



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	21	463039	10	A 1
22	FECHA DE PRESENTACION		07.OCT.1977				

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO		4.11.75		EE.UU.
	628.808 parcial				

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			G07D/A61K		452.889

54	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES RACEMICOS DEL ACIDO 3-HIDROXI-METILENO-6,7-DIMETOXI-2-METIL-4-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDRO- 1-QUINOLIN-CARBOXILICO"

71	SOLICITANTE (S)	
	PFIZER INC.	(240927)

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

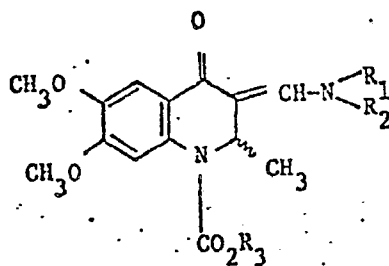
72	INVENTOR (ES)
	Michael Ross Johnson y Jacob John Plattner

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE	
	D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	(P.- 67.152)

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

Un grupo preferido de compuestos de la presente invención son los agentes analgésicos racémicos de la fórmula

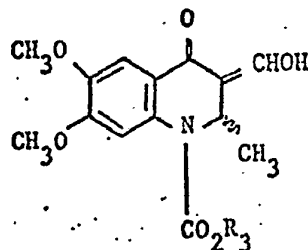


donde R_1 considerado separadamente es hidrógeno o metilo; R_2 considerado separadamente es hidrógeno, alcohol de uno a cinco átomos de carbono, propargilo, fenilo, naftilo, fenilalcoholeno en el que dicho alcoholeno tiene uno a cuatro átomos de carbono, naftilalcoholeno en el que dicho alcoholeno tiene de uno a cuatro átomos de carbono, dimetilaminoalcoholeno en el que dicho alcoholeno tiene de dos a cuatro átomos de carbono, ó 2-etilo monosustituido en el que dicho sustituyente es fenoxi o metoxi; R_1 y

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

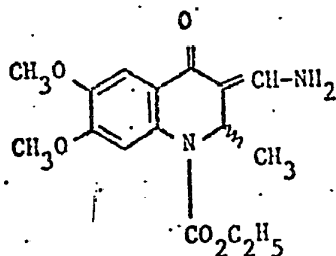
10 Especialmente preferidos dentro de este
 grupo de compuestos son aquéllos en los que R_1 es hidró-
 geno y R_3 es alcoholo de uno a cinco átomos de carbono,
 aquéllos en los que R_1 es hidrógeno y R_3 es bencilo y
 aquéllos en los que R_1 es metilo y R_3 es alcoholo de uno
 a cinco átomos de carbono.

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



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

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



1

5

10

15

20

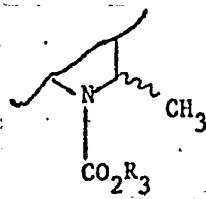
25

30

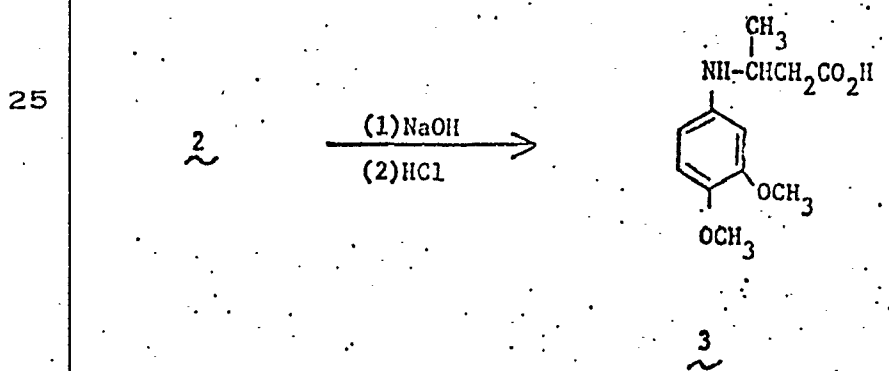
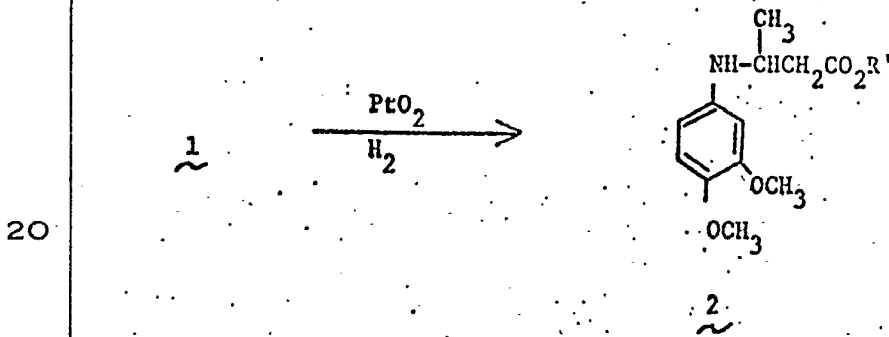
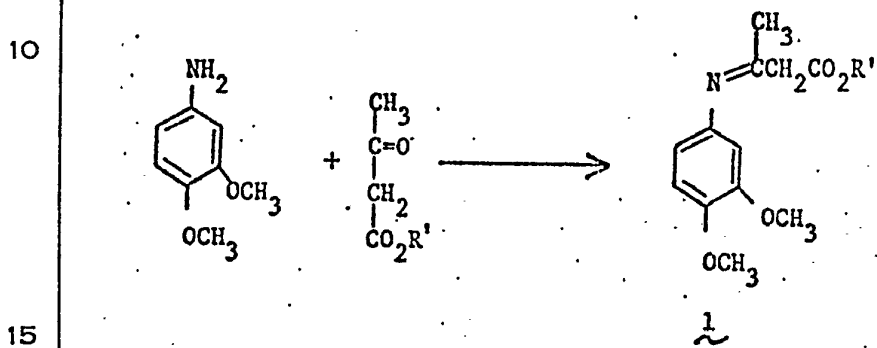
Como será reconocido por los expertos en la técnica, los agentes analgésicos del primer grupo preferido y los compuestos intermedios útiles que conducen a la síntesis de los mismos en el segundo grupo preferido poseen un átomo de carbono asimétrico en la posición 2, y pueden existir en dos formas. Estas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

