

Grupos de 5 ratones CF-1 de Carworth Farms se tratan previamente subcutánea u oralmente con solución salina, morfina, codeína o el compuesto de prueba. Veinte minutos después (si se tratan subcutáneamente) o cincuenta minutos (si se tratan oralmente), cada grupo se trata con una inyección intraperitoneal de fenilbenzoquinona, un compuesto irritante que se sabe produce contracciones abdominales. Los ratones se observan durante 5 minutos con respecto a la presencia o ausencia de contorsiones empezando 5 minutos después

de la inyección del compuesto irritante. Se determinan los  $EMF_{50}$  de los pretratamientos con el medicamento en el bloqueo de las contorsiones.

Los resultados de las pruebas anteriores se registran como porcentaje del efecto máximo posible (% de EMF). El % de EMF de cada grupo se compara estadísticamente con el % de EMF de la norma y de los valores de control antes de la aplicación del medicamento. El % de EMF se calcula de la siguiente manera:

$$\% \text{ de EMF} = \frac{\text{tiempo de la prueba} - \text{tiempo del control}}{\text{tiempo de corte} - \text{tiempo del control}} \times 100$$

En las tablas que siguen, la actividad analgésica se reporta en términos de  $EMF_{50}$ , la dosis a la cual se observa la limitad del efecto analgésico máximo posible en una prueba determinada.

Los compuestos de la presente invención son analgésicos activos a través de la administración oral y parenteral y se administran convenientemente en forma de composición. Dichas composiciones incluyen un portador farmacéutico seleccionado con base en la vía de administración seleccionada y de la práctica farmacéutica. Por ejemplo, pueden administrarse en la forma de tabletas, píldoras, polvos o gránulos conteniendo excipientes tales como almidón, azúcar de leche, ciertos tipos de arcilla, etc. Se pueden adminis-

traren cápsulas, mezclados con los mismos excipientes o con excipientes equivalentes. También pueden administrarse en la forma de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes y elixires orales, los cuales pueden contener agentes aromáticos y colorantes. Para la administración oral de los agentes terapéuticos de esta invención, las tabletas o cápsulas conteniendo de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg., son adecuadas para la mayoría de las aplicaciones.

El médico determinará la dosificación a la cual sean más adecuados para un paciente individual y variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular y de la vía de administración. Sin embargo, en términos generales, la dosificación analgésica inicial en los adultos puede variar de 0.01 a 500 mg. por día en una sola dosis o en dosis divididas. En muchos casos, no es necesario que exceda de 100 mg. diarios. La escala de dosificación oral favorecida es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 300 mg./día; la escala preferida es de 0.10 a 50 mg./día aproximadamente. La dosis parenteral favorecida es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg./día; la escala preferida es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20 mg./día.

Por medio de los procedimientos anteriores, se determina la actividad analgésica de varios compuestos de esta invención y de algunos compuestos del arte anterior.

En las tablas se utilizan las siguientes abreviaciones:

PBQ = contorsión inducida con fenilbenzoquinona;  
IF = sacudida de la cola; IP = placa caliente.

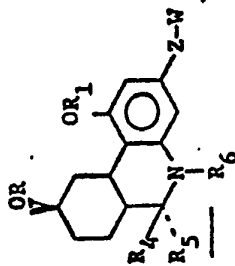
Tabla I.  
Actividad Analgésica (EMP<sub>50</sub>--mg./kg., s.c.)

[\* = sal de clorhidrato]

[† = 9x-OH]

R	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Z-W	6a, 10a	PBQ	TP	HP
H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	cis/trans	1.05	1.32	10-32
H	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	trans	1.0-1.76	1.0	5.6
H	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	trans*	100 @ 10	5.6	5.6
H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	trans	0.5	3.2	10
COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	trans	1.78-3.2	10	>10
COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	trans*	<10	5.6-10	>10
H	H	CH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	trans	>10	>10	>10
COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	trans	100 @ 10	1-3.2	3.2-5.6
H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	trans	0.1-0.56	1-3.2	1-3.2
H	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	trans*	0.25	0.42	1-3.2
H	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	cis	0.56-1.0	1-3.2	3.2-10
H	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	trans	0.09		
H	COCH <sub>3</sub>	H	H	H	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	trans	10	>10	>10
H	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	trans*	0.05		
H	COCH <sub>3</sub>	H	H	H	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	trans	0.83		
H	COCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	trans	0.1	0.32-0.56	0.56-1.0
H	COCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	trans	100 @ 3.2	100 @ 10	<10
H	COCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	trans	0.8	3.2-5.6	4.0-5.6

morfina



R	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Z-W	Ga, 10n	FBQ	TP	MP
II	II	Cl <sub>3</sub>	II	COCl <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-O-Cl(Cl <sub>3</sub> ) <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	trans	>10		
II	COCl <sub>3</sub>	II	II	Cl <sub>3</sub>	-O-Cl(Cl <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	trans	0.098	0.32	
II	COCl <sub>3</sub>	Cl <sub>3</sub>	II	Cl <sub>3</sub>	-O-Cl(Cl <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	trans*	0.05	0.016	
II	COCl <sub>3</sub>	Cl <sub>3</sub>	II	II	-O-(Cl <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	trans	6.09		
COCl <sub>3</sub>	COCl <sub>3</sub>	Cl <sub>3</sub>	II	II	-O-(Cl <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	trans	>56		
II	COCl <sub>3</sub>	Cl <sub>3</sub>	II	Cl <sub>3</sub>	-O-(Cl <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	trans	0.28	1.46	
II	II	Cl <sub>3</sub>	II	Cl <sub>3</sub>	-O-(Cl <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	trans	0.80	2.1	
COCl <sub>3</sub>	COCl <sub>3</sub>	II	II	1-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-O-Cl(Cl <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	trans	>10		
II <sup>†</sup>	COCl <sub>3</sub>	II	II	II	-O-Cl(Cl <sub>3</sub> ) <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	cis	≤10	>10	
II <sup>†</sup>	COCl <sub>3</sub>	Cl <sub>3</sub>	II	II	-O-Cl(Cl <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	trans	1.64	7.65	
II	COCl <sub>3</sub>	II	Cl <sub>3</sub>	II	-O-Cl(Cl <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	trans	0.11		
II	COCl <sub>3</sub>	II	Cl <sub>3</sub>	II	-O-Cl(Cl <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	cis	0.22		
II <sup>†</sup>	COCl <sub>3</sub>	Cl <sub>3</sub>	II	II	-O-Cl(Cl <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	cis	0.46		
II <sup>†</sup>	COCl <sub>3</sub>	II	Cl <sub>3</sub>	II	-O-Cl(Cl <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	trans	0.78		

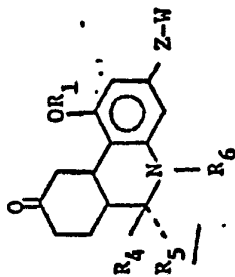


Tabla II  
Actividad analgésica (EMP 50--mg./kg., s.c.)

[\* = sal de clorhidrato]

R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Z-W	6a, 10a	PUQ	TF	HP
H	CH <sub>3</sub>	H	H	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	cis/trans	3.2		
COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	cis	100 @ 10		
COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	trans	10	>10	>10
COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	trans	>10	>10	>10
H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	trans	100 @ 10	~10	~10
COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	-O-CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	cis	0.1-0.56	3.2-5.6	10
COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	-O-CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	trans	1.78	2.4	<10
COCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	trans	100 @ 10		
COCH <sub>3</sub>	H	H	H	-O-CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	trans	100 @ 10	1.0-3.2	>10
COCH <sub>3</sub>	H	H	H	-O-CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	cis	100 @ 28		
COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	-O-CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	cis*	0.31	3.9	
H	CH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	trans	>10	>10	
COCH <sub>3</sub>	H	H	H	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	trans	>10, <56	>10	
COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-O-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	trans	>10		
H	CH <sub>3</sub>	H	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-OCH(CH <sub>3</sub> )C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	trans	>10		
COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	-O-CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	trans*	0.17		
COCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	-O-CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	trans	2.07	~5.6	

R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Z-W	6a,10a	PNQ	TF	HP
II	Cl <sub>3</sub>	II	II	-O-Cl(Cl <sub>3</sub> ) (Cl <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	cis	1.33		
COCl <sub>3</sub>	II	II'	II	-O-Cl(Cl <sub>3</sub> ) C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	cis	<10	>10	
COCl <sub>3</sub>	Cl <sub>3</sub>	II	II	-O-(Cl <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	trans	≤56		
COCl <sub>3</sub>	Cl <sub>3</sub>	II	Cl <sub>3</sub>	-O-Cl(Cl <sub>3</sub> ) (Cl <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	cis#	5.3	>10	
COCl <sub>3</sub>	Cl <sub>3</sub>	II	Cl <sub>3</sub>	-O-(Cl <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	trans	>56	>10	
COCl <sub>3</sub>	Cl <sub>3</sub>	II	II	-O-(Cl <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>				
COCl <sub>3</sub>	II	Cl <sub>3</sub>	II	-OCl(Cl <sub>3</sub> ) (Cl <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	trans	2.31		
COCl <sub>3</sub>	II	Cl <sub>3</sub>	II	-OCl(Cl <sub>3</sub> ) (Cl <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	cis	5.59		

Su utilidad antihipertensiva es determinada por su capacidad para disminuir la presión sanguínea de ratas y perros hipertensivos conscientes un grado estadísticamente significativo cuando se administran oralmente a dichos huéspedes en las dosificaciones mencionadas anteriormente.

Su actividad tranquilizante es demostrada por la administración oral a ratas en dosis de desde aproximadamente 0.01 a 50 mg./kg. con la disminución subsecuente en la actividad motora espontánea. La escala de dosificación diaria en los mamíferos es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg.

El empleo de estos compuestos para el tratamiento de la glaucoma se cree que es debido a su capacidad para reducir la presión intraocular. Sus efectos sobre la presión intraocular son determinados por medio de pruebas en perros. El medicamento de prueba se instila en el ojo de un perro en la forma de una solución o se administra sistémicamente a varios períodos de tiempo después de lo cual el ojo es anestesiado por medio de instilación de clorhidrato de tetracaina, 1/2%, 2 gotas. Unos cuantos minutos después de la aplicación de esta anestesia local, se toman lecturas de la presión intraocular con un tonómetro mecánico Schiøtz y, después se determina el colorante de fluoresceína, con un tonómetro de aplicación manual Holberg. El medicamento de prueba se utiliza convenientemente en una solución tal como la siguiente: medicamento de

prueba (1 mg.), etanol (0.05 ml.), Tween 80 (derivado de mono-oleato de sorbitán de polioxialquileno, que se puede conseguir de la Atlas Powder Co., Wilmington, Delaware 19899) (50 mg.) y solución salina (para hacer 1 ml.), o en una solución más concentrada en donde los ingredientes están presentes en proporciones de 10 mg., 0.10 ml., 100 mg. y 1 ml., respectivamente. Para empleo en seres humanos, son útiles concentraciones de medicamento de 0.01 mg./kg. a 10 mg./kg.

Su actividad como agentes diuréticos es determinada por medio del procedimiento de Lipschitz y colaboradores, J. Pharmacol., 79, 97 (1943) que utiliza ratas como los animales de prueba. La escala de dosificación para este uso es el mismo que aquél que se menciona anteriormente con respecto al uso de los compuestos descritos en la presente como agentes analgésicos.

Esta invención también proporciona composiciones farmacéuticas, incluyendo formas de dosificación unitarias, valiosas para el uso de los compuestos descritos en la presente como analgésicos y otras utilidades que se describen aquí. La forma de dosificación puede administrarse en una sólo dosis o en dosis múltiples, como se menciona en lo que antecede, para obtener la dosificación diaria efectiva para una utilidad particular.

Los compuestos (medicamentos) que se describen en la presente pueden formularse para administración en forma só

lida o líquida para administración oral o parenteral. Se preparan cápsulas conteniendo los medicamentos de esta invención; es decir; los compuestos de las fórmulas I ó II, mezclando una parte en peso de medicamento con nueve partes de excipiente tal como almidón o azúcar de lecho y luego cargando la mezcla en cápsulas de gelatina de entrada telescópica de tal manera que cada cápsula contenga 100 partes la mezcla. Se preparan tabletas conteniendo los compuestos de las fórmulas I ó II, combinando mezclas adecuadas del medicamento y los ingredientes normales utilizados en la preparación de tabletas, tales como almidón, aglutinantes y lubricantes, de tal manera que cada tableta contenga de 0.01 a 100 mg. de medicamento por tableta.

Las suspensiones y soluciones de estos medicamentos, particularmente aquellos en donde R<sub>1</sub> (fórmulas I y II) es hidroxí, generalmente se preparan justamente antes de usarse a fin de evitar los problemas de estabilidad del medicamento (por ejemplo oxidación) o de suspensiones o solución (por ejemplo precipitación) del medicamento en el almacenamiento. Las composiciones adecuadas para esto generalmente son las composiciones sólidas secas que se reconstituyen para administración inyectable.

EJEMPLO 1

dl-3-(3,5-dimetoxianilino)butirato de etilo

Una mezcla de 3,5-dimetoxianilina (95.7 gramos, 0.624 moles), acetoacetato de etilo (87.2 ml., 0.670 moles), benceno (535 ml.) y ácido acético glacial (3.3 ml.), se somete a reflujo durante 15 horas bajo una atmósfera de nitrógeno y el agua se recoge por medio de una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se decolora con carbón activado, se filtra y luego se concentra bajo presión reducida para dar el producto, el 3-[3,4-dimetoxi-anilino]-2-butenato de etilo, en forma de un aceite (168.7 gramos).

Una mezcla de 3-(3,5-dimetoxianilino)-2-butenato de etilo (5.0 gramos, 18.7 mmoles) en ácido acético glacial (42 ml.) y óxido de platino (250 mg.) se hidrogena en un agitador Parr a  $3.515 \text{ kg./cm}^2$  durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un adyuvante de filtración, se agrega benceno (50 ml.) y la solución se concentra bajo presión reducida hasta obtener un aceite. El aceite luego se recoge en cloroformo, la solución se lava sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 50 ml.) y una solución saturada de cloruro de sodio. Luego se seca ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el producto en for-

ma de un aceite (5.1 gramos).

La repetición del procedimiento anterior pero utilizando 168.7 gramos de 3-(3,5-dimetoxianilino)-2-butenato de etilo, ácido acético glacial (320 ml.) y óxido de platino (2.15 gramos) proporciona 160.8 gramos de producto.

#### EJEMPLO 2

##### dl-3-(3,5-dimetoxianilino)butirato de etilo

A una solución de clorhidrato de 3,5-dimetoxianilina (370 gramos, 1.45 moles), metanol de grado reactivo (4.5 litros) y acetoacetato de etilo (286.3 gramos, 2.64 moles) en un matras de tres cuellos, de fondo redondo, con capacidad de 12 litros, equipado con agitador mecánico y condensador de reflujo, se agrega cianoborohidruro de sodio (54 gramos, 0.73 moles) en una porción. Después de que disminuye el reflujo (10 minutos) la mezcla se calienta en un baño de vapor durante un período adicional de 20 minutos. A la mezcla de reacción enfriada se agrega más cianoborohidruro de sodio (5.4 gramos, 0.07 moles) y acetoacetato de etilo (28.6 gramos, 0.26 moles) y la mezcla se somete a reflujo durante 30 minutos. Este último procedimiento se repite una vez más.

La mezcla de reacción se aísla en porciones vertiendo aproximadamente 500 ml. sobre un litro de agua helada/500 ml.

de cloruro de metileno, separando las capas y lavando por contracorriente la fase acuosa con cloruro de metileno adicional (100 ml.). (Este procedimiento se repite utilizando porciones de 500 ml. hasta que se elabora toda la mezcla de reacción).

Las capas de cloruro de metileno se combinan y se secan ( $MgSO_4$ ), se decoloran con carbón, se filtran y se evaporan para dar un aceite de color amarillo.

El exceso de acetoacetato de etilo se destila (a la temperatura de un baño de aceite de  $130^{\circ}C.$ , y a una presión de 1 a 5 mm.) dejando el 3-(3,5-dimetoxianilino)butirato de etilo crudo (un aceite viscoso de color ámbar): 376 gramos (72% de rendimiento) que se utiliza sin purificación adicional.

Tiene las siguientes características espectrales:

PMN en  $^1H$  (60 MHz)  $\delta_{CDCl_3}^{TMS}$  (ppm): 5.82-6.0 (m, 3H, aromático), 4.20 (q, 2H, metileno de éster), 3.80-4.00 (m, 2H, -NH y -N-CH-CH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 6H, -OCH<sub>3</sub>), 2.40-2.55 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>COOEt), 1.78 (d, 3H, metilo) y 1.29 (t, 3H, metilo).

### EJEMPLO 3

dl-3-(3,5-dimetoxianilino)hexanoato de etilo

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, la con-

densación del clorhidrato de 3,5-dimetoxianilina y butiril-acetato de etilo proporciona el d,1-3-(3,5-dimetoxianilino)-hexanoato de etilo. Se convierte en la sal de clorhidrato mediante la adición de cloruro de hidrógeno a una solución de cloruro de metileno de la misma; punto de fusión de 127° a 129.5°C. La recristalización en ciclohexano/benceno (5:1) proporciona la muestra analítica, con punto de fusión de 126° a 128.5°C.

Análisis: Calculado para  $C_{16}H_{25}O_4N.HCl$ :

C, 57.91; H, 7.90; N, 4.22%

Encontrado: C, 57.89; H, 7.74; N, 4.40%

m/e - 295 ( $m^+$ )

RMN en  $^1H$  (60 MHz)  $\delta_{CDCl_3}^{TMS}$  (ppm): 10.76-11.48

(b, variable, 2H,  $NH_2^+$ ), 6.77 (d,  $J=2Hz$ , 2H, H's en meta), 6.49, 6.45 (d de d,  $J=2Hz$ , 1H, H en meta), 4.08 (q, 2H,  $OCH_2$ ), 3.77 (s, 6H,  $[OCH_3]_2$ ), aproximadamente 3.5-4.8 (m, 1H, CH-N), 2.90 (t, 2H,  $CH_2-C=O$ ), aproximadamente 1.4-2.2 (m, 4H,  $[CH_2]_2$ ), 1.21 (t, 3H,  $O-C-CH_3$ ), 0.84 (t, 3H,  $-C-CH_3$ ).

#### EJEMPLO 4

d,1-3-[(3,5-Dimetoxi-N-etoxicarbonil)anilino]butirato de etilo

Método A -

Se agrega a gotas durante un período de 45 minutos

cloroformato de etilo (71.4 ml., 0.75 moles) a una mezcla de 3-(3,5-dimetoxianilino)butirato de etilo (159.8 gramos, 0.598 moles), cloruro de metileno (100 ml.), y piridina (100 ml., 1.24 moles) a una temperatura de 0°C., bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita durante 40 minutos después de la adición del cloroformato de etilo y luego se vierte en una mezcla de cloroformo (750 ml.) y agua helada (500 ml.). La capa de cloroformo se separa, se lava sucesivamente con ácido clorhídrico al 10% (3 x 500 ml.), bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 x 300 ml.) y cloruro de sodio acuoso saturado (1 x 400 ml.) y luego se seca (MgSO<sub>4</sub>). Luego se decolora con carbón activado y se concentra bajo presión reducida hasta obtener un aceite (215 gramos). El producto se utiliza como está.

#### Método B -

Bajo una atmósfera de nitrógeno positivo una mezcla de 3-(3,5-dimetoxianilino)butirato de etilo (376 gramos, 1.4 moles), cloruro de metileno (1.4 litros) y carbonato de potasio anhidro (388.8 gramos, 2.81 moles), se agita y se enfría en un baño de hielo a una temperatura de 0° → 5°C. Se agrega en una porción cloroformato de etilo (153 gramos, 1.41 moles). La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente durante un período de una hora, se agrega una vez más cloroformo

mato de etilo (153 gramos, 1.41 moles) y la mezcla se somete a reflujo en un baño de vapor durante una hora. Luego se enfría a temperatura ambiente y el carbonato de potasio se separa mediante filtración. El filtrado de color rojo se lava sucesivamente con agua (2 x 100 ml.), salmuera (1 x 500 ml.), se seca ( $MgSO_4$ ), y luego se decolora y se evapora bajo presión reducida para dar 439 gramos del producto crudo que se utiliza sin purificación adicional.

RMN en  $^1H$  (60 MHz)  $\delta_{CDCl_3}^{TMS}$  (ppm): 6.2-6.42 (m, 3H, aromático), 4.65 (sexteto, 1H, -N-CH-,  $CH_3$ ), 4.10-4.15 (2 cuartetos, 4H, metilenos de éster), 3.70 (s, 6H,  $-OCH_3$ ), 2.30-2.60 (m, 2H,  $-CH_2COOEt$ ), 1.00-1.40 (m, 9H, 3 metilo).

#### EJEMPLO 5

Acido d,l-3-[(3,5-dimetoxi-N-etoxicarbonil)anilino]butírico

#### Método A -

Se combinan y se agitan a temperatura ambiente durante la noche 3-[(3,5-dimetoxi-N-etoxicarbonil)anilino]butirato de etilo (202 gramos, 0.595 moles), hidróxido de sodio acuoso (595 ml., de 1N) y etanol (595 ml.). La mezcla de reacción se concentra hasta aproximadamente 600 ml. de volumen bajo presión reducida, el concentrado se diluye con agua hasta

un volumen de 1200 ml. y se extrae con acetato de etilo (3 x 750 ml.). La capa acuosa se acidifica después con ácido clorhídrico al 10% a un pH de 2 y se extrae de nuevo con acetato de etilo (3 x 750 ml.). Estos últimos extractos se combinan, se lavan con salmuera, se secan ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtran y se concentran al vacío para dar el producto del título en forma de un aceite (163.5 gramos, 88.2%).

Método B -

En un matraz de fondo redondo de tres cuellos y con capacidad de 5 litros, equipado con agitador mecánico y condensador de reflujo, se carga una solución de 3-[(3,5-dimetoxi-N-etoxicarbonil)anilino]-butirato de etilo (439 gramos, 1.41 moles) en etanol (2 litros). Se agrega hidróxido de sodio (2 litros de 1N) y la mezcla se somete a reflujo en un baño de vapor durante 3 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre 5 litros de agua helada y se extrae en porciones de un litro con éter dietílico (500 ml./porción). La capa acuosa se extrae mediante la adición de aproximadamente un litro de hielo y luego se acidifica con ácido clorhídrico concentrado (1.75 ml., 2.1 moles). Se extrae en porciones de un litro con cloruro de metileno (250 ml./porción). Las capas de cloruro de metileno se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio, se decoloran con carbón y se evaporan hasta sequedad para producir

un aceite de color amarillo viscoso. La cristalización en éter/ciclohexano (1:2) proporciona 224 gramos (55.3%) de producto cristalino, con punto de fusión de 78°-80°C. Este material se utiliza sin purificaciones adicionales en la siguiente etapa.

RMN en  $^1\text{H}$  (60 MHz) delta $^{\text{TMS}}$  $_{\text{CDCl}_3}$  (ppm): 6.24-6.53 (m, 3H, aromático), 4.65 (sextete, 1H,  $-\text{N}(\text{COOC}_2\text{H}_5)\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ ), 4.10 (cuartete, 2H, metileno de éster), 3.78 (s, 6H,  $-\text{OCH}_3$ ), 2.40-2.60 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{COCH}$ ), 1.18 (t), 1.28 (d, 6H, metilo), 10.8 (bs, variable, 1H, COOH).

MS (mol.ion) m/e - 311.

Una muestra analítica, obtenida mediante recristalización en acetato de etilo/hexano (1:5), funde a una temperatura de 89°-91°C.

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}$ :

C, 57.86; H, 6.80; N, 4.50.

Encontrado: C, 58.08; H, 6.65; N, 4.46%.