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

1 .sustituyente metilo de la posición 2 se representa como



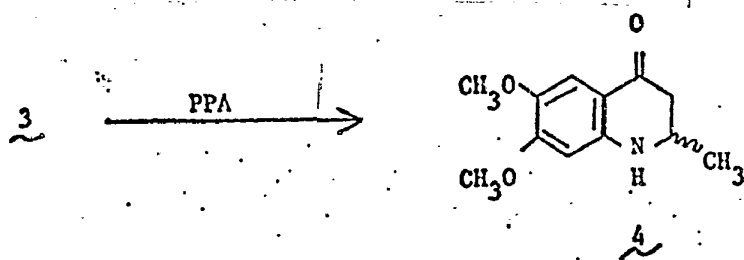
De acuerdo con el procedimiento empleado para sintetizar los compuestos de la presente invención, es ilustrativo el esquema siguiente:



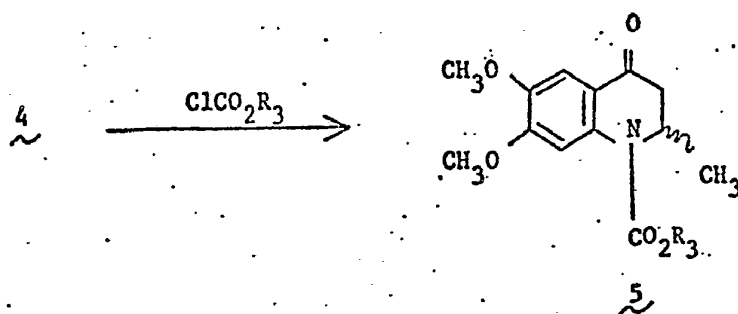
(continúa)

1

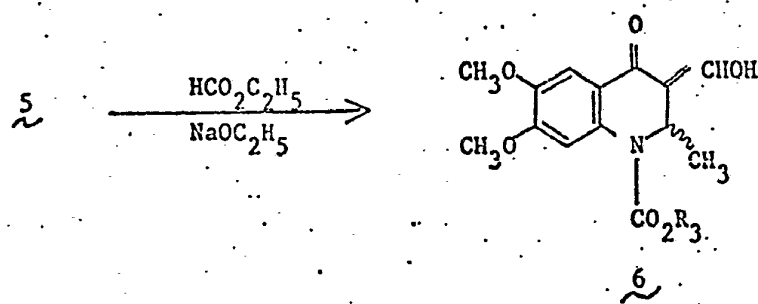
5



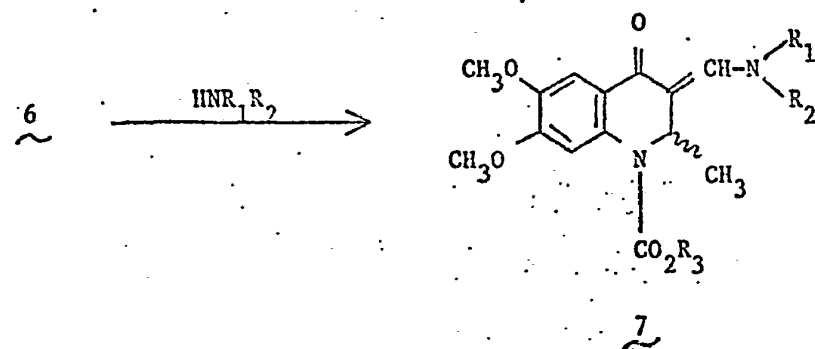
10



15



20



25

30

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

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

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

1 de sulfato magnésico, y concentración a presión reducida.

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

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

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

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

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

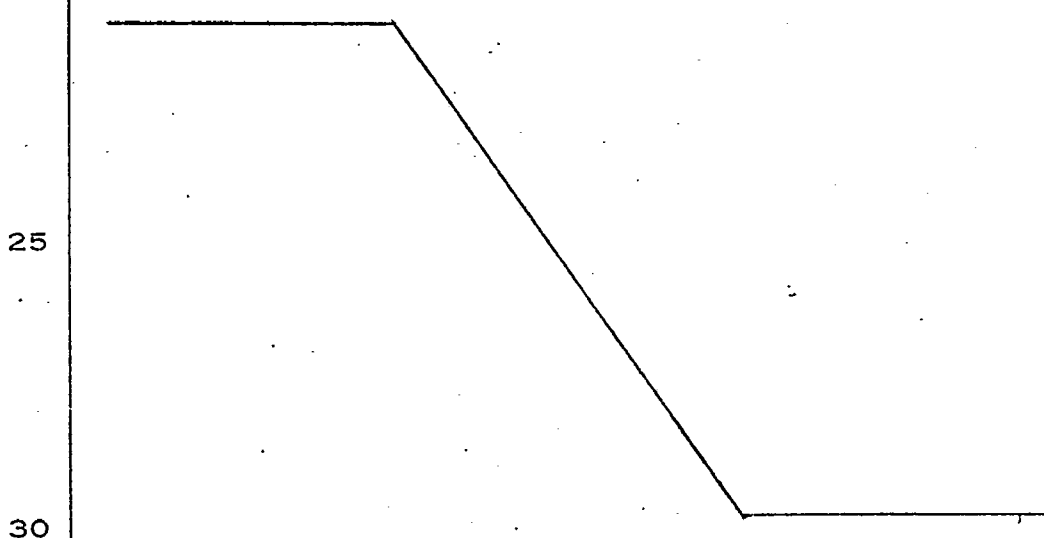
La síntesis de los agentes analgésicos ra-
20 cémicos de la estructura 7 se efectúa mediante la reac-
ción de 6 con la amina requerida. Experimentalmente,
se emplean cantidades esencialmente equimolares de las sus-
tancias reaccionantes, con la añadidura de un exceso que
puede ser de hasta diez veces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

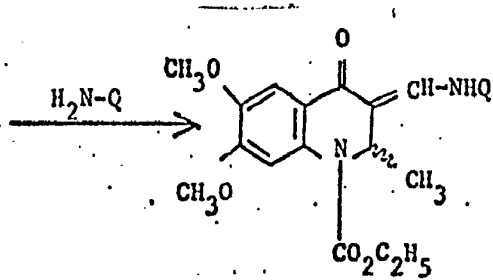
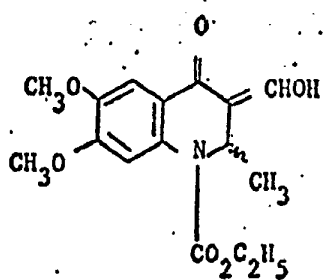
1 emplea acetato amónico, la temperatura de reflujo del benceno o el etanol es la temperatura de reacción, requiriéndose tiempos de reacción más cortos, de 15-60 minutos.

5 Los productos de la reacción de síntesis final se aíslan por separación del disolvente y cristalización del residuo en algún disolvente apropiado. En aquellos casos en que el producto final está ligeramente contaminado con el reactivo ζ de partida, el residuo se reparte entre una base diluida y un disolvente inmiscible en
10 agua tal como cloroformo; solubilizando la base el material de partida y acumulándose el producto en el disolvente no acuoso. El producto residual, que queda después de la separación del disolvente no acuoso, se purifica por medios convencionales.

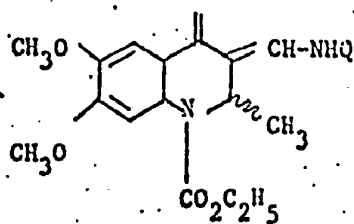
15 Un aspecto adicional de la presente invención es el agente analgésico de estructura η donde R_1 y R_2 son hidrógeno y R_3 es etilo y donde aquél es el enantiómero d(+), o enantiómero dextrorrotatorio.