#### EJEMPLO 6

Ácidos d- y l-3[(3,5-dimetoxi-4-N-etoxicarbonil)-  
anilino]butíricos

Una mezcla de ácido d,l-3-[(3,5-dimetoxi-N-etoxicarbonil)anilino]butírico (136.6 gramos, 0.44 moles) y 1-efe-

drina (72.5 gramos, 0.44 moles) se disuelve en cloruro de metileno (500 ml.). El cloruro de metileno luego se remueve al vacío para producir la sal de l-efedrina del ácido d,l-3-[(3,5-dimetoxi-N-etoxicarbonil)-anilino]butírico en forma de un aceite,  $[\alpha]_D^{25} = -20.0$  (c=1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). La adición de éter (1500 ml.) provoca la cristalización de un sólido de color blanco que se separa mediante filtración y se seca (102 gramos), con punto de fusión de  $114^\circ$ - $116^\circ\text{C}$ . La recristalización en acetato de etilo/hexano (1:1) proporciona 71.1 gramos (34%) de la sal de l-efedrina del ácido 1-3-[(3,5-dimetoxi-N-etoxicarbonil)anilino]butírico; con punto de fusión de  $126^\circ$ - $127^\circ\text{C}$ .

análisis: Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{N}_2$ :

C, 63.00; H, 7.61; N, 5.88%

Encontrado: C, 62.87; H, 7.64; N, 5.86%

$[\alpha]_D^{25} = -43.5^\circ$  (c=1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

La sal de l-efedrina del l-isómero se agita en una mezcla de acetato de etilo (100 ml.) y ácido clorhídrico al 10% (400 ml.) durante diez minutos. La fase orgánica se separa, se lava con ácido clorhídrico al 10% (2 x 400 ml.), se seca y se concentra bajo presión reducida hasta obtener un aceite. La cristalización del aceite en acetato de etilo/hexano (400 ml. de 1:1) proporciona 34.6 gramos de ácido 1-3-[(3,5-dimetoxi-N-etoxicarbonil)anilino]butírico, con punto de fusión de  $96^\circ$ - $97^\circ\text{C}$ .

Análisis: Calculado para  $C_{15}H_{21}O_6N$ :

C, 57.86; H, 6.80; N, 4.50%

Encontrado: C, 57.90; H, 6.66; N, 4.45%

$[\alpha]_D^{25} = -25.4^\circ$  (c=1.0,  $CHCl_3$ ).

El licor madre que queda de la recristalización de la sal de l-efedrina del l-isómero se trata con ácido clorhídrico en la forma descrita en lo que antecede para obtener el ácido d-3-[(3,5-dimetoxi-N-etoxicarbonil)anilino]butírico crudo. El tratamiento del ácido crudo con d-efedrina proporciona, después de la cristalización en éter, la sal de d-efedrina del d-isómero, con punto de fusión de  $124^\circ$  a  $125^\circ C$ .

Análisis: Calculado para  $C_{25}H_{36}O_7N_2$ :

C, 63.00; H, 7.61; N, 5.88%

Encontrado: C, 62.82; H, 7.47; N, 5.97%

$[\alpha]_D^{25} = +44.0^\circ$  (c=1.0,  $CHCl_3$ ).

La sal de d-efedrina se convierte en el ácido d-3-[(3,5-dimetoxi-N-etoxicarbonil)anilino]butírico en la misma forma que se describe anteriormente para la conversión de la sal de l-efedrina en el ácido libre. Punto de fusión de  $96^\circ$  a  $97^\circ C$ ., después de la recristalización en acetato de etilo/hexano (3:5).

Análisis: Calculado para  $C_{15}H_{21}O_6N$ :

C, 57.86; H, 6.80; N, 4.50%

Encontrado: C, 57.95; H, 6.57; N, 4.35%

$$[\alpha]_D^{25} = +25.3^\circ \text{ (c=1.0, CHCl}_3\text{)}.$$

EJEMPLO 7

3-(3,5-dimetoxianilino)propionato de metilo

Una mezcla de 3,5-dimetoxianilina (114.9 gramos, 0.75 moles), acrilato de metilo (69.73 gramos, 0.81 moles) y ácido acético glacial (2 ml.), se somete a reflujo durante 20 horas. El reflujo se discontinúa y la mezcla de reacción se concentra y luego se destila al vacío, para producir 106.8 gramos (73.9%) del producto del título, con punto de ebullición de 174°-179°C. (0.7 mm.).

RMN en  $^1\text{H}$  (60 MHz) delta $_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$  (ppm): 5.62-5.95 (m, 3H, aromático), 4.1 (variable, bs, 1H, -NH), 3.74 (s, 6H, -OCH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.41 y 2.59 (dos tripletas de 2H, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>).

EJEMPLO 8

d,l-3-[3-hidroxi-5-(5-fenil-2-pentil)]anilino -  
propionato de metilo

Una mezcla de 3-hidroxi-5-(5-fenil-2-pentil)anilina (1.0 gramo), acrilato de metilo (345 mg.), y ácido acético (0.1 ml.) se calienta a una temperatura de 106°-110°C.,

durante la noche. El residuo frío se disuelve en 100 ml. de acetato de etilo y se lava dos veces con 100 ml. de una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica luego se seca ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evapora hasta obtener un residuo crudo que se cromatografía sobre 130 gramos de gel de sílice utilizando benceno-éter (2:1 como el eluyente. Después de la elución de las impurezas menos polares, se recogen 540 mg. (40%), d,l-3- [3-hidroxi-5-(5-fenil-2-pentil)]anilino propionato de metilo. Tiene las siguientes características espectrales:

RMN en  $^1\text{H}$  (60 MHz) delta $^{\text{TMS}}$  $_{\text{CDCl}_3}$  (ppm): 7.14 (s, 5H, aromático), 5.83-6.13 (m, 3H, aromático), 3.66 (s, 3H,  $-\text{COOCH}_3$ ), 3.37 (t, 2H,  $-\text{NCH}_2$ ), 2.16-2.78 (m, 5H,  $-\text{CH}_2\text{COO}$  y bencílico), 1.28-1.69 (m, 4H,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ), 1.11 (d, 3H,  $\text{>CH}_3$ ), 4.405.2 y 1.28-2.78 (variable, 1H, NH, OH).

m/e - 341 ( $\text{m}^+$ )

#### EJEMPLO 9

3-[(3,5-dimetoxi-N-etoxicarbonil)anilino]-  
propionato de metilo

Se agrega a gota cloroformato de etilo (2.0 gramos, 8.4 mmoles) durante un período de 10 minutos, a una mez

cla de 3-(3,5-dimetoxianilino)propionato de metilo (1.0 ml., 10.5 mmoles), cloruro de metileno (5 ml.) y piridina (5 ml.) a una temperatura de 0°C., bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita a una temperatura de 0°C., durante 20 minutos después de la adición del cloroformato de etilo y luego a temperatura ambiente durante un período adicional de 20 minutos, y luego se vierte en una mezcla de cloruro de metileno (75 ml.) y agua helada (50 ml.). La capa de cloruro de metileno se separa, se lava sucesivamente con ácido clorhídrico al 10% (2 x 50 ml.), con bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 x 30 ml.) y cloruro de sodio acuoso saturado (1 x 40 ml.) y se seca (MgSO<sub>4</sub>). Luego se decolora con carbón activado y se concentra bajo presión reducida hasta obtener un aceite (2.72 gramos). El producto se utiliza como está.

#### EJEMPLO 10

Acido 3-[(3,5-dimetoxi-N-etoxicarbonil)-  
anilino]propiónico

Se combinan y se agitan durante la noche bajo nitrógeno a temperatura ambiente 3-[(3,5-dimetoxi-N-etoxicarbonil)anilino]propionato de metilo (2.72 gramos, 8.36 mmoles), hidróxido de sodio acuoso (8.4 ml. de 1N) y etanol (8.4 ml.). La mezcla de reacción luego se concentra bajo presión reduci-

da hasta la mitad de su volumen, se diluye con agua (35 ml.) y luego se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica a un pH de 2 con ácido clorhídrico al 10% y se extrae con cloruro de metileno (3 x 50 ml.). Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan ( $MgSO_4$ ) y se concentran para dar el producto en forma de un aceite (2.47 gramos) que se utiliza como está.

#### EJEMPLO 11

##### 1-Carbetoxi-5,7-dimetoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Una mezcla de ácido 3-[(3,5-dimetoxi-N-etoxi-carbonil)anilino]propiónico (1.10 gramos, 3.7 mmoles) y ácido polifosfórico (4 gramos) se calienta a una temperatura de  $65^{\circ}C.$ , durante 45 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno y luego se enfría a una temperatura de  $0^{\circ}C.$  Después se recoge en una mezcla de cloruro de metileno y agua (200 ml. de 1:1). La capa orgánica se separa y la fase acuosa se extrae de nuevo con cloruro de metileno (2 x 100 ml.). Los extractos combinados se lavan con bicarbonato de sodio saturado (3 x 100 ml.), salmuera (1 x 100 ml.) y luego se secan ( $MgSO_4$ ). La concentración del extracto seco proporciona el producto en forma de un aceite que cristaliza en benceno. Rendimiento = 645 mg., con punto de fusión de  $109^{\circ}-111^{\circ}C.$

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

C, 60.21; H, 6.14; N, 5.02%

Encontrado: C, 60.11; H, 6.14; N, 4.80%

EJEMPLO 12

5,7-Dihidroxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Una mezcla de ácido acético glacial (60 ml.), ácido bromhídrico al 48% (60 ml.) y 1-carbetoxi-5,7-dimetoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (4.0 gramos, 14.3 mmoles), se somete a reflujo durante la noche y luego se concentra al vacío hasta obtener un aceite de color oscuro. El aceite se disuelve en agua (50 ml.) y la solución acuosa se neutraliza a un pH de 6-7 con hidróxido de sodio 1N. Una solución saturada de agua salada (50 ml.) se agrega y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo (3 x 150 ml.). Los extractos se combinan, se secan ( $MgSO_4$ ) y se concentran bajo presión reducida hasta obtener un aceite. El aceite se recoge en benceno-acetato de etilo (1:1) y la solución se carga a una columna de gel de sílice. La columna se eluye con un volumen de benceno igual al volumen de la columna y luego con benceno-acetato de etilo (250 ml. de 4:1) y benceno-acetato de etilo (250 ml. de 1:1). Se recogen las fracciones (75 ml.). Las fracciones 4 a 9 se combinan y se evaporan bajo

presión reducida. El residuo oleoso se cristaliza en etanol-hexano (1:10). Rendimiento = 1.86 gramos, con punto de fusión de 166°-169°C.

La recrystalización adicional eleva el punto de fusión a 171°-172.5°C.

m/e - 179 (m<sup>+</sup>)

Análisis: Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>N:

C, 60.33; H, 5.06; N, 7.82%

Encontrado: C, 60.25; H, 4.94; N, 7.55%

### EJEMPLO 13

#### d,l-1-carbetoxi-5,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Una solución de ácido 3-[(3,5-dimetoxi-N-etoxi-carbonyl)anilino]butírico (4.0 gramos, 12.8 mmoles) en cloroformo (2 ml.) se agrega a gotas con agitación a ácido polifosfórico (5.0 gramos) calentado a una temperatura de 60°C en un baño de vapor. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura de 60°-65°C., durante dos horas y luego se vierte en una mezcla de hielo (100 gramos) y acetato de etilo (100 ml.). La capa acuosa se extrae adicionalmente con acetato de etilo (2 x 100 ml.) y los extractos orgánicos combinados se lavan sucesivamente con una solución saturada de

bicarbonato de sodio (3 x 100 ml.), salmuera (1 x 100 ml.), y luego se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración del extracto seco bajo presión reducida proporciona 2.6 gramos del producto crudo.

La purificación se lleva a cabo por medio de cro-matografía en columna de una solución de benceno del produc-to crudo (2.5 gramos) sobre gel de sílice (95 gramos). La columna se eluye con un volumen de benceno igual a la mitad del volumen de la columna, seguido por benceno/acetato de etilo (1:1). Se recogen las fracciones (40 ml.). Las frac-ciones 9 a 18 se combinan y se evaporan al vacío para dar 1.55 gramos de producto que se purifica adicionalmente mediante recristalización en éter de petróleo-1.33 gramos, con punto de fusión de 92.5°-94°C.

La recristalización de este producto en acetato de etilo caliente/hexano (1:1) proporciona una muestra analíti-ca; con punto de fusión de 94-95°C.

Análisis: Calculado para  $C_{15}H_{19}O_5N$ :

C, 61.42; H, 6.53; N, 4.78%

Encontrado: C, 61.54; H, 6.55; N, 4.94%

m/e - 293 ( $m^+$ )

IR (KBr) - 5.85, 5.95  $\mu$  ( $\neq 0$ )

EJEMPLO 14

d,1-5,7-Dihidroxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-  
quinolina

Método A -

Una mezcla de ácido acético glacial (240 ml.), ácido bromhídrico al 48% (240 ml.) y 1-carbetoxi-5,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (16.0 gramos, 55 mmoles) se somete a reflujo durante la noche y después se concentra al vacío hasta obtener un aceite de color oscuro. El aceite se disuelve en agua (200 ml.) y la solución acuosa se neutraliza a un pH de 6-7 con hidróxido de sodio 1N. Una solución saturada de agua salada (200 ml.) se agrega y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo (3 x 500 ml.). Los extractos se combinan, se secan ( $MgSO_4$ ) y se concentran bajo presión reducida hasta obtener un aceite de color oscuro (12.8 gramos). Se agrega hexano-acetato de etilo (10:1) al aceite y los cristales resultantes se recuperan mediante filtración (3.8 gramos); con punto de fusión de  $158^{\circ}-165^{\circ}C$ . La trituración de los cristales en acetato de etilo proporciona 1.65 gramos de producto; con punto de fusión de  $165^{\circ}-168^{\circ}C$ .

El material adicional se separa de los licores madre en el reposo (2.9 gramos); con punto de fusión de  $168^{\circ}-170^{\circ}C$ . La cromatografía en columna del filtrado sobre gel

de sílice usando benceno-éter (1:1) como solvente proporciona 4.6 gramos adicionales de producto, con punto de fusión de 167°-169°C.

La purificación adicional se logra recristalizando el producto en acetato de etilo; con punto de fusión de 173°-174°C.

Análisis: Calculado para  $C_{10}H_{11}O_3N$ :

C, 62.16; H, 5.74; N, 7.25%

Encontrado: C, 62.00; H, 5.83; N, 7.14%

m/e - 193 ( $m^+$ )

#### Método B -

Una mezcla de ácido d,l-3-[(3,5-dimetoxi-N-etoxicarbonil)anilino]butírico (100 gramos, 0,32 moles) y ácido bromhídrico al 48% (500 ml.)/ácido acético glacial (300 ml.) se calienta en un baño de aceite a una temperatura de 110°C. durante 2 horas. Después se aumenta la temperatura de baño de aceite a 145°C. y el calentamiento se continúa durante 2 horas adicionales. Durante este último período de calentamiento se destila una mezcla azeotrópica (punto de ebullición de 42° → 110°C., ~200-300 ml.) y la solución homogénea de color rojo oscuro se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en agua helada (3 litros) y éter (2 litros), las capas se separan y la solución acuosa se lava con éter

(2 x 1000 ml.). Las capas de éter se combinan y se lavan sucesivamente con agua (2 x 1000 ml.), salmuera (1 x 500 ml.), solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (4 x 250 ml.) y salmuera (1 x 500 ml.) y después se secan ( $\text{MgSO}_4$ ). La decoloración con carbón y la evaporación del éter produce una espuma de color amarillo que se cristaliza en aproximadamente 300 ml. de cloruro de metileno para dar 31.3 gramos (50.4%) de 5,7-dihidroxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina pura. El producto adicional puede aislarse en el licor madre mediante cromatografía de gel de sílice.

RMN en  $^1\text{H}$  (60 MHz) delta<sup>TMS</sup> (100 mg. de muestra/ 0.3 ml. de  $\text{CDCl}_3$ /0.2 ml. de  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ) (ppm): 12.40 (s, 1H,  $\text{C}_5$ -OH), 5.72 (d, 2H, H en meta), 5.38-5.60 (bs, 1H,  $\text{C}_7$ -OH), 3.50-4.00 (m, 1H, C2H), 2.38-2.60 (m, 2H,  $\text{C}_3$ - $\text{H}_2$ ), 1.12 (d, 3H, metilo).

m/e - 193 ( $\text{m}^+$ )

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$ ;

C, 62.16; H, 5.74; N, 7.25 %

Encontrado: C, 62.01; H, 5.85; N, 7.02 %

En forma similar, el d,1-3- [3-hidroxi-5-(5-fenil-2-pentil)]anilino -propionato de metilo se convierte en d,1-5-hidroxi-7-(5-fenil-2-pentil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, la cual se purifica mediante cromatografía en columna usando gel de sílice y benceno/éter (5:1) como eluyente.

m/e - 309 ( $\text{m}^+$ )

RMN en  $^1\text{H}$  (60 MHz  $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$  (ppm): 12.22 (s, 1H, 5OH), 7.14 (s, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.04 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , H en 1H meta), 5.87 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , H en 1H meta), 4.19-4.60 (b, 1H, NH), 3.48 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.18-2.89 (m, 5H, ArCH, Ar $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 1.38-1.86 (m, 4H,  $-\text{[CH}_2\text{]}_2-$ ), 1.13 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

y el clorhidrato de d,1-3-(3,5-dimetoxianilino)hexanoato de etilo se convierte en d,1-5,7-dihidroxi-2-propil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina; con punto de fusión de  $117^\circ\text{-}119^\circ\text{C}$ . (a partir de cloruro de metileno).

m/e - 221 ( $m^+$ ), 135 (pico de la base,  $m^+$  - propilo).

y el ácido 1-3-[(3,5-dimetoxi-(N-etoxi-carbonil)anilino]butírico se convierte en d-5,7-dihidroxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, con punto de fusión de  $167^\circ\text{-}168^\circ\text{C}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +167.8^\circ$  ( $c=1.0$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

m/e - 193 ( $m^+$ )

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$ :

C, 62.16; H, 5.74; N, 7.25 %

Encontrado: C, 61.87; H, 5.62; N, 6.96 %

y el ácido d-3-[(3,5-dimetoxi-N-etoxicarbonil)anilino]butírico se convierte en 1-5,7-dihidroxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina; con punto de fusión de  $166^\circ\text{-}168^\circ\text{C}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -168.5^\circ$  ( $c=1.0$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

m/e - 193 ( $m^+$ )

Análisis: Calculado para  $C_{10}H_{11}O_3N$ :

C, 62.16; H, 5.74; N, 7.25 %

Encontrado: C, 61.82; H, 5.83; N, 7.22 %

EJEMPLO 15

d,1-5,7-Dihidroxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Una mezcla de 3,5-dimetoxianilina (230 gramos, 1.5 moles), crotonato de metilo (150 gramos, 1.5 moles) y ácido acético glacial (90 gramos, 1.5 moles) se calienta a reflujo durante 6 horas. Se agrega ácido acético glacial adicional (90 gramos, 1.5 moles) y la mezcla se somete a reflujo durante la noche. Se agregan ácido bromhídrico (1000 ml. de solución al 48%) y ácido acético glacial (850 ml.) a la mezcla de reacción, la cual se calienta a reflujo durante 4.5 horas. El producto del título se aísla y se purifica de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 12. Rendimiento = 36 gramos, con punto de fusión de  $166^{\circ}$ - $170^{\circ}$ C.

EJEMPLO 16

d,1-5,7-Dihidroxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Una mezcla de 3,5-dimetoxianilina (4.6 gramos, 0.03

moles), ácido crotonico (2.54 gramos, 0.03 moles) y clorhidrato de piridina (3.0 gramos, 1.26 moles) se calienta a una temperatura de 185°-200°C. durante 45 horas. La mezcla de reacción enfriada se suspende en agua (500 ml.) (pH ~ 3) y el pH se ajusta a 7 y la mezcla resultante se agita durante 10 minutos. La capa orgánica se separa, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra hasta 3.2 gramos de un aceite de color amarillo.

Una mezcla de ácido acético glacial (110 ml.), ácido bromhídrico al 48% (110 ml.) y el aceite de color amarillo se somete a reflujo durante una hora y después se concentra al vacío hasta obtener un aceite de color oscuro. El aceite se disuelve en agua y la solución acuosa se neutraliza hasta un pH de 6-7 con hidróxido de sodio 1N. Se agrega una solución saturada de agua salada y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos se combinan, se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran bajo presión reducida hasta obtener un aceite de color oscuro (2.8 gramos). La cromatografía en columna del residuo crudo sobre gel de sílice usando benceno-éter (4:1) como eluyente proporciona 510 mg. adicionales de producto, con punto de fusión de 168°-170°C.

La purificación adicional se logra recristalizando el producto en acetato de etilo; punto de fusión de 173°-174°C.

Análisis: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N:

C, 62.16; H, 5.74; N, 7.25 %

Encontrado: C, 62.00; H, 5.83; N, 7.14 %

m/e - 193 ( $m^+$ ), 178 ( $m^+$  - metilo, pico de la base).

En una forma similar, el ácido 3,3-dimetil-acrílico y la 3,5-dimetoxianilina da después de la purificación mediante cromatografía de gel de sílice (benceno/éter 1:1 como eluyente) 5,7-dihidroxi-2,2-dimetil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina como un aceite de color amarillo.

Análisis (MS)

Pico original ( $m^+$ )

Calculado para  $C_{11}H_{13}O_3N$ : 207.0895

Encontrado: 207.0895

Pico de la base ( $m^+$  - 15)

Calculado para  $C_{10}H_{10}O_3N$ : 192.0661

Encontrado: 192.0655

En forma similar, se condensan ácido estirilacético y 3,5-dimetoxianilina para producir d,1-5,7-dihidroxi-2-bencil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina como un aceite después de purificación usando benceno/éter (3:1 como eluyente).

m/e = 269 ( $m^+$ ) y 178 ( $m^+$  - bencilo, pico de la base)

RMN ( $CDCl_3$ ) delta (ppm): 8.76 (s, 1H, 5-OH), 7.18-7.6 (m, 5H,  $C_6H_5$ ), 5.84 (d, J=3Hz, 1H) y 5.62 (d, J=3Hz, 1H) para los aromáticos acoplados en meta, y 2.14-4.82 (4m, 7H), para los protones restantes (7-OH,  $\underline{CH-N}$ ,  $\underline{CH_2-C=O}$ ,  $-\underline{CH_2-C_6H_5}$  y N-H).

EJEMPLO 17

d,1-5-Hidroxi-2-metil-7-(2-heptiloxi)-4-oxo-1,2,3,4-tetra-  
hidroquinolina

---

Se agregan gránulos de hidróxido de potasio (325 mg., 52 mmoles) a una solución de d,1-5,7-dihidroxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (1.0 gramo, 52 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml.). La mezcla se calienta lentamente a una temperatura de 100°C. y a la solución resultante se agrega d,1-2-bromoheptano (1.08 gramos, 60 mmoles) todo a la vez con buena agitación. Después de 10 minutos, se agrega hidróxido de potasio adicional (160 mg.) seguido por d,1-2-bromoheptano adicional (500 mg.). Se repite dos veces más la adición de hidróxido de potasio y d,1-2-bromoheptano usando 80 mg. de hidróxido de potasio y 250 mg. de d,1-2-bromoheptano cada vez. La mezcla de reacción se agita unos 10 minutos adicionales y después se enfría. Se agregan cloroformo (50 ml.) e hidróxido de sodio acuoso (25 ml. de 1N), la mezcla se agita durante 10 minutos y las capas se separan. Se repite la extracción de cloroformo, los extractos se combinan, se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran bajo presión reducida hasta obtener un aceite oscuro. El aceite se cromatografía sobre gel de sílice (120 gramos) usando benceno como solvente. Se recogen fracciones de 30 ml. cada una. Se combinan las frac-

ciones décima segunda a décima octava y se concentran bajo presión reducida hasta obtener un aceite de color amarillo claro (850 mg.) el cual se cristaliza en el reposo. El producto deseado se separa mediante filtración y se recrystaliza en hexano caliente, con punto de fusión de 76°-77°C.