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

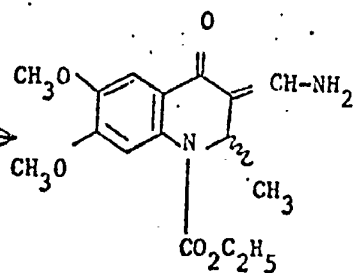
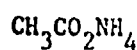




7



diastereoisómero simple



25

30

En la primera etapa del esquema arriba representado, el compuesto de hidroximetileno de fórmula 6 se trata con uno de los isómeros ópticos de una amina de la fórmula NH_2Q , la cual tiene un centro asimétrico resuelto en el grupo Q. Esta reacción produce un compuesto de la fórmula 7, como mezcla de dos diastereoisómeros. Estos diastereoisómeros se separan después de forma convencional, p. ej. por cristalización fraccionada o por cromatografía. Puede utilizarse una gran diversidad de aminas de la fórmula NH_2Q , y los expertos en la técnica se darán cuenta de que se seleccionará una amina particular tal que proporcione la mayor diferencia posible en propiedades físicas, esto es, solubilidad y/o polaridad, en los dos diastereoisómeros de la fórmula 7. Para los fines de la presente invención, una amina particularmente conveniente es la l-(l-naftil)etilamina. Como se ha expuesto previamente, la reacción del compuesto de hidroximetileno de la fórmula 6 con la amina de la fórmula NH_2Q se lleva a cabo usualmente poniendo en contacto cantidades equimolares de los dos reactivos en un disolvente orgánico inerte en la reacción, tal como benceno, aproximadamente a la temperatura ambiente, durante varias horas, p. ej. durante la noche. La separación del disolvente por evaporación proporciona después el producto.

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

1 bio de amina, y produce el compuesto de fórmula 7 donde
R₁ y R₂ = H y R₃ = C₂H₅ en los enantiómeros dextrorrotato-
torio y levorrotatorio.

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

10 Como se ha mencionado previamente, los com-
puestos de 3-aminometileno de la presente invención en los
que R₂ es dimetilaminoalcoholeno pueden formar sales de
adición de ácido. Dichos compuestos básicos se convierten
en sus sales de adición de ácido por interacción de la base
15 con un ácido en un medio acuoso o no acuoso. De un modo
similar, el tratamiento de las sales de adición de ácido
con una cantidad equivalente de una solución acuosa de ba-
se, p. ej. hidróxidos de metal alcalino, carbonatos de me-
tal alcalino y bicarbonatos de metal alcalino o con una
cantidad equivalente de un catión metálico que forme un pre-
20 cipitado insoluble con el anión del ácido, dá como resul-
tado la regeneración de la forma de base libre. Las bases
así regeneradas se pueden reconvertir en la misma sal de
adición de ácido o en una diferente.

25 En la utilización de la actividad quimiote-
rapéutica de aquellos compuestos de la presente invención
en los que R₂ es dimetilaminoalcoholeno, se prefiere, por
supuesto, utilizar sales farmacéuticamente aceptables.
Aunque la insolubilidad en agua, la toxicidad elevada, o
la falta de naturaleza cristalina pueden hacer que algunas
30 especies particulares de sal resulten inadecuadas o menos

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

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

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

30 Cuando se prepararon los enantiómeros

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

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

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

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

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

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

1 . los compuestos de la presente invención tienen una activi-
dad comparable con la de este patrón en el ensayo de prue-
ba, dosis similares a las anteriores proporcionarán res-
puestas comparables en los seres humanos.

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

20 Teniendo plenamente en cuenta los facto-
res que anteceden, se considera que una dosis diaria de
los compuestos de la presente invención en los seres huma-
nos de aproximadamente 50 a 1500 mg, con un intervalo pre-
ferido de 50 a 500 mg, aliviará el dolor eficazmente. Es-
tos valores son ilustrativos, y pueden existir, por supues-
25 to, casos individuales en los que sean convenientes inter-
valos de dosificación mayores o menores.

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

1 o alcance de aquélla.

EJEMPLO I

5 Ester etílico del ácido β -aminometilen-6,7-dimetoxi-2-me-
til-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico

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

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

20 Análisis: Calculado para $C_{14}H_{19}NO_4$: C, 63,38; H 7,22;
N, 5,28

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

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

25 Una mezcla de 30,0 g del producto del
Ejemplo 1-A (p.f. 59-60°), y 2,0 g de óxido de platino en
250 ml de ácido acético se hidrogena en un aparato de sa-
cudidas Paar a 3,52 kg/cm²; la reducción se completa en
1 hora. Se filtra la mezcla y se concentra a presión re-
ducida para dar un aceite ámbar que se disuelve en clorofor-
mo y se lava con solución de bicarbonato sódico y cloruro
30 sódico saturado. La capa orgánica se seca sobre sulfato

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

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

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

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

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

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

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

lido amarillo pálido, p.f. 150-151°.

Análisis: Calculado para $C_{12}H_{15}O_3N$: C, 65,14; H, 6,83;
N, 6,33

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

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

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

25 Análisis: Calculado para $C_{15}H_{19}NO_5$: C, 61,42; H, 6,53;
N, 4,78

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EJEMPLO 2

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

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

P. de f. 155-156°C.

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

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

EJEMPLO 3

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

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

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

Picos de absorción en ultravioleta:

λ máx (m μ) 258, 277 y 377.

EJEMPLO 4

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

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

1 -quinolin-carboxílico.

EJEMPLO 5

5 Ester etílico del ácido 3-propargilaminometilen-6,7-dime-
toxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxí-
lico

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

Picos de absorción en ultravioleta:

20 λ máx (m μ) 258, 278 y 374.

EJEMPLO 6

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

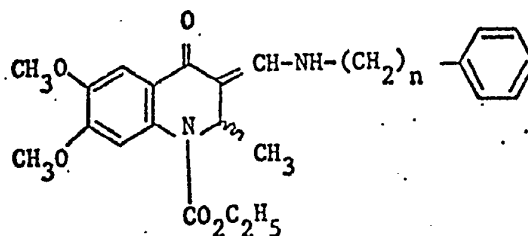
25 Partiendo de 3,2 g de éster etílico del
ácido 3-hidroximetilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-
-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico y 1,0 g de anilina en
30 ml de benceno y empleando los procedimientos de reacción
del Ejemplo 5 se obtienen 3,2 g del producto deseado en for-
30 ma de un aceite amarillo.

Picos de absorción en ultravioleta:

λ máx (m μ) 242, 363, 287 y 403.

EJEMPLO 7

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



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

* Aceite amarillo; picos de absorción en ultravioleta:
 λ máx (m μ) 258, 277 y 376.

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

EJEMPLO 8

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

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

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

EJEMPLO 9

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

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

1 .sal clorhidrato en forma de un sólido higroscópico.

Picos de absorción en ultravioleta: λ máx
(mp) 258, 278 y 374.

EJEMPLO 10

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

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

Picos de absorción en ultravioleta: λ máx
(mp) 258, 277 y 375.

EJEMPLO 11

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

Picos de absorción en ultravioleta: λ máx
(mp) 258, 277 y 376.

La base libre (470 mg) generada por tratamien-
to de una solución acuosa de la sal clorhidrato con solu-
30 ción 1N de hidróxido sódico seguido por extracción con cl₂O

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

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

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

EJEMPLO 12

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

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

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

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

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

5 EJEMPLO 13

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

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

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

EJEMPLO 14

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

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

1 . aceite amarillo.

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

EJEMPLO 15

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

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

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

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

EJEMPLO 16

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

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

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

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

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

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

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

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

Se añade 6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-carboxilato de metilo (13,8 g) en 140 ml de benceno que contiene 19 ml de formiato de etilo, a etóxido de sodio recientemente preparado a partir de 4,8 g de hidruro de sodio y 6 ml de etanol, en un período de 45 minutos. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 4 horas, se vierte la mezcla de reacción sobre 250 ml de agua de hielo. Se retiene la capa acuosa y se lava la capa orgánica con hidróxido sódico acuoso 1N. Se combinan los lavados con los extractos acuosos y se lavan en contracorriente con benceno. La capa acuosa se acidifica luego con ácido clorhídrico 1.2N y se extrae con cloroformo. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío hasta sequedad. El residuo se emplea en reacciones subsiguientes sin purificación adicional.

EJEMPLO 17

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EJEMPLO 18

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

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

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

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

30

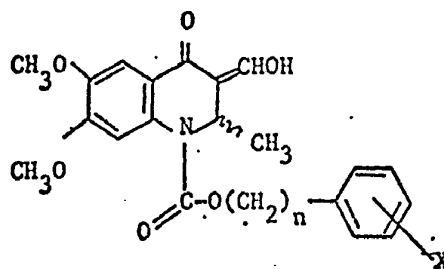
1 Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos
 1-E, 16-B y 17-B, 9,5 g de 6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-
 -1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-carboxilato de bencilo,
 10,95 ml de formiato de etilo y etóxido de sodio prepa-
 5 rado a partir de 2,57 g de hidruro de sodio y 3,23 ml
 de etanol en 120 ml de benceno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