Se repite el procedimiento anterior en una escala de 20 veces pero utilizando benceno-acetato de etilo (9:1) como solvente cromatográfico. Se recogen fracciones de 750 ml. cada una. La combinación de las fracciones segunda-sexta proporciona 32 gramos de aceite que se cristaliza parcialmente en hexano en el reposo y enfriamiento para dar 18.2 gramos de producto. Se obtienen 3.2 gramos adicionales concentrando el licor madre y permitiendo que cristalice mediante el reposo en el frío. Rendimiento total = 21.4 gramos.

Análisis: Calculado para  $C_{17}H_{25}O_3N$ :

C, 70.07; H, 8.65; N, 4.81 %

Encontrado: C, 69.82; H, 8.67; N, 4.93 %

m/e - 291 ( $m^+$ )

IR (KBr): 6.01  $\mu$  (=0)

En la misma forma, la 5,7-dihidroxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina se convierte a d<sub>1</sub>-5-hidroxi-7-(2-heptiloxi)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, un aceite.

RMN en  $^1H$  (60 MHz) delta<sup>TMS</sup><sub>CDCl<sub>3</sub></sub> (ppm): 13.3 (s, 1H, fenólico), 5.5 y 5.7 (d, 2H, J = 2Hz, aromático), 4.6 (bs, 1H, -NH), 4.1-4.6 (m, 1H, -O-CH-), 3.3 (t, 2H, J = 7Hz, -CH<sub>2</sub>-),

2.6 (t, 2H, J = 7Hz, -CH<sub>2</sub>-), 2.0-0.7 (m, protones restantes).

EJEMPLO 18

d,l-5-hidroxi-2-metil-7-(5-fenil-2-pentiloxi)-4-oxo-  
1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Una mezcla de 5-fenil-2-(R,S)-pentanol (16.4 gramos, 100 mmoles), trietilamina (28 ml., 200 mmoles) y tetrahydrofurano seco (80 ml.) bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfría en un baño de agua helada. Se agrega a gotas cloruro de metansulfonilo (8.5 ml., 110 mm) en tetrahydrofurano seco (20 ml.) a una velocidad tal que la temperatura se mantiene esencialmente constante. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y después se filtra para remover el clorhidrato de trietilamina. La torta de filtro se lava con tetrahydrofurano seco y el lavado y el filtrado combinados se evaporan bajo presión reducida para dar el producto en la forma de un aceite. El aceite se disuelve en cloroformo (100 ml.) y la solución se lava con agua (2 x 100 ml.) y después con salmuera saturada (1 x 20 ml.). La evaporación del solvente proporciona un rendimiento de 2.17 gramos (39%) del mesilato de d,l-5-fenil-2-pentanol que se usa en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Una mezcla de d,l-5,7-dihidroxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,3-

tetrahydroquinolina (1.0 gramo, 5.2 mmoles), carbonato de potasio (14.35 gramos, 0.104 moles), N,N-dimetilformamida (60 ml.) y mesilato de d,l-5-fenil-2-pentanol (13.68 gramos, 57 mmoles), bajo una atmósfera de nitrógeno, se calienta a una temperatura de 80°-82°C. en un baño de aceite durante 1.75 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y después se vierte en agua helada (300 ml.). La solución acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml.) y los extractos combinados se lavan sucesivamente con agua (3 x 50 ml.) y salmuera saturada (1 x 50 ml.). El extracto después se seca (MgSO<sub>4</sub>), se decolora con carbón y se evapora para dar el producto.

m/e - 339 (m<sup>+</sup>)

Se repite el procedimiento anterior pero usando 114.8 gramos (0.594 moles) de d,l-5-hidroxi-2-metil-7-(5-fenil-2-pentiloxi)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, 612 ml. de N,N-dimetilformamida, 174.8 gramos (1.265 moles) de carbonato de potasio y 165.5 gramos (0.638 moles) de mesilato de d,l-5-fenil-2-pentanol. La mezcla de reacción se enfría y se vierte en agua helada (4 litros) y la solución acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 4 litros). El extracto combinado se lava con agua (4 x 2 litros), salmuera (1 x 2 litros) y se seca (MgSO<sub>4</sub>). La evaporación produce 196 gramos del producto del título. Este se usa sin purificación adicional.

RMN en  $^1\text{H}$  (60 MHz)  $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$  (ppm): 12.73 (s, 1H, OH), 7.22 (s, 5H, aromático), 5.80 (d,  $J=3 \text{ H}_3$ , 1H, H en meta), 5.58 (d,  $J=3 \text{ H}_3$ , 1H, H en meta), 1.25 (d, 6H,  $\text{CH}_3\text{-CH-N}$  y  $\text{CH}_3\text{-CH-O-}$ ), 1.41-4.81 (m, 11H, protones restantes).

EJEMPLO 19

d,1-5-Hidroxi-7-(5-fenil-2-pentiloxi)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

La repetición del procedimiento del Ejemplo 18 pero utilizando 5,7-dihidroxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina en lugar de la 5,7-dihidroxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina produce la d,1-5-hidroxi-7-(5-fenil-2-pentiloxi)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina como un aceite en un rendimiento de 74%.

m/e - 325 ( $m^+$ )

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ :

C; 73.70; H, 7.12; N, 4.31 %

Encontrado: C; 73.69; H, 7.15; N, 4.08 %

RMN en  $^1\text{H}$  (60 MHz)  $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$  (ppm): 12.6 (bs, 1H, fenólico), 7.3 (s, 5H, aromático), 5.8 (d, 1H, aromático,  $J = 2\text{Hz}$ ), 5.6 (d, 1H, aromático,  $J = 2\text{Hz}$ ), 4.7-4.1 (m, 2H, NH y O-CH), 3.5 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.1-2.1 (m, 4H, 2- $\text{CH}_2$ -), 2.1-1.5 (m, 4H, 2- $\text{CH}_2$ ), 1.3 (d, 3H, -CH- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6\text{Hz}$ ).

En forma similar, se alquila d,l-5,7-dihidroxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (27 gramos, 0.14 moles) con metansulfonato de 4-fenilbutilo (35.2 gramos, 0.154 moles) para producir 41.1 gramos (90%) de la d,l-5-hidroxi-2-metil-7-(4-fenilbutiloxi)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, con punto de fusión de 88°-90°C. La recristalización en acetato de etilo-hexano (1:2) proporciona la muestra analítica, con punto de fusión de 90°-91°C.

Calculado para  $C_{20}H_{23}O_3N$ : C, 73.82; H, 7.12; N, 4.30 %

Encontrado: C, 73.60; H, 7.09; N, 4.26 %

m/e - 325 ( $m^+$ )

RMN en  $^1H$  (60 MHz) delta $^{TMS}_{CDCl_3}$  (ppm): 12.58 (s, 1H, -OH), 7.21 (s, 5H,  $C_6H_5$ ), 5.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H en meta), 5.5 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H en meta), 4.36 (bs, 1H, NH), 3.33-4.08 (m, 3H, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH-N), 2.29-2.83 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-C=O,  $C_6H_5$ -CH<sub>2</sub>), 1.51-1.92 (m, 4H, -[CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>), 1.23 (d, 3H, CH<sub>3</sub>-).

En una forma similar, la alquilación de d-5,7-dihidroxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina con d-2-octilmetansulfonato proporciona la d-5-hidroxi-2-metil-7-(2-(R)-octiloxi)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, con punto de fusión de 64°-68°C.

$[\alpha]_D^{25} = +110.2^\circ$  (c=1.0,  $CHCl_3$ ).

y la alquilación de d,l-5,7-dihidroxi-2-propil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina con mesilato de d,l-5-fenil-2-pentanol proporciona la d,l-5-hidroxi-7-(5-fenil-2-pentilo-

xi)-2-propil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina; m/e - 367  
(m<sup>+</sup>).

EJEMPLO 20

d,l-1-Formil-5-hidroxi-3-hidroximetilen-2-metil-7-(5-  
fenil-2-pentiloxi)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Una solución de d,l-5-hidroxi-2-metil-7-(5-fenil-2-  
pentiloxi)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (195 gramos,  
aproximadamente 0.58 moles) en formato de etilo (1140 gramos,  
14.6 moles) se agrega a gotas a hidruro de sodio (72 gramos,  
3.0 moles, obtenido lavando 144 gramos de hidruro de sodio  
al 50% con hexano, 3 x 500 ml.), con buena agitación. Des-  
pués de aproximadamente 1.5 horas, cuando se ha agregado las  
2/3 partes de la solución de formato de etilo, se suspende  
la adición para permitir que el espumado vigoroso disminuya.  
Se agrega éter dietílico (600 ml.) y la mezcla se agita du-  
rante 15 minutos antes de agregar el resto de la solución de  
formato de etilo. Cuando se ha completado la adición, se  
agrega éter dietílico (600 ml.), la mezcla de reacción se  
agita durante 10 minutos adicionales y después se vierte en  
agua helada (2 litros). Se acidifica a un pH de 1 con HCl  
al 10% y la fase se separa y se extrae con acetato de etilo  
(2 x 2 litros). Las soluciones orgánicas combinadas se la-

van sucesivamente con agua (2 x 2 litros), salmuera (1 x 1 litro) y se secan ( $MgSO_4$ ). La concentración da 231 gramos de un aceite de color rojo café que se utiliza sin purificación adicional.

$R_f = 0.1-0.5$  (extendido) en cromatografía en capa delgada, placas de gel de sílice, benceno/éter (1:1).

De manera semejante, la d,l-5-hidroxi-7-(5-fenil-2-pentiloxi)-2-propil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina se convierte en la d,l-1-formil-5-hidroxi-3-hidroximetilen-7-(5-fenil-2-pentiloxi)-2-propil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina. Se utiliza en los siguientes ejemplos como está.

#### EJEMPLO 21

#### d,l-1-formil-5-hidroxi-3-hidroximetilen-2-metil-7-(2-heptiloxi)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

A hidruro de sodio (18.2 gramos, 0.38 moles) que se obtiene lavando hidruro de sodio al 50% en dispersión de aceite mineral con pentano se agrega a gotas, durante un período de media hora, una solución de d,l-5-hidroxi-2-metil-7-(2-heptiloxi)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (11.1 gramos, 0.038 moles) en formato de etilo (110 gramos, 1.48 moles). La reacción exotérmica ocurre con la desprendimiento vigoroso de hidrógeno y la formación de un precipitado de co

lor amarillo. La mezcla de reacción se enfría, se agrega éter (750 ml.) y la mezcla resultante luego se calienta a reflujo y se agita durante 3 horas. Luego se enfría a una temperatura de 0°C., y se neutraliza mediante la adición de ácido clorhídrico 1N (400 ml.). La capa de éter se separa y la fase acuosa se extrae con éter (2 x 150 ml.). Los extractos de éter se combinan, se lavan sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml.) y salmuera (1 x 150 ml.) y luego se seca (MgSO<sub>4</sub>). La concentración del extracto seco proporciona una espuma de color anaranjado (10.6 gramos). Se obtiene una cantidad adicional de 2.3 gramos las soluciones de lavado de bicarbonato de sodio con ácido clorhídrico concentrado seguido por la extracción de la solución ácida con éter (2 x 100 ml.). La concentración de los extractos etéreos combinados después del secado proporciona 2.3 gramos de producto (Total - 13.1 gramos). El producto se utiliza como está.

RMN en <sup>1</sup>H (60 MHz) delta<sup>TMS</sup><sub>CDCl<sub>3</sub></sub> (ppm): 12.27 (bs, 1H, ArOH), 8.8-11.9 (m, 1H, variable, =COH), 8.73 (s, 1H, N-CHO), 7.41 (s, 1H, =CH), 6.32 (s, 2H, aromático), 5.52 (q, 1H, -CH-N), 4.18-4.77 (m, 1H, -O-CH), 0.6-2.03 (m, 17H, CH<sub>3</sub>-C-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> y CH<sub>3</sub>-C-N).

En forma similar, la d,l-5-hidroxi-2-metil-7-(5-fenil-2-pentiloxi)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina se convierte en la d,l-1-formil-5-hidroxi-3-hidroximetilen-2-metil-

7-(5-fenil-2-pentiloxi)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.

RMN en  $^1\text{H}$  (60 MHz) delta $_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$  (60 MHz) delta $_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$   
(ppm): 12.22 (bs, 1H, ArOH), 8.8-11.6 (variable, 1H, =COH), 8.64 (s, 1H, -CHO), 7.21 (bs, resalto en 7.30, 6H, aromático y =CH), 6.23 y 6.17 (dos dobletes de 1H, J = 2Hz, meta), 5.42 (bq, 1H, N-CH), 4.18-4.70 (m, 1H, -OCH), 2.4-3.0 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 1.53-2.0 (m, 4H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 1.29 (dobletes sobrepuestos, 6H, CH<sub>3</sub>-C-N y CH<sub>3</sub>-C-O).

La d,l-5-hidroxi-7-(2-heptiloxi)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina se convierte en la d,l-1-formil-5-hidroxi-3-hidroximetilen-7-(2-heptiloxi)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, un aceite.

RMN en  $^1\text{H}$  (60 MHz) delta $_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$  (ppm): 12.1 (bs, 1H, fenólico), 8.8 (s, 1H, -N-CHO), 8.1 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 6.1 (s, 2H, aromático), 4.5 (bs, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 4.2-4.8 (m, -O-CH<sub>2</sub>-), 2.0-0.7 (protones restantes).

La d,l-5-hidroxi-7-(5-pentil-2-pentiloxi)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina se convierte en la d,l-1-formil-5-hidroxi-3-hidroximetilen-7-(5-fenil-2-pentiloxi)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.

RMN en  $^1\text{H}$  (60 MHz) delta $_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$  (ppm): 12.4 (bs, 1H, fenólico), 8.5 (s, 1H, CHO), 7.2 (m, 6H, aromático y =CH-), 6.2 (m, 2H, aromático), 4.5 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 4.4 (m, 1H, -CH-CH<sub>3</sub>), 2.6 (bt, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.7 (m, 5H, protones restantes), 1.3 (d, 3H, -CH-CH<sub>3</sub>, J = 6Hz).

y la d,l-5-hidroxi-2-metil-7-(4-fenilbutiloxi)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina se convierte en la d,l-1-formil-5-hidroxi-3-hidroximetilen-2-metil-7-(4-fenilbutiloxi)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, con punto de fusión de 132°-135°C. (en hexano). La recristalización en metanol caliente proporciona la muestra analítica, con punto de fusión de 131°-132°C.

Calculado para  $C_{22}H_{23}O_5N$ : C, 69.27; H, 6.08; N, 3.67%

Encontrado: C, 69.25; H, 5.88; N, 3.88%

m/e = 381 ( $m^+$ )

RMN en  $^1H$  (60 MHz) delta $_{CDCl_3}^{TMS}$  (ppm): 12.4-13.6 (m,

H,  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{OH} \end{array}$ ), 12.26 (s, 1H, 5-OH), 8.62 (s, 1H, -C(=O)-H),  
aproximadamente 7.18-7.48 (m, 1H,  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{H} \end{array}$ ), 7.27 (s, 5H,  $C_6H_5$ ),  
6.26 (bs, 2H, H's en meta), 5.46 (q, 1H, CH-N), 3.82-4.23  
(m, 3H, -CH<sub>2</sub>-O), 2.49-2.80 (m, 3H, ArCH<sub>2</sub>), 1.67-2.02 (m, 4H,  
-[CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>-), 1.27 (d, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### EJEMPLO 22

d,l-1-formil-5-hidroxi-2-metil-7-(5-fenil-2-pentiloxi)-  
4-oxo-3-(3-oxobutil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A una solución de d,l-1-formil-3-hidroximetilen-  
5-hidroxi-2-metil-7-(5-fenil-2-pentiloxi)-4-oxo-1,2,3,4-

tetrahydroquinolina (229 gramos, aproximadamente 0.58 moles) en metanol (880 ml.) bajo una atmósfera de nitrógeno, se agrega trietilamina (27.2 ml.) con agitación. Luego se agrega metilvinilcetona (97.0 ml.) y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente.

La reacción se completa en este momento y comprende de una mezcla del compuesto del título y d,l-1,3-diformil-5-hidroxi-2-metil-7-(5-fenil-2-pentiloxi)-4-oxo-3-(3-oxobutil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. Las siguientes etapas se requieren para convertir el compuesto de diformilo en el compuesto del título deseado.

La mezcla de reacción se diluye con éter (6 litros) y luego se lava sucesivamente con carbonato de sodio acuoso al 10% (4 x 1700 ml.), salmuera (1 x 2 litros) y luego se seca ( $\text{MgSO}_4$ ). La concentración de la solución proporciona 238 gramos de un aceite de color rojo-café. El aceite se disuelve en metanol (1920 ml.) y la solución se enfría a una temperatura de 0°C. Se agrega carbonato de potasio (21.2 gramos), la mezcla se agita durante 3 horas a temperatura de 0°C., y luego se trata con ácido acético (18.7 gramos). El metanol se remueve bajo presión reducida y el aceite resultante se agita con agua (2 litros) y acetato de etilo (2 litros) durante 10 minutos. La fase acuosa se separa, se extrae con acetato de etilo (1 x 2 litros) y las soluciones de acetato de etilo combinadas se lavan con agua (2 x 2 litros),

salmuera (1 x 2 litros) y se secan ( $MgSO_4$ ). La concentración bajo presión reducida y la cromatografía del concentrado sobre gel de sílice (1.8 kg.) proporcionan 159 gramos del producto del título.

m/e - 437 ( $m^+$ )

RMN en  $^1H$  (60 MHz) delta $_{CDCl_3}^{TMS}$  (ppm): 12.7 (s, 1H, OH), 8.78 (bs, 1H, -CHO), 7.22 (s, 5H, aromático), 6.22 (bs, 2H, H's en meta), 2.12, 2.07 (s, 3H,  $-CH_3-CO-$ ), 1.31 (d, 3H,  $-CH_3-C-O-$ ), y 1.57-5.23 (m, 13H, protones restantes).

El tratamiento similar de 35 gramos (0.09 moles) de dl-1-formil-5-hidroxi-3-hidroximetilen-2-metil-7-(4-fenilbutiloxi)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina proporciona 22.7 gramos (60%) de dl-1-formil-5-hidroxi-2-metil-7-(4-fenilbutiloxi)-4-oxo-3-(3-oxobutilo)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, con punto de fusión de  $101^{\circ}$ - $103^{\circ}C$ . La muestra analítica se obtiene mediante recristalización en metanol, con punto de fusión de  $104^{\circ}$ - $105^{\circ}C$ .

Calculado para  $C_{25}H_{29}O_5N$ :

C, 70.90; H, 6.90; N, 3.31%

Encontrado: C, 70.77; H, 6.81; N, 3.46%

RMN en  $^1H$  (60 MHz) delta $_{CDCl_3}^{TMS}$  (ppm): 12.88 (s, 1H, -OH), 9.08 (bs, 1H, -CHO), 7.29 (s, 5H,  $C_6H_5$ ), 6.25 (bs, 2H, H's en meta), 4.88-5.43 (m, 1H, -CHN), 3.86-4.21 (m, 2H,  $-CH_2-O-$ ), aproximadamente 2.49-3.02 [m, 7H,  $ArCH_2$ ,

$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})$ ], 2.18 [s, 3H,  $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})$ ], 1.68 - 2.03 [m, 4H,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ], 1.13 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

m/e - 423 ( $\text{m}^+$ );

y la d,l-1-formil-5-hidroxi-3-hidroxi-metilen-7-(5-fenil-2-pentiloxi)-2-propil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina proporciona la d,l-1-formil-5-hidroxi-7-(5-fenil-2-pentiloxi)-4-oxo-3-(3-oxobutil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina que se utiliza como está.

#### EJEMPLO 23

d,l-1-formil-5-hidroxi-2-metil-7-(2-heptiloxi)-4-oxo-3-(3-oxobutil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina y d,l-1,3-diformil-5-hidroxi-2-metil-7-(2-heptiloxi)-4-oxo-3-(3-oxobutil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

A una solución de d,l-5-hidroxi-3-hidroxi-metilen-2-metil-7-(2-heptiloxi)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (13.1 gramos, 37.7 mmoles), en metanol (56 ml.) y metilvinil-cetona (5.52 mg., 68 mmoles) se agrega trietilamina (1.3 ml., 9.3 mmoles). La mezcla se agita durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y luego se diluye con éter (550 ml.). La solución se lava con una solución acuosa al 10% de bicarbonato de sodio (4 x 60 ml.), seguido por salmuera (1 x 100 ml.) y se seca ( $\text{MgSO}_4$ ). La remo

ción del éter mediante evaporación proporciona un aceite oscuro (16 gramos). El aceite se disuelve en un volumen mínimo de benceno y la solución se carga en una columna de gel de sílice (500 gramos). La columna luego se eluye con un volumen de benceno igual al volumen de la columna. El solvente eluyente luego se cambia a éter-benceno al 15% y se recogen fracciones de 100 ml. cuando la primera banda de color empieza a eluir la columna. Las fracciones 5 a 13 se combinan y se concentran bajo presión reducida para dar la d,l-1,3-diformil-5-hidroxi-2-metil-7-(2-heptiloxi)-4-oxo-3-(3-oxobutil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina en forma de un aceite de color amarillo (8.7 gramos).

La columna se eluye adicionalmente con éter-benceno al 15%. Las fracciones 19 a 37 se combinan y se concentran bajo presión reducida para dar la d,l-1-formil-5-hidroxi-2-metil-7-(2-heptiloxi)-3-(3-oxobutil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina en forma de un aceite (4.6 gramos). Se obtiene producto de monoformilo adicional en la siguiente forma:

1 gramo de producto de diformilo se agita con 200 mg. de carbonato de potasio en metanol (25 ml.) durante dos horas a una temperatura de 0°C. El solvente luego se evapora al vacío y el residuo se suspende en éter y se filtra. El filtrado se concentra y el residuo se divide entre éter y agua. La capa orgánica se separa, la fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico al 10% y se extrae con éter.

Los extractos de éter combinados se lavan sucesivamente con bicarbonato de sodio saturado y con salmuera y luego se secan ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtran y se concentran para dar producto de monoformilo adicional.

El derivado de monoformilo tiene el siguiente espectro de resonancia magnética nuclear:

RMN en  $^1\text{H}$  (60  $\text{MH}_2$ )  $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$  (ppm): 12.73 (s, 1H, AroH), 8.87 (s, 1H, N-CHO), 6.12 (s, 2H, aromático), 4.78-5.50 (m, 1H, N-CH), 4.11-4.72 (m, 1H, -O-CH), 2.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C(=O)-}$ ), 0.63-3.12 (m, 22H, hidrógenos restantes).

De manera semejante, se preparan los siguientes compuestos a partir de los reactivos apropiados:

d,l-1-formil-5-hidroxi-7-(2-heptiloxi)-4-oxo-3-(3-oxobutil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, un aceite.

RMN en  $^1\text{H}$  (60  $\text{MH}_2$ )  $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$  (ppm): 12.8 (s, 1H, fenólico), 8.7 (s, 1H, N-CHO), 6.1 (s, 2H, aromático), 4.1-4.6 (m, 1H, -O-CH), 4.1 (d, 2H,  $J=5\text{H}_2$ ,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.3-3.0 (m, 3H,  $\text{CH}_2$  y  $\text{CH-C(=O)}$ ), 2.2 (s, 3H,  $-\text{C(=O)-CH}_3$ ), 2.3-0.7 (protones restantes).

d,l-1-formil-5-hidroxi-2-metil-7-(5-fenil-2-pentiloxi)-4-oxo-3-(3-oxobutil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.