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

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

EJEMPLO 19

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



1 Ejemplo 19 (continuación)

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

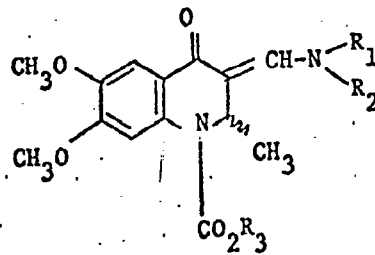
25

EJEMPLO 20

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

30

1 Ejemplo 20 (continuación)



10

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	
H-	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	
H-	CH ≡ CCH ₂ -	CH ₃ -	
CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	
CH ₃ -	C ₆ H ₅	CH ₃ -	
CH ₃ -	C ₆ H ₅ O(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -	
CH ₃ -	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -	
15	CH ₃ -	CH ₃ (CH ₂) ₄ -	C ₂ H ₅ -
CH ₃	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	C ₂ H ₅ -	
	-(CH ₂) ₅ -	CH ₃ -	
CH ₃ -	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₄ -	C ₂ H ₅ -	
CH ₃ -	α-C ₁₀ H ₇ (CH ₂) ₂ -	C ₂ H ₅ -	
20	CH ₃ -	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ -	C ₂ H ₅ -
CH ₃ -	i-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅ -	
CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	
H-	n-C ₄ H ₉ -	n-C ₃ H ₇ -	
CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	n-C ₃ H ₇ -	
25	H-	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ -	n-C ₃ H ₇ -
H-	C ₆ H ₅ CH ₂ -	n-C ₃ H ₇ -	
CH ₃ -	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₃ -	n-C ₃ H ₇ -	
H-	H-	i-C ₃ H ₇ -	
	-(CH ₂) ₅ -	i-C ₃ H ₇ -	
30	H-	n-C ₅ H ₁₁ -	i-C ₃ H ₇ -

(continúa)

Ejemplo 20 (continuación)

	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
	CH ₃ -	C ₆ H ₅ O(CH ₂) ₂ -	i-C ₃ H ₇ -
5	H-	β-C ₁₀ H ₇ CH ₂ -	i-C ₃ H ₇ -
	H-	H-	n-C ₄ H ₉ -
	CH ₃ -	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	n-C ₄ H ₉ -
		-(CH ₂) ₄ -	n-C ₄ H ₉ -
	CH ₃ -	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₄ -	n-C ₄ H ₉ -
10	H-	C ₆ H ₅ -	n-C ₄ H ₉ -
	H-	CH ≡ CCH ₂ -	n-C ₄ H ₉ -
	H-	H-	n-C ₅ H ₁₁ -
	H-	α-C ₁₀ H ₇ -	n-C ₅ H ₁₁ -
	CH ₃ -	CH ≡ CCH ₂ -	n-C ₅ H ₁₁ -
15	CH ₃ -	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	n-C ₅ H ₁₁ -
	H-	H-	i-C ₅ H ₁₁ -
	CH ₃ -	H-	i-C ₅ H ₁₁ -
	CH ₃ -	CH ₃ -	i-C ₅ H ₁₁ -
		-(CH ₂) ₅ -	i-C ₅ H ₁₁ -
20		-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	i-C ₅ H ₁₁ -

EJEMPLO 21Ester bencílico del ácido 3-aminometilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico

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

30 residuo se toma en 200 ml de cloroformo. La solución cló-

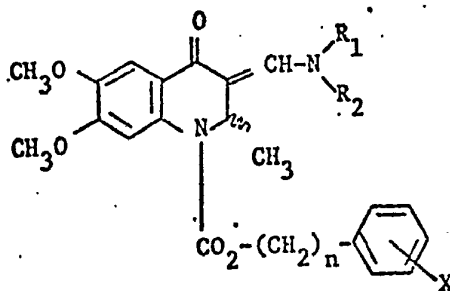
1 rofórmica se lava luego sucesivamente con agua (1 x 100 ml),
 hidróxido sódico acuoso 1N (2 x 100 ml) y salmuera (1 x 100
 ml), se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a se-
 5 quedad. El aceite residual se cristaliza en acetato de
 etilo, 3,34 g, p.f. 143-149,5°C, y 1,3 g recristalizados
 en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

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

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

EJEMPLO 22

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



25

<u>n</u>	<u>X</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
0	2-F-	H-	CH ₃ -
0	2-F-	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -
0	4-Cl-	H-	H-

30 (continúa)

1 Tabla 22 (continuación)

	<u>n</u>	<u>X</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
	0	4-Cl-	H-	C ₆ H ₅ -
5	0	2-CH ₃ -	H-	C ₆ H ₅ -
	0	2-CH ₃ -	H-	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ -
	0	4-CH ₃ -	H-	C ₆ H ₅ O(CH ₂) ₂ -
	0	4-CH ₃ -	CH ₃ -	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ -
	0	4-CH ₃ O-	CH ₃ -	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -
10	0	4-CH ₃ O-	H-	H-
	0	3-CH ₃ O-	H-	H-
	0	3-CH ₃ O-	H-	α-C ₁₀ H ₇ CH ₂ -
	0	4-F-	H-	CH ≡ CCH ₂ -
	0	4-F-	CH ₃ -	CH ≡ CCH ₂ -
15	0	3-Cl-	-(CH ₂) ₅ -	
	0	4-F-	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	
	0	3-CF ₃ -	-(CH ₂) ₄ -	
	1	2-F-	H-	H-
	1	2-F-	CH ₃ -	CH ₃ (CH ₂) ₄ -
20	1	3-F-	-(CH ₂) ₅ -	
	1	3-F-	CH ₃ -	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -
	1	4-F-	H-	H-
	1	4-F-	-(CH ₂) ₄ -	
	1	2-Cl-	CH ₃ -	C ₆ H ₅ O(CH ₂) ₂ -
25	1	4-Cl-	CH ₃ -	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ -
	1	3-CH ₃ -	CH ₃ -	i-C ₃ H ₇ -
	1	3-CH ₃ -	H-	β-C ₁₀ H ₇ CH ₂ -
	1	4-CH ₃ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -
	1	2-CH ₃ O-	CH ₃ -	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ -

(continúa)

Tabla 22 (continuación)

<u>n</u>	<u>X</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
1	4-CH ₃ O	H-	CH ≡ CCH ₂ -
1	4-CH ₃ O-	-(CH ₂) ₅ -	
1	2-CF ₃ -	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	
1	4-CF ₃ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -

Ejemplo 23

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

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

Una mezcla de 6,4 g de éster etílico del ácido 3-hidroximetilen-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico racémico del Ejemplo 1-F y 3,2 g de d-l-(1-naftil)etilamina en 60 ml de benceno se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se separa el disolvente por evaporación a vacío, y se redissuelve el residuo en 250 ml de cloroformo. La solución cloroformica se lava con 150 ml de hidróxido sódico 1N, y después de ello la fase orgánica seca se concentra a sequedad bajo vacío. Esto proporciona 9,3 g de éster etílico del ácido 3-[N-(1-[1-naftil etil)aminometilen]-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico como una mezcla de dos diastereómeros, $[\alpha]_D^{25} = -364,17^\circ$ (solución al 1% en CHCl₃).

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

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

15 Se reúnen las fracciones 1-5, dando 290 mg del
diastereoisómero más polar de la mezcla de diastereoisó-
meros arriba indicada. El diastereoisómero tiene $[\alpha]_D^{25} =$
-247,1° (al 1% en CHCl₃).

20 Se reúnen las fracciones 14 y 15, dando 250 mg
del diastereoisómero menos polar de la mezcla de diastereo-
isómeros arriba indicada. Dicho diastereoisómero tiene
 $[\alpha]_D^{25} = -407,2°$ (al 1% en CHCl₃).

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

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

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

1 hidro-1-quinolin-carboxílico con d-1-(1-naftil)etilamina
(Ejemplo 23-A), en 40 ml de etanol, se añaden 50 g de
acetato amónico, y la mezcla de reacción se calienta a
reflujo. Después de 20 minutos de reflujo y después de
5 45 minutos de reflujo, se añaden cantidades adicionales
de 25 g de acetato amónico. La mezcla de reacción se ca-
lienta a reflujo durante un total de 6 horas, y luego se
enfria a 25°C y se vierte en 1000 ml de acetato de etilo.
La solución en acetato de etilo se lava sucesivamente con
10 agua y bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico
(MgSO₄), y se concentra a vacío para dar 1,55 g de produc-
to bruto en forma de un aceite viscoso. El producto bruto
se purifica por cromatografía en columna utilizando gel de
sílice como adsorbente y mezcla benceno-acetato de etilo
15 6:4 como eluyente, seguida por recristalización en cloro-
formo-hexano, dando 440 mg de un material de p.f. 70-120°C.
Una recristalización ulterior dió 290 mg, p.f. 92-95°C,
 $[\alpha]_D^{25} = +97,62$ (al 0,25% en CHCl₃).