RMN en  $^1\text{H}$  (60  $\text{MH}_2$ )  $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$  (ppm): 12.68 (s, 1H, -OH), 8.82 (b, s, 1H,  $-\text{C(O)H}$ ), 7.20 (b, s, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.18 (b, s, 2H, aromático), 4.78-5.34 (m, 1H, -N-CH), 4.18-4.68 (m, 1H, -O-CH), 2.17 (s, 3H,  $-\text{C(O)CH}_3$ ), 1.30 (d, 3H, -O-C-

CH<sub>3</sub>), 1.12 (d, 3H, -N-C-CH<sub>3</sub>), 1.4-3.1 (m, 11H, H's restantes).

d,l-1-formil-5-hidroxi-7-(5-fenil-2-pentiloxi)-4-oxo-3-(3-oxobutil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.

m/e - 423 (m<sup>+</sup>)

También se produce como subproducto en cada una de estas preparaciones el derivado de 1,3-diformilo correspondiente.

#### EJEMPLO 24

d,l-5,6,6a,7-tetrahydro-1-hidroxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona

Una solución de dl-1-formil-5-hidroxi-2-metil-7-(5-fenil-2-pentiloxi)-4-oxo-3-(3-oxobutil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (174 gramos, 0.398 moles) en KOH 2N metanólico (5.9 litros) y metanol (5.9 litros), se agita y se calienta a reflujo durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución enfriada se agrega ácido acético (708 gramos), gota a gota, con agitación, durante un periodo de 15 minutos. La solución resultante se concentra mediante evaporación giratoria (al vacío, aspirador de agua) hasta obtener un semisólido que se filtra y se lava primeramente con agua para separar el acetato de potasio y luego

con acetato de etilo hasta que se remueve el alquitrán negro. Rendimiento = 68 gramos (44%) de sólidos de color amarillo, con puntos de fusión de 188°-190°C. La recristalización en acetato de etilo caliente proporciona el producto puro, con punto de fusión de 194°-195°C.

m/e - 391 (m<sup>+</sup>)

Análisis: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>N:

C, 76.09; H, 7.47; N, 3.58%

Encontrado: C, 76.43; H, 7.48; N, 3.58%

RMN en <sup>1</sup>H (60 MHz) delta<sup>TMS</sup> (100 mg. disueltos en 0.3 ml. de CD<sub>3</sub>CD y 0.3 ml. de CD<sub>3</sub>S(O)CD<sub>3</sub>) (ppm): 7.21 (s, 5H, aromático), 5.80 (s, 2H, H's en meta), 1.20 (d, 6H, CH<sub>3</sub>-CHO y CH<sub>3</sub>-CH-N).

De los licores madre, se obtiene una pequeña cantidad del derivado de metilo axial correspondiente, en la evaporación. Se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando benceno/éter (1:1) como eluyente. La evaporación del eluato y la recristalización del residuo en éter/hexano (1:1) proporciona un material analíticamente puro, con punto de fusión de 225°-228°C.

Su valor R<sub>f</sub> en la cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice utilizando metanol en éter al 2.5% como eluyente y la visualización con azul fuerte es de 0.34. El derivado de 6beta-metilo exhibe un R<sub>f</sub> = 0.41.

m/e - 391 (m<sup>+</sup>)

RMN en  $^1\text{H}$  (60 MHz) delta<sup>TMS</sup> (100 mg. disueltos en 0.3 ml. de  $\text{CD}_3\text{OD}$  y 0.3 ml. de  $\text{CD}_3\text{S}(\text{O})\text{CD}_3$ ) (ppm): 7.19 (s, 5H, aromático), 5.75 (s, 2H, H's en meta), 1.21 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CHO-}$ ), y 0.95 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH-N}$ ).

El tratamiento similar de 22 gramos de d,l-1-formil-5-hidroxi-2-metil-7-(4-fenilbutiloxi)-4-oxo-3-(3-oxobutil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas proporciona 17.1 gramos (87%) de d,l-5,6,6a,7-tetrahydro-1-hidroxi-6beta-metil-3-(4-fenilbutiloxi)-benzo[c]quinolin-9(8H)-ona, con punto de fusión de 222°-224°C. La muestra analítica se obtiene mediante recristalización en metanol, con punto de fusión de 224°-225°C.

Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}$ :

C, 76.36; H, 7.21; N, 3.71%

Encontrado: C, 76.03; H, 7.08; N, 3.68%

RMN en  $^1\text{H}$  (60 MHz) [mezcla 1:1 de  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  y  $\text{DC}_3\text{OD}$ ]: 1.24 (d, 3H, 6beta- $\text{CH}_3$ ).

m/e - 377 ( $\text{m}^+$ )

La evaporación del licor madre proporciona 2.8 gramos (con punto de fusión de 185°-195°C.) de producto que se muestra por medio de resonancia magnética nuclear que es una mezcla del derivado de 6beta-metilo (aproximadamente 40%) y d,l-5,6,6a,7-tetrahydro-1-hidroxi-6alfa-metil-3-(4-fenil-butiloxi)-benzo[c]quinolin-9(8H)-ona.

RMN en  $^1\text{H}$  (60 MHz) [mezcla en 1:1 de  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  y

CD<sub>3</sub>OD): 1.24 (d, 1.2H, 6beta-CH<sub>3</sub>) y 0.95 (d, 1.8H, 6alfa-CH<sub>3</sub>).

EJEMPLO 25

d,1-5,6,6a,7-tetrahydro-1-hidroxi-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)benzo[C]quinolin-9(8H)-ona

Una solución de d,1-1-formil-5-hidroxi-2-metil-7-(2-heptiloxi)-4-oxo-3-(3-oxobutil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (4.5 gramos, 11.5 mmoles) en metanol (150 ml.) se trata con una solución de hidróxido de potasio metanólica 2N (150 ml.). La mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente y luego se calienta a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. La mezcla de color rojo oscuro se deja enfriar a temperatura ambiente, se neutraliza con ácido acético y se concentra bajo presión reducida hasta obtener aproximadamente 100 ml. El concentrado se diluye con agua (400 ml.) y el sólido de color café-rojo se separa mediante filtración, se lava con agua y se seca (7.6 gramos). Se tritura primeramente en éter y luego en metanol, se filtra y se seca (1.96 gramos); con punto de fusión de 223° - 229°C. La recristalización en metanol caliente proporciona cristales que funden a una temperatura de 235°-237°C.

Análisis: Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>N:

C, 73.43; H, 8.51; N, 4.08%

Encontrado: C, 73.22; H, 8.30; N, 4.11%

Se recupera material adicional mediante evaporación de todos los licores madre y mediante extracción en cloroformo de la solución acuosa de la cual se obtiene el producto crudo de color café-rojo, y la evaporación subsecuente del extracto. Los residuos combinados se purifican mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando éter como eluyente.

En forma similar, se preparan los siguientes compuestos a partir de los reactivos apropiados:

d,l-5,6,6a,7-tetrahidro-1-hidroxi-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona; con punto de fusión de 170°-173°C. (recristalizada en cloroformo).

m/e - 377 (m<sup>+</sup>)

Análisis: Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>N:

C, 76.36; H, 7.21; N, 3.71%

Encontrado: C, 76.38; H, 7.21; N, 3.85%

d,l-5,6,6a,7-tetrahidro-1-hidroxi-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona; con punto de fusión de 208° - 209°C.

m/e - 329 (m<sup>+</sup>)

Análisis: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>N:

C, 72.92; H, 8.26; N, 4.25%

Encontrado: C, 72.92; H, 8.31; N, 4.42%

d, 1-5,6,6a,7-tetrahidro-1-hidroxi-3-(5-fenil-2-pentiloxi)-6beta-propilbenzo[c]quinolin-9(8H)-ona; con punto de fusión de 164°-166°C.

Análisis: Calculado para  $C_{27}H_{33}O_3N$ :

C, 77.29; H, 7.93; N, 3.34%

Encontrado: C, 76.97; H, 7.98; N, 3.41%

l-5,6,6a,7-tetrahidro-1-hidroxi-3-(5-fenil-2-pentiloxi)-6beta-metilbenzo[c]quinolin-9(8H)-ona; con punto de fusión de 176°-178°C.

$[\alpha]_D^{25} = -416.0^\circ$  (c=0.33, CH<sub>3</sub>OH)

m/e - 391 (m<sup>+</sup>)

Análisis: Calculado para  $C_{25}H_{29}O_3N$ :

C, 76.69; H, 7.47; N, 3.58%

Encontrado: C, 76.32; H, 7.36; N, 3.33%

d-5,6,6a,7-tetrahidro-1-hidroxi-3-(5-fenil-2-pentiloxi)-6beta-metilbenzo[c]quinolin-9(8H)-ona, con punto de fusión de 172°-174°C.

$[\alpha]_D^{25} = +412.9^\circ$  (c = 1.0, CH<sub>3</sub>OH)

m/e - 391 (m<sup>+</sup>)

Análisis: Calculado para  $C_{25}H_{29}O_3N$ :

C, 76.69; H, 7.47; N, 3.58%

Encontrado: C, 76.40; H, 7.39; N, 3.51%

EJEMPLO 26

d,1-5,6,6a,7,10,10a-hexahidro-1-hidroxi-6beta-metil-3-(heptiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona

Una suspensión de d,1-5,6,6a,7-tetrahidro-1-hidroxi-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona (1.0 gramo, 2.91 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml.), se agrega gota a gota por medio de un embudo de adición a una solución de litio (0.1 gramo) rápidamente agitada, en amoníaco líquido (75 ml., destilado a través de gránulos de hidróxido de potasio). El embudo de adición se enjuaga con tetrahidrofurano (10 ml.). La mezcla se agita durante 10 minutos y luego se agrega cloruro de amonio sólido para descargar el color azul. El exceso de amoníaco se deja evaporar y el residuo se recoge en agua (100 ml.) y acetato de etilo (50 ml.). La capa de acetato de etilo se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml.). Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan ( $MgSO_4$ ) y se concentran bajo presión reducida hasta obtener un producto semisólido de color café (1.35 gramos). La trituración del semisólido en pentano/éter (1:1) proporciona un sólido de color café claro (0.884 gramos); con punto de fusión de  $130^{\circ}$ - $133^{\circ}C$ .

Se repite el procedimiento anterior pero utilizan-

do 1.84 gramos (5.36 mmoles) del reactivo benzo[c]quinolin-9-ona, 0.184 gramos de litio, 140 ml. de amoníaco líquido y 45 ml. de tetrahidrofurano. El residuo (2.1 gramos) que queda después de la evaporación del amoníaco, se disuelve en benceno y se carga a una columna de cromatografía (3.8 x 61 cm.) conteniendo gel de sílice (250 gramos). La columna se eluye con un volumen de benceno desgasificado igual al volumen de la columna y luego con 1700 ml. de benceno desgasificado-éter (9:1). La elución continuada (1100 ml.) proporciona un eluato de color rojo brillante que se concentra hasta obtener un sólido de color púrpura claro (580 mg.) bajo presión reducida y se tritura en benceno-éter (1:1) para dar 370 mg. de sólido; con punto de fusión de 154<sup>o</sup>-156<sup>o</sup>C. Se almacena bajo nitrógeno en la oscuridad. Los sólidos aislados son mezclas de las formas cis y trans del producto del título.

m/e - 345 (m<sup>+</sup>)

RMN en <sup>1</sup>H (100 MHz) delta<sup>TMS</sup><sub>CDCl<sub>3</sub></sub> (ppm): 6.85 y 7.49 (1H, variable amplia, OH), 5.67, 5.71, 5.85, 5.93 (d, J = 2Hz, 2H totales, hidrógenos aromáticos para la mezcla cis/trans), 0.90 (t, 3H, CH<sub>3</sub> terminal), 1.12-4.43 (m, H restante).

EJEMPLO 27

5,6,6a,7,10,10a-hexahidro-1-acetoxi-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-onas Isoméricas

Se agrega piridina (2.2 ml.) a una suspensión de 5,6,6a,7,10,10a-hexahidro-1-hidroxi-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona (222 mg., 0.642 mmoles) en anhídrido acético (2.2 ml.) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita durante 1.5 horas a temperatura ambiente y luego se vierte sobre hielo (50 ml.). La goma que se separa se extrae con éter (3 x 50 ml.) y los extractos combinados se lavan primeramente con agua (4 x 50 ml.) y luego con salmuera (1 x 60 ml.). El extracto se seca ( $MgSO_4$ ) y se evapora bajo presión reducida hasta obtener un aceite de color rojo (250 mg.).

El aceite se disuelve en un mínimo de éter caliente y se carga a una columna de gel de sílice (45 gramos), empacada y eluida con pentano-éter (3:1). La columna se eluye con pentano-éter (3:1, 200 ml.). La elución se continúa y se recogen fracciones (10 ml.). Las fracciones 22 a 32 se combinan y se concentran hasta obtener una espuma (113.5 mg.) que se cristaliza en éter de petróleo en forma de cristales de color blanco; con punto de fusión de  $112^{\circ}$ - $114^{\circ}C$ .

Las fracciones 33 a 50 se combinan y se concentran

hasta obtener una espuma (89.7 mg.) que se recristaliza en éter de petróleo en forma de cristales de color blanco; con punto de fusión de 78°-82°C.

Los productos son los compuestos mono-acetilados isoméricos.

EJEMPLO 28

d,1-5,6,6a,7,10,10a-hexahidro-1-acetoxi-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona

Se repite el procedimiento del Ejemplo 26 pero utilizando el doble de las cantidades de los reactivos. El producto (2.22 gramos) luego se acetila directamente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 34 para proporcionar 2.35 gramos de producto acetilado. Este producto se tritura en pentano-éter (3:1) hasta obtener un sólido de color canela (905 mg.) que, cuando se recristaliza en etanol, proporciona 404 mg. de cristales de color canela claro; con punto de fusión de 112°-113.5°C.

Los licores madre de los cuales se separa una de los sólidos anteriores, se combinan y se concentran. El residuo se disuelve en un mínimo de benceno-éter-cloruro de metileno (1:1:1) y se carga en una columna de gel de sílice (275 gramos) (empacada y eluida con éter de petróleo-éter

[3:1]). La columna se eluye primeramente con 2 litros de éter de petróleo-éter (3:1) seguido por 1.5 litros de éter de petróleo-éter (1:1). Las fracciones 2 a 11 (50 ml. cada una) de eluato del sistema solvente 1:1 se recogen y se concentran bajo presión reducida hasta obtener una espuma (496 mg.). La cristalización en éter de petróleo proporciona cristales blancos; con punto de fusión de 100°-113°C. (410 mg.). La recristalización en etanol-agua (1:1) proporciona la d,l-trans-5,6,6beta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-acetoxi-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona que funde a una temperatura de 111°-112°C.

m/e - 387 (m<sup>+</sup>)

Análisis: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>N:

C, 71.29; H, 8.58; N, 3.61%

Encontrado: C, 70.95; H, 8.64; N, 3.58%

Las fracciones 12 a 18 y 19 a 27 (50 ml. cada una) se recogen y se concentran para proporcionar 273 mg. y 208 mg., respectivamente, de producto acetilado. La cristalización del residuo de las fracciones 19 a 27 en éter de petróleo da cristales blancos (119 mg.); con punto de fusión de 84°-88°C. La recristalización en acetato de etilo-hexano (1:10) da la d,l-cis-5,6,6beta,7,10,10abeta-hexahidro-1-acetoxi-3-(2-heptiloxi)-6beta-metil-benzo[c]quinolin-9(8H)-ona, con punto de fusión de 84°-86°C.

Análisis Calculado para  $C_{23}H_{33}O_2N$ :

C, 71.29; H, 8.58; N, 3.61%

Encontrado: C, 71.05; H, 8.48; N, 3.56%

De manera semejante, se preparan los siguientes compuestos a partir de los reactivos apropiados:

d,l-trans-5,6,6beta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-acetoxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona, con punto de fusión de 80°-82°C.

m/e - 435 ( $m^+$ )

Análisis: Calculado para  $C_{27}H_{33}O_4N$ :

C, 74.45; H, 7.64; N, 3.22%

Encontrado: C, 74.43; H, 7.73; N, 3.28%

d,l-cis-5,6,6beta,7,10,10abeta-hexahidro-1-acetoxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona, con punto de fusión de 172°-176°C., como la sal de clorhidrato en acetona-éter (1:1).

Análisis: Calculado para  $C_{27}H_{33}O_4N \cdot HCl$

C, 68.71; H, 7.26; N, 2.97%

Encontrado: C, 68.86; H, 7.16; N, 2.97%

d,l-trans-5,6,6beta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-acetoxi-3-(5-fenil-2-pentiloxi)-6beta-propilbenzo[c]quinolin-9(8H)-ona; con punto de fusión de 79°-80°C.

m/e - 463 ( $m^+$ )

d,l-cis-5,6,6beta,7,10,10abeta-hexahidro-1-acetoxi-3-(5-fenil-2-pentiloxi)-6beta-propilbenzo[c]quinolin-9(8H)-

ona; con punto de fusión de 144°-146°C., como la sal de HCl.

m/e - 463 (m<sup>+</sup>)

d-cis-5,6,6beta,7,10,10beta-hexahidro-1-acetoxi-3-(5-fenil-2-pentiloxi-6beta-metilbenzo[c]quinolin-9(8H))-ona; con punto de fusión de 90°-94°C. (con descomposición) como la sal de clorhidrato.

[alfa]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +22.8° (c = 0.31, CH<sub>3</sub>OH)

m/e - 435 (m<sup>+</sup>)

Análisis: Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>N·HCl:

C, 68.71; H, 7.26; N, 2.97%

Encontrado: C, 69.24; H, 7.30; N, 3.01%

d-trans-5,6,6beta,7,10,10beta-hexahidro-1-acetoxi-3-(5-fenil-2-pentiloxi)-6beta-metilbenzo[c]quinolin-9(8H)-ona; con punto de fusión de 90°-95°C. (con descomposición) como la sal de clorhidrato.

[alfa]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +78.46° (c=0.13, CH<sub>3</sub>OH).

m/e - 435 (m<sup>+</sup>)

Análisis: Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>N·HCl:

C, 68.71; H, 7.26; N, 2.97%

Encontrado: C, 70.20; H, 7.23; N, 3.07%

l-cis-5,6,6beta,7,10,10beta-hexahidro-1-acetoxi-3-(5-fenil-2-pentiloxi)-6beta-metilbenzo[c]quinolin-9(8H)-ona; con punto de fusión de 90°-92°C., como el clorhidrato.

[alfa]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -20.5° (c = 0.19, CH<sub>3</sub>OH)

m/e - 435 (m<sup>+</sup>)

Análisis: Calculado para  $C_{27}H_{33}O_4N \cdot HCl$ :

C, 68.71; H, 7.26; N, 2.97%

Encontrado: C, 68.92; H, 7.23; N, 3.09%

1-trans-5,6,6abeta,7,10,10abeta-hexahidro-1-acetoxi-3-(5-fenil-2-pentiloxi)-6beta-metilbenzo[c]quinolin-9(8H)-ona, con punto de fusión de  $92^{\circ}$ - $96^{\circ}C.$ , como el clorhidrato.

$[\alpha]_D^{25} = -79.0^{\circ}$  (c=0.10,  $CH_3OH$ )

m/e - 435 ( $m^+$ )

Análisis: Calculado para  $C_{27}H_{33}O_4N \cdot HCl$ :

C, 68.71; H, 7.26; N, 2.97%

Encontrado: C, 68.67; H, 7.23; N, 3.02%

#### EJEMPLO 29

Isómeros trans y cis de d,1-5,6,6a,7,10,10a-hexahidro-1-acetoxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)-benzo-  
[c]quinolin-9(8H)-ona

Se condensa amoníaco (1150 ml.) directamente en un matraz de tres cuellos con capacidad de 3 litros, secado con llamas, (bajo una atmósfera de nitrógeno) equipado con un agitador mecánico, un embudo de goteo de 500 ml. y con enfriamiento en  $CO_2$  sólido/acetona (a una temperatura de  $-75^{\circ}C.$ ). Se agrega alambre de litio (2.2 gramos, cortado

en piezas de 6.35 mm.) e inmediatamente se forma un color azul característico. A la solución de color azul agitada a una temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$ ., se agrega d,l-5,6,6a,7-tetrahidro-1-hidroxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo-[c]quinolin-9(8H)-ona (21.5 gramos, 0.055 moles) disuelta en tetrahidrofurano (250 ml.), gota a gota, durante un período de 10 minutos. Después de un período de agitación adicional de 5 minutos a una temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$ ., se enfría rápidamente la mezcla de reacción por medio de la adición de cloruro de amonio seco (20 gramos). El enfriamiento luego se discontinúa y la mezcla de reacción se calienta lentamente en un baño de vapor para evaporar el amoníaco. Cuando casi está seca, se agregan acetato de etilo (2 litros) y agua (1 litro) y la mezcla se agita durante 10 minutos. Las capas luego se separan y la fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo (500 ml.). Los extractos orgánicos combinados se lavan una vez con agua (1 litro), se secan ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentran hasta obtener un semisólido de color café ( $\sim 28$  gramos). Este residuo se disuelve inmediatamente en cloruro de metileno (200 ml.), se agregan 4-dimetilaminopiridina (7.5 gramos, 0.061 moles) y trietilamina (6.1 gramos, 0.061 moles) y la solución agitada se enfría a una temperatura de  $0^{\circ}\text{C}$ . (enfriamiento con hielo/agua) bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego se agrega gota a gota anhídrido acético (6.1 gramos, 0.061 moles) durante 5 minutos, con buena

agitación. Después de un período de agitación adicional de 30 minutos a una temperatura de 0°C., la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (2 litros) y agua (1 litro) y se agita durante 10 minutos. La fase acuosa se extrae una vez más con agua y los materiales orgánicos combinados se lavan sucesivamente con agua (4 x 1 litro) bicarbonato de sodio saturado (1 x 1 litro), salmuera (1 x 1 litro), se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran hasta obtener un aceite de color café claro (~27 gramos). El residuo se cromatografía sobre 1.8 kg. de gel de sílice utilizando benceno 15/acetato de etilo como el solvente eluyente. Se recogen fracciones de un litro.

Después de la elución de las impurezas menos polares, las fracciones 16 a 20 se combinan y se evaporan hasta obtener un residuo que se cristaliza en éter/éter de petróleo para dar 5.6 gramos (23.4%) del trans-isómero del producto del título. Las fracciones 21 a 27 se combinan para dar 7.6 gramos (31.8%) de una mezcla de isómeros trans y cis, y las fracciones 28 a 32 se combinan para dar 2.5 gramos (10.4%) del isómero cis del producto del título.

El isómero trans exhibe las siguientes características:

m/e - 435 (m<sup>+</sup>)

RMN en <sup>1</sup>H (60 MHz) delta<sup>TMS</sup><sub>CDCl<sub>3</sub></sub> (ppm): 7.24 (s, 5H, aromático), 5.97 (s, 2H, H's en meta), 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-COO),

1.23 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH-O-}$ ), 1.20 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH-N}$ ), 1.3-4.5 (m, 17H, protones restantes).

Punto de fusión de  $81^\circ\text{-}83^\circ\text{C}$ .

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N}$ :

C, 74.45; H, 7.64; N, 3.22%

Encontrado: C, 74.15; H, 7.68; N, 3.18%

El isómero cis tiene las siguientes características:

m/e - 435 ( $\text{m}^+$ )

Punto de fusión de la sal de HCl de  $172^\circ\text{-}175^\circ\text{C}$ .  
(con descomposición) (en acetona-éter).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N}\cdot\text{HCl}$ :

C, 68.71; H, 7.26; N, 2.97%

Encontrado: C, 68.86; H, 7.16; N, 2.97%

### EJEMPLO 30

Isómeros trans y cis de la

d,1-5,6,6a,7,10,10a-hexahidro-1-acetoxi-6beta-metil-3-(4-fenilbutiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona

siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28, la d,1-5,6,6a,7-tetrahidro-1-hidroxi-6beta-metil-3-(4-fenilbutiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona se reduce primeramente con litio y amoníaco y luego se acila para dar los isómeros de hexahidro deseados. La separación mediante cromatografía sobre gel de

sílice utilizando éter como eluyente proporciona primeramente la d,l-trans-5,6,6beta,7,10,10alpha-hexahidro-1-acetoxi-6beta-metil-3-(4-fenilbutiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona, con punto de fusión de 155°-156°C., después de la recristalización en acetato de etilo/pentano (1:5).

Análisis: Calculado para  $C_{26}H_{31}O_4N$ :

C, 74.08; H, 7.41; N, 3.32%

Encontrado: C, 74.00; H, 7.47; N, 3.22%

m/e - 421 ( $m^+$ )

La purificación ulterior de las últimas fracciones por medio de cromatografía en columna adicional sobre gel de sílice utilizando ciclohexano-éter (1:1) como eluyente proporciona la d,l-cis-5,6,6beta,7,10,10beta-hexahidro-1-acetoxi-6beta-metil-3-(4-fenilbutiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona isomérica, con punto de fusión de 95°-96°C., después de la recristalización en acetato de etilo/hexano (1:5).

m/e - 421 ( $m^+$ )

Análisis: Calculado para  $C_{26}H_{31}O_4N$ :

C, 74.08; H, 7.41; N, 3.32%

Encontrado: C, 73.95; H, 7.51; N, 3.31%

#### EJEMPLO 31

d,l-5,6,6beta,7,10,10a-hexahidro-1-acetoxi-3-(2-heptiloxi)-benzo[c]quinolin-9(8H)-ona

Una solución de d,l-5,6,6a,7-tetrahidro-1-hidroxi-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona (9.0 gramos) en tetrahidrofurano (100 ml.) se agrega a gotas a una solución de litio (0.1 gramo) rápidamente agitada, en amoníaco líquido (750 ml.). Se agrega en partes una cantidad adicional de 0.1 gramo de litio durante la adición para asegurar que se logre un color azul. La mezcla se agita durante 10 minutos y luego el color azul desaparece mediante la adición de cloruro de amonio en exceso. El exceso de amoníaco se deja evaporar y el residuo se recoge en una mezcla de agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces más con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con agua, con salmuera, se secan ( $MgSO_4$ ) y se evaporan para dar 8.45 gramos de producto crudo en forma de un sólido de color café.

El producto crudo (8.0 gramos) se suspende en cloruro de metileno (48 ml.) a una temperatura de  $0^{\circ}C$ ., y se trata con N,N-dimetil-4-aminopiridina (3.24 gramos) y trietilamina (3.72 ml.). Luego se agrega anhídrido acético (2.52 ml.) a la mezcla, la cual después se agita durante 30 minutos a una temperatura de  $0^{\circ}C$ .. Se diluye con cloruro de metileno (300 ml.) y la capa de cloruro de metileno se separa, se lava con agua (3 x 150 ml.), bicarbonato de sodio saturado (1 x 100 ml.), salmuera (1 x 100 ml.), y se seca ( $MgSO_4$ ). La evaporación del cloruro de metileno da 13.7 gra-

mos de un aceite de color oscuro, el cual se cromatografía sobre una columna de gel de sílice (450 gramos). La columna se eluye secuencialmente con éter-hexano (1:1), éter-hexano (2:1) y éter. Se recogen fracciones de 18 ml. cada una. Las fracciones 176 a 224 se combinan y se concentran hasta obtener un aceite que se cristaliza en hexano para dar 3.24 gramos (32%) de rendimiento del isómero trans del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo claro; con punto de fusión de 65.5°-68°C.

m/e - 373 ( $m^+$ )

IR (KBr): 5.82 (cetona C=O), 5.75 (éster C=O), 295 (NH)  $\mu$ .

Las fracciones 246 a 290 se combinan y se concentran para dar 0.55 gramos (5%) de isómero cis crudo del compuesto del título en forma de un aceite. Se purifica adicionalmente mediante cromatografía en columna como se describe anteriormente para dar el isómero cis puro en forma de un aceite.

m/e - 373 ( $m^+$ )

I. ( $CHCl_3$ ): 5.82 (cetona C=O), 5.67 (éster C=O), 2.92 (NH)  $\mu$ .

Análisis: Calculado para  $C_{22}H_{31}O_4N$ :

C, 70.75; H, 8.37; N, 3.75%

Encontrado: C, 70.90; H, 8.54; N, 3.79%

Las fracciones 225-245 se combinan y se evaporan para dar 2.69 gramos (26%) de una mezcla de isómeros cis y

trans que se separan por medio del procedimiento que se describe en lo que antecede.

Los siguientes compuestos se preparan en forma similar a partir de d,l-5,6,6a,7-tetrahidro-1-hidroxi-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona:

d,l-trans-5,6,6abeta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-acetoxi-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona, en forma de un aceite.

m/e - 421 ( $m^+$ )

Análisis: Calculado para  $C_{26}H_{31}O_4N$ :

C, 74.08; H, 7.41; N, 3.32%

Encontrado: C, 74.16; H, 7.59; N, 3.20%

d,l-cis-5,6,6abeta,7,10,10abeta-hidroxi-1-acetoxi-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona, en forma de un aceite.

m/e - 421 ( $m^+$ )

Análisis: Calculado para  $C_{26}H_{31}O_4N$ :

C, 74.08; H, 7.41; N, 3.32%

Encontrado: C, 74.04; H, 7.49; N, 3.54%

y la d,l-5,6,6a,7-tetrahidro-1-hidro-6alfa-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona se convierte en:

d,l-trans-5,6,6abeta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-acetoxi-6alfa-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona,

y: d,l-cis-5,6,6beta,7,10,10alpha-hexahidro-1-acetoxi-6alpha-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona.

Los productos isoméricos se transforman en sus sales de clorhidrato en la forma que se describe en el procedimiento general de la formación de la sal. Los datos de caracterización de las sales se dan a continuación:

Isómero	Sal de HCl P.F. (°C.)	m/e (m <sup>+</sup> )	R <sub>F</sub> (a)	Análisis (b)		
				C	H	N
trans	107-110	435	0.74	68.92	7.17	2.86
cis	94-102	435	0.72	68.74	6.93	3.12

(a) cromatografía en capa delgada en benceno/éter (1:1)

(b) Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>N·HCl: C, 68.71; H, 7.26;  
N, 2.96.

EJEMPLO 32

d,l-trans-5,6,6beta,7,8,9,10,10alpha-octahidro-1-acetoxi-9-hidroxi-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)benzo-  
[c]quinolina

A una suspensión agitada de 150 mg. (0.39 mmoles) de d,l-trans-5,6,6beta,7,10,10alpha-hexahidro-1-acetoxi-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)-benzo[c]quinolin-9(8H)-ona en

etanol (10 ml.) a temperatura de 0°C., se agregan 40 mg. de borohidruro de sodio. Después de 0.5 hora, la mezcla de reacción se vierte en una mezcla de ácido acético al 5% enfriado en hielo (50 ml.) y éter (75 ml.). Después de la separación de la capa de éter, la fase acuosa se extrae adicionalmente con éter (2 x 50 ml.). Los extractos de éter combinados se lavan sucesivamente con agua (2 x 50 ml.), bicarbonato de sodio saturado (1 x 50 ml.), salmuera (1 x 75 ml.), se secan (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar 156 mg. de una espuma de color blanco que contiene una mezcla de los alcoholes axial (cantidad menor) y ecuatorial (cantidad mayor) de la d,l-trans-5,6,6beta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1-acetoxi-9-hidroxi-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolina

m/e - 389 (m<sup>+</sup>)

IR (CCl<sub>3</sub>) 5.72 u (carbonilo de éster).

NMR (60 MHz, delta<sup>PHS</sup><sub>CDCl<sub>3</sub></sub>) - muestra un singlete característico a 2.28 ppm para el metilo de acetato.

Los isómeros mayor y menor se separan en la siguiente forma: 180 mg. de los alcoholes de d,l-trans-5,6,6beta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1-acetoxi-9-hidroxi-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)-benzo[c]quinolina se cargan en una columna que contiene 15 gramos de gel de sílice y se eluyen con una mezcla de solvente de 3 partes de benceno a 1 parte de éter. Se recogen fracciones de 15 ml. Las fracciones 6 a 8 se com-

binan y se concentran bajo presión reducida para dar 13 mg. de d,1-trans-5,6,6beta,7,8,9,10,10a-octahidro-1-acetoxi-9alfa-hidroxi-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)-benzo[c]quinolina.

Las fracciones 11 a 16 se combinan y se concentran para dar 83 mg. de d,1-trans-5,6,6beta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1-acetoxi-9beta-hidroxi-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)-benzo[c]quinolina.

Se preparan otros compuestos a partir de los reactivos apropiados por medio del procedimiento anterior e incluyen los siguientes:

d,1-trans-5,6,6beta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1-acetoxi-9-hidroxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)-benzo[c]quinolina.

II. (CHCl<sub>3</sub>) - 5.70 μ (carbonilo de éster)

La conversión al clorhidrato produce un sólido (con punto de fusión de 188°-190°C.). La recrystalización en acetona/metanol/éter (25:1:100) proporciona una muestra analítica del 9beta-alcohol, con punto de fusión de 193° - 194°C.

Análisis: Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>N·HCl:

C, 68.42; H, 7.66; N, 2.96%

Encontrado: C, 68.48; H, 7.70; N, 2.89%

La conversión al metansulfonato (con ácido metansulfónico en diclorometano) da un sólido que se recrystaliza

en acetato de etilo para dar cristales de color blanco, con punto de fusión de 110°-114°C.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2.95, 3.70, 3.95, 5.60, 6.06, 6.19 y 6.27 μ.

Análisis: Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>N·CH<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S:  
C, 63.02; H, 7.37; N, 2.63%

Encontrado: C, 62.90; H, 7.31; N, 2.74%

d,l-cis-5,6,6abeta,7,8,9,10,10abeta-octahidro-1-acetoxi-9-hidroxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolina.

m/c - 437 (m<sup>+</sup>)

IR (CHCl<sub>3</sub>) - 5.71 μ (carbonilo de éster)

l-trans-5,6,6abeta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1-acetoxi-9beta-hidroxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)-benzo[c]quinolina; con punto de fusión de 120°-125°C. (con descomposición) en forma de la sal de clorhidrato.

[alfa]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -98.57° (c=0.351, CH<sub>3</sub>OH)

m/c 0 437 (m<sup>+</sup>)

Análisis: Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>C<sub>4</sub>N·HCl

C, 63.42; H, 7.66; N, 2.96%

Encontrado: C, 63.24; H, 7.68; N, 3.00%

d-trans-5,6,6abeta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1-acetoxi-9beta-hidroxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)-benzo[c]quinolina; con punto de fusión de 120°-125°C. (con descomposición) en forma de la sal de clorhidrato.

$[\alpha]_D^{25} = +99.33^\circ$  (c=0.30, CH<sub>3</sub>OH)

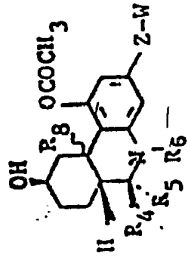
m/c - 437 (m<sup>+</sup>)

Análisis: Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>N·HCl:

C, 68.42; H, 7.66; N, 2.96%

Encontrado: C, 68.41; H, 7.54; N, 2.95%

En una forma similar, los compuestos que se tabulan a continuación se preparan a partir de los reactivos apropiados.



Z-N	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>8</sub>	Sal*	M.P. (°C.)	m/e (m <sup>+</sup> )	Fórmula	Calculado			Encontrado		
									C	H	N	C	H	N
5-fenil-2-pentiloxi	H	CH <sub>3</sub>	H		HCl	110-130	437	C <sub>27</sub> H <sub>35</sub> O <sub>4</sub> N·HCl	68.42	7.66	2.96	68.45	7.60	3.08
5-fenil-2-pentiloxi	H	CH <sub>3</sub>	H		HCl	437	437							
5-fenil-2-pentiloxi	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>		HCl	78-82	451							
5-fenil-2-pentiloxi	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>		HCl	163.5-165	451							
4-fenilbutoxi	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>			134-135	437	C <sub>27</sub> H <sub>35</sub> O <sub>4</sub> N	74.11	8.06	3.20	73.59	8.07	3.24
4-fenilbutoxi	CH <sub>3</sub>	H	H		HCl	187-188	423	C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> O <sub>4</sub> N·HCl	67.89	7.45	3.04	67.85	7.37	2.97
2-heptiloxi	H	H	H		aceite		375	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub> N	70.37	8.86	3.73	69.85	8.87	3.63
2-heptiloxi	H	H	H		aceite		375	C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> O <sub>4</sub> N	70.37	8.86	3.73	70.55	8.70	3.71
5-fenil-2-pentiloxi	H	H	H		aceite		423							
5-fenil-2-pentiloxi	CH <sub>3</sub>	H	H		HCl	205-206	465							

\*Preparada mediante la adición de gas de HCl a una solución de éter de forma de base.

EJEMPLO 33

d,1-trans-5,6,6beta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1-acetoxi-9beta-hidroxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolina

Se agrega borohidruro de sodio (7.57 gramos, 0.20 moles) a metanol (200 ml.) bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrían en un baño de acetona/hielo seco a una temperatura de aproximadamente  $-75^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agita durante aproximadamente 20 minutos hasta que se disuelve la mayor parte, si no es que todo, el borohidruro de sodio. Una solución de d,1-trans-5,6,6beta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-acetoxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona (8.71 gramos, 0.02 moles) en tetrahidrofurano (88 ml.) se enfría a una temperatura de  $-50^{\circ}\text{C}$ ., y luego se agrega a gotas durante un período de 5-10 minutos a la solución de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura de aproximadamente  $-70^{\circ}\text{C}$ ., durante 30 minutos y luego se vierte en una mezcla de agua (1000 ml.) conteniendo cloruro de amonio (45 gramos, 0.80 moles), hielo picado (250 ml.) y acetato de etilo (250 ml.). Las capas se separan y la acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 200 ml.). Los extractos combinados se lavan con agua (1 x 100 ml.) y se secan ( $\text{MgSO}_4$ ). El extracto seco se enfría a una temperatura

de aproximadamente 5°C. Después se agrega a gotas durante un período de 15 minutos una solución de acetato de etilo (15 ml.)/HCl, 1.5N (0.025 moles). Al agitarse la mezcla a una temperatura de 0°-5°C., se precipita la sal de clorhidrato del producto del título. La mezcla se agita durante media hora, se filtra y la sal se seca a una temperatura de 25°C./0.055 mm para dar 6.378 gramos (67.5%) de producto, con punto de fusión de 195°-198°C. (descomposición).

Alternativamente, el compuesto del título se prepara mediante el siguiente procedimiento.

d,1-trans-5,6,6beta,7,8,9,10alfa-octahidro-1-acetoxi-9beta-hidroxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolina

Una mezcla heterogénea de d,1-5,6,6a,7-tetrahidro-1-acetoxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona (3.0 gramos, 7 mmoles) y paladio sobre carbono (5%, 3.0 gramos) en metanol (30 ml.) se hidrogena a temperatura ambiente en un aparato de Parr bajo 3.515 kg/cm<sup>2</sup> de hidrógeno durante tres horas. Después se filtra el catalizador y el filtrado de metanol se evapora bajo presión reducida para dar el producto del título.

El producto se recoge en acetato de etilo (300 ml.) y la solución resultante se enfría a una temperatura de 0°C.

Posteriormente se añade un exceso de una solución saturada de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo para precipitar la sal de clorhidrato del producto del título en la forma de un sólido de color blanco. Se filtra, se lava con acetato de etilo, y se seca.

La d,1-5,6,6a,7-tetrahidro-1-acetoxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona se prepara de la siguiente manera:

A una solución agitada de d,1-5,6,6a,7-tetrahidro-1-hidroxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona (4.5 gramos, 0.0115 moles) en piridina (45 ml.) a temperatura ambiente, se agrega anhídrido acético (45 ml.). La solución resultante se agita durante 3.5 horas y después se vierte en agua helada (250 ml.) y la mezcla se extrae con éter diisopropílico (2 x 250 ml.). Los extractos combinados se lavan con agua (3 x 200 ml.), se secan ( $MgSO_4$ ) y se evaporan bajo presión reducida hasta obtener un aceite de color amarillo-café el cual se solidifica al frotar las paredes del matraz que lo contiene. La trituración del sólido con n-heptano da 2.0 gramos del derivado de 1-acetoxi (40% de rendimiento). Se purifica mediante recristalización en cloroformo caliente-n-hexano (1:4) para dar el éster puro; con punto de fusión de  $136^{\circ}$ - $140^{\circ}C$ .

m/e - 433 ( $m^+$ )

RMN en  $^1H$  (60 MHz) delta<sup>TMS</sup><sub>CDCl<sub>3</sub></sub> (ppm): 7.21 (bs, 5H,

aromático), 6.62 (d, J=1.5 Hz, 1H, C-C-H), 5.97 (d, J= 3 Hz, 1H, H en meta), 5.86 (d, J=3Hz, 1H, H en meta), 2.27 [s, 3H, CH<sub>3</sub>-C(=O)], 1.21 (d, J=7Hz, 6H, CH<sub>3</sub>-C-N, CH<sub>3</sub>-C-O), 1.49-4.51 (m, 14H, protones restantes).

EJEMPLO 34

d,l-cis-5,6,6abeta,7,8,9,10,10abeta-octahidro-1-acetoxi-9alfa-hidroxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolina

A una solución de d,l-cis-5,6,6abeta,7,10,10abeta-hexahidro-1-acetoxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona (1.0 gramo, 2.296 mmoles) en tetrahydrofurano seco (100 ml.) a una temperatura de -78°C. se agrega, con agitación, a gotas durante un período de cinco minutos, borohidruro de tri-sec-butilo de potasio (4.6 ml. de 0.5M, 2.296 mmoles). La mezcla de reacción se agita 30 minutos adicionales a una temperatura de -78°C. y después se vierte, con agitación, en una solución de ácido acético al 5% (250 ml.) y éter (500 ml.) pre-enfriado a una temperatura de 0°C. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con éter adicional (250 ml.). Los extractos de éter combinados se lavan sucesivamente con agua (2 x 250 ml.), solución saturada de bicarbonato de sodio (1 x 250 ml.) y salmuera

(1 x 250 ml.), se secan ( $MgSO_4$ ) y se concentran al vacío para dar un aceite de color amarillo (1.4 gramos). El aceite crudo se cromatografía sobre gel de sílice (100 gramos) usando benceno/éter (3:1) como eluyente. Después de las impurezas menos polares, el compuesto del título se aísla como un aceite claro (700 mg.). El aceite se disuelve en éter (35 ml.) y se trata con éter saturado con gas de HCl para dar la sal de clorhidrato del compuesto del título (448 mg.), con punto de fusión de  $115^{\circ}$ - $124^{\circ}C$ . después de la recristalización en éter/cloroformo.

MS(mol.ion) = 437.

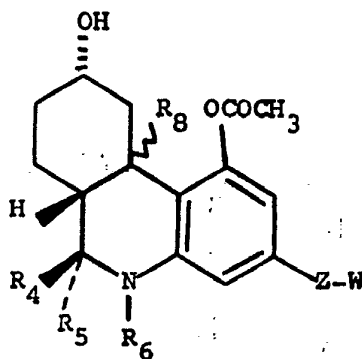
IR (KBr): 5.58  $\mu$  (éster  $>C=O$ ).

Análisis Calculado para  $C_{27}H_{35}O_4N.HCl$ :

C, 68.41; H, 7.66; N, 2.96 %

Encontrado: C, 68.52; H, 7.91; N, 2.73 %

Los siguientes compuestos se preparan en una forma similar a partir de los reactivos apropiados:



<u>-Z-W</u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>	<u>R<sub>6</sub></u>	<u>R<sub>8</sub></u>	<u>P.F.</u> <u>(°C.)</u>	<u>MS</u> <u>(mol.ion)</u>
5-fenil-2-pentiloxi	CH <sub>3</sub>	H	H	""H	168-170*	437
	H	CH <sub>3</sub>	H	◀H	aceite	
	H	CH <sub>3</sub>	H	""H	aceite	437

\*Sal de HCl. Análisis:

Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>N.HCl:

C, 68.41; H, 7.66; N, 2.96 %

Encontrado: C, 68.48; H, 7.57; N, 2.93 %

EJEMPLO 35

d,l-trans-5,6,6abeta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1,9-diacetoxi-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolina

1.2 Gramos del producto de reducción no cromatografiado de d,l-trans-5,6,6abeta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-acetoxi-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)benzo[c]-quinolin-9(8H)-ona del Ejemplo 40 se agita con anhídrido acético en exceso y piridina durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en agua helada, la mezcla acuosa se extrae con éter (3 x 100 ml.) y los extractos combinados se lavan con agua, salmuera, después se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporan. El residuo se somete a cromatografía en columna (40 gramos de gel de sí-

lice, benceno/éter [9:1] como solvente eluyente) para dar 680 mg. de la d,l-trans-5,6,6beta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1,9-diacetoxi-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolina deseada, la cual se cristaliza en la adición de hexano y acetato de etilo, con punto de fusión de 86°-87°C.

m/e - 431 (m\*)

IR (KBr) - 5.73  $\mu$  (carbonilos de éster).

RMN en  $^1\text{H}$  (60 MHz) delta $^{\text{TMS}}$  $_{\text{CDCl}_3}$  (ppm): 5.88 (bs, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub> - 2H), 2.28 y 2.05 [2 singletes de tres protones, CH<sub>3</sub>-C(=O)-], y aproximadamente 0.8-5.0 (multipletes, protones restantes).

Análisis: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>O<sub>5</sub>N:

C, 69.57; H, 8.64; N, 3.25 %

Encontrado: C, 69.51; H, 8.54; N, 3.14 %

El tratamiento similar de 60 mg. de d,l-trans-5,6,6beta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1-acetoxi-9beta-hidroxi-6beta-metil-3-(4-fenilbutiloxi)benzo[c]quinolina en piridina (1 ml.) y anhídrido acético (1 ml.) durante 1 hora a temperatura ambiente produce la d,l-trans-5,6,6beta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1,9beta-diacetoxi-6beta-metil-3-(4-fenilbutiloxi)benzo[c]quinolina deseada, con punto de fusión de 146°-147°C. después de la recristalización en acetato de etilo/hexano (1:1).

m/e - 465 (m\*)

Análisis: Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>O<sub>5</sub>N:

C, 72.23; H, 7.58; N, 3.01 %

Encontrado: C, 72.17; H, 7.61; N, 3.08 %

EJEMPLO 36

d,l-trans-5,6,6beta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1,9-dihidro-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolina

Una solución de 130 mg. de d,l-trans-5,6,6beta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1-acetoxi-9-hidroxi-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolina y 46 mg. de carbonato de potasio en 35 ml. de metanol se agita a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se neutraliza con ácido acético y se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en éter (100 ml.), se lava sucesivamente con agua (2 x 35 ml.), bicarbonato de sodio saturado (1 x 35 ml.), salmuera (1 x 40 ml.), se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra bajo presión reducida para dar 96 mg. de d,l-trans-5,6,6beta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1,9-dihidroxi-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)-benzo[c]quinolina como un sólido amorfo, con punto de fusión de 80° - 100°C. (con descomposición).

m/e - 347 (m<sup>+</sup>)

La RMN (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz) no muestra absorción para el metil-acetato y la IR (CHCl<sub>3</sub>) no tuvo absorción para un carbonilo de éster.