20 Análisis: Calculado para C₁₆H₂₀N₂O₅: C, 60,0; H, 6,3;
N, 8,8

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

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

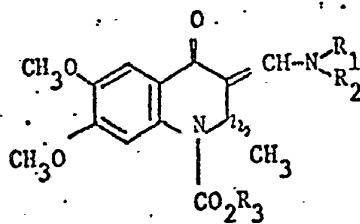
25 EJEMPLO 24

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

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

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

15



20

25

30

Compuesto	Evaluación del Salto (ma) ¹			
	0,5 horas	2,0 horas	4,0 horas	5
\underline{dl} R ₁ =H; R ₂ =H; R ₃ =C ₂ H ₅ ⁻	1,64	1,64	1,58	
\underline{dl} R ₁ =H; R ₂ =H; R ₃ =C ₆ H ₅ CH ₂ ⁻	1,47	2,37	1,80	
\underline{dl} R ₁ =H; R ₂ =CH ₃ ; R ₃ =C ₂ H ₅ ⁻	1,36	1,69	---	
\underline{dl} R ₁ =CH ₃ ; R ₂ =CH ₃ ; R ₃ =C ₂ H ₅	1,41	1,10	---	
\underline{dl} R ₁ =H; R ₂ =i-C ₃ H ₇ ; R ₃ =C ₂ H ₅	1,31	1,25	---	
\underline{dl} R ₁ =H; R ₂ =C ₆ H ₅ CH ₂ ; R ₃ =C ₂ H ₅	1,58	1,41	---	
\underline{dl} R ₁ =H; R ₂ =CH ₃ ≡ CCH ₂ ⁻ ; R ₃ =C ₂ H ₅	1,26	1,31	---	
\underline{dl} R ₁ , R ₂ = -(CH ₂) ₄ ⁻ ; R ₃ =C ₂ H ₅	1,0	0,94	---	
\underline{dl} R ₁ =H; R ₂ =C ₆ H ₅ ; R ₃ =C ₂ H ₅	0,94	1,15	---	
\underline{dl} R ₁ =H; R ₂ =(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ ⁻ ; R ₃ =C ₂ H ₅	1,15	1,05	---	
\underline{dl} R ₁ =H; R ₂ =CH ₃ O(CH ₂) ₂ ⁻ ; R ₃ =C ₂ H ₅	1,91	1,58	---	
\underline{d} R ₁ , R ₂ =H; R ₃ =C ₂ H ₅	1,53 ³	1,42	1,15	
Sulfato de codeína ²	0,94	0,99	0,89	

¹miliamperios

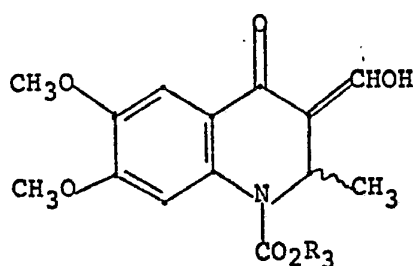
²tiempos: 0,75 horas, 3,0 horas y 5,0 horas.

³ dosis: 32 mg/kg.

REIVINDICACIONES

1
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.- Procedimiento para la preparación de ésteres racémicos del ácido 3-hidroxi-metileno-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolin-carboxílico de la fórmula



20
25
y sus enantiómeros resueltos, en la que R_3 es alcoholo que tiene de uno a cinco átomos de carbono, fenilo, bencilo o bencilo monosustituido o fenilo monosustituido en el que dicho sustituyente es fluoro, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo; que comprende tratar el 6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-carboxilato de alcoholo, fenilo o bencilo apropiado con un formiato de alcoholo y un alcóxido para formar el compuesto de la estructura 6.

30
2ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, que comprende acilar la 6,7-dimetoxi-2-metil-

1 -4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoleina para formar el 6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-carboxilato de alcoholilo, fenilo o bencilo deseado.

5 3ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª, que comprende ciclisar el ácido 3-[3,4-dimetoxi]anilino]butanoico para formar la 6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoleina.

10 4ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, que comprende someter un 3-[(3,4-dimetoxi)anilino]butanoato de alcoholilo a hidrólisis alcalina para formar el ácido 3-[(3,4-dimetoxi)anilino]butanoico.

5ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4ª, que comprende hidrogenar un 3-[(3,4-dimetoxi)anilino]-2-butenato de alcoholilo para formar un botanoato.

15 6ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5ª, que comprende condensar un acetoacetato de alcoholilo con 3,4-dimetoxianilina para formar un 3-[(3,4-dimetoxi)anilino]-2-butenato de alcoholilo.

20 7ª.- Procedimiento para la preparación de ésteres racémicos del ácido 3-hidroxi-metileno-6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-quinolin-carboxílico.

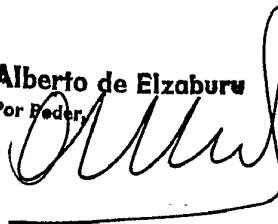
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 07.OCT.1977

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Feder.



30