En una forma similar, se prepara el siguiente compues-

to a partir del derivado de 1-acetoxi correspondiente del Ejemplo 32.

d,1-trans-5,6,6beta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1,9-dihidroxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]-quinolina.

m/e - 395 (m<sup>+</sup>)

La conversión al clorhidrato proporciona un polvo, con punto de fusión de 151<sup>o</sup>-156<sup>o</sup>C.

IR (KBr): 3.00, 4.00 (HN=), 6.10 y 6.25 μ.

En forma similar, la d,1-trans-5,6,6beta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-acetoxi-5-metil-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)-benzo[c]quinolin-9(8H)-ona se hidroliza al compuesto de 1-hidroxi correspondiente; con punto de fusión de 157<sup>o</sup>-160<sup>o</sup>C.

m/e - 359 (m<sup>+</sup>)

Análisis: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub>N:

C, 73.50; H, 9.25; N, 3.90 %

Encontrado: C, 73.16; H, 9.14; N, 3.85 %

### EJEMPLO 37

d,1-trans-5,6,6beta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-acetoxi-3-(2-heptiloxi)-5-benzoil-6beta-metilbenzo[c]quinolin-9(8H)-ona

---

A una solución agitada del producto del Ejemplo 28,

d,1-trans-5,6,6beta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-acetoxi-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona (812 mg.) en 2.5 ml. de piridina, se agregan 421 mg. de cloruro de benzoilo en 5 ml. de cloroformo. Después de dos horas, la mezcla de reacción se vierte en hielo y se extrae dos veces con éter. Los extractos de éter combinados se lavan con agua, bicarbonato de sodio, se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se filtran para producir, después de concentración y cristalización en éter/éter de petróleo, d,1-trans-5,6,6beta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-acetoxi-3-(2-heptiloxi)5-benzoil-6beta-metilbenzo[c]quinolin-9(8H)-ona, con punto de fusión de 108°-110°C.

m/e - 491 (m<sup>+</sup>)

La repetición de este procedimiento pero usando una cantidad equivalente de cloruro de acetilo en lugar de cloruro de benzoilo y la benzo[c]quinolina apropiada, produce el siguiente compuesto:

d,1-trans-5,6,6beta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-acetoxi-3-(2-heptiloxi)-5-acetil-6beta-metilbenzo[c]quinolin-9(8H)-ona.

m/e - 433 (m<sup>+</sup>)

EJEMPLO 38

d,1-trans-5,6,6beta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-acetoxi-5-metil-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona

---

A una solución agitada de 387 mg. de d,l-trans-5,6,6abeta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-acetoxi-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)-benzo[c]quinolin-9(8H)-ona en 3 ml. de acetonitrilo enfriado a una temperatura de 15°C., se agrega 0.5 ml. de formaldehído acuoso al 37% seguido por 100 mg. de cianoborohidruro de sodio. Se agrega ácido acético para mantener un pH neutro hasta que se complete la reacción, esto es, cuando ya no queda material de partida, según se evidencia por medio de cromatografía de capa delgada. El producto se aísla de la siguiente forma.

Se agrega agua helada y éter a la mezcla de reacción, se separa la capa de éter y la capa acuosa se extrae una vez más con éter. Las capas de éter combinadas se combinan, se secan y se evaporan para producir la d,l-trans-5,6,6abeta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-acetoxi-5-metil-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona deseada en la forma de un aceite.

La RMN en  $^1\text{H}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) muestra una absorción característica a 2.85 ppm para  $\text{N-CH}_3$ .

En una forma similar, se preparan los siguientes compuestos a partir de reactivos apropiados:

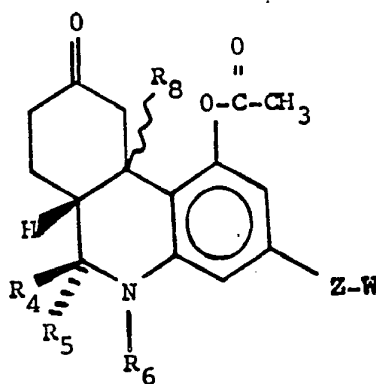
d,l-trans-5,6,6abeta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-acetoxi-5-metil-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona, como un aceite.

d,l-trans-5,6,6abeta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1,9-

diacetoxi-5-metil-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quino-  
lina, como un aceite.

m/e - 445 (m\*)

Además, los siguientes compuestos se preparan simi-  
larmente:



<u>-Z-W</u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>	<u>R<sub>6</sub></u>	<u>R<sub>8</sub></u>	<u>P.F.</u>	<u>m/e</u> <u>(m*)</u>
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{O}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	94°-97°C. <sup>1</sup>	449
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{O}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	◀ H	aceite <sup>2</sup>	449
$-\text{O}-(\text{CH}_2)_4\text{C}_6\text{H}_5$	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	102°-103°C. <sup>3</sup>	435

<sup>1</sup>Como la sal de clorhidrato.

Análisis:

Calculado para  $C_{28}H_{35}O_4N.HCl$ : C, 69.19; H, 7.47; N, 2.88 %

Encontrado: C, 68.72; H, 7.18; N, 2.74 %

<sup>2</sup>Análisis:

Calculado para  $C_{28}H_{35}O_4N$ : C, 74.80; H, 7.85; N, 3.12 %

Encontrado: C, 74.66; H, 8.05; N, 2.65 %

p.f. de 69°-75°C. como la sal de HCl.

<sup>3</sup>Análisis:

Calculado para  $C_{27}H_{33}O_4N$ : C, 74.45; H, 7.64; N, 3.22 %

Encontrado: C, 73.89; H, 7.51; N, 3.04 %

EJEMPLO 39

d,1-trans-5,6,6beta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1,9-  
dihidroxi-5-etil-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)benzo-  
[c]quinolina

A una solución de 100 mg. de hidruro de litio y aluminio en 5 ml. de tetrahydrofurano seco (enfriado en un baño de agua helada) se agrega a gotas una solución de 90 mg. de d,1-trans-5,6,6beta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1,9-dihidroxi-5-acetil-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolina en 3 ml. de tetrahydrofurano. Después de que se completa la adición, la mezcla de reacción se calienta a la tempe-

ratura de reflujo durante una hora y después se deja enfriar a temperatura ambiente. Se agregan cantidades equivalentes de agua, seguido por hidróxido de potasio 3N, el precipitado resultante se filtra y el filtrado se concentra al vacío para producir el derivado de N-etilo deseado como un aceite.

m/e - 375 (m\*)

EJEMPLO 40

d,1-trans-5,6,6abeta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1-acetoxi-9-hidroxi-5-metil-3-(5-metil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolina

Se agrega formaldehido (1.1 ml. de 37% acuoso) a una solución de d,1-trans-5,6,6abeta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-acetoxi-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona en acetonitrilo (15 ml.) a temperatura ambiente, seguido por cianoborohidruro de sodio (0.262 gramo). La mezcla de reacción se agita durante una hora durante cuyo tiempo el pH se mantiene a un pH neutro mediante la adición de ácido acético, según se necesite. Se agregan cianoborohidruro de sodio adicional (0.262 gramo) y metanol (15 ml.) a la mezcla de reacción, la cual después se acidifica a un pH de 3, se agita durante dos horas, y se concentra bajo presión reducida hasta obtener un aceite. El aceite se diluye con agua (50 ml.), el pH se ajusta después a un pH de 9-10 por medio de hidróxido

de sodio acuoso, y la mezcla alcalina se extrae con éter (3 x 200 ml.). Los extractos de éter combinados se lavan con salmuera, se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentran bajo presión reducida hasta obtener un aceite claro. Después se disuelve el aceite en hexano-éter al 50% y se carga a una columna de gel de sílice. La columna se eluye primero con hexano-éter al 50% seguido por hexano-éter al 60%, 70% y 75%. El eluato se vigila mediante cromatografía de capa delgada (éter-10, hexano-1). El primer producto que se recoge es la d,l-trans-5,6,6a,7,10,10a-hexahidro-1-acetoxi-5-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona (0.125 gramo).

m/e - 435 ( $m^+$ )

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N}$ :

C, 74.45; H, 7.64; N, 3.22 %

Encontrado: C, 74.06; H, 7.77; N, 3.31 %

El segundo producto es el diastereómero 9alfa-hidroxi del compuesto del título (25 mg.).

m/e - 437 ( $m^+$ )

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{N}$ :

C, 74.11; H, 8.06; N, 3.20 %

Encontrado: C, 73.96; H, 8.34; N, 3.00 %

El tercer producto es el diastereómero 9beta-hidroxi del compuesto del título (0.7 gramo).

m/e - 437 ( $m^+$ )

Análisis: Calculado para  $C_{27}H_{35}O_4N$ :

C, 74.11; H, 8.06; N, 3.20 %

Encontrado: C, 73.56; H, 7.86; N, 3.21 %

Similarmente, la d,l-trans-5,6,6abeta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-acetoxi-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona se trata con cianoborohidruro de sodio para dar:

d,l-trans-5,6,6abeta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-acetoxi-5-metil-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona como un aceite.

m/e - 387 ( $m^+$ )

IR ( $CHCl_3$ ): 5.90 (cetona C=O), 5.65 (éster C=O),  $\mu$ .

Análisis: Calculado para  $C_{23}H_{33}O_4N$ :

C, 71.29; H, 8.58; N, 3.61 %

Encontrado: C, 70.78; H, 8.71; N, 3.27 %

d,l-trans-5,6,6abeta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1-acetoxi-9beta-hidroxi-5-metil-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolina, como un aceite.

m/e - 389 ( $m^+$ )

IR ( $CHCl_3$ ): 2.80 (O-H); 5.70 (éster C=O),  $\mu$ .

Análisis: Calculado para  $C_{23}H_{35}O_4N$ :

C, 70.92; H, 9.06; N, 3.60 %

Encontrado: C, 70.56; H, 8.95; N, 3.56 %

y la d,l-trans-5,6,6abeta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-acetoxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona se convierte en:

d,1-trans-5,6,6beta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-acetoxi-5-metil-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona;

d,1-trans-5,6,6beta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1-acetoxi-9beta-hidroxi-5-metil-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolina, que se aísla como la sal de clorhidrato; con punto de fusión de 163°-165°C.

m/e - 451 (m\*)

EJEMPLO 41

d,1-trans-5,6,6beta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-acetoxi-5-isobutiril-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-  

---

ona

Una solución de cloruro de isobutirilo (114 mg., 1.07 mmoles) en cloroformo (20 ml.) se agrega lentamente con agitación a una solución de d,1-trans-5,6,6beta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-acetoxi-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona (450 mg., 1.07 mmoles) en piridina seca (1.5 ml.) a una temperatura de 0°C. y bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita durante cinco horas y después se vierte en agua helada (50 ml.). La capa de cloroformo se separa y la capa acuosa se extrae con cloroformo (2 x 20 ml.). Los extractos de cloroformo se combinan y se lavan con ácido

clorhídrico al 10% (2 x 10 ml.), seguido por salmuera (1 x 10 ml.), y después se secan ( $MgSO_4$ ). La concentración de la solución de cloroformo al vacío da un aceite de color amarillo que se solidifica en el reposo. La trituration del sólido con hexano produce un sólido cristalino de color blanco, el cual se recupera mediante filtración y se seca (400 mg.), con punto de fusión de  $128^{\circ}$ - $129^{\circ}C$ .

La concentración del filtrado de hexano proporciona 121 mg. de aceite.

EJEMPLO 42

d,1-trans-5,6,6beta,7,8,9,10,10alfa-octahidro-1-acetoxi-9beta-hidroxi-5-isobutiril-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo-  
[c]quinolina

Se agrega lentamente borohidruro de sodio (38 mg., 1.0 mmol) a una solución de d,1-trans-5,6,6beta,7,10,10aal-  
fa-hexahidro-1-acetoxi-5-isobutiril-3-(5-fenil-2-pentiloxi)-  
benzo[c]quinolin-9(8h)-ona (260 mg., 0.529 mmoles) en etanol absoluto (20 ml.) a una temperatura de  $5^{\circ}$ - $10^{\circ}C$ . bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita durante una hora y después se acidifica con ácido clorhídrico al 10%. El etanol se remueve mediante concentración bajo presión reducida. Se agrega agua (10 ml.) a la solución restan-

te que después se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml.). Los extractos se combinan, se lavan con salmuera y después se secan (MgSO<sub>4</sub>). La concentración al vacío produce el compuesto del título como un sólido amorfo (213 mg.) el cual se usa sin purificación adicional.

EJEMPLO 43

d,1-trans-5,6,6beta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1,9beta-diacetoxi-5-isobutirilo-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo-  
[c]-quinolina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de d,1-trans-5,6,6beta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1-acetoxi-9beta-hidroxi-5-isobutiril-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]-quinolina (213 mg., 0.432 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml.) se agrega a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (100 mg., 2.6 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml.) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante la noche y después se agregan agua (0.1 ml.), solución de hidróxido de sodio al 15% (0.1 ml.) y agua (0.3 ml.). Después se filtra bajo nitrógeno y la torta de filtro se lava con tetrahidrofurano (2 x 5 ml.). El filtrado combinado y la solución de lavado se concentran hasta obtener un aceite rojizo (0.174 gramo).

El aceite se disuelve bajo nitrógeno en piridina

(1 ml.) y la solución se enfría a una temperatura de 0°C. Se agrega anhídrido acético (1 ml.), con agitación, a la solución de piridina y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a una temperatura de 0°C. Luego se vierte en agua (25 ml.) y se extrae con acetato de etilo (3 x 25 ml.). Los extractos se combinan, se lavan con salmuera, se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran hasta obtener un aceite de color café (184 mg.). El aceite se inunda con nitrógeno y se cromatografía sobre gel de sílice (40 gramos) utilizando benceno/éter (9:1) como eluyente. Se recogen fracciones de 10 ml. cada una. Las fracciones 2 a 10 se combinan y se concentran hasta obtener un aceite (109 mg.).

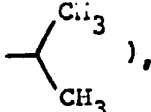
m/e - 521 (M<sup>+</sup>)

Análisis: Calculado para C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>O<sub>5</sub>N:

C, 73.67; H, 8.31; N, 2.68%

Encontrado: C, 74.33; H, 8.89; N, 2.23%

RMN en <sup>1</sup>H (60 MHz) delta<sup>TMS</sup><sub>CDCl<sub>3</sub></sub> (ppm): 7.22 (s, 5H, aromático), 6.05 (d, 1H, aromático), 5.90 (d, 1H, aromático), 4.90 (bs, 1H), 4.30 (bs, 1H), 3.10 (d, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2.90 (d, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2.70 (bs, 2H), 2.40 y 2.15 (s, 6H, 2-CH<sub>3</sub>-COC-),

1.85 (bs, 2H, H<sub>7</sub> y H<sub>8</sub>), 1.5 (m), 1.05 (d, 6H, ) ,

1.0-3.0 (protones restantes variables).

EJEMPLO 44

d,l-trans-5,6,6beta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-hidroxi-5-acetil-6beta-metil-9-metilen-3-(2-heptiloxi)benzo[c]-quinolina

Se agrega bromuro de trimetilfosfonio (742 mg., 2.12 mmoles) a una solución de hidruro de sodio (0.95 gramos, 2.0 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (50 ml.) a una temperatura de 50°C. La mezcla de reacción luego se calienta a una temperatura de 70°C., durante tres horas después de lo cual se agrega d,l-trans-5,6,6beta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-acetoxi-5-acetil-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona (0.858 gramos, 2.0 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (50 ml.). La mezcla de reacción se calienta a una temperatura de 70°C. durante la noche, y luego se enfría y se vierte en una mezcla de hielo y agua conteniendo bicarbonato de sodio (12.5 gramos). La mezcla acuosa se extrae con benceno, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evapora bajo presión reducida para dar el producto crudo. Se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice en hexano-benceno (1:1).

EJEMPLO 45

d,l-trans-5,6,6beta,7,8,9,19,10aalfa-octahidro-1-hidroxi-5-etil-9-hidroximetil-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolina

A una solución de d,l-trans-5,6,6beta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-hidroxi-5-acetil-6beta-metil-9-metilen-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolina (0.855 gramos, 2 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml.) a una temperatura de 0°-5°C., se agrega gota a gota una solución 1M de diborano en tetrahidrofurano (complejo de borano-tetrahidrofurano) (6 ml.). Después de la adición la mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se trata con agua para descomponer el exceso de hidruro.

La mezcla de reacción luego se calienta a una temperatura de 50°C., en un baño María y se agrega hidróxido de sodio 3N (3 ml.) seguido por la adición a gotas de peróxido de hidrógeno al 30% (3 ml.). Después de la adición, la mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante una hora, se agrega carbonato de potasio (1.5 gramos) y se separa la capa de tetrahidrofurano. La fase acuosa se extrae con tetrahidrofurano (3 x 10 ml.), los extractos se combinan, se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran para dar el producto. La purificación se obtiene mediante cromatografía en columna sobre gel

de sílice utilizando éter-hexano.

EJEMPLO 46

Etilencetal de d,l-7,10-dihidro-1-hidroxi-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona y  
Etilencetal de d,l-5,6,6a,7,10,10a-hexahidro-1-hidroxi-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona

Una suspensión de d,l-trans-5,6,6beta,7-tetrahidro-1-hidroxi-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona (0.50 gramos, 1.52 mmoles), etilenglicol (0.43 ml., 7.70 mmoles) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0.28 gramos, 1.46 mmoles) en benceno (25 ml.), se calienta a reflujo durante 45 minutos. El agua subproducida se remueve azeotrópicamente. La suspensión de color oscuro que se produce de esta manera se recoge en una mezcla de éter y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separa, se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se seca ( $MgSO_4$ ) y se concentra hasta obtener un aceite que luego se cromatografía sobre gel de sílice (50 gramos) utilizando éter como eluyente. Se recogen fracciones de 10 ml. cada una.

Las fracciones 12 a 18 se combinan y se evaporan hasta obtener 203 mg. del etilencetal del derivado de hexa-

hidro.

m/e - 375 ( $m^+$ )

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 2.98  $\mu$  (superposición de la extensión N-H y O-H).

RMN en  $^1\text{H}$  (60 MHz)  $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$  (ppm): 5.7 (s, 2H, aromático), 4.0 (s, 4H, etilencetal) y absorción de los protones restantes.

Las fracciones 42 a 65 se combinan y se concentran para proporcionar 146 mg. de un sólido de color amarillo. La trituración del sólido en éter-pentano (1:1) da 85 mg. de etilencetal de 7,10-dihidro-1-hidroxi-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona, con punto de fusión de 171° a 173°C.

m/e - 371 ( $m^+$ ); IR (KBr): 2.98  $\mu$  (O-H).

RMN en  $^1\text{H}$  (60 MHz)  $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$  (ppm): 8.6 (s, 1H, C-6 aromático), 6.6 y 7.0 (bd, 2H, aromático), 4.1 (bs, 4H, etilencetal), 3.9 (bs, 2H, metileno de C-10), 3.1 (t, 2H, etileno de C-7), 2.0 (dt, 2H, metileno de C-8) y otras absorciones para los protones restantes.

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}$ :

C, 71.13; H, 7.87; N, 3.77%

Encontrado: C, 71.19; H, 7.67; N, 3.61%

En una forma similar, el etilencetal de d,l-5,6,6a,7,10,10a-hexahidro-1-hidroxi-3-(2-heptiloxi)-6-metilbenzo[c]quinolin-9(8H)-ona se convierte en el etilencetal

de d,1-7,10-dihidro-1-hidroxi-3-(2-heptiloxi)-6-metilbenzo-  
[c]quinolin-9(8H)-ona.

m/e - 385 (m<sup>+</sup>)

RMN en <sup>1</sup>H (60 MHz) delta<sup>TMS</sup><sub>CDCl<sub>3</sub></sub> (ppm): 6.8 y 6.4  
(dos dobletes 1H, aromático) 5.7 (bs, 1H, fenólico), 4.0  
(bs, 4H, etilencetal), 3.9 (bs, 2H, C-10 -CH<sub>2</sub>-), 3.1 (bt,  
2H, C-8 -CH<sub>2</sub>-), 1.5 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 2.0 (bt, 2H, C-7 -CH<sub>2</sub>-),  
y otras absorciones para los protones restantes.

EJEMPLO 47

d,1-5,6,6beta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-hidroxi-6beta-  
metil-3-(2-heptilsulfinil)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona

Se agregan cantidades equimolares de ácido m-cloro-  
perbenzoico y d,1-5,6,6beta,7,10,10aalfa-hexahidro-1-hidro-  
xi-6beta-metil-3-(2-heptiltio)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona, a  
una mezcla de cloroformo y ácido acético (2:1) y la mezcla  
de reacción se agita durante una hora a temperatura ambiente.  
La fase orgánica luego se separa, se lava con agua, se seca  
(MgSO<sub>4</sub>) y se evapora hasta sequedad para dar el producto del  
título.

EJEMPLO 48

d,1-trans-5,6,6a,7,10,10a-hexahidro-1-hidroxi-6beta-metil-3-(2-heptilsulfonil)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona

Se repite el procedimiento del Ejemplo 47 pero utilizando dos equivalentes de ácido m-cloroperbenzoico o de agente de oxidación por mol del reactivo tioéter para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 49

d,1-5,6,6a,7-tetrahidro-1-(4-morfolinobutiriloxi)-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona

A una solución de d,1-5,6,6a,7-tetrahidro-1-hidroxi-6beta-metil-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona (0.51 gramos, 1.5 mmoles) en cloruro de metileno seco (25 ml.) se agrega clorhidrato de ácido 4-morfolinobutírico (0.315 gramos, 1.5 mmoles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó gota a gota una solución 0.1M de dicitclohexilcarbodiimida en cloruro de metileno (12.5 ml., 1.5 mmoles) y la mezcla se agita durante 24 horas. Luego se filtra y se evapora para dar el producto del título, el cual se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

EJEMPLO 50

Clorhidrato de d,1-5,6,6beta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1-(4-N-piperidilbutiriloxi)-9-hidroxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolina

A una solución a 25°C. de d,1-trans-5,6,6beta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1,9-dihidroxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolina (1.0 gramos, 2.53 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml.), se agrega clorhidrato de ácido 4-N-piperidilbutírico (0.524 gramos, 2.53 mmoles) y dicitclohexilcarbodiimida (0.573 gramos, 2.78 mmoles). La mezcla de reacción se agita a una temperatura de 25°C., durante 6 horas y luego se enfría durante 12 horas y se filtra. La evaporación del filtrado y la trituración del residuo con éter proporciona 1.3 gramos de sólido de la sal de monoclorhidrato.

I. (IR): 2.95, 3.70, 5.65 (éster C=O), 6.13 y 6.27  $\mu$ .

La cromatografía en capa preparativa de una porción de este sólido sobre gel de sílice con un espesor de 0.5 mm. y la elución con metanol al 10% dicloruro de metileno proporciona la base libre, la d,1-trans-5,6,6beta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1-(4-N-piperidilbutiriloxi)-9-hidroxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolina.

R.M.N en  $^1\text{H}$  (60 MHz) delta $_{\text{CDCl}_3}^{\text{H}_2\text{O}}$  (ppm): 1.12 (d,  $\delta=7$  Hz, metilo de cadena lateral de C-3), 1.25 (d,  $J=6$  Hz, metilo

de C-6), 5.84 (s, dos ArH) y 7.16 (s, 5H).

El tratamiento de esta base con cloruro de hidrógeno en exceso en éter produce la sal de diclorhidrato como un polvo higroscópico.

EJEMPLO 51

Clorhidrato de d,l-5,6,6a,7-tetrahydro-1-(4-N-piperidilbutiriloxi)-6beta-metil-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)-benzo[c]quinolin-9(8H)-ona

A una solución a 25°C. de d,l-5,6,6a,7-tetrahydro-1-hidroxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona (550 mg., 1.41 mmoles) en cloruro de metileno (26 ml.) se agrega clorhidrato de ácido 4-N-piperidilbutírico (291 mg., 1.41 mmoles) y dicitclohexilcarbodiimida (319 mg., 1.55 mmoles). Esta mezcla de reacción se agita durante 18 horas y luego se enfría a una temperatura de 0°C., y se filtra. La evaporación del filtrado y la trituración del residuo con éter da 800 mg. de clorhidrato de d,l-5,6,6a,7-tetrahydro-1-(4-N-piperidilbutiriloxi)-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)-benzo[c]quinolin-9(8H)-ona en forma de un polvo de color amarillo higroscópico.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2.92; 4.14 (<sup>+</sup>HN=), 5.69 (éster), 6.00, 6.20 y 6.40 μ.

En una forma similar, se prepara el clorhidrato de d,1-5,6,6beta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1-(4-N-morfolinobutiriloxi)-9-hidroxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolina a partir de ácido 4-N-morfolinobutírico y d,1-trans-5,6,6beta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1,9-dihidroxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)benzo[c]quinolina:

IR (KBr): 3.00, 3.75, 5.67 (éster C=O), 6.15 y 6.30  $\mu$ .

EJEMPLO 52

Etilencetal de d,1-7,10-dihidro-1-hidroxi-3-(2-heptiloxi)-6-metilbenzo[c]quinolin-9(8H)-ona

Una solución de etilencetal de d,1-7,10-dihidro-1-hidroxi-3-(2-heptiloxi)benzo[c]quinolin-9(8H)-ona (371 mg., 1.0 mmol) en éter (50 ml.) se agrega lentamente a una solución enfriada en hielo de metil-litio (44 mg., 2.0 mmoles) en éter (25 ml.). El derivado de 5-litio-6-metilo que se obtiene de esta manera se disuelve en éter seco y se trata con oxígeno seco para dar, después de la filtración y de la evaporación del solvente, el compuesto del título.

EJEMPLO 53

Formación General de la Sal de Clorhidrato

Se hace pasar cloruro de hidrógeno en exceso hacia una solución de la benzo[c]quinolina apropiada de las fórmulas I ó II y el precipitado resultante se separa y se recristaliza en un solvente apropiado, por ejemplo metanol-éter (1:10).

De esta manera se prepara la siguiente sal:

d,l-trans-5,6,6beta,7,8,9,10,10aalfa-octahidro-1-acetoxi-9beta-hidroxi-6beta-metil-3-(5-fenil-2-pentiloxi)-benzo[c]quinolina, con punto de fusión de 191°-193°C.

m/e - 437 (m<sup>+</sup>)

Análisis: Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>NCl:

C, 68.48; H, 7.70; N, 2.89%

Encontrado: C, 68.42; H, 7.66; N, 2.96%

PREPARACION A

2-Bromo-5-fenilpentano

A pentabromuro de fósforo, que se prepara mediante la adición de bromo (9.0 gramos) en cloruro de metileno (10 ml.) a tribromuro de fósforo (15.0 gramos) en cloruro de me-

tileno (15 ml.) a una temperatura de 0°C., se agrega 5-fenil-2-pentanol (812 gramos) en cloruro de metileno a una temperatura de 0°C. La mezcla se agita durante 2.5 horas a 0°C., y luego se deja calentar a temperatura ambiente. Se agrega agua (50 ml.), la mezcla se agita durante una hora y se separa la capa de cloruro de metileno. La extracción se repite y los extractos combinados se lavan con agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera y luego se secan sobre sulfato de magnesio. La concentración de los extractos secos da 12.4 gramos del producto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN: delta<sup>TMS</sup><sub>CDCl<sub>3</sub></sub> 1.6 (D, 3, metilo, J = 7Hz), 1.6-2.0 (M, 4, etileno), 2.3-3.0 (bd, T, 2, metileno bencílico), 3.7-4.2 (M, 1, metino), 6.9-7.4 (M, 5, aromático).

#### PREPARACION B

##### 2-(3,5-dimetoxifenil)-5-fenilpentano

Una solución de 1-bromopropilbenceno (51.7 gramos) en éter (234 ml.) se agrega gota a gota durante un periodo de 2 horas a una mezcla en reflujo de magnesio (7.32 gramos) en éter (78 ml.). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 30 minutos más y luego se agrega gota a gota una solución de 3,5-dimetoxi-acetofenona (50 gramos) en éter.

(78 ml.) y se calienta a reflujo durante 1.5 horas. La reacción se enfría rápidamente mediante la adición de cloruro de amonio saturado (234 ml.), la capa de éter se separa y la fase acuosa se extrae con éter (3 x 200 ml.). Los extractos de éter combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran bajo vacío para dar 81 gramos de un aceite. 40 gramos del aceite se hidrogena en una mezcla que contiene etanol (300 ml.), ácido clorhídrico concentrado (2 ml.) y paladio sobre carbono al 5% (5 gramos). El catalizador se filtra y el etanol se separa bajo vacío. El residuo se destila bajo vacío dando 28 gramos de 2-(3,5-dimetoxifenil)-5-fenilpentano (con punto de ebullición a 0.125 mm., de 154°-159°C.)

RMN: delta<sup>TMS</sup><sub>CDCl<sub>3</sub></sub> 1.25 (d, 3, alfa-CH<sub>3</sub>), 1.3-2.1 (M, 4, etileno), 2.2-2.9 (M, 3, bencílico, metileno, metileno), 3.45 (S, 6, metoxilo), 6.2-6.7 (M, 3, aromático), 7.2 (S, 5, aromático).

#### PREPARACION C

#### 2-(3,5-dihidroxifenil)-5-fenilpentano

Una mezcla de 2-(3,5-dimetoxifenil)-5-fenilpentano (22 gramos) y clorhidrato de piridina (94 gramos) bajo nitrógeno, se calienta a una temperatura de 190°C., durante 2 ho-

ras con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se enfría, se disuelve en ácido clorhídrico 6N (200 ml.) y se diluye con agua hasta 600 ml. La solución acuosa se extrae con acetato de etilo (4 x 100 ml.), los extractos de acetato de etilo se secan sobre sulfato de sodio y se concentran bajo vacío para dar 24 gramos de producto crudo. El producto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar 19.2 gramos de 2-(3,5-dihidroxifenil)-5-fenilpentano en forma de un aceite.

RMN:  $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$  1.1 (d, 3, alfa-metilo), 1.35-1.65 (M, 4, etileno), 2.2-2.8 (M, 3, bencílico-metileno, metinilo), 6.1-6.5 (M, 3, aromático), 6.65 (bd, s, 2, hidroxilo), 7-7.4 (M, 5, aromático).

Siguiendo los procedimientos de las Preparaciones E y C, se preparan los compuestos que se mencionan a continuación, sustituyendo el 1-bromopropilbenceno por el 1-bromoalquilbenceno apropiado:

2-(3,5-dihidroxifenil)-6-fenilhexano--

RMN:  $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$  1.1 (D, 3, alfa-metilo, J-7 cps), 1.0-1.9 [M, 6,  $\beta\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-Ar}$ ], 2.2-2.8 (M, 3, bencílico-metileno, metinilo), 6.0 (bd, s, 2, OH fenólico), 6.2-6.4 (M, 3, aromático), 7.1-7.4 (M, 5, aromático).

1-(3,5-dihidroxifenil)-2-feniletano--

p.f.: 76°-77°C.

2-(3,5-dihidroxifenil)-4-fenilbutano (en forma de

un aceite)--

RMN: delta<sup>TMS</sup><sub>CDCl<sub>3</sub></sub> 1.1, 1.25 (d, 2, metilo), 1.45-2.0 (M, 2, metileno), 2.15-2.7 (M, 3, metinilo, metileno bencílico), 6.3 (S, 3, aromático), 6.85 (S, 2, hidroxilo-D<sub>2</sub>O superpuesto), 7.1 (S, 5, aromático).

#### PREPARACION D

##### 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-metil-4-fenilbutano

Se agrega a gotas una solución de n-butil-litio (29 ml. de 2.2 M) a bromuro de 3,5-dimetoxibenciltrifenilfosfonio (31.5 gramos) en tetrahidrofurano (200 ml.) con agitación y la solución de color rojo oscuro resultante se agita durante media hora. Se agrega a gotas acetona de bencilo (9.4 gramos) y la mezcla de reacción se agita durante 12 horas. Luego se ajusta a un pH de 7 mediante la adición de ácido acético y se concentra bajo presión reducida. El residuo se extrae con cloruro de metileno y el extracto se evapora para dar el 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-metil-4-fenil-1-buteno crudo en forma de un aceite. Se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (400 gramos) y mediante elución con benceno. Rendimiento: 10 gramos, en forma de un aceite.

RMN: delta<sup>TMS</sup><sub>CDCl<sub>3</sub></sub> 1.95 (S, 3), 2.3-3.1 (M, 4), 3.8

(S, 6), 6.15-6.6 (M, 3), 7.1-7.5 delta(M, 6):

El 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-metil-4-fenil-1-buteno (9.4 gramos) que se prepara de esta manera se disuelve en etanol (250 ml.) y se hidrogena catalíticamente a una presión de 3.163 kg./cm<sup>2</sup> en presencia de paladio sobre carbono (1 gramo de 10%) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml.). Rendimiento: 9.4 gramos de 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-metil-4-fenilbutano en forma de un aceite.

RMN: delta<sup>TMS</sup><sub>CDCl<sub>3</sub></sub> 0.9 (d, 3), 1.35-1.95 (M, 3), 2.2-2.9 (M, 4), 3.75 (s, 6), 6.35 (s, 3), 7.25 delta(S, 5).

Se desmetila de acuerdo con el procedimiento de la Preparación C para dar el 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-metil-4-fenilbutano.

El bromuro de 3,5-dimetoxibenciltrifenilfosfonio se prepara sometiendo a reflujo una mezcla de bromuro de 3,5-dimetoxibencilo (12 gramos) y trifenilfosfina (14.2 gramos) en acetonitrilo (200 ml.) durante una hora. La mezcla de reacción luego se enfría y el producto cristalino se recupera mediante filtración, se lava con éter y se seca (20 gramos); con punto de fusión de 269°-270°C.

#### PREPARACION E

2-Metil-2-(3,5-dihidroxifenil)-5-fenilpentano

A una solución de reactivo de Grignard preparado a partir de 2-fenilbromoetano (5.5 gramos), magnesio (0.8 gramos) en éter seco (60 ml.), se agrega una solución de 2-metil-2-(3,5-dimetoxifenil)propionitrilo (2.75 gramos) en éter seco (20 ml.). El éter se destila y se sustituye con benceno seco (50 ml.) y la mezcla se somete a reflujo durante 48 horas. Luego se descompone mediante el tratamiento cuidadoso con ácido sulfúrico diluido y se calienta en un baño de vapor durante una hora. La mezcla luego se extrae con éter, el extracto se seca ( $MgSO_4$ ) y se concentra hasta obtener un aceite. La destilación del aceite, al vacío, proporciona 2-metil-2-(3,5-dimetoxifenil)-5-fenil-3-pentanona; con punto de ebullición de  $168^{\circ}C./0.2$  mm. (Rendimiento: 2.32 gramos, 60%).

La pentanona que se produce de esta manera (58 gramos) se disuelve en etanol (400 ml.) y se trata con borohidruro de sodio (10 gramos) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas y luego se enfría y se neutraliza con ácido clorhídrico 6N. El etanol se remueve bajo presión reducida y el residuo se extrae con éter. El extracto se seca ( $MgSO_4$ ) y se concentra para dar el 2-metil-2-(3,5-dimetoxifenil)-5-fenil-3-pentanol en forma de un aceite (52 gramos, 88% de rendimiento).

El pentanol (16 gramos) se recoge en éter (100 ml.) y se hace reaccionar con potasio en polvo (2.5 gramos) en

(200 ml.). Se agrega disulfuro de carbono (equimolar al potasio) y la mezcla se agita durante media hora. Luego se agrega yoduro de metilo (9.0 gramos) y la mezcla de reacción se agita durante 6 horas. La suspensión resultante se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge en etanol (150 ml.), se agrega níquel Raney (25 gramos) y la mezcla se somete a reflujo durante 18 horas. La evaporación del alcohol y la destilación del residuo da el 2-metil-2-(3,5-dimetoxifenil)-5-fenil-3-penteno.

El derivado de penteno se hidrogena catalíticamente de acuerdo con el procedimiento de la Preparación D y el 2-metil-2-(3,5-dimetoxifenil)-5-fenil-3-pentano resultante se desmetila a través del procedimiento de la Preparación C para dar el producto.

#### PREPARACION F

##### 3,5-dibenciloxiacetofenona

Durante un período de 1.5 horas, se agrega metil-litio (531 ml. de una solución 2 molar, 1.06 M) bajo una atmósfera de nitrógeno a una solución de ácido 3,5-dibenciloxibenzoico (175 gramos, 0.532 M) rápidamente agitada, en éter (250 ml.)-tetrahidrofurano (1400 ml.) mantenida a una temperatura de 15°-20°C. Después de agitarse durante un pe

riodo adicional de 0.75 hora a una temperatura de 10°-15°C., se agrega lentamente agua (600 ml.) manteniendo la temperatura de reacción por abajo de 20°C. La capa acuosa se separa y se extrae con éter (3 x 250 ml.). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio (4 x 300 ml.), se secan sobre sulfato de sodio y se concentran bajo vacío para obtener un aceite que cristaliza lentamente en éter isopropílico. El producto crudo se recristaliza en éter-hexano para dar 104.7 gramos (59%) de producto; con punto de fusión de 59°-61°C.

#### PREPARACION G

#### 3-(3,5-dibenciloxifenil)crotonato de Etilo (Reacción de Wittig)

Una mezcla de 3,5-dibenciloxiacetofenona (43.2 gramos, 0.13 moles) y carbetoximetilentrifenilfosforano (90.5 gramos, 0.26 moles), se calienta bajo una atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 170°C., durante 4 horas. La masa fundida clara se enfría a temperatura ambiente, se tritura con éter y el precipitado de óxido de trifenilfosfina se remueve mediante filtración. El filtrado se concentra bajo vacío hasta obtener un residuo oleoso que se cromatografía sobre gel de sílice (1500 gramos) y se eluye con soluciones

de benceno:hexano de concentraciones crecientes de benceno principiando con 40:60 y terminando con benceno al 100%. La concentración de las fracciones apropiadas da un residuo oleoso que se cristaliza en hexano. Rendimiento: 40.2 gramos (77%); con punto de fusión de 73°-75°C.

Análisis: Calculado para  $C_{26}H_{26}O_4$ :

C, 77.58; H, 6.51 %

Encontrado: C, 77.72; H, 6.60 %

En una forma similar, se prepara 3-(3,5-dimetoxifenil)crotonato de etilo a partir de 3,5-dimetoxiacetofenona (51.7 gramos) y carbetoximetilentrifenilfosforano (200 gramos). Rendimiento = 61.8 gramos, 86%, con punto de ebullición de 146°-162°C. a 0.3 mm.

#### PREPARACION H

##### 3-(3,5-Dibenciloxifenil)-1-butanol

Se agrega una solución de 3-(3,5-dibenciloxifenil)-crotonato de etilo (24.1 gramos, 60 mM) en éter (250 ml.) a una mezcla de hidruro de litio y aluminio (3.42 gramos, 90 mM) en éter (250 ml.). Se agrega cloruro de aluminio (0.18 gramo, 1.35 mM) y la mezcla se somete a reflujo durante 12 horas y después se enfría. Después se agregan sucesivamente a la mezcla de reacción agua (3.4 ml.), hidróxido de sodio (3.4 ml. de

6N) y agua (10 ml.). Las sales inorgánicas que se precipitan se filtran y el filtrado después se concentra al vacío para dar el alcohol deseado en la forma de un aceite - 2.4 gramos (98%).

$R_f = 0.25$  [gel de sílice:benceno(18):acetato de etilo(1)].

m/e - 362 ( $m^+$ )

Análisis: Calculado para  $C_{24}H_{26}O_3$ : C, 79.53; H, 7.23 %

Encontrado: C, 79.37; H, 7.11 %

En una forma similar, se reduce el 3-(3,5-dimetoxifenil)crotonato de etilo (60.4 gramos) a 3-(3,5-dimetoxifenil)-butanol (48.0 gramos, 90%).

#### PREPARACION I

##### Tosilato de 3-(3,5-dibenciloxifenil)butilo

Se agrega cloruro de tosilato (11.1 gramos, 58.1 mM) a una solución de 3-(3,5-dibenciloxifenil)-1-butanol (20.7 gramos, 57 mM) en piridina (90 ml.) a una temperatura de  $-45^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de  $-35^{\circ}\text{C}$ . durante 18 horas y después se diluye con ácido clorhídrico 2N frío (1500 ml.) y se extrae con éter (5 x 250 ml.). Los extractos combinados se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio (4 x 250 ml.) y después se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La

concentración del extracto seco produce el producto en la forma de un aceite. Se cristaliza mediante tratamiento con éter-hexano: Rendimiento: 24.63 gramos (84%).

Análisis: Calculado para  $C_{31}H_{32}O_5S$ : C, 72.06; H, 6.24 %

Encontrado: C, 72.05; H, 6.29 %

#### PREPARACION J

##### 3-(3,5-Dibenciloxifenil)-1-fenoxibutano

Una solución de fenol (4.56 gramos, 48.6 mM) en dimetilformamida (40 ml.) se agrega bajo una atmósfera de nitrógeno a una suspensión de hidruro de sodio (2.32 gramos, 48.6 mM de 50% previamente lavado con pentano) en dimetilformamida (70 ml.) a una temperatura de 60°C. La mezcla de reacción se agita durante una hora a una temperatura de 60°-70°C., después de lo cual se agrega una solución de tosilato de 3-(3,5-dibenciloxifenil)butilo (23.93 gramos, 46.3 mM) en dimetilformamida (80 ml.). La mezcla de reacción se agita a una temperatura de 80°C. durante media hora y después se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua fría (2500 ml.) y se extrae con éter (4 x 400 ml.). Los extractos combinados se lavan sucesivamente con ácido clorhídrico 2N frío (2 x 300 ml.) y con una solución de cloruro de sodio, saturada (3 x 300 ml.) y posteriormente se secan ( $Na_2SO_4$ ). La remoción del solvente bajo presión reducida produce el producto en la forma de un

aceite. El residuo oleoso se disuelve en benceno y se filtra a través de gel de sílice (100 gramos). La concentración del filtrado bajo presión reducida da el producto en la forma de un aceite. Rendimiento: 14.86 gramos (73%).

$R_f = 0.7$  (gel de sílice, benceno).

m/e - 438 ( $m^*$ )

Análisis: Calculado para  $C_{30}H_{30}O_3$ : C, 82.16; H, 6.89 %

Encontrado: C, 82.07; H, 6.84 %

#### PREPARACION K

##### 3-(3,5-Dihidroxifenil)-1-fenoxibutano

Una solución de 3-(3,5-dibenciloxifenil)-1-fenoxibutano (14.7 gramos, 133.5 mM) en una mezcla de acetato de etilo (110 ml.), etanol (110 ml.) y ácido clorhídrico concentrado (0.7 ml.) se hidrogena durante 2 horas bajo una presión de 4.218 kg./cm<sup>2</sup> en presencia de paladio sobre carbono al 10% (1.5 gramos). La remoción del catalizador mediante filtración y la concentración del filtrado dan un aceite. El aceite se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (100 gramos) y mediante elución con benceno-acetato de etilo que consiste de 0-10% de acetato de etilo. Las fracciones medias se combinan y se concentran para dar el producto del título: 7.8 gramos (80%), en la forma de un aceite.

$R_f = 0.25$  [gel de sílice, benceno(4), metanol(1)].

m/e - 258 ( $m^+$ )

Análisis: Calculado para  $C_{16}H_{18}O_3$ : C, 74.39; H, 7.02 %

Encontrado: C, 74.13; H, 7.00 %

#### PREPARACION L

##### 1-Bromo-3-(3,5-dimetoxifenil)butano

Se agrega una solución de tribromuro de fósforo (5.7 ml., 0.06 moles) en éter (30 ml.) a una solución de 3-(3,5-dimetoxifenil)-1-butanol (30.0 gramos, 0.143 moles) en éter (20 ml.) a una temperatura de  $-5^{\circ}\text{C}$  a  $-10^{\circ}\text{C}$ ., y la mezcla de reacción se agita a una temperatura de  $-5^{\circ}\text{C}$ . a  $-10^{\circ}\text{C}$ . durante 2.5 horas. Posteriormente se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos adicionales. La mezcla se vierte sobre hielo (200 gramos) y la mezcla resultante se extrae con éter (3 x 50 ml.). Los extractos combinados se lavan con una solución de hidróxido de sodio al 5% (3 x 50 ml.), con una solución saturada de cloruro de sodio (1 x 50 ml.) y se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La remoción del éter y la destilación al vacío del residuo producen el producto del título; 25 gramos (55% de rendimiento); con punto de ebullición de  $125^{\circ}$ - $132^{\circ}\text{C}$ . a 0.4 mm.

PREPARACION M

4-(3,5-Dihidroxifenil)-1-(4-piridil)pentano

Una mezcla de bromuro de 3-(3,5-dimetoxifenil)butiltrifenilfosfonio (19.0 gramos, 35.4 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (50 ml.) se agrega a 4-piridincarboxaldehido (3.79 gramos, 35.4 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml.). La mezcla resultante después se agrega a gotas a una suspensión de hidruro de sodio al 50% (1.87 gramos, 39 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml.) bajo una atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 0°-5°C. Después de que se completa la adición, la mezcla se agita durante una hora a una temperatura de 0°-5°C. y posteriormente se concentra bajo presión reducida. El concentrado se diluye con agua (200 ml.) y después se acidifica con HCl 6N. La solución acuosa de ácido se extrae con benceno (4 x 50 ml.). Después se hace básica y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml.). La evaporación de los extractos combinados después del secado ( $MgSO_4$ ) produce el 4-(3,5-dimetoxifenil)-1-(4-piridil)-1-penteno (7.1 gramos, 70%) en la forma de un aceite.

La hidrogenación catalítica del derivado de penteno así producido de acuerdo con el procedimiento dado en la Preparación D, da el 4-(3,5-dimetoxifenil)-1-(4-piridil)pentano en rendimiento cuantitativo; con punto de fusión de 131°-133°C.

El derivado de pentano así obtenido se desmetila calentando una mezcla del compuesto (7.15 gramos, 25 mmoles) en clorhidrato de piridina (35 gramos) bajo una atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 210°C. durante 8 horas. La mezcla caliente se vierte en agua (40 ml.) y la solución resultante se hace básica con hidróxido de sodio 6N. Se remueven el agua y la piridina mediante destilación al vacío. Se agrega etanol (50 ml.) al residuo y las sales inorgánicas que se precipitan se filtran. El filtrado se concentra al vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (150 gramos) usando como agentes eluyentes benceno/etanol al 5% (4 litros), benceno/etanol al 10% (1 litro), benceno/etanol al 13% (1 litro) y benceno/etanol al 16% (5 litros). El producto se aísla como un sólido vítreo mediante la concentración de las fracciones apropiadas del eluato. Rendimiento = 5.0 gramos (78%).

El bromuro de 3-(3,5-dimetoxifenil)butiltrifenilfosfonio se prepara sometiendo a reflujo una mezcla de 1-bromo-3-(3,5-dimetoxifenil)butano (21.5 gramos, 78.5 mmoles) y trifenilfosfina (20.5 gramos, 78.5 mmoles) en xileno (60 ml.) durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfría posteriormente a temperatura ambiente y se filtra. La torta de filtro se lava con éter y se seca en un vacuodesecador para dar 36.4 gramos, rendimiento de (86%) de producto; con punto de fusión de 190°-200°C.

PREPARACION N

Oxido de 3,5-dimetoxi-alfa-metilestireno



A una solución de metiluro de dimetilsulfoxonio (69.4 mM) en sulfóxido de dimetilo (65 ml.) a temperatura ambiente, se agrega 3,5-dimetoxiacetofenona (10 gramos, 55.5 mM). La mezcla de reacción se agita durante una hora a una temperatura de 25°C., durante media hora a una temperatura de 50°C. y después se enfría. La mezcla se diluye con agua (50 ml.) y se agrega a una mezcla de agua helada (200 ml.)--éter (250 ml.)--éter de petróleo con bajo punto de ebullición (25 ml.). El extracto orgánico se lava dos veces con agua (250 ml.), se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se evapora hasta obtener un aceite. La destilación fraccionaria del aceite produce 8.0 gramos (75%) de óxido de 3,5-dimetoxi-alfa-metilestireno, con punto de ebullición de 93°-97°C., 0.2 mm.

IR (CCl<sub>4</sub>): 2780, 1595, 1196, 1151, 1058 cm<sup>-1</sup>.

UV (etanol al 95%):  $\lambda_{\text{max}}$  - 279 nm (épsilon = 2068).

m/e - 194 (m<sup>+</sup>)

RMP (CDCl<sub>3</sub>) (60 MHz): delta 1.70 (s, CH<sub>3</sub>-), 2.76

(d, J = 6 Hz, , H), 2.95 (d, J = 6 Hz, , H), 3.81

(s, CH<sub>3</sub>O-), 6.41 (t, J = 2 Hz, ArH) y 6.58 (d, J = 2 Hz, ArH).

Análisis: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>: C, 68.02; H, 7.27 %

Encontrado: C, 67.96; H, 7.28 %

PREPARACION O

Eter 2-(3,5-dimetoxifenil)-2-hidroxi-propil-2-feniletílico

Una mezcla de 2-feniletanol seco (30 ml., 251 mM) y metal de sodio (690 mg., 30 mM) se calienta a una temperatura de 110°C. durante 30 minutos. La solución LM resultante de 2-feniletóxido de sodio se enfría a una temperatura de 60°C., se agrega óxido de 3,5-dimetoxi-alfa-metilestireno (2 gramos, 10.3 mM) y la reacción se calienta durante 15 horas a una temperatura de 60°C. La mezcla de reacción se enfría y se agrega a una mezcla de éter y agua. El extracto de éter se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. Se remueve el 2-feniletanol en exceso mediante destilación al vacío (punto de ebullición de ~65°C., 0.1 mm.) dejando un residuo de 3.5 gramos. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice Merck 60 (300 gramos) y se eluye en fracciones de 15 ml. con pentano-éter al 60%. Las fracciones 52-88 rinden 2.9 gramos (98%) de éter 2-(3,5-dimetoxifenil-2-hidroxi-propil-2-feniletílico).

IR (CCl<sub>4</sub>): 3534, 1595, 1202, 1153 cm<sup>-1</sup>.

UV (etanol al 95%):  $\lambda_{\max} = 278$  (épsilon = 1830),  
273 (épsilon = 1860).

m/2 - 316 (m<sup>\*</sup>)

RMP (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz): delta 1.46 (s, CH<sub>3</sub>-), 2.86 (s, OH), 2.86 (t, J = 7Hz, -CH<sub>2</sub>-Ph), 3.53 (s, -CH<sub>2</sub>O), 3.71 (t, J = 7Hz, -CH<sub>2</sub>O), 3.80 (s, OCH<sub>3</sub>), 6.38 (t, J = 2Hz, ArH), 6.61 (d, J = 2Hz, ArH) y 7.23 (s, PhH).

Análisis: Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>: C, 72.12; H, 7.65 %

Encontrado: C, 71.92; H, 7.63 %

#### PREPARACION P

#### Eter 2-(3,5-dimetoxifenil)propil-2-feniletílico

A una solución a 0°C. de éter 2-(3,5-dimetoxifenil)-2-hidroxi-propil-2-feniletílico (550 mg., 1.74 mM) en piridina (2 ml.) se agrega a gotas oxiclóruo de fósforo (477 ml., 5.22 mM). La reacción se deja calentar a una temperatura de 20°C. durante un período de 1.5 horas. Posteriormente se agita durante 1.5 horas a una temperatura de 20°C. y después se agrega a éter (150 ml.) y carbonato de sodio al 15% (100 ml.). La fase orgánica se separa y se lava con carbonato de sodio al 15% (3 x 50 ml.), se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta obtener un aceite. El aceite se disuelve en etanol absoluto (15 ml.), paladio sobre carbono al 10% (100 mg.) se agrega y la mezcla se agita bajo una atmósfera de gas de hidrógeno. Cuando cesa la absorción de hidrógeno (26.5 ml., 20 minutos), la reacción se filtra a través de tierra

diatomácea y el filtrado se evapora hasta obtener un aceite. El aceite se purifica por medio de cromatografía de capa preparatoria sobre placas de gel de sílice, se eluye dos veces con pentano:éter 6:1 para producir 211 mg. (40%) de éter 2-(3,5-dimetoxifenil)propil-2-feniletílico.

IR ( $\text{CCl}_4$ ): 1600, 1205, 1155, 1109  $\text{cm}^{-1}$ .

m/e - 300 ( $\text{m}^+$ )

RMP ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz) delta 1.22 (d, J = 7Hz,  $\text{CH}_3^-$ ), 2.82 (t, J = 7Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), ~2.8 (H-C-Me), ~3.6 ( $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 3.75 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 6.35 (m, ArH) y 7.18 (s, PhH).

#### PREPARACION Q

##### Eter 2-(3,5-dihidroxifenil)propil-2-feniletílico

Una mezcla de éter 2-(3,5-dimetoxifenil)propil-2-feniletílico (195 mg., 0.65 mM), piridina (0.4 ml, 4.96 mM) y clorhidrato de piridina seco (4 gramos, 34.6 mM) se calienta a una temperatura de  $190^\circ\text{C}$ . durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfría y se agrega a una mezcla de agua (100 ml.) y éter (150 ml.). El extracto de éter se lava una vez con agua (50 ml.) y, junto con un segundo extracto de éter, (50 ml.) de la fase acuosa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta obtener un aceite. El aceite se purifica por medio de cromatografía de capa preparatoria sobre

placas de gel de sílice, se eluye seis veces con pentano-éter al 30% para producir 65.8 mg. (37%) de éter 2-(3,5-dihidroxifenil)propil-2-feniletílico.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3559, 3279, 1605, 1147, 1105 cm<sup>-1</sup>.

m/e - 272 (m<sup>+</sup>)

RMP (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz) delta 1.18 (d, J = 7Hz, CH<sub>3</sub>-), 2.80 (t, J = 7Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 2.80 (H-C-Me), 3.4-3.8 (-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-), 6.08 (t, J = 2Hz, ArH), 6.21 (d, J = 2Hz, ArH) y 7.16 (s, PhH).

#### PREPARACION R

##### 4-(3,5-Dihidroxifenil)-1-fenoxipentano

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agrega a gotas durante 1.75 horas una mezcla de 3,5-dibenciloxiacetofenona (50.0 gramos, 0.15 M) en tetrahydrofurano (175 ml.) y bromuro de 3-fenoxipropiltrifenilfosfonio (7.18 gramos, 0.15 M) en sulfóxido de dimetilo (450 ml.) a una suspensión de hidruro de sodio al 50% (7.89 gramos, 0.165 M) (previamente lavado con pentano) en tetrahydrofurano (75 ml.) mantenida a una temperatura de 0°-5°C. Después de agitarse durante 4 horas a una temperatura de 0°-5°C., la reacción se deja calentar a temperatura ambiente y después se agita cuidadosamente en agua helada (2000 ml.), se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, y se extrae con acetato de etilo

(5 x 400 ml.). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio (3 x 300 ml.), se secan sobre sulfato de sodio y se concentran bajo vacío para producir un aceite, el cual se tritura con éter para precipitar el óxido de trifenilfosfina. La filtración, seguida por concentración del filtrado, da un residuo oleoso, el cual se cromatografía sobre gel de sílice (1300 gramos) eluyéndose con benceno-hexano que consiste de 30% a 100% de benceno. De las fracciones medias se aislan 51 gramos (75%) de 4-(3,5-dibenciloxifenil)-1-fenoxipent-1-eno como un aceite;  $R_f = 0.8$  (gel de sílice, 2-benceno:1-hexano); m/e - 450 ( $m^+$ ).

Análisis: Calculado para  $C_{31}H_{30}O_3$ : C, 82.63; H, 6.71 %

Encontrado: C, 82.90; H, 6.69 %

Una solución de 4-(3,5-dibenciloxifenil)-1-fenoxipent-3-eno (51 gramos, 0.113 M) en una mezcla de etanol absoluto (160 ml.), acetato de etilo (160 ml.) y ácido clorhídrico concentrado (0.2 ml.) se hidrogena durante 12 horas bajo una presión de 24.915 kg. de hidrógeno en presencia de Pd/C al 10%. La remoción del catalizador mediante filtración y concentración del filtrado bajo vacío, produce 30.8 gramos (100%) de producto como un aceite viscoso.

Análisis: Calculado para  $C_{17}H_{20}O_3$ : C, 74.97; H, 7.40 %

Encontrado: C, 74.54; H, 7.45 %

PREPARACION S

3-Hidroxi-5-pentilnilina

Se combinan y se calientan en una bomba de acero a una temperatura de 230°C., durante media hora, olivetol (1.8 gramos, 0.01M), cloruro de amonio (2.65 gramos, 0.05M), bisulfito de sodio (5.2 gramos, 0.05M) e hidróxido de amonio (12.5 ml.). Luego se enfría la bomba, el contenido se disuelve en acetato de etilo (350 ml.). Se agrega ácido clorhídrico (300 ml. de 10%), la mezcla se agita y luego se separa la capa orgánica. La extracción se repite dos veces más. La solución ácida acuosa se neutraliza con hidróxido de sodio 6N y luego se extrae con cloroformo (3 x 300 ml.). Los extractos de cloroformo combinados se secan y se concentran. El residuo se recoge en acetato de etilo, se decolora con carbón y se concentra. La adición de hexano al residuo hace que cristalice: 270 mg.; con punto de fusión de 88°-91°C. Cuando se recristaliza en acetato de etilo caliente-hexano (1-1) funde a una temperatura de 95°-96°C.

Análisis Calculado para  $C_{11}H_{17}ON$ :

C, 73.70; H, 9.56; N, 7.81%

Encontrado: C, 73.64; H, 9.62; N, 7.91%

PREPARACION 4

d,l-N-acetil-3-hidroxi-5-(5-fenil-2-pentil)anilina

Una solución de 2.4 gramos (9.5 mmoles) de d,l-3-hidroxi-5-(5-fenil-2-pentil)anilina en 24 ml. de piridina y 24 ml. de anhídrido acético, se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se vierte en 200 ml. de cada uno de lo siguiente: agua y acetato de etilo. Después de agitarse durante 10 minutos, la capa orgánica se separa y se lava sucesivamente con agua (4 x 100 ml.), salmuera (1 x 100 ml.), se seca ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtra y se concentra para dar 3.5 gramos de d,l-N-acetil-3-acetoxi-5-(5-fenil-2-pentil)anilina cruda. Una solución de d,l-N-acetil-3-acetoxi-5-(5-fenil-2-pentil)anilina y 1 gramo de carbonato de potasio en 100 ml. de metanol, se agita a temperatura ambiente durante una hora, se filtra, se concentra y se disuelve en acetato de etilo. La solución orgánica se lava con agua, se seca ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentra hasta obtener un aceite que se cristaliza en hexano para dar 1.5 gramos de d,l-N-acetil-3-hidroxi-5-(5-fenil-2-pentil)-anilina, con punto de fusión de  $128^\circ\text{-}130^\circ\text{C}$ .

m/e - 297 ( $\text{m}^+$ )

NMR en  $\text{CDCl}_3$  (60 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.64 (bs, 1H, -NH), 7.12, 6.58 y 6.45 (bs, 1H variable, -NH), 2.19-

2.78 (m, 3H, Ar-CH y Ar-CH<sub>2</sub>), 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C(=O)-), 1.3-1.78 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.12 (d, 3H, -C-CH<sub>3</sub>).

PREPARACION U

d,l-3-benciloxi-5-(5-fenil-2-pentil)anilina

A una solución agitada de 1.2 gramos de d,l-N-acetil-3-hidroxi-5-(5-fenil-2-pentil)anilina (4.03 mmoles) en 50 ml. de tetrahidrofurano, se agregan 193 mg. de hidruro de sodio al 50% (4.03 mmoles). Después de 30 minutos de agitación, se agregan 1.38 gramos (8.06 mmoles) de alfa-bromotolueno y se continúa agitando durante 16 horas. La mezcla de reacción luego se filtra, se agrega 1 ml. de ácido acético al filtrado, el cual luego se concentra y se cromatografía (sobre gel de sílice, utilizando benceno/éter [2:1] como eluyente) para dar 1.43 gramos de d,l-N-acetil-3-benciloxi-5-(5-fenil-2-pentil)-anilina en forma de un aceite.

m/e - 387 (m<sup>+</sup>)

PMN en  $\tau$  (60 MHz)  $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{H}_2\text{O}}$  (ppm): 7.88 (bs, 1H, N-H), 7.38, 7.20, 6.84, 6.59 (bs, 5H, 6H, 1H, 1H, aromático), 5.0 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-Ar), 2.21-2.98 (m, 3H, Ar-CH y Ar-CH<sub>2</sub>), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C(=O)-N), 1.30-1.69 (m, 4H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.15 (d, 3H, CH<sub>3</sub>-C-Ar).

Una solución de 1.4 gramos de d,l-N-acetil-3-ben-

ciloxi-5-(5-fenil-2-pentil)-anilina, 14 ml. de hidróxido de potasio al 20%, 14 ml. de metanol y 10 ml. de 2-propanol, se calienta a reflujo en un baño de vapor durante 4 días. Después de enfriarse, se agregan agua y acetato de etilo y la mezcla se agita durante 10 minutos. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas se combinan, se secan ( $\text{MgSO}_4$ ), se concentran al vacío y se cromatografían (sobre 35 gramos de gel de sílice, utilizando benceno/éter [3:1] como eluyente) para dar la d,l-3-benciloxi-5-(5-fenil-2-pentil)anilina en forma de un aceite.

n/c - 345 ( $m^+$ )

RMN en  $^1\text{H}$  (60 MHz) delta  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 7.32 (bs, 5H, aromático), 7.13 (bs, 5H, aromático), 6.01-6.33 (m, 3H, aromático), 4.95 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{O}$ ), 3.48 (bs, 2H, variable,  $\text{NH}_2$ ), 2.17-2.88 (m, 3H,  $\text{Ar-CH}$  y  $\text{Ar-CH}_2$ ), 1.32-1.76 (m, 4H,  $(\text{CH}_2)_2$ ), 1.14 (d, 3H,  $-\text{C-CH}_3$ ).

#### PREPARACION I

##### Resinato de d,l-5-fenil-2-pentanol

A una solución agitada de 5-fenil-2-pentanol (482 gramos; 2.94 moles) en tetrahidrofurano (2250 ml.) a una temperatura de  $0^\circ\text{C}$ ., se agrega cloruro de metansulfonilo (300

ml.) a un régimen tal que la temperatura interna no se eleve por encima de 10°C. (tiempo de adición total de 4.5 horas). Después de que se completa la adición, la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se continúa agitando durante otra hora. La mezcla de reacción se filtra y el sobrenadante se concentra hasta obtener un aceite de color amarillo claro (2800 gramos), el cual se disuelve en cloroformo (2 litros) y se lava con agua (4 x 1 litro), salmuera (1 x 1 litro), se trata con carbón (50 gramos), se seca ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), se filtra a través de tierra diatomácea y se concentra hasta obtener un aceite de color anaranjado claro (687 gramos, rendimiento de 95%). Este material es adecuado para usarse sin purificación adicional.

NMR en  $^1\text{H}$  (50 MHz) delta $_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$  (ppm): 7.23 (s, 5H, aromático), 4.53-5.13 (m, 1H, -CH-O-), 2.93 (s, 3H, -O-CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.42-2.93 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 1.50-1.92 (m, 4H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 1.23 (s, 3H, O-CH-C...).

De manera semejante, se preparan los siguientes mesilatos a partir de los alcoholes apropiados:

mesilato de 4-fenilbutanol, en forma de un aceite de color amarillo.

n/e - 223 (m<sup>+</sup>)

NMR en  $^1\text{H}$  (60 MHz) delta $_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$  (ppm): 7.22 (bs, 5H, aromático), 4.03-4.34 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-O-), 3.93 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.40-2.92 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 1.51-1.93 (m, 4H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-).

mesilato de l-2-octanol, en forma de un aceite  
incoloro.

$[\alpha]_D^{25} = -9.695^\circ$  (C = 2.6,  $\text{CHCl}_3$ )

RMN en  $^1\text{H}$  (60 MHz)  $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$  (ppm): 4.79 (bg, 1H,  
-CH-O-), 2.97 (s, 3H, S- $\text{CH}_3$ ), 1.40 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ -CH), 0.87  
(t, 3H,  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ ), 1.0-2.0 (m, 10 H,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ).

mesilato de d-2-octanol.

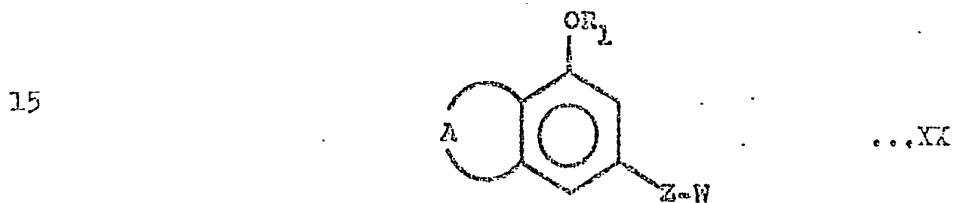
$[\alpha]_D^{25} = +9.238^\circ$  (C = 2.8,  $\text{CHCl}_3$ )

RMN en  $^1\text{H}$ , idéntico a la l-forma.

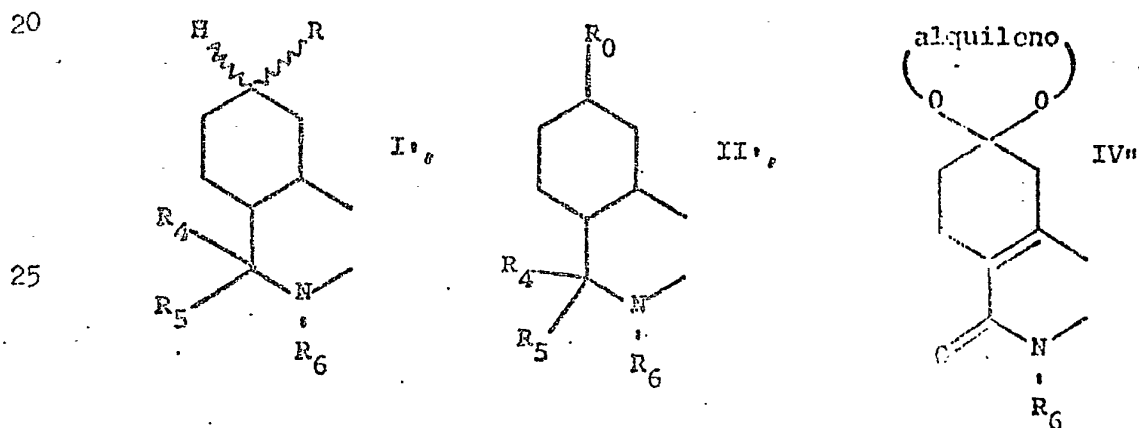
REIVINDICACIONES

5 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:

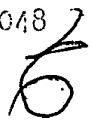
10 1ª.- Un procedimiento para la preparación de  
9-hidroxihexahidrobenczo [c]quinoleínas útiles como agentes  
para el sistema nervioso central y que tienen la fórmula



en donde A es

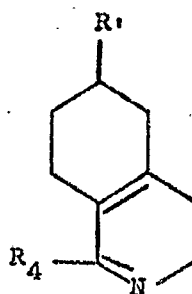


22048



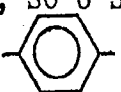
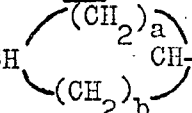
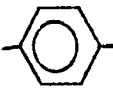
5

6



IV.

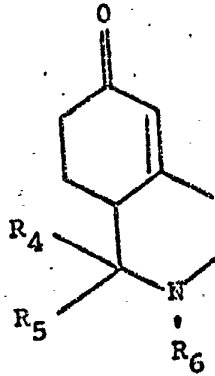
y la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los compuestos en donde A es I' ó II', en donde R es hidróxi, alcanoiloxi que tiene de uno a cinco átomos de carbono o hidroximetilo; R<sub>0</sub> es oxo, metileno o alquilendioxi que tiene de dos a cuatro átomos de carbono; R' es hidróxi; alcanoiloxi que tiene de uno a cinco átomos de carbono; hidroximetilo; oxo, metileno o alquilendioxi que tiene de dos a cuatro átomos de carbono; R<sub>1</sub> es hidrógeno, bencilo, benzoilo, alcanoiloxi que tiene de uno a cinco átomos de carbono o  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}_2\text{R}_3$  en donde p es 0 o un entero de 1 a 4; cada una de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> cuando se toman individualmente es igual o diferente y es hidrógeno o alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono; R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> cuando se toman junto con el nitrógeno al cual están unidas forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, siendo dicho anillo piperidino, pirrolo, pirrolidino, morfolino o N-alquilpiperazino que tiene de uno a cuatro átomos de carbono en el grupo alquilo; R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o  $-(\text{CH}_2)_z-\text{C}_6\text{H}_5$  en donde

z es un entero de 1 a 4; R<sub>5</sub> es hidrógeno, metilo o etilo;  
 -O-alkileno-O- es alquilendioxi que tiene de dos a cuatro  
 átomos de carbono; R<sub>6</sub> es hidrogeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-carbalcoxi  
 que tiene de uno a cuatro átomos de carbono en el grupo  
 5 alcoxi y en donde y es 0 o un entero de 1 a 4, carboben-  
 ciloxi, formilo, alcanilo que tiene de dos a cinco átomos  
 de carbono, alquilo que tiene de uno a seis átomos de car-  
 bono; -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> en donde x es un entero de 1 a 4; o  
 -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>x-1</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Z es alquileno que tiene de uno a nueve  
 10 átomos de carbono; o -(alk<sub>1</sub>)<sub>m</sub>-X-(alk<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en donde cada uno  
 de (alk<sub>1</sub>) y (alk<sub>2</sub>) es igual o diferente y es alquileno  
 que tiene de uno a nueve átomos de carbono, con la con-  
 dición de que la suma de átomos de carbono en (alk<sub>1</sub>) más  
 (alk<sub>2</sub>) no sea mayor de nueve, cada una de m y n es 0 ó 1;  
 15 y X es O, S, SO ó SO<sub>2</sub>; y W es hidrógeno, metilo, piridilo,  
 piperidilo,  W<sub>1</sub> en donde W<sub>1</sub> es hidrógeno, flúor, o  
 cloro o  W<sub>2</sub>-en donde W<sub>2</sub> es hidrógeno o  
 20  W<sub>1</sub>; a es un entero de 1 a 5 y b es 0 o un entero  
 de 1 a 5; con la condición de que la suma de a y b no sea  
 mayor de 5; caracterizado por reducir un compuesto de la  
 fórmula XX en donde A es

25

22048





5

o un derivado acilado del mismo en donde  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  
Z y W son como se definen anteriormente.

10 2a.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
9-HIDROXIEEXAHIDROBENZO[C]QUINOLEINAS.

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

Esta Memoria consta de ciento noventa y dos  
hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid, 27.ABR.1978

P.A.

20

Oscar de Elizaburu  
Por Poder.

25